

УДК 541.49

Ранський А. П., Євсєєва М. В., Діденко Н. О. (Україна, Вінниця)

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК CO(II)/ CO(III), CU(II)/ CU(III) з S, N, O-ЛІГАНДНИМ ОТОЧЕННЯМ

Синтез та дослідження координаційних сполук з різними біометалами Co(II)/ Co(III), Cu(II)/ Cu(III), Fe(II)/ Fe(III), Ni(II)/ Ni(III), Mn(II), Zn та різними S, N, O-вмісними органічними лігандами є важливим як для хімії координаційних сполук, так і для біокоординаційної хімії, так як дозволяє не лише дослідити вплив природи центрального атома на склад, структуру та просторову будову комплексних сполук, а і дослідити можливість направлено синтезу високоефективних біопрепаратів на їх основі. Це, в свою чергу, передбачає врахування наступних головних факторів:

- використання в синтезі біокоординаційних сполук фізіологічно активних лігандів та біометалів, що дає можливість отримати сполуки та препарати, що мають високу специфічну ефективність при різних патологіях. Крім того, відмічено, що комплексоутворення часто приводить до зменшення токсичності, зростання біоактивності і виявлення нових корисних властивостей, раніше невідомих для субстанції [1 – 3];

- послідовної заміни як самого центрального атома в різних ступенях окиснення, так і його лігандного оточення з наступним дослідженням специфічної активності комплексних сполук, що дозволяє визначити фундаментальні залежності в ланцюзі: "будова – біоактивність" та внести необхідні корективи на стадії направлено синтезу таких сполук;

- можливість моделювання і дослідження складних біопроектів, що протікають у живому організмі, на більш простих і доступних об'єктах "ізолюваного" типу (*in vitro*), з наступним перенесенням отриманих результатів на біопроекти, що протікають за участі біометалів (*in vivo*).

Так, в роботі [4] було досліджено направлений синтез біокомплексів із заданою специфічною активністю, яка суттєво залежить від їх хімічної природи [5, 6]. Були синтезовані комплекси Co(II)/ Co(III) на основі вітаміна U (MetSclH), α – кетоглутарової кислоти, а також їх змішаних комплексів з гліцином – GlyH, глютаміновою кислотою – GluH₂, N-саліцилоденметил-метіонінсульфоніл хлоридом – HSal–MetScl(H). Для комплексів деяких родів в залежності від природи центрального атома встановлена наступна послідовність значення токсичності: Ni²⁺ > Zn²⁺ > Mn²⁺ > Cu²⁺ > Co²⁺ > Co³⁺ > Cr³⁺.

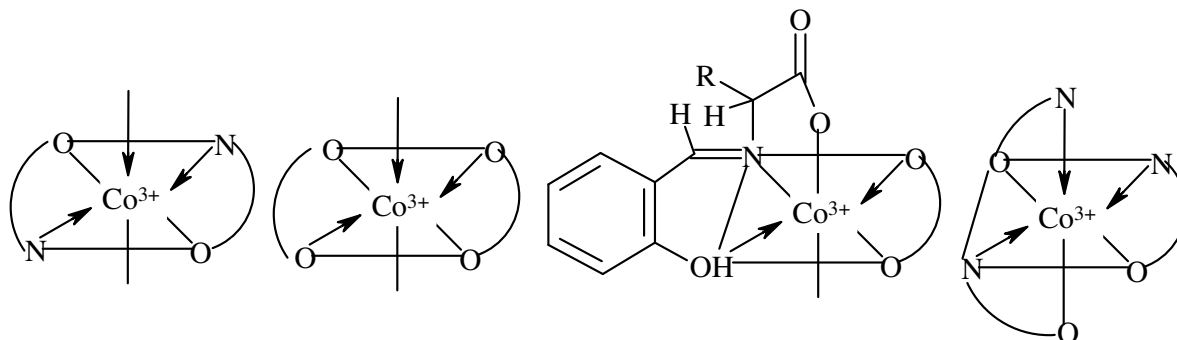


Рисунок 1 – Деякі біомодельні координаційні центри [Co(III)N₂O₂], [Co(III)O₄], [4, 7]

В роботі [1] було запропоновано декілька біомоделей купрумвмісних білків, до синтезу яких входили три типи донорних атомів, а саме Оксиген (карбоксилат- і фенолят-іони і вода), Нітроген (амін, амід-аніон, імідазол) і Сульфур (тіоетер і тіоаніон) з утворенням квадратноплоскої, квадратнопірамідальної, тригональнобіпірамідальної, октаедричної і тетраедричної конфігурації замісників. Так, Босніх [8] дослідив деякі купрумвмісні моделі, що наведені на схемі 2.

