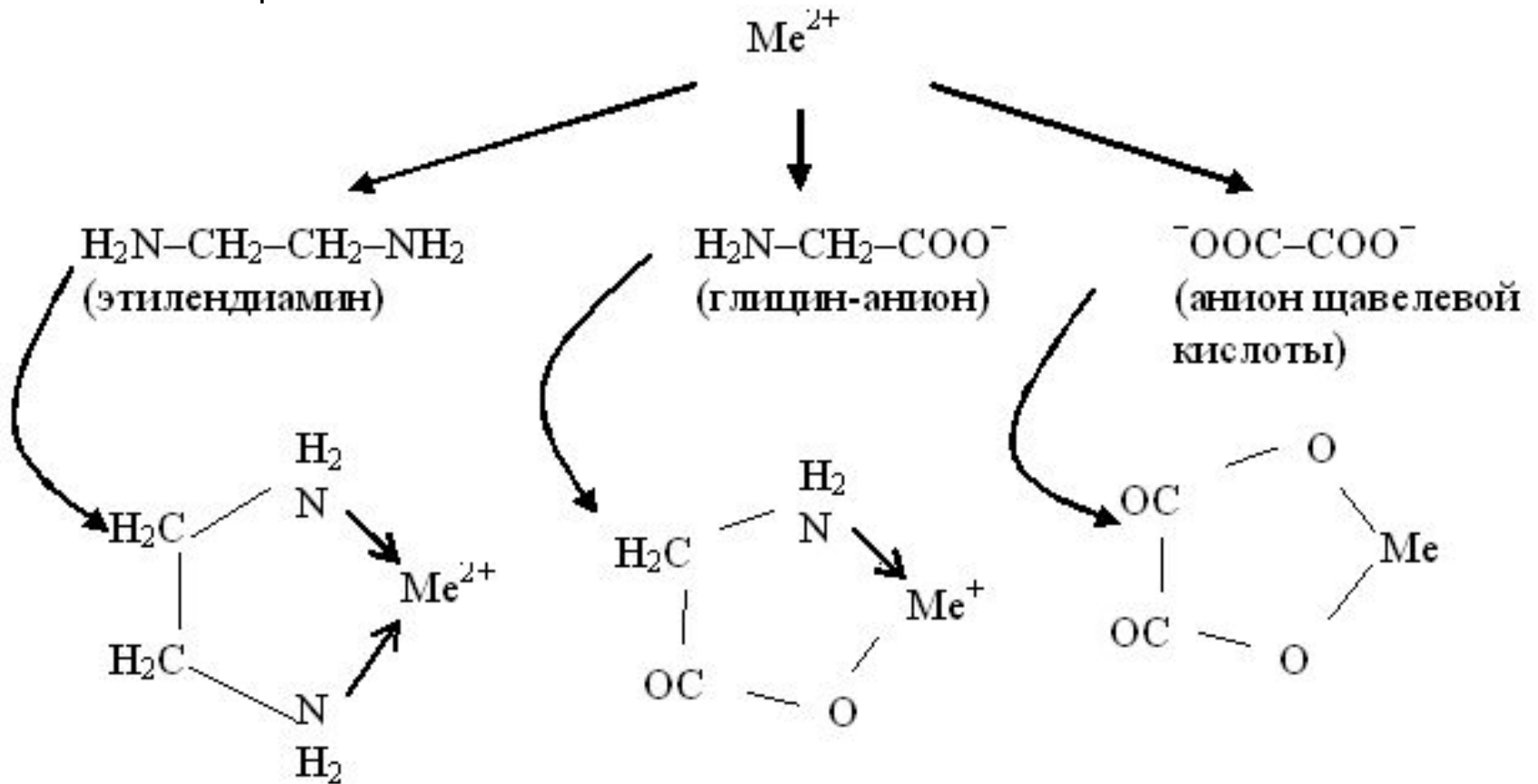


НЕОРГАНИЧЕСКИЕ КСЕНОБИОТИКИ

Образование хелатных комплексов

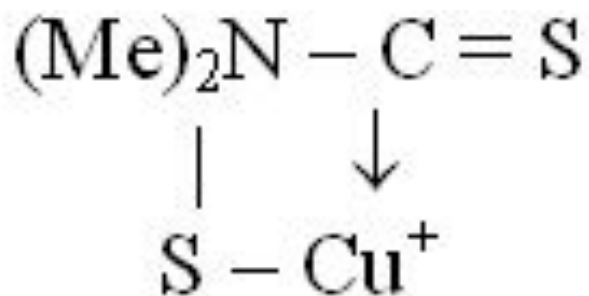
Известно много веществ (лигандов), способных связываться с металлами. Они часто образуют с ними хелатные соединения. Если металл оказывается заключенным в лиганде между такими элементами, как N, O или S, то образуется хелатное кольцо.



Три основных типа комплексов

Стрелки в кольце показывают направление смещения в норме неподеленной пары электронов от атомов O, N или S к металлу

При содержании двух электронодонорных групп заряд катиона металла при образовании хелатного соединения не меняется (этилендиамин). Лиганды могут содержать также одну электронодонорную и одну анионную группы, как в глицине. В этом случае заряд металла уменьшается на единицу. И наконец, лиганд может содержать две анионные группы (например, щавелевая кислота), в этом случае заряд металла уменьшается на две единицы. Образование хелатных связей атомами кислорода и азота происходит обычно лишь в тех случаях, когда при этом получаются пяти- и шестичленные циклы. Пятичленные циклы значительно стабильнее. Однако при образовании хелатных связей через серу возникают устойчивые четырехчленные циклы



Комплекс «медь – диметилдитиокарбамат»

