

THE METAL COMPLEXES IN LIVING ORGANISMS

N. A. ULAKHOVICH

The biochemical properties of vitally important metal complexes are considered. Experimental evidence concerning the molecular structure of metalloproteins and their role in oxygen transportation as well as in the regulation of enzyme activity are presented.

Рассмотрены биохимические свойства жизненно важных комплексных соединений металлов. Приведены сведения о молекулярном строении металлопротеинов и их роли в механизмах транспорта кислорода, а также в регуляции активности некоторых ферментов.

КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

Н. А. УЛАХОВИЧ

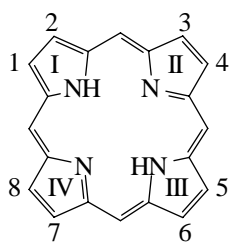
Казанский государственный университет

МЕТАЛЛЫ-КОМПЛЕКСООБРАЗОВАТЕЛИ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Основная масса биологически активных металлов расположена в средней части первого большого периода таблицы Менделеева и относится к так называемым переходным элементам. Исключение составляют четыре металла (натрий, калий, магний, кальций), которые содержатся в организмах в довольно больших количествах. Какие же это элементы? Обычно к переходным относят те элементы, у которых в нейтральных свободных атомах *d*- и *f*-атомные орбитали заполнены электронами. Переходные металлы содержатся в организмах в очень малых количествах, и уже из этого можно сделать осторожный вывод, что их значение (доказанное прямым опытом) должно быть связано с катализом. Ведь именно активные катализаторы могут способствовать быстрым изменениям состава вещества действуя в малых концентрациях. В дальнейшем мы увидим, что такое предположение в большинстве случаев оказывается верным. Но переходные металлы могут еще выполнять (вместе с органическими соединениями) и другую функцию – переносить с места на место группу атомов или целые молекулы, закреплять молекулы в определенном положении, поворачивать их, поляризовать их и т.п. [1]. Жизненно важные металлы, находящиеся в организме человека, и выполняемые ими функции представлены в табл. 1. Понятие “жизненно важный” включает только те катионы металлов, которые присутствуют во всех здоровых тканях человека и диапазон концентраций которых практически постоянен в каждой из тканей; исключение таких катионов из организма приводит к физиологическим аномалиям.

КОМПЛЕКСЫ 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:



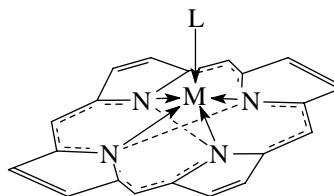
Порфин

Структура 1

Производными порфина являются порфирины. К ним в настоящее время 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 (протопорфины). Известны 15 возможных изомерных структур. Однако основной каркас этой сложной молекулы сохраняется во многих важнейших веществах: гемоглобине, цитохромах, витамине В₁₂. 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.

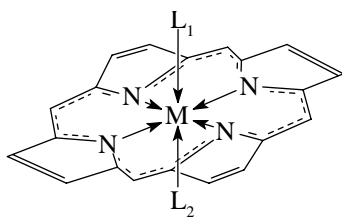
Важнейшим свойством порфиринов является наличие в молекуле координационной полости, ограниченной атомами азота, N₄, имеющей радиус около 2 Å и способной координировать ионы металлов M²⁺, M³⁺, M⁴⁺ и даже с большей степенью окисления. В результате комплексообразования образуются комплексные соединения порфиринов, так называемые металлопорфирины, обладающие многообразными структурными и химическими особенностями, высокой биологической и каталитической активностью. При этом металл либо занимает центр полости N₄ и оказывается в экваториальной плоскости *xy*, образуя плоский координационный узел из атомов MN₄, либо оказывается приподнятым над плоскостью, в которой лежат атомы N₄, и образует координационные узлы различной геометрической структуры — от тетрагональной пирамиды (L)MN₄ (структура 2) и октаэдра (L₁)(L₂)MN₄ (структура 3) до более сложных геометрических фигур.