Відмічено, що Cu (I)/Cu (II) виконує ряд важливих біохімічних функцій. Вона стабілізує стінки деяких кровоносних судин, в тому числі і аорт, і оболонки спинного мозку. Йони купруму приймають також участь в процесі вироблення організмом кольорових пігментів шкіри, волосся, очей, а також в синтезі *in vivo* гемоглобіну.

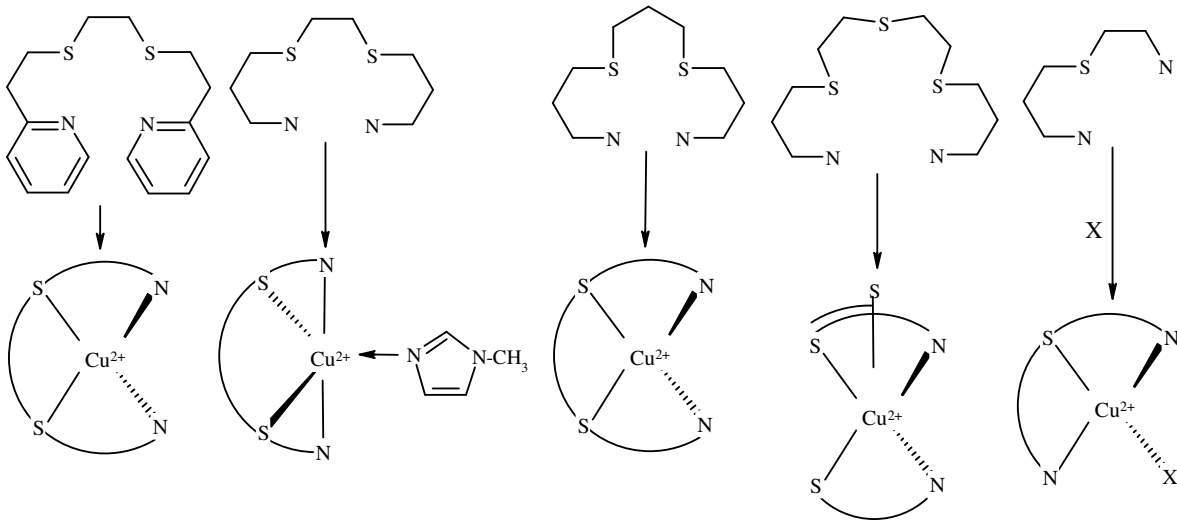


Рисунок 2 – Деякі мідьвмісні біомоделі, що досліджені в роботі [8]

В ряді робіт [9 – 11] обговорювалось створення та дослідження біоміметичних моделей блакитних мідних білків, що відповідають за зовнішньосферний електронний перенос в біонеорганічних системах [12], а пізніше було досліджено комплексні сполуки Cu (II)/Cu (III), як модельні системи поліметалічних гідролаз [13]. На схемі 3 наведені ліганди та біологічно активні координаційні центри [Cuⁿ⁺N₄], (n = 2, 3).

В роботах [14, 15] досліджено синтез координаційних сполук Cu (II)/Cu (III) на основі ароматичних та гетероциклічних тіоамідів. Роботу проводили, виходячи із раніше відмічених головних факторів направленої синтезу потенційно біологічно активних координаційних сполук:

- використання біометалу (іони Cu (II)/Cu (III), Co (II)/Co (III)), біолігандів (ароматичні та гетероциклічні тіоаміди);
- можливості змінювати біометали, їх ступені окиснення та лігандне оточення з метою встановлення фундаментальної залежності "структура – біоактивність" для даного класу сполук;
- можливості використовувати та досліджувати синтезовані комплексні сполуки, перш за все перехідних 3d-металів, в якості модельних систем важливих біохімічних процесів.

