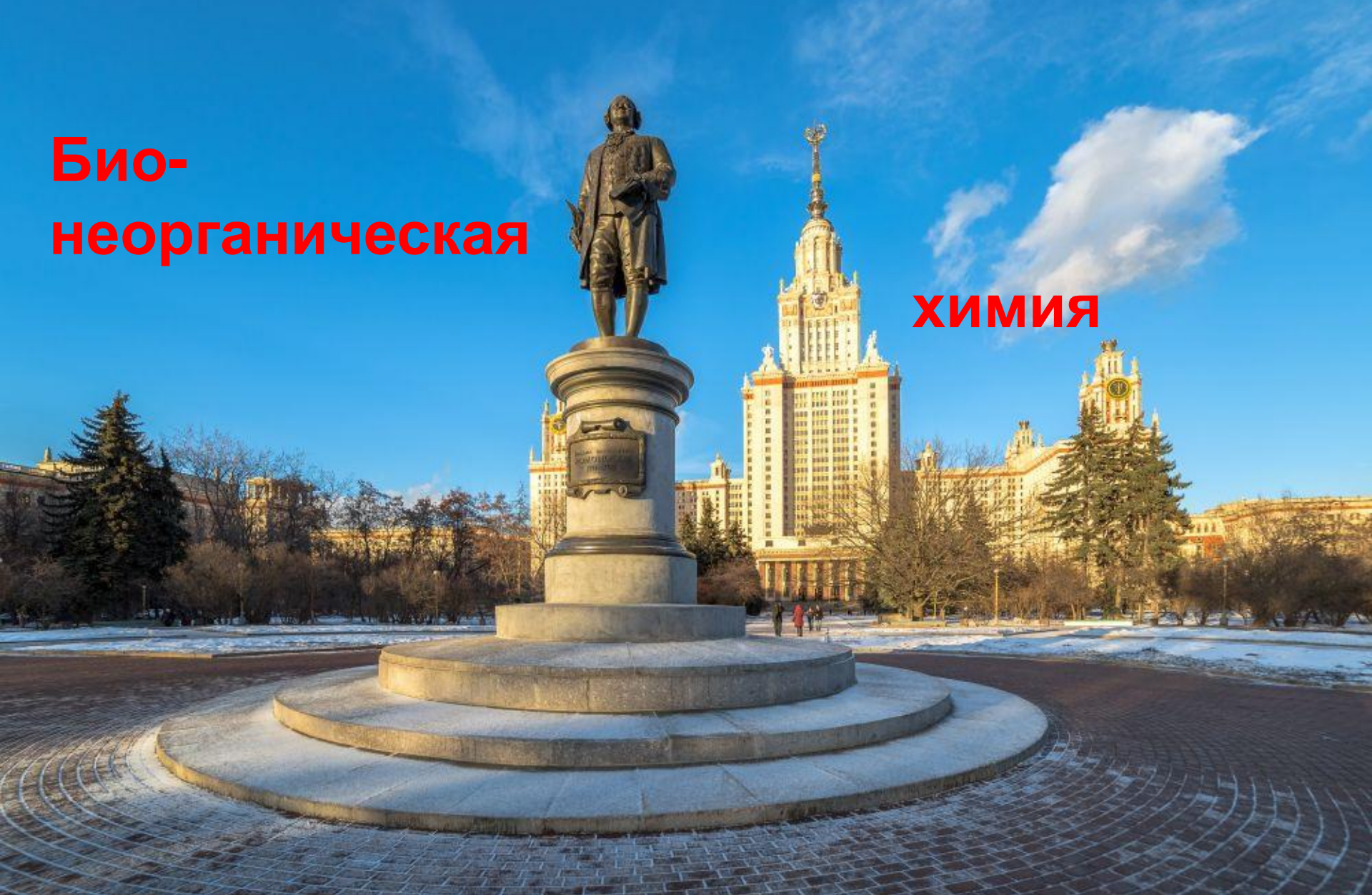


**Био-
неорганическая**

ХИМИЯ



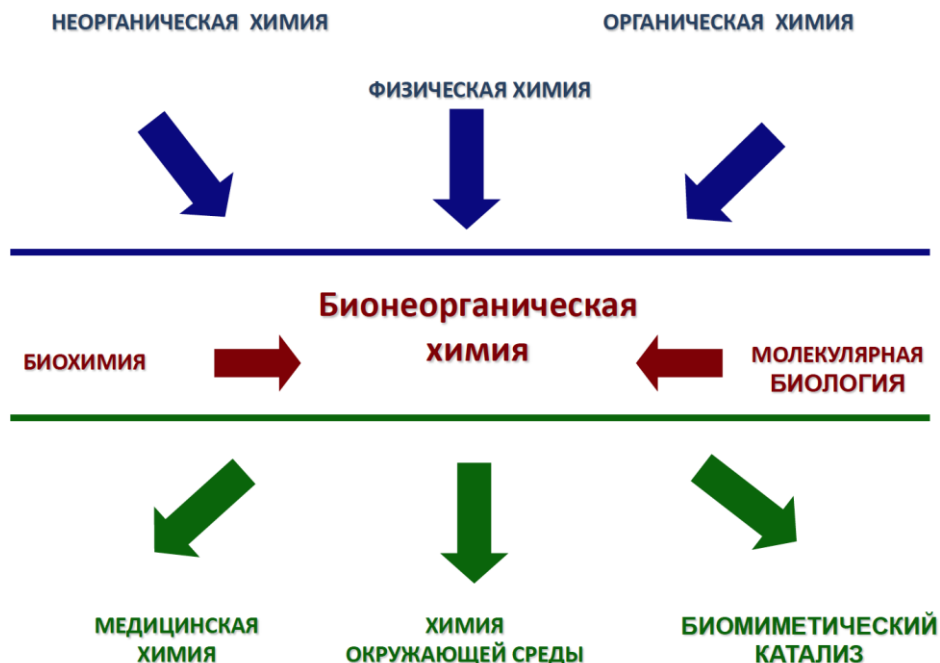
В.Эллиот, Д.Эллиот «Биохимия и молекулярная биология»
«Неорганическая химия» (под ред. Ю.Д.Третьякова)
Проф. Е.Р.Милаева (milaeva@med.chem.msu.ru)

Предмет бионеорганической химии

- Исследование роли «неорганических» элементов (в основном, металлов) в живых организмах и окружающей среде
- Изучение окислительно – восстановительных и ферментативных процессов с участием «неорганических» элементов
- Получение биологически – активных соединений, лекарств, биоматериалов

Классификация:

- по биологическому действию
- по применению
- по содержанию (г/70 кг)



Органическая химия – химия углерода (а также азота, кислорода, водорода)

Элементарноорганическая химия – органическая химия + химия «неорганических» элементов (обычно непереходных)

Почему металлы?

Содержание некоторых металлов в организме человека (г/70 кг):

Ca	~1000 g	Fe	~4.5 g	Sn	~20 mg	Co	~3 mg
K	~140 g	Zn	~2.3 g	Cr	~14 mg	Ni	~1 mg
Na	~100 g	Cu	~72 mg	Mn	~12 mg		
Mg	~25 g	V	~20 mg	Mo	~5 mg		

Особенности свойств металлов:

- Широкие возможности проведения редокс – процессов (разные степени окисления, перенос электронов)
- Формирование координационных соединений
- Формирование сложных кластерных группировок
- Формирование ионных соединений, в том числе малорастворимых (фосфаты, карбонаты)

Ca – костный скелет, ферментативные реакции

Zn, Mo, Co – ферментативные реакции

K, Na – контроль клеточного потенциала, передача нервных импульсов

Mg – фотосинтез

Fe (Cu, V) – процессы окисления – восстановления, дыхание

Биомиметика (CaCO_3)

Ca

(a)

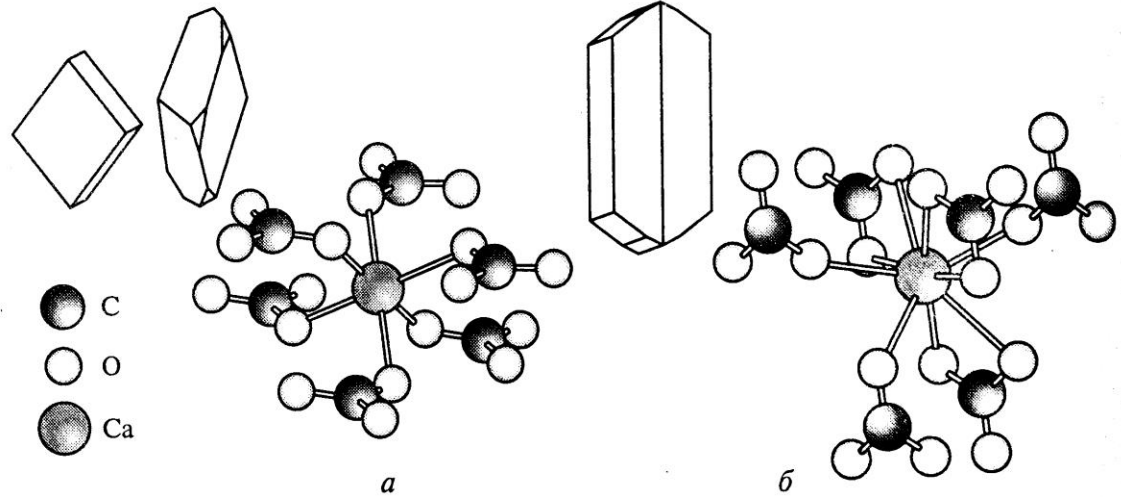
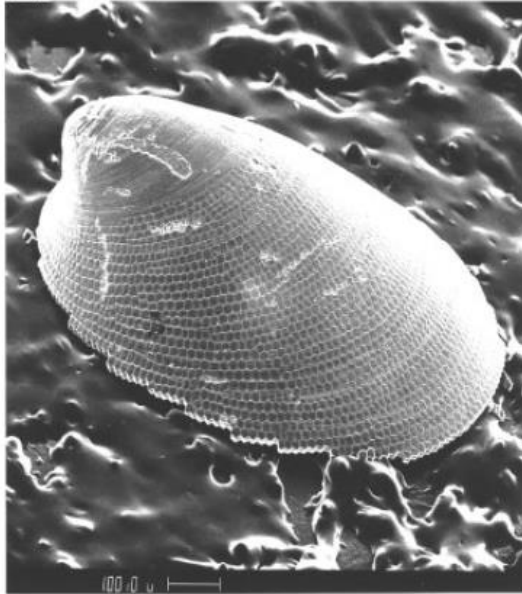
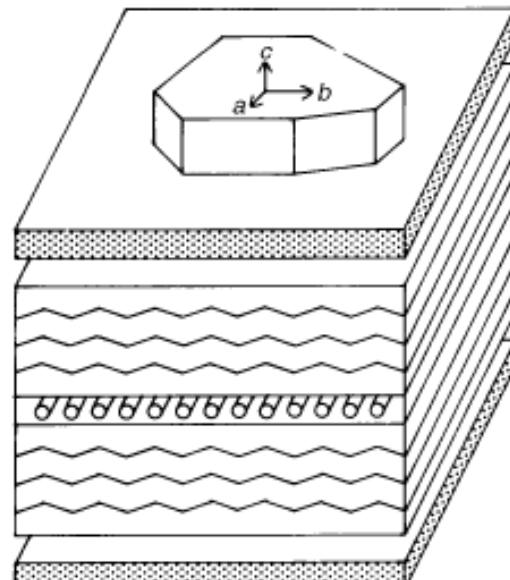
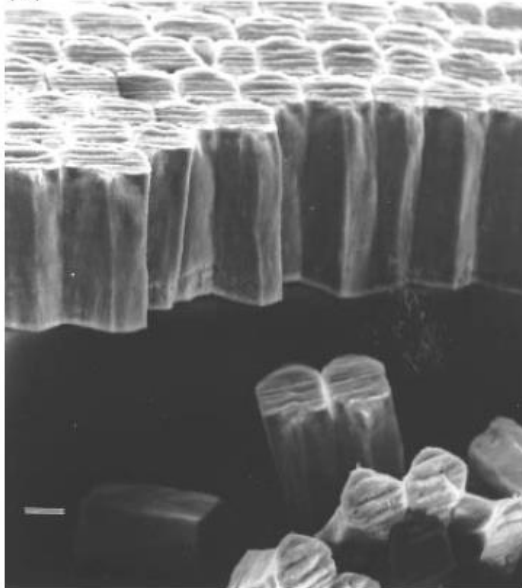






Рис. 3.9. Форма кристаллов и окружение атома кальция в кальците (a) и арагоните (б)

