

METALLOCOMPOUNDS IN LIVING NATURE

D. A. LEMENOVSKI

The main problems of metal derivatives and living cell interaction are discussed. These problems include the environmental cycle of metals; metals as poisons and nonpoisons; transport of metals through the cell membranes and molecular mechanism of metal action on complicated biomolecules.

Обсуждаются некоторые проблемы взаимодействия соединений металлов и живой клетки. Эти проблемы включают круговорот некоторых металлов в окружающей среде, металлы – яды и неяды, транспорт металлов через клеточную мембрану, молекулярный механизм влияния металлов на сложные биологические молекулы.

СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

Д. А. ЛЕМЕНОВСКИЙ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Статья посвящена некоторым общим вопросам влияния соединений металлов и близких к ним по свойствам элементов на функционирование живых организмов. Понятно, что, попав в живую клетку, соединение металла первоначально осуществляет некоторую простейшую химическую реакцию, на которую затем следует каскадный отклик все более сложных биологических молекул и ансамблей молекул, и как конечный результат мы имеем влияние введения металла на организм в целом. Рассмотрим простейшие химические процессы и по возможности укажем, как они сказываются на свойствах и функционировании биологически важных молекул. Надеемся, что далее читателю будет понятно, как эти простейшие реакции отражаются на функционировании организма в целом.

Тема эта исключительно обширна потому, что:

1) целый ряд металлов включен в различные процессы метаболизма (они обведены на рис. 1), иными словами, эти металлы являются жизненно важными для живых организмов. Так, например, железо и медь являются переносчиками кислорода в организме, натрий и калий регулируют клеточное осмотическое давление, магний, кальций и другие активизируют энзимы – биологические катализаторы;

2) много абиологических металлов в виде строго конкретных соединений нашли применение в медицине и биологии, в частности в качестве лекарственных и диагностических средств. Таким образом, для них найдены не только безвредные, но даже и полезные формы существования в живых организмах;

3) некоторые металлы, будучи крайне нежелательными для организмов, проникают туда из естественных природных источников, прежде всего с

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|
| 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. 1. Биологически важные металлы

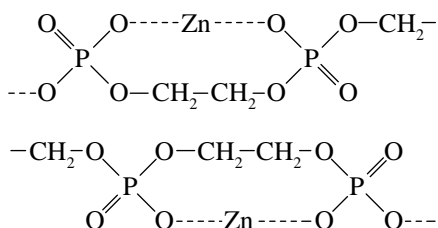
водой и пищей, а также в результате промышленного загрязнения окружающей среды.

СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ КАК ЯДЫ И НЕЯДЫ

Представители всех перечисленных групп металлов в дозах, превышающих минимальные, отчетливо ядовиты для организма. Но если для металлов первой группы организм более или менее резистентен, то есть имеет определенные молекулярные механизмы, компенсирующие перепады в количествах попадающих в него металлов, то для металлов второй и третьей групп таких механизмов нет и уже очень небольшие избыточные дозы оказываются фатально неприемлемыми.

Итак, в целом в отношении почти всех металлов можно утверждать, что они опасны и часто ядовиты. Однако очень быстро выясняется, что активность металлов как ядов в сильнейшей степени зависит от формы, в которой он попадает в живой организм, то есть от физических и химических свойств металлического соединения и как следствие от химических реакций, в которые оно вступает в организме. Так, известный всем химический элемент мышьяк (As) ядовит в трехвалентном состоянии и практически неядовит в соединениях, в которых он присутствует в пятивалентном состоянии. А соединение мышьяка $(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ вообще неядовито и содержится в тканях некоторых морских ракообразных и рыб, откуда оно поступает и в организм людей.