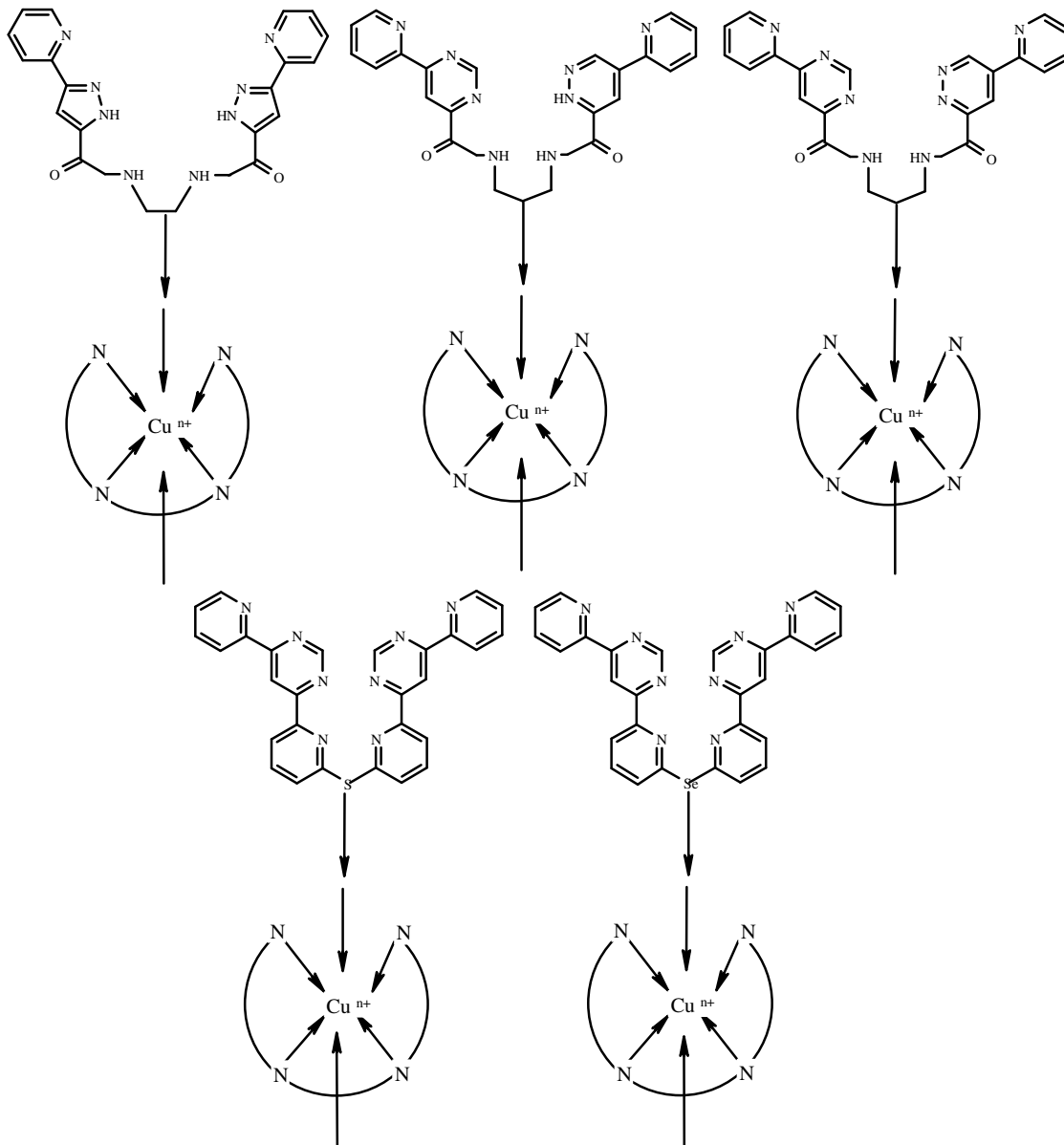


Рисунок 3 – Ліганди і комплексні сполуки Cu (II)/Cu (III).
 Моделювання поліметалічних гідролаз [13]

На схемі 4 наведені тіоамідні ліганди та можливі біологічно активні координаційні центри Cu (I), Cu (II) та Cu (III).