Для оценки прочности связей (варьирующейся в широких пределах для разных комплексов) применяют константы устойчивости, характеризующие равновесие между одним или несколькими лигандами и одним ионом металла, подчиняющееся закону действия масс. Так, для комплекса в соотношении 1:1 константа устойчивости (θ) рассчитывается следующим образом:

$$\theta = \frac{[\text{MeX}]}{[\text{Me}][\text{X}]}$$

где в числителе находится концентрация комплекса, а в знаменателе – концентрация образующих его компонентов.

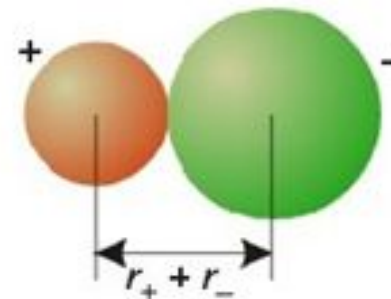
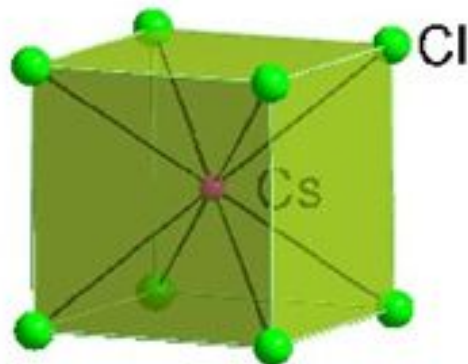
Металлы по своему сродству к большинству хелатирующих агентов располагаются примерно в следующем порядке (от наибольшего сродства к наименьшему):

Fe^{3+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Li^+ , Na^+ , K^+ .

Рассмотрим ряд факторов, определяющих сродство металлов к лиганду.

Ионный радиус. Повышение сродства к хелатирующим агентам является следствием уменьшения ионного радиуса. Эта зависимость позволяет объяснить последовательность расположения металлов в приведенном выше ряду. С увеличением валентности металла происходит уменьшение его радиуса, поэтому Fe^{3+} имеет большее сродство, чем Fe^{2+} , и ионы трехвалентных металлов располагаются в начале ряда, тогда как одновалентные – в конце. Приведенный порядок увеличения сродства металлов к хелатирующим агентам сохраняется для большинства лигандов.