Дневная потребность в цинке (Zn) составляет 10–15 мг. Большие дозы отрицательно сказываются на организме, но оказывается, что ион Zn^{2+} хорошо комплексуется фосфатными группами, отщепляемыми от нуклеиновых кислот и липидов. В результате ион Zn^{2+} переходит в форму плохо растворимых и малоядовитых органических фосфатов и легко выводится из организма:



Барий – нежелательный металл для живой клетки, но при рентгеновских исследованиях желудочно-кишечного тракта больной выпивает до 200 мл суспензии сульфата бария, не боясь отравиться. Сульфат бария практически нерастворим в воде и выводится из организма без какого-либо реагирования. Ртуть, известная своей ядовитостью, не оказывает отрицательного действия на организм в виде одновалентных соединений. Например, Hg_2Cl_2 – каломель почти неядовита, а все, что известно про

ядовитость ртути, относится к ее металлическому или двухвалентному состоянию.

КРУГОВОРОТ БИОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫХ МЕТАЛЛОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Для каждого металла, который присутствует в окружающей среде, существует свой круг превращений. Порой в него включены очень неудачные для живого организма формы. Рассмотрим для примера круговорот ртути в окружающей среде (рис. 2).

Во-первых, мы обнаруживаем опасные соединения ртути во всех трех средах обитания живых организмов. И во-вторых, выясняется, что сами живые организмы способствуют эффективному транспорту этого ядовитого элемента из одной среды в другую. Но есть еще более неожиданные вещи. Так, анализ круговорота показал, что в нем значительное место занимает метилртуть, то есть простейшее органическое соединение ртути. Возникают два вопроса: насколько опасна метилртуть и откуда она берется? Выяснилось, что ее опасность чудовищна. Me_2Hg способна попадать в организм не только через пищевой тракт, но и через дыхательные пути и просто кожу, проникая через стенки клеток. Опасность ее усугубляется еще и тем, что время жизни этого соединения в живой клетке в виде Me_2Hg или MeHg^+ составляет около 70 дней против 4–5 дней для иона Hg^{2+} . Так что это простейшее ртутьорганическое соединение, попав в живой организм, оказывает значительно более длительное вредное воздействие.

Интересно проследить, в результате каких химических реакций это вещество возникает и включается в круговорот ртути. Прежде всего метилртуть

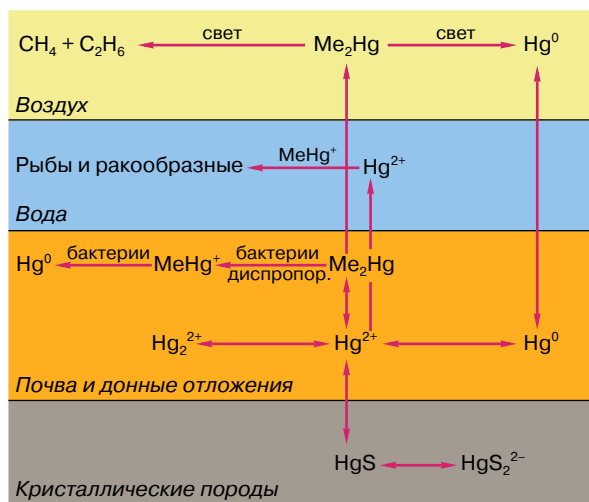


Рис. 2. Круговорот ртути в окружающей среде¹

¹ Ни одно из приведенных на схеме превращений не является, естественно, полным уравнением реакции.

образуется из природных соединений, присутствующих в живых организмах. Так, кофермент метилкобаламин метилирует ртуть, давая MeHg^+ (рис. 3).

