

Predmet:
Bioneorganska hemija

Studijski program: Master akademske studije, Hemija 2014

Modul: Istraživanje i razvoj; Profesor hemije

Status predmeta: Izborni

Šifra predmeta: (H-222-B)

Semestar: I

Predmetni Profesori:

Prof. dr Ružica S. Nikolić

Doc. dr Nenad S. Krstić

Predmetni Asistent:

Doc. dr Nenad S. Krstić

Biometali u biološkim sistemima

➤ Metali u biološkim sistemima imaju veliki broj funkcija:

- strukturna,
- regulacija osmotskog pritiska,
- elektron transfer procesima,
- kao komponente nekih enzima itd.

Table 1.2 Metals in Biological Systems: Charge Carriers

Metal	Coordination Number, Geometry	Preferred Ligands	Functions and Examples
Sodium, Na ⁺	6, octahedral	<i>O</i> -Ether, hydroxyl, carboxylate	Charge carrier, osmotic balance, nerve impulses
Potassium, K ⁺	6–8, flexible	<i>O</i> -Ether, hydroxyl, carboxylate	Charge carrier, osmotic balance, nerve impulses

➤ Biometali koji postoje u jednom oksidacionom stanju u biosistemima:

- Zn^{2+} ulazi kao strukturna komponenta u superoksiddizmutazi (SOD),

- primer +2 jona koji služi kao “okidač” u brojnim procesima vezanim za proteinsku aktivnost je Ca^{2+} u kalmodulinu ili troponimu.

Table 1.3 Metals in Biological Systems: Structural, Triggers

Metal	Coordination Number, Geometry	Preferred Ligands	Functions and Examples
Magnesium, Mg^{2+}	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, phosphate	Structure in hydrolases, isomerases, phosphate transfer, trigger reactions
Calcium, Ca^{2+}	6–8, flexible	<i>O</i> -Carboxylate, carbonyl, phosphate	Structure, charge carrier, phosphate transfer, trigger reactions
Zinc, Zn^{2+} (d^{10})	4, tetrahedral	<i>O</i> -Carboxylate, carbonyl, <i>S</i> -thiolate, <i>N</i> -imidazole	Structure in zinc fingers, gene regulation, anhydrases, dehydrogenases
Zinc, Zn^{2+} (d^{10})	5, square pyramid	<i>O</i> -Carboxylate, carbonyl, <i>N</i> -imidazole	Structure in hydrolases, peptidases
Manganese, Mn^{2+} (d^6)	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, phosphate, <i>N</i> -imidazole	Structure in oxidases, photosynthesis
Manganese, Mn^{3+} (d^4)	6, tetragonal	<i>O</i> -Carboxylate, phosphate, hydroxide	Structure in oxidases, photosynthesis

➤ Prelazni metali koji postoje u više oksidacionih stanja služe za:

- transfer elektrona:

- ✓ Fe u citrohromu ili u Fe-S klasterima,

- ✓ Cu joni u azurinu ili plastocijanu (Tabela 1.4)