Таким чином, наведений огляд останніх робіт синтезу координаційних сполук біометалів із потенційно біологічно активними лігандами показав високу зацікавленість різних науковців, а також перспективність проведення таких досліджень, як з точки зору суто фундаментальних досліджень в галузі координаційної і біонеорганічної хімії, так і з точки зору практичного впровадження їх як біологічно активних медичних субстанцій.

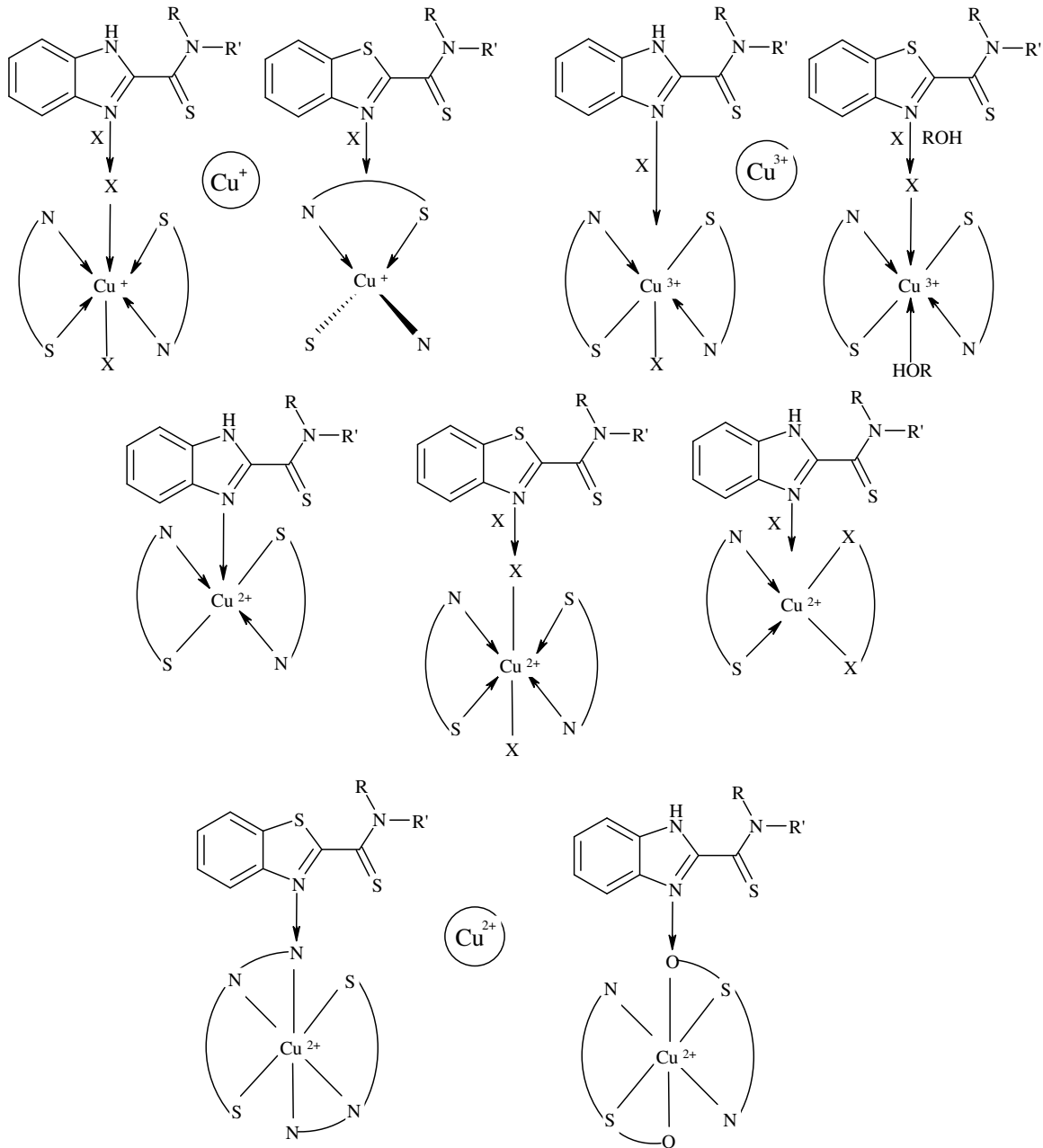


Рисунок 4 – Полядерні металокомплекси Cu (I), Cu (II) та Cu (III), як низькомолекулярні модельні системи природних ферментів [14, 15]