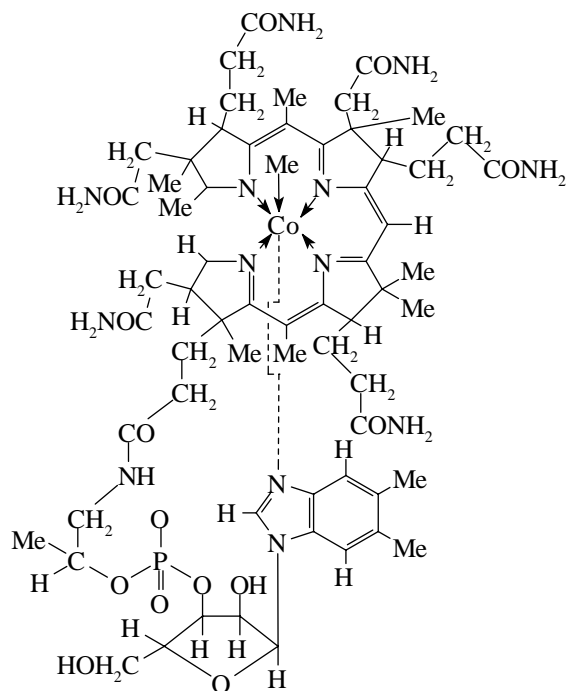
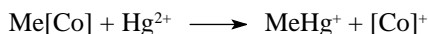


Рис. 3. Метилкобаламин Me[Co] ($\text{CoC}_{63}\text{H}_{91}\text{N}_{13}\text{O}_{14}\text{P}$)

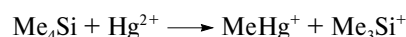
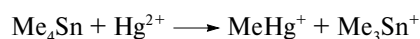
Однако если бы это был единственный путь, то количество мигрирующей ртути было бы очень мало, так как крайне ограничено общее количество кобаламина, содержащегося во всех живых организмах. Реальные потоки мигрирующей ртути значительно больше. Во-первых, есть и другие биохимические процессы, обеспечивающие миграцию ртути, а во-вторых, в процессы миграции в огромной мере вмешивается производственная деятельность человека. Так, органические соединения ртути, и в том числе метилртуть, производятся промышленностью и имеют вполне конкретные применения.

| Соединение | Использование |
|--|--|
| MeHgX , EtHgX | Фунгициды |
| RHgX ($\text{X} = \text{Ac}$, Py^+) | Катализаторы в производстве полиуретана, поливинил-ацетата |
| PhHgX | Фунгициды, бактерициды |
| $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{HgX}$ | Фунгициды |
| Тиомерцал (производное EtHg^+) | Антисептик |
| Мерцалил (метоксиалкильное производное ртути) | Диуретик |

X — органический или неорганический анион.

Комментируя эти данные, следует подчеркнуть, что другие органические соединения ртути ничуть не менее опасны, чем метилртуть. Интенсификация этих производств приводит к тому, что количество органических производных ртути в природе резко увеличивается.

Еще одним мощнейшим источником органических производных ртути являются производства других металлоорганических соединений, из которых в результате реакций переалкилирования получается метилртуть, например:



Тетраметильные и другие органические производные олова и кремния широко производятся промышленностью и имеют свои области применения. Кремнийорганические соединения используются как каучуки, смазочные материалы, материалы в специальных областях техники и медицины, а оловоорганические соединения — как химические средства защиты растений (фунгициды, гербициды, инсектициды), а также как красители с антиобратным действием.

Упомянув здесь реакции переметаллирования как дополнительный источник возникновения новых ядовитых органических соединений ртути, оставим в стороне вопрос о том, являются ли безвредными или ядовитыми сами органические соединения кремния и олова. Сделано это преднамеренно в связи с недостатком места. Однако ответ на этот вопрос нам глубоко безразличен, так как органические соединения кремния и особенно олова ядовиты в неменьшей степени, чем соединения ртути.

ТРАНСПОРТ МЕТАЛЛОВ В ЖИВУЮ КЛЕТКУ

Для того чтобы металл был вовлечен в химические превращения в клетке и оказал вредное или полезное действие, он должен попасть в клетку. Рассмотрим несколько самых простых способов проникновения катионов металлов в клетку на примере катионов натрия Na^+ и калия K^+ , наиболее слабо связанных с транспортирующими их химическими молекулами. Таковы, например, молекулы мононзима, транспортирующие Na^+ , A23187 для транспорта катионов кальция Ca^{2+} (из таких молекул построены, в частности, ионофорные каналы в клеточных мембранах), а также молекулы многих полисахаридов с их эфирными и спиртовыми группами (рис. 4).