Table 1.4 Metals in Biological Systems: Electron Transfer

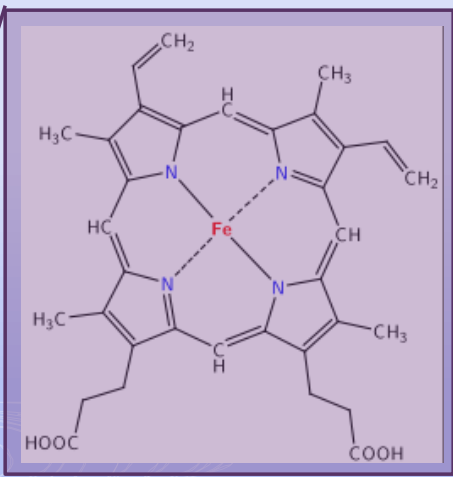
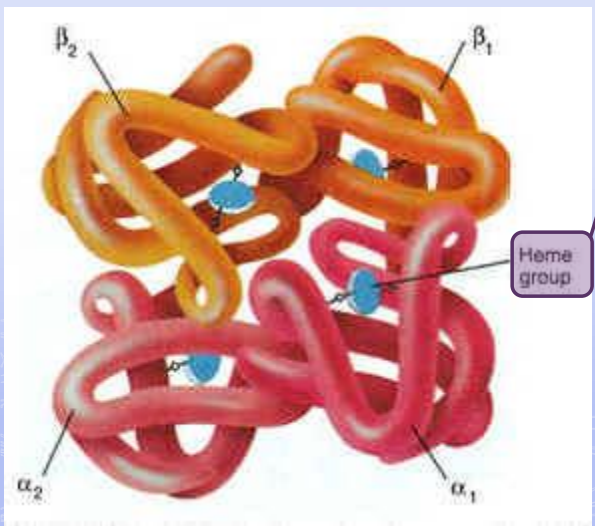
Metal	Coordination Number, Geometry	Preferred Ligands	Functions and Examples
Iron, Fe ²⁺ (<i>d</i> ⁶)	4, tetrahedral	<i>S</i> -Thiolate	Electron transfer, nitrogen fixation in nitrogenases, electron transfer in oxidases
Iron, Fe ²⁺ (<i>d</i> ⁶)	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, alkoxide, oxide, phenolate	
Iron, Fe ³⁺ (<i>d</i> ⁵)	4, tetrahedral	<i>S</i> -Thiolate	Electron transfer, nitrogen fixation in nitrogenases, electron transfer in oxidases
Iron, Fe ³⁺ (<i>d</i> ⁶)	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, alkoxide, oxide, phenolate	
Copper, Cu ⁺ (<i>d</i> ¹⁰), Cu ²⁺ (<i>d</i> ⁹)	4, tetrahedral	<i>S</i> -Thiolate, thioether, <i>N</i> -imidazole	Electron transfer in Type I blue copper proteins

• kao prenosioci kiseonika:

- ✓ Fe u hemoglobinu i
- ✓ Cu u hemocijaninu

Table 1.5 Metals in Biological Systems: Dioxygen Transport

Metal	Coordination Number, Geometry	Preferred Ligands	Functions and Examples
Copper, Cu ²⁺ (<i>d</i> ⁹)	5, square pyramid 6, tetragonal	<i>O</i> -Carboxylate <i>N</i> -Imidazole	Type II copper oxidases, hydroxylases Type III copper hydroxylases, dioxygen transport in hemocyanin
Iron, Fe ²⁺ (<i>d</i> ⁶)	6, octahedral	<i>N</i> -Imidazole, porphyrin	Dioxygen transport in hemoglobin and myoglobin



hemoglobin

- kao mesta u enzimima:

