



Univerzitet u Nišu
Prirodno-matematički fakultet
Departman za hemiju
Katedra za neorgansku hemiju



Hemija prelaznih metala sa koordinacionom hemijom

Školska: 2018/2019. godina

Prof. dr Nenad S. Krstić

K10_P12

KOMPLEKSNA JEDINJENJA d-METALA U BIOLOŠKIM SISTEMIMA

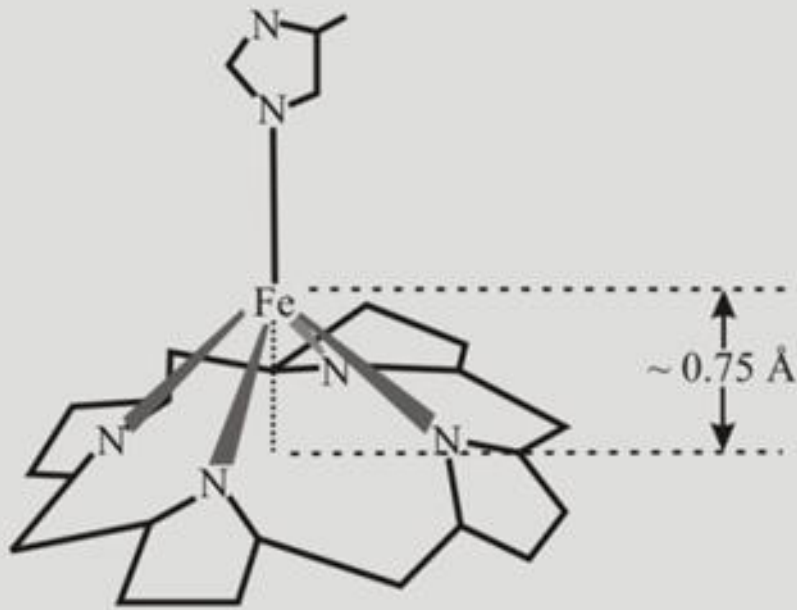
Prosečan sadržaj i uloga d-metala u organism računato na masu odraslog čoveka od 70 kg

Element	Sadržaj	Funkcija
Fe	4 g	transport kiseonika, transport elektrona, kataliza oksido-redukcionih reakcija idr.
Zn	3 g	kofaktor hidrolaza i enzima koji učestvuju u transkripciji RNK i DNK
Cu	0,10 - 0,15 g	transport kiseonika, transport elektrona, kataliza oksido-redukcionih reakcija
Co	1 mg	metilovanje, demetilacija....
Mo	< 1 mg	kataliza oksido-redukcionih reakcija, ksantin oksidaze, sulfid oksidaze, DMSO reduktaze
Mn	10 - 20 mg	kofaktor enzima katalaze i u metabolizmu ugljenih hidrata
V	<< 1 mg	katalizuje oksidaciju hlorida
Ni	<< 1 mg	katalizuje hidrolizu uree

BIOLOŠKI ZNAČAJ GVOŽĐA

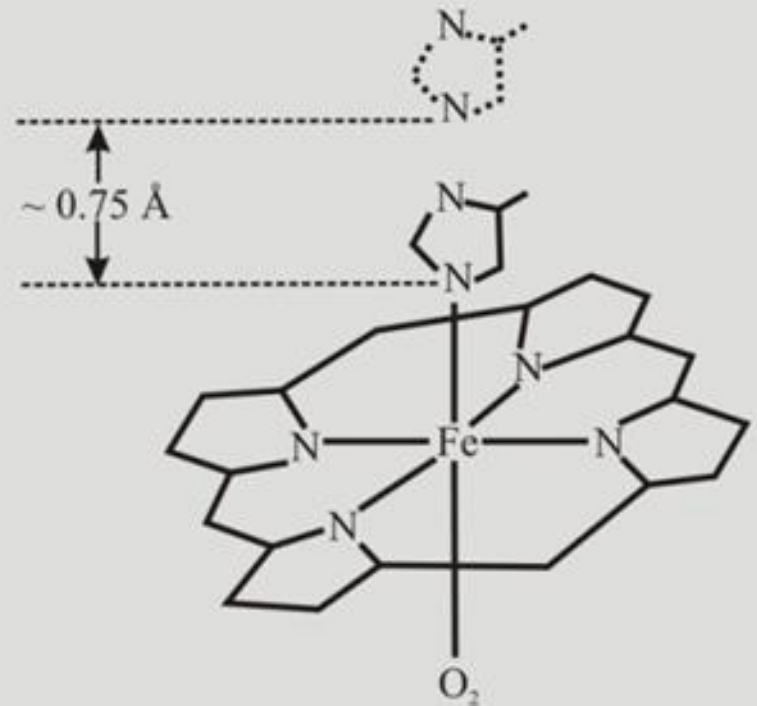
- u živom svetu najrasprostranjeniji *d* metal
- U organizmu odraslog čoveka ima u proseku 4-6 g gvožđa
- unosi se hranom biljnog (mahunasto povrće) i životinjskog porekla (iznutrice) u obliku gvožđa Fe^{3+}
- U procesu varenja hrane, gvožđe se redukuje do Fe^{2+} jona koji se resorbuje i preko krvi transportuje kao Fe^{3+} do mitohondrija gde se vezuje za belančevine apotransferin i apoferritin.
- Ovi proteini vezivanjem Fe^{3+} - jona postaju transferin, odnosno ferritin i prenose ga do koštane srži, jetre i slezine.
- U ćelijama koštane srži gvožđe se koristi za biosintezu hemoglobina.

- transport kiseonika od pluća do svih perifernih tkiva i u suprotnom smeru za transport CO_2 do pluća. HEMOGLOBIN



a)

deoksihemoglobin



b)