На рис. 5 схематически представлены важнейшие особенности строения клеточных мембран. Основу оболочки создает липидная мембрана, местами пронизанная ионофорными каналами. Простейшие молекулы липидов представляют собой длинный алкильный радикал (алкановый “хвост”)

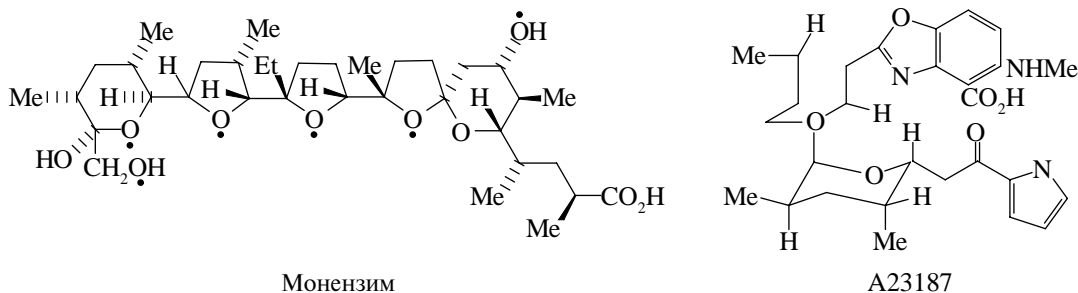


Рис. 4. Биологические лиганды для транспортировки Na^+ и K^+

и фосфатную группировку (“головка”) на конце. Катион металла Na^+ , K^+ , попав к стенке клетки, реализует обычно один из двух путей проникновения в клетку. Во-первых, по ионофорной трубке, взаимодействуя с атомами кислорода полиэфирной стенки, катион, как по рельсам, может попасть внутрь клетки.

Если радиус катиона и его природа не позволяют ему проникнуть в отверстие канала, существует другой способ попадания металла в клетку. Молекулы углеводов, а также некоторые лекарственные препараты дают гидрофобные липорастворимые комплексы, которые просачиваются сквозь мембрану клетки. В настоящее время практически для всех металлов Периодической системы известны такие прочные гидрофобные липорастворимые комплексы. В частности, например, так проникает внутрь клетки диметилртуть. Эта молекула неполярна, имеет гидрофобные метильные группы и благодаря этому просачивается сквозь мембрану.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ЛОВУШКИ (ЛИГАНДЫ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ) МЕТАЛЛОВ

Какова же судьба металла в клетке? Можно предположить, что ион металла, попав в клетку, ос-

танется инертным по отношению к органическим молекулам, составляющим ее основу. Однако от этого предположения приходится сразу отказаться, так как все основные типы биологических молекул, входящие в состав клетки (рис. 6), являются великолепными лигандами для ионов металлов.

По сути дела, для любого металла в клетке обнаруживаются соответствующие ему лиганды. Не будем даже пытаться рассмотреть образующиеся соединения, однако отметим, что в зависимости от природы металла образуются комплексы существенно различной прочности (табл. 1).

В целом на введение чуждого металла или избыточного количества металла, участвующего в процессах метаболизма, в клетке откликается хотя бы один класс биологических молекул. При этом свойства связанных с металлом и несвязанных с металлом биологических молекул различаются столь сильно, что говорить о металлах, к которым живая клетка оказалась бы безразличной, просто не приходится. Различия в структуре и составе клеток, встречающихся в организме, приводят к тому, что металлы распределяются между тканями неравномерно. Для иллюстрации можно обратиться к табл. 2.