- ✓ Cu u SOD,

- ✓ Fe ili Mo kod nitrogenaze

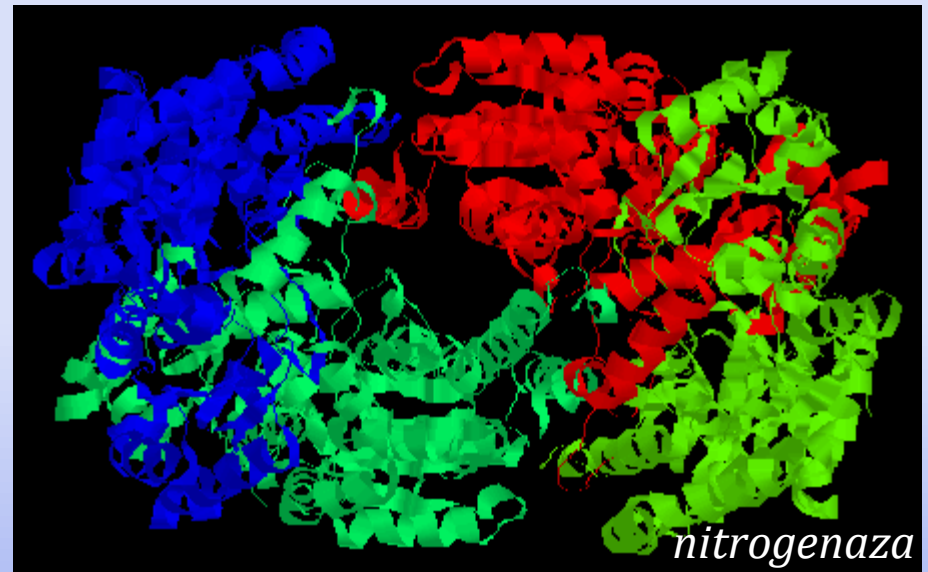
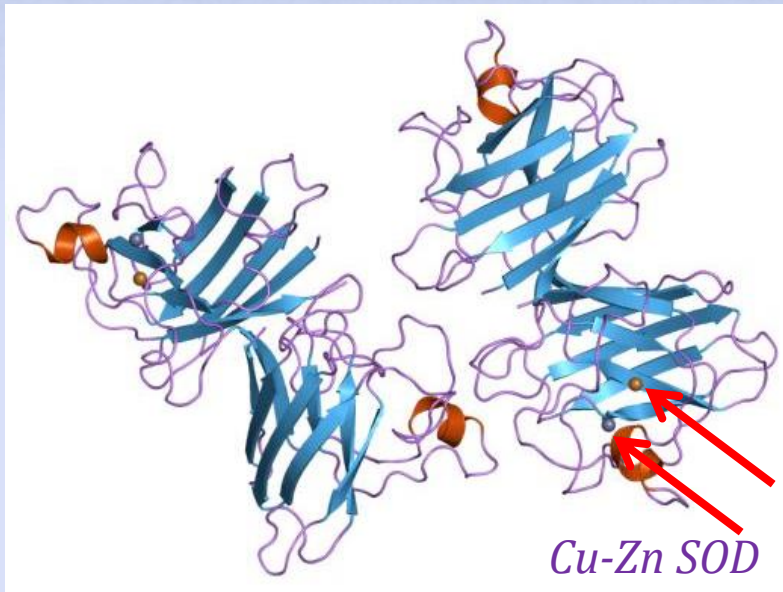


Table 1.6 Metals in Biological Systems: Enzyme Catalysis

Metal	Coordination Number, Geometry	Preferred Ligands	Functions and Examples
Copper, Cu ²⁺ (<i>d</i> ⁹)	4, square planar	<i>O</i> -Carboxylate, <i>N</i> -imidazole	Type II copper in oxidases
Cobalt, Co ²⁺ (<i>d</i> ⁷)	4, tetrahedral	<i>S</i> -Thiolate, thioether, <i>N</i> -imidazole	Alkyl group transfer, oxidases
Cobalt, Co ³⁺ (<i>d</i> ⁶)	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, <i>N</i> -imidazole	Alkyl group transfer in vitamin B ₁₂ (cyanocobalamin)
Cobalt, Co ²⁺ (<i>d</i> ⁷)	6, octahedral	<i>O</i> -Carboxylate, <i>N</i> -imidazole	Alkyl group transfer in Vitamin B _{12r}
Cobalt, Co ⁺ (<i>d</i> ⁸)	6, octahedral, usually missing the 6th ligand	<i>O</i> -Carboxylate, <i>N</i> -imidazole	Alkyl group transfer in vitamin B _{12s}
Nickel, Ni ²⁺ (<i>d</i> ⁸)	4, square planar	<i>S</i> -Thiolate, thioether, <i>N</i> -imidazole, polypyrrole	Hydrogenases, hydrolases
Nickel, Ni ²⁺ (<i>d</i> ⁸)	6, octahedral		Uncommon
Molybdenum, Mo ⁴⁺ (<i>d</i> ²), Mo ⁵⁺ (<i>d</i> ¹), Mo ⁶⁺ (<i>d</i> ⁰)	6, octahedral	<i>O</i> -Oxide, carboxylate, phenolate, <i>S</i> -sulfide, thiolate	Nitrogen fixation in nitrogenases, oxo transfer in oxidases

Bioligandi



➤ Bioligandi imaju značajnu ulogu u biosistemima. Metal-ligand interakcija zavisi od:

- **kiselo-baznih osobina** biometala i liganada,
- **tvrdi-mekih osobina** biometala i liganada.