oksihemoglobin

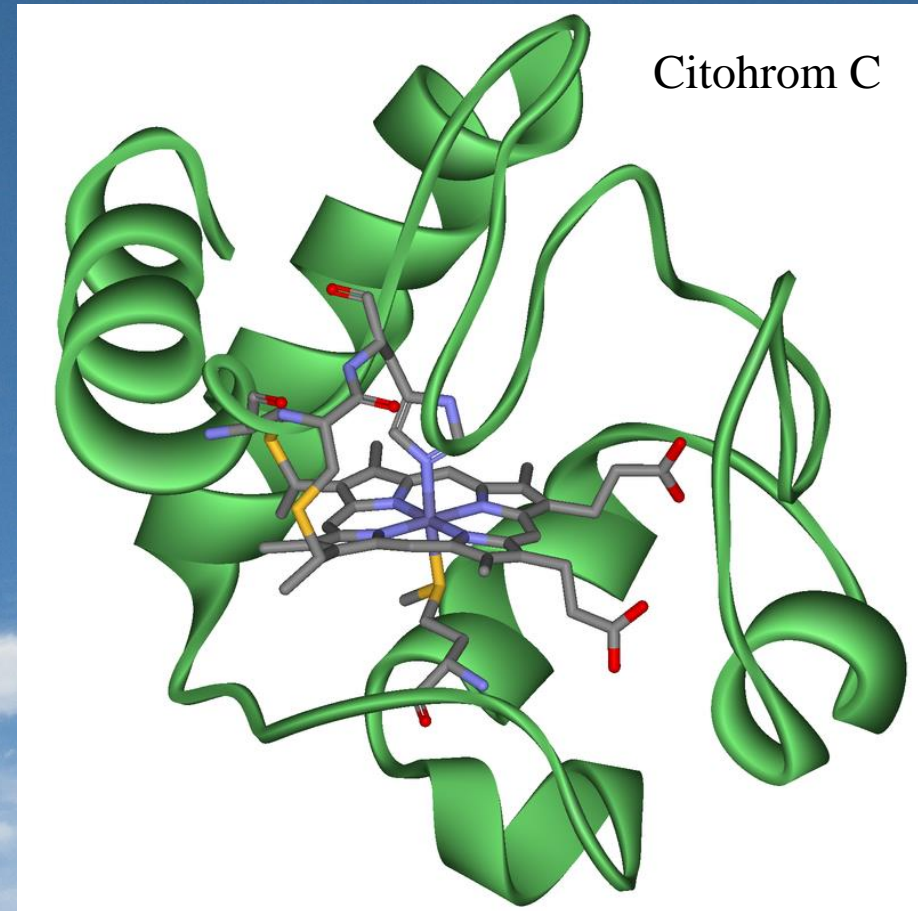
transport kiseonika hemoglobinom



- Struktura fragmenta Fe - O₂ je relativno složena.
- U deoksihemoglobinu gvožđe je u visokospinskom stanju i jedan elektron se nalazi na d_{x²-y²} podnivou.
- Usmerenost d_{x²-y²} orbitale u pravcu N atoma iz porfirina dovodi do povećanja radijusa Fe u tom pravcu i povećanog odbijanja elektrona Fe - N (porfirina), pa jon gvožđa izlazi iz ravni porfirinskog prstena i formira se kvadratno piramidalna struktura za sistem Fe - N atomi iz porfirina i N - histidina.
- Pripajanjem molekula O₂ u *trans*-položaj u odnosu na N-atom iz imidazolovog prstena histidina, gvožđe prelazi u niskospinsko stanje (dijamagnetni oblik), nivo postaje slobodan, smanjuje se odbijanje elektrona Fe sa atomima azota iz porfirina i gvožđe se onda smešta u centar planarnog porfirinskog sistema i gradi kompleks Fe oktaedarske koordinacije

➤ Citohromi su pronađeni i u biljnom, i u životinjskom svetu i imaju ulogu prenosioaca elektrona.

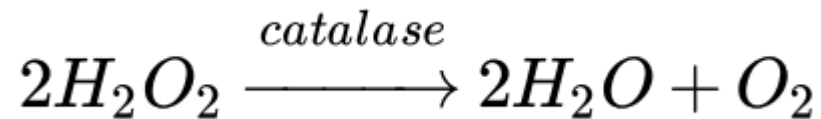
➤ U citohromu je atom Fe koordiniran sa N-atomom imidazolovog prstena histidina, sa jedne strane porfirinskog sistema, a sa druge strane sa S-atomom metionina pa ne postoji mogućnost prenosa kiseonika i protein je samo nosač elektrona. Ako je gvožđe u citohromu pentakoordinisano, onda može da veže O_2 ili H_2O_2 i da ih redukuje.



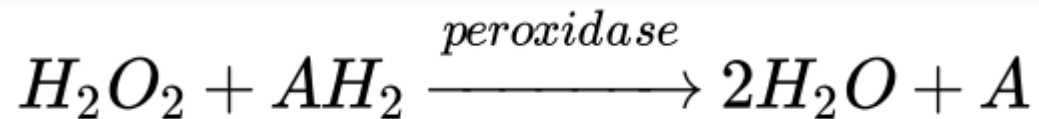
<https://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome>

Peroksidaze i katalaze

- *Peroksidaze* katalizuju oksidaciju velikog broja supstanci peroksidima (uglavnom H_2O_2),



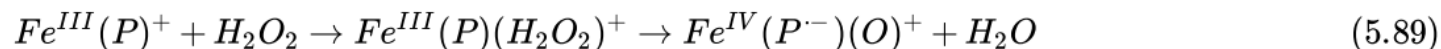
- *katalaze* razlaganje H_2O_2 (i nekih drugih peroksida) na O_2 i H_2O .



- Peroksidaze i katalaze sadrže visokospinsku hem-grupu gvožđa povezanu sa azotom histidina. Šesto koordinaciono mesto u koordinacionoj sferi gvožđa zauzima molekul vode u neaktivnom enzimu.

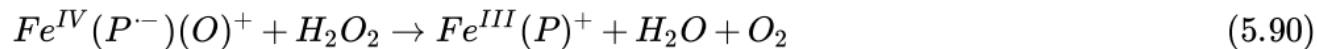
MECHANISM

The accepted mechanisms for catalase and peroxidase are described in Reactions (5.89) to (5.94).



Compound I (5)

catalase:

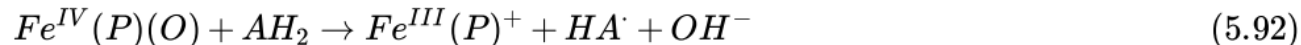


Compound I (6)

peroxidase:



Compound I *Compound II* (7)



Compound II (8)

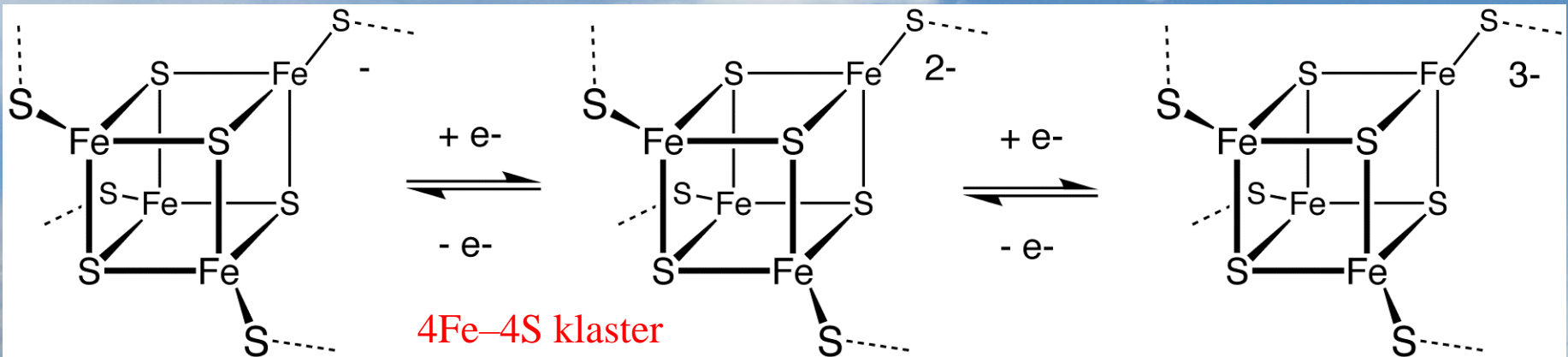
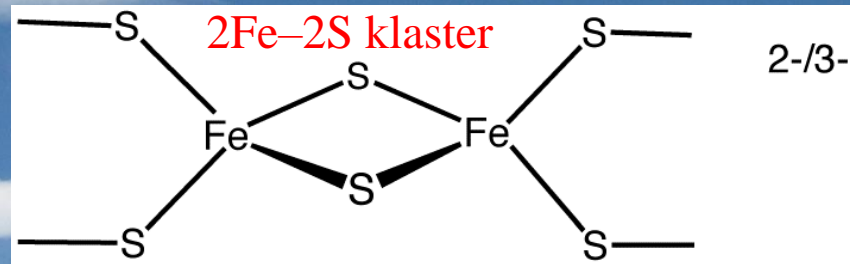