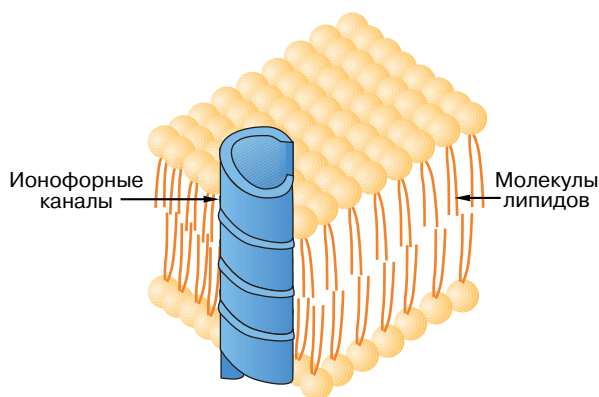


Рис. 5. Строение клеточных мембран

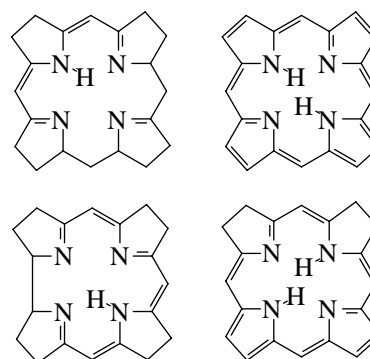


Рис. 6. Биологические лиганды для ионов металлов

Таблица 1. Роль металлов в биологии

| Металл | Взаимодействие металл–лиганд | Функции металла |
|--------------------|------------------------------|--|
| Na, K | Очень слабое | Осмотический баланс Нейтрализация зарядов Стабилизация структур энзимов и их активация (K) |
| Mg, Ca | Среднее | Активация энзимов Стабилизация структур энзимов |
| Zn, Ni | Сильное | Кислоты Льюиса Стабилизация структур (Zn) |
| Переходные металлы | Очень сильное | Катализаторы окислительно-восстановительных реакций |
| Fe, Cu | Очень сильное | Переносчики кислорода |

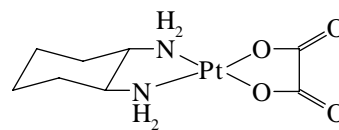
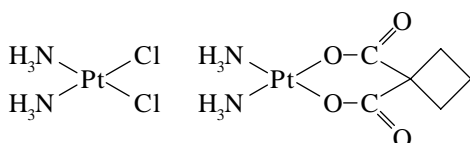
Таблица 2. Распределение металлов в тканях человека

| Металл | Общее содержание, мг/г | Кровь, мг/л | Печень, мг/г обезж. ткани | Мышцы, мг/г обезж. ткани |
|--------|------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|
| Na | 1,5 | 1960 | 300 | 2600–8000 |
| Mg | 0,3 | 24 | 590 | 900 |
| Ca | 15 | 61 | 100–360 | 140–700 |
| Cr | 0,03 | 2–5 | 0,02–3,3 | 0,024–0,084 |
| Fe | 60 | 450 | 250–1400 | 180 |
| Zn | 20–40 | 0,29 | 0,23–2,3 | 0,33–2,4 |

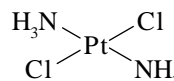
ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ

Каковы могут быть механизмы лечебного или разрушительного внутриклеточного действия соединений металлов? Анализ обширных литературных данных показывает, что конкретная геометрическая конфигурация соединений металлов играет огромную роль. Кратко рассмотрим лишь один класс металлокомплексных соединений – соединения платины и один класс биологических молекул – молекулы дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) в их взаимодействии с соединениями металлов.

Известны соединения платины, являющиеся эффективными противораковыми препаратами:



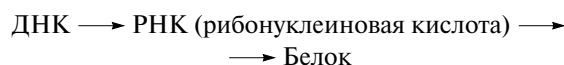
Все они относятся к плоскоквадратным *цис*-изомерам. Очень интересно, что аналогичные соединения с *транс*-конфигурацией терапевтическим действием не обладают:



Этот пример ярко демонстрирует существование жесткой геометрической комплементарности между структурой платинового препарата и структурой реагирующей с ним биологической молекулы.

А теперь перейдем к молекулам ДНК. Рассмотрим единственный пример влияния комплексообразования металла внутри клетки, а именно влияния присутствия комплекса металла на процесс репликации ДНК. На рис. 7 показаны два пути, по которым металлические комплексы вмешиваются в процесс репликации ДНК.

