Контрольно-измерительные материалы
по дисциплине «Химия в медицине»
для специальности «Лечебное дело»

ЗАНЯТИЕ № 2

Тема: Строение и функции биокомплексных соединений и металлоферментов. Хелатотерапия.

Роль комплексных соединений в жизнедеятельности живых организмов огромна. Многие вещества, присутствующие в организме: аминокислоты, белки, нуклеиновые кислоты, витамины, гормоны, порфирины, являются активными лигандами и, взаимодействуя с катионами биометаллов, образуют многообразные комплексные соединения.
Организм представляет систему, состоящую из множества комплексообразователей и лигандов, с определенным соотношением между ними. В процессах обмена веществ фундаментальную роль играет биокатализ, в котором принимают участие металлоферменты, представляющие собой биокомплексы Fe, Co, Mn, Zn, Mo, Mg, Cu, Cr. Ферменты – уникальные катализаторы, обладающие высокой эффективностью действия и высокой селективностью. Биокомплексы различаются по устойчивости. Одни из них настолько прочны, что постоянно находятся в организме и выполняют определенную функцию. Примерами таких соединений является хлорофилл, полифенилоксидаза, витамин B_{12}, гемоглобин и некоторые металлоферменты (специфические ферменты). Роль металлов таких комплексов высокоспецифична: замена его даже на близкий по свойствам элемент приводит к значительной или полной утрате физиологической активности. Ферменты, синтезируемые на период выполнения определенной функции, в которой ион металла выполняет роль активатора и может быть заменен ионом другого металла без потери физиологической активности, относят к неспецифичным ферментам. В настоящее время известно и изучено около 700 различных ферментов, 25 % которых составляют металлоферменты.

Важнейшим классом бионеорганических комплексов металлов являются транспортные комплексы, в которых один или несколько атомов металла связаны с атомами азота, кислорода или серы белковых молекул, выступающие в роли полидентатных лигандов. Одним из основных переносчиков ионов металлов в человеческом организме является низкомолекулярный белок металлотионеин (Mr=6500), содержащий большое число цистеиновых фрагментов. Один моль металлотионеина способен перенести 7-12 моль таких жизненно необходимых элементов, как Zn, Cu и Se. При отравлениях тяжелыми металлами (Cd, Hg, Pb, Ag, As) данный белок выполняет защитную функцию, связывая их в прочные и относительно

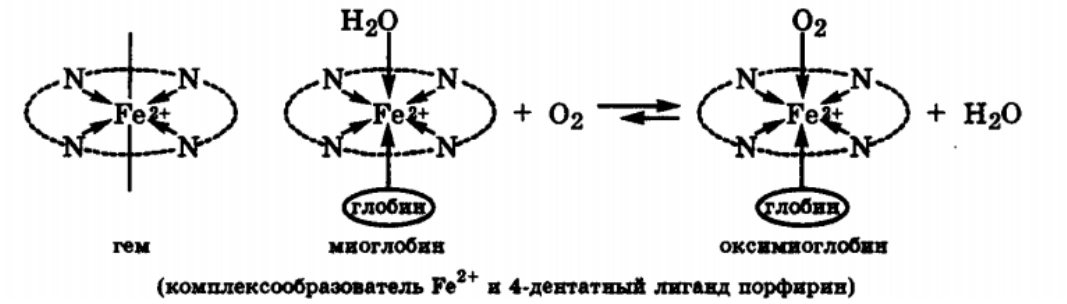
малотоксичные комплексы. Железосодержащий белок трансферрин выполняет преимущественно транспортные функции. Несмотря на сравнительно низкое содержание железа, трансферриновые комплексы обеспечивают высокую скорость тканевого обмена данного элемента и являются важными переносчиками железа.

Изучение бионеорганических комплексов дает важную информацию об особенностях их метаболизма и позволяет разрабатывать эффективные способы коррекции заболеваний, связанных с недостатком (или, наоборот, с избытком) тех или иных элементов в человеческом организме.

