

КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
Химический институт им. А.М. Бутлерова  
Кафедра неорганической химии

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ  
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ЛЕКЦИОННОГО КУРСА

**«СОВРЕМЕННАЯ НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
И ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»**

Казань 2024

УДК 546(075.8)  
ББК 24.1  
Н47

*Печатается по решению учебно-методической комиссии  
Химического института им. А.М.Бутлерова  
протокол № 3 от 19 октября 2023 г.*

*Составители:*

Н.А.Улахович, М.П.Кутырева, Э.П.Медянцева, К.А.Игнатьева,  
А.А.Ханнанов

*Рецензенты:*

кандидат химических наук, доцент Е.В.Гусева,  
кандидат химических наук, доцент А.Р.Гарифзянов

**Некоторые аспекты современной неорганической химии:**  
**Н47** учебное пособие для лекционного курса «Современная неорганическая химия и химическая безопасность» / Н.А. Улахович, М.П. Кутырева, Э.П. Медянцева, К.А. Игнатьева, А.А. Ханнанов. – Казань: Редакционно-издательский центр «Школа», 2024. – 108 с.

**ISBN 978-5-00245-115-9**

Учебное пособие предназначено для студентов пятого курса Химического института им. А.М. Бутлерова для углубленного изучения отдельных разделов лекционного курса «Современная неорганическая химия и химическая безопасность». Освещены предыстория периодического закона и его развитие на протяжении 150 лет после открытия. Особое внимание уделено современной периодической системе химических элементов Д. И. Менделеева. Рассмотрена роль металлов в функционировании биологических систем на молекулярном уровне. Приведены типы и структуры металлопорфиринов, металлоферментов и корриноидов.

УДК 546(075.8)  
ББК 24.1

**ISBN 978-5-00245-115-9**

© Улахович Н.А., Кутырева М.П., Медянцева Э.П.,  
Игнатьева К.А., Ханнанов А.А., 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	5
1. Периодическая система химических элементов Д.И.Менделеева .....	6
1.1. Эволюция создания периодической системы .....	6
1.2. Современная периодическая система химических элементов.	13
1.3. Есть ли предел таблицы химических элементов .....	15
2. Проблемы использования гелия-3 .....	21
2.1. Гелий и его изотопы .....	21
2.2. Перспективы ядерного синтеза с участием гелия-3 .....	22
3. Биологическая неорганическая химия .....	24
3.1. Основные понятия бионеорганической химии. Классификация ионов металлов .....	25
3.2. Важнейшие биохимические молекулы как лиганды .....	26
3.3. Металлоферменты и многоцентровые ферменты .....	29
3.3.1. Общие сведения о металлоферментах .....	29
3.3.2. Типы взаимодействия фермента с ионом металла и лигандом .....	33
3.3.3. Ингибирующее действие некоторых металлов .....	37
3.3.4. Каталитическая активность и свойства иммобилизованных ферментов в присутствии ионов металлов .....	42
3.3.5. Активирующее влияние катионов металлов .....	43
3.3.6. Двойственность характера действия ионов металлов в зависимости от их концентрации .....	46
3.4. Ионофоры. Структура и механизм функционирования .....	49
3.4.1. Общие представления. Классификация .....	49
3.4.2. Механизм переноса ионов с участием ионофоров .....	53
3.4.3. Синтетические ионофоры .....	54
3.4.4. Биологические свойства ионофоров .....	56
3.5. Щелочные и щелочноземельные металлы в живых организмах .....	58
3.5.1. Ионный натрий-калиевый насос .....	58
3.5.2. Роль магния и кальция в функционировании биологических систем .....	60
3.6. Биологически активные d-металлы и их соединения .....	62
3.6.1. Роль марганца в ферментативном катализе и в организме ....	62
3.6.2. Комплексы d-металлов с порфиринами и	

порфириноподобными веществами .....	65
3.6.3. Взаимодействие железа с другими простетическими группами .....	74
3.6.4. Медь. Медьсодержащие оксидазы .....	79
3.6.5. Роль цинка в организме.....	81
3.6.6. Биохимические функции молибдена .....	83
3.7.    Взаимодействие ДНК с ионами тяжелых металлов .....	88
3.7.1. Ионы металлов и репликация .....	90
3.7.2. Ионы металлов и транскрипция .....	91
3.7.3. Ионы металлов и трансляция .....	93
3.7.4. Комплексы металлов, обладающие противоопухолевой активностью .....	94
Список сокращений .....	100
Список рекомендуемой литературы .....	101
Краткий словарь терминов .....	102

## ВВЕДЕНИЕ

Периодический закон и периодическая система - это основа всех современных химических исследований и в первую очередь в области неорганической химии. Не удивительно, что до сих пор продолжаются попытки более глубокого философского осмысления периодической системы для развития химии. До Д.И.Менделеева ни одна из попыток не привела к созданию системы отражающей взаимосвязь химических элементов и выявляющей природу их сходства и различия.

На основе периодического закона и таблицы Д.И.Менделеева были предсказаны и открыты благородные газы. И сейчас этот закон служит ориентиром для искусственного получения химических элементов, включая трансфермиевые. Открытие Д.И.Менделеева стимулировало поиск причин взаимосвязи элементов, способствовало выявлению структуры атома и развитию учения о строении атома, позволило вскрыть физический смысл периодического закона и объяснить расположение элементов в периодической системе.

В связи с повышением интереса к наукам о жизни в настоящее время все большее значение приобретают исследования в области биологической неорганической (бионеорганической) химии. Одиннадцать элементов периодической системы необходимы для существования всех форм жизни; тринадцать элементов являются важнейшими для жизнедеятельности большинства живых организмов. Еще семь элементов используются некоторыми организмами нашей планеты.

Бионеорганическая химия – сравнительно молодая область химической науки. Как отметил один из основоположников этого направления Р.Уильямс, бионеорганическая химия с момента своего возникновения (середина XX века) некоторое время была похожа на классическую неорганическую химию до открытия периодического закона. Действительно, несмотря на обширный накопленный материал о роли химических элементов в биосфере, механизмы действия многих соединений на живые системы до конца не были выяснены. В то же время об актуальности исследований в этом направлении свидетельствует тот факт, что большинство Нобелевских премий по химии в последнее двадцатилетие присуждалось авторам работ, связанных с биологическими процессами.

И это не случайно. Благодаря прогрессу биологической неорганической химии сейчас уже известна структурная организация многих систем, которые природа в результате эволюции приспособила для различных функций. Более того, в настоящее время объяснено большое число взаимодействий между структурой биологически

активного соединения и функцией организма. Выявлены лежащие в их основе закономерности электронного строения, механизмов и генетических факторов. Возникновение бионеорганической химии оказало огромное влияние на развитие науки об окружающей среде и медицины.

*Менделеев, применив интуитивно  
гегелевский закон о переходе количества в  
качество, совершил научный подвиг...*  
Ф.Энгельс

## **1. ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА**

### **1.1. Эволюция создания периодической системы**

К середине XIX века были открыты почти 60 химических элементов. Попытки найти закономерности в этом наборе предпринимались неоднократно. В 1829 году И.Деберейнер опубликовал найденный им «закон триад»: атомный вес (атомная масса) многих элементов близок к среднему арифметическому двух других элементов, близких к исходному по химическим свойствам, стронций, кальций и барий; хлор, бром и йод и др.).

Первую попытку расположить элементы в порядке возрастания атомных весов (атомных масс) предпринял А.Шанкуртуа (1862 год)), который разместил химические элементы вдоль винтовой линии и отметил частое циклическое повторение химических свойств по вертикали. Обе указанных модели не привлекли внимания научного сообщества.

В 1866 году свой вариант периодической системы предложил химик и музыкант Н.Ньюлендс, модель которого («закон октав») внешне немного напоминала рассмотренную ниже менделеевскую таблицу, но была скомпрометирована настойчивыми попытками автора найти в периодичности изменения свойств химических элементов мистическую музыкальную гармонию.

В этом же десятилетии появились еще несколько попыток систематизации химических элементов. Ближе всего к окончательному варианту подошел Л.Мейер (1864 год). В первоначальном варианте своей таблицы немецкий ученый использовал канницаровские атомные веса с указанием их разности соседних элементов. В вертикальных столбцах он расположил элементы, которые считал аналогами.

Предложенный вариант содержал целый ряд несоответствий. Так, марганец и железо в нем занимали одно место. Никель и кобальт, платину и осмий следовало бы поменять местами, но оснований к этому у Л.Мейера не было. Места тантала и ванадия указаны неправильно. В таблице отсутствуют элементы: водород, бор, алюминий и др. Периодичность изменения свойств элементов из этой таблицы не вытекает.

Через четыре года, в 1868 году, Л.Мейер опубликовал полудлиннопериодную форму таблицы, в которой впервые были указаны периоды. Такая таблица должна состоять из восемнадцати групп. Однако в данной таблице отсутствовали третья, тринадцатая и восемнадцатая группы, а шестнадцатая группа, так как в ней нет ни одного элемента, оказалась лишней. В этой таблице нет ряда известных в то время элементов: водорода, бора, индия, иттрия, ниобия, тория и урана. Отсутствует первый период, в котором должен бы находиться один элемент (водород). Л.Мейер считал, что период с одним элементом присутствовать в таблице не должен. Кроме того, были неправильно размещены 12 элементов (алюминий, молибден, ванадий, рутений, родий, палладий, тантал, вольфрам, платина, иридий и осмий). Из этого следует, что таблица Л.Мейера, хотя по форме и приближается к современному варианту, была далека еще от завершения систематизации химических элементов.

1 Марта 1869 года Д.И.Менделеев опубликовал свой первоначальный вариант периодической системы в статье «Соотношение свойств с атомным весом элементов» в журнале Русского химического общества. Ранее, в феврале 1869 года, научное сообщение об открытии было им разослано ведущим химикам мира. Эта таблица приведена на рисунке 1.1.

Через год Д.И.Менделеев в учебнике «Основы химии» опубликовал другой вариант периодической системы («Естественную систему элементов»), имеющую более привычный нам вид: горизонтальные строчки элементов-аналогов превратились в восемь вертикально расположенных групп. Вертикальные столбцы первого варианта превратились в периоды, начинавшиеся щелочным металлом и заканчивающиеся галогеном. Каждый период начиная с четвертого был разбит на два ряда. Элементы разных вошедших в группу рядов образовывали подгруппы (рис.1.2). Известно, что сущность открытия Д.И.Менделеева заключается в том, что с ростом атомного веса (в современной терминологии массы) химических элементов их свойства изменяются не монотонно, а периодически. После определенного количества разных по свойствам элементов, расположенных по возрастанию атомной массы, свойства начинают повторяться. Так,

натрий похож на калий, а фтор сходен с хлором. Конечно, свойства не повторяются в точности. Подход Д.И.Менделеева отличается от работ его предшественников тем, что он использовал не одну, а две характеристики: атомную массу и химическое сходство. Он также исправил атомные массы ряда химических элементов. Некоторые элементы ученый разместил в созданной им периодической системе совсем не так, как это представляли ранее об их сходстве с другими.

Периодическая система элементов по группам и рядамъ.

Ряды.	ГРУППЫ ЭЛЕМЕНТОВЪ:											
	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII			
1	—	Водородъ <b>H</b> 1,008	—	—	—	—	—	—	—			
2	Гелий. <b>He</b> 4,0	Литій. <b>Li</b> 7,00	Берилій. <b>Be</b> 9,1	Боръ. <b>B</b> 11,0	Углеродъ. <b>C</b> 12,0	Азотъ. <b>N</b> 14,01	Кислородъ. <b>O</b> 16,00	Фторъ. <b>F</b> 19,0	—			
3	Неонъ. <b>Ne</b> 23,06	Натрій. <b>Na</b> 24,38	Кальцій. <b>Mg</b> 27,1	Алюминій. <b>Al</b> 28,2	Кремній. <b>Si</b> 31,0	Фосфоръ. <b>P</b> 32,00	Сера. <b>S</b> 32,00	Хлоръ. <b>Cl</b> 35,45	—			
4	Аргонъ. <b>Ar</b> 38	Калий. <b>K</b> 39,10	Кальцій. <b>Ca</b> 40,1	Стронцій. <b>Sc</b> 44,1	Титанъ. <b>Ti</b> 48,1	Ванадій. <b>V</b> 51,2	Хромъ. <b>Cr</b> 52,1	Марганецъ. <b>Mn</b> 55,0	Железо. <b>Fe</b> 55,9	Кобальтъ. <b>Co</b> 59	Никель. <b>Ni</b> 59	( <b>Cu</b> )
5	—	Медь. <b>Cu</b> 63,6	Цинкъ. <b>Zn</b> 65,4	Галлій. <b>Ga</b> 70,0	Германий. <b>Ge</b> 72,5	Мышьякъ. <b>As</b> 75	Селенъ. <b>Se</b> 79,2	Бромъ. <b>Br</b> 79,90	—	—	—	—
6	Криptonъ. <b>Kr</b> 81,8	Рубидій. <b>Rb</b> 85,5	Стронцій. <b>Sr</b> 87,6	Иттрий. <b>Y</b> 89,0	Цирконій. <b>Zr</b> 90,6	Нобий. <b>Nb</b> 94,0	Молибденъ. <b>Mo</b> 96,0	—	Рутеній. <b>Ru</b> 101,7	Родій. <b>Rh</b> 103,0	Палладій. <b>Pd</b> 106,5	( <b>Ag</b> )
7	—	Серебро. <b>Ag</b> 107,90	Кадмій. <b>Cd</b> 112,4	Индій. <b>In</b> 115,0	Олово. <b>Sn</b> 119,0	Сурьма. <b>Sb</b> 120,2	Теллуръ. <b>Te</b> 127	Йодъ. <b>I</b> 127	—	—	—	—
8	Ксенонъ. <b>Xe</b> 128	Цезій. <b>Cs</b> 132,9	Барій. <b>Ba</b> 137,4	Лантанъ. <b>La</b> 138,9	Церий. <b>Ce</b> 140,2	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	Иттербій. <b>Yb</b> 173	—	Танталъ. <b>Ta</b> 183	Вольфрамъ. <b>W</b> 184	—	Осмій. <b>Os</b> 191	Иридий. <b>Ir</b> 193	Платина. <b>Pt</b> 194,8	( <b>Au</b> )
11	—	Золото. <b>Au</b> 197,2	Ртуть. <b>Hg</b> 200,0	Талій. <b>Tl</b> 204,1	Свинецъ. <b>Pb</b> 206,9	Висмутъ. <b>Bi</b> 208,5	—	—	—	—	—	—
12	—	—	Радій. <b>Rd</b> 226	—	Торий. <b>Th</b> 232,5	—	Уранъ. <b>U</b> 238,5	—	—	—	—	—

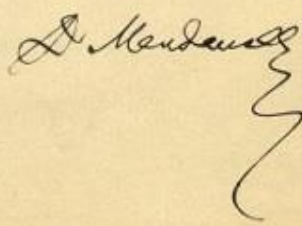
Всѣ высшіе солеобразные окислы:

R R<sup>0</sup> RO RO<sup>2</sup> RO<sup>3</sup> RO<sup>4</sup> RO<sup>5</sup> RO<sup>6</sup> RO<sup>7</sup> RO<sup>8</sup>

Всѣ высшіе газообразныя водородныя соединенія:

RH<sup>4</sup> RH<sup>3</sup> RH<sup>2</sup> RH

*Д. Менделѣевъ.*  
1869—1906.






Рис. 1.1. Первоначальный вариант таблицы Д.И.Менделеева



# Периодическая таблица Д. И. Менделеева (1871 г.)

Ряд	Группа I R <sub>1</sub> O	Группа II RO	Группа III R <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Группа IV RH, RO <sub>2</sub>	Группа V RH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Группа VI RH, RO <sub>2</sub>	Группа VII RH R <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Группа VIII RO <sub>2</sub>	
1	H = 1								
2	Li = 7	Be = 9,4	B = 11	C = 12	N = 14	O = 16	F = 19		
3	Na = 23	Mg = 24	Al = 27,3	Si = 28	P = 31	S = 32	Cl = 35,5		
4	K = 39	Ca = 40	— = 44	Ti = 48	V = 51	Cr = 52	Mn = 55	Fe = 56	Co = 59
5	(Cu = 63)	Zn = 65	— = 68	— = 72	As = 75	Se = 78	Br = 80	Ni = 59	Cu = 63
6	Rb = 85	Sr = 87	?Yt = 88	Zr = 90	Nb = 94	Mo = 96	— = 100	Ru = 104	Rh = 104
7	(Ag = 108)	Cd = 112	In = 113	Sn = 118	Sb = 122	Te = 125	I = 127	Pd = 106	Ag = 108
8	Cs = 133	Ba = 137	?Di = 138	?Ce = 140	—	—	—		
9	(—)	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	?Er = 178	?La = 180	Ta = 182	W = 184	—	Os = 195	Ir = 197
11	(Au = 199)	Hg = 200	Tl = 204	Pb = 207	Bi = 208	—	—	Pt = 198	Au = 199
12	—	—	—	Th = 231	—	U = 240	—	—	—

**Первая классическая короткая форма ПСЭ.  
«Белые пятна»? РЗЭ? Трансурановые?**

Рис.1.2. Периодическая система Д.И.Менделеева

Например, таллий, считавшийся щелочным металлом, он поместил в третью группу потому, что его максимальная степень окисления равна трем. Д.И.Менделеевым в периодической таблице были также оставлены пустые места, в которых впоследствии он поместил не открытые элементы (рис.1.2).

В 1871 году на основе этих работ Д.И.Менделеев сформулировал периодический закон, который в соответствии с принятой в настоящее время терминологией звучит так: свойства химических элементов и образованных ими веществ находится в периодической зависимости от

их атомных масс. Эта формулировка в дальнейшем была усовершенствована, что стало возможным благодаря работам голландца Ван-ден-Брука и англичанина Г.Мозли. Голландский ученый раскрыл смысл порядкового (атомного) номера и доказал, что порядковый номер химического элемента равен заряду ядра его атома. Гипотеза Ван-ден-Брука была экспериментально подтверждена Г.Мозли. Открытие этой закономерности позволило дать современное определение периодического закона: свойства химических элементов и их веществ находятся в периодической зависимости от зарядов их атомных ядер.

Д.И.Менделеев понимал значение периодического закона. Ему принадлежит следующее заключение: «До периодического закона элементы представляли лишь отрывочные случайные явления природы...» Далее ученый пишет: «Периодическая закономерность первая дала возможность видеть не открытые еще элементы в такой дали, до которой невооруженное этой закономерностью зрение до тех пор не достигало».

Только после открытия периодического закона химия перестала быть описательной наукой и получила инструмент научного предвидения. Допущенные ранее ошибки в величинах атомных масс и наличие не открытых еще элементов создали дополнительные трудности. Принимая во внимание сходство в свойствах химических элементов Д.И.Менделеев в значительной степени изменил известные в то время атомные массы и валентность в соединениях с кислородом у десяти элементов и исправил эти характеристики еще у десяти других. Как уже отмечалось, таллий он исключил из первой группы и перевел в третью группу, согласно проявляемой им высшей степени окисления. Бериллий, у которого ошибочно считали, что атомная масса составляет тринадцать, а степень окисления равна трем, Д.И.Менделеев поместил во вторую группу в соответствии со степенью окисления, равную двум, и относительной массой девять. Это значение он предсказал.

Уже в первом варианте таблицы ученый сделал четыре прогноза о существовании неизвестных в то время химических элементов (галлий, германий, гафний, скандий), а по усовершенствованному второму варианту таблицы еще пять (рений, франций, радий, актиний, протактиний).

С 1869 по 1886 г. ученые открыли три предсказанных Д.И.Менделеевым элемента: галлий (П.Лекок де Буабодран, Франция, 1875 г.), скандий (Л.Нильсон, Швеция, 1879 г.) и германий (К.Винклер, Германия, 1886 г.). Гафний был открыт Н.Бором гораздо позднее, в 1823 г.

Д.И.Менделеев на основании периодической системы и величин плотностей окружающих экаалюминий (галлий) элементов вычислил

плотность предсказанного им элемента и получил значение 5.9-6.0, а П.Лекок де Буабодран, пользуясь спектральными законами, рассчитал плотность экаалюминия и получил значение 4.7. Д.И.Менделеев пришел к заключению, что его французский коллега получил образец экаалюминия с примесью натрия, плотность которого составляла 0.98. По этой причине плотность полученного образца оказалась более низкой. К чести ученого П.Лекок де Буабодран продолжил опыты и в 1876 г. образец экаалюминия (галлия) с плотностью, которую прогнозировал Д.И.Менделеев, а именно 5.9.

Позднее Д.И.Менделеев писал: «Ни де Шанкуртуа, которому французы приписывают право на открытие периодического закона, ни Ньюлендс, которого выставляют англичане, ни Л.Мейер, которого цитировали иные как основателя периодического закона, не рисковали предугадывать свойства некоторых элементов, изменять принятые веса атомов и вообще считать периодический закон новым, строго поставленным законом природы, могущим охватывать еще доселе необобщенные факты, как это сделано мною с самого начала (1869)».

Ф.Энгельс, в статье, предназначенной для книги «Диалектика природы», делает вывод: «Менделеев, применив интуитивно гегелевский закон о переходе количества в качество, совершил научный подвиг...».

Д.И.Менделеев упоминал также об экамарганце и экайоде. В принципе он был уверен в их существовании. Но здесь ученый столкнулся с интересным моментом в проблеме прогнозирования, поскольку экамарганец (будущий технеций) и экайод (будущий астат) были в последствии искусственно синтезированы. Разумеется, Д.И.Менделеев не мог знать об их отсутствии в природе, но был убежден в том, что они должны существовать, так как они дополняли структуру периодической системы.

Прогнозирование включает две последовательные стадии: предсказание того, что данный неизвестный элемент существует в природе, и предсказание важнейших свойств этого элемента. Д.И.Менделеев первую стадию во многом вынужден был осуществлять наугад. В то время было неизвестно такое явление, как радиоактивность, в результате которой можно получить короткоживущие элементы. Подобные частицы существуют только в случае радиоактивных превращений долгоживущих элементов.

Вторая стадия главным образом зависела от интуиции и уверенности ученого. Это относится прежде всего к предсказанию существования экаалюминия, экабора и экасилиция, поскольку, эти элементы попадают в ту область периодической системы, в которой были расположены известные в достаточной степени элементы, то есть

в область достоверного прогнозирования. В других случаях Д.И.Менделеев судил о свойствах недостающих в периодической системе элементов с осторожностью. Примером тому служат аналоги марганца и йода, а также экацезия, экабария, экалантана, экатантала. В этих случаях характеристики неизвестных элементов весьма сдержаны: Д.И.Менделеевым оценивались величины атомных масс и предполагался состав оксидов. По мнению ученого, было трудно судить о свойствах отсутствующих элементов, расположенных на границах периодической системы, так как рядом с ними находится мало элементов с известными свойствами. Сюда следует отнести область, которую занимают в современных вариантах таблицы РЗЭ.

Дальнейшее развитие периодической системы связано с именем А.Вернера, известного нам как создателя координационной теории. Научные интересы ученого не ограничивались разработкой проблем химии координационных соединений. Швейцарский химик в 1905 году впервые предложил близкий к современному вариант длиннопериодной системы химических элементов (рис.1.3). Известный стереохимик второй половины XX века Л.Хорнер писал: «Альфред Вернер был звездой неогреченной яркости на европейском интеллектуальном небосклоне...».

H																										
Li	Be											B	C	N	O	F										
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl										
K	Ca													As	Se	Br										
Rb	Sr											?Yt	Zr	Nb	Mo	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	J	
Cs	Ba	?Di	Ce																							
			Th																							

Рис.1.3. Расположение в периодической таблице элементов, известных в 1870 г. Зелёным цветом показаны ячейки, соответствующие элементам, свойства которых предсказывал Д. И. Менделеев

Таблица А.Вернера, как и все первые попытки систематизации химических элементов других ученых, содержала неточности. Так, в клетках, обведенных жирными линиями, расположены элементы с аномалиями в величинах атомных масс (символы неодима и празеодима следует поменять местами). В седьмом периоде стоящий в шестнадцатой клетке актиний должен быть перенесен на место лантана, а уран помещен за торием.

Попытки создать новые варианты периодической системы внесли значительный вклад в химическую науку. Тем не менее неудачи в стремлении создать более совершенную систему свидетельствовали о дефиците знаний, которыми в то время располагала наука. Необходимы были более достоверные результаты изучения закономерностей изменения масс атомов элементов, свойств и других характеристик.

В связи с этим особое значение приобретает форма периодической системы. Следует отметить, что Д.И.Менделеев не отдавал предпочтения ни одному из известных в то время вариантов таблицы. В своем учебнике «Основы химии 1906 года издания он приводит горизонтальный и вертикальный, короткопериодный и полудлиннопериодный варианты таблицы.

Как уже отмечалось выше, английский физик Г.Мозли доказал, что химические элементы необходимо располагать в порядке возрастания порядкового номера, а не массы атома. Если располагать химические элементы в горизонтальную последовательность в порядке возрастания зарядов ядер соответствующих им атомов, а аналогичные по электронному строению химические элементы – в вертикальной последовательности, то периодическая система примет вид, напоминающий вариант А.Вернера. Однако в этом случае таблица будет состоять из 32 групп, а элементы располагаются в соответствии с их атомными номерами.

По соображениям компактности периодическую систему неоднократно преобразовывали. В результате лантаноиды и актиноиды оказались за пределами горизонтальной границы таблицы. Полученная периодическая система получила название полудлиннопериодная (рис.1.4). Именно этот вариант периодической системы в качестве основного рекомендовал ИЮПАК в 1989 году.

## **1.2. Современная периодическая система химических элементов**

Основой современной химии является периодический закон и периодическая система химических элементов Д.И.Менделеева. В настоящее время существует около 400 табличных вариантов графического изображения периодической системы. На практике чаще используют три вида вариантов таблицы: короткопериодная (восемь групп), полудлиннопериодная (восемнадцать групп) и длиннопериодная (тридцать два элемента).

В длиннопериодном варианте каждый период занимает одну строчку. В полудлиннопериодной форме, что уже отмечалось выше, лантаноиды и актиноиды, так же, как и в короткопериодной вынесены

за пределы основной таблицы, делая ее в определенной степени более компактной по сравнению с длиннопериодной. В современном короткопериодном варианте четвертый и последующие периоды занимают по две строчки.

Период представляет собой последовательный ряд элементов, в атомах которых происходит заполнение одинакового числа электронных слоев. Номер периода совпадает со значением главного квантового числа  $n$  внешнего энергетического уровня. Различие в последовательности заполнения электронных слоев (внешних и более близких к ядру) объясняет различия длин периодов.

Напомним, что у  $s$ - и  $p$ -элементов заполняется внешний слой, у  $d$ -элементов – предвнешний, у  $f$ -элементов – третий снаружи. В результате отличия в свойствах наиболее отчетливо проявляются у соседних  $s$ -( $p$ )элементов. У  $d$ - и  $f$ -элементов одного и того же периода отличия в свойствах проявляются менее отчетливо.

В мировом сообществе распространение получила полудлиннопериодная форма таблицы (рекомендованная ИЮПАК). К сожалению, у этой формы есть один недостаток: таблица занимает слишком много места. Поэтому до сих пор многими используется короткопериодный вариант как более компактный. Однако его существенный недостаток – сочетание в одной группе несходных элементов, то есть значительное различие свойств элементов главных и побочных подгрупп. Это в какой-то мере затрудняет восприятие периодичности свойств элементов и ограничивает пользование периодической системой.

Именно полудлиннопериодный вариант таблицы Д.И.Менделеева наиболее наглядно иллюстрирует периодический закон. В ней четко выделены блоки  $s$ -,  $p$ -,  $d$ -элементов. В настоящее время полудлиннопериодный вариант периодической системы полностью завершен. Учеными крупных ядерных центров мира в последние два десятилетия получены сверхтяжелые элементы – от 112-го до 118-го. Первоначально они были названы по порядковым номерам, например, элемент № 112 (символ Uub) назывался «унунбий» в соответствии с греческими числительными «ун» - 1, «ун» - 1, «бий» - 2. Подобные обозначения элементов встречаются в различных изданиях, вышедших из печати в конце XX начале XXI века. Затем ИЮПАК внес новые названия в соответствии со своими правилами. По мнению этой международной организации источниками названий химических элементов могут быть свойства простых веществ, образованных элементами, персонажи греческих мифов, названия небесных светил, географические названия, минералов, а также имена выдающихся ученых.

Приведем примеры наименований некоторых химических элементов. Свойства простых веществ, образованных элементами: фосфор, хлор, бром, йод, азот, кислород, водород. Герои греческих мифов: титан, ниобий, прометий, тантал. Названия небесных светил: уран, нептуний, плутоний. Географические названия: скандий, галлий, германий, рутений, дубний, хассий, дармштадтий, нихоний, московий, ливерморий, теннесин, европий, гольмий, лютеций, америций, берклий, калифорний. Имена выдающихся ученых: резерфордий, сиборгий, борий, мейтнерий, рентгений, коперниций, флеровий, оганесон, гадолиний, кюрий, эйнштейний, менделевий. Название химического элемента, согласно правилам ИЮПАК, могут предлагать только соавторы его открытия. В прежние времена, до создания ИЮПАК, химическим элементам часто присваивали названия по названиям минералов, в которых был обнаружен тот или иной элемент (кобальт, никель, молибден, вольфрам, самарий, иттербий и другие).

Известны два случая, когда химический элемент называли именем здравствующего ученого (Sg и Og). Название 106-му элементу – «сиборгий» - было присвоено по имени американского ученого лауреата Нобелевской премии профессора Г.Сиборга, который был соавтором открытия этого элемента. Он также участвовал в получении еще шести сверхтяжелых (трансфермиевых) химических элементов. Название 118-го элемента – «оганесон» - связано с именем академика РАН Ю.Ц.Оганесяна, под руководством которого в Объединенном институте ядерных исследований (г.Дубна) получены сверхтяжелые элементы – от 113-го до 118-го.