or



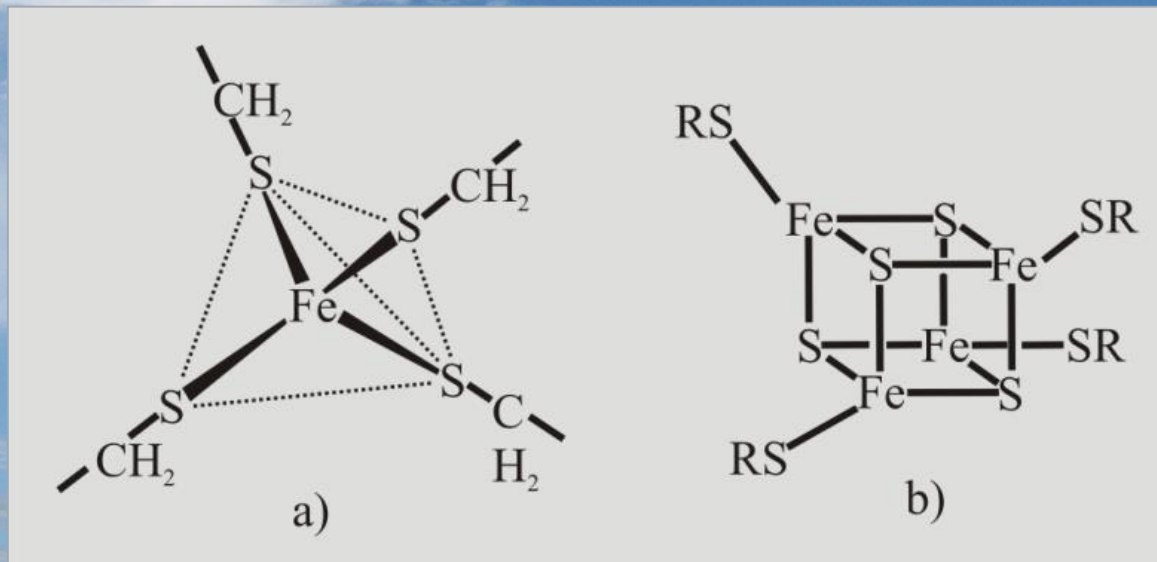
Gvožđe-sumporni proteini

- Nađeni su kod aerobnih i anaerobnih bakterija, algi i gljiva zatim u višim biljkama pa i kod nekih sisara.
- Aktivni centar u ovim proteinima je Fe^{3+} -jon koji sa atomima sumpora u prvoj koordinacionoj sferi formira komplekse različite geometrijske strukture (tetraedarske, kubne sa jednim ili većim brojem metala).



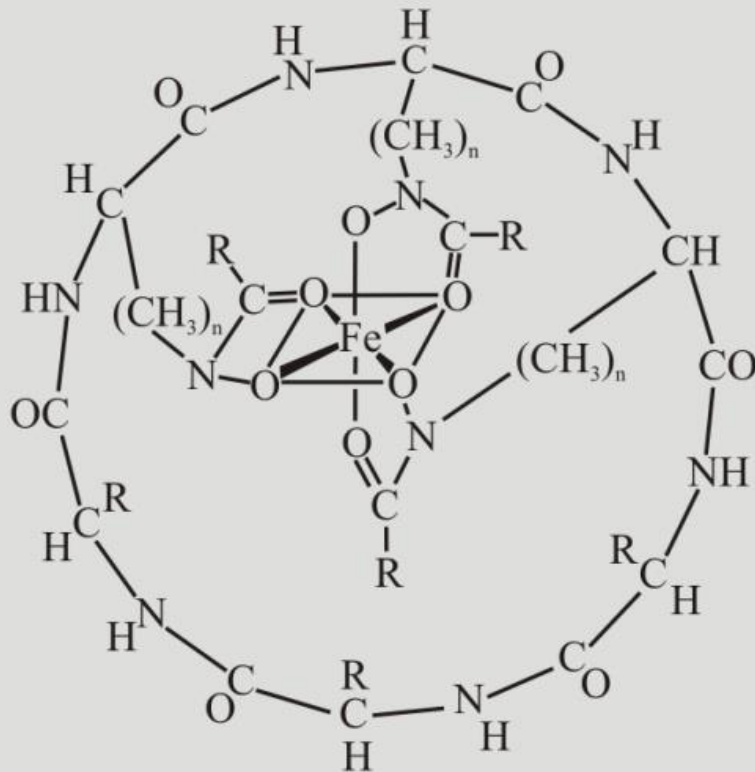
Rubredoksini i Feredoksini

- **Rubredoksini** su pronađeni kod anaerobnih bakterija i smatra se da učestvuju u oksido-redukcionim procesima.
- **Feredoksini** su relativno mali proteini (6000-12000) koji sadrži Fe–S redoks centre koji su okruženi atomima sumpora iz cisteina.
- Razlikuju se od rubredoksina po tome što su ovde redoks centri klasteri dva, tri ili četiri atoma Fe sa atomima S (tzv. neorganski sumpor). Svaki od atoma Fe je okružen sa 4 atoma sumpora (3 "neorganska" i jednim cisteinskim) i oni formiraju tetraedarsku strukturu

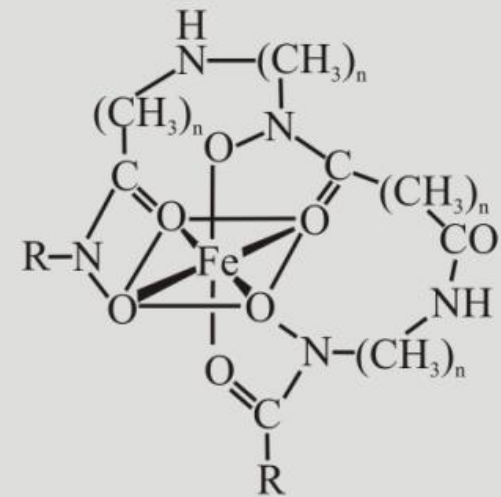


Proteini za transport i čuvanje gvožđa

- U organizmu čoveka i nekih viših životinja Fe se čuva u obliku *feritina* i *hemosiderina* koji su uskladišteni u slezini, jetri i koštanoj srži.
- Supstance pomoću kojih se transportuje gvožđe su *transferin*, *ferihrom* i *ferioksamini*.