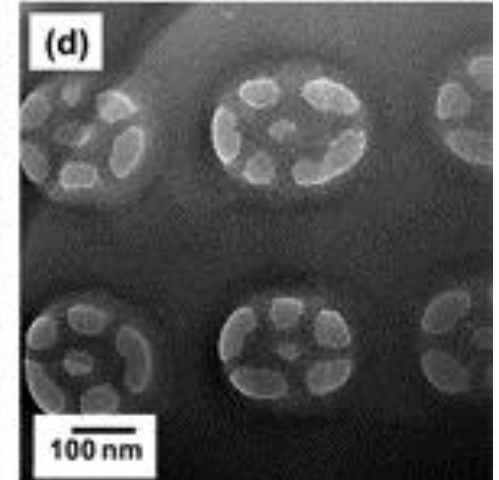
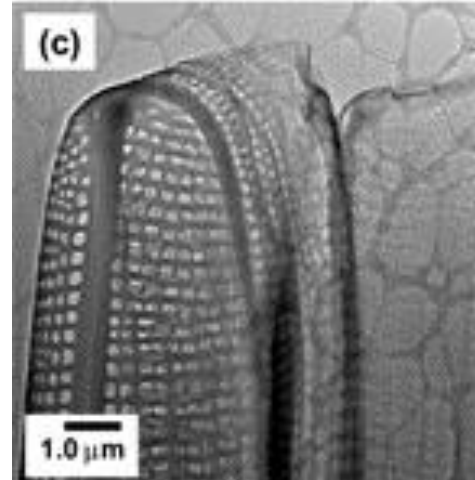
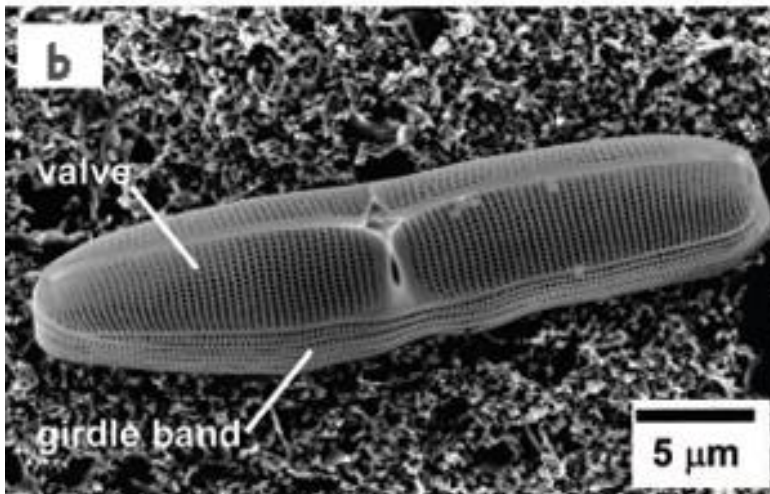
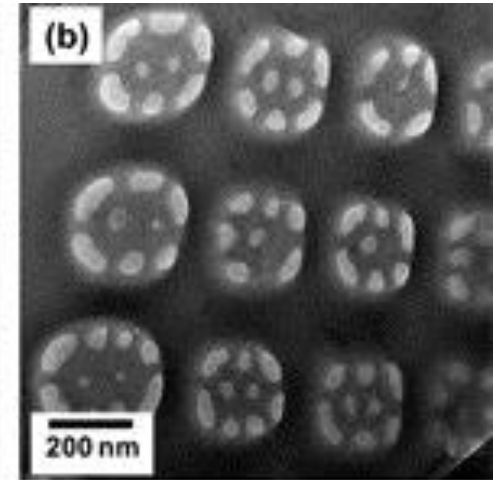
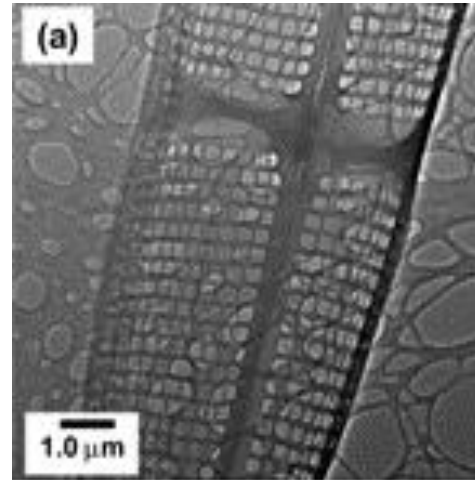
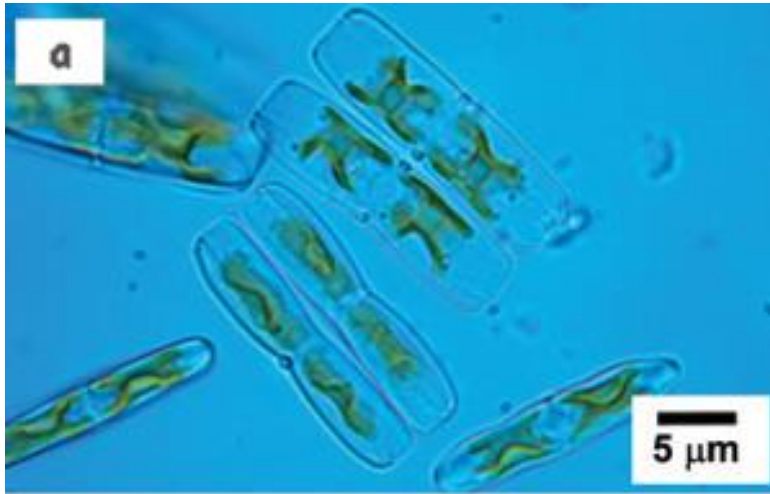
(b)



-  ARAGONITE CRYSTAL
-  ACIDIC MACROMOLECULES
-  SILK-FIBROIN-LIKE PROTEINS
-  β -CHITIN FIBRILS

Скелеты диатомовых водорослей

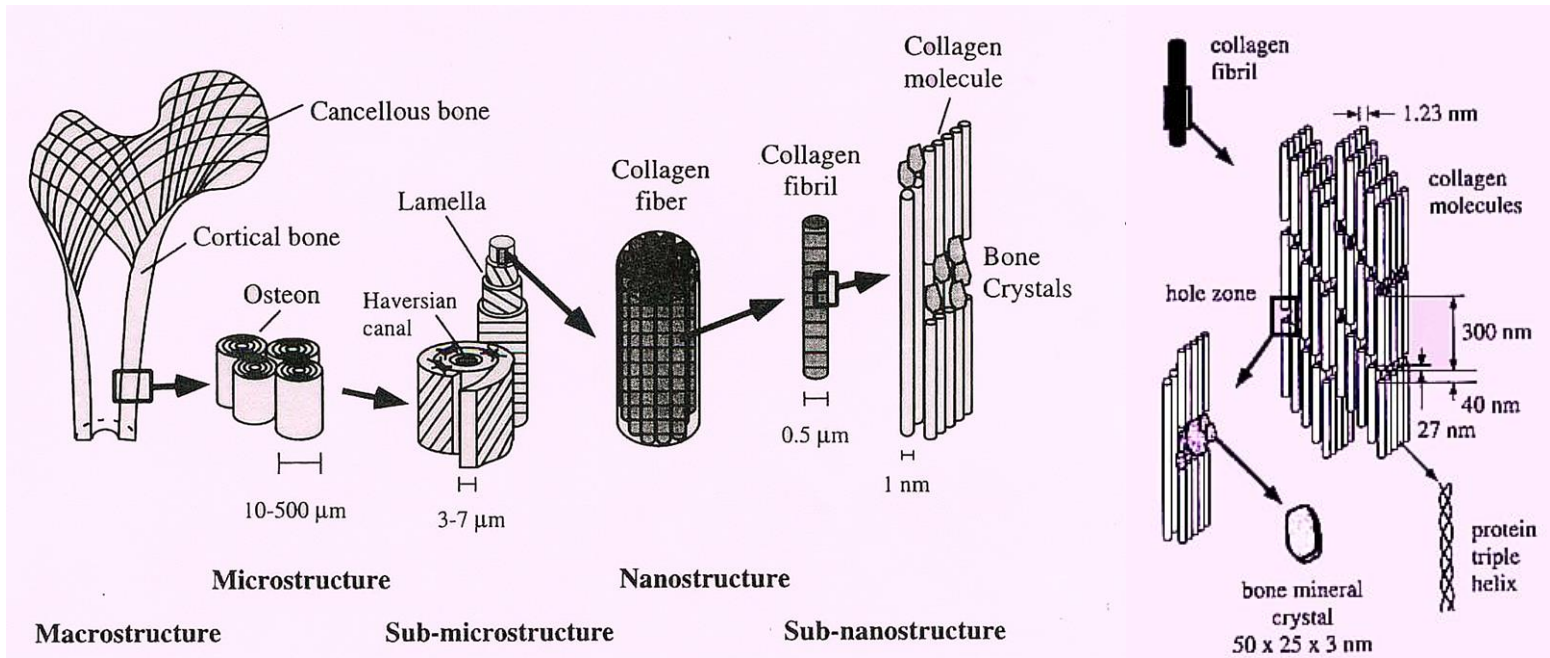
Ca



- Изображения панциря одноклеточной водоросли *Pinnularia* sp. из группы [диатомовых водорослей](#) : (a,b) контрольные клетки, выращенные в отсутствие титана; (c,d) панцири клеток, содержащие биогенный диоксид титана.

Кость как КОМПОЗИТ (иерархия строения)

Ca



Коллаген (20 масс%),

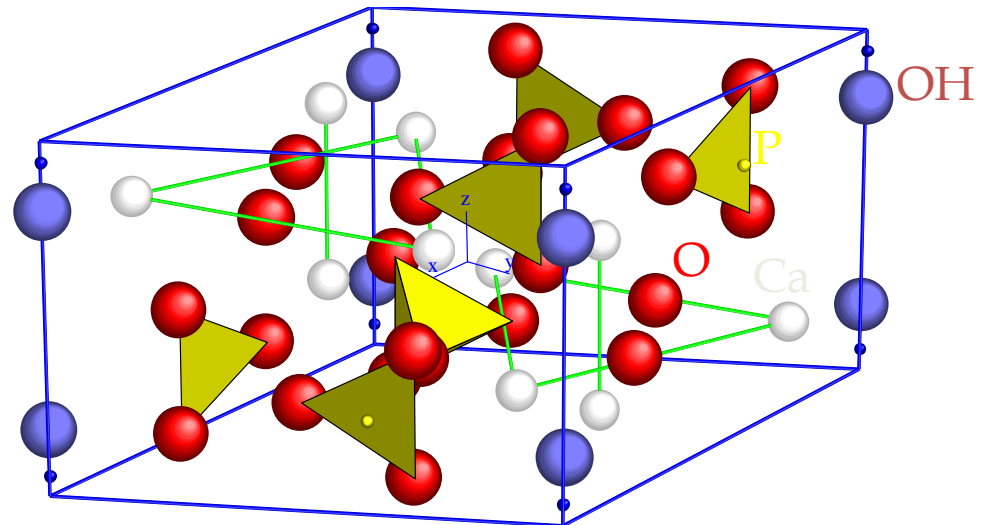
фосфаты кальция (69 масс%),



вода (9 масс%)

+

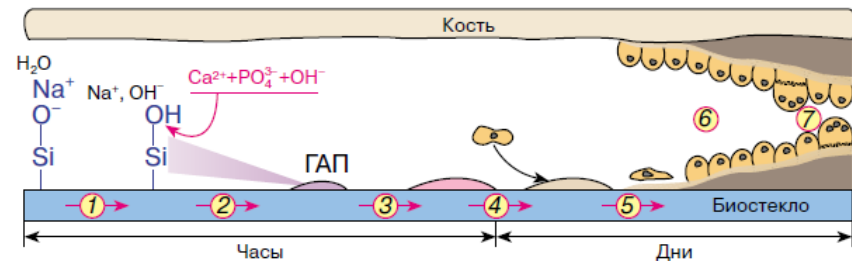
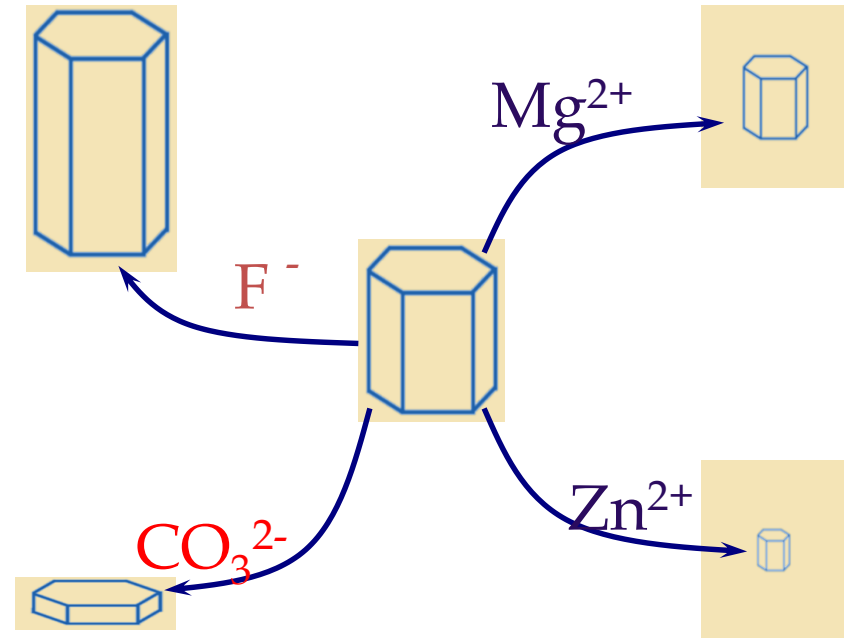
белки, полисахариды, липиды



Влияние примесей

Ca

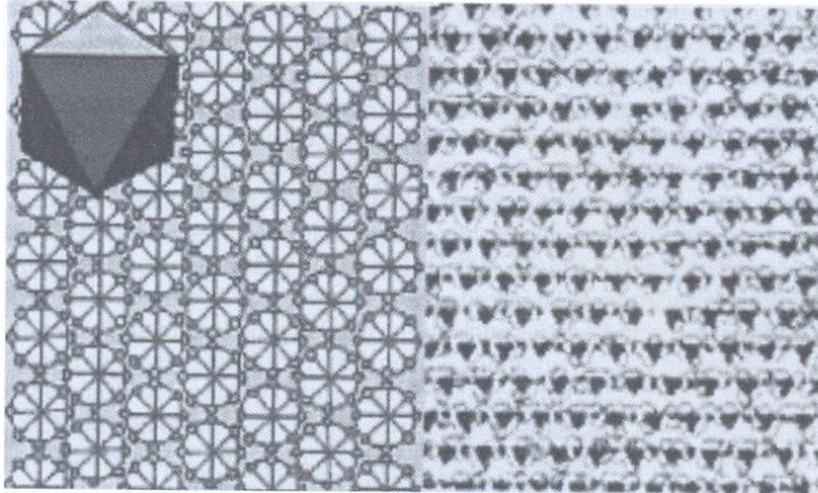
Bone composition	wt. %
Ca ²⁺	34.8
P	15.2
Ca/P (molar)	1.71
Na ⁺	0.9
Mg ²⁺	0.72
K ⁺	0.03
CO ₃ ²⁻	7.4
F ⁻	0.03
Cl ⁻	0.13
P ₂ O ₇ ⁴⁻	0.07
Trace: Sr ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ³⁺ , etc.	
Total inorganic	65.0
Total organic	25.0
Absorbed water	10.0
Crystallite size (aver.), Å	250 x 30