### **1.3. Есть ли предел таблицы химических элементов**

К настоящему времени периодическая система завершена. Все возможные в этой форме (полупериодный вариант) клеточки заполнены. А что дальше? Чтобы ответить на этот вопрос рассмотрим элементы, синтезированные в последние десятилетия, а именно соответствующие атомным номерам 112-118. Никто раньше не предполагал, что сверхтяжелые (трансфермиевые) элементы таблицы Менделеева вообще существуют и тем более могут быть получены. Для того, чтобы достигнуть этой цели, понадобилось совершенно другое представление о структуре материи атомного ядра. В результате длительных исследований ученые нашли новый подход к синтезу сверхтяжелых элементов.

В конце декабря 2015 года ИЮПАК окончательно утвердил факт открытия четырех новых химических элементов с атомными номерами

113, 115, 117 и 118. Элементы с номерами 114 и 116 были признаны ИЮПАК ранее (рис.1.4).

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

Рис.1.4. Современная периодическая система химических элементов

В результате этих открытий седьмой период таблицы Менделеева был полностью укомплектован в соответствии с периодическим законом. Шесть элементов седьмого периода – 113 (нихоний, Nh), 114 (флеровий, Fl), 115 (московский, Mc), 116 (ливерморий, Lv), 117 (теннесин, Ts), 118 (оганесон, Og) – были синтезированы в Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ) в лаборатории ядерных реакций имени Г.Н.Флерова в г.Дубне в сотрудничестве с физиками и химиками Национальных лабораторий США в Ливерморе (штат Калифорния), Ок-Ридже (штат Теннесси) и университета Вандербильта. Элементы 110 (дармштадтий, Ds), 111 (рентгений, Rg) и 112 (коперниций, Cn) получены в Дармштадском центре имени Гельмгольца (Германия).

После опытов Резерфорда выяснилось, что превращение одного элемента в другой сопровождается изменением ядра атома исходного элемента. Если сталкивать два ядра, одно из которых после ускорения движется со скоростью около 0.1 скорости света, то произойдет их слияние и появление нового ядра. Полученные подобным образом сверхтяжелые элементы нестабильны. Если время жизни урана (элемент



с атомным номером 92) насчитывает миллиарды лет, то этот показатель для 104-го элемента (резерфордий) составляет сотые доли секунды.

Однако было обнаружено, что на этом элементе уменьшение времени жизни замедляется. Теория предсказывает то, что далеко за пределами известных в настоящее время тяжелых радиоактивных элементов должны существовать относительно стабильные сверхтяжелые ядра. По расчетам теоретиков, время жизни ядер элементов с атомными номерами 110-120 должно возрасть. Подобные «долгожители» создают целую область гипотетических элементов, которая получила название «остров стабильности». Г.Н.Флеров изобразил систему элементов в виде символического архипелага, где стабильные элементы окружены морем короткоживущих изотопов, которые, возможно, так никогда и не будут обнаружены (рис.1.5).



Рис.1.5. Архипелаг химических элементов, который «открыл» Г.Н.Флеров

По горизонтали на этом рисунке отложено число нейтронов в ядре, а по вертикали – число протонов. Стабильные изотопы образуют так называемую горную цепь, из которой выделяются пики Кальция, Олова и Свинца. Поскольку этот рисунок представлен в виде географической карты, все названия написаны с прописной буквы. За проливом Радиоактивности лежит остров Тяжелых ядер с пиками Урана, Нептуния и Плутония. Архипелаг омывает море Нестабильности – множество изотопов, которые распадаются за короткое и очень короткое время. За островом Тяжелых ядер находится отделенный проливом остров Стабильности, который много лет был результатом различных гипотез и теорий.

В связи этим подходом возникает ряд вопросов. Являются ли вновь синтезированные элементы обычными химическими элементами? Повторяют ли они свойства своих легких гомологов? Вписываются ли они в таблицу Менделеева в предсказанные им клетки? В Дубне был синтезирован изотоп оганесон-294. Там же, в Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ пытаются получить более тяжелый изотоп 118-го элемента - оганесона-296, а также следующий, 119-й элемент.

Несмотря на все успехи экспериментальной и теоретической физики, остается открытым вопрос: существуют ли в природе сверхтяжелые элементы или же они – чисто искусственные вещества, подобные синтетическим материалам? В природе подобные элементы создаются в недрах пульсаров и при взрывах сверхновых звезд. Потоки нейтронов в них имеют очень большую плотность и способны образовывать сверхтяжелые ядра, которые разлетаются в потоке межгалактических космических лучей. Их доля чрезвычайно мала (несколько частиц на квадратный метр в год). Накопителем космического излучения могут служить метеориты. В них сверхтяжелые ядра должны оставить свой след.

Ускоритель в Дубне разгоняет ионы кальция-48 до 0.1 скорости света. Такая энергия необходима, чтобы часть ионов кальция-48, ударяясь в мишень смогла преодолеть силы кулоновского отталкивания и слиться с ядрами ее атомов. В зависимости от выбора мишени удалось получить ряд новых элементов. Например, 92-й элемент (уран) дает ядро элемента с номером 112 (коперниций), плутоний – 114 (флеровий), калифорний – 118 (оганесон).

Ю.Ц.Оганесян пришел к выводу: «Такие ядра должны быть уже достаточно стабильны и распадаться будут не сразу, а станут последовательно выбрасывать альфа-частицы - ядра гелия. А их мы уже умеем регистрировать. Сверхтяжелое ядро выбросит альфа-частицу, превратившись в элемент на два атомных номера легче. В свой черед и дочернее ядро потеряет альфа-частицу и превратится во «внучатое» - еще на четыре легче, и так далее, пока процесс последовательного альфа-распада не закончится случайным появлением и моментальным спонтанным делением, гибелью неустойчивого ядра в море Нестабильности».

Таким образом, Ю.Ц.Оганесян и его коллеги проследили историю превращения полученных в ускорителе нуклидов и определили место ближнего берега «острова Стабильности». Уже за первое десятилетие XXI века в реакциях слияния актиноидов с ускоренными ионами кальция-48 были синтезированы атомы элементов с номерами от 113-го до 118-го. Последний находится на дальнем берегу от «материка» берегу «острова Стабильности». Время их существования уже

приблизительно на порядки больше, чем у соседей. Например, элемент 114 живет не миллисекунды, как 110, а десятки секунд.

По мнению академика Ю.Ц.Оганесяна, такие вещества пригодны для изучения и теперь уже можно проверить соблюдается ли для них периодический закон Менделеева: Будет ли 112-й элемент аналогом ртути и кадмия, а 114-й – аналогом олова и свинца? Согласно периодическому закону коперниций (атомный номер 112) проявил себя в определенной степени родственником ртути. Если ртуть является первым известным жидким металлом, то коперниций, возможно, окажется первым газообразным с температурой кипения ниже комнатной.

Ожидается, что 120-й элемент и следующие за ним ядра могут оказаться более устойчивыми. Однако получить их с помощью кальция-48 вряд ли возможно. Не существует достаточно долгоживущих элементов, которые могли бы соединившись с этими ионами дать ядра нужной массы.

Ученые из ОИЯИ исследуют возможность использования вместо кальция-48 ядер титана или хрома, которые содержат на два и четыре протона больше, чем кальций и могут дать, как считают физики, элементы с атомными номерами 120 и больше. Наиболее важным результатом работы в данном направлении стала экспериментальная проверка гипотезы об «островах стабильности». Ученые предполагают, что материальный мир не кончается уходом в «море Нестабильности», а имеет продолжение в виде новых «островов».

Однако уже на 118-м элементе ученые столкнулись с определенными трудностями. Дело в том, что уже для оганесона, как выяснилось, достаточно велики релятивистские эффекты, ведущие к изменению электронной структуры атома. Изменяются также энергия связи и квантовые характеристики последнего электрона, который определяет химические свойства данного элемента. При значительном спин-орбитальном сочетании заселенность электронов по уровням со строго определенными энергетическими характеристиками размывается, и электроны, находящиеся около ядра, распределяются равномерно, образуя облако электронного газа. Эффект размывания электронных оболочек постепенно увеличивается вместе с ростом заряда ядра. Согласно расчетам, оганесон отличается от инертных газов (та же группа). Состояние электронов в его атоме должно быть очень близким к предельной делокализации (Ферми-газ). В таком «размазанном» состоянии электроны легко поляризуются. В результате атомы оганесона будут связываться друг с другом ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Вероятно, при комнатной температуре это будет не

газ, а твердое вещество. Оганесон более реакционноспособный по сравнению с инертными газами.

## Контрольные вопросы

1. Какие шесть элементов завершают седьмой период современной периодической системы?
2. Существование каких элементов химических элементов предсказал Д.И.Менделеев? Как он их назвал?
3. Работы каких ученых позволили сформулировать современное определение периодического закона?
4. В чем отличие длиннопериодного варианта периодической системы химических элементов от полудлиннопериодного?
5. Какие правила рекомендованы ИЮПАК для наименования химических элементов?
6. Какие химические элементы названы в честь ученых при их жизни?
7. Какие химические элементы получили название в честь российских ученых?
8. Какие химические элементы относятся к РЗЭ и почему?
9. Какие химические элементы называются сверхтяжелыми?
10. Что ученые ОИЯИ понимают под «островом» Стабильности?
11. Существуют ли трансфермиевые элементы в природе?
12. Каковы перспективы синтеза химических элементов с атомными номерами 119 и 120?
13. С чем связаны сложности изучения свойств 118-го элемента.
14. Какие опыты следует использовать для синтеза 119-го и следующих за ним элементов?

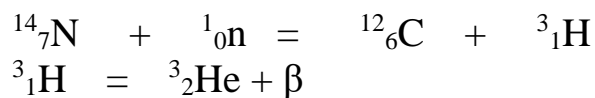
## **2. ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЛИЯ-3 В ЭНЕРГЕТИКЕ**

### **2.1. Гелий и его изотопы**

Гелий состоит из двух стабильных изотопов: He-4 и He-3. Спектральный анализ показывает присутствие его в атмосфере Солнца и в метеоритах. Гелий – это инертный одноатомный газ без цвета, вкуса и запаха, являющийся вторым по распространенности во Вселенной после водорода. Накопление ядер гелия-4 во Вселенной обусловлено термоядерной реакцией, которая является источником солнечной и звездной энергии:



В земной коре гелий накапливается за счет альфа-распада радиоактивных элементов, содержится растворенным в минералах, в самородных металлах. Изотопы гелия-3 образуются в результате ядерных реакций, вызываемых космическим излучением:



Существование гелия-3 было предсказано в 1934 году австралийским ученым Марком Олифантом. Ядро гелия-3 состоит из двух протонов и одного нейтрона в отличие от более тяжелого стабильного изотопа гелия-4, имеющего в составе два протона и два нейтрона. Спустя пять лет Л.Альварес и Р.Корног экспериментально подтвердили существование гелия-3.

Содержание этого изотопа в земной коре незначительно. На гелий-3 приходится 0.000137% гелия на Земле, а 99.99986% - на гелий-4. Поэтому открытие гелия-3 не вызвало у ученых особого энтузиазма. Ситуация изменилась с 1969 года, когда американский космический корабль Аполлон-11 доставил на Землю первые образцы лунного грунта. Оказалось, что остаточный пылеобразный грунт на поверхности Луны (реголит), образовавшийся в результате выветривания, содержит достаточные количества гелия-3. Это обстоятельство привлекло

внимание ученых. Гелий в относительно больших количествах образуется на Солнце при термоядерных реакциях.

Общее количество гелия-3 в атмосфере Земли оценивается в 35 000 тонн. Гелий как очень легкий газ, попадая в атмосферу Земли, быстро улетучивается. В настоящее время изотоп гелий-3 не добывается из природных источников, а образуется при распаде искусственно полученного трития в результате бомбардировки нейтронами изотопа лития-6 в ядерном реакторе. Подобным образом можно получить около восемнадцати килограмм гелия-3 в год. Такого количества, конечно, недостаточно для какого-либо практического применения.

В природе гелий-3 может накапливаться на больших планетах (Уран, Нептун), способных его удерживать, либо на небесных телах без атмосферы и магнитосферы. Идеальным объектом является Луна, которая в течение миллиардов лет подвергалась плазменной бомбардировке солнечным ветром, представляющий собой поток ионизированных частиц. Этот поток истекает из солнечной короны со скоростью 300-1200 км/с в окружающее космическое пространство и является одним из основных компонентов межпланетной среды.

В образцах лунного грунта, доставленных на Землю, содержание гелия-3 составило 0.01 г/т. Это означает, что на Луне может находиться от 500 тысяч до нескольких миллионов тонн данного изотопа. Ученые подсчитали, что 0.02 грамма гелия-3 в реакции термоядерного синтеза выделяют энергии столько же, сколько образуется при сжигании барреля нефти (159 литров).

Поступление гелия-3 на Землю происходит из мантии в атмосферу через разломы в коре. Определенный вклад вносят и явления вулканизма. В результате в земную кору попадает до нескольких килограммов в год. В лунном реголите гелий-3 накапливался в течение сотен миллионов лет. По последним данным тонна лунного грунта содержит 0.01 грамм гелия-3 и 28 грамм гелия-4. Это изотопное соотношение (около 0.04%) значительно выше, чем в земной атмосфере.

## **2.2. Перспективы ядерного синтеза с участием гелия-3**

При современном уровне мирового энергопотребления лунного топлива человечеству хватило бы на 5-10 тысяч лет, что примерно в десять раз больше, чем энергетический потенциал всего извлекаемого в настоящее время на Земле химического топлива (газа, нефти, угля). Ядерные реакции в определенном смысле подобны химическим, только энергия связи протонов и нейтронов в ядре значительно больше, чем та,

что связывает атомы в молекулы. Одна тонна ядерного топлива может заменить миллионы тонн нефти.

Изотоп гелий-3 планируется добывать на Луне для нужд термоядерной энергетики. Однако это дело будущего. Считают, что самым полезным видом применения гелия-3 является использование его в качестве термоядерного топлива. Но для эффективного использования гелия-3 требуются его необходимые количества. Другая причина – несовершенные технологии создания и эксплуатации ядерных реакторов.

По теории гелий-3 является идеальным вариантом ядерного топлива. Дейтерий-гелиевые реакции ( $3\text{He} + \text{D} = 4\text{He} + \text{p}$ ) не производят радиоактивные отходы, в том числе в случае аварий, обладают высокой эффективностью. Кроме того, один из продуктов реакции (протоны), в отличие от нейтронов, легко улавливаются и могут быть использованы для дополнительной генерации электроэнергии.

Поток нейтронов из зоны реакции получается в десятки раз более низкий. Это резко уменьшает наведенную радиоактивность и деградацию конструкционных материалов реактора. В результате реакторы будут иметь меньшие эксплуатационные затраты. Рассмотрим дополнительные преимущества дейтерий-гелиевой реакции по сравнению с наиболее доступной в земных условиях дейтерий-тритиевой реакцией ( $\text{T} + \text{D} = 4\text{He} + \text{n}$ ). Гелий-3 и дейтерий неактивны, их хранение не требует особых мер предосторожности, а при аварии реактора с разгерметизацией активной зоны радиоактивность выброса будет близок к нулю.

Необходимо отметить, что у дейтерий-гелиевой реакции есть недостаток – высокий температурный порог (для начала реакции требуется температура порядка миллиарда градусов). Главный недостаток дейтерий-тритиевой системы – это высокая радиоактивность трития, период полураспада которого составляет 12.5 лет. В промышленном реакторе внутренние стенки камеры сгорания необходимо будет менять через каждые несколько лет из-за разрушения материала. Кроме того, выделяемую энергию уносят в основном нейтроны, не имеющие электрического заряда, что усложняет ее сбор. Реакции дейтерий-тритиевой смеси практически радиационно безопасны, так как в них используются только стабильные ядра.

Практически получить гелий-3 будет крайне сложно. Даже если ресурс находится на поверхности небесного тела – на это уйдет много сил, что необходимо учитывать в будущем планировании.

## Контрольные вопросы

1. Какие изотопы известны для гелия?
2. Почему перспективно применение гелия-3 в качестве термоядерного топлива?
3. Почему гелий-3 является идеальным вариантом термоядерного топлива?
4. Назовите недостатки дейтерий-тритиевой реакции.
5. Что такое реголит?

*Единственный способ противостоять  
природе – основательно познать ее.  
Дж. Локк*

## 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Биологическая неорганическая химия (бионеорганическая химия) – интенсивно развивающаяся область современной химии, которая постоянно обогащается все новыми достижениями и открытиями, совершенными на стыке неорганической, координационной, металлоорганической, биологической химии, молекулярной биологии, фармакологии и химии окружающей среды. Знаковым событием в том числе в бионеорганической химии стало установление 50-х гг. XX века структуры миоглобина Джоном Кендрю и гемоглобина Максом Перутцем. Это были первые белковые молекулы, для которых были расшифрованы структуры. С этого момента начинается расцвет бионеорганической химии.

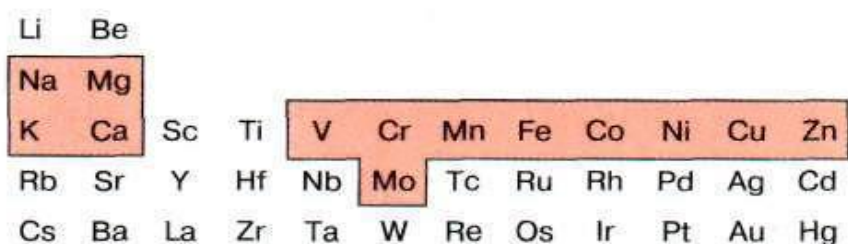
Одна из главных задач XXI века – выявление способа кодирования в геноме информации о металлопротеине. Знание геномных карт будет способствовать пониманию молекулярных механизмов жизни. Определенная последовательность аминокислотных остатков в большинстве случаев предполагает участие металлов в процессе функционирования белка. В настоящее время бионеорганическую химию считают областью современной химической науки, связанную с изучением роли металлов в организмах и в окружающей среде на молекулярном уровне.



### 3.1. Основные понятия бионеорганической химии. Классификация ионов металлов

Химические элементы, из которых построены наиболее важные биополимеры (белки и нуклеиновые кислоты) называются органогенами. Их шесть: Н, О, N, С, Р, S. В этом ряду присутствуют все возможные валентности от I до VI. Составом, строением и превращениями в организме сложнейших биополимеров, состоящих из этих шести элементов, занимается классическая биохимия и биоорганическая химия.

Бионеорганическая химия, или биологическая неорганическая химия – это раздел химической науки, в рамках которого, как отмечалось выше, исследуется состав, строение и функции металлосодержащих соединений в организме. Металлы, присутствие которых необходимо для нормального функционирования большинства существующих видов живых организмов, называются жизненно необходимыми. Таких биометаллов тринадцать (рис.3.1).



Li	Be														
Na	Mg														
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn				
Rb	Sr	Y	Hf	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd				
Cs	Ba	La	Zr	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg				

Рис.3.1. Биологически важные металлы

Характерный признак жизненно необходимых элементов – это колоколообразный вид кривой доза металла – ответная реакция организма. При малых содержаниях такого элемента в организме человека функционирование происходит на пределе выживания за счет компенсаторных механизмов. Это объясняется снижением активности ферментов, в составе которых входит данный элемент. При повышении дозы этого элемента ответная реакция организма возрастает, достигая нормы. Дальнейшее увеличение дозы приводит к снижению функции вследствие токсичного действия избытка элемента вплоть до летального исхода. Например, нормальная концентрация ионов калия в межклеточной жидкости составляет 4 – 5 мМ. Повышение ее до 8 мМ вызывает аномалии в нервной системе, приводит к ослаблению сердечной деятельности и смертельному исходу.

Примесными называются микроэлементы, при малом содержании которых организм может нормально функционировать. Токсичные металлы (Hg, Cd, Pb) оказывают в основном вредное воздействие на

организм, и кривая доза – ответная реакция для них – находится только в отрицательной области.

Известна также классификация металлов по их массовой доле в организме. Если масса человека составляет 70 кг, то в организме содержится 1700 г кальция, 250 г калия, 70 г натрия, 42 г магния, 5 г железа, 3 г цинка, 0.2 г меди, остальных элементов меньше 0.1 г. Если массовая доля элемента в организме превышает  $10^{-20}\%$ , то это макроэлемент. Если она составляет  $10^{-3} - 10^{-5}\%$ , то это микроэлемент. Если содержание элемента ниже  $10^{-5}\%$ , его считают ультрамикроэлементом.

### **Контрольные вопросы**

1. Что такое жизненно необходимые металлы?
2. В чем проявляется синергизм и антагонизм действия металлов?
3. Какой вид имеет зависимость «доза металла – ответная реакция организма» для жизненно необходимых элементов?
4. В каком случае микроэлементы называют примесными?
5. Каким образом можно классифицировать металлы в организме?

### **3.2. Важнейшие биохимические молекулы как лиганды**

**Аминокислоты.** В биологических системах присутствуют двадцать наиболее распространенных аминокислот. Кроме того, существуют аминокислоты, присутствующие лишь в отдельных белках, например, оксализин и оксипролин. Все аминокислоты представляют собой  $\alpha$ -аминокислоты L-конфигурации, причем у подавляющего большинства из них аминогруппа – первичная; исключение составляют аминокислоты: пролин и оксипролин. В физиологическом диапазоне pH аминогруппа протонирована, а карбоксильная группа – ионизирована. Поэтому аминокислоты называют цвиттерионами.

К взаимодействию с ионами металлов способны и амино- и карбоксильная группы, а также многие группы, встречающиеся в боковых цепях, например –ОН в серине и тирозине, вторая группа  $\text{COO}^-$  в аспарагиновой и глутаминовой кислотах, –SH в цистеине, –S–S– в цистине, вторая азотсодержащая группа в аргинине или гистидине. Прочность связей в комплексах металлов с оптически активными лигандами не зависит от конфигурации хирального центра, если все

лиганды относятся к одному оптическому ряду. При взаимодействии с металлами для аминокислот характерно также хелатирование, при котором обе функциональные группы образуют связи с одним атомом металла. Некоторые аминокислоты, имеющие в боковой цепи электронодонорную группу, например, гистидин, способны играть роль тридентатных лигандов. Размер и форма боковой цепи определяют пространственные эффекты в процессе хелатирования и влияют на форму пептидных цепей.

**Производные аминокислот.** В качестве лигандов могут выступать производные аминокислот, которые можно разделить на две группы: пептиды, являющиеся продуктами конденсации аминокислот, и обычные производные, к которым относятся, например, гормоны и химиотерапевтические средства (гормон адреналин – производное тирозина, пенициламин – производное цистеина).

**Полипептиды.** Это продукты конденсации аминокислот с молекулярной массой до 5000. Аминокислотные остатки связаны друг с другом пептидной связью – CO-NH-. Полипептидная цепь не является линейной из-за пространственных эффектов боковых цепей и наличия целого ряда взаимодействий: электростатического, гидрофобного, а также водородных, координационных, дисульфидных и сложноэфирных связей. Пептиды являются полидентатными лигандами.

**Белки.** Это высокомолекулярные природные соединения, состоящие из  $\alpha$ -аминокислот. Благодаря наличию многих функциональных групп и высокой организации пространственной структуры (первичной, вторичной, третичной и четвертичной) белки являются уникальными комплексообразователями по отношению к металлам. Подробнее роль белков рассматривается в лекционном материале в зависимости от выполняемых ими функций в организме.

**Ферменты.** Это белки, обладающие каталитической функцией благодаря наличию в их структуре активных центров, высокоспецифичных к субстрату – веществу, подвергающемуся ферментативному воздействию. По химическому строению ферменты делятся на протеины (простые белки) и протеиды, активность которых зависит от групп небелковой природы – кофакторов (при этом белковая часть протеида называется апоферментом). Кофакторами могут служить как металлы, так и органические молекулы; они подразделяются на простетические группы (прочная связь с

апоферментом, например, гем) и коферменты (непрочная связь, легко отделяются от белковой части и могут существовать самостоятельно, например, витамины).

**Гормоны.** К этой группе относятся вещества, вырабатываемые в низких концентрациях эндокринными железами и участвующие в регулировании процессов в организме за счет взаимодействия с ферментом или изменения проницаемости мембран. Гормоны делят на три группы: 1) производные аминокислот; 2) пептиды и белки; 3) стероиды (например, тестостерон содержит в своей молекуле гидроксильную и карбонильную группы).

**Белки крови.** К ним относятся альбумины, благодаря которым поддерживаются постоянными осмотическое давление и рН, и глобулины, которые участвуют в процессах переноса веществ и в свертывании крови.  $\gamma$ -Глобулины играют важную роль в формировании иммунитета, связывая в комплексы вещества, чужеродные организму – антигены, и обезвреживая их.

**Нуклеиновые кислоты и нуклеопротеиды.** Нуклеиновые кислоты – это полинуклеотиды, участвующие в молекулярных механизмах хранения и передачи генетической информации. В состав их молекул входят: углевод (рибоза в РНК и дезоксирибоза в ДНК), азотистые гетероциклические основания (пуриновые и пиримидиновые) и остатки фосфорной кислоты. Связь углевода с фосфорной кислотой – сложноэфирная, а углевода с азотистым основанием – гликозидная. При физиологических значениях рН фосфаты депротонизированы, в результате чего полимер отрицательно заряжен, что способствует комплексообразованию нуклеиновых кислот с ионами металлов. Азотистые основания содержат несколько электронодонорных атомов азота и кислорода, которые участвуют в комплексообразовании. Экзоциклические атомы азота аминогрупп в составе азотистых оснований никогда не принимают участие в непосредственном комплексообразовании с ионами металлов, связывание может осуществляться только через акваионы. Нуклеопротеиды – это комплексы нуклеиновых кислот с белками, удерживаемые за счет электростатического взаимодействия. Они делятся на РНП и ДНП и необходимы для репродуктивной функции организма.

**Углеводы, липиды и карбоновые кислоты.** В углеводах как лигандах донорами электронов могут быть спиртовые и кетогруппы; в

карбоновых кислот – карбоксильная группа, которая при рН крови находится в ионной форме. В организме человека углеводы играют роль источника энергии и ее хранения. Липидами называют природные водонерастворимые вещества, входящие в состав клеточных мембран. Существуют различные типы липидов: триглицериды (жиры) и жирные кислоты, фосфатиды – двузамещенные остатками глицеридов или спиртов эфиры фосфорной кислоты, терпены (например, витамин А), стероиды (входят в состав клеточных мембран, например, холестерин).

**Вода и неорганические анионы.** Вода составляет 70 % массы тела человека, из них 49 % находится внутри клеток, 17 % - в межклеточных жидкостях и 4 % - в плазме крови. Катионы металлов в организме связывают молекулы воды в качестве лигандов в первой координационной сфере. Макромолекулы организма, например, коллоиды крови, благодаря молекулам воды принимают определенную конформацию с гидрофильными группами на внешней поверхности. К анионным лигандам относятся карбонат-, фосфат- и сульфат-ионы, ионы галогенидов, гидрокарбонат- и гидрофосфат-ионы.

### **3.3. Металлоферменты и многоцентровые ферменты**

#### **3.3.1. Общие сведения о металлоферментах**

Металлоферменты – это ферменты класса протеидов, для каталитического действия которых необходимы ионы металлов. Всего известно около 700 ферментов, четвертую часть которых составляют металлоферменты. В их состав входят в основном ионы переходных металлов (например, железо входит в состав 70 ферментов, медь – 30, марганец – 12). Металлоферменты делят на две группы:

1. Металлоферментные комплексы или металлаktivируемые системы, отличительными характеристиками которых являются:
  - непрочная связь с апоферментом, обладающим минимальной ферментативной активностью, металл легко отделяется от апофермента;
  - металл связывается с апоферментом не в строго стехиометрических соотношениях;

- один металл можно заменить другим, т.е. металл играет роль активатора фермента (например, магний в составе фермента могут заменить марганец, кобальт и никель).

2. Истинные металлоферменты. Их основные особенности сводятся к следующему:

- металл прочно связан с апоферментом и образует кластер, ответственный за каталитическую активность, включение иона металла в активный центр происходит только в процессе биосинтеза металлофермента;
- металл связан с апоферментом в строго определенных стехиометрических соотношениях (на 1 моль апофермента приходится от 1-2 до 4-6 атомов металла);
- нельзя заменить один металл активного центра на другой.

Это деление достаточно условно, величина константы устойчивости комплекса фермент – ион металла  $10^7 - 10^8 \text{ M}^{-1}$  определяет границу между истинными металлоферментами и металлоферментными комплексами.

Катализируемые металлоферментами реакции можно разделить на две большие группы: гидролитические реакции и окислительно-восстановительные реакции.

В гидролитических реакциях не происходит переноса электронов, а лишь разрушаются и образуются химические связи в различных субстратах. Например, цинк-карбоангидраза катализирует процесс превращения диоксида углерода в гидрокарбонат-ион. Гидролиз пептидной связи N- и C-концевых участков происходит под действием аминопептидазы с магнием, цинком или марганцем в активном центре и карбоксипептидазы с цинком активном центре. Неспецифический гидролиз полипептидной связи на любом участке катализируется кальцийсодержащей протеазой.

