

# Біонеорганічна хімія

Біонеорганічна хімія вивчає роль металів та інших неорганічних хімічних елементів у біологічних процесах живих систем.

Органічні макроелементи: H, C, N, O (~90%)

Мікроелементи: P, S, Ca, K, Na, Mg (~4%)

Слідові елементи (trace elements): Fe, Zn, Cu, Co, Mn... (<0,01%)

70% білків містять іони металів (мателопротеїни)

Біометали (метали життя):

Макро (>10 г): Ca – 1050г, K – 250г, Na – 105г, Mg – 40г

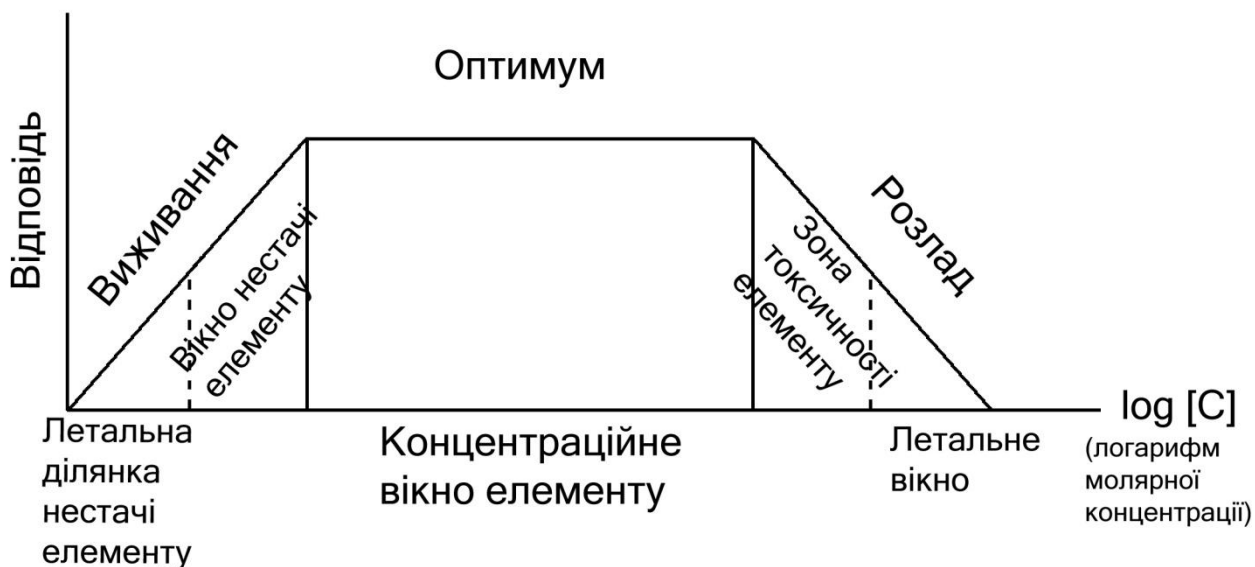
Σ - 1445г

Мікро (0,1 – 10г): Mn – 0,02г, Mo – 0,02г, Co – 5·10<sup>-3</sup>г, Ni, V, Cr - 10<sup>-3</sup>г

Неметали: Si, F, Se

## Діаграма Бертрана

Не існує токсичних елементів, існує токсична доза



Суттєвий елемент – такий елемент, нестача якого призводить до дисфункції.

Іони металів завжди оточені атомами інших молекул – лігандів ( $MeL^n$ ). Метали утворюють з лігандами координаційні комплекси з координаційним “донорно-акцепторним” зв’язком.

Біохімія – координаційна хімія живих систем.

## Координаційна теорія Вернера

Задача: пояснити результати дослідів Вернера з аміакатами кобальту:

		Еквівалентів AgCl	
$CoCl_3 \cdot 6NH_3$	Оранжевий	3	$[Co(NH_3)_6]Cl_3$
$CoCl_3 \cdot 5NH_3$	Пурпурний	2	$[Co(NH_3)_5Cl]Cl_2$
$CoCl_3 \cdot 4NH_3$	Зелений	1	trans- $[Co(NH_3)_4Cl_2]Cl$
$CoCl_3 \cdot 4NH_3$	Фіолетовий	1	cis- $[Co(NH_3)_4Cl_2]Cl$
$CoCl_3 \cdot 3NH_3$		0	$[Co(NH_3)_3Cl_3]$