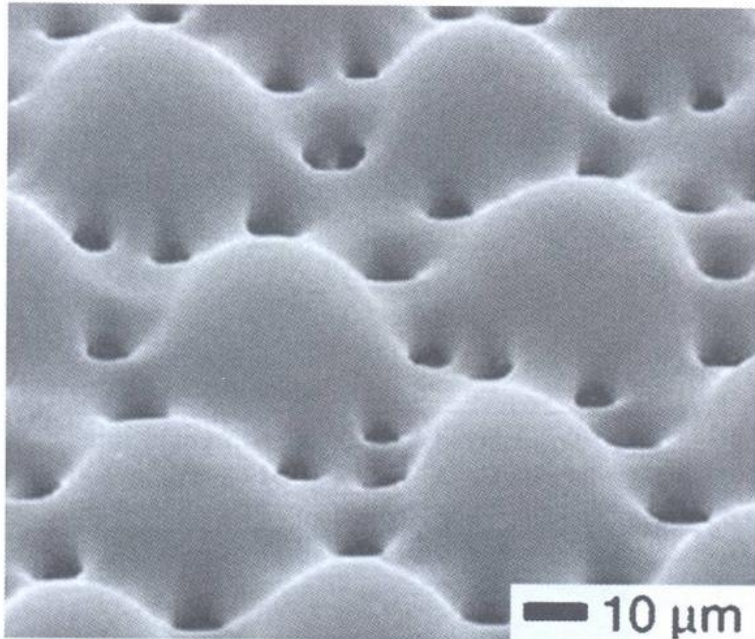
“События” на границе биостекла и костной ткани: 1 – формирование Si–OH-групп на поверхности стекла в результате ионного обмена, 2 – образование аморфного фосфата кальция на поверхности гидратированного стекла и его кристаллизация в ГАП, 3 – адсорбция биологически активных веществ апатитовым слоем, 4 – “включение” иммунной системы; направленный выброс и адсорбция специфических костных белков, 5 – прикрепление недифференцированных клеток и их превращение в костные клетки, 6 – рост костного матрикса и его минерализация, 7 – перестройка костной ткани и “зарастание” промежутка между стеклом и костью. Условно говоря, граница между “неживым” и “живым” проходит по стадиям 4–5

Биомиметические фильтры

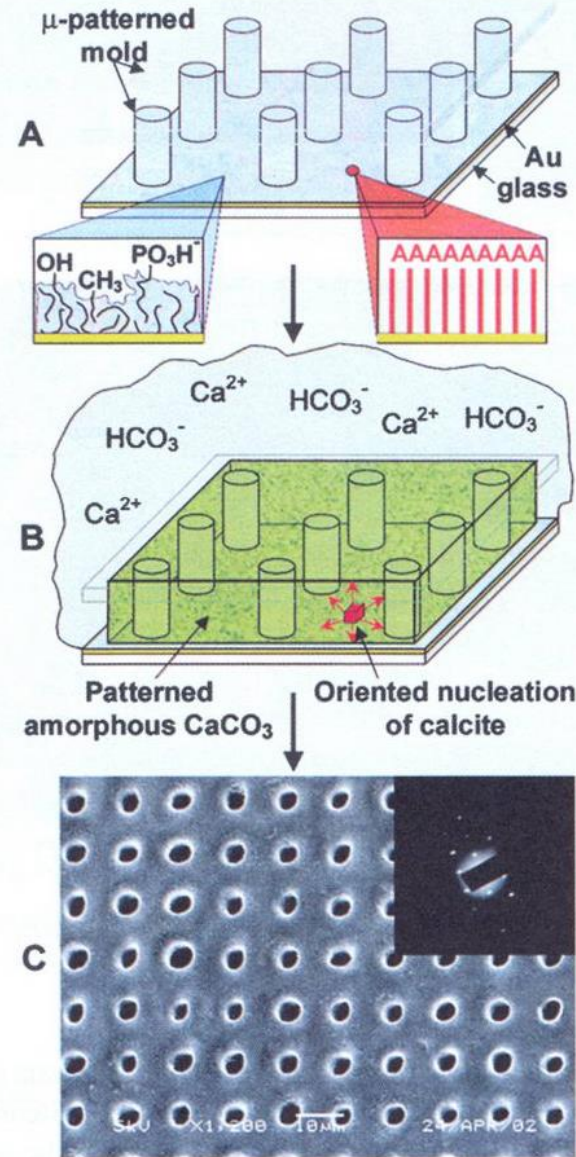
Ca



Schematic (left) and SEM image (right) of preformed mesoporous silica octahedral morphology crystals organized on patterned, well-defined patches.



Ornate optically functional microstructure of a brittlestar.



(a, b) Steps in the formation of a patterned calcite single crystal. (c) SEM image of a calcite single crystal with circular pores.

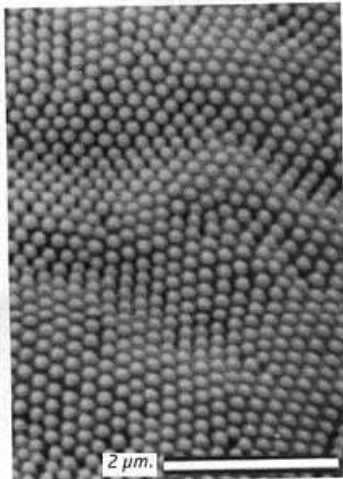
Природные фотонные кристаллы

Si

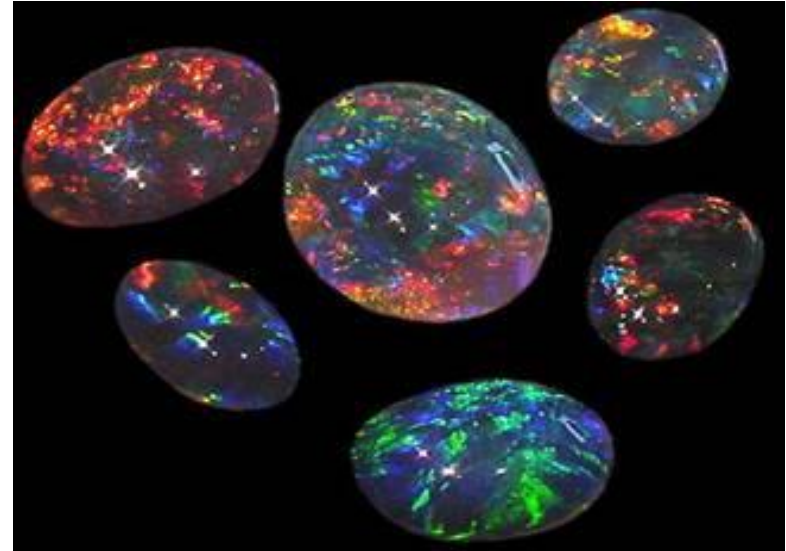


Morpho butterfly showing characteristic blue iridescence.

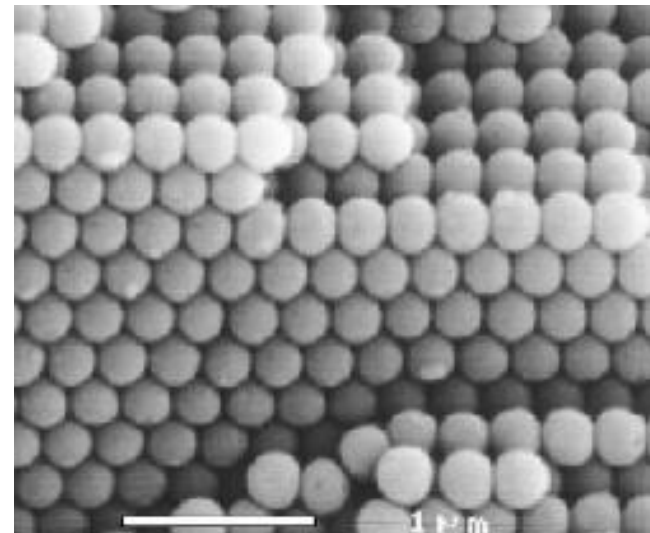
Insects



*Scanning electron micrograph of a butterfly (*Vanessa kershawi*) cornea.*

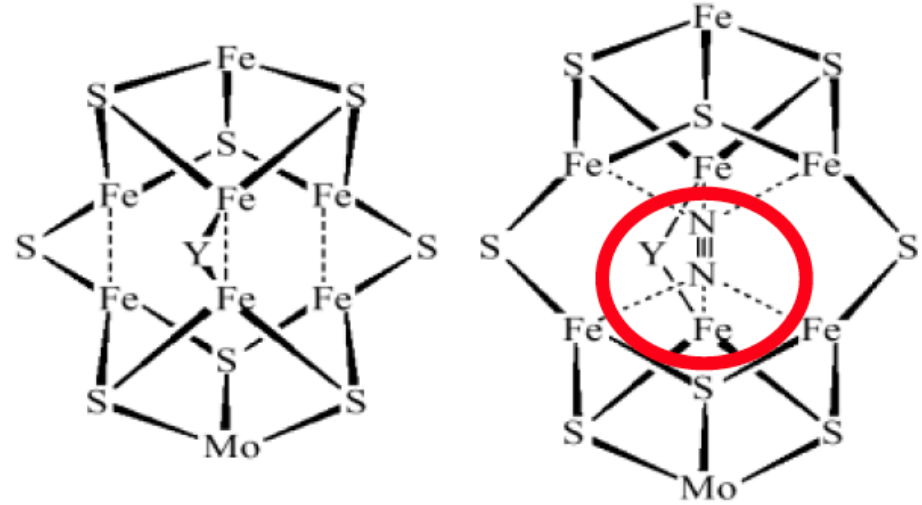
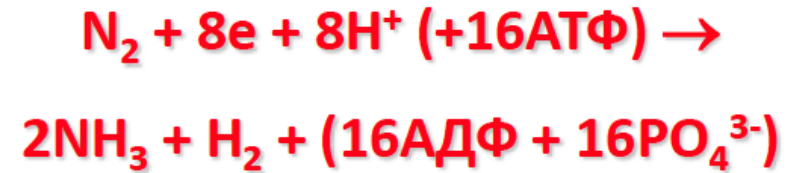
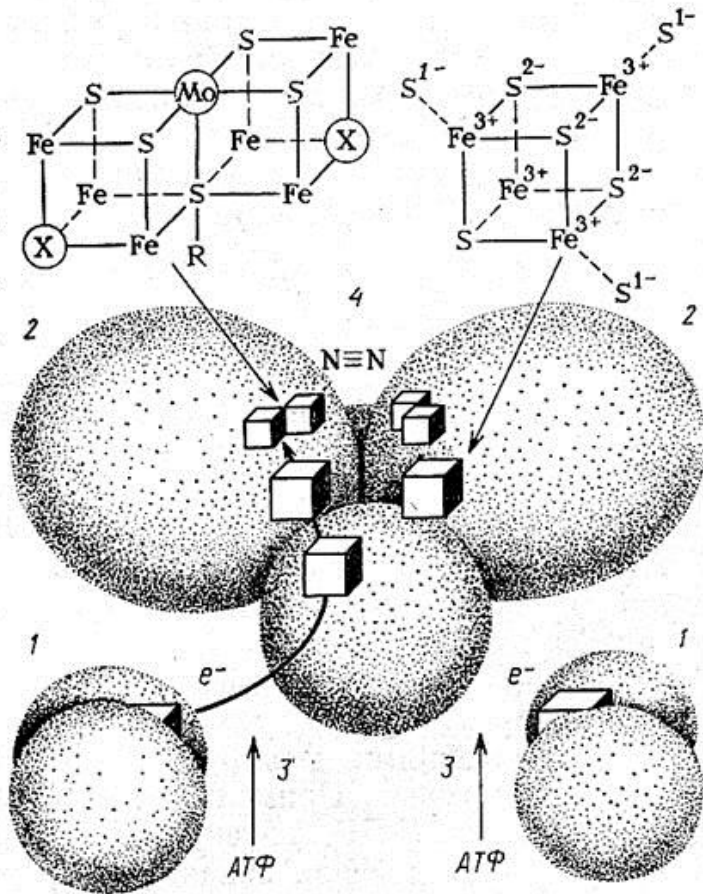


Opals



Молибден в составе ферментов

Mo



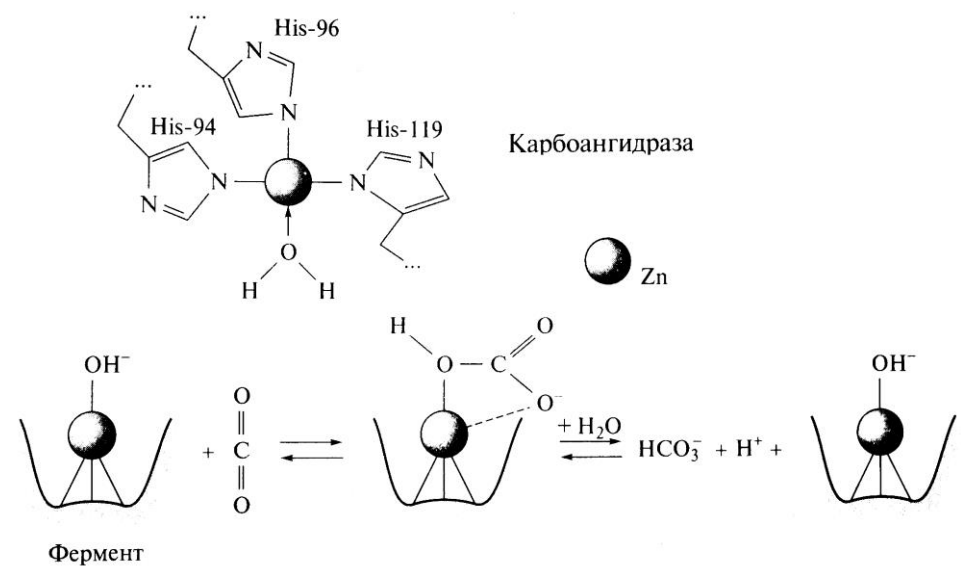
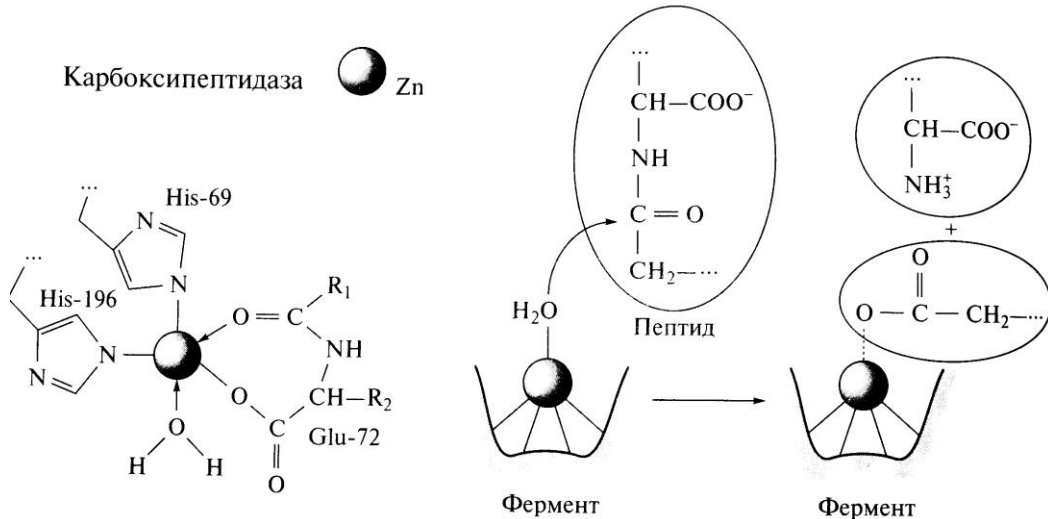
FeMo-кофактор нитрогеназы

Модель фермента нитрогеназы:

1 — Fe-белок; 2 — MoFe-белок; 3 — АТФазный центр; 4 — субстрат-связывающий центр. Вверху — предполагаемая структура Fe₄S₄-кластеров и MoFe-кофактора.