Окислительно-восстановительные реакции (с переносом электронов) играют большую роль в жизненно важных процессах. Основным окислителем в биологических процессах является молекулярный кислород атмосферы или воды. Главные продукты окисления – вода и углекислый газ. Окисление-восстановление может осуществляться в организме не только путем передачи электронов, но и путем передачи атомов (O, H и др.) и ионов (например, гидрид-ион  $\text{H}^-$ ). Особенно быстро протекают реакции передачи одного электрона с

участием только двух частиц – одноэлектронных окислителей и восстановителей соответственно. Известна большая группа металлоферментов – дегидрогеназ (с цинком в активном центре), катализирующая реакции отщепления гидрид-ионов от различных субстратов, например, алкогольдегидрогеназы отщепляют гидрид-ионы от спиртов, превращая их в альдегиды. Реакции окисления альдегидов до карбоновых кислот катализируют альдегидоксидазы, содержащие молибден.

Примеры металлоферментов и катализируемых ими реакций приведены в табл.3.1.

Таблица 3.1. Металлоферменты

Фермент	Катализируемая реакция	Металл
Карбоксипептидаза	Гидролиз пептидов	Zn
Щелочная фосфатаза	Гидролиз эфиров фосфорной кислоты	Zn
Карбоангидраза	Гидратация	Zn
Алькогольдегидрогеназа	Дегидрирование (НАД)	Zn
Альдолаза	Присоединение по карбонильной группе	Zn
Гликольдегидраза	Перегруппировка	Co
Карбокситрансфосфорилаза	Перенос фосфатной группы	Co
Фенолоксидаза	Окисление (оксидаза со смешанными функциями)	Cu(Fe)
Цитохромоксидаза	Окисление (последнее звено в цепочке из цитохромов, через которую происходит перенос электронов)	Cu, Fe
Оксидаза пировиноградной кислоты	Окисление	Mn
Цитохром с	Перенос электрона	Fe
Ферредоксин	То же	Fe
Ксантинооксидаза	Окисление	Fe, Mo

Если металлоферменты содержат несколько ионов металлов, то они называются многоцентровыми металлоферментами. Они состоят из нескольких субъединиц, но выполняют одну функцию (табл. 3.2).

Причем такие ферменты содержат различные металлы или несколько атомов одного и того же металла в одинаковых или

различных степенях окисления. Например, многоцентровый фермент алкогольдегидрогеназа, окисляющий спирты до альдегидов, содержит от 2 до 4 атомов цинка, причем их роль различна: часть атомов цинка поддерживает структуру белковой молекулы, остальные – представляют собой координационные центры, ориентирующие гидроксильную группу спирта и кофермент  $\text{NAD}^+$ , участвующий в реакции.

Таблица 3.2. Некоторые многоцентровые металлоферменты (в скобках указано число атомов металла)

Фермент	Мол. вес ( $\times 10^3$ )	Металл	Функции
Ферредоксин	5 – 10	Fe (2-7)	Отщепление H или перенос электрона
НАД·Н-оксидазы	–	Fe (2-7)	Отщепление H
Флавиноксидазы	–	Fe (4)	То же
Ксантиоксидаза	250	Fe (6) Mo (2)	Окисление ксантина
Дегидрогеназа дигидрооротовой кислоты	62	Fe (2)	Отщепление H
Оксидаза аскорбиновой кислоты	150	Cu (6)	Отщепление атомов H
Фенолоксидаза	30 – 300	Cu (2-8)	Отщепление атомов H
Лакказы	120	Cu (4)	То же
Моноаминоксидаза	225	Cu (2)	Амин альдегид (кофермент-пиридоксаль)
Пластоцианин	20	Cu (8)	Перенос электрона
Церулоплазмин	160	Fe (2)	Перенос меди. Окисление железа (II)
RHP-белок	30		Бактериальное дыхание

Строение металлсодержащего кластера, изучаемого в бионеорганической химии, отличается сильно искаженной геометрией



и сравнительно невысокой симметрией. Низкая симметрия ближайшего окружения металлов в металлоферменте, по мнению ряда исследователей, и есть причина их высокой каталитической активности. Низкая симметрия позволяет реализовать многочисленные переходные состояния. Металлсодержащий кластер отличается иногда и необычной электронной структурой, проявляющейся в принципиальной невозможности определения степени окисления металла.

Таким образом, металл в организме может участвовать в ферментативных реакциях различными способами:

- металл может являться составной частью активного центра фермента;
- металл может создавать и стабилизировать ту конформацию белковой молекулы в пространстве, которая обладает максимальной каталитической активностью;
- металл может воздействовать на субстрат, изменяя его электронную структуру таким образом, что он легче будет вступать в ферментативные реакции;
- металл может выполнять роль «мостика», связывающего фермент и субстрат при образовании фермент-субстратного комплекса Михаэлиса.

Моделирование металлоферментов – одна из наиболее сложных и вместе с тем наиболее актуальных проблем бионеорганической химии. Модель металлофермента должна включать в себя по крайней мере модель активного центра (кластера) и модель полости, соответствующим образом «подготавливающей» молекулы субстрата к реакции.

### **3.3.2. Типы взаимодействия фермента с ионом металла и лигандом**

Наиболее важными аномальными эффектами, вызываемыми ионами металлов и анионами на молекулярном уровне, являются: воздействие на ферменты (ингибирование или активация), необратимые конформационные изменения макромолекул (белков, нуклеиновых кислот) и, как следствие, изменение скорости процессов метаболизма и синтеза, возникновение мутаций. Все это приводит к нарушению структуры и проницаемости клеточных мембран. Нарушение

нормальной жизнедеятельности клеток обуславливает дисфункцию органов, а в ряде случаев – появление новообразований.

Роль ионов металлов в механизме каталитического действия ферментов многообразна и не всегда поддается однозначной интерпретации. Для одной группы ферментов характерно наличие одного или нескольких прочно связанных ионов металлов, принимающих участие в каталитических процессах (металлоферменты). Другая группа ферментов не содержит непосредственно связанных ионов металлов, но проявляет каталитическую активность только в их присутствии (металлозависимые или металлоактивируемые ферменты). Для третьей группы ферментов металлы не являются обязательными участниками каталитической реакции, однако их присутствие в системе влияет на активность ферментов (металлозависимые ферменты). Типы взаимодействия фермента (E) с ионом металла ( $M^{n+}$ ) и лигандом (L) приведены на рис.3.2. В общем случае при ферментативном катализе образуется три типа комплексов ферментов с металлами:

1. Комплексы с лигандом L (субстратом), который выполняет роль мостика (ион металла связан только с лигандом и участвует в катализе, не взаимодействуя непосредственно с ферментом (рис.3.2, путь I). Подобные комплексы характерны для многих ферментов, например, для креатинкиназы, других киназ и синтетаз. Структура такого комплекса может изменяться в зависимости от того, какой из участников этого взаимодействия выступает в роли мостика (E-M-L, E-L-M, M-E-L). В рассматриваемом случае, ион металла связан только с лигандом и участвует в каталитическом процессе, не взаимодействуя непосредственно с ферментом.

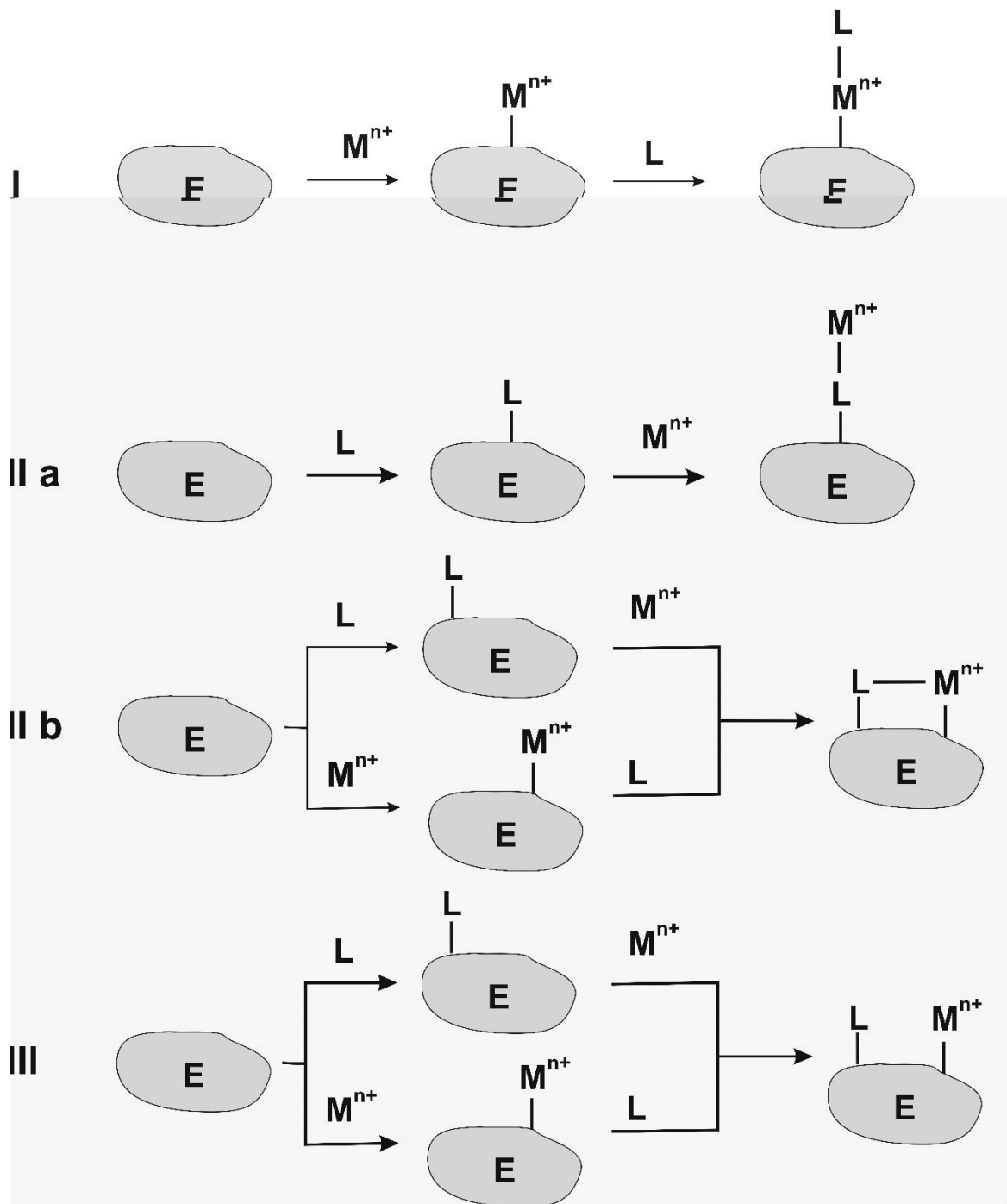
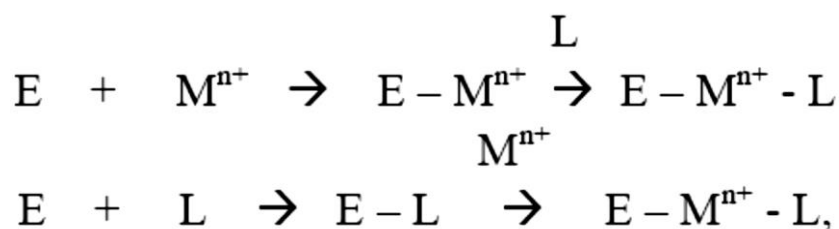


Рис.3.2. Типы взаимодействия фермента с ионом металла и лигандом.

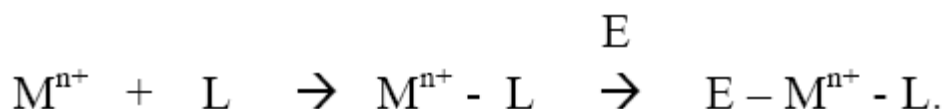
2. Комплексы, в которых ион металла либо полностью (рис.3.2, путь IIa), либо частично (рис.3.2, путь IIb) связывает лиганд. Существование комплексов фермент – металл – лиганд доказано с помощью методов ЯМР (для пируваткиназы), рентгеноструктурного анализа (для карбоксипептидазы) и инфракрасной спектроскопии (для карбоангидразы).

Комплексы фермент – металл – лиганд с мостиковым металлом образуются по меньшей мере двумя путями:



где L - соответствующий лиганд.

Возможен и третий путь, когда не связанный с ферментом ион металла проявляет значительное сродство к лиганду:



Во всех мостиковых комплексах, представленных на рис.3.2 (путь II) ионы металлов могут участвовать в ферментативном катализе, либо являясь единственным связующим звеном между ферментом и лигандом (путь IIa), либо участвуя в образовании более сложного мостика (путь IIb). Во всех случаях, представленных на этом рисунке (путь II) ион металла, благодаря своим координационным свойствам, играет важную роль во взаимодействии белка с лигандом.

3. Комплексы, где в качестве мостика выступает фермент (т.е. ион металла и лиганд взаимодействуют с ферментом по разным местам) (рис.3.2, путь III). В результате такого взаимодействия изменяются свойства каталитического центра фермента или центра связывания лиганда. Роль мостика между металлом и лигандом в таких случаях играет фермент. Такой тип комплексов характерен, например, для глутаминсинтетазы и других синтетаз.

Каталитическая активность ферментов, являющаяся их важнейшей характеристикой, может существенно различаться в зависимости от типа взаимодействия ионов металлов с ферментами. Поэтому изучение влияния ионов металлов на активность ферментов имеет не только большое практическое значение, но и теоретическое. К сожалению, не всегда удается установить, какой из представленных механизмов реализуется в каждом конкретном случае, поскольку возможно и одновременное взаимодействие ионов металлов с ферментом по нескольким механизмам. Наибольшее значение в регуляции активности ферментов, по-видимому, имеют те ионы, которые способны

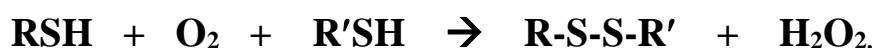
включаться в этапы биосинтеза и биоразрушения, усиливающие или угнетающие активность ферментов (выполняя роль активаторов или ингибиторов) и не являющиеся их обязательной составной частью.

Каталитическую активность ферментов в присутствии металлов оценивают чаще всего по изменению скорости ферментативной реакции. С этой целью определяют изменение концентрации субстрата или продуктов реакции во времени. В качестве аналитического сигнала, чаще всего используют оптическую плотность или потенциал окисления (восстановления).

### 3.3.3. Ингибирующее действие некоторых металлов

Большинство процессов ингибирования ферментативной активности негативно сказываются на процессах жизнедеятельности. Молекулярный механизм ингибирующего действия ионов металлов на каталитическую активность ферментов установить достаточно трудно. Металл может конкурировать с субстратом за места связывания в активном центре. В то же время он может взаимодействовать с различными группами белковой молекулы, находящимися вне активного центра, но влияющим на каталитические функции фермента, т.е. связываться с аллостерическим центром фермента.

Ингибирующее действие ионов металлов на молекулу фермента может быть обусловлено образованием сульфидов как с цистеином, входящим в состав ферментов, так и с продуктами распада. Если остаток цистеина входит в структуру активного центра фермента или ответственен за поддержание соответствующей конформации белковой молекулы, то модификация его тиольных групп инактивирует фермент. Кроме того, ионы тяжелых металлов могут катализировать окисление тиольных остатков до дисульфидов:



Чаще всего ингибирующее действие ионов металлов объясняют их способностью образовывать координационные связи. Как известно, входящие в активные центры ферментов нуклеофильные остатки некоторых аминокислот склонны к образованию координационных связей с ионами тяжелых металлов. Так, остаток гистидина – составная часть эстеразного участка активного центра холинэстеразы (ХЭ) –

может взаимодействовать с ионами металлов. Различие в ингибирующей способности металлов возможно связано с разницей в ионном радиусе катионов.

Двухзарядные ионы  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и некоторые другие оказывают ингибирующее действие на бычью рибонуклеазу А, уреазу, различные холинэстеразы и ряд других.

Обычно для количественной оценки ингибирующего действия используют величину  $I_{50}$  (концентрация ингибитора, при которой происходит 50%-ное уменьшение каталитической активности фермента) и константу ингибирования  $K_i$ . Чем меньше величина этой константы, тем сильнее металл подавляет активность фермента. На примере уреазы *St. Saprophyticus* установлено, что по эффективности ингибирующего влияния ионы металлов располагаются в следующей последовательности:  $\text{Ag}^+ > \text{Ni}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Hg}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Pb}^{2+}$ . Эти ионы металлов начинают проявлять ингибирующее действие при концентрациях от  $1 \times 10^{-7}$  до  $2.5 \times 10^{-6}$  моль/л. Максимально возможное ингибирующее действие (100%) ионы  $\text{Ag}^+$  оказывают при концентрации  $5 \times 10^{-4}$  моль/л, а ионы  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  -  $1 \times 10^{-3}$  моль/л. Ионы  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ , присутствующие в реакционной среде при концентрациях, больших или равных  $10^{-3}$  моль/л, не вызывают полного подавления активности фермента (уреаза сохраняет 10-20% исходной каталитической активности). Процесс ингибирования уреазы указанными ионами металлов не зависит от концентрации фермента и продолжительности инкубации с раствором соли металла. Ингибирующий эффект изученных ионов обратим и легко снимается разбавлением или обессоливанием фермента на колонке с сефадексом G-25.

Однако в присутствии ионов  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ , если их концентрация в реакционной среде превышает  $10^{-3}$  моль/л, наступает необратимая денатурация фермента. Для ионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  во всем исследованном интервале концентраций ( $10^{-7}$  –  $10^{-3}$  моль/л) не наблюдалось такого ингибирования, после которого фермент нельзя было бы реактивировать. Можно предположить, что в данном случае имеет место обратимое неспецифическое ингибирование. Из этого примера следует, что действие ионов металлов на каталитическую активность не всегда можно трактовать однозначно и их влияние имеет весьма сложный характер.

Ингибирующее действие на каталитическую активность бычьей РНКазы усиливается в следующем ряду:

$Ba^{2+} \approx Sr^{2+} \approx Ca^{2+} < Mg^{2+} \ll Mn^{3+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Pb^{2+} < Cd^{2+} < Zn^{2+} \ll Cu^{2+} \ll Hg^{2+}$ . Как видно, наибольшую ингибирующую активность проявляют катионы  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ . Катионы семейства железа ( $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ) являются слабыми ингибиторами, а катионы  $Ba^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  вообще не проявляют ингибирующего влияния.

Использование констант ингибирования для оценки ингибирующей способности катионов металлов некорректно по нескольким причинам:

1) из-за отсутствия у катионов металлов строго выраженной избирательности, т.е. из-за возможности их взаимодействия с различными по электронному влиянию группами активных центров ферментов;

2) из-за сложной зависимости характера ингибирования ферментов катионами металлов от концентрации металла;

3) из-за способности катионов металлов вступать в реакции комплексообразования не только с ферментами, но и с их субстратами.

Для оценки ингибирующей силы катионов был введен показатель  $W$ , равный сумме электростатической ( $Z^2/r$ ) и приведенной ковалентной ( $E - \Delta H$ ) характеристик:

$$W = Z^2/r + (E - \Delta H),$$

где  $Z$  - заряд иона,  $r$  - радиус иона,  $E$  - потенциал ионизации первого и второго электронов,  $\Delta H$  - энергия гидратации катиона.

Большая ингибирующая активность катионов  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  и  $Hg^{2+}$  определяется, главным образом, ковалентными характеристиками. У катионов семейства железа ( $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Ni^{2+}$ ) электростатические характеристики сопоставимы с аналогичными характеристиками катионов  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ , однако значения приведенных ковалентных характеристик в 2-3 раза ниже. Эти катионы проявляют слабую ингибирующую способность. У катионов  $Ba^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  и  $Sr^{2+}$  значения электростатических и особенно приведенных ковалентных характеристик ниже, чем у  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ . Экспериментальные данные показывают, что эти катионы в концентрациях  $10^{-4}$  -  $10^{-2}$  моль/л не ингибируют РНКазу.

Редкоземельные элементы (РЗЭ) (Pr, Nb, Sm, Eu, Tb, Er, Tu, Yb) также влияют на каталитическую активность неорганических пирофосфатаз из пекарских дрожжей и кишечной палочки. При исследовании зависимости скорости индикаторной реакции от концентрации РЗЭ в интервале  $10^{-5}$  –  $10^{-1}$  мкг/мл установлено, что все ионы оказывают ингибирующее действие на каталитическую активность обоих ферментов. При этом ингибирующее действие разных РЗЭ проявляется в различных диапазонах концентраций. Наиболее эффективным ингибитором пирофосфатаз оказался Pr<sup>3</sup>. Ингибирующее действие РЗЭ понижается при переходе от празеодима к иттербию, т.е. с уменьшением ионного радиуса РЗЭ. Механизм ингибирования неорганической пирофосфатазы празеодимом соответствует полному конкурентному ингибированию. Константа ингибирования, характеризующая устойчивость комплекса фермент – ингибитор, свидетельствует о том, что ионы Pr<sup>3+</sup> образуют с пирофосфатазой более устойчивый каталитически неактивный комплекс, чем ионы Eu<sup>3+</sup>.

Часто рассматривают влияние ионов металлов на каталитическую активность ферментов только качественно, отмечая лишь наличие соответствующего эффекта и область концентраций, в которой он проявляется. Например, известно, что ионы Cu<sup>2+</sup> вызывают уменьшение каталитической активности глутаматдегидрогеназы печени быка (величина I<sub>50</sub> равна  $2 \times 10^{-6}$  моль/л). При концентрации ионов Cu<sup>2+</sup>, равной  $1 \times 10^{-5}$  моль/л и выше, остаточная активность составляет 8-10% от исходной. Уменьшение активности объясняется прямым взаимодействием катиона меди с глутаматдегидрогеназой (спектр поглощения глутаматдегидрогеназы в присутствии Cu<sup>2+</sup> свидетельствует об образовании комплекса фермент – металл). Ингибирование носит аллостерический характер. Ионы Zn<sup>2+</sup> также являются ингибиторами данного фермента. Спектральные данные свидетельствуют об одинаковом характере конформационных изменений фермента в области связывания субстрата, вызываемых катионами Cu<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup>.

Катионы Zn<sup>2+</sup> ингибируют и поли(АДФ-рибозо)полимеразу из головного мозга крыс. При концентрации Zn<sup>2+</sup>, равной  $1.25 \times 10^{-4}$  моль/л, ферментативная активность полностью подавляется. Связывание сульфгидрильных групп полимеразы с ионами Zn<sup>2+</sup> вызывает изменение ферментативной активности, причем эффект ингибирования обратим.



Ионы  $\text{Cd}^{2+}$  в концентрации  $1 \times 10^{-4}$  мкг/мл ингибируют также пероксидазу хрена. На каталитическую активность пероксидазы оказывают ингибирующее действие и катионы  $\text{Hg}^{2+}$  в концентрации  $5 \times 10^{-13}$  -  $5 \times 10^{-8}$  моль/л. Падение активности пероксидазы наблюдается также в присутствии  $\text{V}^{3+}$  в интервале концентраций  $(2-10) \times 10^{-4}$  мкг/мл. При больших концентрациях  $\text{V}^{3+}$  скорость реакции практически не меняется.

Протеиндисульфидредуктаза из печени быка катализирует тиолдисульфидный обмен между глутатионом и инсулином, а также обладает способностью реактивировать произвольно окисленную рибонуклеазу. Активность данного фермента подавляется ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Hg}^{2+}$ .

Большое число металлов влияет на активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) эритроцитов человека в широком диапазоне концентраций солей цинка(II), меди(II), железа(II), кобальта(II) и никеля(II). Эти соли являются обратимыми конкурентными ингибиторами АХЭ. Исключение составляет хлорид марганца(II), который вообще не влияет на активность АХЭ. Ингибирующее действие в первом приближении прямо пропорционально концентрации соответствующего металла. Зависимость степени ингибирования АХЭ солями от величины рН позволяет сделать вывод о том, что ингибиторами активности АХЭ являются гидроксокомплексы типа  $\text{MOH}^+$ .

Кальций занимает особое место в ряду металлов. Для него характерно, скорее, активирующее, а не ингибирующее действие. Однако кальций может ингибировать некоторые ферменты, например, дрожжевую гексокиназу или щелочную фосфатазу.

Ионы кальция при 10-100-кратном избытке по отношению к празеодиму усиливают ингибирующее действие последнего. Это связано, по-видимому, с тем, что ионный радиус  $\text{Ca}^{2+}$  близок к радиусам РЗЭ, поэтому кальций может оказывать аналогичное РЗЭ влияние на фермент.

Катионы  $\text{Ca}^{2+}$  заметно снижают активность гексокиназы. Каталитическая активность щелочной фосфатазы из кишечника цыплят также уменьшается в присутствии ионов кальция в концентрации  $10^{-3}$ – $1$  мкг/мл. Необходимо отметить, что ингибирующее действие кальция на данный фермент уменьшается с возрастанием концентрации катиона.

### 3.3.4. Каталитическая активность и свойства иммобилизованных ферментов в присутствии ионов металлов

В последнее время все чаще рассматривают каталитическую активность и свойства иммобилизованных ферментов. Такие системы можно рассматривать и как модельные мембраны живых организмов. Ионы металлов влияют на каталитическую активность и иммобилизованных ферментов.

Уреаза, иммобилизованная на твердом носителе (микропористом сополимере стирола с дивинилбензолом), ингибируется ионами токсичных металлов. Ингибирующий эффект  $\text{Fe}^{2+}$  начинает проявляться уже при концентрации  $10^{-10} - 10^{-9}$  моль/л. Для большинства ионов этот эффект проявляется при концентрации уже  $10^{-8}$  моль/л. По эффективности ингибирующего действия ионы металлов могут быть расположены в следующий ряд:

$\text{Ag}^+ > \text{Hg}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Al}^{3+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Pb}^{2+}$ . Как уже отмечалось, катион  $\text{Ag}^+$  является наиболее сильным, а  $\text{Pb}^{2+}$  - наиболее слабым ингибитором нативной уреазы, в то время падение ингибирующего влияния в ряду других металлов для нативной уреазы отличается от такового для иммобилизованной. Это связано с изменениями, происходящими с ферментом при иммобилизации.

На каталитическую активность холинэстеразы, иммобилизованную включением в пленки из нитрата целлюлозы, влияет целый ряд ионов:  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Hf}^{4+}$ ,  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Zr}^{4+}$ . Все ионы этих металлов оказывают ингибирующее действие. Наибольшей эффект из них проявляет  $\text{Cu}^{2+}$ . Минимальная концентрация, вызывающая статистически достоверное уменьшение каталитической активности иммобилизованной холинэстеразы, для  $\text{Cu}^{2+}$  составляет  $4 \times 10^{-10}$  моль/л. Для других ионов аналогичное изменение каталитической активности наблюдается при концентрациях, указанных в табл.3.3.

Ингибирующий эффект зависит и от каталитической активности самого фермента. Например, для ХЭ, иммобилизованной в матрицу из нитрата целлюлозы, с удельной активностью  $1.12 \pm 0.04$  мкмоль  $\times$  мин $^{-1} \times$  см $^{-2}$  величина минимальной концентрации для иона меди составляет  $4 \times 10^{-10}$  моль/л, а для образцов с меньшей удельной активностью –  $1 \times 10^{-9}$  моль/л.

Таблица 3.3. Минимальная концентрация ионов, вызывающая ингибирующий эффект на иммобилизованную в нитрат целлюлозную пленку ХЭ

Ион металла	Zr(IV)	Ti(IV)	Nb(V)	Hf(IV)	Ta(V)
с, моль/л	$5 \times 10^{-10}$	$8 \times 10^{-10}$	$2 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$
Ион металла	Cr(III)	Pb(II)	Fe(III)	Cd(II)	
с, моль/л	$5 \times 10^{-8}$	$5 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5}$	

Каталитическая активность иммобилизованной ХЭ, падение которой вызвано действием ионов тяжелых металлов, полностью восстанавливается растворами цистеина и ЭДТА. Однако в случае  $Pb^{2+}$  достигается только 70%-ная реактивация полностью ингибированной ХЭ. Это связано с возможностью воздействия  $Pb^{2+}$  с остатком гистидина, входящим в состав активного центра ХЭ, особенно при действии достаточно больших ( $\sim 10^{-4}$  моль/л) концентраций  $Pb^{2+}$ .

### 3.3.5. Активирующее влияние катионов металлов

Металлы могут не только снижать, но и увеличивать каталитическую активность ферментов. Чаще всего активирующее действие на ферменты оказывают ионы щелочноземельных металлов. Например, катионы  $Ca^{2+}$  не являются избирательными активаторами, но оказывают активирующее влияние на митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу. Они способны взаимодействовать как электронодонорными аминокислотными остатками, так и с атомами азота пептидных связей, не обязательно входящими в состав активного центра фермента. Из этого следует, что не все катионы  $Ca^{2+}$ , взаимодействующие с ферментом, играют одинаковую роль в поддержании его активности. Часть из них, вступая в реакцию с аминокислотными остатками, расположенными вдали от активного центра фермента, может не только не проявлять активирующего действия, но, наоборот, вызвать ингибирующий эффект.

Совместное присутствие в растворе нескольких катионов металлов даже близкой природы (Ca, Mg) оказывают неоднозначное действие на активность исследуемого фермента. Один из ионов может либо усиливать действие, оказываемое другим (т.е. проявлять синергизм),

либо ослаблять его действие. Чаще всего синергизм проявляют ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Например, предварительная инкубация киназы фосфорилазы с данными ионами в течение короткого времени приводит к семикратному увеличению каталитической активности. По-видимому, катионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  при совместном присутствии повышают степень взаимодействия этой киназы с гликолем.

В присутствии ионов  $\text{Mg}^{2+}$  катион кальция ингибирует креатинкиназу. Очевидно, креатинкиназа связывает ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  разными участками, поскольку  $\text{Mg}^{2+}$  не препятствует тормозящему действию кальция даже при добавлении его в 100-кратном избытке по отношению к  $\text{Ca}^{2+}$ .