Применение комплексных соединений в медицине и фармации связано также с их использованием в методах качественного и количественного анализа – в комплексонометрии. Широкое распространение получила комплексонометрия в медико-биологических исследованиях. Этот метод необходим для определения в живых организмах кальция, магния и многих микроэлементов. Комплексонометрия применяется в анализе лекарственного сырья, питьевых, минеральных и сточных вод. В биологии и медицине комплексоны используются не только в аналитических целях, но и в качестве стабилизаторов при хранении крови, так как комплексоны связывают ионы металлов, катализирующих реакции окисления.

Многие лекарственные препараты в качестве фармакологически активных веществ содержат комплексные соединения. Так в онкологии для лечения опухолевых заболеваний применяются комплексные соединения цис-платины $[Pt(NH_3)_2CI_2]$ и его производные в качестве цитостатических средств. Золото легко образует комплексные соли, например, $K[AuBr_4(H_2O)_2]$ применяют для лечения эпилепсии.

Некоторые природные комплексные соединения содержат в качестве лиганда порфириновые основания.
Так, комплексы порфирина с катионом железа являются основой гемоглобина, миоглобина и цитохромов, с катионом магния - хлорофилла, а с катионами двух металлов: железа и меди – цитохромоксидазы, с катионом кобальта – витамина B_{12}.
Комплексообразователем в гемоглобине и миоглобине является ион Fe^{2+}, который, предоставляя шесть свободных атомных орбиталей, образует шесть связей по донорно-акцепторному механизму. Из них четырьмя связями ион железа связан с атомами азота порфиринового лиганда, образуя гем , пятая связь занята лигандом глобином (белок), а шестая - молекулой воды лигандом, который связан с комплексообразователем лабильно:



Миоглобин связывает часть кислорода, поступающего в ткани, путем замещения молекулы воды во внутренней сфере на молекулу кислорода, образуя оксимиоглобин, который достаточно прочно удерживает кислород. Это позволяет тканям запасать кислород для его использования в случаях острой кислородной недостаточности.

Гемоглобин содержится в эритроцитах крови. Его молекула состоит из четырех гемов, аналогичных по строению гему миоглобина, которые объединены четырьмя глобиновыми цепями.

Находясь в легких, гемоглобин присоединяет в результате лигандообменной реакции вместо молекул воды молекулы кислорода, образуя оксигемоглобин ($HHbO_2$), в котором катион железа сохраняет свой заряд + 2:

$$HHb(Fe^{2+}) + O_2 \underset{\text{в тканях}}{\overset{\text{в легких}}{\rightleftarrows}} HHbO_2(Fe^{2+})$$

Оксигемоглобин выполняет функцию транспорта кислорода у высших животных. Благодаря оксигемоглобину литр крови переносит 250 мл кислорода в капилляры различных органов. Здесь оксигемоглобин отдает кислород, который диффундирует через плазму и стенки капилляров в ткани. Часть поступившего кислорода соединяется с миоглобином для поддержания необходимого парциального давления кислорода в тканях. Основная часть кислорода вступает в процессы метаболизма, превращаясь в конце концов в оксид углерода (IV) и воду, которые с помощью венозной крови выводятся из организма.

При вдыхании воздуха, содержащего оксид углерода(II) ("угарный газ"), последний взаимодействует с гемоглобином и оксигемоглобином с образованием более устойчивого комплекса карбоксигемоглобина HHbCO:

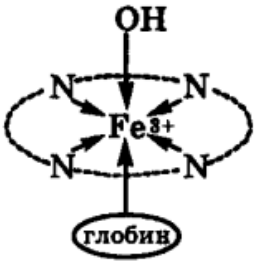
Эти равновесия смещены в сторону образования карбоксигемоглобина, устойчивость которого в 210 раз больше, чем оксигемоглобина, что приводит к накоплению карбоксигемоглобина в крови.