Цинк в составе ферментов

Zn

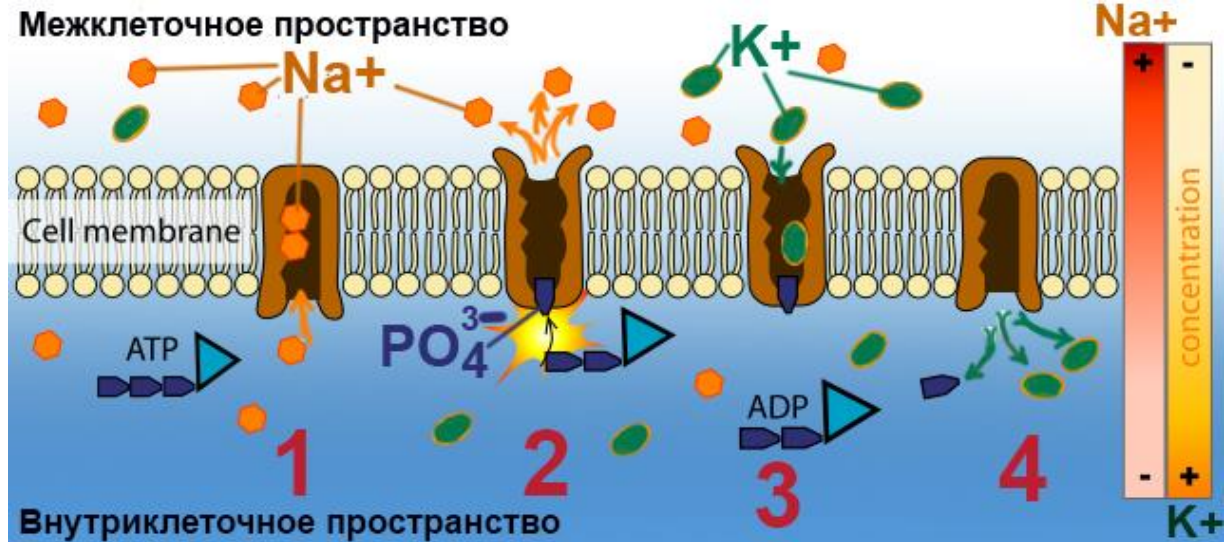
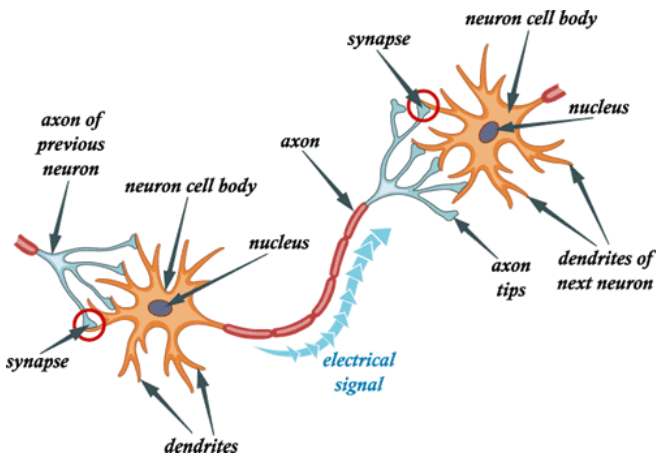


Карбоангидраза содержится в эритроцитах крови человека (1 г / 1л). Наличие этого фермента дает организму возможность освобождаться от избытка CO₂. Цинк оказывает влияние на активность половых и гонадотропных гормонов гипофиза. Цинк входит в состав кристаллического инсулина. Цинк увеличивает активность ферментов: фосфатаз кишечной и костной, катализирующих гидролиз. Тесная связь цинка с гормонами и ферментами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ, на окислительно-восстановительные процессы, на синтетическую способность печени. Цинк обладает липотропным эффектом, т.е. способствует повышению интенсивности распада жиров, что проявляется уменьшением содержания жира в печени. Суточная потребность составляет 12-16мг для взрослых. Наиболее богаты цинком дрожжи, пшеничные, рисовые и ржаные отруби, зерна злаков и бобовых, какао, грибы (130-200 мг на 1 кг сухого вещества). В луке – 100,0 мг, в картофеле -11,3 мг. При дефиците цинка наблюдается задержка роста, перевозбуждение нервной системы и быстрое утомление. Недостаточность цинка приводит к бесплодию.

В организме человека: $2,4 \cdot 10^{-30}$ % цинка, $7 \cdot 10^{-50}$ % кадмия, $2 \cdot 10^{-5}$ % ртути

Na, K - насос

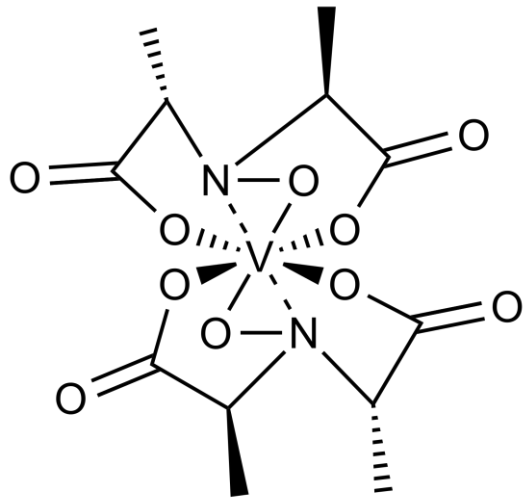
Na, K



- 1. “ворота” натрий-калиевого канала открыты только с внутренней стороны мембраны, и туда заходят 3 Na⁺
- 2. отщепление от конца молекулы АТФ одной фосфатной группы PO₄³⁻, расход энергии на перенос Na⁺ во внешнее пространство
- 3. когда канал открывается для того, чтобы Na⁺ вышел наружу, он остается открытым, и в него попадают два иона K⁺ – их притягивают отрицательные заряды белков изнутри
- 4. присутствие ионов калия теперь в свою очередь воздействует на канал так, что внешние “ворота” закрываются, а внутренние открываются, и K⁺ поступают во внутреннюю среду нейрона, внутренний положительный заряд клеточной мембраны снижается, а внешний – увеличивается.

Биологическая роль ванадия

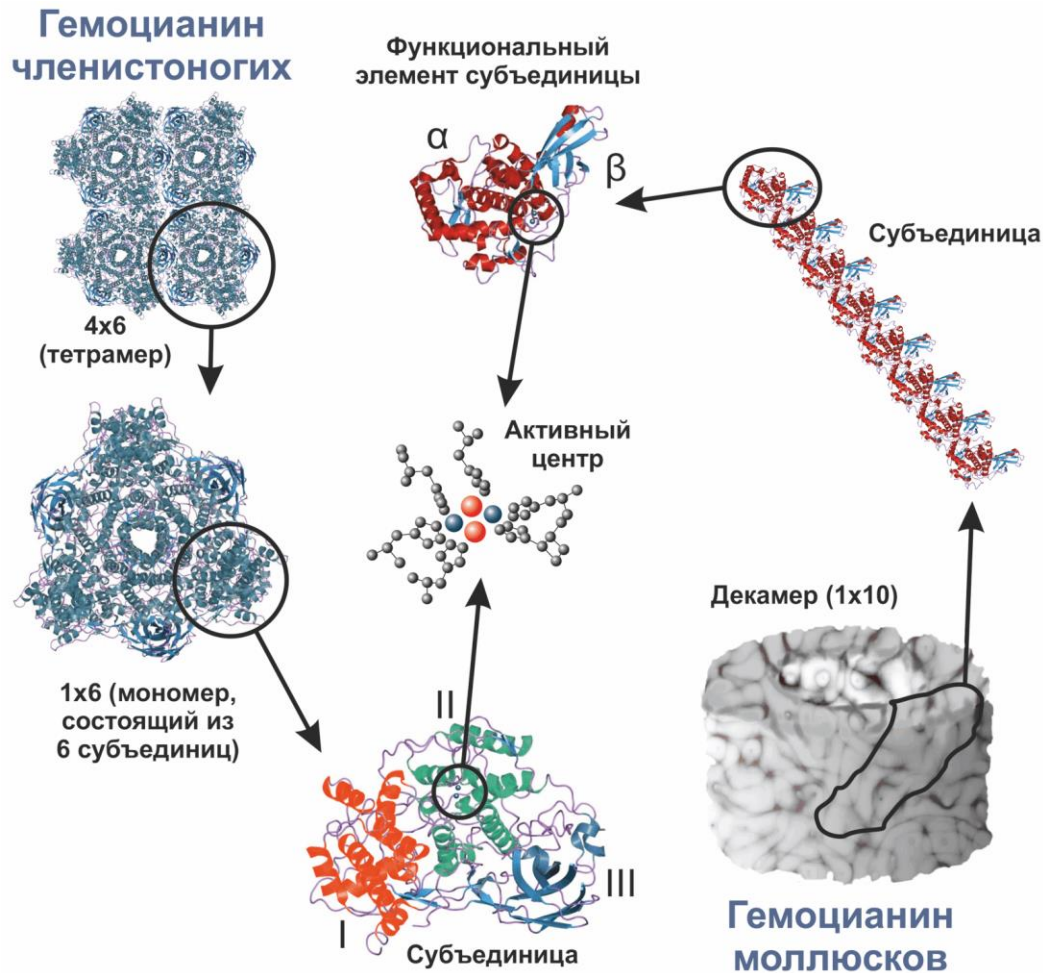
V



Амавадин – комплекс ванадия (III / IV) с бис (2,2'-оксимино)дипропионатом)

Гемоцианин

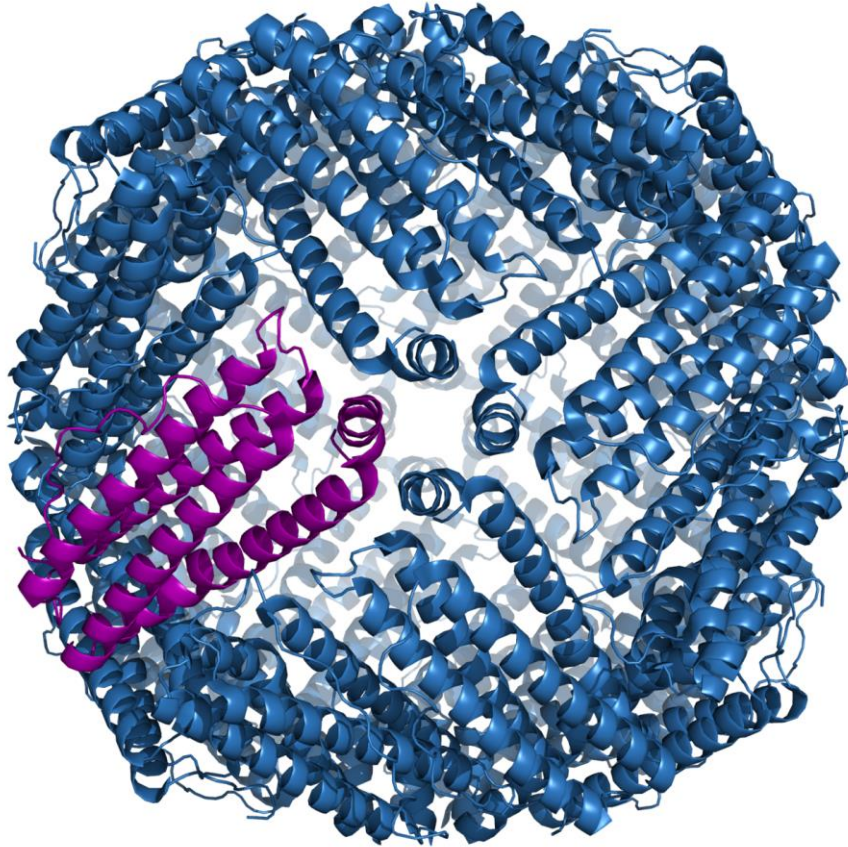
Cu



ГЕМОЦИАНИН - дыхательный пигмент гемолимфы некоторых беспозвоночных животных, обеспечивающий транспорт кислорода в организме (обратимое присоединение кислорода с образование пероксикомплекса меди (I)), голубая кровь. По химической природе - медьсодержащий белок (0.1 - 0.3 масс.% меди).