На каталитическую активность нативной ХЭ и иммобилизованной бутирилхолинэстеразы влияют катионы щелочных и щелочноземельных металлов. Они стимулируют холинэстеразную активность на 30-60%. Этот эффект может быть вызван тем, что вблизи активного центра ХЭ расположена анионная группа, которая препятствует взаимодействию фермента с субстратом. Добавление солей указанных металлов приводит к связыванию этой группы ионами металлов-активаторов ХЭ, что создает наиболее благоприятные условия для образования комплекса Михаэлиса. Оказалось, что чем больше радиус и заряд иона металла-активатора, тем меньшая концентрация его необходима для блокирования анионной группы ХЭ.

Катионы  $\text{Ca}^{2+}$  активируют бутирилхолинэстеразу. В присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  возрастает максимальная скорость реакции, а величина константы Михаэлиса практически не меняется. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , по-видимому, не конкурируют с субстратом за центры связывания, поскольку активацию нельзя снять избытком ацетилхолина. Действие  $\text{Ca}^{2+}$  осуществляется аллостерически при связывании на специальных участках.

Интересно, что микроколичества ионов тяжелых металлов, таких как Pb, Hg, Cd, Tl, при концентрациях в общем случае ниже  $10^{-7}$  –  $10^{-6}$  моль/л активируют иммобилизованную ХЭ. Некоторые металлы группы платины, например,  $\text{Pt}^{2+}$  и  $\text{Rh}^{3+}$ , при определенных условиях также оказывают активирующее действие на иммобилизованную ХЭ.

Чаще всего ингибирующий эффект линейно связан с концентрацией эффектора. В случае же активации этот процесс имеет более сложную зависимость от концентрации ионов металлов. Прежде всего, увеличение каталитической активности наблюдается в небольшом интервале концентраций, не превышающем обычно 10-15

раз. Максимальная каталитическая активность проявляется иногда лишь при определенной концентрации эффектора. В отдельных случаях имеет небольшое плато. Отклонение концентрации от оптимальной приводит к уменьшению каталитической активности фермента, вплоть до уровня контрольного опыта.

Активирующее действие на каталитическую активность ферментов оказывают ионы не только щелочных и щелочноземельных металлов, но и ионы 3d-элементов, например,  $\text{Co}^{2+}$  (на глюкозоизомеразу). Сравнение наблюдаемых эффектов для ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  показало, что активирующее действие ионов  $\text{Mg}^{2+}$  гораздо сильнее, чем  $\text{Co}^{2+}$ . Максимальное активирующее действие ионов  $\text{Mg}^{2+}$  отмечается при концентрации  $(2.0 - 2.5) \times 10^{-2}$  моль/л, а ионов  $\text{Co}^{2+}$  – в области концентраций  $(2.5 - 5.0) \times 10^{-4}$  моль/л. Дальнейшее увеличение концентраций ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  приводит к ингибированию глюкозоизомеразы. Для ионов  $\text{Co}^{2+}$  этот эффект выражен сильнее и начинает проявляться уже при концентрациях  $1.25 \times 10^{-3}$  моль/л.

Изучение активирующего действия ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  при их одновременном добавлении в реакционную смесь показало сложную зависимость степени активирования фермента как от абсолютных концентраций ионов металлов, так и от соотношения этих концентраций. Оптимальные концентрации ионов-активаторов в смеси ионов магния в сторону небольшого уменьшения, а для ионов кобальта(II) обычно увеличиваются, примерно, в 10 раз по сравнению с их отдельным добавлением.

Ионы  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  связываются различными участками глюкозоизомеразы и по-разному влияют на ее активность. Поэтому механизм активирования изомеризации глюкозы этими ионами различен. Активирование ионами  $\text{Mg}^{2+}$  неконкурентный характер, а ионами  $\text{Co}^{2+}$  – синергетический. При совместном же применении ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  характер активации смешанный. При неконкурентном активировании глюкоза и ионы магния связываются с ферментом независимо друг от друга, образуя активный мостиковый тройной комплекс (рис.3.2, путь II). Небольшое значение константы указывает на высокую стабильность активного тройного комплекса ( $\text{Mg}^{2+} - \text{E} - \text{S}$ ) и активированного фермента ( $\text{Mg}^{2+} - \text{E}$ ) и незначительную величину константы скорости их распада на исходный фермент и фермент-субстратный комплекс (ES). Таким образом, основное количество глюкозоизомеразы при активировании ее ионами магния связано в

тройной комплекс  $Mg^{2+} - E - S$ . Активирование ионами кобальта(II), как отмечалось выше, имеет синергетический характер. Ионы  $Co^{2+}$ , связываясь с молекулой глюкозоизомеразы, увеличивают сродство фермента к глюкозе. Кроме того, комплекс ES гораздо быстрее реагирует с ионами  $Co^{2+}$ , чем свободный фермент.

Основная роль ионов  $Co^{2+}$  в этом случае заключается не столько в активировании фермента, сколько в придании его четвертичной структуре устойчивой к термоинактивации конформации. Кроме того, возникающая конформация облегчает присоединение глюкозы даже в отсутствие  $Mg^{2+}$ , а в его присутствии ускоряет и образование мостикового тройного комплекса. В результате этого скорость изомеризации возрастает.

Процессы активации иммобилизованной ХЭ в присутствии ионов щелочноземельных металлов активации зависят от многих факторов: концентрации субстрата, рН среды, активности иммобилизованного фермента (т.е. способа иммобилизации), концентрации активатора, времени инкубации, порядка действия субстрата и активатора на иммобилизованную ХЭ. Максимальный активирующий эффект наблюдается в области рН 8.95 – 9.05. Чем меньше каталитическая активность иммобилизованной ХЭ, тем большая концентрация ионов металлов необходима для создания активирующего эффекта. Например, при одном из способов иммобилизации ХЭ, отличительной особенностью которого является наряду с включением фермента в матрицу из нитрата целлюлозы одновременное воздействие бифункционального реагента – глутарового альдегида, получают иммобилизованную ХЭ, обладающую примерно в 3-4 раза меньшей каталитической активностью, чем в случае последующей обработки иммобилизованного фермента бифункциональным реагентом.

### **3.3.6. Двойственность характера действия ионов металлов в зависимости от их концентрации**

Установлено двойственное влияние ионов металлов на активность ХЭ: активирующее действие при малых концентрациях и ингибирующее при больших. Даже такие катионы, как  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  при высоких концентрациях не увеличивают каталитическую активность ХЭ. Ионы  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Tl^+$  при концентрациях меньше

$10^{-7}$  –  $10^{-6}$  моль/л активируют ХЭ, а при больших проявляют ингибирующий эффект. Чаще всего активирующее действие катионов связывают с возможностью образования тройного комплекса E – M – S (рис.3.2, путь II), обеспечивающего конформационно наиболее благоприятные условия для протекания ферментативной реакции. Ингибирующее же действие ионов металлов в больших концентрациях объясняют конкурентной реакцией между катионами металлов и катионами субстрата (если субстрат имеет положительный заряд) за активный центр фермента. При больших концентрациях солей активный центр молекулы может быть занят ионами металла и окажется недоступным для катионов субстрата. Вследствие этого, в частности, может снижаться каталитическая активность как нативной, так и иммобилизованной ХЭ.

Очевидно, что действие ионов металлов на ферменты зависит от многих факторов. При этом трудно, а зачастую невозможно, выделить определяющий фактор. В частности, влияние металлов на каталитическую активность ферментов зависит от природы металла, его размеров, заряда, потенциала ионизации, от природы фермента, нативный он или иммобилизованный, условий проведения ферментативной реакции. Чаще всего влияние ионов металлов на активность ферментов связывают с их способностью образовывать комплексы между ферментом и субстратом, которые могут участвовать в каталитическом процессе, облегчая перенос электронов, стабилизировать активную конформацию фермента или ассоциацию его субъединиц, а также выступать в роли «якорной группировки», не принимая непосредственного участия в акте катализа. Возможно также сочетание различных факторов из числа перечисленных. Данные об изменении свойств ферментов в присутствии ионов металлов обобщены в табл.3.4.

Таблица 3.4. Влияние некоторых ионов металлов на каталитическую активность ферментов

Фермент	Ион металла	Характер действия на фермент	Область концентраций, моль/л
Глутаматдегидрогеназа К.Ф. 1.4.1.4.	Cu(II), Zn(II)	Ингибитор	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-4}$

Глюкоизомераза К.Ф.5.3.1.18	Mg(II), Co(II)	Активатор	$1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-1}$
Пирофосфатаза К.Ф.3.6.1.1.	Pr, Nb, Sm, Eu, Tb, Er, Tm, Yb	Ингибитор	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1}$
Пероксидаза К.Ф. 1.11.1.7.	Hg(II), Bi(III)	Ингибитор	$5 \times 10^{-13} - 5 \times 10^{-8}$ $1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-4}$
Поли(АДФ- рибозо)полимераза К.Ф.2.4.2.30	Zn(II), Cu(II), Cu(II)	Ингибитор  Активатор	$2 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-4}$ $1 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-5}$ $1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-5}$
Рибонуклеаза К.Ф.3.1.4.8.	Hg(II), Cu(II), Zn(II), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) Ba(II), Sr(II)	Ингибитор    Не влияет	$1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$    $1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$
Холинэстераза К.Ф. 3.1.1.8.	Pb(II), Cd(II), Hg(II), Tl(I), Pb(II), Cd(II), Hg(II), Tl(I), Cu(II), Ba(II), Sr(II)	Ингибитор    Активатор	$5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-3}$ $1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-3}$ $5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}$ $5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}$ $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-7}$ $5 \times 10^{-9} - 8 \times 10^{-7}$ $1 \times 10^{-12} - 1 \times 10^{-6}$ $1 \times 10^{-11} - 1 \times 10^{-5}$ $1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-5}$
Уреаза К.Ф.3.5.1.5.	Ag(I), Hg(II), Cu(II), Zn(II), Pb(II), Ni(II), Cd(II), Co(II)	Ингибитор	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-3}$
Щелочная фосфатаза К.Ф.3.1.3.1.	Ca(II), Ba(II), Cd(II), Pb(II), Mg(II), Mg(II)	Ингибитор    Активатор	$2 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-5}$ $7 \times 10^{-9} - 7 \times 10^{-7}$ $9 \times 10^{-9} - 9 \times 10^{-4}$ $5 \times 10^{-9} - 5 \times 10^{-4}$ $4 \times 10^{-8} - 4 \times 10^{-5}$ $4 \times 10^{-5} - 4 \times 10^{-3}$



## **Контрольные вопросы**

1. К какому классу относятся металлоферменты?
2. Ионы каких металлов входят в состав ферментов?
3. Что называют апоферментом?
4. Какие металлоферменты называются истинными?
5. Какое количество атомов металла приходится на один апофермент?
6. Какие реакции катализируют металлоферменты?
7. Какие металлоферменты называются многоцентровыми?
8. Какой металл находится в активном центре дегидрогеназы?
9. Какой фермент катализирует окисление альдегидов до карбоновых кислот? Какой металл этот фермент содержит в активном центре?
10. В чем отличия истинных металлоферментов от металлоферментных комплексов?
11. Перечислите отличия строения кластера в металлоферменте.
12. Назовите возможные варианты участия металлов в ферментативных реакциях.
13. Какие вы знаете цинк - содержащие ферменты?
14. Каким образом ионы металлов влияют на каталитическую активность ферментов?
15. В чем заключается активирующее действие ионов металлов на активность ферментов?
16. Какой показатель используют для количественной оценки ингибирующего действия на ферменты ионов металлов?
17. Как изменяется каталитическая активность иммобилизованных ферментов в присутствии ионов металлов?
18. Каким образом активирующее влияние ионов металлов на ферменты зависит от концентрации?

## **3.4. Ионофоры. Структура и механизм функционирования**

### **3.4.1. Общие представления. Классификация**

Ионофоры – это соединения с молекулярной структурой, которая обуславливает их способность переносить небольшие ионы через биологические (клеточные) барьеры. Термин «ионофор» был предложен в 1967 году для группы веществ, способствующих переносу

щелочных металлов через мембраны благодаря образованию специфических комплексов с транспортируемыми катионами.

Ионофоры либо имеют изначально макроциклическую структуру, либо способны образовывать макроциклы при помощи водородных связей. Их молекулярная масса изменяется от 200 до 2000. Ионофоры содержат большое число атомов кислорода, регулярно распределенных в молекулярном остове, и заключают в себя несольватированный катион. Другим общим свойством ионофоров является их способность определенным образом изменять конформацию при образовании комплекса с ионом. Циклические ионофоры изменяют свою конформацию так, что внутри молекул образуются полярные полости за счет переориентации лигандных полярных групп, а снаружи оказываются неполярные углеводородные группы. В результате такой перестройки комплекс с ионом становится гидрофобным, растворимым в неполярной среде.

Большинство ионофоров синтезируется микроорганизмами для импорта ионов в свои клетки. Валиномицин – первый природный ионофор содержит макроцикл из 36 атомов и состоит из остатков D- и L-валина, L-лактозы и D-изовалериата. Валиномицин отличается выраженной селективностью по отношению к иону калия по сравнению с натрием (рис.3.3). К ионофорам относятся многие вещества. Например, антибиотики: валиномицин, моненсин, энниатины, грамицидины А, В и С, ряд родственных им антибиотиков и их синтетических аналогов, многие макроциклические и макробикиклические полиэфиры. К этой группе веществ принадлежат также полипептиды, получаемые при расщеплении белков, осуществляющие транспорт ионов в клетках (металлзависимые АТФ-азы бактерий и саркоплазматического ретикулума, белки возбудимых мембран и т.д.).

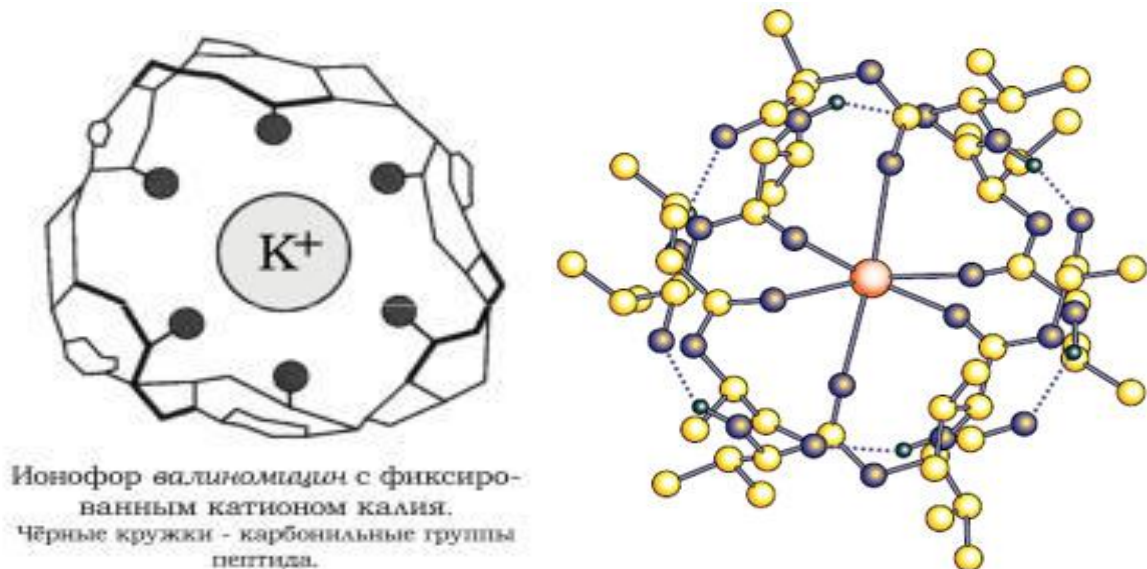


Рис.3.3. Валиномицин

Валиномицин и энниатины относятся к группе депсипептидов – нейтральных ионофоров. Например, энниатин – 18-членный макроцикл, в котором щелочной металл связан с 6 атомами кислорода пептидных и сложноэфирных групп ион-дипольными взаимодействиями.

Ионофоры проявляют свое действие при очень низких концентрациях ( $10^{-11}$  –  $10^{-6}$  М), обладают высокой ионной избирательностью. Например, валиномицин переносит ионы калия в 10 тысяч раз активнее, чем ионы натрия; моненсин избирателен по отношению к ионам натрия. Моненсин А содержит концевую карбоксильную группу, которая замыкает макроцикл с помощью водородной связи с гидроксильными группами другого конца макроцикла (рис.3.4). В результате моненсин А можно отнести к краун-эфирам. Этот ионофор образует комплексы с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ .

Существует два типа ионофоров: носители и каналообразующие (рис.3.5). Ионофоры-носители обратимо связывают ионы и переносят их через клеточные мембраны, а каналные создают каналы в клеточных мембранах для облегчения транспорта ионов. Ионофоры обоих типов экранируют заряд транспортируемого иона, и тогда он может пройти гидрофобную внутреннюю область липидного бислоя.

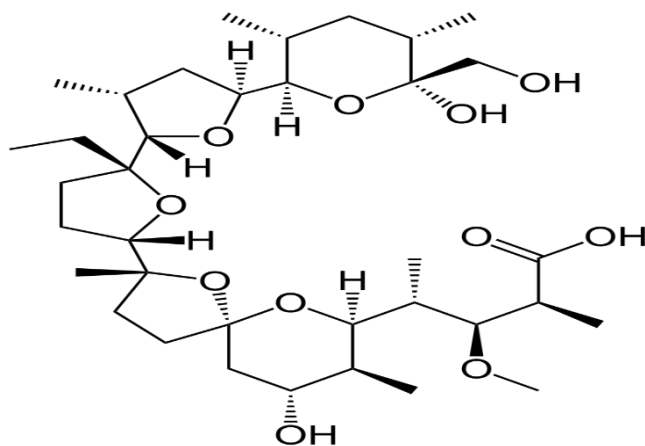


Рис.3.4. Моненсин

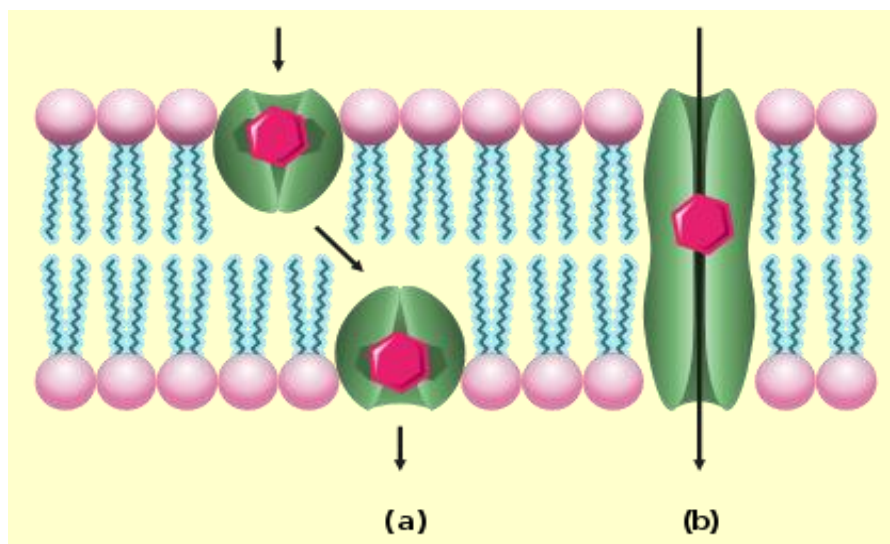


Рис.3.5. Ионофоры-носители (а) и каналные-ионофоры (b)

Ионофоры-носители связываются с конкретным ионом и защищают его заряд от окружающей среды. Это облегчает прохождение иона через гидрофобную внутреннюю часть липидной мембраны. В то же время при низких температурах они становятся неспособными переносить ионы. Примером избирательного ионофора-носителя является валиномицин.

Для формирования каналов вводят гидрофильные поры в мембрану, позволяя ионам проходить сквозь нее, не вступая в контакт. Этот тип ионофоров может сохранять свою способность переносить ионы при низких температурах в отличие от ионофоров-носителей.

Примерами каналобразующих ионофоров являются грамицидин А и нистатин.

### 3.4.2. Механизм переноса ионов с участием ионофоров

Сначала транспортируемый ион из фазы взаимодействует с ионофором, находящимся на поверхности мембраны. При этом ион внедряется в молекулярную полость ионофора и удерживается там за счет взаимодействия с полярными группами ионофоров. Образующийся комплекс внедряется в мембрану и под действием электрохимического или концентрационного градиента перемещается к другой его стороне. Затем комплекс диссоциирует (рис.3.6).

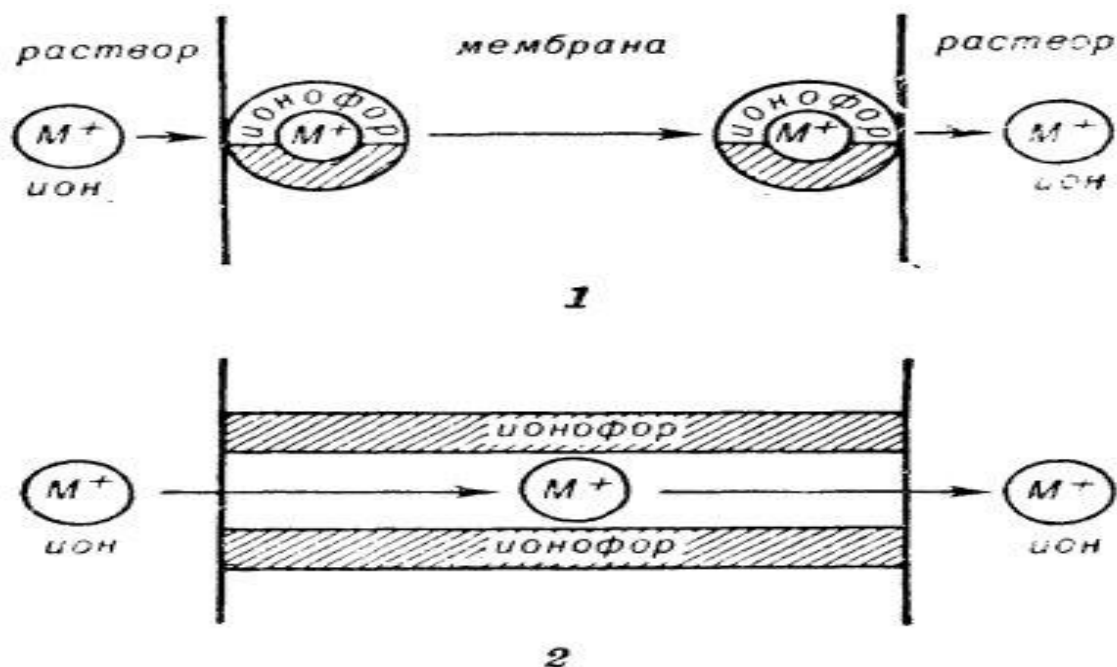


Рис.3.6. Схема действия ионофоров: 1 – «механизм переносчика» - ионофор связывает ион металла и переносит его через мембрану; 2 – «канальный механизм», по которому ионы проходят через мембрану

Рассмотрим другой механизм действия ионофоров. Антибиотик грамицидин А не перемещается с одной стороны мембраны на другую, а встраивается в мембрану в виде спирального димера с осевой полостью. Поскольку этот ионофор не диффундирует через мембрану, его функция переносить ионы зависит от подвижности углеводородных цепей липидов.

Многие ионофоры вырабатываются естественным образом различными микробами, грибами и растениями и действуют как защита от конкурирующих или патогенных видов. Синтезированы также многочисленные мембранные ионофоры.

### 3.4.3. Синтетические ионофоры

Синтетические ионофоры сыграли значительную роль в развитии бионеорганической химии. Исследование комплексообразования синтетических ионофоров с ионами металлов позволило изучить механизм селективности их природных аналогов. В частности, на примере синтетических нейтральных ионофоров краун-эфиров и криптандов было показано, что низкая донорность эфирных кислородов, уже принявших участие в образовании макроцикла, является предпосылкой того, что связывание иона металла эффективно лишь при условии его полицентровой координации. В свою очередь эффективная полицентровая координация достигается при наличии геометрического соответствия иона гостя и донорных центров хозяина. Чаще всего, гетероатомом является атом кислорода. Если один или несколько атомов кислорода заменены атомами азота или серы, то соответствующие соединения называются соответственно азакраун- или тиакраунэфирами (рис.3.7).

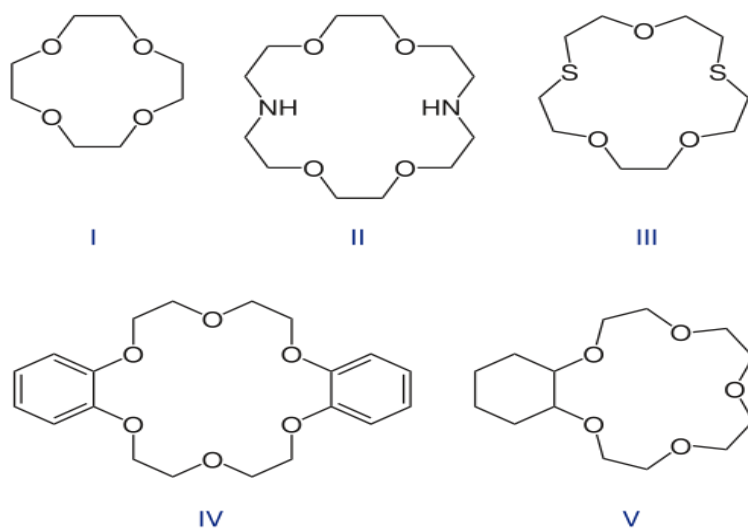


Рис.3.7. Структуры краун-эфиров: I - 12-краун-4; II - 1,10-диаза-18-краун-6; III - 1,7-дитиа-15-краун-5; IV - дибензо-18-краун-6; V - циклогексано-15-краун-5

Если краун-эфиры конденсированы с бензольными или циклогексановыми кольцами, то они относятся к бензокраун- или циклогексанкраун-эфирами (рис.3.6). Получены также краун-эфиры, содержащие в цикле атомы фосфора, кремния, мышьяка, а также амидные, сложноэфирные и некоторые другие функциональные группы. Краун-эфиры образуют устойчивые липофильные комплексы в первую очередь со щелочными и щелочноземельными металлами. Варьируя размер цикла, установили, что краун-эфиры способны избирательно связывать различные катионы, помещая их в центр своей «короны». При этом катион металла включается во внутримолекулярную полость краун-эфира и удерживается благодаря ион-дипольному взаимодействию с гетероатомами (рис.3.8).

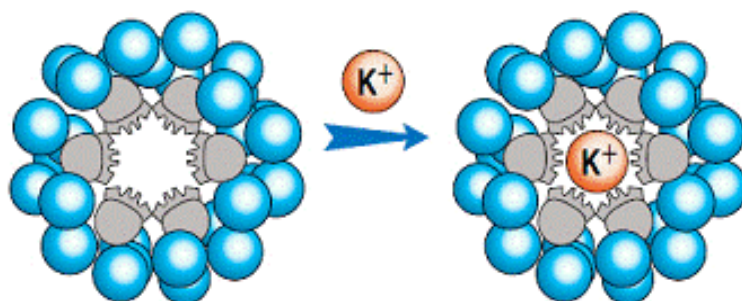


Рис.3.8. Образование комплекса 18-краун-6 с катионом калия

В начале 1980-х годов созданы молекулы-контейнеры с заранее организованной структурой – сферанды (пустые внутри сферические структуры) и молекулы, обладающие внутренней полостью, кавитанды – молекулярные чаши с углублениями. Установлено, что в отличие от относительно гибких молекул краун-эфиров в растворе, жесткие молекулы сферандов и кавитандов, в силу особенностей своей трехмерной структуры, проявляют более сильное связывание с ионами и высокую катионную селективность.

На рис.3.9 представлен один из лучших комплексообразователей для катиона лития.

Все другие катионы исключаются, поскольку велики для того, чтобы соответствовать размерам связывающей полости. Следует отметить, что подобран сферанд и пары  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  с селективностью намного превышающей возможности природного ионофора.

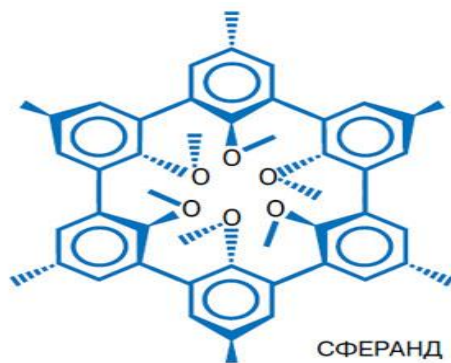


Рис.3.9. Кольцевая жесткая трехмерная структура сферанда

Достоинство кавитанда состоит также в том, эта молекула способна принять не только ионы металла, но и небольшие нейтральные молекулы такие, как хлороформ, ацетон и др. (рис.3.10).

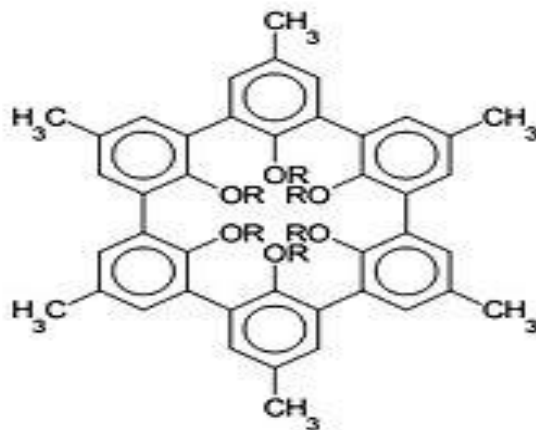


Рис.3.10. Структура кавитанда

#### 3.4.4. Биологические свойства ионофоров

Ионофоры могут эффективно изменять градиенты ионов на биологических мембранах в экспериментах по физиологии клетки и биотехнологии. Эти соединения обладают антибактериальным и противогрибковым действием и инсектицидными свойствами. Некоторые ионофоры были введены в лекарственные препараты для дерматологического и ветеринарного использования. Примерами подобных ионофоров являются клиохинол, РВТ2, грамицидин, галлат этигаллокатекина. Последний используется как средство для снижения уровня холестерина. Клиохинол и ионофор РВТ2 (производное 8-оксихинолина) образуют комплексы с различными ионами металлов



(рис.3.11). Эти соединения в настоящее время изучаются на предмет лечения нейродегенеративных заболеваний таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и болезнь Паркинсона.