a) ferihrom



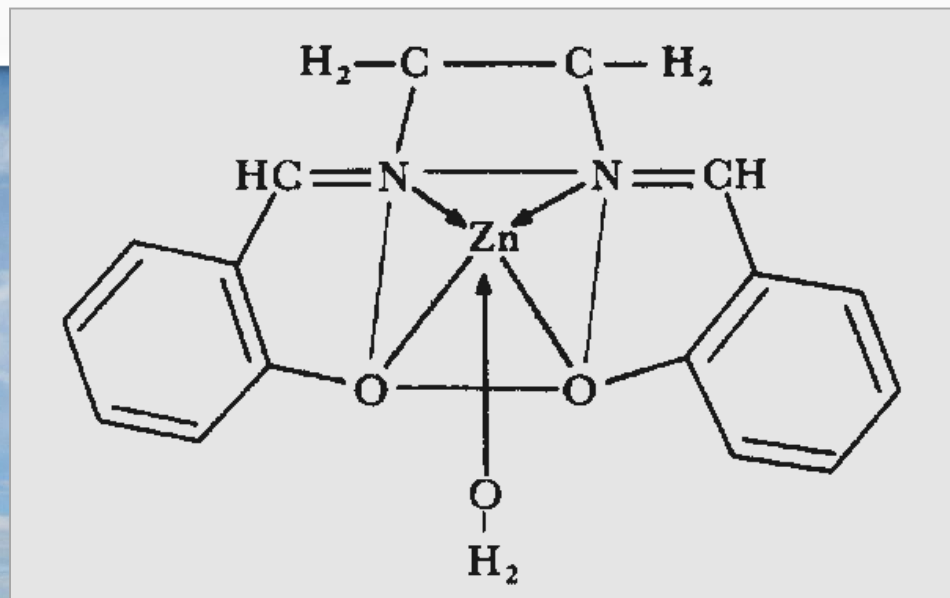
b) ferioksamini

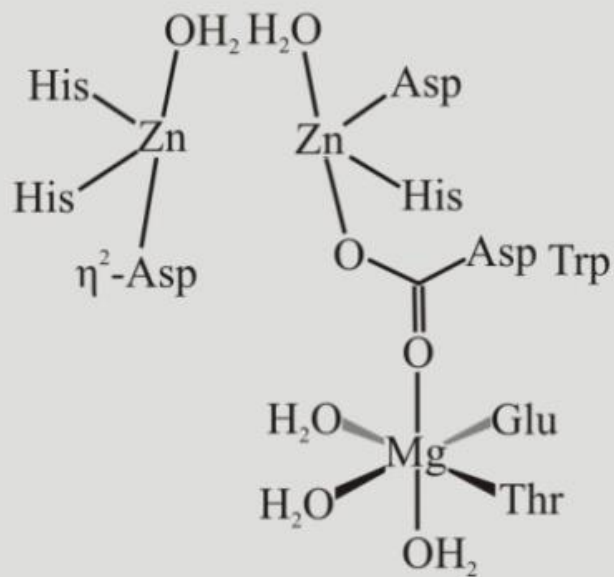
BIOLOŠKI ZNAČAJ CINKA

- Cink je biometal neophodan za razvoj i rast sisara, a u ljudskom organizmu oko 2 do 3 grama ovog metala sadržano je u strukturi više od dvadeset metaloenzima

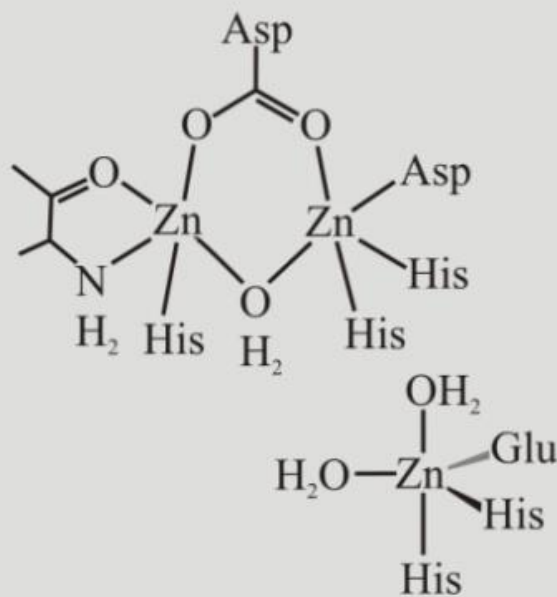
Enzim	Reakcija koju katalizuje
karbanhidraza	$\text{CO}_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ <p>reverzibilna hidratacija CO_2</p>
alkoholdehidrogenaza	$\text{R} - \text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{R} - \text{CHO}$
Cu-Zn superoksid dismutaza	disproporcionisanje O_2^- do H_2O_2 i O_2
dipeptidaza	hidroliza dipeptida
karboksipeptidaza	hidroliza peptidne veze na C-terminalnom kraju peptida
aminopeptidaza	hidroliza peptidne veze na N-terminalnom kraju peptida
alkalna fosfataza	hidroliza fosfatnih estara u baznoj sredini

- Odgovarajuće funkcije cink ostvaruje svojom sposobnošću da se ponaša kao *Lewis*-ova kiselina, tj. dobar akceptor elektrona tako da formira komplekse vezivanjem sa karboksilnim, sulfhidrilnim, amino, fosfatnim grupama i imidazolovim strukturama aminokiselina, proteina i različitih biomolekula.
- Njegova elektronska konfiguracija sa d^{10} elektrona u poslednjem energetskom nivou omogućuje formiranje kompleksa sa koordinacionim brojem 4 na koje jačina ligandnog polja ne utiče.
- Zn(II)-jon u tim sistemima ne učestvuje u redoks procesima u fiziološkim uslovima. Vezu sa bioligandima ostvaruje preko N- i O- donor atoma amino kiselina iz proteina glutaminske, asparaginske kiseline i histidina najčešće

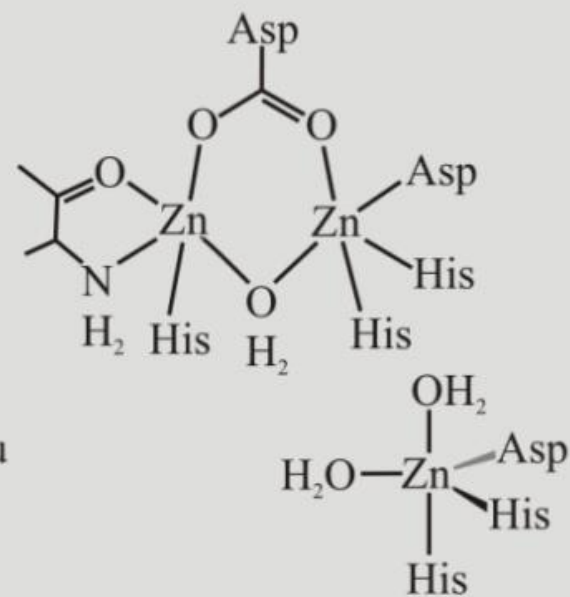




a)



b)