Ферритин

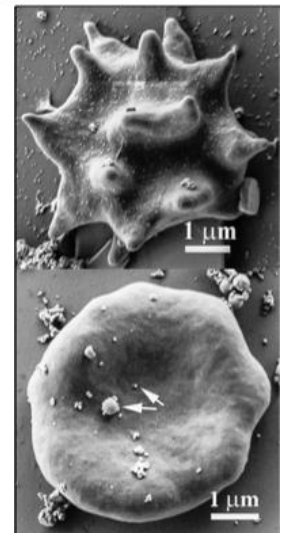
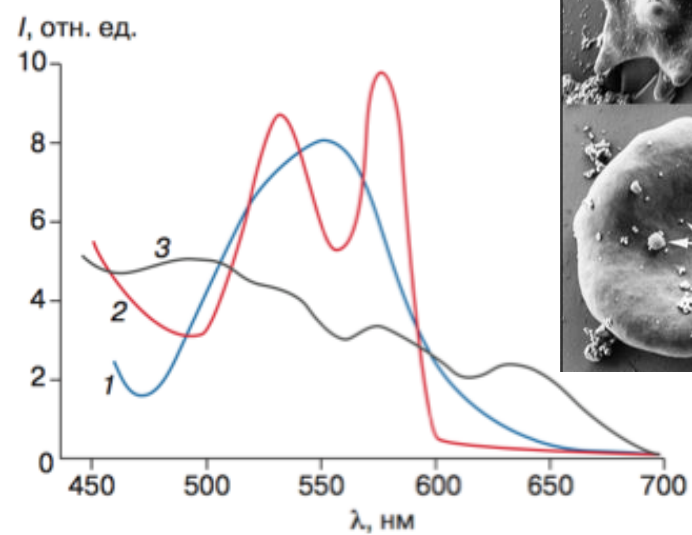
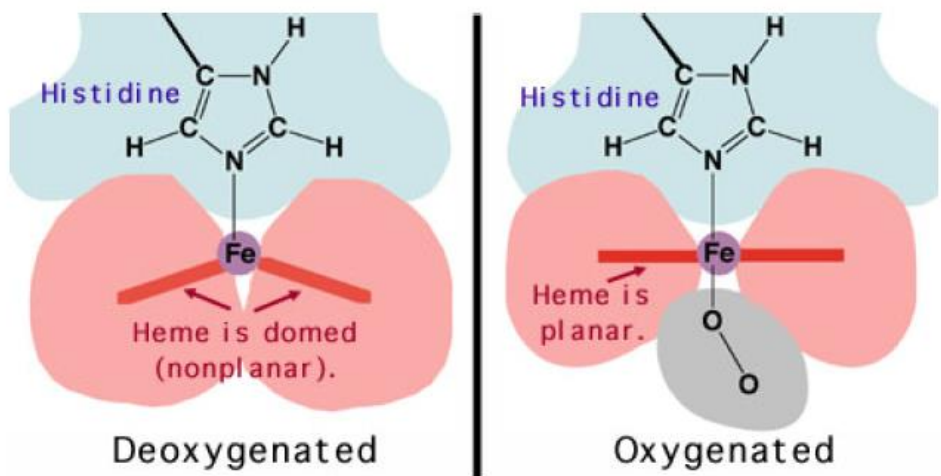
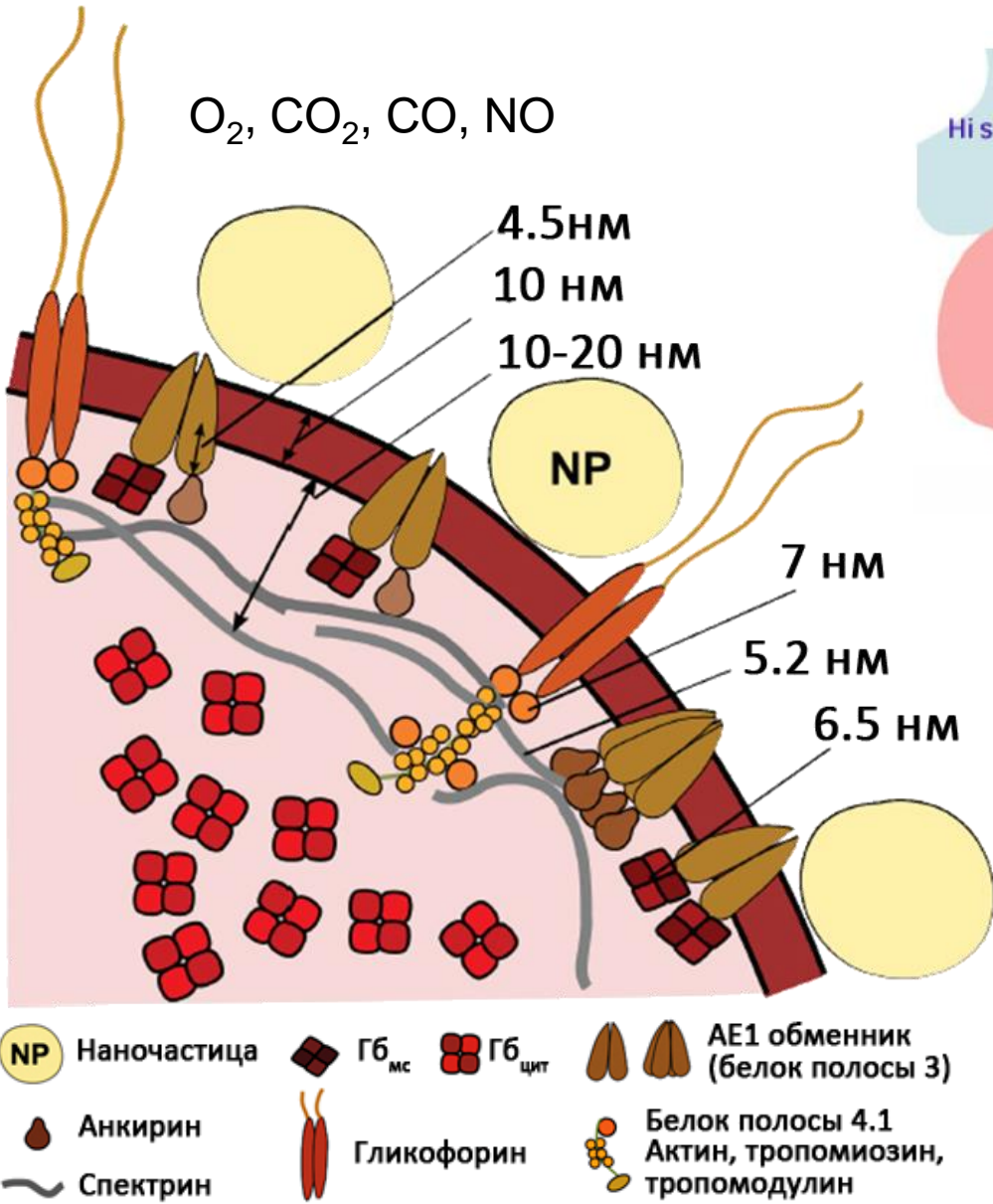
Fe



Ферритин - белок, в форме которого в основном запасается железо в организме. Оно всасывается из пищи и затем переносится трансферрином – специальным белком, который образуется в печени. Он является главным участником метаболизма железа. Известно, что свободные атомы железа токсичны для организма. Благодаря ферритину цитозольные запасы железа поддерживаются в растворимой и нетоксичной форме. Обычный уровень растворимости железа низок: 10^{-18} М, ферритин увеличивает его до 10^{-4} М. Именно в форме ферритина депонируется железо (до 30%, хотя расходуется только 0,1%), которое при необходимости расходуется на нужды организма. Ферритин используется в качестве показателя запасов железа в организме, а также для дифференциальной диагностики железодефицитных анемий и анемий при хронических заболеваниях.

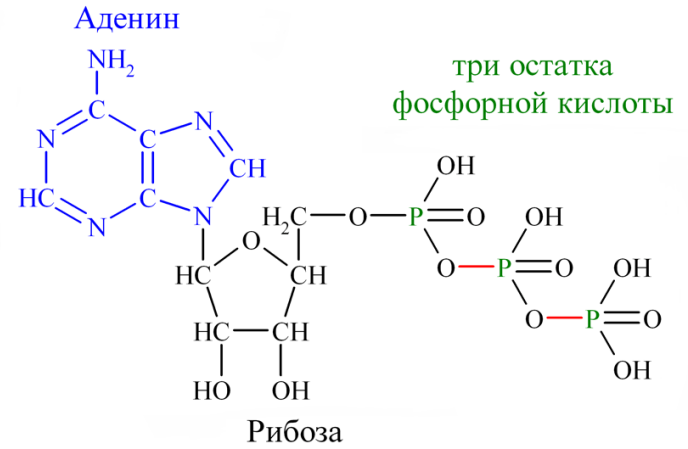
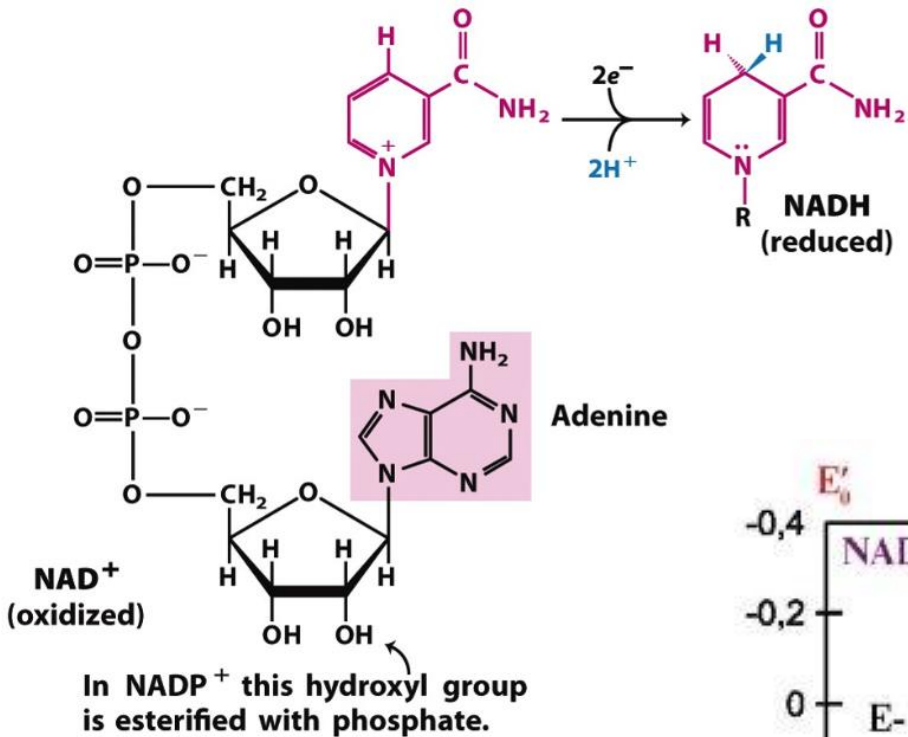
Железо – элемент жизни

Fe

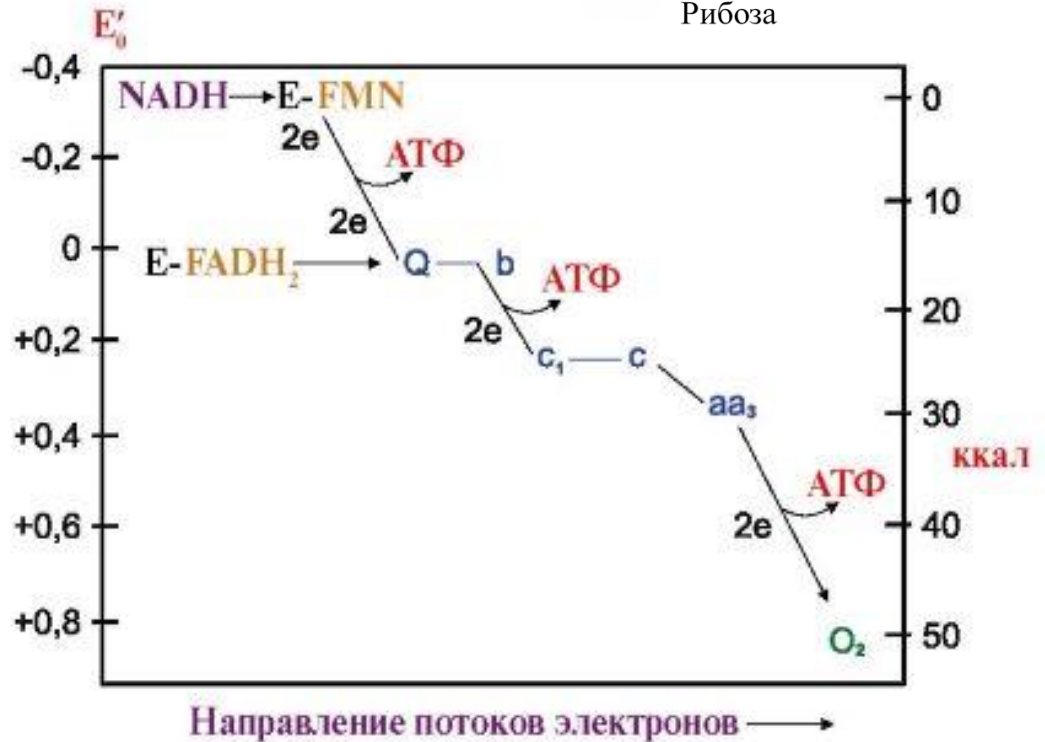


Спектры поглощения дезоксигемоглобина (1), оксигемоглобина (2) и ферригемоглобина (3)