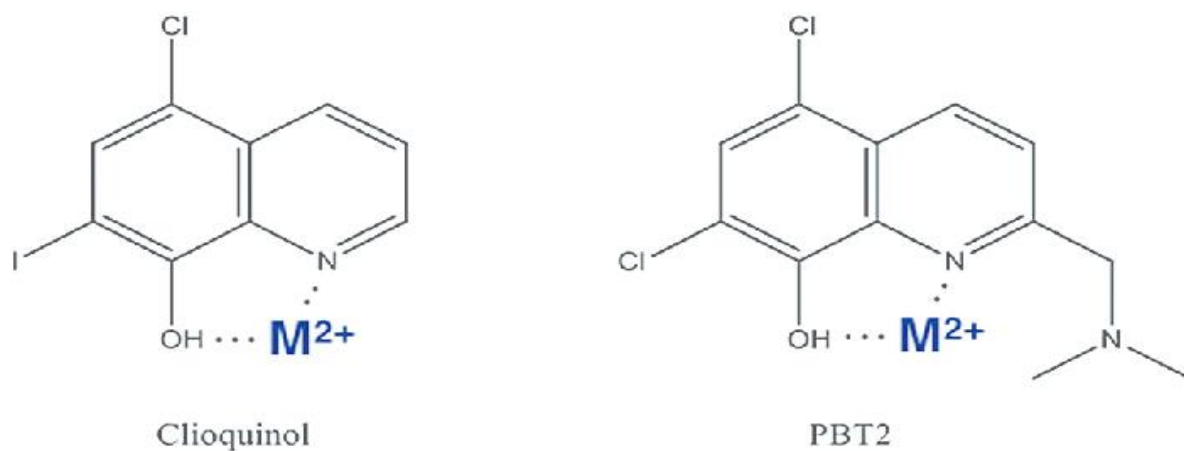


Рис. 3.11. Комплексы металла с клиохинолом и PBT2

К нейтральным ионофорам относятся макролиды, образованные сочетанием нескольких оксикислот и содержащие сложноэфирный кислород (рис.3.12).

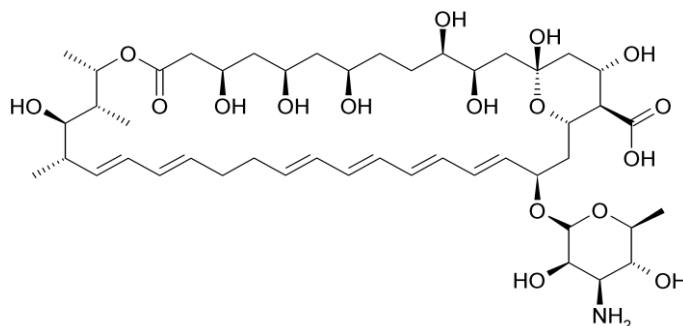


Рис.3.12. Структура нистатина

К макролидам относятся нистатин, натамицин и амфотерицин В. Эти препараты связываются с эргостеролом в мембране грибковой клетки, делая ее проницаемой для ионов калия и натрия, что способствует гибели этой клетки. Селективность данных ионофоров по отношению к щелочным ионам зависит от природы растворителя и от энергии десольватации катиона.

## 3.5. Щелочные и щелочноземельные металлы в живых организмах

### 3.5.1. Ионный натрий-калиевый насос

Одна из проблем современной бионеорганической химии – перенос полярных молекул и ионов через липидные мембраны клеток, которые по своей природе не проницаемы для большинства полярных молекул. Это свойство мембран имеет большое биологическое значение, так как предотвращает диффузию из клеток внутриклеточных полярных метаболитов. Однако необходим обмен ионами между клеткой и межклеточной жидкостью, достигающийся за счет переноса, который может быть пассивным и активным.

Пассивный перенос осуществляется из области большей в область меньшей концентрации, при этом энтропия системы растет, а свободная энергия уменьшается. Такой перенос происходит самопроизвольно в любом направлении. Если в пассивном переносе участвуют транспортные системы, фиксированные в мембране, то такой перенос называется пассивным опосредованным.

Активный перенос – это перенос против градиента концентрации, при этом энтропия уменьшается, а свободная энергия растет. Такой перенос не может идти самопроизвольно. Системы активного переноса характеризуются строгой направленностью (или в клетку, или из клетки) и очень важны, так как поддерживают стационарные концентрации веществ в клетках, даже при возможном их изменении в окружающей среде.

В любой клетке ионов калия всегда гораздо больше, чем ионов натрия. Вне ее все наоборот: здесь преобладают ионы натрия. В клетке, точнее во внутриклеточной жидкости, например, эритроцитов человека, концентрация (в условных единицах)  $K^+$  - 92,  $Na^+$  - 11. Вне клетки (в межклеточной жидкости, например, в плазме крови)  $K^+$  - 5,  $Na^+$  - 152. В нервной клетке (нейроне) неравенство концентраций еще более ощутимо:  $K^+$  - 300,  $Na^+$  - 10. Избыток ионов натрия постоянно удаляется из клеток через мембраны, а ионы калия поступают в клетку. Этот процесс требует постоянной затраты энергии и объясняется с помощью механизма ионного натрий-калиевого насоса (рис.3.13).

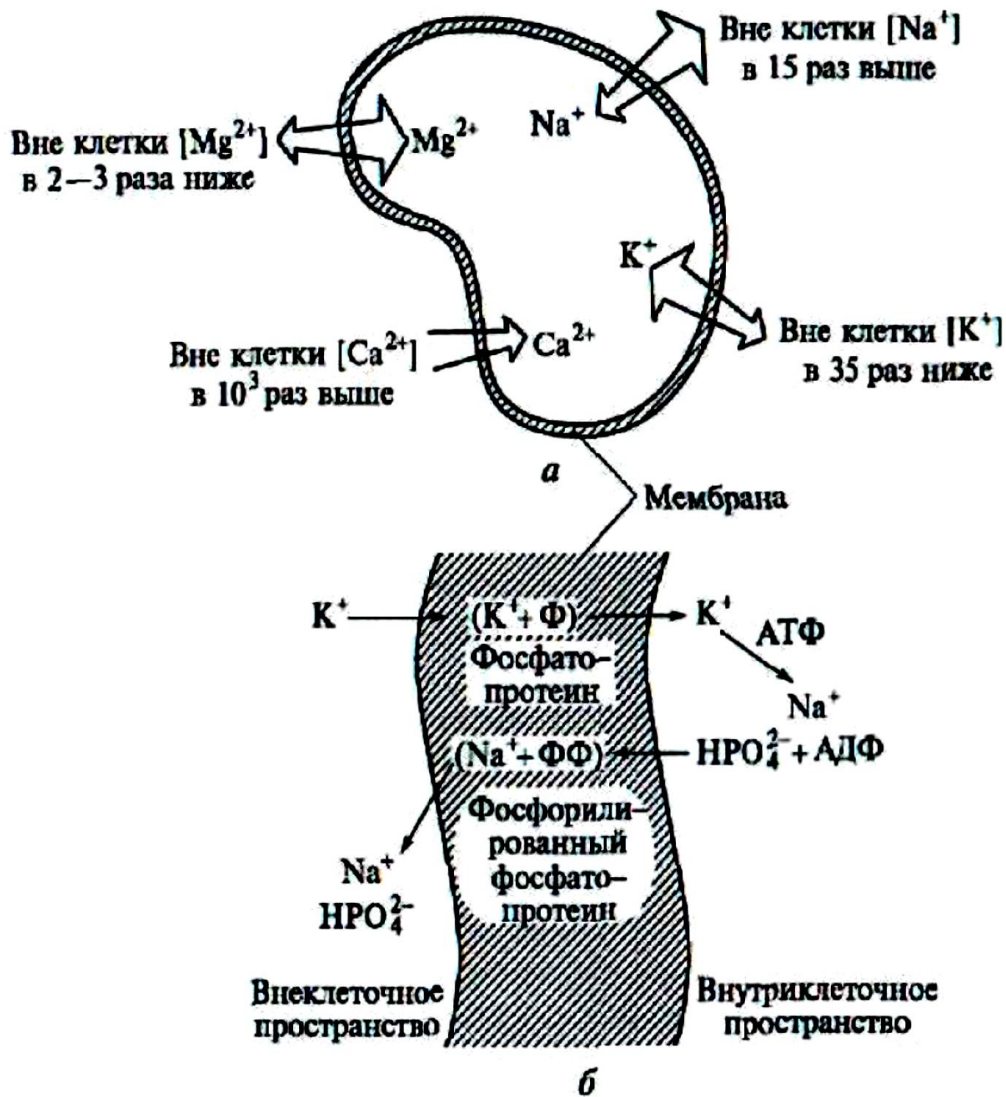
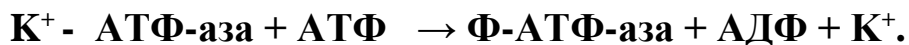


Рис.3.13. Схема действия  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  «насоса»: а - распределение s-элементов вне и внутри клетки; б - процессы, происходящие на мембране

В мембране клетки имеется фермент класса гидролаз – АТФ-аза, который образует более прочный комплекс с ионами калия, чем натрия.  $\text{K}^+$ - АТФ-аза проходит через мембрану внутрь клетки, где освобождается от ионов калия за счет фосфорилирования фермента по аминокислоте серину при взаимодействии с АТФ по схеме:



Внутри клетки фосфорилированный фермент Ф-АТФ-аза связывает ионы натрия и выводит их через мембрану наружу. При этом АДФ вновь фосфорилируется, переходя в АТФ. Гидролиз АТФ до АДФ обеспечивает энергией ионный насос. Таким образом, с помощью ионного насоса поддерживается уникальное неравномерное

распределение концентраций ионов щелочных металлов в процессе активного переноса.

Неоднородное распределение катионов щелочных металлов по обе стороны клеточной мембраны создает трансмембранный электрический потенциал. Эта разность потенциалов ее энергия используется также при передаче информации по нейронам в нервной системе. Разность концентраций ионов калия и натрия по обе стороны мембраны играет решающую роль в проведении нервных импульсов (рис.3.14).

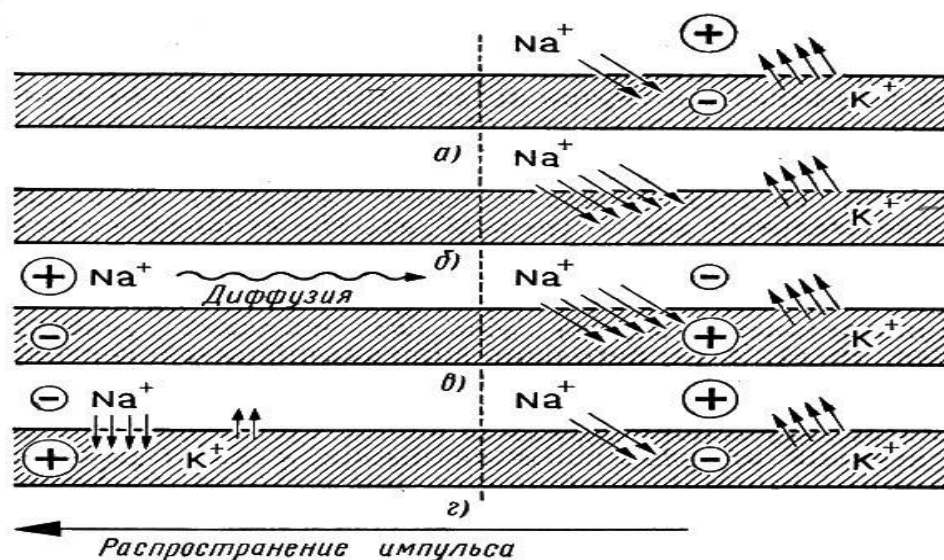


Рис.3.14. Распространение нервного импульса: а - ионы калия покидают волокно быстрее, чем ионы натрия входят в него; б - диффузия ионов натрия усиливается; в - на внешней стороне нервного волокна возникает отрицательный заряд; г - исходное состояние восстанавливается, но отрицательный заряд появляется слева – в направлении распространения нервного импульса

### 3.5.2. Роль магния и кальция в функционировании биологических систем

Внутри клетки ионов магния во много раз больше, чем в внеклеточном пространстве, тогда как кальций преимущественно внеклеточный катион (рис.3.13). Ион  $Mg^{2+}$  более сильный комплексообразователь, чем ион  $Ca^{2+}$ , поэтому он служит центром некоторых металлоферментов, например, катализирующих гидролиз АТФ. Комплекс магния с АТФ входит в субстрат фермента киназы, отвечающий за перенос фосфатных групп. Киназы управляются

кальмодулином и другими белками и являются основой сигнальной системы высших организмов.

В растительном мире ионы  $Mg^{2+}$  входят в координационный центр хлорофилла, управляющего процессом фотосинтеза, который заключается в превращении  $H_2O$  и  $CO_2$  в углеводы и кислород под действием света. На стадии фотосинтеза, которая может протекать и в темноте, магний входит в фермент риболоза-1,5-дифосфат, распространенный в биосфере и управляющий связыванием атмосферного углекислого газа и созданием биомассы.

Кальций – внеклеточный элемент, его концентрация в клетке составляет  $10^{-7}$  моль/л, а вне клетки –  $10^{-3}$  моль/л. Этот градиент концентраций сохраняется благодаря кальциевому насосу. Содержание кальция в организме составляет около 1% (кальций 5-й по распространенности *in vivo* элемент после С, Н, О, N. В организме млекопитающих 95% кальция приходится на твердые ткани: кости и зубы, где он находится в виде фторапатита и гидроксиапатита. В стенках сосудов и артерий кальций присутствует в виде карбоната или комплекса с холестерином, а в почках – в виде оксалатов или уратов.

Координационные соединения кальция имеют невысокие значения констант образования, рыхлую, подвижную координационную сферу, высокие скорости обмена лигандами. Комплексы кальция пригодны для участия в сигнальных системах, регулируют сокращение мышечных волокон, активируют многие ферменты, определяют процесс свертывания крови.

Наиболее изученный Са-содержащий фермент – кальмодулин (рис.3.15). Он активирует протеинкиназу, катализирует фосфорилирование белков, активирует Fe-содержащий фермент NO-синтетазу. В кальмодулине ион  $Ca^{2+}$  окружен тремя монодентатными карбоксильными группами аспарагиновой кислоты, бидентатным фрагментом глутаминовой кислоты и молекулой воды. Связанный с кальцием кальмодулин изменяет свою пространственную организацию и активирует многочисленные протеинкиназы, обеспечивающие фосфорилирование, а, следовательно, изменение структуры и свойств белков.

Кратковременное увеличение в клетке кальция и его связывание с кальмодулином является пусковым стимулом для многочисленных физиологических процессов: сокращения мышц, секреции гормонов, выделения медиаторов, синтеза ДНК, изменения подвижности клеток,

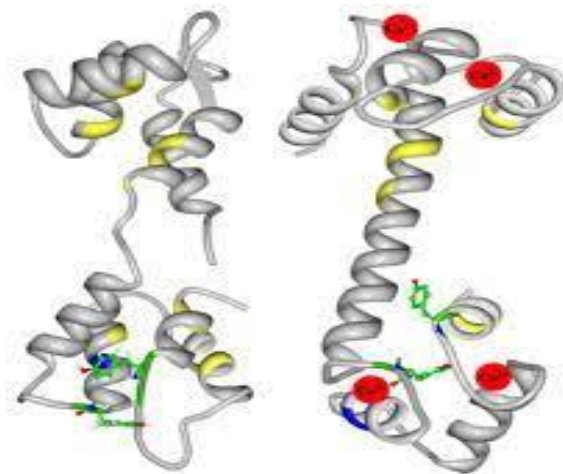


Рис.3.15. Кальмодулин свободный от кальция (слева) и с присоединенными к нему четырьмя ионами кальция (справа)

транспорта веществ через мембраны, изменения активности некоторых ферментов.

Таким образом, биомембраны клеток способны отличать ионы калия от ионов натрия. В мембрану живой клетки как будто встроен и действует особый «насос», который непрерывно выкачивает из клетки натрий и накачивает в нее калий, т.е. непрерывно происходит калий-натриевый обмен. В клетках действует и кальциевый «насос», обеспечивающий обмен.

### 3.6. Биологически активные d-металлы и их соединения

#### 3.6.1. Роль марганца в ферментативном катализе и в организме

Для катионных форм марганца характерны три степени окисления: +2, +3 и 4. Вероятность образования и существования в организме анионных форм марганца практически незначительна из-за очень выраженных их окислительных свойств. Катионы марганца характеризуются наличием неупакованных электронных оболочек, их внешняя электронная оболочка имеет структуру:  $d^5$  ( $Mn^{2+}$ ),  $d^4$  ( $Mn^{3+}$ ) и  $d^3$  ( $Mn^{4+}$ ).

В основном  $Mn(II)$  имеет координационное число 6 и октаэдрическое окружение, но может иметь и координационные числа 5 и 7. Он способен образовывать комплексы с O- и N-содержащими

лигандами. При наличии соответствующего лигандного окружения может быть стабилизирована степень окисления марганца +3. Например,  $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]^{3-}$  - оксалатный комплекс. В организме при  $\text{pH} = 7$  марганец существует в основном в степени окисления +2. Общее содержание этого элемента в организме около 12 мг. Дневная потребность в нем составляет 4 мг. Источником служит растительная пища. Дефицит марганца приводит к серьезным последствиям.

Функции марганца:

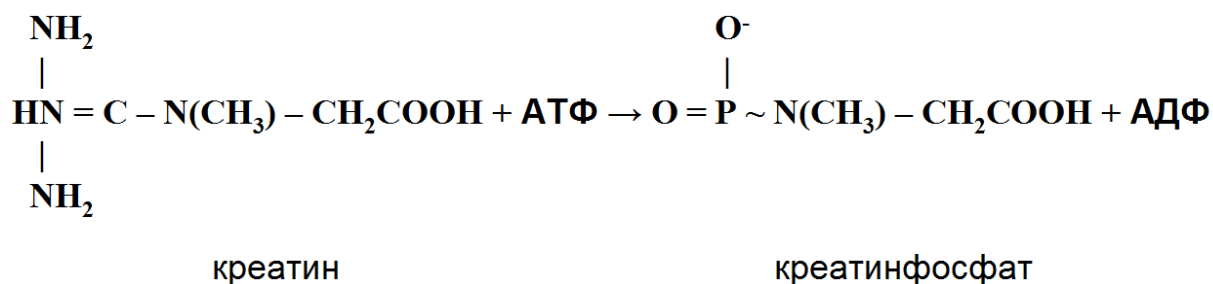
1. Марганец участвует в углеводном и белковом обмене.
2. Участвует в процессе образования костей, влияет на активность фермента фосфатазы.
3. При участии марганца происходит синтез аскорбиновой кислоты.
4. Обладая способностью проявлять различные степени окисления, марганец участвует в окислительно-восстановительных процессах, например, в процессе окисления фенола до бензальдегида и бензойной кислоты или в процессе окисления щавелевой кислоты.
5. Марганец входит в состав активного центра металлоферментов, катализирующих гидролиз и окислительно-восстановительные процессы.
6. Марганец участвует в процессе функционирования щитовидной железы.
7. Марганец активирует различные группы ферментов, такие как гидролазы, лиазы, оксидазы, трансферазы.

Функцию марганца в качестве активатора ферментов можно рассмотреть на примере работы двух наиболее изученных металлоферментов – креатинкиназы и пируваткиназы. Они относятся к классу трансфераз. С помощью методов ЭПР- и ПМР-спектроскопии было установлено, что все ферментативные реакции, активируемые ионами марганца, делятся на два типа:

Процесс протекает через образование комплекса, в котором субстрат (S) играет роль мостика между ферментом (E) и ионом металла (M), то есть образуется комплекс E – S – M. Такие процессы характерны для креатинкиназы.

Процесс протекает через образование комплекса, в котором металл играет роль мостика между ферментом и субстратом, отсюда образуется комплекс E – M – S. Такие процессы наблюдаются для пируваткиназы.

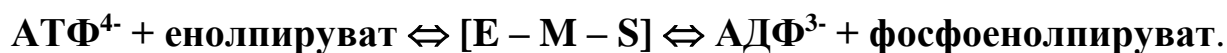
*Механизм действия креатинкиназы.* В составе данного фермента имеются два активных центра, содержащих аминокислотные остатки цистеина. Субстратом в данном случае является молекула аденозинтрифосфата (АТФ). Реакция гидролиза АТФ до аденозиндифосфата (АДФ) и фосфата заключается в нуклеофильной атаке концевго атома фосфора в молекуле АТФ молекулой-акцептором фосфорильной группы (креатином). Установлено, что ион марганца связывается с ферментом не непосредственно, а через субстрат (АТФ). При этом ион марганца координируется с отрицательно заряженными при pH = 7 атомами кислорода концевых фосфатных групп АТФ. В результате увеличивается частичный положительный заряд на концевом атоме фосфора АТФ, что облегчает его атаку молекулой креатина (метилгуанидоуксусной кислотой), содержащей концевую аминогруппу:



Фермент, катализирующий образование креатинфосфата, называется креатинкиназой.

Характерной особенностью киназ является то, что их белковая часть испытывает определенные изменения формы при взаимодействии с субстратами. Фермент приспосабливается к структуре той молекулы, на которую он действует.

*Механизм действия пируваткиназы.* Пируваткиназа также катализирует реакцию гидролиза АТФ до АДФ с переносом фосфатной группы на молекулу-акцептор (анион пирувиноградной кислоты – пируват). Пируват участвует в реакции в енольной форме. Ион марганца образует мостик между пируваткиназой и концевым атомом кислорода фосфатной группы АТФ. В общем виде реакции имеет вид:





Для протекания этой ферментативной реакции кроме ионов марганца необходимо присутствие ионов одновалентного металла (калия и натрия). Этот процесс в организме является этапом биосинтеза углеводов.

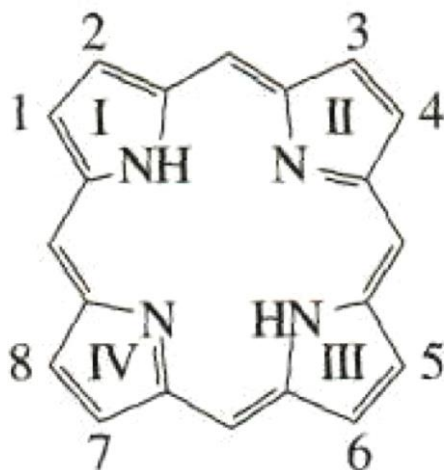
### **Контрольные вопросы**

1. Как можно охарактеризовать Mn(II) с точки зрения ЖМКО?
2. Какая степень окисления характерна для марганца при pH = 7?
3. Что служит источником марганца для организма?
4. На активность каких ферментов влияет марганец?
5. В состав каких ферментов входит марганец? К какому классу ферментов они относятся?
6. Какова роль цистеина в механизме действия креатинкиназы? Что является субстратом в данном случае?
7. Через какой атом и какой функциональной группы осуществляется связь марганца с ферментом (креатинкиназой)?
8. Как называется фермент, катализирующий образование креатинфосфатов?
9. Какую реакцию катализирует пируваткиназа?

### **3.6.2. Комплексы d-металлов с порфиринами и порфириноподобными веществами**

Для живых организмов очень важны комплексные соединения металлов, в которых четыре координационных места занимает одна частица, называемая порфином, содержащим четыре пирролоподобных цикла, соединенных = СН-группами (структура 1).

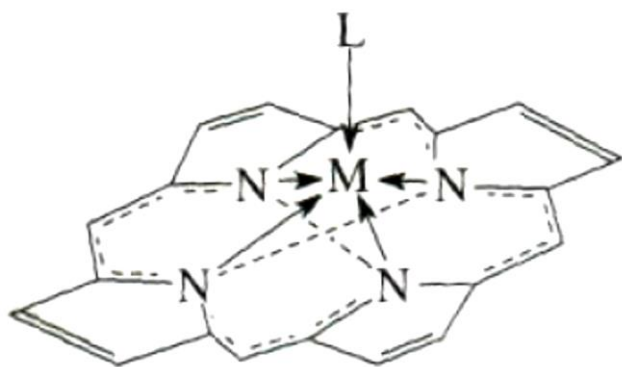
Производными порфина являются порфирины. К ним относятся представители многочисленного класса циклических ароматических соединений, содержащих многоконтурную сопряженную систему, в основе которой лежит шестнадцатичленный макроцикл, включающий от 4 до 8 атомов азота. В организмах встречаются комплексы, в которых некоторые атомы водорода в порфине замещены на метильные и винильные остатки пропионовой кислоты (протопорфирины).



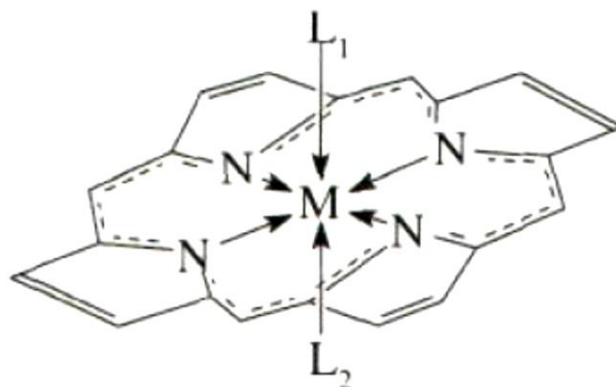
Структура 1

Известны 15 возможных изомерных структур. Однако основной каркас этой сложной молекулы сохраняется во многих важнейших веществах: гемоглобине, миоглобине, цитохромах, цитохромоксидазе, витамине В<sub>12</sub>. Ион металла замещает атомы водорода двух пиррольных колец и одновременно связывается координационными связями с третичными атомами азота двух других пиррольных колец. Благодаря эффекту резонанса связи металла с четырьмя атомами азота пиррольных колец, которые лежат в одной плоскости, рассматриваются как одинаковые.

Важнейшим свойством порфиринов является наличие в молекуле координационной полости, ограниченной атомами азота, N<sub>4</sub>, имеющий радиус около 0.2 нм и способной координировать ионы металлов M<sup>2+</sup>, M<sup>3+</sup>, M<sup>4+</sup> и даже с большей степенью окисления. В результате комплексообразования образуются комплексные соединения порфиринов, так называемые металлопорфирины, обладающие многообразными структурными и химическими особенностями, высокой биологической и каталитической активностью. При этом металл либо занимает центр полости N<sub>4</sub> и оказывается в экваториальной плоскости *xy*, образуя плоский координационный узел из атомов MN<sub>4</sub>, либо оказывается приподнятым над плоскостью, в которой лежат атомы N<sub>4</sub>, и образует координационные узлы различной геометрической структуры – от тетрагональной пирамиды (L)MN<sub>4</sub> (структура 2) и октаэдра (L<sub>1</sub>) (L<sub>2</sub>)MN<sub>4</sub> (структура 3) до более сложных геометрических фигур.



Структура 2



Структура 3

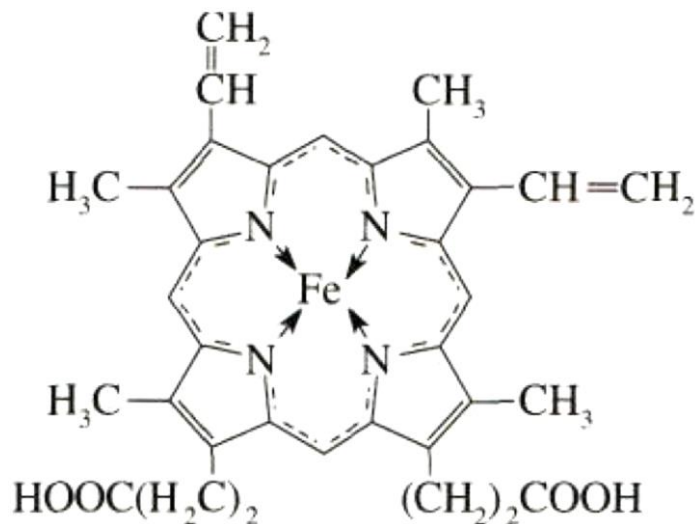
Выход центрального атома из плоскости происходит, как правило, при донорно-акцепторном взаимодействии с молекулой L. Если металл M способен присоединять вторую молекулу L той же природы с противоположной стороны плоскости  $\pi$ , то он возвращается в центр полости  $N_4$ . Лиганды (L), способные вступать в координационную сферу металла, уже занятую четырьмя атомами азота порфирина, называются аксиальными.

Возможности молекул металлопорфиринов выступать в биологических процессах в качестве биокатализаторов (ферментов) значительно расширяются в связи с необычным строением порфиринов и их комплексов, своеобразием их свойств и чрезвычайно большим структурным многообразием. Структурное многообразие связано с многочисленными путями химической модификации молекул порфина за счет замещения атомов водорода.

Известно большое число биологических систем, в структуре которых металлопорфирины выполняют функции инициатора того или иного биологического процесса. Наибольшее число исследований посвящено гемоглобину, белку эритроцитов, и процессам обратимой фиксации атмосферного кислорода на биологических и модельных системах. Большой практический интерес представляет функционирование металлопорфиринов (железопорфиринов) в ферментных системах цитохромов.