Ионный радиус (для ионных соединений) – пример CsCl: из данных РСА определяют карту электронной плотности и там, где минимум электронной плотности на прямой Cs–Cl, проводят границу между Cs^+ и Cl^- :



Металлы в живой клетке

Металл	Биологическая роль	Токсическое действие избытка металла
<p>КАЛИЙ</p> <p style="text-align: center;">К</p>	<p>Ионы калия регулируют белковый и углеводный обмен, влияют на процесс фотосинтеза и рост растений. Калий необходим для нормального функционирования всех мышц, особенно сердечной, способствует выделению избыточного натрия, избавляет организм от лишней воды и устраняет отеки</p>	<p>Вызывает усиление двигательной активности, учащение сердечного ритма, нарушение углеводного, жирового и белкового обмена</p> 

Металл	Биологическая роль	Токсическое действие избытка металла
<p>НАТРИЙ</p> <p style="text-align: center;">Na</p>	<p>Ионы натрия поддерживают у животных и у человека нормальную возбудимость мышечных клеток, участвуют в сохранении кислотно-основного баланса в организме, в регуляции сердечной деятельности (успокаивают), удерживают воду в организме</p>	<p>Приводит к нарушению водного баланса, сгущению крови, вызывает дисфункцию почек, некоторые сердечно-сосудистые заболевания, а так же общее нарушение обмена веществ</p>

Металл	Биологическая роль	Токсическое действие избытка металла
<p>МАГНИЙ Mg</p> 	<p>Соли магния проявляют антисептическое и сосудорасширяющее действие, понижают артериальное давление и содержание холестерина в крови, оказывают успокоительное действие на нервную систему, играют важную роль в профилактике и лечении рака, благотворно действуют на органы пищеварения</p>	<p>Приводит к нарушению минерального обмена, нарушению баланса обмена магния вызывает повышенную смертность от сердечно – сосудистых заболеваний и болезней желудочно – кишечного тракта</p>

Металл	Биологическая роль	Токсическое действие избытка металла
<p>ЦИНК Zn</p>	<p>Входит в состав крови и мышечной ткани, является катализатором многих реакций, входит в состав инсулина, участвует в белковом обмене</p>	<p>При высоких концентрациях цинк – мутаген и онкоген. Вызывает заболевания костно-мышечной системы</p>

Механизмы биологического действия хелатирующих агентов

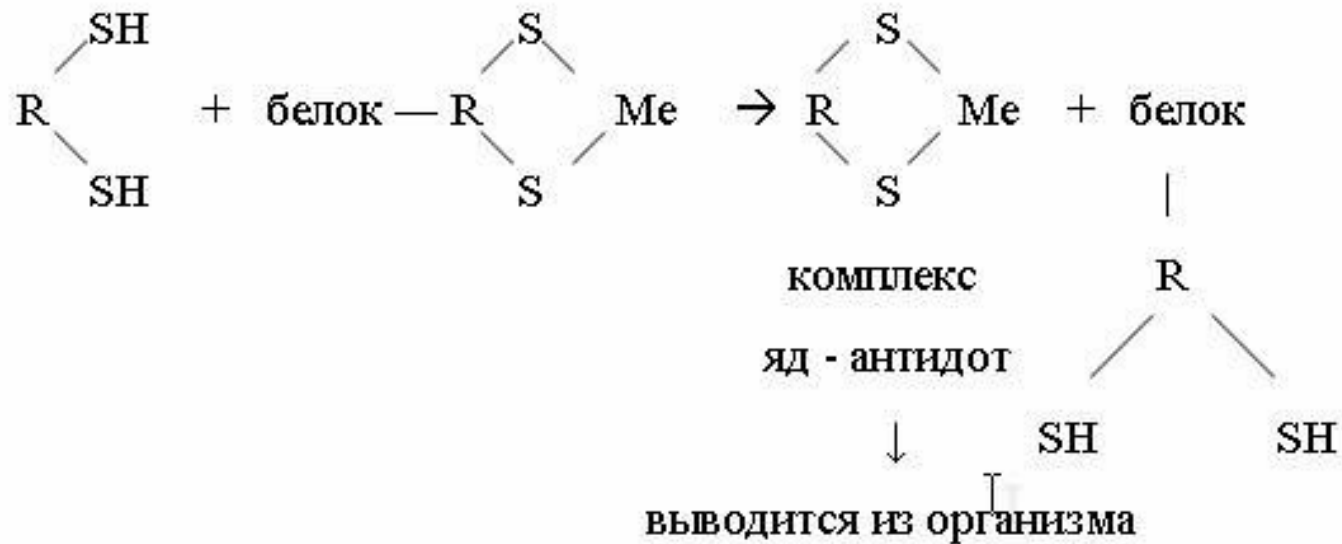
Наличие двухфазной реакции организма на металлы свидетельствует о существовании двух разных механизмов действия хелатирующего агента в биологических системах:

I – удаление металлов из клетки или «маскировка» их в клетке (в виде комплексов);

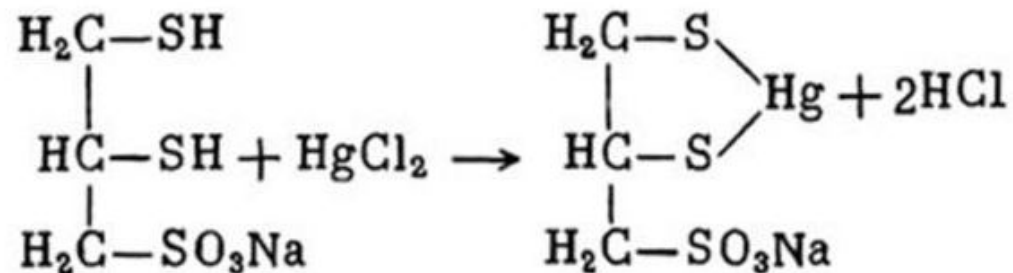
II – накопление в клетке металлов в большем количестве, чем в обычных условиях.

Дальнейшее подразделение зависит от того, являются ли исследуемые металлы жизненно важными или токсичными для организма.

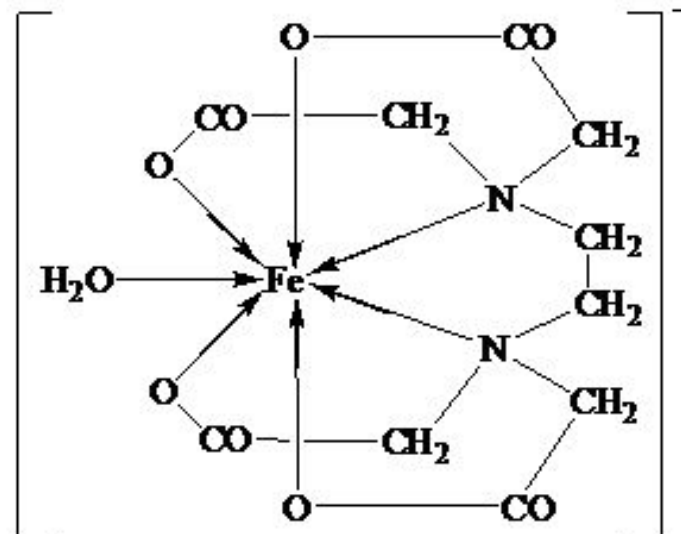
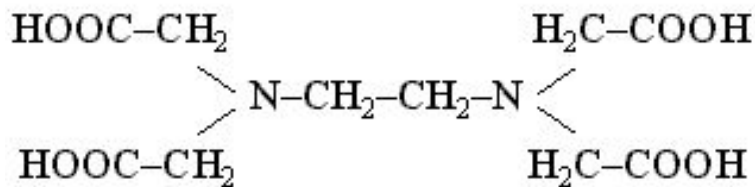
Механизм I. Большинство хелатирующих агентов, биологическое действие которых осуществляется по механизму I, получили распространение в качестве антидотов, предназначенных для «маскировки» или удаления из организма случайно попавших в него токсичных металлов, т. е. в этом случае происходит уменьшение токсического действия металла в результате хелатообразования.