Митохондриальное дыхание

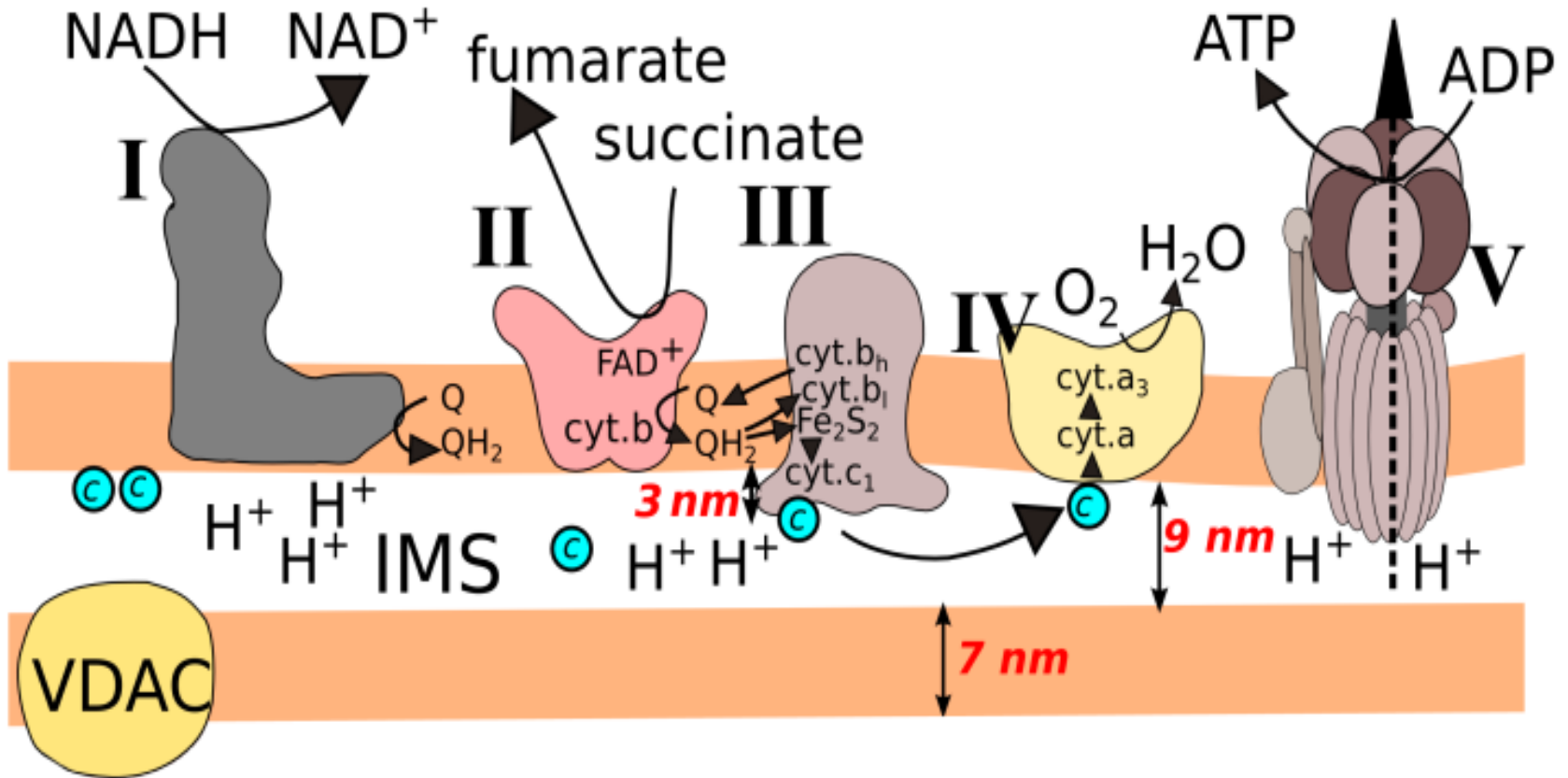


NAD⁺ / NADH –
 Никотинамидаденин
 динуклеотид



Митохондрии

Fe

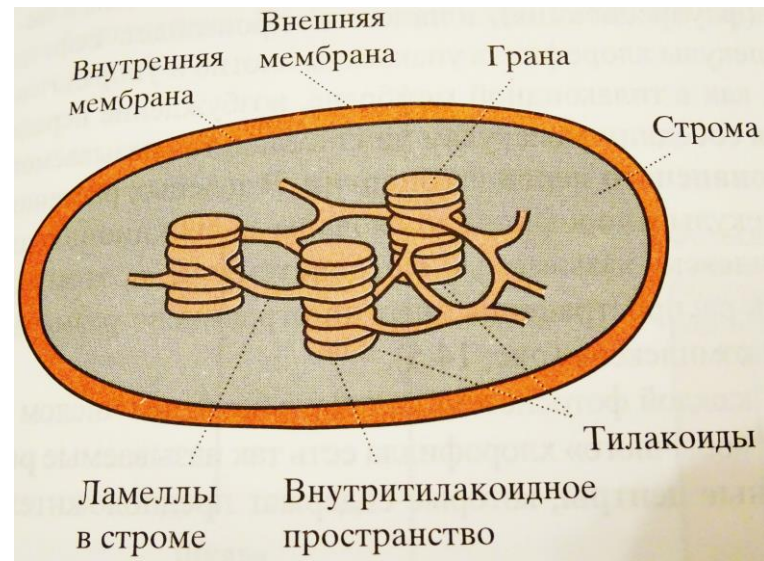
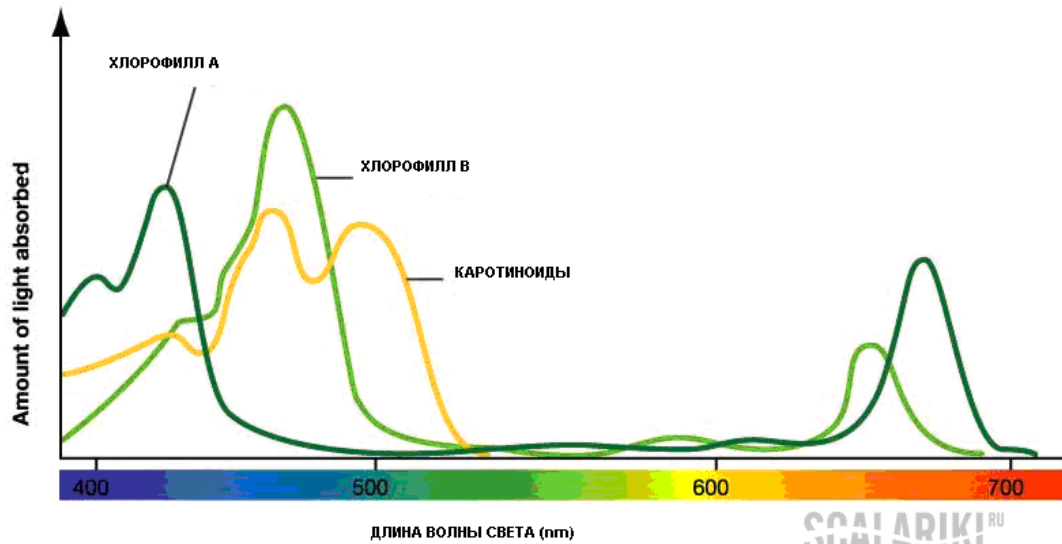
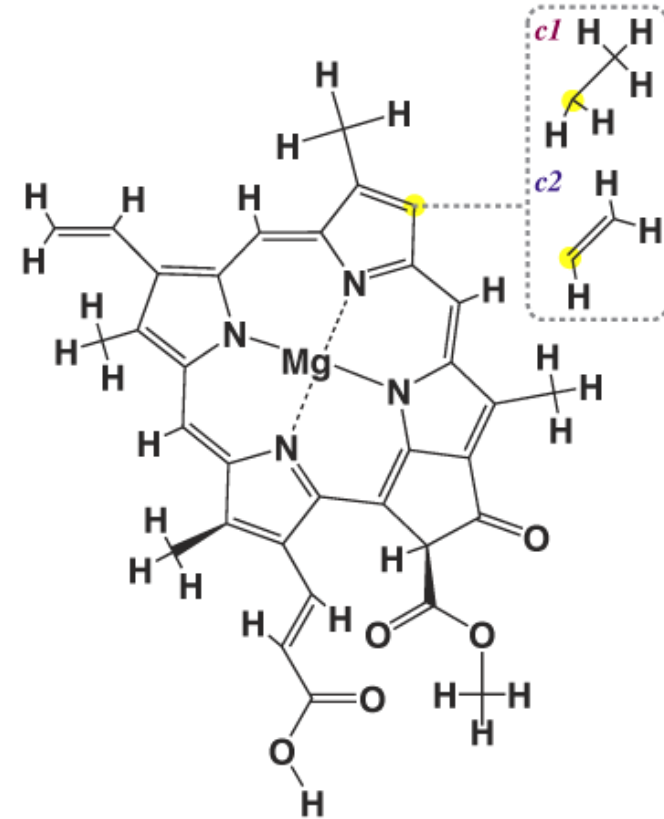


Цитохромы участвуют в окислительном фосфорилировании в митохондриях с окислением пирувата, образующимся при первичном окислении углеводом, ведущем к формированию высокоэнергетических молекул АТФ (аденозинтрифосфат).

KCN

Н.А.Браже и др.

Хлоропласт и хлорофилл

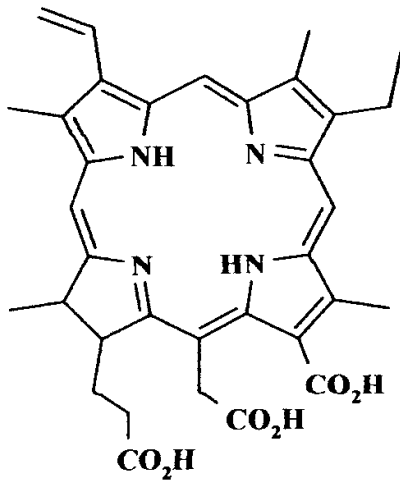
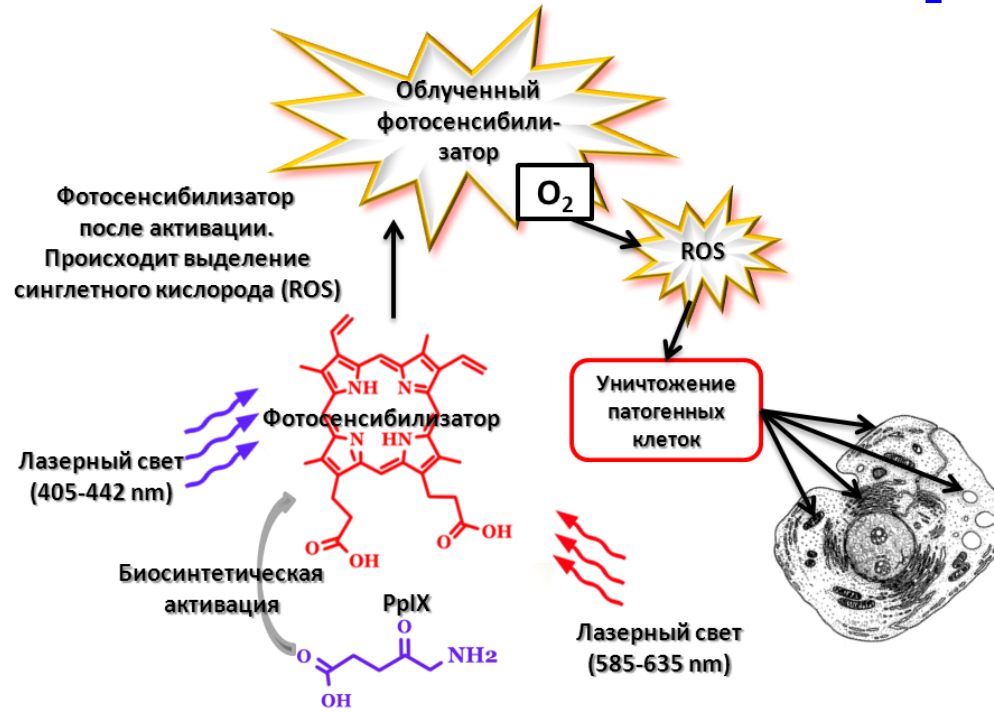


Хлорофилл

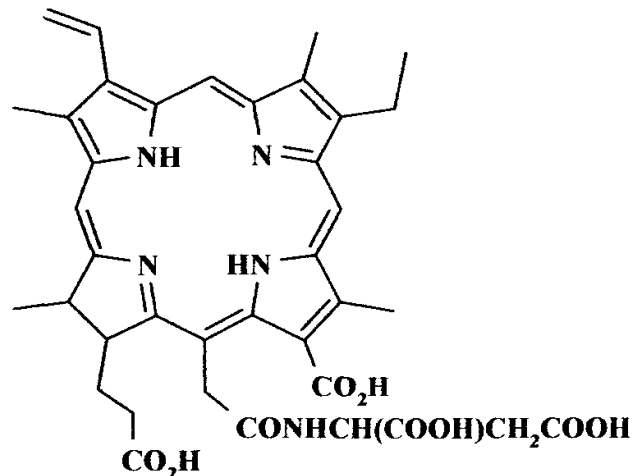
Mg

Процессы	Результаты процессов
<p>I. а) хлорофилл $\xrightarrow{\text{свет}}$ хлорофилл* + e б) e + белки-переносчики \rightarrow на наружную поверхность мембраны тилакоида в) $\text{НАДФ}^+ + 2\text{H}^+ + 4\text{e} \rightarrow \text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$</p>	<p>Образование $\text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$</p>
<p>II. Фотолиз воды $\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{свет}}$ $\text{H}^+ + \text{OH}^-$ $\text{H}^+ \rightarrow$ в протонный резервуар тилакоида $\text{OH}^- \rightarrow \text{OH}^- - \text{e} \rightarrow \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ и O_2? e + хлорофилл* \rightarrow хлорофилл</p>	<p>O_2 – в атмосферу</p>
<p>III. H^+ протонного резервуара – источник энергии, необходимой АТФ фазе для синтеза АТФ из АДФ + Φ_{H}</p>	<p>Образование АТФ</p>