В результате кислородная емкость крови уменьшается пропорционально количеству поступившего в организм CO. Серьезной причиной отравления оксидом углерода(II) является курение. Содержание карбоксигемоглобина в крови курильщиков, выкуривающих пачку сигарет в день, составляет в среднем 4,7 % , а унекурящих - всего 0,3-0,5 % (от содержания гемоглобина). Причиной более сильного отравления оксидом углерода(II) может быть

вдыхание выхлопных газов автомобиля. При легких отравлениях (содержание HHbCO в крови 10-16 %) наблюдается головная боль, слабость, тошнота. При отравлениях средней степени (HHbCO в крови 25-30 %) нарушается координация движений, появляется синюшность кожи лица и помутнение сознания. При тяжелых отравлениях (HHbCO в крови 60 % и более) происходит потеря сознания, судороги. Смерть наступает от остановки дыхания. Смертельные концентрации CO составляют 2 мг/л при 60-минутной и 5 мг/л при 5-минутной экспозиции. Пострадавшим необходимо тепло, сердечные средства и вдыхание чистого кислорода, так как содержание кислорода в воздухе недостаточно для быстрого вытеснения CO из карбоксигемоглобина.

Под действием окислителей: нитритов, нитратов, NO_2 , H_2O_2, O_3 - гемоглобин в результате окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} и отрыва катионов от воды-лиганда превращается в метгемоглобин (метHHb):

$$HHb(Fe^{2+}) \underset{\text{восстановитель}}{\overset{\text{окислитель}}{\rightleftharpoons}} \text{метHHb}(Fe^{3+}) + H^+ + e^-$$



метгемоглобин

Метгемоглобин не способен переносить кислород, поэтому появление его в крови уменьшает кислородную емкость крови.

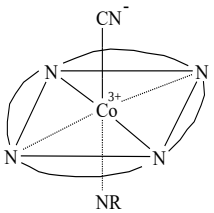
Оксид азота(II), подобно CO, образует прочный комплекс с гемоглобином - нитрозогемоглобин:

$$HHb + NO \rightleftharpoons HHbNO$$

В результате воздействия нитратов возникает острое кислородное голодание тканей из-за уменьшения содержания гемоглобина в крови.

Цитохромы - ферменты класса оксидоредуктаз, содержащие в качестве комплексообразователя катион железа или меди, а в качестве лигандов - 4 - дентатный порфирин, а также белок, который занимает пятое и шестое положения во внутренней сфере. Эти изменения в составе приводят к новой биологической функции комплекса, которая заключается в переносе электрона за счет обратимого изменения степени окисления комплексообразователя: $Fe^{3+} + e \rightarrow Fe^{2+}$, а в цитохромоксидазе еще и атома меди: $Cu^{2+} + e \rightarrow Cu^{+}$. Цитохромы обеспечивают работу электронотранспортных цепей при окислительном фосфорилировании, фотофосфорилировании.

Витамин B_{12} (цианокобаламин)- это бионеорганическое КС. Строение его подобно строению гемоглобина. Комплексообразователем в витамине B_{12} является ион Co^{3+}.



Витамин B_{12}, кроме воздействия на процессы кроветворения, влияет на обмен веществ, в первую очередь на синтез белков, обладает способностью восстанавливать -S-S группы, участвующие в процессах блокирования и утилизации токсичных элементов.

Металлолигандный гомеостаз и его нарушения

В организме постоянно происходит образование и разрушение жизненно необходимых биокомплексов $[M_б L_б]$, построенных из катионов "металлов жизни", или биометаллов ($M_б$) и биолигандов ($L_б$):

При этом за счет обмена с окружающей средой поддерживается на определенном уровне концентрация участвующих в этом равновесии веществ, обеспечивая состояние металлолигандного гомеостаза. Нарушение этого состояния смещает указанное равновесие в ту или иную сторону, что приводит к изменениям в метаболизме организма вплоть до патологических.