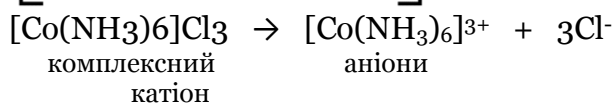
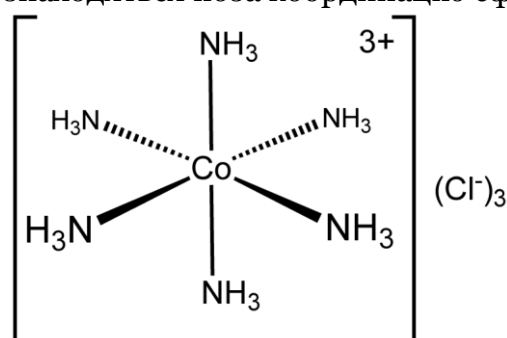
## Положення координаційної теорії Вернера (1893)

1. Атоми *Me* крім основної валентності також проявляють побічну валентність
2. Атоми *Me* прагнуть наситити не тільки класичну валентність, але й побічну
3. Координаційне число атому *Me* дорівнює сумі чисел класичної та побічної валентності
4. Групи, які приєднуються до атому *Me*, називаються лігандами *L*
5. Атом *Me* та безпосередньо приєднані до нього ліганди складають координаційну сферу
6. Іони, які не увійшли до координаційної сфери, рухливі

### Концепція Льюїса:

- іони металів є кислотами, тому що вони схильні приймати  $e^-$
- ліганди є основами, тому що вони схильні віддавати  $e^-$

В  $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$  всі шість лігандів  $\text{NH}_3$  входять до координаційної сфери і три  $\text{Cl}^-$  знаходяться поза координаційною сферою:



В  $\text{CoCl}_3 \cdot 5\text{NH}_3$  всі п'ять лігандів  $\text{NH}_3$  зв'язані з  $\text{Co}$  і один атом  $\text{Cl}$ . Два атоми  $\text{Cl}^-$  знаходяться поза координаційною сферою.

Координаційний зв'язок – ковалентний зв'язок між донором (*L*) і акцептором (*Me*). Донори мають неподілені пари електронів і тому є основами Льюїса, а *Me* мають незаповнені орбіталі і тому є кислотами Льюїса. Ліганди віддають неподілені пари електронів до незаповненої орбіталі *Me*.

*Me* мають крім основної валентності ще і побічну валентність через те, що підпорядковуються правилу 18 електронів (*s*-, *p*- і *d*- орбіталі можуть містити 18 електронів; тоді орбіталі будуть заповнені).

У ролі лігандів можуть виступати:

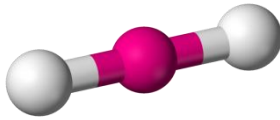
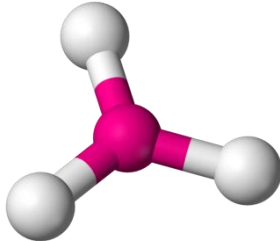
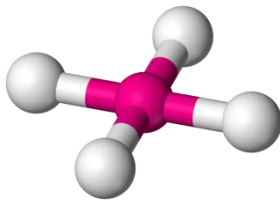
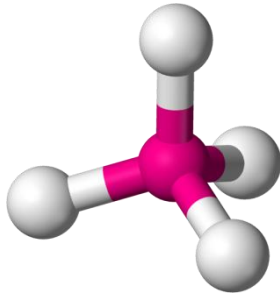
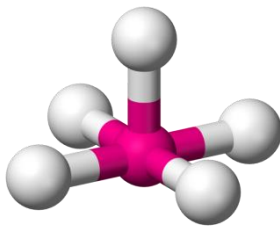
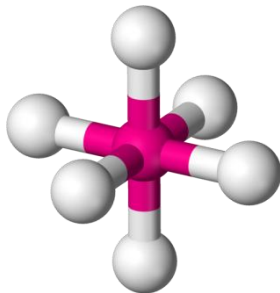
- амінокислоти
- порфірини
- полідентатні ліганди
- АТФ, НАД
- карбоксилати
- аміни
- тіоли
- тіоефіри
- ...

Координаційне число залежить від заряду  $Me$ , його розмірів, орбіталей тощо.

Великий радіус  $Me$ , малі  $L \rightarrow$  високе координаційне число.

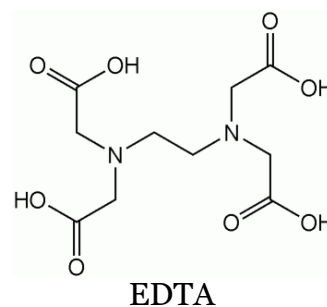
Маленький радіус  $Me$ , великі  $L \rightarrow$  низьке координаційне число.