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дюга П. Биорганическая химия / П. Дюга, К Пенни. – М.: Мир, 1983. – С. 343 – 396.
2. Крисс Е. Е. Координационные соединения в медицине / Е. Е. Крисс, И. И. Волченкова, А. Н. Григорьева. – Киев: Наукова думка, 1986. – 215 с.
3. Акбаров А. Б. Проблемы современной бионеорганической химии / А. Б. Акбаров, В. Х. Темиходжаев – Новосибирск, Наука, 1986. – С. 10 – 16.
4. Акбаров А. Б. Некоторые аспекты направленного синтеза биоконплексов с заданной специфической активностью / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов // 1378 Докл. АН СССР. – 1990, Т.310. - № 1. – С. 103 – 106.
5. Яцимирский К. Б. Введение в бионеорганическую химия / К. Б. Яцимирский. – Киев: Наукова думка, 1976. – 141 с.

6. Бионеорганическая химия защиты растений / Б. А. Бовыкин, В. Г. Карцев, А. М. Омель-ченко [и др.]. – Днепропетровск, 1991. – 284 с.
7. Акбаров А. Б. Биоконплексы 3d-металлов: синтез и исследование / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов // Докл. АН СССР. – 1989, Т.309. – № 6. – С. 1374.
8. Amundsen A. R. Biological analogues on the nature of binding sites of copper-containing proteins / A. R. Amundsen, J. Whelan, B. Bosnich // J. Amer. Chem. Soc. – 1977. – Vol. 99. – P. 6730 – 6739.
9. Новые азотсодержащие хелаты с N, S (Se)-лигандным окружением, моделирующие активные центры непорфириновых металлопротеинов / А. И. Ураев, А. Л. Ниворожкин, А. С. Андишкіна [и др.] // Докл. РАН – 1997, Т.356. – № 2. – С. 212 – 215.
10. Биомететические металл-хелаты меди (II с N, S, (O, Se)-лигандным окружением – новые синтетические модели активных центров медьсодержащих протеинов / А. И. Ураев, А. Л. Ниворожкин, О. Ю. Коршунов [и др.] // Координац. химия. – 1999, Т. 25. – № 1. – С. 79 – 80.
11. Синтез, строение и спектральные свойства биомететических азотсодержащих металлхелатов с хромофорами CuN_2S_2 , CuN_2O_2 и CuN_2Se_2 . Кристаллическая структура бис[4-(бензил)альдимино-3-метил-1-фенил-5-пиразолтиолато]меди(II) / А. И. Ураев, А. Л. Ниворожкин, Г. И. Бондаренко [и др.] // Изв. РАН. Серия хим. – 2000. – № 11. – С. 1891 – 1896.
12. Малкин Р. Неорганическая биохимия / Р. Малкин. – М.: Мир, 1978. – Т. ". – С. 94 – 112.
13. Фрицкий О. И. Полиядерные координационные соединения переходных металлов с азотсодержащими лигандами в моделировании активных центров металлоферментов. – Автореферат ... д.х.н., 02.00.01 – неорганічна хімія, Київ, 2003. – 350с.
14. Ранский А. П. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с ароматическими и гетероциклическими тиоамидами. – Дис Д.х.н., 02.00.01 – неорганическая химия, Днепропетровск, 2003. – 327 с.
15. Панасюк А. Г. Синтез и рентгеноструктурный анализ гидроперхлората {перхлорато-бис[бензимидазол-2- N - (4 - метоксифенил)карботиамидато]меди(II)} / А. Г. Панасюк, А. П. Ранский, З. Г. Алиев // Координац. химия. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 43 – 47.