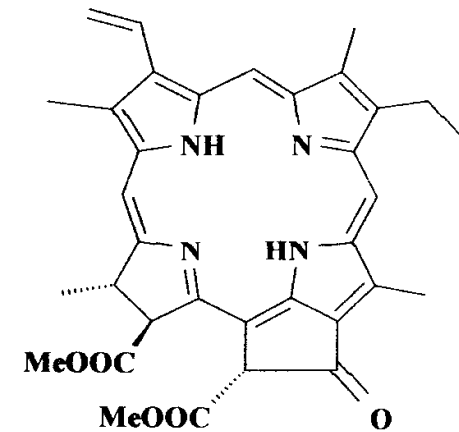
Фотодинамическая терапия



Хлорин e₆

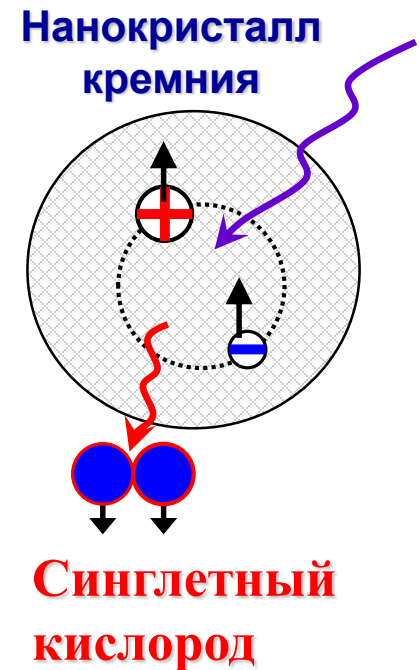
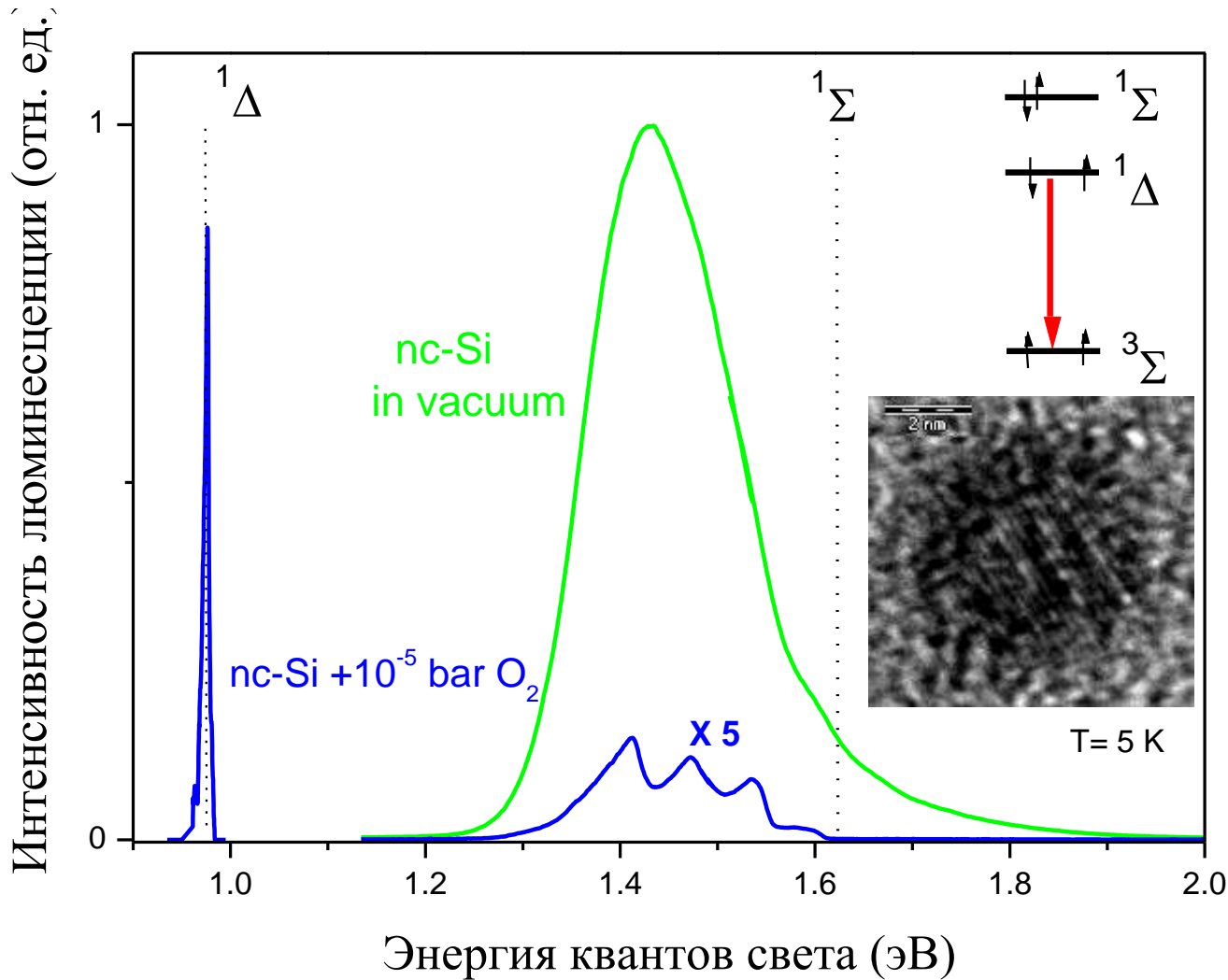


Моно-L-аспартилхлорин



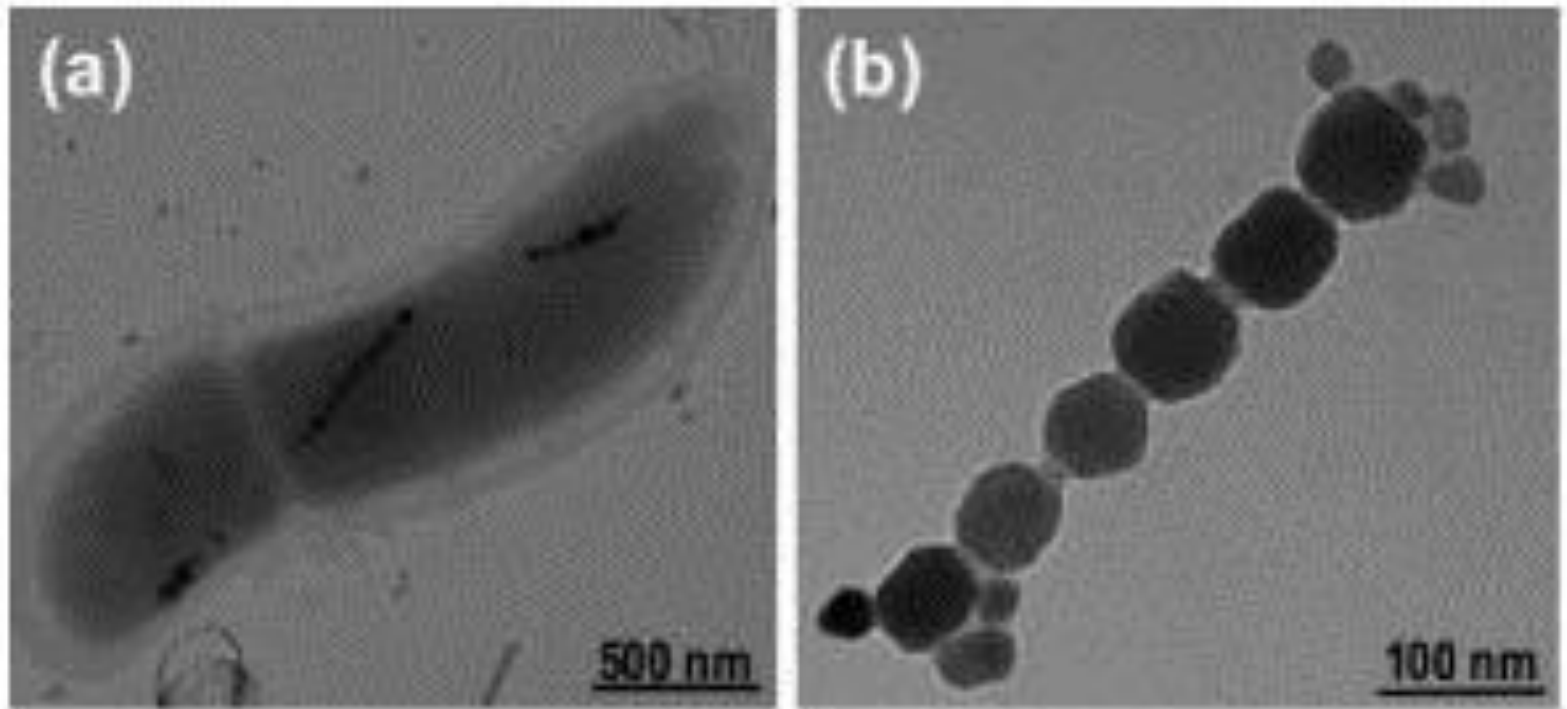
Метилфтофорбид a

Передача энергии от экситонов в нанокристаллах Si к молекулам O₂



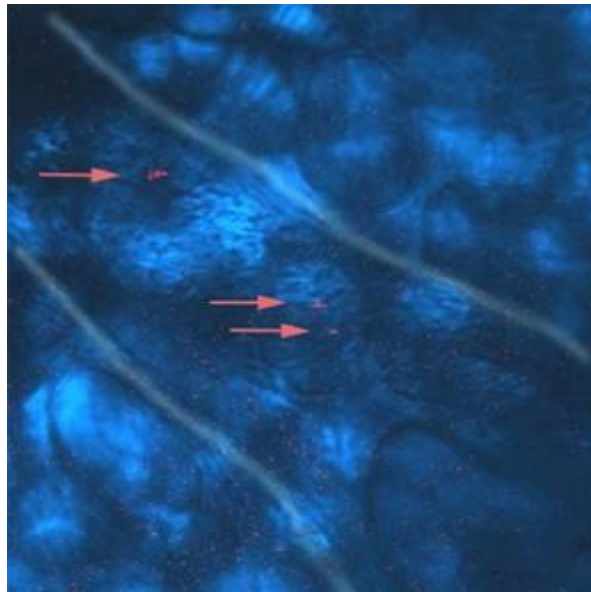
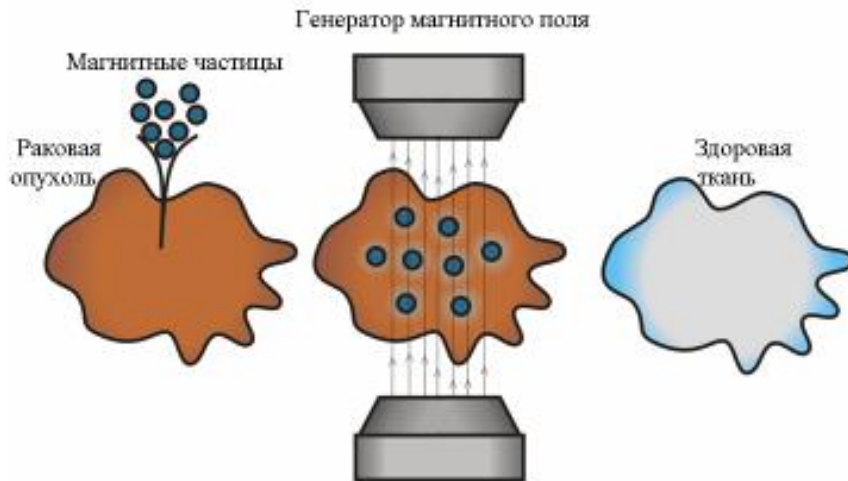
D. Kovalev, V. Timoshenko et al., Phys. Rev. Lett. 89 (2002)

Магнитосомы бактерий

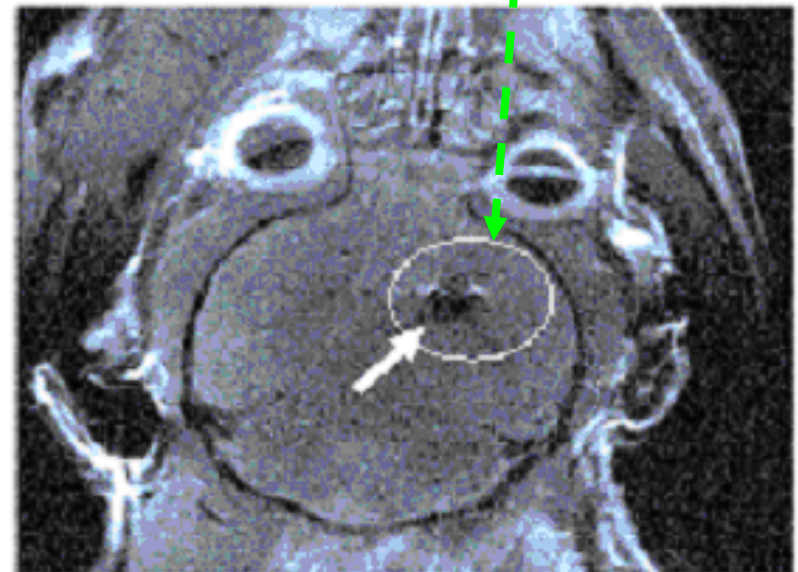
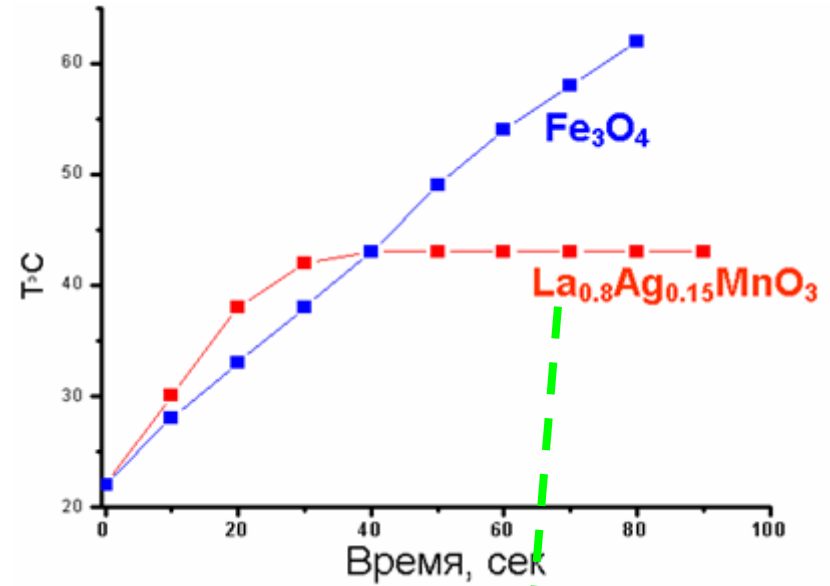


- (a) *Magnetospirillum magneticum* с цепочками магнитосом внутри; (b) нанокристаллы магнетита, соединенные фосфолипидной мембраной.