➤ U osnovi „tvrdi“ metalni katjoni formiraju najstabilnija jedinjenja sa „tvrdim“ ligandima, kao i „meki“ metalni katjoni sa „mekim“ ligandima.

➤Klasifikacija liganada na osnovu tvrdo-mekih i kiselo-baznih osobina

Table 1.7 Hard-Soft Acid-Base Classification of Metal Ions and Ligands

Metals, Ions, Molecules				Ligands
HARD				HARD
H ⁺ Na ⁺ K ⁺	Mg ²⁺ Ca ²⁺ Mn ²⁺ VO ²⁺	Al ³⁺ Co ³⁺ Cr ³⁺ Ga ³⁺ Fe ³⁺ Tl ³⁺ Ln ³⁺ MoO ³⁺	SO ₃ CO ₂	Oxygen ligands in H ₂ O, CO ₃ ²⁻ , NO ₃ ⁻ , PO ₄ ³⁻ ROPO ₃ ²⁻ , (RO) ₂ PO ₃ ⁻ , CH ₃ COO ⁻ , OH ⁻ , RO ⁻ , R ₂ O, and crown ethers Nitrogen ligands in NH ₃ , N ₂ H ₄ , RNH ₂ , Cl ⁻
INTERMEDIATE				INTERMEDIATE
Fe ²⁺ , Ni ²⁺ , Zn ²⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Pb ²⁺ , Sn ²⁺ , Ru ²⁺ , Au ³⁺ , SO ₂ , NO ⁺				Br ⁻ , SO ₃ ²⁻ , nitrogen ligands in NO ₂ ⁻ , N ₃ ⁻ , N ₂ ,  
SOFT				SOFT
Cu ⁺ Au ⁺ Tl ⁺ Ag ⁺ Hg ₂ ²⁺	Pt ²⁺ Pb ²⁺ Hg ²⁺ Cd ²⁺ Pd ²⁺	Pt ⁴⁺		Sulfur ligands in RSH, RS ⁻ , R ₂ S, R ₃ P, RNC, CN ⁻ , CO, R ⁻ , H ⁻ , I ⁻ , S ₂ O ₃ ²⁻ , (RS) ₂ PO ₂ ⁻ , (RO) ₂ P(O)S ⁻

Biološki značajni s-metali

➤ U biološke značajne s-metale spadaju od alkalnih metala Na i K, i od zemnoalkalnih Ca i Mg.

Litijum

➤ Litijum nije neophodan za život, ali on ima primenu u obliku litijum-karbonata u terapiji **manijačnih depresija**, mada je još uvek nejasan mehanizam njegovog delovanja.

➤ Uspešnost lečenja zahteva primenu seruma ovog preparat u koncentraciji 0.8-1.2 mmol/L.

Natrijum i kalijum

➤ Natrijum (Na) je element relativno zastupljen u zemljinoj kori:

- halit (NaCl),
- čilska šalitra (NaNO₃),
- kriolit (Na₃AlF₆),
- boraks (Na₂B₄O₇·10H₂O).

➤ Vode okeana sadrže u proseku oko 2,6% NaCl ili oko 1,035% Na, što je oko 80% rastvornih materija u okeanima.

➤ Kalijuma (K) u zemljinoj kori ima oko 2,1%, što je veoma visoko učešće:

- ortoklas (K,Na)AlSi₃O₈,
- silvin (KCl),
- leucit (KAlSi₂O₄),
- muskovit (KAl₃Si₃O₁₀(OH,F)₂)

- Natrijum je glavni katjon ekstracelularne tečnosti.
- Ukupno u organizmu odraslog čoveka ima oko 100 g natrijuma.
- Njegova koncentracija u krvnoj plazmi iznosi od 135 do 145 mmol/dm³, što odgovara koncentraciji od oko 3.35 g/ dm³.
- U ćelijama, Na ima mnogo manje, oko 14 mmol/ dm³, što je 10 puta niža koncentracija u odnosu na ekstracelularnu tečnost.