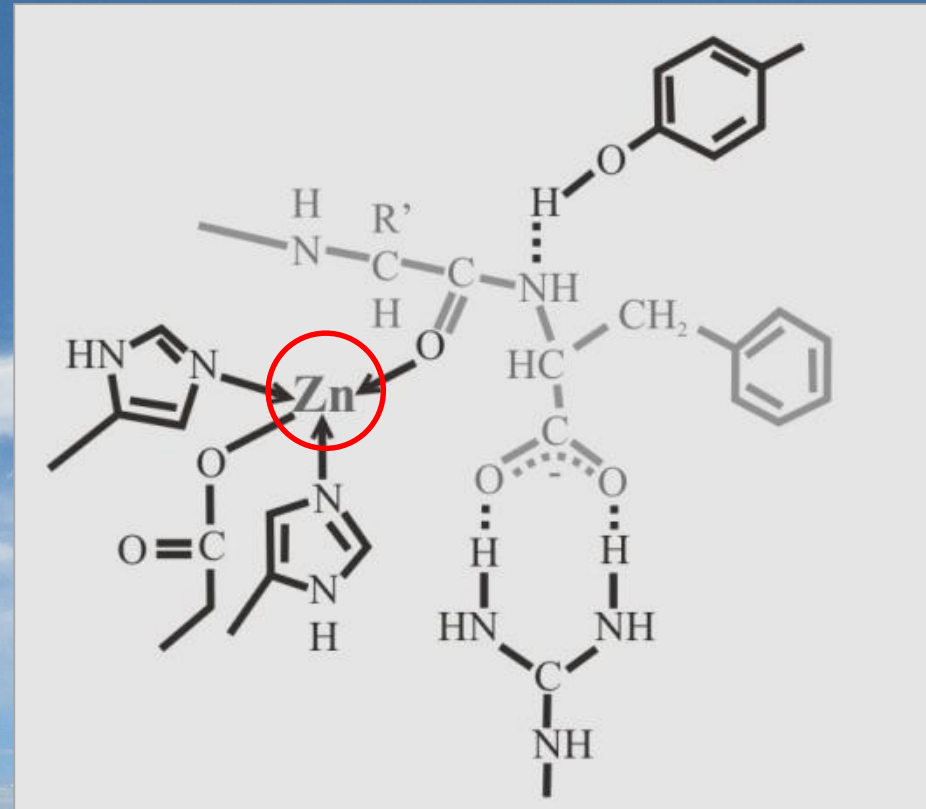
c)

Prva kordinaciona sfera Zn u enzimima: alkalna fosfataza (a), fosfolipaza c (b) i nekleaza P1 (c)

Primer 1.

Zn u enzimu karboksipeptidazi.

- Enzim karboksipeptidaza katalizuje hidrolizu peptidne veze na karboksilnom kraju polipeptidnog niza, a ima poseban afinitet prema supstratima koji u bočnom nizu imaju R-ostatak aromatičnih aminokiselina (fenilalanina i tirozina).
- Jon Zn^{2+} u fermentu se nalazi u deformisanoj tetraedarskoj koordinaciji okružen sa dva N-atoma iz histidina, sa jednim O-donor atomom karboksilne grupe glutaminske kiseline i jednim molekulom H_2O .
- Vezivanje supstrata ide verovatno po šemi prikazanoj na slici

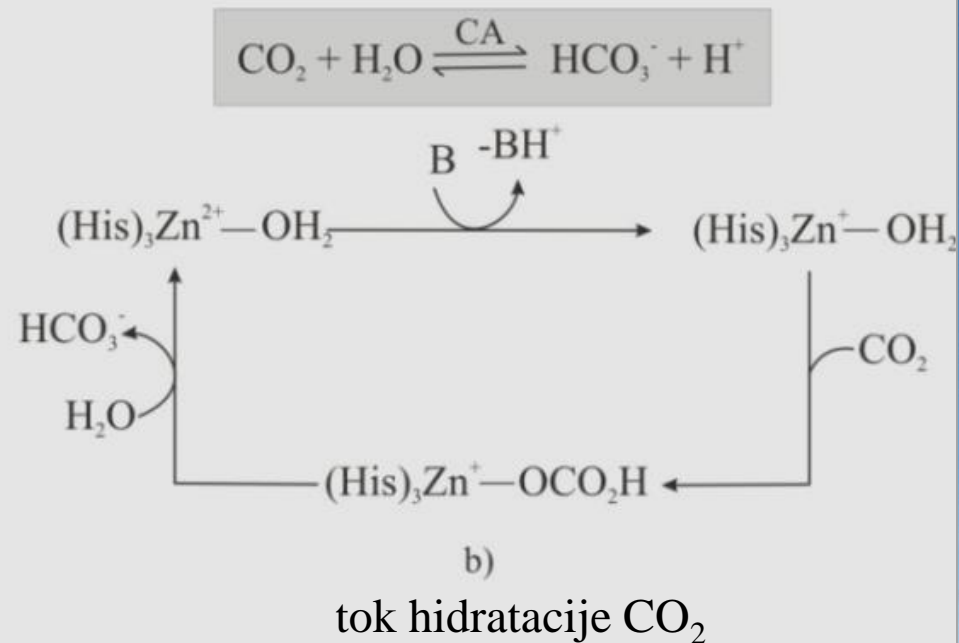
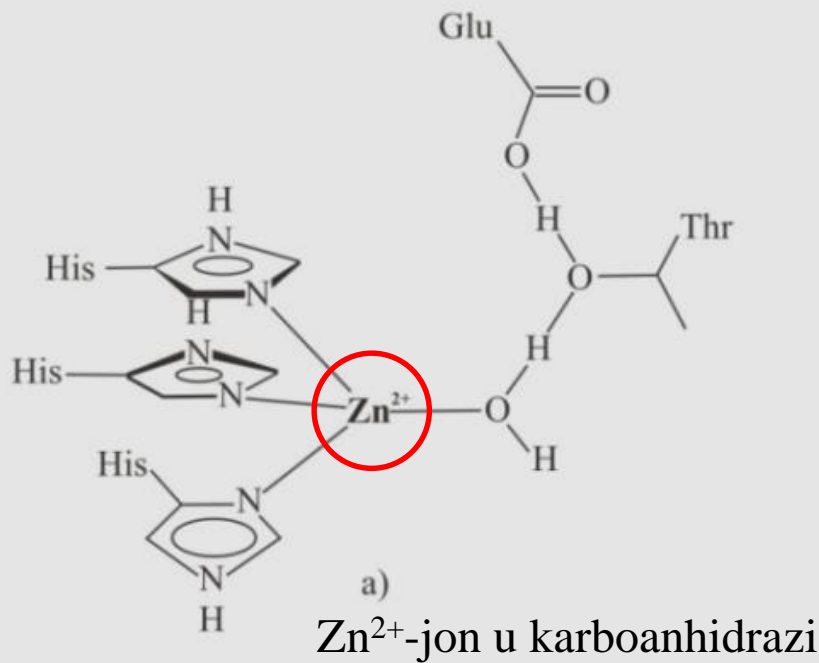


- Hidrolizom se raskida veza $\text{Zn}-\text{O}=\text{C}$ i na tom mestu se vezuje voda koja tako ulazi u koordinacionu sferu cinka kao četvrti ligand.
- Razaranjem peptidne veze nastaje anhidrid koji brzo vezuje vodu i tako oslobađa aktivni centar za vezivanje sledećeg molekula supstrata i ceo ciklus se ponavlja.
- Zamenom cinka kobaltom katalitička aktivnost enzima se povećava, dok Mn, Ni i Fe istu smanjuju, a zamenom sa Cd, Hg, Pb i Cu potpuno prestaje katalitička aktivnost.

Primer 2.

Zn u enzimu karboanhidrazi.