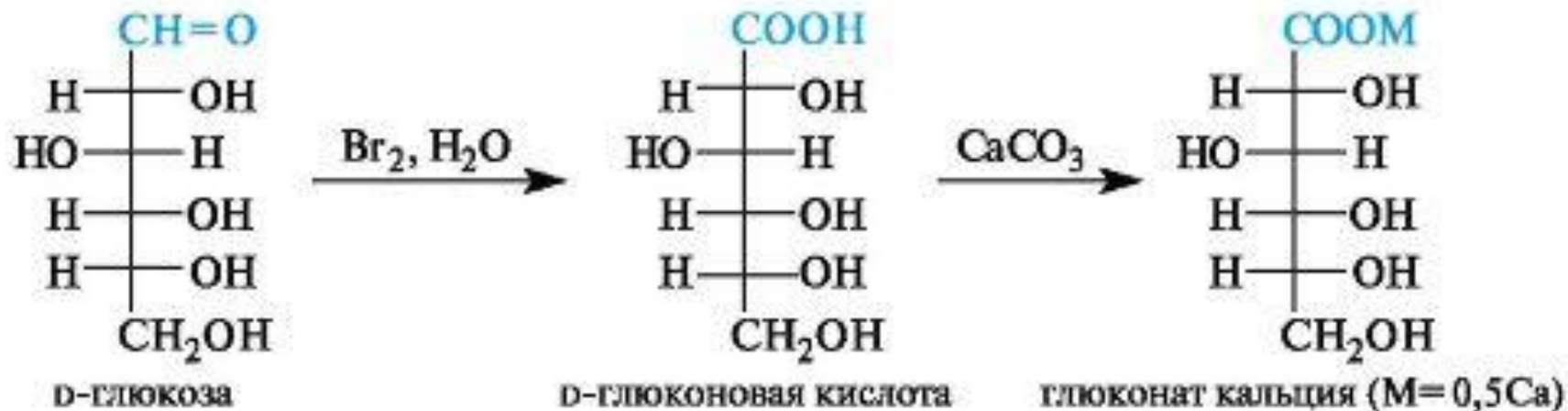
УНИТОЛ



Механизм II (накопление). Обусловлен таким явлением, как *перевод вещества из одной формы в другую*, и облегчает поступление ксенобиотика в организм. В качестве примера можно привести использование хелатообразования для подкормки деревьев железом. Хотя железо содержится в почве в больших количествах, часто оно находится в недоступной для растения форме, и становится достигаемым только в присутствии в почве соответствующих бактерий, так как микроорганизмы растворяют его с помощью гидроксаматсидерофоров. Такие железоорганические комплексы накапливаются в почвах в количествах, достаточных для питания растений. Отсутствие полезных бактерий можно компенсировать опрыскиванием почвы этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), экстрагирующей железо путем образования комплекса «железо – ЭДТА», который поглощается корнями растений. В процессе метаболизма органическая часть комплекса разрушается, а неорганическая (железо) – остается и используется растением.