- U organizmu odraslog čoveka ima oko 150 g kalijuma.
- K je **intracelularni jon** i neravnomerno je raspoređen u intra- i ekstracelularnoj tečnosti, pri čemu njegova koncentracija u intracelularnoj tečnosti iznosi od 130-157 mmol/dm³, a u ekstracelularnoj svega oko 5 mmol/dm³.
- Kako je koncentracija K u eritrocitima za oko 30 puta veća nego u serumu, najmanja hemoliza eritrocita dovodi do povećanja koncentracije kalijuma u serumu.
- Koncentracijski gradijent K između intra- i ekstra-celularne tečnosti održava se aktivnošću **natrijum-kalijum ATP-aze** (Na⁺ - K⁺ ATP-aze) koja aktivno transportuje K u ćelije.

Funkcije natrijuma:

- kao glavni katjon ekstracelularne tečnosti natrijum doprinosi održavanju i regulaciji osmotskog pritiska krvne plazme i drugih ekstracelularnih tečnosti,
- učestvuje u regulaciji acido-bazne ravnoteže kao aktivna komponenta bikarbonatnog i fosfatnog puferskog sistema,
- davalac je hlorida (u obliku NaCl) pri sintezi HCl želudačnog soka,
- ima značajnu ulogu u održavanju membranskog potencijala kao i u procesu razdraženja (ekscitacije) ćelijske membrane.

Funkcije kalijuma:

- kalijum utiče na mišićnu aktivnost naročito na **aktivnost srčanog mišića**. Antagonist je kalcijuma po efektu na srčanu frekvenciju,
- predstavlja glavni **neorganski pufer** ćelija gde ulazi u sastav fosfatnog puferskog sistema,
- aktivno reguliše **osmotski pritisak** u ćeliji kao glavni intracelularni katjon,
- određuje potencijal mirovanja i doprinosi nastanku **neuromišićne razdražljivosti**,
- neophodan je **kao aktivator nekih enzima**, posebno piruvat kinaze.

Natrijum i kalijum kao sastavni delovi aktivnog transporta kroz ćelijsku membranu

Aktivni transporteri mogu da se klasifikuju na:

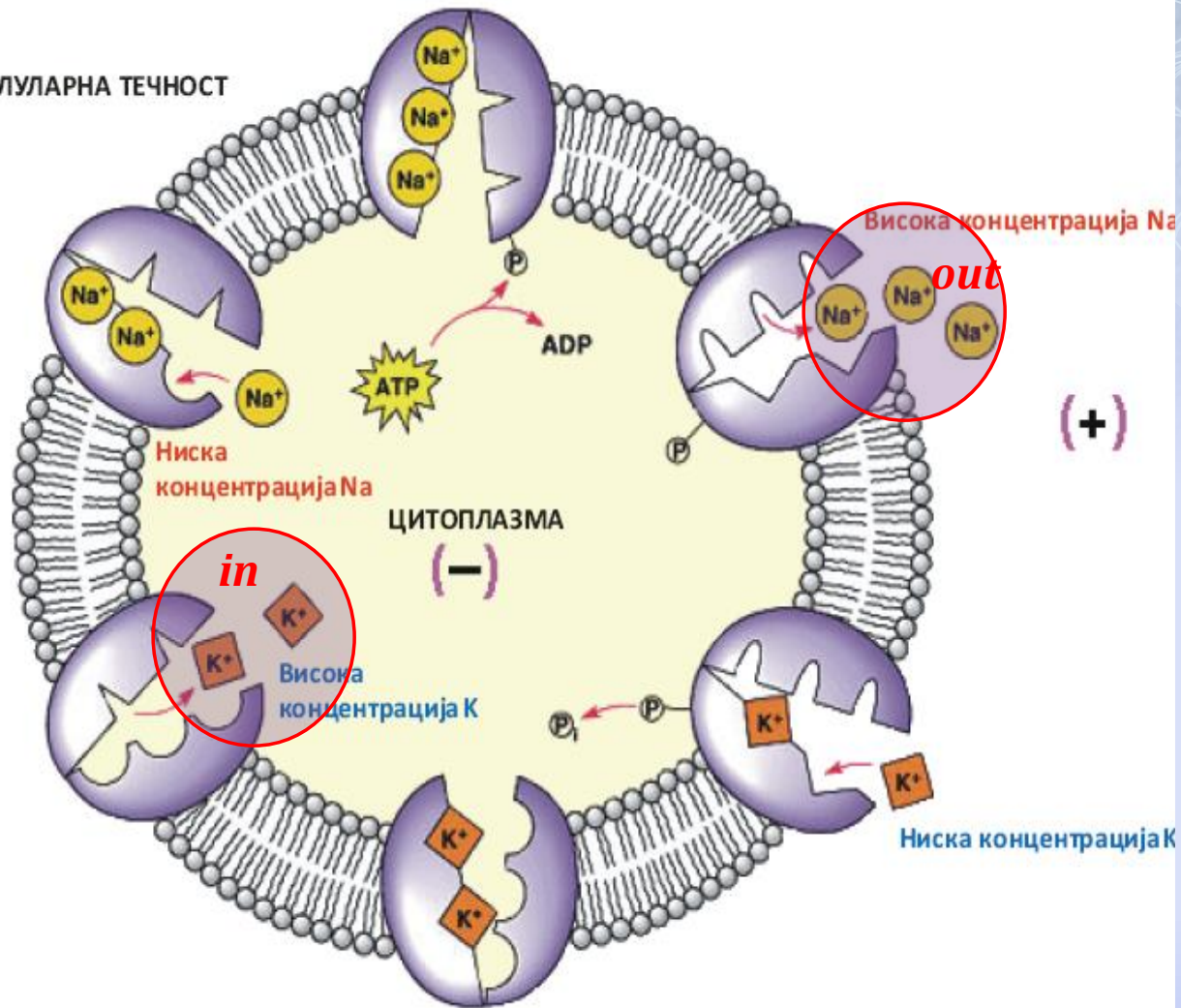
- 1) **Primarne transportere** koji zahtevaju direktan utrošak ATP-a,
- 2) **Sekundarne transportere** koji koriste transmembranski elektrohemijski gradijent Na^+ ; kod ovog tipa transporta metabolička energija u obliku ATP se ne koristi direktno za kretanje molekula kroz membranu, već za održavanje gradijenta Na^+ , koji omogućava kretanje molekula simport i antiport mehanizmom.