### Геометрія координаційних комплексів

Зображення	Геометрія	Координаційне число
	Лінійна	2
	Плоский трикутник	3
	Квадрат	4
	Тетраедр	4
	Квадратна піраміда	5
	Октаедр	6

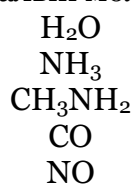
Важкі кислоти схильні утворювати комплекси з важкими основами (іонний зв'язок). Легкі кислоти схильні утворювати комплекси з легкими основами (ковалентний зв'язок).

Ліганди, які займають одне координаційне місце, називаються монодентатними (наприклад  $\text{NH}_3$ ), два – бідентатними. Ліганди, які займають велику кількість координаційних місць, називаються полідентатними. Наприклад етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA) здатна зайняти шість координаційних місць.

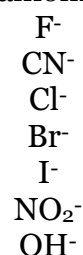


#### Монодентатні ліганди

нейтральні молекули



аніони



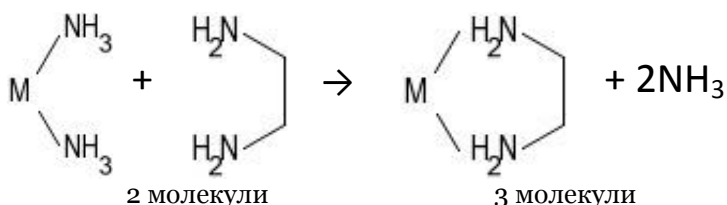
Комплексна сполука, що утворюється внаслідок взаємодії іонів металів з полідентатними лігандами, називається хелатом (або внутрішньокмплексною сполукою), причому внутрішня сфера цієї комплексної сполуки складається з циклічних угруповань. Хелат = *Me* + полідентатний *L*.

## Хелати

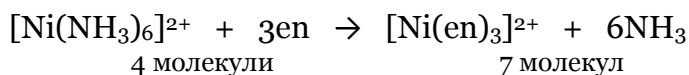
Полідентатні ліганди утворюють стабільніші сполуки, ніж монодентатні комплекси. Найстабільніші комплекси утворюються хелатами.

За правилом циклів Чугаєва найстабільніші є чотирьох- та п'ятичленні гетероцикли.

Висока стабільність також забезпечується завдяки хелатному ефекту, який полягає у збільшенні ентропії системи.



Ентропійний вклад відображає збільшення кількості частинок в системі у результаті реакції. Чим більше молекул, тим більше хаосу в системі, тим більше ентропія *S*.

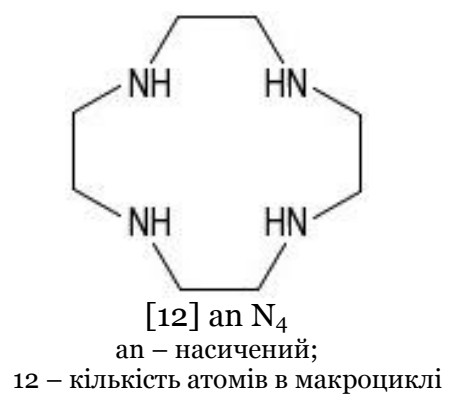
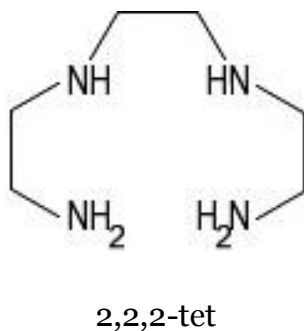
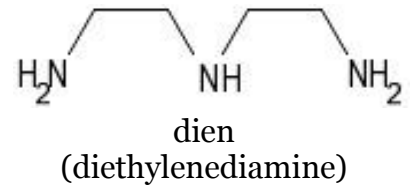
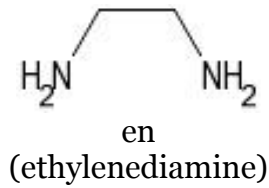


$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

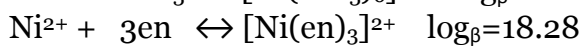
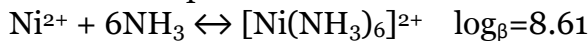
$$\Delta G = -67 \text{ Дж/моль}$$

$$\Delta G = -13 \text{ Дж/моль}$$

$$-T\Delta S = -54 \text{ Дж/моль (великий ентропійний вклад)}$$

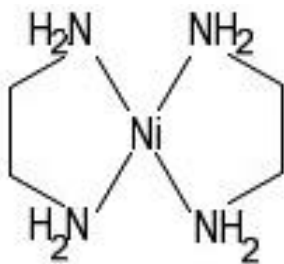


Хелатний ефект:

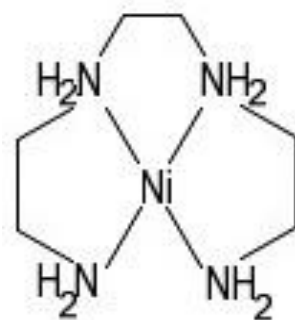


$[\text{Ni}(\text{en})_3]^{2+}$  у  $10^{10}$  разів стабільніше за  $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$

### Поліхелатний ефект



2 цикли, 5-ти хелатний



У металобілоків метали хелатовані до пептидів, кофакторів або простетичних груп. Наприклад, порфіринове кільце в гемоглобіні або хлорофілі.

Хелати використовуються в терапії для детоксикації, а також для розділення (сепарації) певних речовин, металів.

## Краун-ефіри

Charles Pedersen, 1967 (Nobel Prize, 1987), коронанди

Краун-ефіри (циклічні поліефіри) – гетероциклічні хімічні сполуки, що складаються з кільця, утвореного декількома ефірними групами.

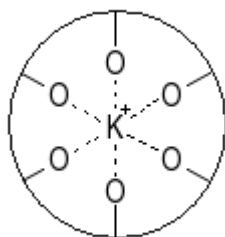
За допомогою краун-ефірів розділяють лужні та лужно-земельні метали (комплекси  $Me$  – краун-ефіри можуть випадати в осад).

Іонофори – розчинні в ліпідах молекули, які опосередковують транспорт іонів через ліпідний бішар.

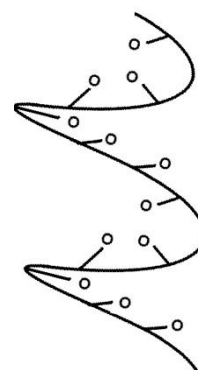
Іонофори містять гідрофобну оболонку (взаємодія з гідрофобним ліпідним бішаром) і гідрофільний канал (забезпечують проникність гідратованих іонів). Деякі іонофори використовуються у якості антибіотиків.

Валіноміцин (valinomycin) – селективний до іонів  $K^+$  (константа стабільності  $K=10^6$  для комплексу калій-валіноміцин; для комплексу натрій-валіноміцин константа  $K=10$ ). Складається з 12 амінокислот і естерів, утворюючи макроциклічну молекулу:

(L-valine – D-hydroxyisovaleric acid – D-valine – L-lectic acid)<sub>3</sub>



Циклічна структура валіноміцину



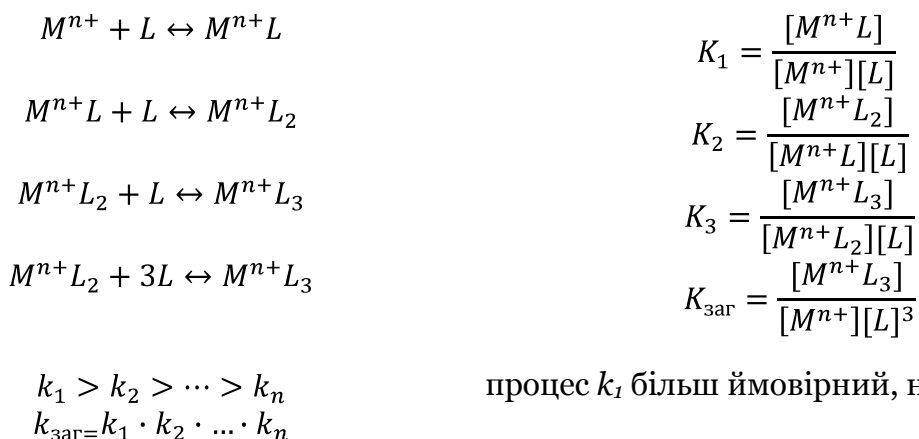
12 карбонільних груп

Шемякін М.М. розшифрував хімічну структуру валіноміцину і здійснив його синтез (1965). Іонофори використовуються для дослідження ролі трансмембранного транспорту певних іонів (валіноміцин – антибіотик-іонофор).

Краун-ефіри – перші синтетичні аналоги іонофорів. Дія іонофорів регулюється зміною рН середовища, перепадом окисно-відновного потенціалу тощо.

Інші іонофори: амфотерцин – транспорт іонів певного діаметру; грамідіцин ( $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ); іономіцин ( $Ca^{2+}$ ).