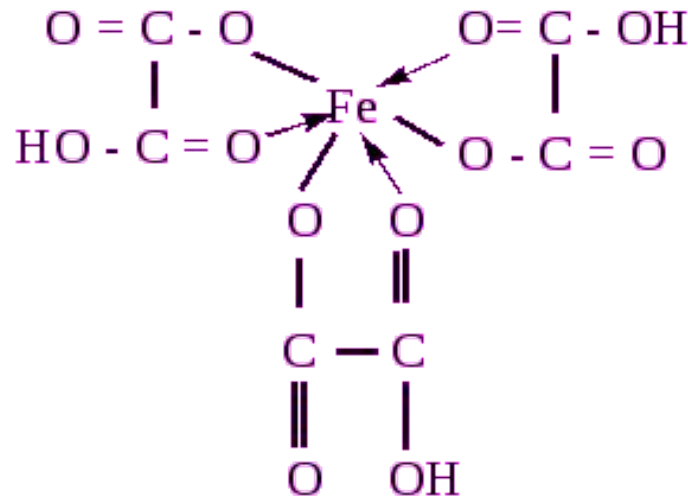
Другой пример использования хелатных соединений – инъекция больным, страдающим недостатком кальция, комплекса кальция с глюконовой кислотой, медленно разрушающегося в организме с выделением ионов кальция.



Кооперативный эффект – явление возрастания химической активности ксенобиотика вследствие хелатообразования. Это можно показать на примере ионов меди, катализирующих окисление аскорбиновой кислоты на воздухе, многократно увеличивается при включении меди в аскорбиноксидазу.

Токсическим действием обычно обладают металлы, способные изменять валентность, особенно медь и железо. Кооперативный эффект чаще всего проявляется в тех случаях, когда прибавляется недостаточное количество комплексообразующего агента, т. е. образуется ненасыщенный комплекс.

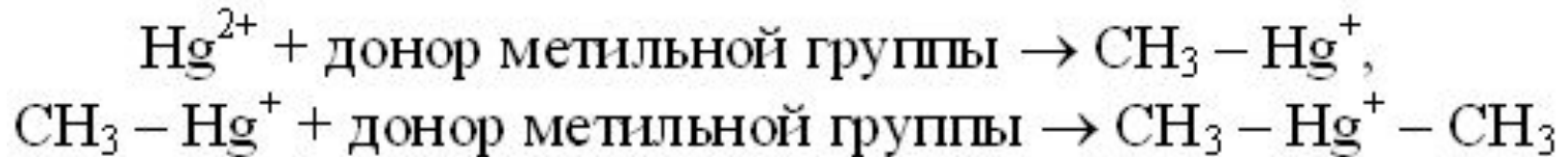
Эффект распределения. Комплексы, не имеющие заряда, жирорастворимы и поэтому способны проникать через клеточные мембраны, которые не могут регулировать их проникновение. Например, комплексы двухвалентных металлов с щавелевой кислотой, а также с глицином в соотношении 2:1 и им подобные не имеют заряда и поэтому легко проникают в клетки. В последнем случае может происходить их накопление в разных органах и тканях.



Биотрансформация неорганических ксенобиотиков

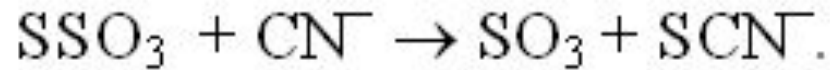
Реакции восстановления атомов с переменной валентностью. Трансформация арсенатов As^{5+} в арсениты с As^{3+} , селенатов с Se^{6+} в селениты Se^{4+} , хлоратов Cl^{+6} в хлориты Cl^{+4} . При трансформациях этого типа токсичность вещества нередко возрастает.

Реакции метилирования. Было доказано, что микроорганизмы могут использовать реакции метилирования для превращения металлов в металлорганические соединения. Особое значение имеет способность некоторых микроорганизмов превращать ионы ртути в метил- и диметилртуть:

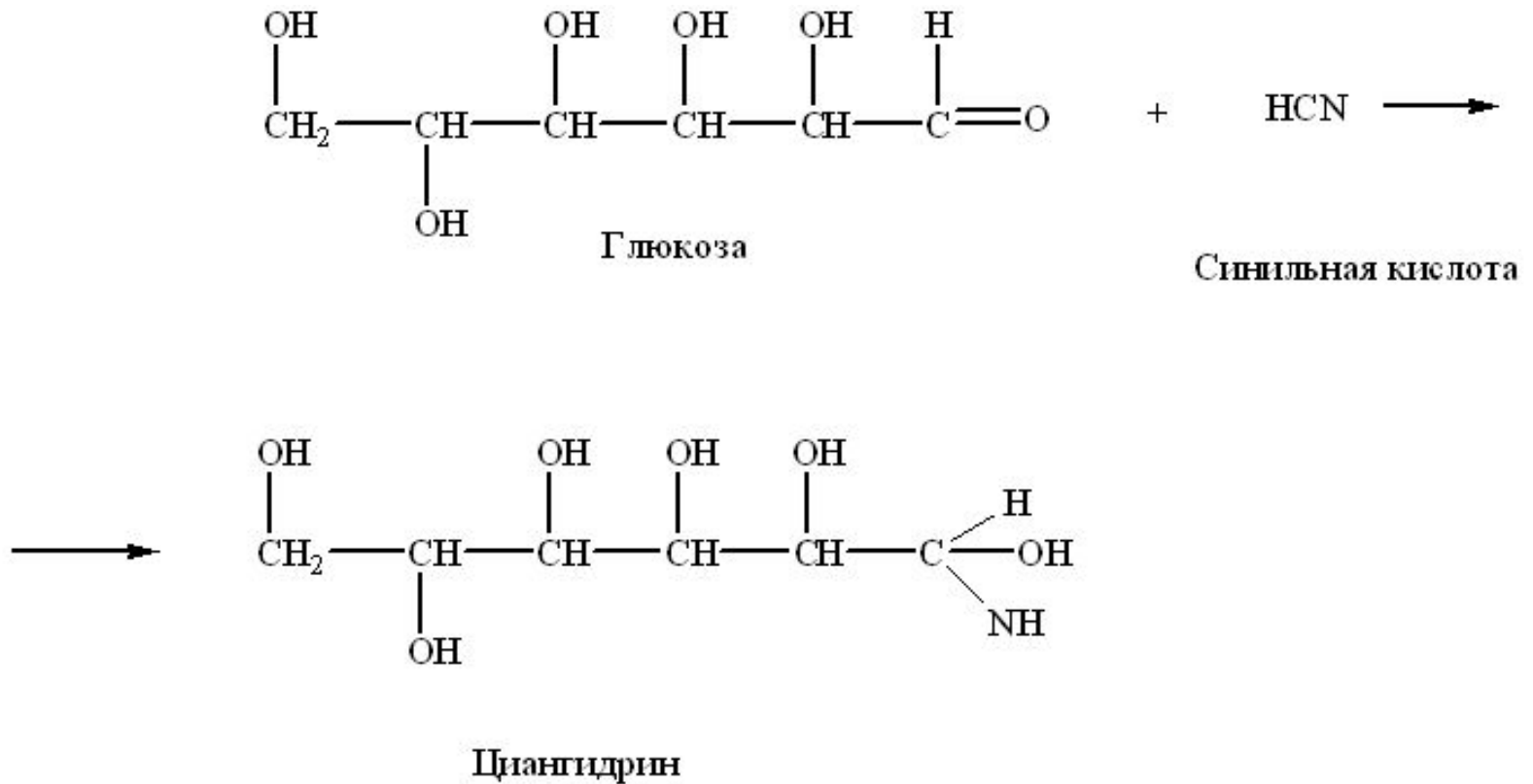


Кофактором, принимающим участие в переносе метильной группы к иону ртути, является метилкорриноид – вещество, содержащее витамин B_{12} .

Реакции конъюгации. Неорганический цианид обезвреживается в живых организмах конъюгацией с серой, в результате которой образуется тиоцианит:



Цианиды также обезвреживаются при взаимодействии с глюкозой. Глюкоза, соединяясь с синильной кислотой (HCN) и другими цианидами, образует нетоксичное соединение – цианигидрин:



Вот и все.
Хорошего вам дня