Структура 2

Таблица 1. Металлы, играющие важную роль в организме человека

Металл	Координируемый атом	Роль
Натрий	O	Перенос заряда, передача нервного импульса; исключен из клеток
Калий	O	Перенос заряда, передача нервного импульса; важен внутри клеток
Магний	O	Формирование структуры клеток, гидролиз, перенос фосфата. Важен для создания синтетической ДНК
Кальций	O	Формирование структуры клеток, гидролиз, перенос фосфата. Препятствует активирующему действию магния в ферментных процессах
Ванадий		Фиксация азота; окислительно–восстановительный катализ в превращениях эфиров; метаболизм железа
Хром	O	Углеводородный обмен; в организмах кофактор инсулина (глюкозный фактор толерантности)
Марганец	O, N, S	Реагент в реакциях окисления–восстановления, фотосинтез, метаболизм жиров, кофактор дыхательных ферментов
Железо	N, S	Реагент в реакциях окисления–восстановления, транспорт кислорода
Кобальт	N, S	Перенос H и CH ₃ -групп, реагент в реакциях окисления–восстановления, в составе витамина В ₁₂
Никель	N, S	Содержится в уреазе, стабилизирует структуру РНК и ДНК и структуру рибосом
Медь	N, S	Окислительно–восстановительные реакции, метаболизм фенольных соединений, переносчик O ₂ в реакциях сшивания коллагена
Цинк	N, S	Входит в состав 70 ферментов, участвует в гидролизе фосфатов и синтезе РНК
Молибден	N, S	Реакции окисления–восстановления, в ферментах, антагонист меди



Структура 3

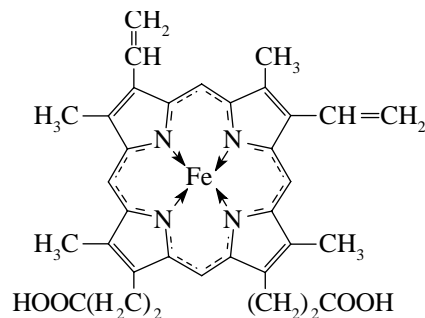
Выход центрального атома из плоскости происходит, как правило, при донорно-акцепторном взаимодействии с молекулой L. Если металл M способен присоединить вторую молекулу L той же природы с противоположной стороны плоскости ху, то он возвращается в центр полости N₄. Лиганды (L), способные вступать в координационную 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 необычайным 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, гему крови, и процессам обратимой фиксации атмосферного кислорода на биологических и модельных системах. Большой практический интерес представляет функционирование металлопорфиринов (железопорфиринов) в ферментных системах цитохромов [2]. Кратко рассмотрим эти явления.

ГЕМОГЛОБИН

Потребление атмосферного кислорода живыми организмами – важнейший биохимический процесс. Кислород транспортируется гемоглобином эритроцитов от легких к мышцам и удерживается в мышцах миоглобином [3]. Как гемоглобин, так и миоглобин представляют собой комплексы железа, в которых группа ферропротопорфирина (гема) содержит Fe(II):



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 Перутца и др.). Гем локализован в расщелине между спиралями 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

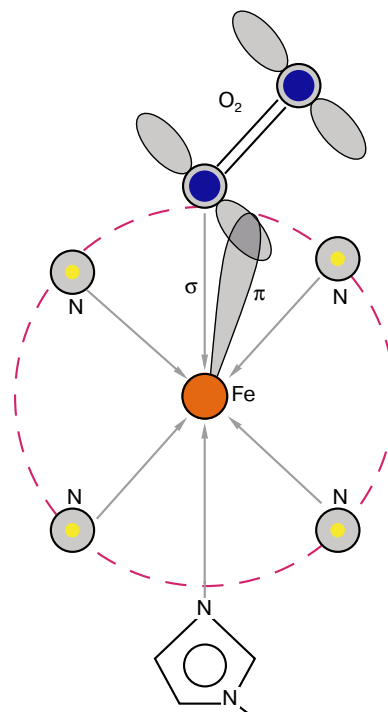
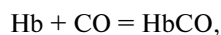
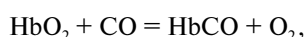


Рис. 1. Схема координации в оксигенированном гемоглобине

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. Структуры окси- и дезоксиформ различны, и это различие не только в том, что одна из них содержит молекулы кислорода, а другая нет.