Primarni aktivan transport. *Translokacija Na⁺ i K⁺ (Na⁺ - K⁺ pumpa)*

Sve ćelije sisara sadrže Na⁺-K⁺ - antiport sistem koji koristi direktnu hidrolizu ATP-a za kretanje molekula, pa stoga spada u primaran aktivan transportni sistem. U ovom procesu istovremeno se dešavaju:

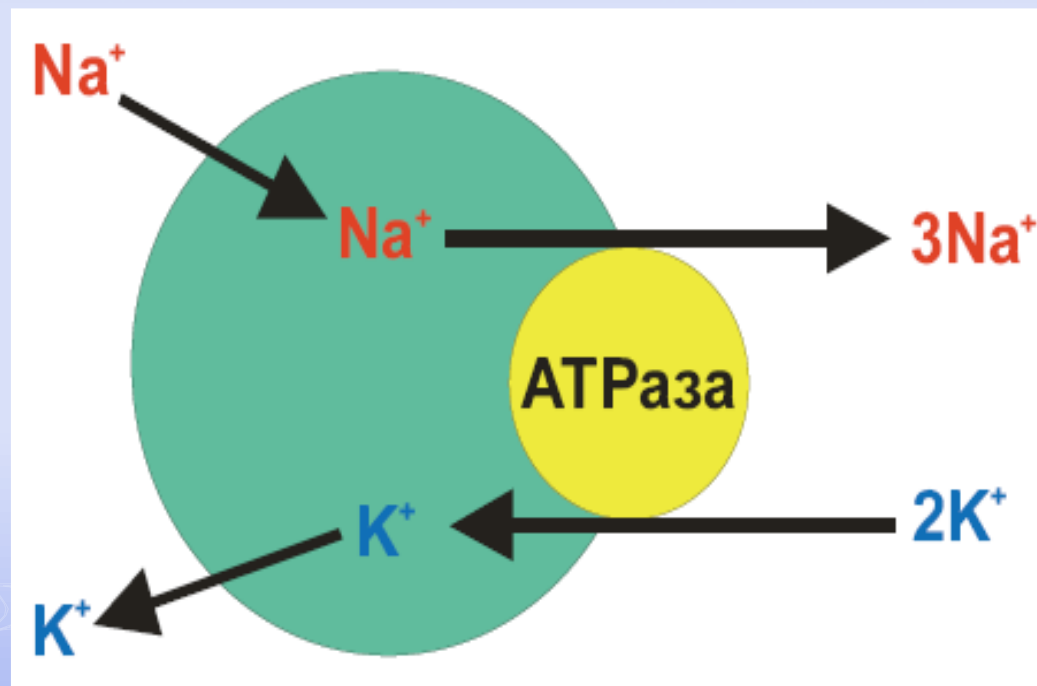
- hidroliza ATP-a uz pomoć enzima Na⁺, K⁺ ATP-aze, i
- prolazak jona Na⁺ i K⁺ kroz membranu nasuprot koncentracionom gradijentu, (Na⁺ izlazi iz ćelije, K⁺ ulazi u ćeliju), i uz pomoć proteina transportera koji se naziva i Na⁺ K⁺ pumpa

ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНА ТЕЧНОСТ



Šematski prikaz mehanizma aktivnog transporta

➤ Rezime ovog procesa bi bio da se u toku hidrolize jednog molekula ATP iz ćelije “*izbace*” 3 jona Na^+ a u ćeliju “*ubace*” 2 jona K^+ i u toku tog procesa enzim naizmenično *prelazi iz jednog konformacionog stanja u drugo*, koja se karakterišu različitim afinitetima za Na^+ i K^+ jone.

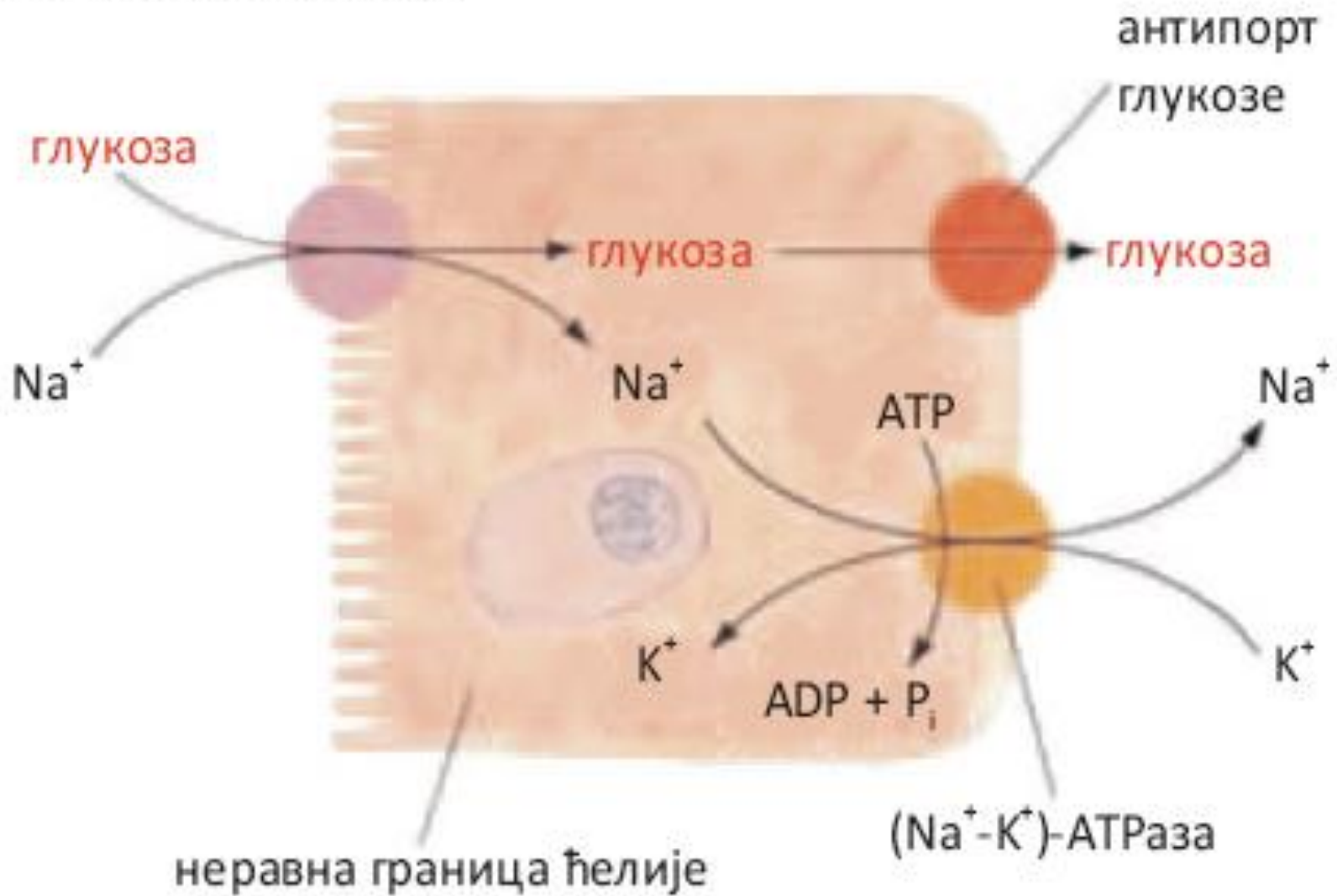


Sekundarni aktivan transport

➤ Sekundarni transportni sistemi kao izvor energije koriste elektrohemijski gradijent jona Na^+ , što predstavlja glavnu razliku sa primarnim aktivnim transportnim sistema koji koriste hidrolizu ATP kao izvor energije. *Sekundarnim transportom se prenose ugljeni hidrati, aminokiseline, hloridi i Ca^{2+} joni.*

➤ U ovom procesu nema direktnog utroška ATP, apsolutno je zavistan od transporta Na^+ i sa **svakim jonom Na^+ prenosi se jedan molekul druge supstance.** Na^+ i drugi molekuli prenose se simport ili antiport transportom u kome se Na^+ uvek prenosi u pravcu koncentracionog gradijenta, a drugi molekul može da se prenosi i nasuprot koncentracionom gradijentu.

Na⁺-глюкоза симпорт



Šematski prikaz simport transporta glukoze pomoću Na⁺