**Гемоглобин и миоглобин.** Потребление атмосферного кислорода живыми организмами – важнейший биохимический процесс. Кислород транспортируется гемоглобином эритроцитов от легких к мышцам и удерживается в мышцах миоглобином. Гемоглобин также участвует в обратном транспорте углекислоты. По форме гемоглобин похож на шарик диаметром около 5.5 нм. Он состоит из четырех свернутых в

глобулы цепей – двух альфа- (у человека по 141 аминокислотному остатку в каждой) и двух бета-цепей (по 146). Каждая из субъединиц содержит протетическую группу гема – полициклическую структуру, называемую протопорфирином, с которой координационно связан атом железа(II) (структура 4).



Структура 4

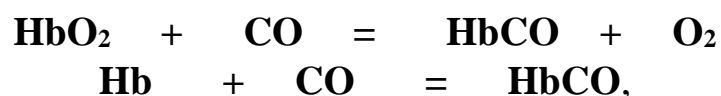
Пятое координационное место занимает азот имидазола (Im) гистидинового остатка, через который осуществляется единственная связь группы гема с полипептидной цепью белка. В настоящее время известны аминокислотный состав и последовательность аминокислот в гемоглобинах, выделенных из разных животных, места присоединения частиц гема, пространственная структура гемоглобина (работы М.Перутца и др.). Гем локализован в расщелине между спиральями белка. Одна молекула гемоглобина, состоящая из четырех белковых субъединиц («глобул»), содержит четыре гема и, следовательно, четыре атома железа. Поскольку кислород в гемоглобине непосредственно фиксируется железом, то такая молекула может, постепенно насыщаясь, присоединить четыре молекулы кислорода. В молекуле миоглобина полипептидная цепь координирована железом гем-группы так же как в гемоглобине. Однако в отличие от гемоглобина молекула миоглобина состоит из одной белковой субъединицы и содержит одну гемовую единицу.

В случае миоглобина зависимость степени насыщения белка кислородом от парциального давления O<sub>2</sub> в растворе изображается гиперболической кривой, которая плавно растет, асимптотически

приближаясь к пределу. График подобной зависимости для гемоглобина S-образен, то есть имеет крутой участок и перегиб, что объясняется наличием четвертичной структуры и взаимодействием субъединиц – в гемоглобине проявляют себя кооперативные свойства, так называемые «гем – гем – взаимодействия». Поведение каждой субъединицы зависит от того, в каких состояниях находятся другие гемы белка (связали они кислород или нет). Сродство гема к O<sub>2</sub> возрастает по мере того, как другие гемы присоединяют его (положительная кооперативность).

Этот факт имеет глубокий физиологический смысл. Если бы у гемоглобина зависимость была такой же, как у миоглобина (гиперболической), то лишь малая часть связанного им кислорода отщеплялась бы в тканях, поскольку изменение парциального давления O<sub>2</sub> в тканях относительно легких невелико. В результате организм задыхался бы даже в атмосфере чистого кислорода. А крутая часть S-образной кривой делает сродство гемоглобина к кислороду чувствительным к малым изменениям его концентрации.

Атом железа после оксигенации входит в координационную полость порфирина N<sub>4</sub> и располагается центросимметрично. Структура белка в гемоглобине такова, что она экранирует подход к атому Fe(II) всех других молекул, имеющих в крови, и своевременно регулирует его донорно-акцепторные свойства. Исключение составляют токсиканты – яды крови, к которым относятся монооксид углерода, оксиды азота, метиленовый синий. Проникая с атмосферным воздухом в легкие, монооксид углерода быстро преодолевает альвеоларно-капиллярную мембрану, растворяется в плазме крови, диффундирует в эритроциты и вступает в обратимое химическое взаимодействие как с окси-, так и с дезоксигемоглобином:



где Hb – гемоглобин.

Образующийся комплекс карбоксигемоглобин (HbCO) не способен присоединять к себе кислород. В молекуле гемоглобина CO координируется атомом железа(II), вытесняя O<sub>2</sub>. Одна молекула гемоглобина (точнее, четыре ее гема) может присоединить до четырех молекул CO.

Важным производным гемоглобина является метгемоглобин, в молекуле которого атом железа находится в степени окисления +3. Метгемоглобин не связывает молекулярный кислород. Он образуется при воздействии на гемоглобин окислителей (оксидов азота, метиленового синего, хлоратов). Образование метгемоглобина в крови уменьшает в ней количество функционально важного оксигемоглобина и нарушает доставку кислорода к тканям. Комплексы железа с порфиринами участвуют не только в транспорте кислорода, но и выполняют множество других функций. Среди них процесс переноса электронов.

**Цитохромы.** Железопорфирины разных типов, соединяясь с белками, дают начало группе хромопротеидов, объединенных под общим названием цитохромы («цитохром» значит клеточная окраска). Важным этапом обмена вещества (метаболизма) является отщепление от пищевых веществ водорода. Атомы водорода при этом переходят в ионное состояние, а освободившиеся электроны поступают в дыхательную цепь. В этой цепи, переходя от одного соединения к другому, они отдают свою энергию на образование богатых энергией молекул аденозинтрифосфорной кислоты, а сами присоединяются к молекуле кислорода. Получившийся ион кислорода  $O^{2-}$  образует с ионами водорода  $H^+$  молекулы воды (рис.3.16).

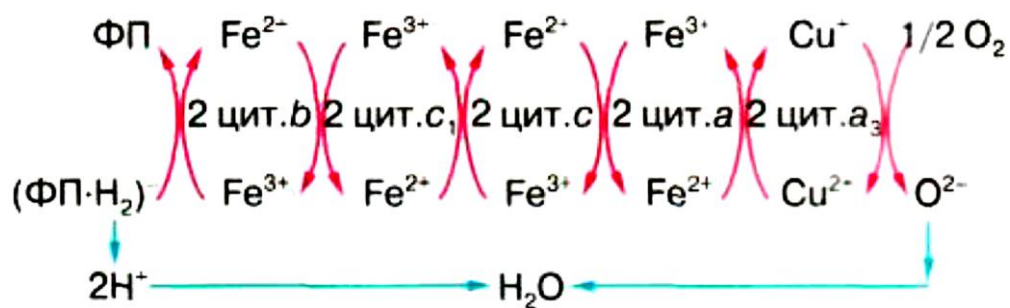


Рис.3.16. Схема процесса клеточного окисления.  
ФП – флавопротеид, цит. – цитохром

Перенос электрона осуществляют железопорфириновые комплексы, очень похожие на те, которые входят в состав гемоглобина и миоглобина. Перенос электрона осуществляется за счет изменения степени окисления железа. Переходы  $Fe^{3+} + e = Fe^{2+}$ ,  $Fe^{2+} - e = Fe^{3+}$  создают возможность перебрасывать электроны от одного цитохрома к другому.

Цитохромы обычно делят на три класса: *a*, *b* и *c*. Лучше других изучен цитохром *c*, т.к. только его можно легко выделить из клеток водными солевыми растворами. В этом соединении порфириновое кольцо, содержащее железо(II) в центре, связано с белком за счет ковалентных связей атомов кольца с остатком цистеина в молекуле белка.

С кислородом цитохром *c* не реагирует, так как у него шестое координационное место занято аминокислотным остатком метионина. В цепи переноса электронов цитохром *c* передает электроны цитохромам *a* и *a<sub>3</sub>*. Из всех цитохромов только они окисляются молекулярным кислородом. Эта система завершает цепь цитохромов и носит название цитохромоксидазы, которая представляет собой сложный белковый комплекс, содержащий по два атома меди и железа.

Молекула цитохромоксидазы должна обладать внутренней симметрией, имея реакционный центр, к которому ферроцитохром может доставлять электроны и к которому может присоединяться O<sub>2</sub>. Этот центр включает как геммы, так и атомы меди. В цитохромоксидазе центр представляет биядерный комплекс, в котором два атома меди связаны через бидентатный остаток цистеина, причем каждый атом меди координирует гетероциклический атом азота имидазола. Итак, перенос электронов осуществляется при помощи ряда соединений (цитохромов), в которых железо связано в комплекс с порфириновым циклом.

**Витамин В<sub>12</sub>.** Это первое подробно изученное комплексное соединение, входящее в состав живых организмов, которое содержится в крови человека в концентрации  $2 \times 10^{-10}$  моль/л. Недостаточное содержание кобальта в организме обуславливает развитие анемии. В 1926 году было установлено, что сырая печень является средством борьбы с подобной патологией. Позднее, в 1948 году, было выделено комплексное соединение кобальта красного цвета, которое оказалось действующим началом противоянмических препаратов.

В структуре молекулы витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина) центральный ион кобальта удерживается за счет четырех связей с атомами азота внутри плоского цикла порфириноподобной корриновой кольцевой системы. В этой системе пара пиррольных колец (А и D) связана между собой непосредственно, а не через метиновую группу, как остальные пары колец (рис.3.17).

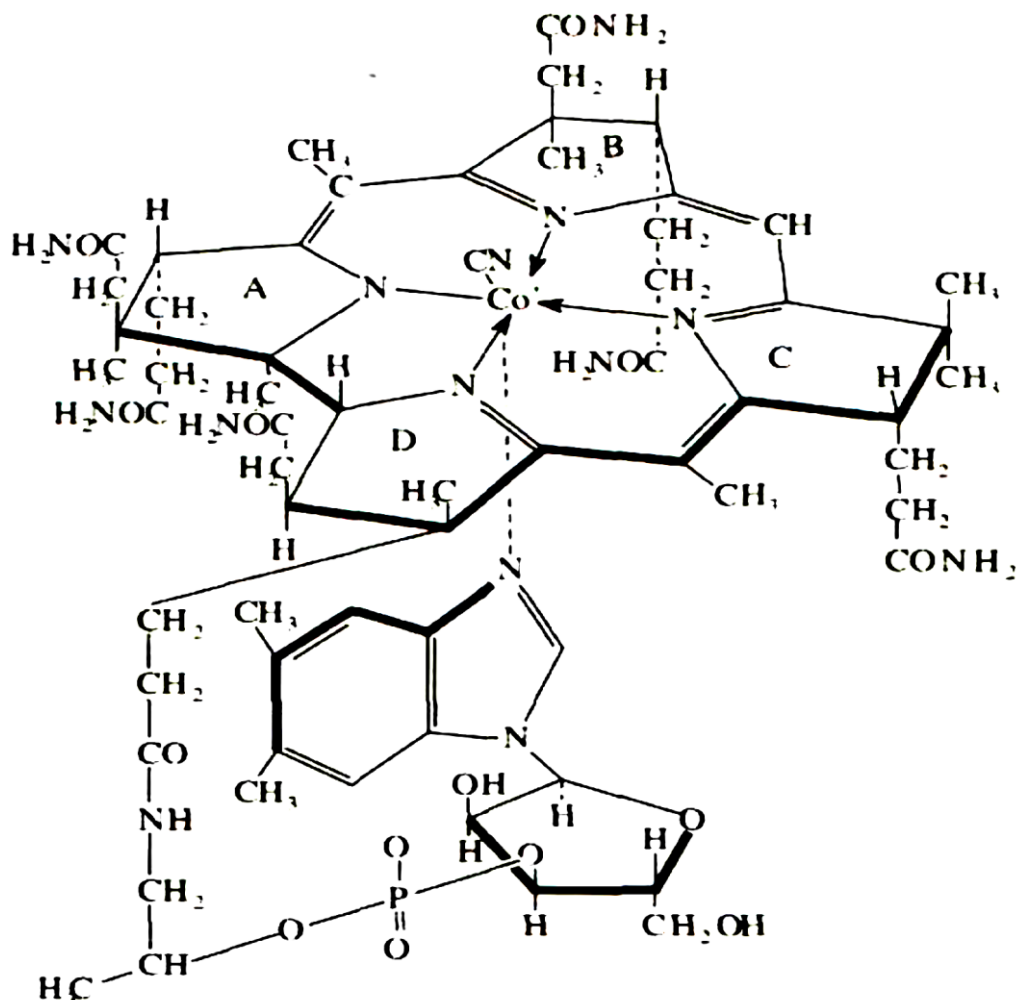


Рис.3.17. Структура витамина В<sub>12</sub>

Кобальт(II) находится в положении, которое в геме занимает железо(II). Кобальт также связан с двумя аксиальными лигандами, расположенными над плоскостью цикла и под ней. В кобаламинах один аксиальный лиганд – диметилбензимидазольный фрагмент, координированный с кобальтом через азот в положении 3, расположен с нижней стороны от экваториальной плоскости. Диметилбензимидазольный фрагмент связан с D-рибозой, образуя необычный нуклеотид. Другой аксиальный лиганд – цианид-ион (отсюда название витамина – цианокобаламин). Считают, что характерное для различных кобаламинов строение обуславливает и их своеобразные каталитические свойства. Витамин В<sub>12</sub> необходим для образования эритроцитов.

Среди аналогов В<sub>12</sub> интерес представляют его кофакторы метилкобаламин (MeCbl) и аденозинкобаламин (AdoCbl) – метаболически активные соединения. У большинства организмов



витамин В<sub>12</sub> (до 90% общего содержания) находится в виде кофермента, то есть участвует в ферментативных реакциях. В природном коферменте вместо CN-группы содержится остаток дезоксиаденозина.

Ковалентная связь с кобальтом осуществляется через 5'-углеродный атом дезоксирибозы. Ферментативные реакции, в которых участвует кофермент В<sub>12</sub> в общем заключаются в переносе водорода и образовании новой углерод-водородной связи. Пример такой реакции – восстановление рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды.

Открытие Дороти Ходжкин того факта, что в аденозинкобаламине есть связь углерод-кобальт позволило описать спектральные и химические свойства этой сложной молекулы. Кобальт в коррине при физиологических условиях может существовать в трех степенях окисления: +1, +2 и +3. В неактивном состоянии кофактора степень окисления кобальта равна +3, и он связан с шестью лигандами в октаэдрическом окружении. Кобальт в степени окисления +3 является низкоспиновым (3d<sup>6</sup>) и диамагнитным.

Связь углерод-кобальт слабая и в случае AdoCbl чувствительна к свету. Энтальпия диссоциации связи C-Co при гемолизе составляет 31 ккал/моль для AdoCbl и 37 ккал/моль в случае MeCbl. Пирамидальная геометрия дезоксиаденозильного радикала, предположительно контролируемая стереоэлектронными эффектами рибозы аденозина, делает возможным образование связи.

В биохимических процессах допустимы степени окисления кобальта в коррине Co<sup>+</sup> и Co<sup>2+</sup>. В результате гетеролиза MeCbl образуется Co<sup>+</sup>, который имеет два электрона на орбитали d<sub>z<sup>2</sup></sub>, перпендикулярной кольцу коррина, и проявляет свойства нуклеофила. При гомолитическом разрыве связи углерод-кобальт в AdoCbl образуется Co(II)-кобаламин и дезоксиаденозин.

Метилкобаламины представляют большой интерес для бионеорганической химии, так как это единственный пример связи Co – C σ-типа в природе. Раньше считали, что вне организма соединения со связью Co–C неустойчивы, однако в настоящее время синтезированы соединения типа метилкобаламина.

## Контрольные вопросы

1. Каковы функции ионов железа в организме?

2. Как изменяется симметрия комплекса железа с гемом при оксигенировании?
3. Какое координационное число реализуется для железа(II) в дезоксигемоглобине? Какое пространственное строение имеет этот комплекс?
4. Почему карбоксигемоглобин не способен присоединять кислород?
5. В присутствии каких веществ образуется метгемоглобин?
6. Как происходит транспорт кислорода в организме?
7. Что такое дыхательные ферменты?
8. Принцип действия цитохромов.
9. Классификация цитохромов.
10. Какова функция цитохрома *c* в организме?
11. Какие металлы содержатся в цитохромоксидазе?
12. Чем отличается корриновая кольцевая система от порфириновой? ?
13. Чем отличаются по химическому составу витамин В<sub>12</sub> и его кофермент?

### 3.6.3. Взаимодействие железа с другими простетическими группами

**Ферредоксины.** К белкам – переносчикам электронов относятся и железосерные белки, содержащие фрагменты кластеров (Fe – S)<sub>n</sub>, называемых ферредоксинами. Атомы серы частично входят в состав цистеина, а частично находятся в какой-то иной форме, получившей название лабильной («подвижной») серы. Лабильная сера легко выделяется в виде сероводорода при подкислении растворов белка. Известны и такие белки этого класса, которые не содержат лабильной серы.

Для всех этих соединений используется термин «ферредоксин» (от *fer* – железо и *redoxin* – белок, передающий электроны). Ферредоксины были найдены в бактериях (кишечная палочка), в растениях (шпинат) и в органах животных (печень, надпочечные железы). Они выполняют работу по переносу электронов в таких важных реакциях, как процессы фотосинтеза, фиксации атмосферного азота, образования АТФ и др.

Белковая цепочка ферредоксинов способна складываться так, чтобы взаимодействующие лиганды оказывались в благоприятном для реакции взаимном расположении. На одну молекулу белка приходится

от одного до 8 атомов железа. Эти атомы (ионы) соединены с белком через короткие цепочки, состоящие из цистеиновых остатков. По-видимому, в тех белках, которые содержат более одного иона железа, между ионами металла имеется связь, осуществляемая одним электроном так, что все они вместе образуют единую группу или кластер («рой»).

Если в белке находится два атома лабильной серы на два атома железа (тип  $\text{Fe}_2\text{S}_2$ ), то возникает связь между ионами железа за счет мостика из атомов серы. Схематически состояния, в которых находится железо и его ближайшее окружение, можно представить так как на рис.3.18: средние и концевые группы лежат во взаимно перпендикулярных плоскостях. После присоединения электрона один из атомов  $\text{Fe(III)}$  переходит в  $\text{Fe(II)}$ . В процессах фотосинтеза принимают участие именно эти ферредоксины.

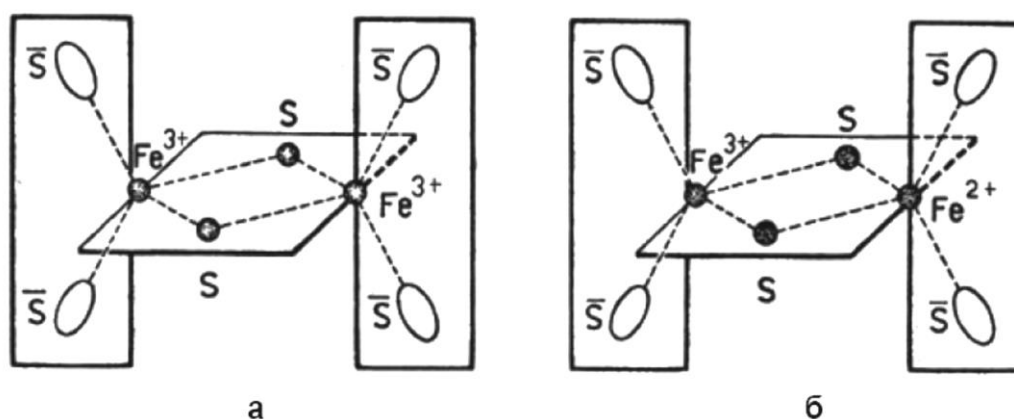


Рис.3.18. Строение ферредоксина: а – окисленная форма; б – восстановленная форма;  $\bar{\text{S}}$  – обозначает серу остатка цистеина

Белки некоторых микроорганизмов содержат один атом железа на молекулу (рубредоксины). В них железо тетраэдрически окружено атомами серы тиолатных фрагментов цистеина.

В низших организмах и фотосинтезирующих бактериях были найдены белки, содержащие в молекуле 4 и 8 атомов железа. Их внутреннее строение до конца не изучено, но несомненно, что все они содержат цистеиновые остатки, связывающие железные кластеры с белковой частью молекулы, и все обеспечивают передачу электронов в самых разнообразных биохимических процессах – от фотосинтеза до фиксации атмосферного азота. Из фотосинтезирующих бактерий был выделен ферредоксин типа  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  – негемного железосерного белка. Это

одноэлектронный восстановитель. В окисленной форме белок парамагнитен (один неспаренный электрон), а в восстановительной форме – диамагнитен.

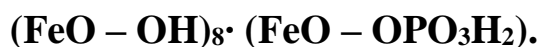
**Резервы железа.** Эритроциты живут всего около двух месяцев. Затем они разрушаются и заменяются новыми. В то же время железо, которое содержится в эритроцитах (в форме гемоглобина), практически не выводится из организма. Человек получает очень немного железа с пищевыми продуктами. Поэтому создается впечатление, что железо совершает в организме какой-то круговорот. Следовательно, должно существовать депо для хранения соединений железа, уже использованных ранее для создания гемоглобина и теперь ожидающих своей очереди, когда они снова понадобятся. Захват железа из внешней среды осуществляется специфическими лигандами – сидерофорами. За накопление железа в организме отвечают ферритины. Перенос и циркуляция железа в биожидкостях высших организмов происходит с помощью белков трансферринов.

*Сидерофоры.* Это небольшие полидентатные лиганды с высоким сродством к ионам  $Fe^{3+}$ . Они вырабатываются клетками многих бактерий и выбрасываются во внешнюю среду, где захватывают железо. Известны два типа сидерофоров. Один из них содержит феноляты и катехолаты (энтеробактин), другой – гидроксамовые лиганды (феррихром). Все сидерофоры железа(III) – высокоспиновые комплексы октаэдрического строения.

*Ферритин.* Ионы  $Fe(III)$  в свободном (гидратированном) состоянии токсичны. Железо в такой степени окисления в организме сохраняется лишь после предварительного обезвреживания. В 1937 году из селезенки лошади был получен железосодержащий белок, названный ферритином и оказавшийся тем самым веществом, которое и сохраняет ионы железа(III) в нетоксичной форме. Затем выяснилось, что ферритин встречается не только в органах животных, но и у растений и даже грибов.

У человека приблизительно четвертая часть всего железа находится в форме ферритина (то есть в депо, в хранилище), а три четверти – в гемоглобине крови. В ферритине соединения железа связаны с белком и не проявляют токсичности. Освобождение железа из ферритина сопряжено с восстановлением иона железа(III) до степени окисления +2.

Ферритин представляет собой белковые частицы, внутри которых, закутанные в полипептидные цепи, находятся ядра, или мицеллы, состоящие из сложных комплексов гидроксида и фосфата железа. Их состав можно представить следующим образом:



В белковой части ферритина много остатков глутаминовой кислоты, серина и лейцина, а также аспарагиновой кислоты. Как часто наблюдается у белков, молекула ферритина сложена из меньших по размеру субъединиц: 20 или 24 небольшие сферические частицы окружают центральное ядро, состоящее из соединений железа. Есть данные о кристаллическом строении ядра. Сам ферритин также можно получить в кристаллической форме.

Ферритины, содержащие железо(III), прочнее комплексов, содержащих железо(II). Поэтому конкуренцию ионам  $\text{Fe}^{3+}$  в таких объектах могут составлять лишь ионы  $\text{Ga}^{3+}$  и  $\text{Al}^{3+}$ . Это в ряде случаев обуславливает негативное действие их на живые системы.

*Трансферрины.* Ферритин не мог бы успешно выполнять свои функции, если бы не существовало специальных средств доставки ионов железа(III) к клеткам (называемыми ретикулоцитами), в которых происходит образование гемоглобина. Дело в том, что при значениях pH физиологических условий (7) железо(III) существует в виде  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , растворимость которого очень мала:  $[\text{Fe}^{3+}] = 10^{-14}$  моль/л. Из раствора такой концентрации трудно извлечь ионы железа(III).

В сыворотке крови, в яичном белке, в молоке, в желудочном соке и других жидкостях и тканях организма были найдены особые белки, отличающиеся способностью активно связывать железо в форме ионов  $\text{Fe}^{3+}$ . Эти белки получили название трансферринов («переносчики железа»). Это лактоферрины (содержатся в молоке), кональбумин (из яичного белка), сывороточный трансферрин (из крови). Их белковые составные части немного отличаются друг от друга (особенно по содержанию гистидина и аргинина). Эти белки не имеют субъединиц и представляют собой частицы, состоящие из одной полипептидной цепи.

Все трансферрины относятся к гликопротеинам. Они содержат два почти эквивалентных места связывания железа. В трансферрине ион  $\text{Fe}^{3+}$  имеет искаженное октаэдрическое окружение и координирует два атома кислорода фенильных групп тирозина, атом азота из гистидина, а

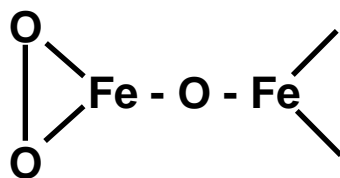
также группу  $\text{COO}^-$  аспарагината и группу  $\text{HCO}_3^-$  или  $\text{CO}_3^{2-}$ . Место карбоната может занимать фосфат.

Константа связывания железа(III) каждым центром составляет  $10^{22}$ – $10^{26}$  и сильно зависит от pH. Трансферриновые частицы отличают ретикулоциты от всех других клеток и отдают железо именно клеткам, производящим гемоглобин. По-видимому, трансферрин прочно связывается (адсорбируется) на поверхности ретикулоцита, затем связь между ними упрочняется, и железо переносится в клетку. Возможно, что повышение прочности связи и сопровождается внедрением трансферрина внутрь клетки. Прочность связи ретикулоцит – трансферрин зависит от содержания железа в последнем. После передачи железа химическая связь становится менее прочной, и белок трансферрина выходит из клетки.

*Гемэритрин.* В организмах некоторых беспозвоночных функции переноса  $\text{O}_2$  выполняет соединение железа – гемэритрин. Он не похож на гемоглобин и не содержит порфиринового кольца. В этом соединении ионы железа связаны с аминокислотными остатками полипептидной цепи белка. Для того, чтобы присоединить одну молекулу  $\text{O}_2$  требуется два иона железа (а в гемоглобине один).

Установлено, что в гемэритрине два иона железа окружены аминокислотными остатками гистидина (4 остатка) и тирозина (2 остатка). Другие аминокислоты (глутаминовая, аспарагиновая, метионин) участвуют в образовании группировки, окружающей ионы железа. При связывании кислорода резко падает магнитная восприимчивость и изменяется окраска (бесцветное соединение становится розово-красным).

Ионы железа в активном центре гемэритрина находятся в различном положении и связаны через кислородный мостик сильным электронным взаимодействием:



Молекула кислорода присоединяется к мостиковой группе. Молекула гемэритрина состоит из 8 субъединиц (по 2 атома железа в каждой). Биологическая роль гемэритрина заключается не только в

переносах, но и в резервном хранении связанного кислорода. Этим он отличается от гемоглобина.

### 3.6.4. Медь. Медьсодержащие оксидазы

Кроме железа(II), функцию переноса кислорода и переноса электронов способны выполнять и ионы других металлов, в частности меди. Соединение, называемое гемоцианином, представляет собой белок, содержащий медь в ионном состоянии. В 1847 году Харлес, исследуя голубую кровь улиток, пришел к выводу, что этот цвет обусловлен содержанием в крови меди вместо железа. Греческое слово «гемоцианин» означает синекровый.

Гемоцианин в отличие от гемоглобина является внешклеточным белком. Это характерно вообще для медьсодержащих белков. Гемоцианин – олигомер. Каждая мономерная единица содержит два очень близко расположенных атома меди. Дезоксигемоцианин бесцветен, но приобретает яркую синюю окраску при связывании кислорода. В дезоксигемоцианине атом меди(I) имеет координационное число 3 и пирамидально координирует три остатка гистидина (рис.3.19).

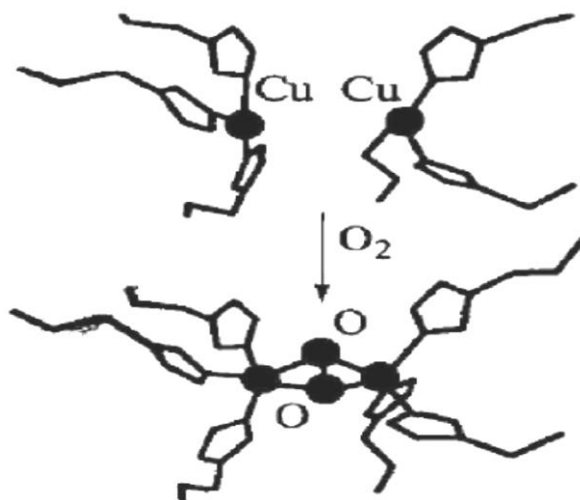


Рис.3.19. Структура координационного узла гемоцианина

После присоединения молекула кислорода образует две мостиковые связи, соединяющие два атома меди. Молекула  $O_2$  восстанавливается до  $O_2^{2-}$ . Остатки белка значительно сближаются, а

атомы меди приобретают координационное число пять, что типично для меди(II). Переносчиками электронов служат также «синие» медные белки, содержащие Cu(I), Cu(II) и остатки тиолатных групп, имидазол и цистеин. В пластоцианине присутствует плоский комплекс Cu(I) с координационным числом 3. При координации четвертого лиганда (содержащего донорный атом серы) координационное число Cu(I) повышается до 4, а координационное соединение преобразуется в тетраэдр (рис.3.20).