При отсутствии кислорода атом Fe(II) в гемоглобине имеет координационное число 5, связан донорно-акцепторной связью с четырьмя координирующими атомами азота протопорфирина и одной менее прочной связью с третичным атомом азота проксимального имидазольного фрагмента гистидина (рис. 1). Координационный узел $Fe(N)_4N_{im}$ представляет собой квадратную пирамиду с атомом железа, удаленным от основания пирамиды на $0,8 \text{ \AA}$. Шестое координационное место не в состоянии занять ни один имеющийся поблизости лиганд (в том числе и H_2O), кроме молекулярного кислорода. Молекула O_2 вызывает оксигенирование гемоглобина, а точнее, иона Fe(II). При этом комплекс $Fe(N)_4N_{im}$ из высокоспинового пирамидального состояния переходит в низкоспиновое октаэдрическое искаженное состояние с координационным узлом $Fe(N)_4N_{im}(O_2)$.

Под влиянием кристаллического поля N-донорных атомов порфирина, а также аксиальных лигандов (I_m и O_2) $t_{2g}^4e_g^2$ -конфигурация Fe(II) превращается в $t_{2g}^6e_g^0$ [4]. На вакантные e_g -орбитали переходят сигма-электронные пары имидазола и кислорода. Считают, что молекула O_2 связывается в шестом координационном месте с Fe(II) также за счет дативной π -связи. Координированный ион железа поставляет пару электронов, находящуюся на его d_{yz} (или d_{zx})-орбитали, на вакантную (разрыхляющую) p_z -орбиталь молекулы O_2 . Образованию π -связи Fe(II) $\rightarrow O_2$ благоприятствует высокая электронодонорная способность порфириновой π -системы и проксимального имидазола. Атом железа после оксигенации входит в координационную полость порфирина N_4 и располагается центрально. 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 альвеолярно-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 Fe(II), вытесняя O_2 . 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 освобожденные 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. 2). 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*, так как только его можно легко выделить из клеток водными солевыми растворами. В этом соединении порфириновое кольцо, содержащее железо (II) в центре, связано с

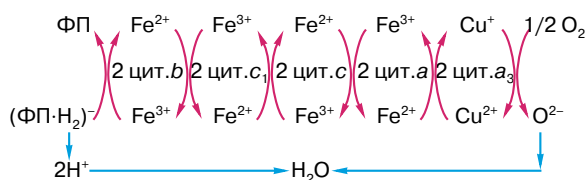
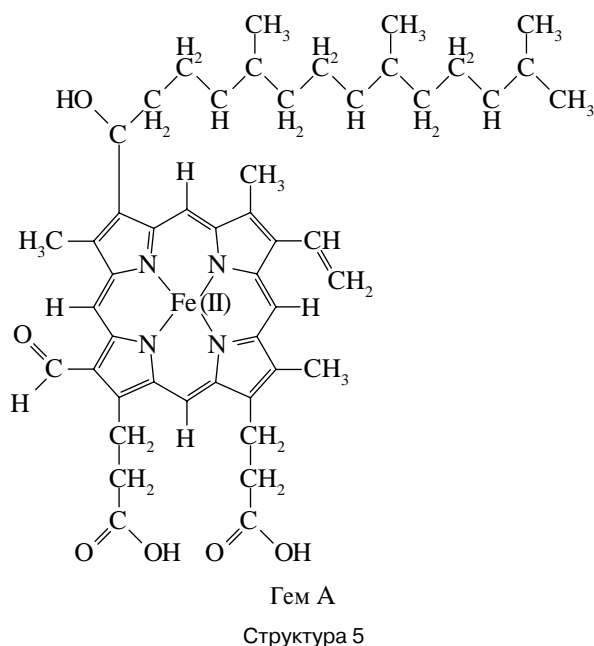


Рис. 2. Схема процесса клеточного окисления. ФП – флавопротеид, цит. – цитохром

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*₃. Из всех цитохромов только они окисляются молекулярным кислородом. Эта система завершает цепь цитохромов и носит название цитохромоксидазы, которая представляет собой сложный белковый комплекс, содержащий два атома меди и две молекулы уникального гема А:

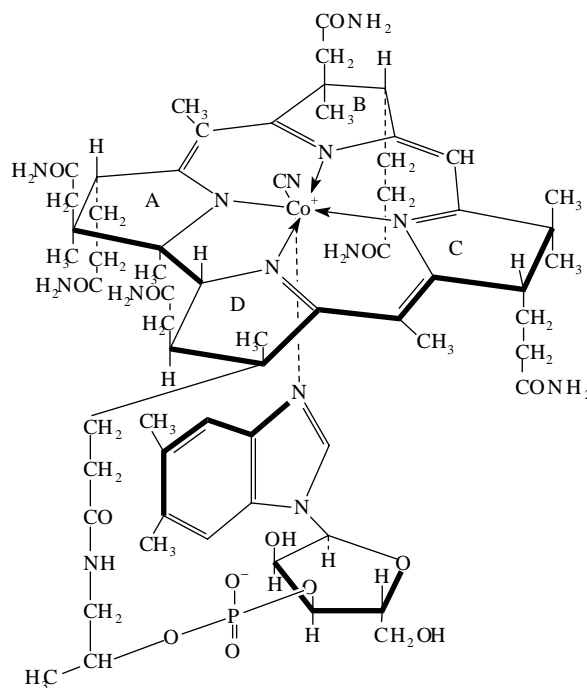


Молекула цитохромоксидазы должна обладать внутренней симметрией, имея реакционный центр, к которому ферроцитохром может доставлять электроны и к которому может присоединиться O₂ [5]. Этот центр включает как гемы, так и атомы меди. Итак, перенос электронов осуществляется при помощи ряда соединений (цитохромов), в которых железо связано в комплекс с порфириновым циклом.

ВИТАМИН В₁₂

Это первое подробно изученное комплексное соединение, входящее в состав живых организмов (Р. Уильямс, Оксфорд), которое содержится в крови человека в концентрации $2,5 \cdot 10^{-4}$ мкг/мл. 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 противоанемических препаратов. Его назвали кобаламин. Формулу одного из производных кобаламина

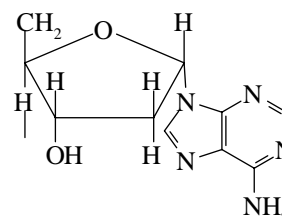
(цианокобаламина) можно представить следующим образом:



Строение витамина В₁₂

Структура 6

Центральной структурой является порфириноподобная корриновая кольцевая система, в которой пара пиррольных колец связана между собой непосредственно, а не через группу =СН–, как остальные пары колец и вообще пиррольные кольца в порфиринах. Кобальт (II) находится в положении, которое в геме занимает железо (II). Считают, что характерное для различных кобаламинов строение обуславливает и их своеобразные каталитические свойства. Выявлено большое число производных витамина В₁₂, у которых CN-группа замещена другим фрагментом. Среди аналогов В₁₂ наибольший интерес представляет метилкобаламин – метаболически активное соединение. У большинства организмов витамин В₁₂ (до 90% общего содержания) находится в виде кофермента, то есть участвует в ферментативных реакциях. В природном коферменте вместо CN-группы содержится остаток дезоксиаденозина:



Структура 7

Витамин В₁₂ необходим для образования эритроцитов. Кроме того, он осуществляет перенос метильных групп на важных стадиях обмена веществ. Процессы трансметилирования интересны тем, что в одном из образующихся промежуточных продуктов имеется связь между кобальтом и атомом углерода переносимой группы, например —СН₃. Подобные соединения синтезированы и хорошо известны, но в природе, как правило, не встречаются [6]. Кобаламиновые комплексы представляют практически единственный пример такого рода.

Металлопорфирины являются макроциклическими комплексами, и это накладывает отпечаток на их строение и свойства. Однако они отличаются от бесчисленного множества других групп макроциклических комплексов тем, что являются ароматическими макроциклами с уникальной сопряженной π-системой. Ароматичность порфиринов определяет их электронодонорные свойства, то есть способность к снижению локальных положительных и отрицательных зарядов путем их распределения по ароматическим орбиталям. Вследствие этого стабилизируются катион- и анионрадикальные формы, а также различные степени окисления металлов, возникающие в процессе функционирования биологически активных соединений на основе металлопорфиринов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975. 237 с.
2. Березин Б.Д., Ениколопан Н.С. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. 160 с.
3. Василенко Ю.К. Биологическая химия. М.: Высш. шк., 1978. 381 с.
4. Хартли Ф., Бергес К., Оллок Р. Равновесия в растворах. М.: Мир, 1983. 360 с.
5. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. М.: Мир, 1981. Т. 1. 534 с.
6. Роуз С. Химия жизни. М.: Мир, 1969.

* * *

Николай Алексеевич Улахович, доктор химических наук, профессор Казанского государственного университета. Область научных интересов: электроаналитическая химия, химико-аналитические аспекты экологического контроля (разработка химических сенсоров, анализ тяжелых металлов и пестицидов различной природы), электрохимия благородных металлов. Автор 350 научных работ, из них двух монографий и трех учебников.