➤ Prema tome osnovna fiziološka funkcija Na^+ i K^+ jona je regulisanje razmene tečnosti u organizmu. Iako su jako slični po hemijskim svojstvima joni Na^+ i K^+ imaju različite “sudbine” u organizmu. Joni Na^+ se pretežno nalaze u vanćelijskoj tečnosti, dok se joni K^+ nalaze pretežno unutar ćelije. Različito ponašanje i uloga jona ovih metala u organizmu posledica je razlike u veličini ovih (hidratisanih) jona.

➤ Dnevne potrebe organizma za natrijumovim i kalijumovim solima obezbeđuju se uobičajenom normalnom ishranom: kuhinjska so, krompir, paradajz, banana, dinja, mlečni i mesni proizvodi proizvodi, jaja, hleb i dr.

POREMEĆAJI METABOLIZMA Na

Hiponatrijemija.

- velikih gubitaka gastrointestinalne tečnosti kod obimnih povraćanja, kada je gubitak Na praćen gubitkom tečnosti u većoj ili manjoj meri.
- zbog insuficijencije kore nadbubrežne žlezde i neadekvatnog lučenja aldosterona.

Hipernatrijemija.

- Ređa od hiponatrijemije
- Oštećenja bubrega praćenja većim gubitkom vode nego Na
- kod hiperaldosteronizma
- hiperadrenokorticism, tzv. Cushing-ov sindrom.

POREMEĆAJI METABOLIZMA K

Hipokalijemija.

- Gubitak K iz organizma zbog određenih bolesti digestivnog trakta ili bubrega
- Terapija diureticima i insulinom

Hiperkalijemija.

- Povećano uniošenje u organizam – transfuzija krvi
- Addison-ova bolest
- Intenzivni katabolizam
- Sistemska acidoza.