- Karboanhidraza se nalazi u crvenim krvnim zrcima i katalitički deluje na reverzibilnu hidrataciju CO_2 .
- Aktivni centar ovog enzima, Zn^{2+} -jon, u deformisanoj Td-koordinaciji, vezan je za protein preko tri atoma N iz imidazolovih prstena histidinskih ostataka, a četvrto mesto u koordinacionoj sferi metala zauzima voda



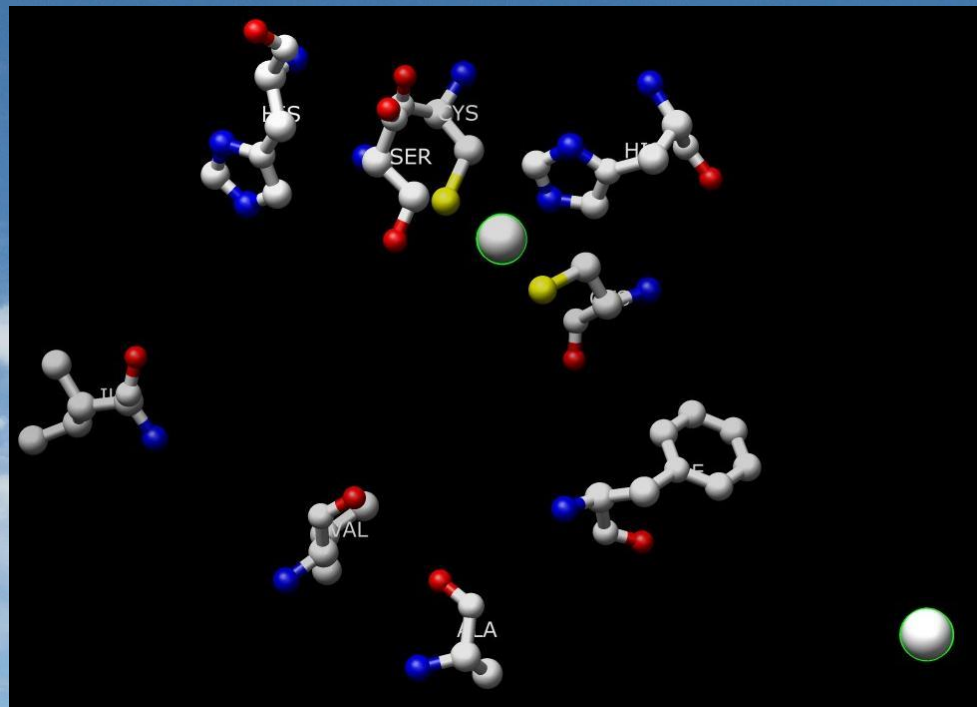
Primer 3.

Zn u enzimu alkoholdehidrogenazi (ADH).

Ovaj enzim katalizuje oksidaciju primarnih i sekundarnih alkohola, prenosi hidrid jon (H^-) sa alkohola na NAD^+ :

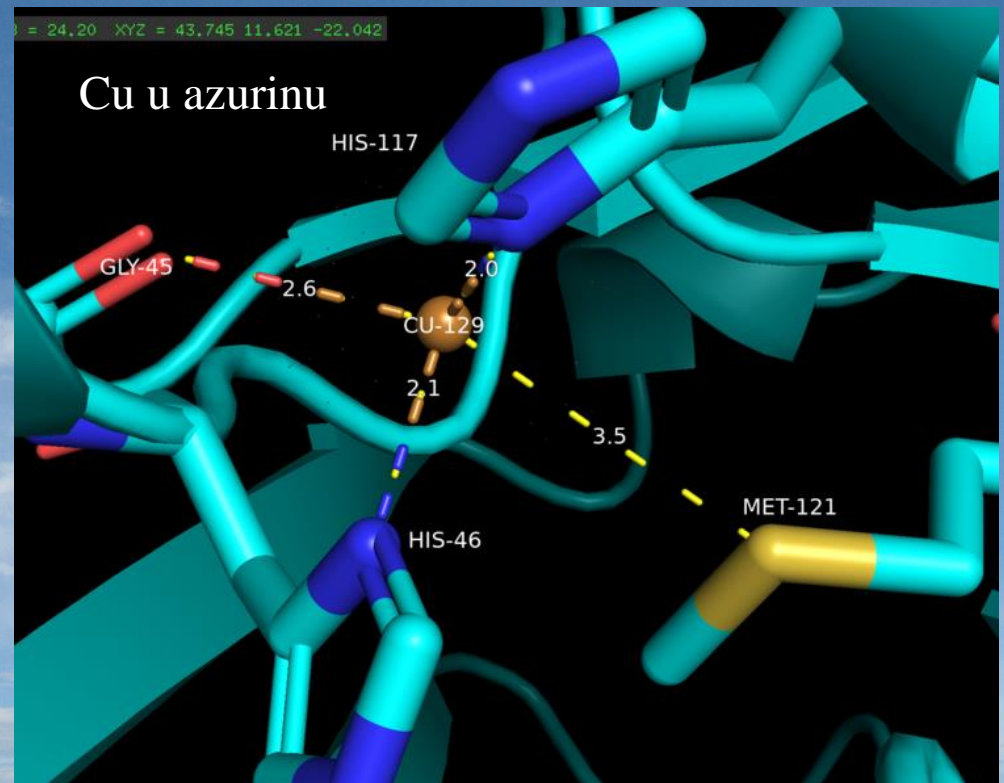
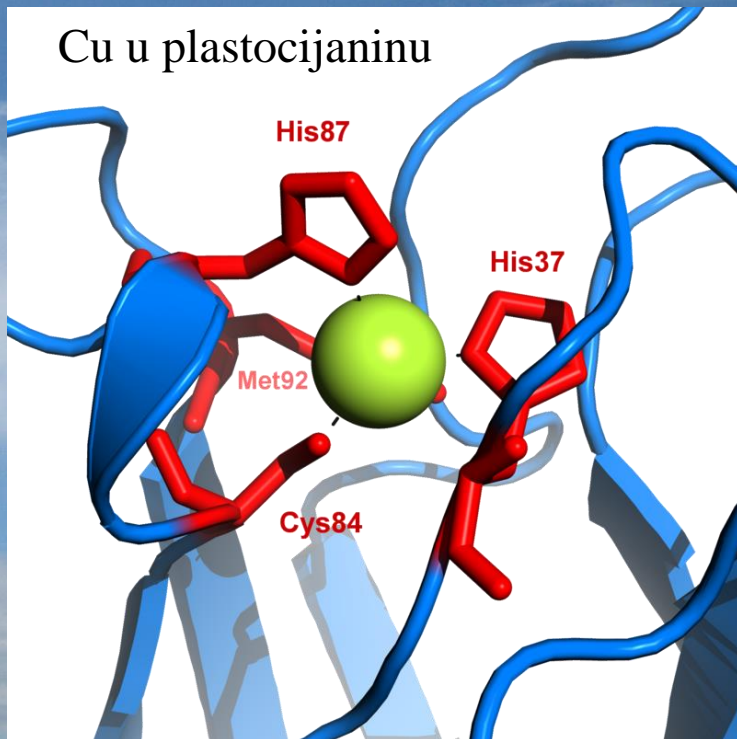


Cink je u enzimu okružen u T_d koordinaciji S-atomima iz cisteina, N-atomom histidina i kiseonikom iz H_2O , preko kog se koordinaciono reverzibilno vezuje alkohol.



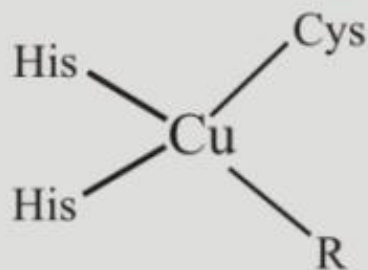
BIOLOŠKI ZNAČAJ BAKRA

- Bakar je aktivni centar brojnih metaloenzima, i to:
- 1) u enzimima za transport elektrona (azurin, plastocijanin),
 - 2) u enzimima koji učestvuju u procesima oksigenacije (tirozinaza, askorbat oksidaza, fenolaza),
 - 3) u enzimima za transport kiseonika (hemocijanin).