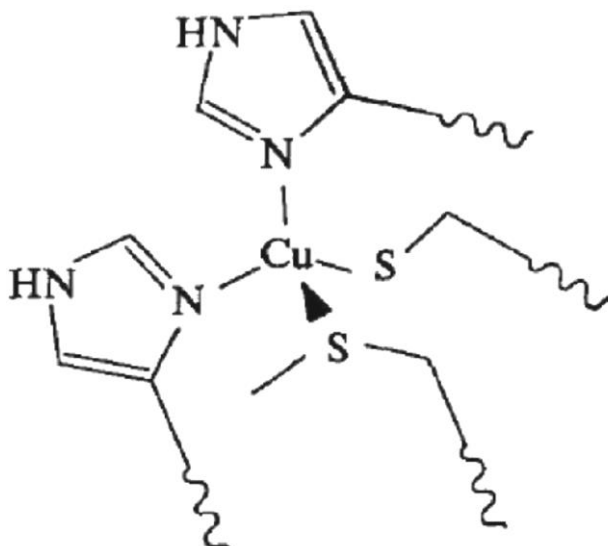


Рис.3.20. Строение пластоцианина

В цитохромоксидазе и N<sub>2</sub>O-редуктазе центр фермента представляет биядерный комплекс, в котором два атома меди связаны через бидентатный остаток цистеина, причем каждый атом меди координирует гетероциклический атом азота имидазола. При одноэлектронном окислении этой формы образуется пурпурный парамагнитный комплекс, в котором неспаренный электрон принадлежит обоим атомам меди. Медьсодержащие ферменты управляют реакциями типа:



а также реакцией диспропорционирования  $\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}^{2-} + \text{O}^0$ , протекающей при участии фермента супероксиддисмутазы.

Отклонения от нормы в содержании меди приводит к тяжелым заболеваниям.



## Контрольные вопросы

1. Назовите переносчики электронов среди белков.
2. Что происходит с лабильной серой в составе белков при подкислении растворов?
3. Какую роль играют ферредоксины в организме?
4. Какие негемные железосерные белки выделены из фотосинтезирующих бактерий?
5. Какие структуры отвечают за резервы железа в организме?
6. Что представляют из себя сидерофоры? Их роль в организме.
7. Каков состав ферритинов?
8. Какие вещества в организме отвечают за доставку ионов железа(III) к клеткам, в которых происходит образование гемоглобина?
9. Какое вещество выполняет роль переносчика кислорода в беспозвоночных?
10. Как изменяется окраска дезоксигемоцианина при связывании молекулы кислорода?
11. Какие функции выполняют в организме «синие» медные белки?
12. Какова степень окисления меди в пластоцианине?
13. Какие координационные числа центрального атома в зависимости от условий протекания реакции комплексообразования реализуются в пластоцианине?
14. Какова геометрия молекулы пластоцианина?

### 3.6.5. Роль цинка в организме

Ионы цинка образуют комплексные соединения с лигандами, содержащими донорные атомы кислорода и азота. Цинк входит в состав активного центра многих важных ферментов (карбангидраза, карбоксипептидаза, алкогольдегидрогеназа). Эти ферменты катализируют реакции гидролиза пептидов, коллагена, фосфолипидов и др. Цинк активирует фермент карбангидразу, ответственную за гидратацию  $\text{CO}_2$  в биожидкостях и перенос ионов водорода к карбонат-иону, что регулирует одну из важнейших буферных систем организма (рис.21).

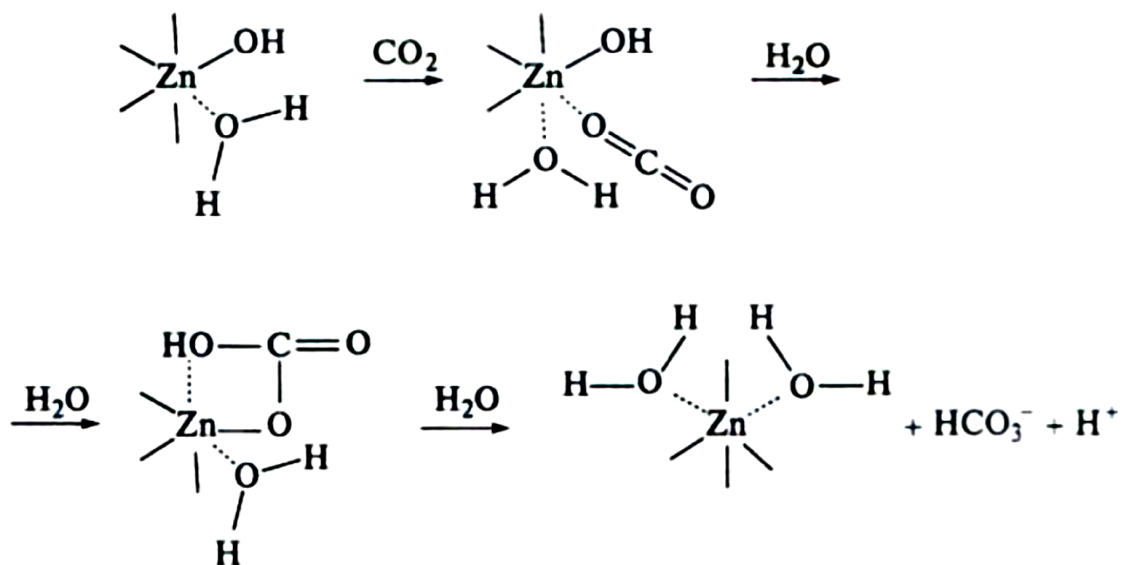


Рис.3.21. Детали структуры и возможный механизм действия карбоангидразы

Карбоангидраза является металлоферментом, содержащим один грамм цинка на молекулу, необходимого для ферментативной активности. Фермент имеет молекулярную массу около 30 000 и широко распространен в растениях, животных и бактериях. Физиологическая роль карбоангидразы заключается в быстрой гидратации метаболического CO<sub>2</sub>, образующегося в тканях, дегидратации HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в легких, переносе и накоплении H<sup>+</sup> или HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в органах секреции.

Цинксодержащие фрагменты образуют примечательные по своей форме «цинковые пальцы». Это происходит потому, что фрагменты ДНК образуют повторяющиеся домены, которые «складываются» около ионов цинка и возникают характерные складки – «пальцы». В состав «пальцев» входят фрагменты типа (Cys)<sub>2</sub>(His)<sub>2</sub>, (Cys)<sub>3</sub>(His), (Cys)<sub>4</sub> или тиолатные кластерные комплексы с мостиковыми остатками цистеина.

Цинк нормализует сахарный обмен и необходим для нормальной секреции инсулина.

### 3.6.6. Биохимические функции молибдена

Молибден – это единственный из элементов пятого периода, который имеет существенное значение для некоторых биохимических реакций. Наиболее важная из этих реакций состоит в утилизации неорганического азота для биосинтеза белков, нуклеиновых кислот и других азотсодержащих компонентов клетки. Живые организмы различаются между собой по своей способности синтезировать аминокислотные предшественники этих типов молекул в отношении источников азота, которые они могут использовать для целей биосинтеза. Высшие животные не способны к биосинтезу ряда аминокислот (их называют незаменимыми) и должны получать эти аминокислоты извне. Кроме того, они не могут использовать наиболее широко распространенные формы природного неорганического азота, а именно нитраты, содержащиеся в почве, и атмосферный азот, для синтеза даже и таких аминокислот, которые не относятся к незаменимым.

Однако растения и многие микроорганизмы обладают более широкими возможностями: они могут синтезировать все содержащиеся в белках аминокислоты, исходя из нитратов или аммиака. Биологическая ассимиляция нитрата в аммиак происходит в две основные стадии: 1) восстановление нитрата до нитрита и 2) восстановление нитрита до аммиака. Первая реакция катализируется молибденсодержащим ферментом нитратредуктазой. Аммиак образуется также при фиксации молекулярного азота бактериями. Катализатором в этом случае является молибденсодержащий фермент нитрогеназа.

**Молибденсодержащие ферменты.** Три из молибденсодержащих ферментов (ксантинооксидаза, альдегидоксидаза и нитратредуктаза) содержат одновременно флавиновый кофактор. По данным ЭПР в этих ферментах происходит перенос электрона между молибденом и флавиновым кофактором. Предполагают, что образуется непосредственная связь между металлом и молекулой флавина.

В организме животных молибден входит в состав ксантинооксидазы, участвующей в обмене пуринов и переносе кислорода (рис.3.22).

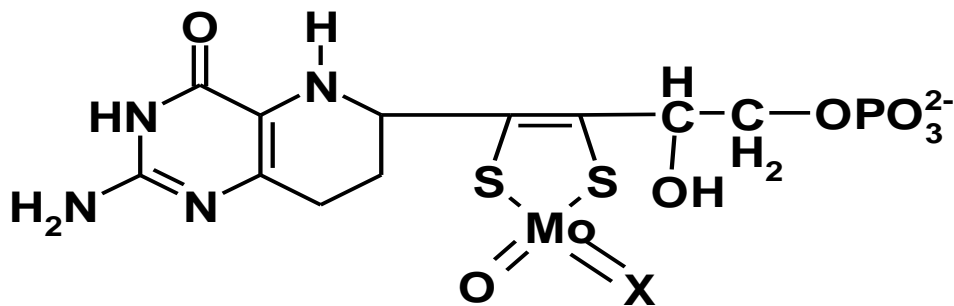
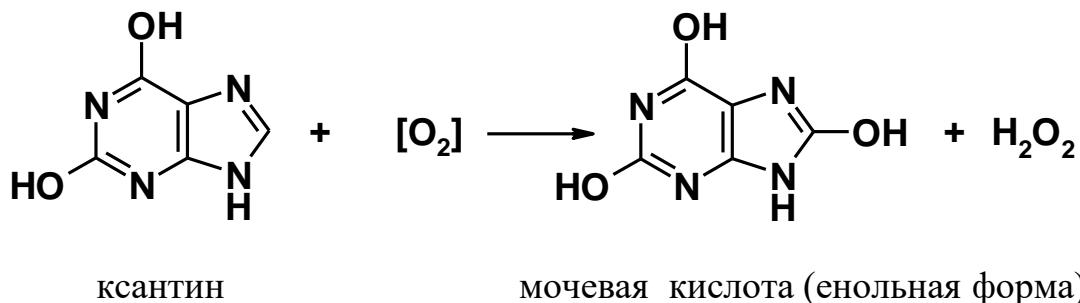


Рис.3.22. Молибден-ксантиноксидаза (X = O, S)

Ксантиноксидаза и родственный ей фермент альдегидоксидаза обладают двойственной субстратной специфичностью. Оба эти фермента катализируют окисление многих гетероциклических азотсодержащих соединений, а также альдегидов и, по-видимому, используют кислород в качестве физиологического конечного акцептора электронов.

Такие пуриновые основания, как аденин и гуанин, возникающие в процессе деградации нуклеиновых кислот, переносятся током крови в печень. В результате их дезаминирования образуются гипоксантин и ксантин соответственно, которые затем окисляются с образованием мочевой кислоты:



Ксантиноксидаза катализирует это окисление. Уровень мочевой кислоты в крови имеет тенденцию повышаться при некоторых нарушениях в клетках и освобождении из них нуклеопротеидов, например, при лейкемии и в ряде случаев при воспалении легких.

Ксантиноксидаза катализирует также окисление альдегидов в карбоновые кислоты. Как и при окислении пуринов, этот процесс можно формально представить как гидроксилирование, в котором гидроксил отщепляется от молекулы растворителя.

Простота выделения и очистки и относительная устойчивость ксантиноксидазы привели к тому, что она оказалась наиболее изученным молибденсодержащим ферментом. Физиологическим

конечным акцептором электрона в реакциях, катализируемых ксантиноксидазой, является молекулярный кислород, однако в этом качестве могут также выступать цитохром *c*, ферритин, метиленовый синий. Субстратная специфичность ксантиноксидазы также не слишком велика. В качестве субстратов ксантиноксидаза может использовать более сотни соединений. К ним относятся прежде всего пурины и родственные им гетероциклические соединения, а также альдегиды. К субстратам относятся также НАДН и некоторые четвертичные азотистые соединения, например, N-метилникотинамид. Константы связывания альдегидных субстратов примерно в 100 раз превышают константы связывания пуринов.

**Фиксация молекулярного азота.** Под фиксацией молекулярного понимают любую реакцию  $N_2$ , приводящую к ковалентному связыванию азота с каким-либо другим атомом. Биологическая фиксация  $N_2$  в отличие от абиологической протекает, по-видимому, по единому механизму. Почти все азотфиксирующие системы содержат в своем составе металлы. В процессе биологической фиксации азота молибден- и железосодержащий белок, нитрогеназа катализирует восстановление  $N_2$  до  $NH_3$ . Этот процесс протекает легко и в этом смысле не имеет себе равных среди других известных способов связывания  $N_2$ .

В случае абиологических систем, используемых в промышленности, восстановление  $N_2$  до  $NH_3$  осуществляется на гетерогенных катализаторах при высоких давлениях и температурах. Так, азот реагирует с металлическим литием, образуя нитрид лития. Однако литий достаточно дорог, а регенерировать его нельзя также без значительных затрат. При высоких температурах в присутствии катализаторов и при повышенном давлении удастся связать азот с водородом в аммиак, но для этого требуется дорогостоящее оборудование.

В природе существует много видов бактерий (клубеньковые бактерии – азотобактер, клостридий и др.), фиксирующих атмосферный азот в гораздо более мягких условиях и превращающих в аммиак. Во всех этих бактериях действует фермент нитрогеназа, сокращенно называемый  $N_2$ -азой. Этот фермент представляет собой комплекс двух белков: Mo – Fe – белок (азофермо или молибдоферредоксин) и Fe – белок (азофер или азоферредоксин).

Нитрогеназа находится в динамическом равновесии с образующими его компонентами:



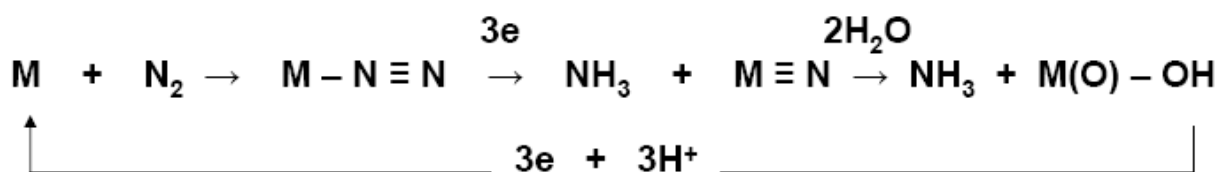
Все реакции, катализируемые  $\text{N}_2$ -азой, имеют восстановительный характер. Следовательно, для проявления ферментом каталитической активности необходим физиологический источник электронов и соответствующий переносчик, который бы взаимодействовал с  $\text{N}_2$  - азой, но не являлся бы ее частью. К таким природным агентам относятся электронотранспортные белки типа ферредоксина и флаводоксина.

Предложено два механизма:

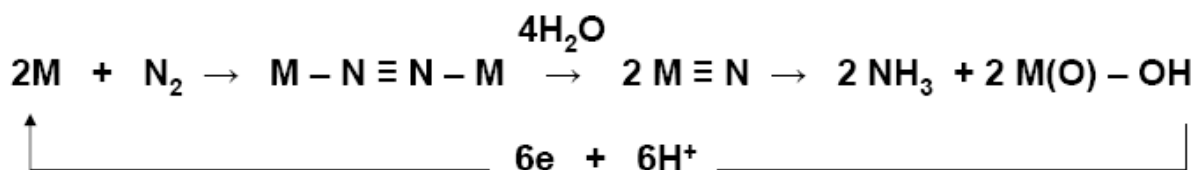
$\text{N}_2$  восстанавливается до  $\text{NH}_3$  через образование нитрида.

В качестве промежуточного продукта образуется диазеновое или гидразиновое соединение.

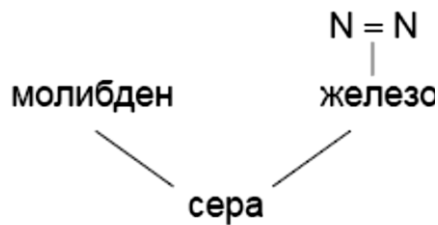
*Нитридный механизм.* Предполагается образование промежуточных нитридов металлов.  $\text{N}_2$  координируется с одним из металлов, а 6 электронов переносятся ступенчато:



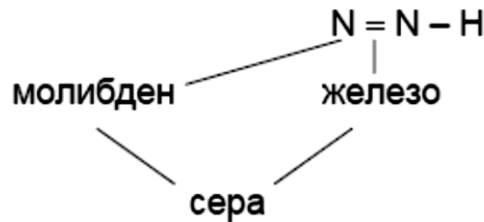
Согласно другому варианту, 6 электронов переносятся одновременно от двух металлов:



*Диазеновый или гидразиновый механизм.* Предполагают, что в реакции фиксации атмосферного азота в качестве промежуточных продуктов получают соединения  $\text{N}_2\text{H}_2$  (дiazен) и  $\text{N}_2\text{H}_4$  (гидразин). Наличие в нитрогеназе двух металлов позволяет предположить, что молекулы diaзена и гидразина являются мостиками, связывающими в нитрогеназе ионы металлов. Роль мостика между железом и молибденом играет атом серы. К атому железа присоединяется молекула азота. Возникает связь:



Затем возникает связь азот – молибден и присоединяется электрон и протон:



Присоединение водорода ведет к разрыву двойной связи и, в конечном счете, к образованию аммиака:



В этом процессе длины связей между атомами растут от стадии к стадии (молекулы растягиваются), а приток возбужденных электронов дает возможность присоединить протон. Таким образом, связь с металлами облегчает реакцию азота с водородом.

## Контрольные вопросы

1. Какие функции выполняет в организме молибден?
2. В состав каких ферментов входит молибден?
3. Катализатором каких процессов является ксантиноксидаза?
4. Что является физиологическим конечным акцептором электронов в реакциях, катализируемых ксантиноксидазой?
5. Какова роль металлов в азотфиксирующих системах?
6. Катализатором какого процесса является нитрогеназа?
7. Какие бактерии и в каких условиях фиксируют атмосферный азот? Какой фермент присутствует в этих бактериях?
8. Какие промежуточные продукты образуются в случае реализации нитридного механизма фиксации атмосферного азота?

### 3.7. Взаимодействие ДНК с ионами тяжелых металлов

Строение и функционирование всех живых организмов определяется структурной информацией, самовоспроизводящимся носителем которой являются молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В ДНК накапливаются разнообразные мутационные изменения, которые приводят к изменчивости организма и подлежат естественному отбору. Информация, закодированная в ДНК, передается рибонуклеиновой кислоте (РНК) – посреднику (матричной РНК), и далее воплощается в структуре белков – носителей всех жизненных функций.

Пространственная структура полинуклеотидных цепей ДНК была определена с помощью рентгеновских лучей. Модель строения ДНК предложили в 1953 г. английские ученые Ф.Крик и Дж.Уотсон. Молекула ДНК представляет собой двойную спираль и состоит из двух полипептидных цепей, закрученных в противоположные стороны вокруг общей оси (рис. 3.23).

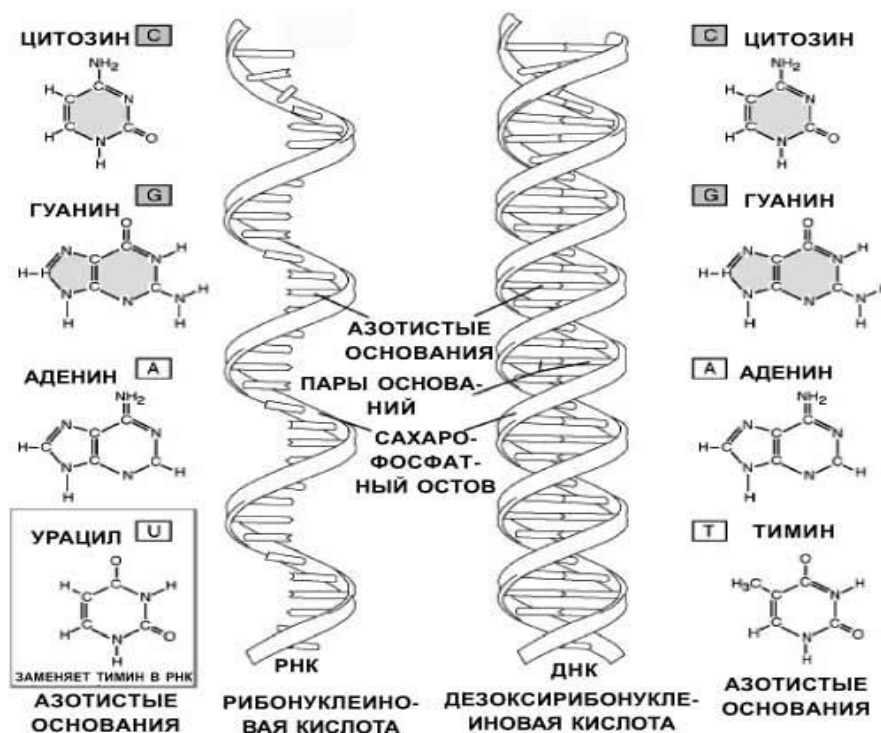


Рис. 3.23. Структуры рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновых кислот

Азотистые основания расположены внутри спирали, а остатки фосфорной кислоты – снаружи (рис. 3.23). Диаметр спирали 1.8 нм. Молекула ДНК представляет собой линейную макромолекулу,



звеньями которой являются нуклеотиды, состоящие из сахара (рибозы), фосфата и азотистого основания (пуринового либо пиримидинового).

Две спирали ДНК удерживаются вместе водородными связями между парами оснований. Размеры оснований и двойной спирали подобраны природой так, что тимин образует водородные связи только с аденином, а цитозин – только с гуанином. Таким образом, две спирали ДНК комплементарны друг другу. Последовательность оснований в одной из спиралей однозначно определяет последовательность оснований в другой.

Двухспиральная структура ДНК с комплементарными цепями обеспечивает возможность удвоения этой молекулы. Перед удвоением водородные связи разрываются, и две цепи разделяются. Каждая цепь затем служит матрицей, на которой по принципу комплементарности синтезируется вторая цепь. Синтез новых цепей происходит с участием катализатора – фермента ДНК-полимеразы.

В отличие от ДНК, молекулы РНК состоят из одной полинуклеотидной цепи (рис. 3.23). РНК значительно меньше по размерам, чем ДНК.

Нативная ДНК на клеточном уровне характеризуется более высокой степенью организации (цепи ДНК в белковом каркасе образуют хромосомы). Молекула ДНК в организме представляет собой полианион с высокой поверхностной плотностью заряда.

Поэтому, ионы металлов, присутствующие в клетке, взаимодействия с биомолекулой, определяют ее пространственную структуру, макроскопические и биохимические свойства. Например, наличие противоионов является обязательным условием стабилизации нативной структуры ДНК в растворе. Однако ионы металлов не только стабилизируют структуру ДНК, определяют равновесие между различными ее формами, влияют на переходы спираль – клубок, регулируют процессы биосинтеза с участием нуклеиновых кислот, но и участвуют в процессах мутагенеза и канцерогенеза. При этом для каждого металла существует свой механизм токсичного действия, обусловленный конкуренцией между необходимыми и токсичными металлами за места связывания в нуклеиновых кислотах. Такие реакции существенным образом изменяют конформацию и биологические свойства макромолекул.

Ион  $\text{Cu}^{2+}$  обладает наибольшим сродством к основаниям ДНК, и механизм его взаимодействия в некоторой мере может послужить

моделью в остальных случаях. При высоких степенях заполнения ионы меди образуют хелатный комплекс с атомами N и O гуанина. Это связывание специфично к гетероциклическим парам и приводит к дестабилизации вторичной структуры ДНК из-за ослабления водородных связей внутри комплементарной пары. Дестабилизирующее действие ионов меди обусловлено главным образом более сильным взаимодействием с азотистыми основаниями, чем с фосфатными группами денатурированной ДНК. При низких концентрациях ионов меди преобладает взаимодействие с фосфатами, приводящее к повышению термостабильности ДНК.

По своему действию ионы  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  близки к ионам меди. И для этого ряда ионов также характерны особенности взаимодействия и модели комплексов, предложенные для связывания ионов меди с ДНК. Ионы свинца имеют сильное сродство, как к фосфатным группам ДНК, так и к азотистым гетероциклическим основаниям, особенно к цитозину.

Многие ионы переходных металлов обладают довольно высокими значениями констант связывания по сравнению с ионами щелочно-земельных металлов. При концентрации свободных ионов металлов  $10^{-5}$  моль/л вследствие высоких значений констант связывания металлов с ДНК достигается почти полное заполнение мест связывания на полимере. Ионы тяжелых металлов в значительной степени влияют на макромолекулярные и термодинамические параметры ДНК. Взаимодействие с ионами металлов изменяет конформацию нуклеиновых кислот на различных уровнях организации макромолекул.

### **3.7.1. Ионы металлов и репликация ДНК**

Репликация ДНК – это процесс синтеза дочерней молекулы ДНК на матрице родительской ДНК (рис.3.24).

Репликация ДНК является ключевым событием в ходе деления клетки, так как именно благодаря репликации происходит сохранение хромосомного набора и точная передача генетической информации из поколения в поколение. Прочное ковалентное связывание металла одновременно с двумя ветвями молекулы ДНК останавливает расплетание двойной спирали и делает репликацию невозможной.

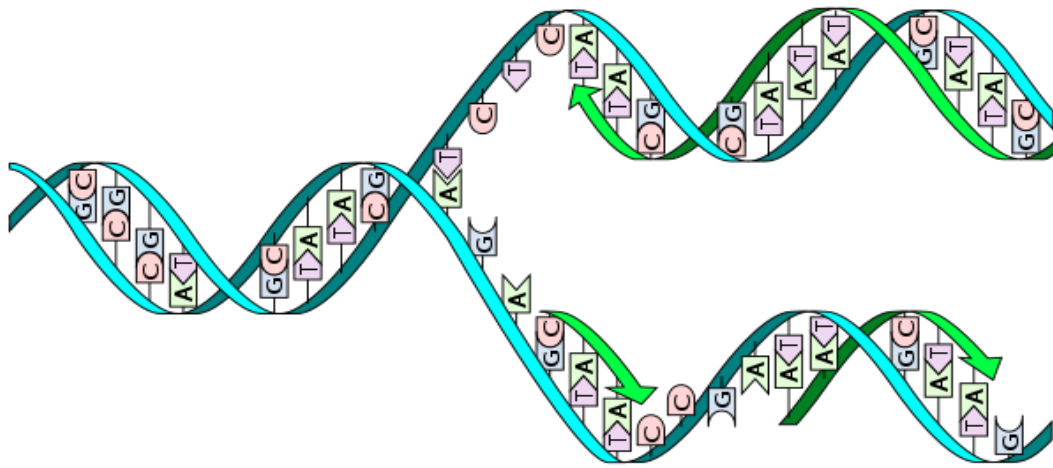


Рис.3.24. Репликация ДНК

Образование прочного комплекса одной ветви спирали с металлом в виде обособленного аппендикса укорачивает молекулу ДНК. В результате два ранее удаленных друг от друга участка ДНК сильно сближаются в пространстве. Возможность репликации не исчезает, но происходит репликация новой ДНК с совершенно другой последовательностью нуклеотидов. Учитывая схему передачи структурной информации



становится очевидно, что влияние металла может привести к синтезу нового белка.

### 3.7.2. Ионы металлов и транскрипция

Копирование кода ДНК в форме полирибонуклеотида м-РНК осуществляется с помощью фермента РНК-полимеразы, который был выделен из различных бактерий, например, из *E.coli* и *M. lysodeicticus*, а также из клеток млекопитающих. Эти полимеразы нуждаются в ДНК в качестве матрицы, рибонуклеозидтрифосфатах (АТФ, ЦТФ, ГТФ и УТФ) и ионах металлов. Каталитическую активность проявляют ионы следующих металлов:  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ . С ферментом из *M.lysodeicticus* ионы  $\text{Mg}^{2+}$  проявляют высокую селективность по отношению к субстрату, но в этом случае в присутствии ионов магния происходит включение рибонуклеотидов, а не дезоксирибонуклеотидов. Таким образом, с РНК-полимеразой ионы магния проявляют противоположный по

сравнению с ДНК-полимеразой из *E. coli* эффект селективности в отборе нуклеотидов, содержащих или не содержащих 2'- гидроксильную группу. Ионы магния вызывают включение правильного нуклеотида как при синтезе ДНК, так и при синтезе РНК. Марганец в противоположность магнию имеет изменяющуюся координационную способность, в то время как действие магния ограничивается связыванием с фосфатом. Вследствие этого марганец обладает меньшей способностью различать нуклеотиды, и в результате полимеризации ДНК теряет специфичность. Способ, которым ионы металлов влияют на полимеризацию, неизвестен, хотя известно, что металлы нужны как для инициирования реакции, так и для роста полимерной цепи. В общем, возможно, что катионы стимулируют инициирование реакции, воздействуя на организацию субъединиц, из которых состоит фермент. В качестве активатора РНК-полимеразы, кроме  $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$  можно использовать также  $Co^{2+}$ , ионы других металлов неэффективны.

Эти примеры упрощенно представляют один из механизмов влияния на молекулярном уровне металла на функционирование живого организма.

Уровень повреждений ДНК и разрывы в цепи зависят от времени действия и от концентрации металла. Для хлорида кадмия максимальная разовая доза, вызывающая наибольшее число разрывов одноцепочечной ДНК и повреждений, составляет  $10^{-5}$  моль/л. Ионы кадмия и никеля оказывают также мутагенное и канцерогенное действие. Уровни повреждений нативной и денатурированной ДНК и количество сшивок ДНК-белок в лимфоцитах крови человека при воздействии растворов хлоридов кадмия и никеля, как правило, значительно больше, чем при их отсутствии. Образование злокачественных опухолей сопровождается увеличением содержания металлов в ДНК раковых клеток, в частности количество цинка в ДНК, выделенной из злокачественной опухоли молочной железы, в семь раз превосходит его содержание в ДНК из доброкачественной фибромы.

Механизмы токсического действия свинца связаны с непосредственным взаимодействием с ДНК через фосфатные группы и нуклеозиды, главным образом, цитидин. При определении концентрации тяжелых металлов в опухолевой и неповрежденной тканях почки человека обнаружено, что в опухолевой ткани содержится большее количество тяжелых металлов (Cu, Cd, Zn), чем в нормальной.