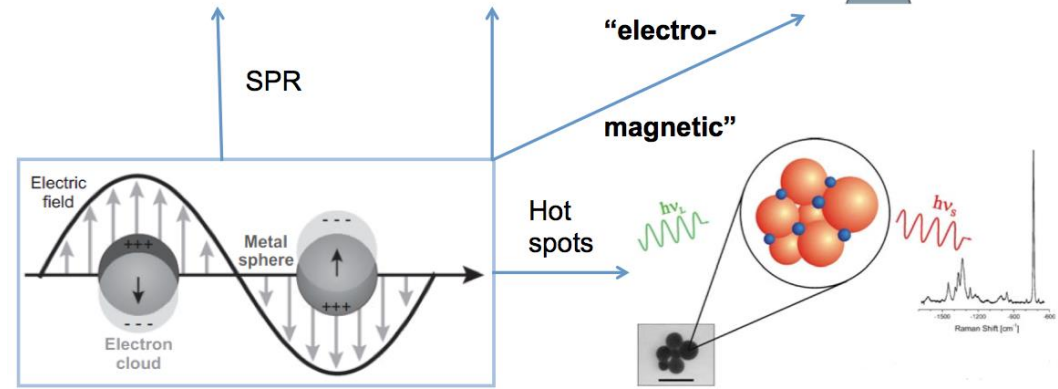
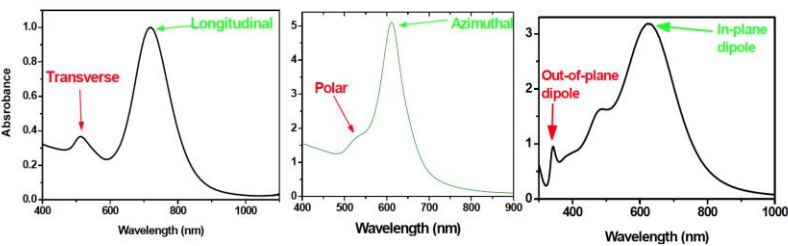
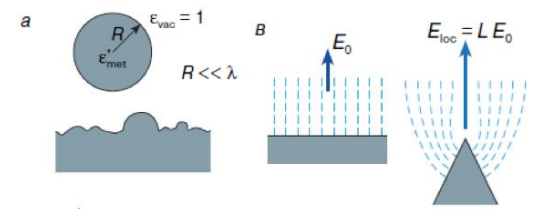
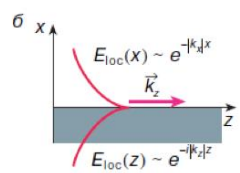
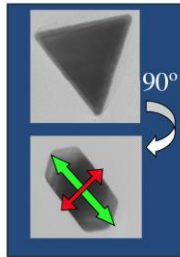
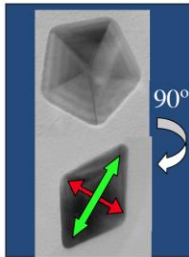
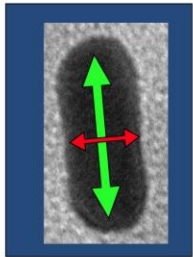
Локальная гипертермия



43-45⁰C: гибель раковых клеток, выживание нормальных



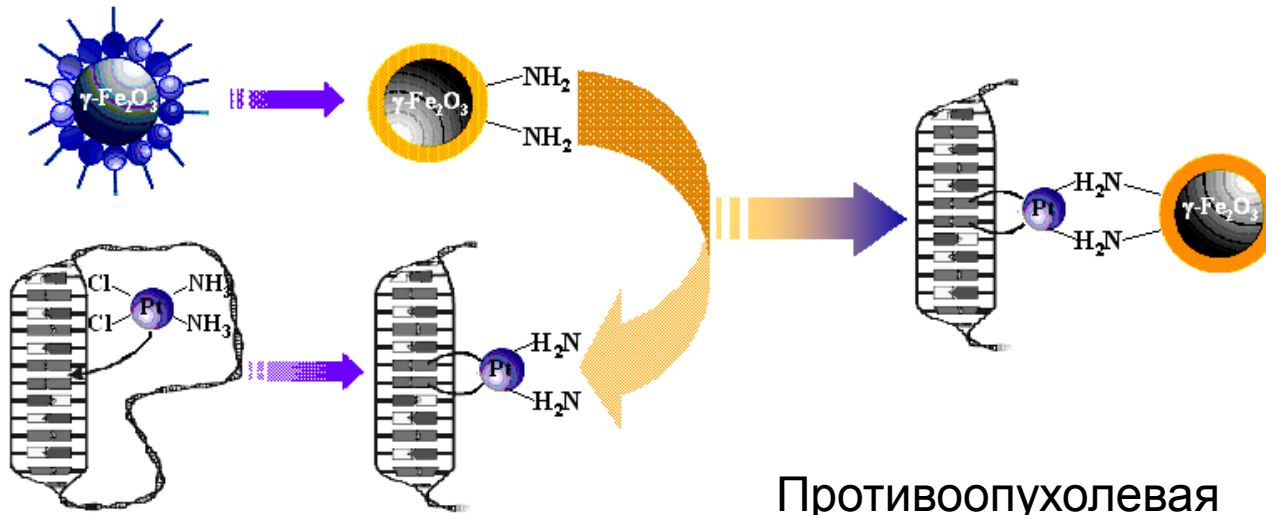
Серебро



«Волшебная пуля» и ГКР – спектроскопия

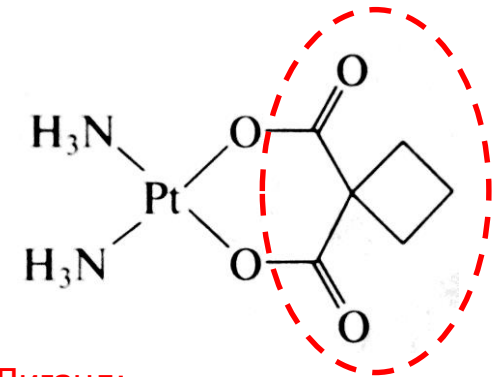
M.Fleischmann, et al. Chem. Phys. Lett. 1974. 26 (2). 163–166
 K. Kneipp. Physics Today. 2007. 60 (11). 40–47
 P. Stiles, et al. Annual Review of Analytical Chemistry 2008. 1. 601–626.

Pt – мостик для ДНК



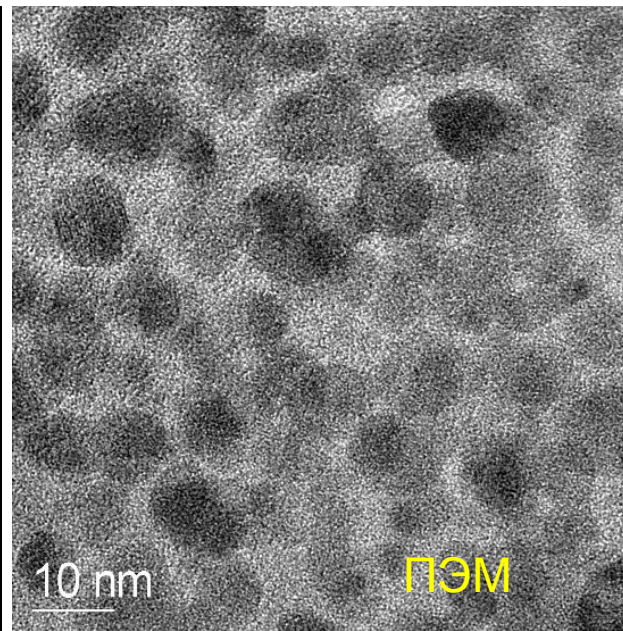
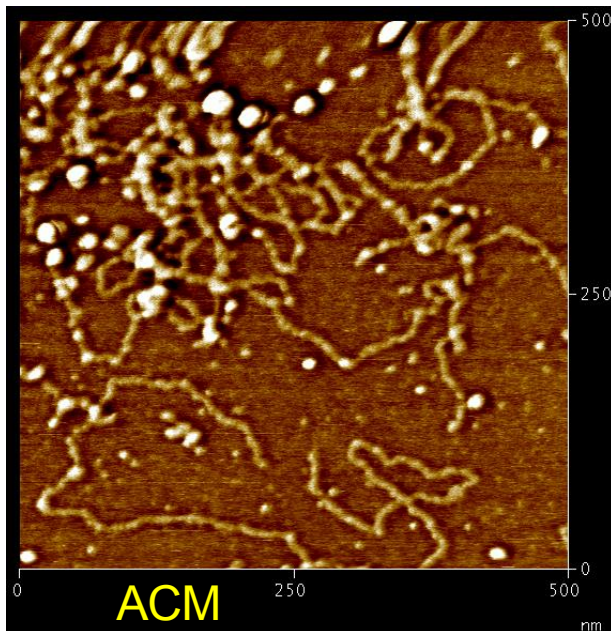
Противоопухолевая
активность

1844 Синтез М.Пироном
1965 Эксперимент Б.Розенберга
(открытие активности,
подавляющей рост клеток)
1969 Установление
противораковой
активности цисплатина и
влияния *цис*- конфигурации
на активность
1978 Разрешение на применение
в терапии рака



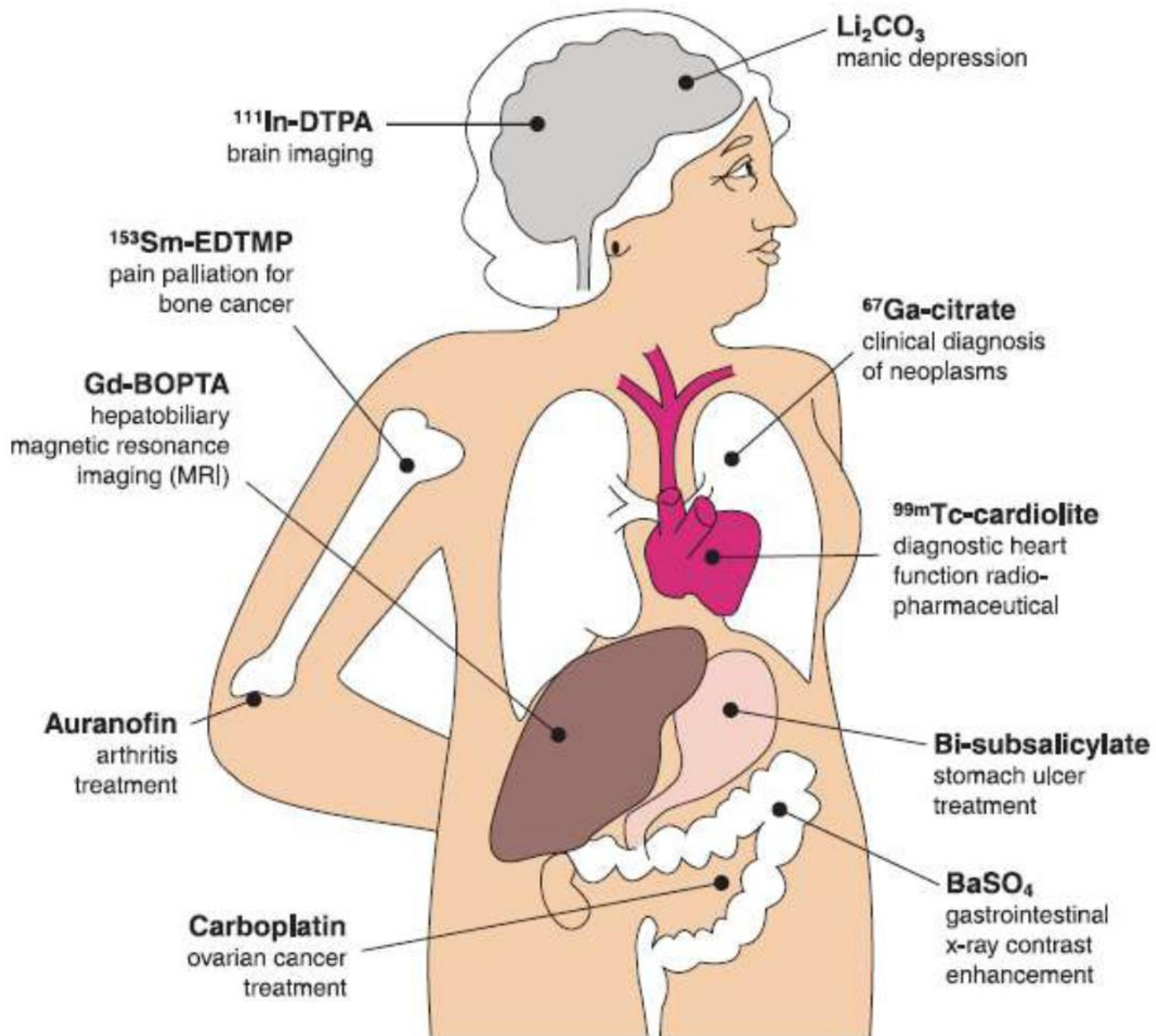
Лиганд:
2-циклобутилмалоновая к-та

Цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$
(«цисплатин») -
подавляет репликацию
ДНК, э/н комплексы с
аминами + анионы в транс-
положении (0.35 нм – шаг
Спирали ДНК)



Радонотерапия и радиомедицина





Элементы жизни и для жизни

s-block
1 New Designation
IA Original Designation

s-block
18
VIII A

Atomic #
Symbol
Atomic Mass

Non-Metals

13 14 15 16 17
IIIA IVA VA VIA VIIA

1 2
H 1.0094 He 4.00260

3 4
Li 6.941 Be 9.0122

5 6 7 8 9 10
B 10.81 C 12.011 N 14.007 O 15.999 F 18.998 Ne 20.179

11 12
Na 22.990 Mg 24.305

13 14 15 16 17 18
Al 26.982 Si 28.086 P 30.974 S 32.06 Cl 35.453 Ar 39.948

19 20
K 39.098 Ca 40.08

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr

31 32 33 34 35 36
Ga Ge As Se Br Kr

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54
Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe

55 56 57 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86
Cs Ba to 71 Hf Ta W Re Os Ir Pt Au Hg Tl Pb Bi Po At Rn

87 88 89 104 105 106 107 108 109 110
Fr Ra to 103 Unq Unp Unh Uns Uno Une Uun

(Mass Numbers in Parentheses are from the most stable of common isotopes.)

Phases
Solid
Liquid
Gas

Metals

Rare Earth Elements
Lanthanide Series
Actinide Series

d-block
f-block

57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
138.91	140.12	140.91	144.24	(145)	150.36	151.96	157.25	158.93	162.50	164.93	167.26	168.93	173.04	174.97
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
227.03	232.04	231.04	238.03	237.05	(244)	(243)	(247)	(247)	(251)	(252)	(257)	(258)	(259)	(260)

Основное

- Металлы и «неорганические» элементы играют важнейшую роль в реализации жизненных процессов у самых различных организмов
- Основные химические свойства металлов, которые используются природными процессами – окислительно – восстановительные свойства и способность к образованию сложных координационных соединений, в том числе в составе активных центров ферментов
- Дальнейшее развитие бионеорганической химии непосредственно связано с реализацией новых биохимических производств, медицинской химией и нанохимией, которые направлены на совершенствование здравоохранения и персональную медицину