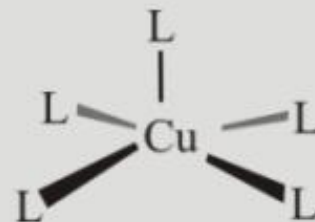
- Raznovrsna uloga ovog biometala u živim organizmima vezana je, s jedne strane, za njegovu polivalentnost, a s druge za sklonost njegovih jona da grade kompleksna jedinjenja. Cu(I)-jon se dobro vezuje sa ligandima preko -SH grupa i N- atoma imidazolovog prstena histidina iz proteina.
- Jon Cu(II) ima veliki afinitet za kvadratno-planarnu koordinaciju Cu–N sa azotom iz -NH₂ grupa amino kiselina, proteina, RNK i DNK.

- U enzimskim sistemima bakar može biti prisutan u deformisanoj Td koordinaciji preko N- i S-donor atoma biomolekula (**Tip I**), u trigonalno bipiramidalnoj koordinaciji (**Tip II**) i kao binuklearni centar Cu(II) jona sa koordinacionim brojem 5 i kiseonikom kao most ligandom (**Tip III**)
- Ova klasifikacija je izvršena prema spektroskopskim podacima.



R = Met (azurin, plastocijanin)
= N- ili O- donor (stelacijanin)

Tip I



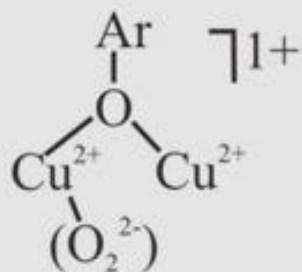
L= O, N donor atomi
liganda

Tip II

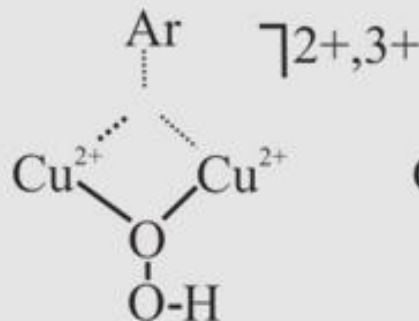


Tip III

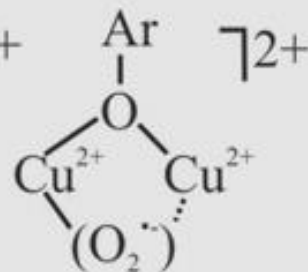
➤ Bakar može da veže kiseonik, zatim peroksidni jon (O_2^{2-}) kao monodentatni i bidentatni ligand, potom superoksidni jon (O_2^-), hidroperoksidni (HO_2^-), što je detektovano u različitim fazama katalitičke aktivnosti određenih enzima.



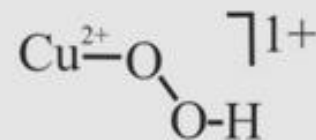
perokso



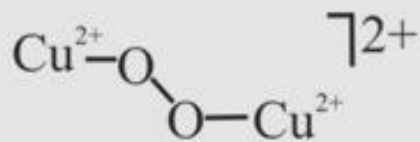
hidroperokso



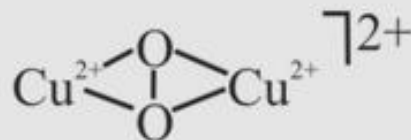
superokso



η^1 -hidroperokso



μ -1,2-perokso

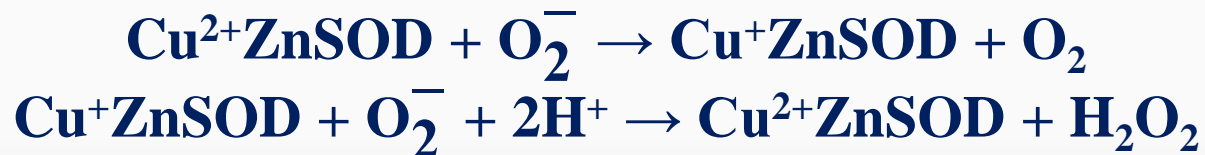
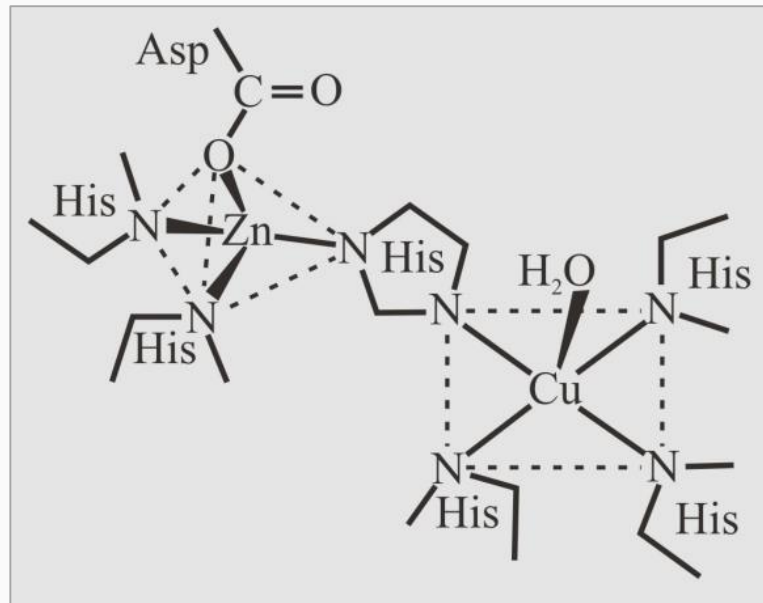


μ - $\eta^2:\eta^2$ -perokso

Primer 1.

Cu u enzimu superoksiddizmutazi (SOD).

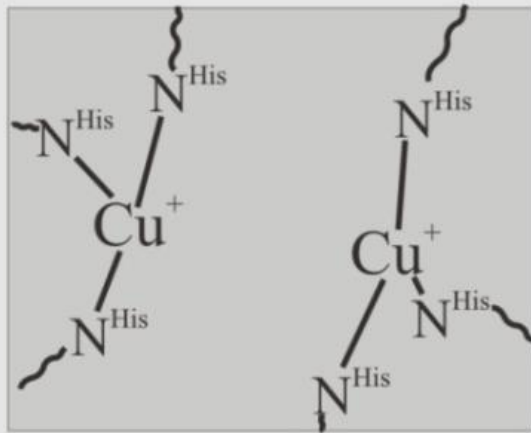
- Disproporcionisanje superoksidnog jona koji nastaje u toku redoks procesa u organizmu. Inače superoksidni anjon nastaje u procesima koji su katalizovani brojnim enzimima.
- Superoksiddizmutaza smanjuje nivo superoksida tako što katalizuje reakciju transformacije superoksidnog jona do molekuskog kiseonika i vodonikperoksida (O_2^- do O_2 i H_2O_2).