## Транспорт рівноважних комплексоутворень. Кількісна характеристика стабільності сполуки.



## Теорія кислот і основ Пірсона

“М’які” кислоти реагують швидше та утворюють міцніші зв’язки з “м’якими” основами (ковалентний зв’язок), а “тверді” кислоти – з “твердими” основами (іонний зв’язок).

Характеристики “твердих” кислот та основ:

- малий атомний/іонний радіус
- висока ступінь окислення
- низька здатність до поляризації
- висока електронегативність

Характеристики “м’яких” кислот та основ:

- великий атомний/іонний радіус
- низький або нульовий ступінь окислення
- висока здатність до поляризації
- низька електронегативність

Кислоти			Основи		
Тверді	Проміжні	М’які	Тверді	Проміжні	М’які
H <sup>+</sup> , Li <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> ,	Fe <sup>2+</sup> ,	Cu <sup>+</sup> ,	F <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> O,	Cl <sup>-</sup> ,	I <sup>-</sup> ,
K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> ,	Co <sup>2+</sup> ,	Ag <sup>+</sup> ,	OH <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	NH <sub>3</sub> ,	S <sup>2-</sup> ,
Ca <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> ,	Cu <sup>2+</sup> ,	Au <sup>+</sup> ,	ROH,	Br <sup>-</sup> ,	H <sub>2</sub> S,
Mn <sup>3+</sup> , Fe <sup>3+</sup> ,	Zn <sup>2+</sup> ,	Cd <sup>2+</sup> ,	RO <sup>-</sup> ,	NO <sup>2-</sup> ,	RS <sup>-</sup> ,
Cu <sup>3+</sup> , Co <sup>3+</sup> ,	Ni <sup>2+</sup>	Hg <sup>2+</sup>	R <sub>2</sub> O, O <sup>2-</sup> ,	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CN <sup>-</sup> ,
Cr <sup>3+</sup> , Cr <sup>2+</sup> ,			CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>		CO
Rb <sup>+</sup> , Cs <sup>+</sup>					

Проміжні кислоти тяжіють як до твердих, так і до м’яких основ. Проміжні основи тяжіють як до твердих, так і до м’яких кислот.

Чим вище ступінь окислення (чим більше  $n$  у  $Me^{n+}$ ), тим метали більш тверді: Cu<sup>+</sup> - м’яка кислота, Cu<sup>2+</sup> - проміжна, Cu<sup>3+</sup> - тверда.

Fe<sup>3+</sup> (тверда кислота) забирає e<sup>-</sup> і відновлюється до Fe<sup>2+</sup> (проміжна кислота).

В залежності від оточення кислоти прагнуть відповідного окислення.

## **Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> насос (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> помпа, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза)**

активний транспорт

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза – гетеро тример, складається з α-субодиниці (робочої частини помпи; 112 кДа), що має каталітичний ті іонофорний домени, і β-субодиниця (допоміжна; 35 кДа), яка являє собою глікопротеїн із вуглеводневими ланцюгами. Конформаційний транспорт: фосфорилювання білка → зв'язування 3Na<sup>+</sup> → зміна конформації → транспорт → зв'язування 2K<sup>+</sup> і вивільнення 3Na<sup>+</sup> → зміна конформації → транспорт → вивільнення P<sub>i</sub> → вивільнення 2K<sup>+</sup> → відновлення конформації (при наявності Mg<sup>2+</sup>)

Фосфорилювання – Na<sup>+</sup>-активує, дефосфорилювання – K<sup>+</sup>-активує.

Інгібітори:

→ дигіталіс інгібує K<sup>+</sup>-активоване дефосфорилювання (внутрішня поверхня мембрани)

→ VO<sub>3</sub><sup>-</sup> (ванадат), AsO<sub>3</sub><sup>-</sup> – відбувається ванадіювання (замість фосфорилювання) і, оскільки ванадій важчий за фосфор, канал виходить з ладу (внутрішня поверхня мембрани)

→ убаїн (кардіотонічний стероїд) є специфічним інгібітором Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФази (зовнішня поверхня мембрани)

## **Токсичність елементів**

Всі елементи токсичні поза границями концентраційних вікон.

Токсичні за даними ВОЗ:

Hg <sup>2+</sup>	хвороба Мінамата
Cd <sup>2+</sup>	ітай-ітай
Pb <sup>2+</sup>	порушення синтезу гемоглобіну враження ЦНС

Токсичні на виробництві:

Be	берріоз, рак легенів
Pt	платиноз
Pd	палладоз
Al	хвороба Альцгеймера