На рис. 7, а представлен стандартный механизм репликации. На рис. 7, б показано, что прочное ковалентное связывание металла одновременно с двумя ветвями молекулы ДНК останавливает расплетание двойной спирали и делает репликацию невозможной. На рис. 7, в видно, что 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 хорошо известную схему в передаче структурной информации



читателю становится очевидно, что влияние металла может привести к синтезу нового белка. Таким образом, данный пример упрощенно представляет один из механизмов влияния на молекулярном уровне металла на функционирование живого организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы отметить, что 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 элементов, представленных на рис. 1. Обычно из тестируемых в подобных исследованиях 10 000 соединений

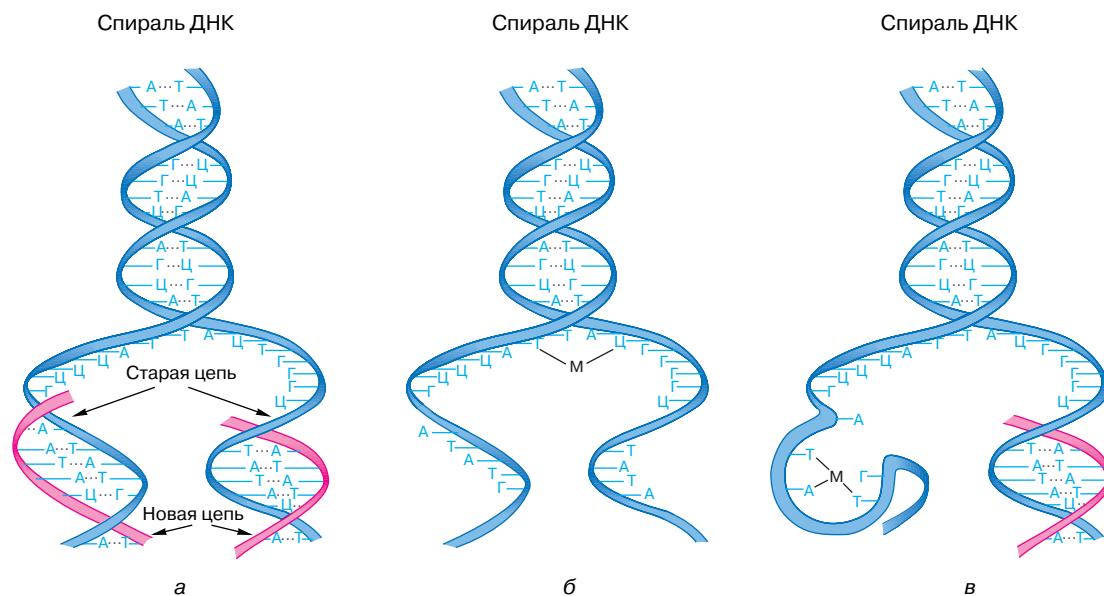


Рис. 7. Механизм репликации ДНК и влияние на него металлов

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.

Следует также иметь в виду, что биохимическим тестам сейчас желательно подвергать вообще все новые соединения и полупродукты, которые впервые начинают производиться промышленностью. И это делает задачу тестирования еще более трудной. Однако другого пути нет, так как человечество продолжает идти по пути технократического развития.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Sadler P.J.* Inorganic Chemistry and Drug Design // Advances in Inorganic Chemistry / Ed. A.G. Syker. L.: Acad. Press, Inc. 1991. Vol. 36. P. 1–48.

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

3. *Craid P.J.* Environmental Aspects of Organometallic Chemistry // Comprehensive Organometallic Chemistry / Ed. G. Wilkinson. N.Y.: Pergamon Press, 1987. Vol. 2. P. 979–1020.

4. *Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И.* Биоорганическая химия. 2-е изд. М.: Медицина, 1991.

* * *

Дмитрий Анатольевич Леменовский, доктор химических наук, профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Работает в области металлоорганической химии переходных металлов. Автор более 125 публикаций.