При этом также выявлено, что в опухолевой ткани почки содержится большее количество свободных радикалов и ряда токсичных веществ.

Потенциально генотоксичным металлом является и кобальт, так как вызывает необратимые нарушения в структуре ДНК. Несмотря на большое физиологическое значение кобальта, у лиц, подвергшихся длительному воздействию кобальта (выбросы на производстве, использование имплантантов и протезов на основе кобальтовых сплавов), снижается артериальное давление, в тканях накапливается молочная кислота, которая нарушает нормальное функционирование печени.

Медь и железо имеют большое значение в образовании гемоглобина и эритроцитов. Их недостаток вызывает тяжелые формы анемии. При нарушении процесса синтеза гемоглобина в организме происходит накопление свободных ионов данных металлов, которые оказывают токсический эффект на организм человека. Данные ионы имеют большое сродство к ДНК и, встраиваясь в ее структуру, вызывают одно- и двунитевые разрывы молекул ДНК, находясь в избыточном количестве в клетках раковых опухолей, являются потенциальными мутагенными и канцерогенными агентами. С высоким сродством к азотистым основаниям ДНК связано цитостатическое действие данных тяжелых металлов, что легло в основу разработки железо- и медьсодержащих противоопухолевых препаратов.

### **3.7.3. Ионы металлов и трансляция**

Конечная стадия в интерпретации кода ДНК для синтеза белка заключается в узнавании молекулами т-РНК, специфическими для каждой аминокислоты, кодонов на м-РНК, которые находятся на поверхности рибосомы. Явление трансляции сильно зависит от влияния ионов металлов на конформацию двух составляющих этого процесса – т-РНК и рибосомы.

Важность ионов металлов для процесса трансляции ярко иллюстрирует тот факт, что концентрация присутствующего двухвалентного иона металла может определять, сколько именно аминокислот будет включено в белок данным кодоном. Обычно для синтеза белка *in vitro* необходимы ионы магния.

Присутствие ионов металлов имеет большое значение для нормальных процессов репликации, транскрипции и трансляции

Замена иона металла или изменение его концентрации может привести к неправильному протеканию этих процессов. Механизмы воздействия ионов металлов на эти процессы связаны со способностью ионов металлов взаимодействовать со многими электронодонорными центрами этих молекул: фосфатными группами, основаниями и гидроксильными группами рибозы.

Ионы металлов, присоединенные к активным центрам в полинуклеотидах, оказывают на них резкое влияние, вызывая лигандные реакции, сильно изменяющие структуру макромолекул.

Присутствие ионов металлов имеет большое значение для нормальных процессов репликации, транскрипции и трансляции и что замена иона металла или изменение его концентрации могут привести к неправильному протеканию этих процессов. Механизмы воздействия ионов металлов на эти процессы мало изучены. Можно предположить, что они связаны со способностью ионов металлов взаимодействовать со многими электронодонорными центрами этих молекул: фосфатными группами, основаниями и гидроксильными группами рибозы. Ионы металлов, присоединенные к таким центрам в полинуклеотидах, оказывают на них резкое влияние, вызывая лигандные реакции, сильно изменяющие структуру макромолекул.

#### **3.7.4. Комплексы металлов, обладающие противоопухолевой активностью**

В настоящее время металлы очень широко используются для создания новых лекарственных препаратов и диагностических средств. Если обратиться к специальной литературе, то обнаруживается, что для этой цели предлагаются соединения практически всех биогенных элементов: Na, Mg, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo.

Обычно из тестируемых в подобных исследованиях 10000 соединений положительный терапевтический эффект обнаруживается примерно у 6-8. Свойства же ядов проявляет принципиально большее число соединений. Учитывая, что стоимость биохимических тестов очень велика, ясно, что создание новых лекарств доступно лишь богатым, индустриально и интеллектуально развитым странам.

Если в организме обнаружены токсичные металлы, содержание которых превышает порог, то для их выведения применяют специальные препараты. Обычно это лиганды с набором донорных

атомов, способных связать нежелательные ионы металлов в прочные координационные соединения. Если ион металла специально вводят в организм в виде лекарственных средств, то удобной формой обычно служит координационное соединение либо с эндогенным лигандом, либо с нетоксичным экзогенным лигандом. Биодоступность координационных соединений выше, чем свободного иона металла, так как координационные соединения легче проходят через липидные оболочки клеток.

Ввиду роста распространенности онкологических заболеваний, большое внимание уделяется в последнее время изучению взаимодействия противоопухолевых препаратов различной природы с ДНК с целью выяснения механизма такого взаимодействия, анализа изменений в структуре ДНК при повреждающем действии данных эффекторов, выяснения причины мутаций, происхождения некоторых заболеваний, в том числе онкологических и наследственных. Изучение взаимодействия противоопухолевых препаратов с ДНК является важным аспектом при рациональной разработке новых, более эффективных препаратов и новых методов их определения, а также для изучения фармакокинетики.

В клинической практике широко используются следующие основные типы противоопухолевых препаратов:

На сегодняшний день в клинической практике широко используются следующие основные типы металлосодержащих противоопухолевых препаратов:

1. Препараты на основе комплексов платины(II) и платины(IV) (цисплатин, карбоплатин и др.).
2. Препараты на основе комплексных соединений других металлов (Re, Ru, Os, Co, Cu, Fe, Ni и др.) – металлоинтеркаляторы.

Препараты из первой группы (например, цисдихлородиаминоплатина(II) (цисплатин, цис-ДДП)) уже давно применяются для лечения различных видов опухолей. Цисплатин был первым комплексным соединением платины, обладающим противоопухолевой активностью, и был обнаружен Б.Розенбергом в 1969 году.

Начиная с этого времени, во многих странах развернулись широкие поиски веществ, обладающих противоопухолевой активностью, среди комплексных соединений металлов. Подавляющее большинство

исследованных комплексов относятся к соединениям платины, имеющим как относительно простое строение, так и содержащим сложные неорганические и органические лиганды. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными характеризуются более высоким уровнем синтеза ДНК, именно на эти молекулы направлено действие ряда противоопухолевых препаратов.

По характеру взаимодействия с ДНК соединения платиновых металлов делятся на две группы. В первую входят платиновые комплексы, содержащие плоский терпиридиновый лиганд с расположенными в центре Pt(II) или Pd(II). Они не образуют координационных связей с ДНК, а интеркалируют между уложенными в стопку парами азотистых оснований, без нарушения уотсон-криковского связывания. Прямое доказательство того, что такие соединения существуют, дают кристаллографические исследования. Ко второй группе относятся комплексы цис- и транс-дихлороамминового типа, которые образуют координационные связи с мономерными составляющими нуклеиновых кислот.

Активные комплексы ингибируют синтез ДНК *in vivo* и *in vitro* за счет реакций с гетероциклическими основаниями одной цепи двуспиральной ДНК. Для платины характерно образование устойчивых связей с азотсодержащими лигандами, что делает вероятным протекание нуклеофильного замещения ацидолигандов на азотистые основания ДНК. Цис-ДДП может взаимодействовать и с основаниями ДНК, находящимися в разных нитях двойной спирали, так называемое меж нитевое сшивание, например, с комплементарными основаниями гуанином и цитозином, однако этот тип связи не является доминирующим, лишь 1% от общего количества связанной с ДНК платины участвует в межнитевом сшивании.

Таким образом, более вероятно связывание цис-ДДП молекулами оснований одной спирали ДНК, так называемое внутринитевое сшивание, и связывание с одним и тем же основанием ДНК по хелатному типу. Именно внутринитевое сшивание может объяснить зависимость противоопухолевой активности от геометрической конфигурации комплексов: расстояние между плоскостями оснований в ДНК 0.34 нм, что соответствует расстоянию между атомами хлора в цис-ДДП (0.33 нм) и отличается от расстояния 0.47 нм в транс-изомере. Благодаря этому становится возможным внутринитевое сшивание ДНК



с цис-ДДП с образованием хелатного комплекса, в котором на один атом платины(II) приходится две молекулы нуклеозида.

Плоские комплексы платины внедряются между нитями ДНК, раздвигая их, предотвращая нежелательное деление и рост клеток. Наличие у иона  $Pt^{2+}$  конфигурации  $d^8$  требует квадратно-плоскостной конфигурации комплекса. Такая же конфигурация может быть у комплексов  $Pd^{2+}$ ,  $Au^{3+}$ ,  $Rh^+$ ,  $Ir^+$ , но эти ионы либо легко восстанавливаются, либо стремятся перейти в неплоский координационный полиэдр, что не позволяет использовать их в качестве противораковых препаратов.

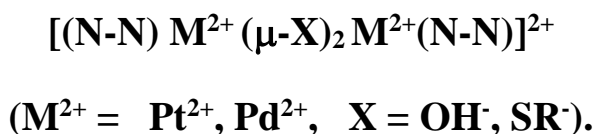
В принципе противоопухолевая активность комплексов платины зависит от многих факторов: заряда комплекса, степени окисления центрального атома, природы нейтральных и ацидолигандов, кинетической и термодинамической устойчивости комплексов. Большинство дихлороамминов платины(II) плохо растворимы в воде, однако для внутривенных инъекций комплексы должны обладать хорошей растворимостью. Сопоставляют противоопухолевую активность и с неводной, липидной растворимостью, так как она связана с мембранной проницаемостью комплекса. Противоопухолевой активностью обладают не только неэлектролиты, но и заряженные комплексы, однако, они хуже проникают через липидную клеточную мембрану.

Комплексы платины(IV) также обладают антираковой активностью. Комплексы  $Pt(IV)$  устойчивее и инертнее комплексов  $Pt(II)$ , но в тоже время они лучше проникают через клеточную мембрану. В середине 1970-х годов двумя группами исследователей в Англии и СССР была обнаружена высокая антираковая активность комплекса цис- $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ , получившего название оксоплатин, токсичность которого в 10 раз меньше по сравнению с цис-ДДП. Установлено, что транс-изомер этого соединения активностью не обладает.

Механизмы действия существующих онкопрепаратов на основе платиновых металлов, их фармакокинетика, особенности взаимодействия с ДНК на настоящий момент до конца не изучены. Основные недостатки известных противоопухолевых агентов – токсичность и избирательность действия. С целью уменьшения токсичности данного класса онкопрепаратов и снижения риска повреждения здоровых клеток организма, а также побочных эффектов

разрабатываются новые лекарственные формы препаратов. При поиске новых противоопухолевых агентов особенное внимание уделяется структурным аналогам цисплатина, прежде всего нейтральным диаминовым комплексам платины(II) и палладия(II) цис-[MA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] (M = Pt<sup>2+</sup>, Pd<sup>2+</sup>, A = алкил- и гетероциклические амины), в том числе хелатным комплексам, с хелатирующими аминными лигандами N – N, такими как 2,2'- дипиридилы, полипиридины и 1,10-фенантролины. Например, оба изомера цис- и транс-[Pt(py)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] с планарными пиридиновыми лигандами показывают противоопухолевую активность и ингибируют синтез ДНК, но комплекс с цис-геометрией сильнее связывается с ДНК, чем транс-соединение.

Фармакологической активностью обладают также биядерные мостиковые комплексы, в том числе соединений, содержащих катионы типа



В связи с изучением фармакологического действия би- и полиядерных 1,10-фенантролиновых комплексов обращают на себя внимание тетраядерный ацетамидат Pt(II) [(phen)Pt<sup>2+</sup>(μ-NHCOCH<sub>3</sub>)Pt<sup>2+</sup>(phen)]<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и 1,10-фенантролиновые платиновые сини состава Pt(phen)(NHCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>X (X = NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>). Противоопухолевыми свойствами обладают также смешанно-валентные платиновые сини состава [(Pt<sup>2+</sup>)<sub>3</sub>Pt<sup>3+</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>8</sub>(μ-L<sub>4</sub>)] (L = депротонированный амидатный лиганд).

Спектр онкопрепаратов из второй группы очень широк. Синтезируются и исследуются комплексы металлов с органическими лигандами, обладающие противоопухолевой активностью. Данные комплексы – металлоинтеркаляторы – состоят из центрального атома металла, окруженного ароматическими гетероциклическими планарными кольцами, способными встраиваться между парами оснований ДНК (стэкинг-взаимодействие) за счет электростатического, ионного, гидрофобного взаимодействия. Такие комплексы хорошо растворяются в воде (что является важным в фармакологии), при наличии чувствительной аппаратуры возможно изучение их взаимодействия с ДНК и определение как электрохимическими, так и спектральными методами.

Подобный прогноз основывается на том, что даже существенно более простые по структуре 1,10-фенантролиновые комплексы связываются с ДНК различным образом: путем интеркалирования, внешнего ионно-ассоциативного или ковалентного связывания, а в случае комплексов с редокс-активными ионами d-элементов способны расщеплять ДНК в редокс- и фоторедокс-процессах. Способ связывания координационного соединения с ДНК определяется совокупностью факторов: типом и структурой комплекса, его термодинамической стойкостью в растворах, а также кинетической лабильностью в реакциях замещения лигандов.

### **Контрольные вопросы**

1. В чем отличие денатурации белков и ДНК?
2. Роль ДНК и РНК в организме?
3. Из чего состоят нуклеотиды? Их роль в организме.
4. В чем отличие денатурации белков в ДНК?
5. Что представляет собой нативная ДНК?
6. Что способствует стабилизации нативной ДНК?
7. Какие факторы влияют на переходы спираль – клубок в структуре ДНК?
8. Какие металлы взаимодействуют с гидроксильными группами рибозы и дезоксирибозы нуклеиновых кислот?
9. Какой тип связи образуют атомы кислорода фосфатных групп с ионами металлов?
10. Каким образом ионы металлов влияют на репликацию ДНК?
11. Какова роль металлов в транскрипции ДНК?
12. От чего зависит уровень повреждений ДНК?
13. Приведите примеры металлов, входящих в состав лекарственных препаратов.
14. Почему цисплатин обладает противоопухолевой активностью, а транс-изомер нет?
15. К чему приводит внутринитевое сшивание двойной спирали ДНК?
16. Какими недостатками обладают современные противоопухолевые препараты на основе комплексов платины(II) и платины(IV)?

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АДФ** – аденозиндифосфат  
**АТФ** – аденозинтрифосфат  
**АХЭ** – ацетилхолинэстераза  
**ГТФ** – гуанинтрифосфат  
**цис-ДДП** – цисдихлородиаминоплатина(II)  
**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота  
**ДНП** – дезоксирибонуклеопротеиды  
**НАД** – никотинамидадениндинуклеотид  
**РЗЭ** – редкоземельные элементы  
**РНК** – рибонуклеиновая кислота  
**т-РНК** – транспортная РНК  
**м-РНК** - матричная (информационная) РНК  
**РНП** – рибонуклеопротеиды  
**РСА** – рентгеноструктурный анализ  
**УТФ** – урацилтрифосфат  
**ЭДТА** – этилендиаминтетраацетат  
**ЭПР** - электронный парамагнитный резонанс  
**ЯМР** – ядерный магнитный резонанс  
**Е** – фермент  
**L** – лиганд  
**M** – металл  
**S** – субстрат

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертини И. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность / И.Бертини, Г.Грей, Э.Стифель, Дж.Валентине. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. – Т.1. – 456 с.
2. Киселев Ю.М. Химия координационных соединений / Ю.М.Киселев, Н.А.Добрынина. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.
3. Курушкин М.В. Периодическая таблица Альфреда Вернера / М.В.Курушкин, Е.И.Кошель. –СПб: Университет ИТМО, 2018. – 53 с.
4. Биометаллоорганическая химия / Под ред. Ж.Жауэна. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 494 с.
5. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию / К.Б.Яцимирский. - Киев: Наукова думка, 1973. – 265 с.
6. Третьяков Ю.Д. Неорганическая химия. Химия элементов: учебник в 2 томах. Т.1 / Ю.Д.Третьяков, Л.И.Мартыненко, А.Н.Григорьев, А.Ю.Цивадзе. – М.: Изд-во МГУ; ИКЦ «Академкнига», 2007. – 537 с.
7. Бабкина С.С. Биоаффинные методы анализа на основе ДНК / С.С.Бабкина, Н.А.Улахович, Ю.А.Бабкин. – М.: Изд-во МГОУ, 2010. – 194 с.
8. Артемова Э.К. Основы общей и биоорганической химии / Э.К.Артемова, Е.В.Дмитриев. – М.: КНОРУС, 2011. – 248 с.
9. Неорганическая химия / Под ред. Ю.Д.Третьякова. Т.3. Химия переходных металлов / А.А.Дроздова, В.П.Зломанов, Г.Н.Мазо. – М.: Академия, 2007. – 400 с.
10. Газизов М.Б. Номенклатура химических соединений. Учебное пособие / М.Б.Газизов, Р.Ф.Каримова, К.С.Газизова, Р.А.Хайруллин. – М.: Альфа-М, 2006. – 352 с.
11. Варфоломеев С.Д. Биокинетика: Практический курс / С.Д.Варфоломеев, К.Г.Гуревич. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.
12. Орбелис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Орбелис, Б. Харланд, А. Скальный. – СПб.: Наука, 2008. – 543 с.
13. Николаев Л.А. Металлы в живых организмах / Л.А. Николаев. – М.: Просвещение, 1986. – 127 с.

## КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

**Абсорбция** – поглощение одного вещества другим, не ограничивающееся поверхностным слоем, а происходящее в объеме сорбента.

**Агар (агар-агар)** – полисахарид, содержащийся в красных морских водорослях.

**Алкалоиды** – сложные органические вещества с азотсодержащими циклическими молекулами, главным образом растительного происхождения, обладают биологической активностью; применяются в медицине и сельском хозяйстве.

**Альбумины** – простые белки, содержащиеся в яичном белке, сыворотке крови, молоке и семенах растений.

**Аминокислоты** – органические вещества, в молекулах которых имеются карбоксильные группы – COOH и аминогруппы –NH<sub>2</sub>; входят в состав белков.

**Аммониевые основания** – органические соединения, катионы которых являются продуктами замещения одного или нескольких атомов водорода в катионе аммония на органические радикалы.

**Амфолиты** – электролиты, образующие при диссоциации одновременно катиона водорода и гидроксидионы; проявляют свойства кислот и оснований.

**Апофермент** – белковая часть ферментов, для проявления каталитической активности которых необходимо присутствие и небелкового компонента – кофактора; апофермент определяет специфичность (избирательность) действия фермента и возможность регуляции его активности.

**Аскорбиновая кислота (витамин С)** – органическое вещество сложного строения – бесцветные кристаллы, чувствительные к нагреванию; участвует в окислительно-восстановительных процессах живого организма.

**Ацетилхолин** - уксуснокислый эфир холина медиатор (передатчик) нервного возбуждения; при поступлении в кровь понижает кровяное давление, замедляет сердцебиение.

**Белки** – биополимеры, состоящие из остатков аминокислот. Играют важнейшую роль в процессах жизнедеятельности.

**Буферные системы** – смеси слабых кислот с солями тех же кислот от сильных оснований (или слабых оснований с солями тех же

оснований от сильных кислот), поддерживающие практически постоянное значение рН за счет сложных кислотно-основных равновесий.

**Гем** – железосодержащее соединение из группы порфиринов; входит в состав многих сложных белков: гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидазы и др.; определяет способность гемоглобина и миоглобина обратимо присоединять кислород.

**Гемоглобин** – красный дыхательный пигмент крови человека, позвоночных и некоторых беспозвоночных животных; состоит из белка (глобина) и железопорфирина – гема; переносит кислород от органов дыхания к тканям и углекислый газ от тканей к дыхательным органам; у различных видов организмов гемоглобин имеет разное строение.

**Гемоцианин** – дыхательный пигмент гемолимфы некоторых беспозвоночных животных, обеспечивающий транспорт кислорода в организме (медьсодержащий белок).

**Гемэритрин** – железосодержащий белок; дыхательный пигмент ряда морских беспозвоночных животных, обеспечивающий транспорт кислорода.

**Ген** – единица наследственного материала, ответственная за формирование какого-либо элементарного признака.

**Гистамин** – производное аминокислоты гистидина; содержится в неактивной, связанной форме в различных органах и тканях животных и человека; в значительных количествах освобождается при аллергических реакциях.

**Гистидин** – гетероциклическая аминокислота; входит в состав многих белков; исходное вещество при биосинтезе гистамина и биологически активных пептидов мышц (карнозина и анзерина).

**Глобулярные белки** – белки, в молекулах которых полипептидные цепи плотно свернуты в компактные шарообразные структуры – глобулы; к ним относятся ферменты, антитела, некоторые гормоны и многие другие белки, выполняющие в клетках динамические функции.

**Гормоны** – биологически активные вещества, вырабатываемые в организме специализированными клетками или органами (железами внутренней секреции) и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других органов и тканей; химическая природа гормонов различна – белки, пептиды, производные аминокислот, стероиды, липиды.

**Ингибиторы** – химические вещества, подавляющие активность ферментов; используют для изучения действия ферментов, для лечения нарушений обмена веществ, а также в качестве пестицидов.

**Интеркаляция** – способность химических веществ встраиваться между парами оснований двойной цепи ДНК.

**Ионофоры** – соединения с такой молекулярной структурой, которая обуславливает их способность переносить небольшие ионы через липидные барьеры.

**Киназы (фосфотрансферазы)** – ферменты, катализирующие перенос фосфатной группы от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на различные субстраты; обеспечивают включение глюкозы и гликогена в процесс гликолиза в живых клетках, участвуют в синтезе коферментов и других важных для организма соединений.

**Кластеры** – соединения металлов, молекулы которых содержат окруженный лигандами остов из атомов металлов, находящихся на расстояниях, допускающих прямое взаимодействие металл – металл.

**Комплементарность** – взаимное соответствие в химическом строении двух макромолекул, обеспечивающее их взаимодействие – спаривание двух нитей ДНК, соединение фермента с субстратом, антигена с антителом; комплементарные структуры подходят друг к другу как ключ к замку.

**Конформации** – геометрические формы, принимаемые молекулами органических соединений при свободном вращении отдельных фрагментов молекул вокруг простых углерод-углеродных связей; соединения, отличающиеся только конформацией называются поворотными изомерами (конформерами).

**Коферменты** – органические соединения небелковой природы, входящие в состав некоторых ферментов; соединяясь с апоферментом, коферменты образуют каталитически активные комплексы.

**Липиды** – обширная группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества; содержатся во всех живых клетках; липиды – один из основных компонентов биологических мембран; образуют энергетический резерв организма, участвуют в передаче нервного импульса.

**Липофильность** – способность вещества растворяться в жирах и жироподобных средах.

**Метионин** – серосодержащая моноаминомонокарбоновая кислота; входит в состав белков, служит в организме донором метильных групп



при биосинтезе холина, адреналина и многих других биологически важных веществ, а также источником серы при биосинтезе цистеина.

**Миоглобин** – глобулярный белок, запасующий в мышцах позвоночных животных и человека кислород.

**Митохондрии** – органоиды животных и растительных клеток; в митохондриях протекают окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие клетки энергией; число митохондрий в одной клетке от единиц до нескольких тысяч.

**Мутагенез** – процесс возникновения в организме наследственных изменений – мутаций; основа мутагенеза – изменения в молекулах нуклеиновых кислот, хранящих и передающих наследственной информацию.

**Нативный** – находящийся в природном состоянии, не модифицированный, сохранивший структуру, присущую ему в живой клетке (например, нативный белок).

**Нуклеозиды** – гликозиды, в состав которых входят пуриновое или пиримидиновое основание и углевод рибоза или дезоксирибоза; содержатся во всех живых организмах в нуклеиновых кислотах и нуклеотидах.

**Нуклеопротеиды** – комплексы белков с нуклеиновыми кислотами; составляют основу заключенного в ядрах клеток наследственного вещества – хроматина, образуют многочисленные вирусы, рибосомы, информосомы.

**Нуклеотиды (нуклеозидфосфаты)** – фосфорные эфиры нуклеозидов; состоят из азотистого основания (пуринового или пиримидинового), углевода (рибозы или дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты; соединения из одного, двух, трех, нескольких или многих остатков нуклеотидов называются соответственно моно-, ди-, три-, олиго- или полинуклеотидами; нуклеотиды – составная часть нуклеиновых кислот, коферментов и других биологически активных соединений.

**Олигомеры** – полимеры сравнительно небольшой молекулярной массы.

**Пептидная связь (-CO-NH-)** – химическая связь, соединяющая аминогруппу одной аминокислоты с карбоксильной группой другой в молекулах пептидов и белков.

**Пептиды** – органические вещества, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью; в живых клетках

пептиды синтезируются из аминокислот либо являются продуктами обмена белков.

**Порфирины** – пигменты, широко распространенные в живой природе; в составе гемоглобинов, миоглобинов, цитохромов, хлорофиллов и витаминов участвуют в важнейших биологических процессах.

**Протеазы (протеолитические ферменты)** – ферменты класса гидролаз; катализируют расщепление пептидных связей в белках и пептидах.

**Протеиды** – сложные белки, содержащие небелковый компонент – простетическую группу; в зависимости от ее химической природы протеиды подразделяют на нуклеопротеиды, липопротеиды, фосфопротеиды и др.; к протеидам относятся многие ферменты.

**Ретикулярная ткань** – разновидность соединительной ткани, составляющая основу кроветворных органов и лимфоидных скоплений в слизистых оболочках.

**Рибоза** – моносахарид, присутствующий во всех живых клетках в составе РНК; производное рибозы – спирт рибит входит в состав ряда витаминов и коферментов.

**Рибонуклеазы** – ферменты, катализирующие расщепление рибонуклеиновых кислот.

**Рибонуклеиновые кислоты (РНК)** – высокомолекулярные органические соединения, тип нуклеиновых кислот; образованы нуклеотидами, в которые входят аденин, гуанин, цитозин и урацил и сахар рибоза (в ДНК вместо урацила – тимин, а вместо рибозы – дезоксирибоза); в клетках всех живых организмов участвуют в реализации генетической информации.

**Рибосомы** – внутриклеточные частицы, состоящие из РНК и белков; участвуют в биосинтезе белка; обнаружены в клетках всех живых организмов.

**Сидерофильные элементы (сидерофилы)** – в геохимической классификации элементов В.М.Гольдшмидта – группа химических элементов, включающая элементы семейства железа, палладий, платину, а также молибден и рений (всего 11 элементов), по геохимическим особенностям близкие железу.

**Стероиды** – класс органических соединений; распространены в живой природе; к стероидам относятся стерины, желчные кислоты,

витамины группы D, половые гормоны, гормоны надпочечников; входят в состав молекул стероидных гликозидов.

**Субстрат** – химическое вещество, подвергающееся превращению под действием фермента; концентрация субстрата в клетке оказывает регулирующее влияние на активность фермента.

**Трансферрины** – сложные белки (гликопротеиды), переносящие ионы трехвалентного железа в организме; недостаток трансферринов приводит к нарушению обмена железа в организме.

**Ферменты (энзимы)** – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках; осуществляют превращения веществ в организме, направляя и регулируя тем самым его обмен веществ; по химической природе – белки; ферменты обладают оптимальной активностью при определенных рН, наличии необходимых коферментов и кофакторов, отсутствии ингибиторов; каждый вид ферментов катализирует превращение определенных веществ (субстратов).

**Ферредоксины** – железосодержащие белки; участвуют в реакциях фотосинтеза и процессе дыхания у растений, усвоения (фиксации) молекулярного азота у некоторых микроорганизмов.

**Ферритин** – железосодержащий белок печени, селезенки, костного мозга и других тканей; запасает железо в организме.

**Флавопротеиды** – сложные ферменты, в состав которых в качестве небелковых компонентов (коферментов) входят производные рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>); играют важную роль в окислительно-восстановительных реакциях во всех живых клетках.

**Хелаты** – комплексные соединения, в которых лиганд присоединен к центральному атому металла посредством двух или большего числа ковалентных связей; характеризуются наличием циклических группировок атомов, включающих атом металла.

**Хиральность** – свойство химических частиц, характеризующееся отсутствием в них зеркально-поворотных осей симметрии.

**Цистеин** – серосодержащая моноаминомонокарбоновая аминокислота; входит в состав белков, глутатиона; сульфгидрильная (-SH) группа важна для проявления биологической активности многих ферментов, белковых гормонов, токсинов; в организме легко превращается в цистин.

**Цистин** – серосодержащая аминокислота, димер цистеина; в белках появляется при образовании между остатками цистеина

дисульфидных связей (-S-S-), которые поддерживают пространственную структуру белковой молекулы.

**Цитохромы**– сложные белки (гемопротеиды), осуществляющие в живых клетках ступенчатый перенос электронов и (или) водорода (посредством обратимого изменения валентности атома железа в геме) от окисляемых органических веществ к молекулярному кислороду.

**Эритроциты (красные кровяные клетки)** – безъядерные клетки крови животных и человека, содержащие гемоглобин; переносят кислород от легких к тканям и углекислый газ от тканей к органам дыхания.

УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

*Составители:*

Н.А.Улахович, М.П.Кутырева, Э.П.Медянцева, К.А.Игнатьева,  
А.А.Ханнанов

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ  
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

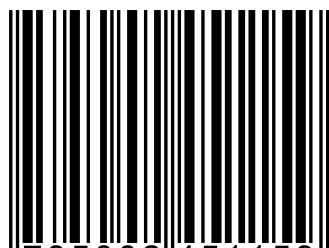
Учебное пособие для лекционного курса

**«СОВРЕМЕННАЯ НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
И ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»**

Подписано к печати 20.12.2023.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times». Печать цифровая.  
Усл. печ. 6,28 л. Печ. 6,75 л.  
Тираж 100 экз. Заказ № 455.

420111, Казань, Дзержинского, 9/1. Тел. 8 917-264-84-83.  
Отпечатано в редакционно-издательском центре «Школа».  
E-mail: ric-school@yandex.ru

ISBN 978-5-00245-115-9



9 785002 451159 >