Нарушение металлолигандного гомеостаза происходит по разным причинам:

- долговременное непоступление в организм катионов биометаллов (Mb) или поступление их в значительно меньших количествах, чем необходимо для жизнедеятельности;
- поступление катионов биометаллов в количествах заметно больших, чем необходимо для жизнедеятельности.

Эти нарушения могут быть вызваны несбалансированным питанием или биогеохимическими особенностями территорий, где проживает человек.

Более серьезные нарушения в метаболизме организма вызываются поступлением катионов металлов-токсикантов ($M_т$) или лигандов-токсикантов ($L_т$).

Отравление комплексообразователями-токсикантами: ионами ртути, мышьяка, свинца, кадмия и таллия - имеет поливариантный характер и происходит из-за блокирования ими сульфгидрильных групп белков или вследствие вытеснения из активных центров ферментов ионов меди и цинка.

$$2R\text{-}SH + Hg^{2+} \rightarrow R\text{-}S\text{-}Hg\text{-}S\text{-}R + 2H^{+}$$

Все эти процессы протекают с образованием прочных комплексов с металлами-токсикантами. Поскольку в соответствии с законами химии всегда побеждает то равновесие, которое приводит к образованию более устойчивых соединений, то наличие металлов-токсикантов и лигандов-токсикантов в организме сопровождается серьезным нарушением состояния металлолигандного гомеостаза. Попадание в организм как свободных, так и связанных в комплексы катионов металлов-токсикантов, может вызвать тяжелые последствия, например появление опухолей, мутагенез, нарушение обмена веществ.

Детоксикацию организма от металлов токсикантов можно проводить при помощи лиганд-препаратов на основе полидентатных лигандов, которые образуют с токсикантами прочные водорастворимые комплексы

(хелатотерапия). При хелатотерапии необходимо, чтобы металлы-токсиканты связывались с вводимым препаратом (П) в комплекс $[M_тП]$, более устойчивый, чем комплекс $[M_т L_б]$, т . е. должно соблюдаться условие

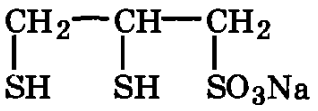
$K_{нест}[M_тП] < K_{нест}[M_тL_б]$.

В то же время вводимый лиганд-препарат не должен образовывать с катионами биометаллов ($M_б$) прочные комплексы $[M_бП]$, чтобы не разрушать их комплексы с биолигандами $[M_бL_б]$, т. е. должно соблюдаться еще одно условие $K_{нест}[M_бL_б], < K_{нест}(M_бП)$:

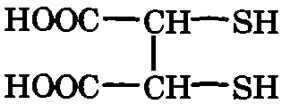
Таким образом, при хелатотерапии лиганд-препарат должен эффективно связывать металлы-токсиканты в прочный комплекс $[M_тП]$ и не должен разрушать жизненно необходимые комплексы $[M_бL_б]$.

Для детоксикации организма при отравлении металлами-токсикантами можно использовать ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), однако при больших дозах этот препарат начнет связывать еще и ионы кальция, что вызывает расстройство многих функций. Поэтому для выведения свинца, ртути, кадмия, урана используют препарат тетацинкальций (кальцийдинатриевая соль ЭДТА), имеющий низкое сродство к ионам кальция. При долгом приеме тетацинкальция рекомендуется принимать препараты железа и витамин B_{12}, чтобы уменьшить побочное действие препарата, связанное с образованием им комплексов с катионами железа или кобальта, входящих в состав важных биокомплексов.

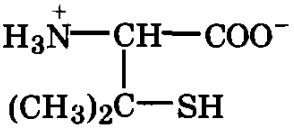
Эффективными препаратами для хелатотерапии являются унитиол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия), сукцимер (2,3-димеркаптоянтарная кислота) и пеницилламин (2-амино-3-меркапто-3-метилмасляная кислота):



унитиол



сукцимер



пеницилламин

Эти хелатирующие реагенты эффективно связывают почти все металлы-токсиканты, но не выводят из организма ионы биометаллов.