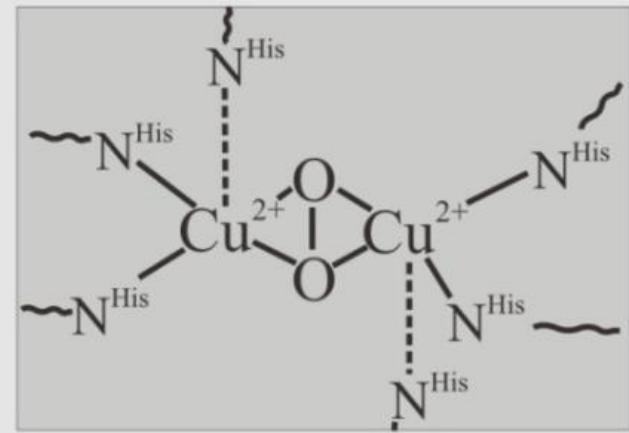
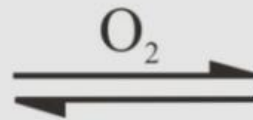
Primer 2.

Prenos kiseonika preko hemicijanina.

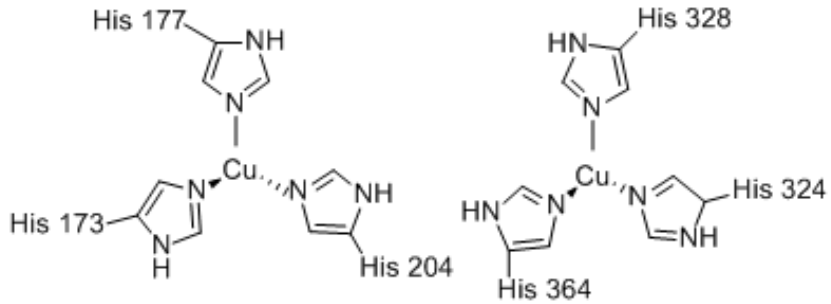
- hem protein bakar(I) jona koji se nalazi u krvi nekih beskičmenjaka gde funkcioniše kao prenosilac kiseonika.
- Aktivni centar se sastoji iz dve jedinice Cu vezane sa azotom imidazolovog prstena histidina koje zajedno vezuju molekul O₂.
- Vezivanjem kiseonika bezbojan deoksi centar Cu(I) - Cu(I) prelazi u sistem sa peroksidnim mostom plave boje:



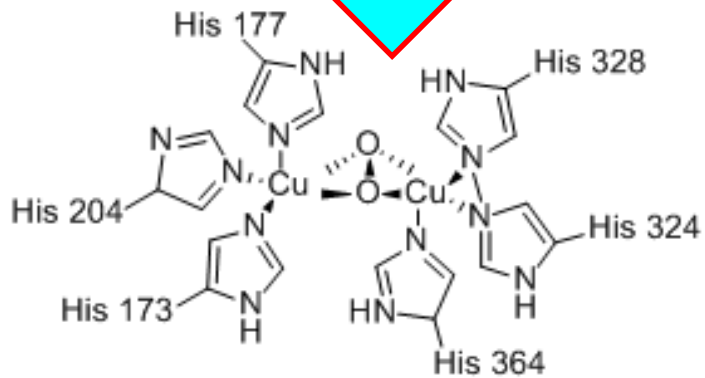
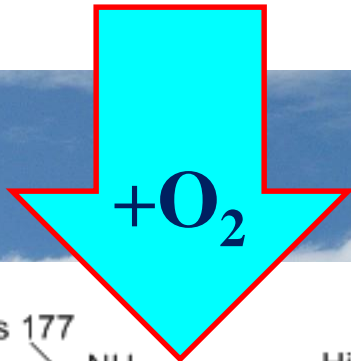
deoksi-hemocijanin



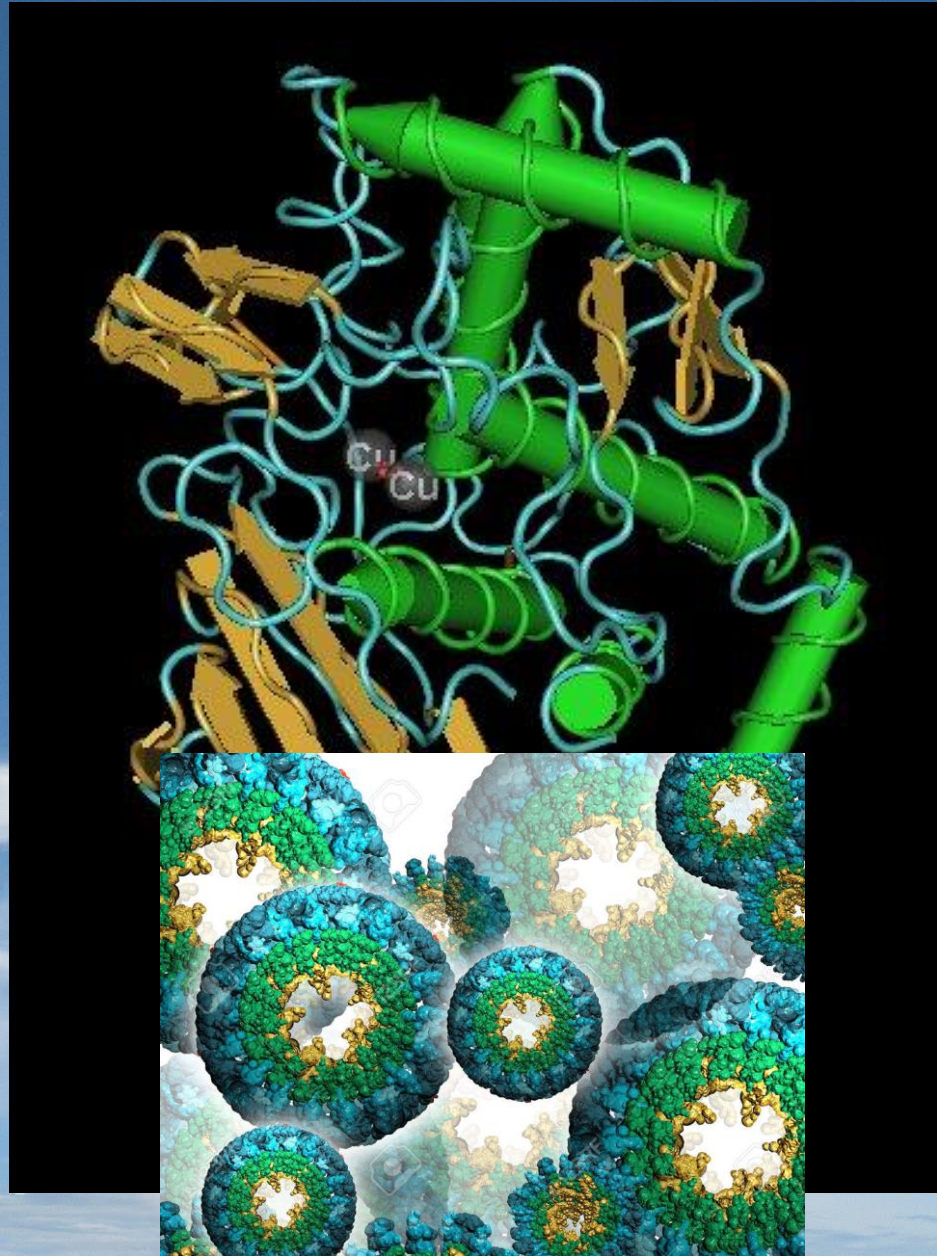
oksi-hemocijanin



Deoxyhemocyanin



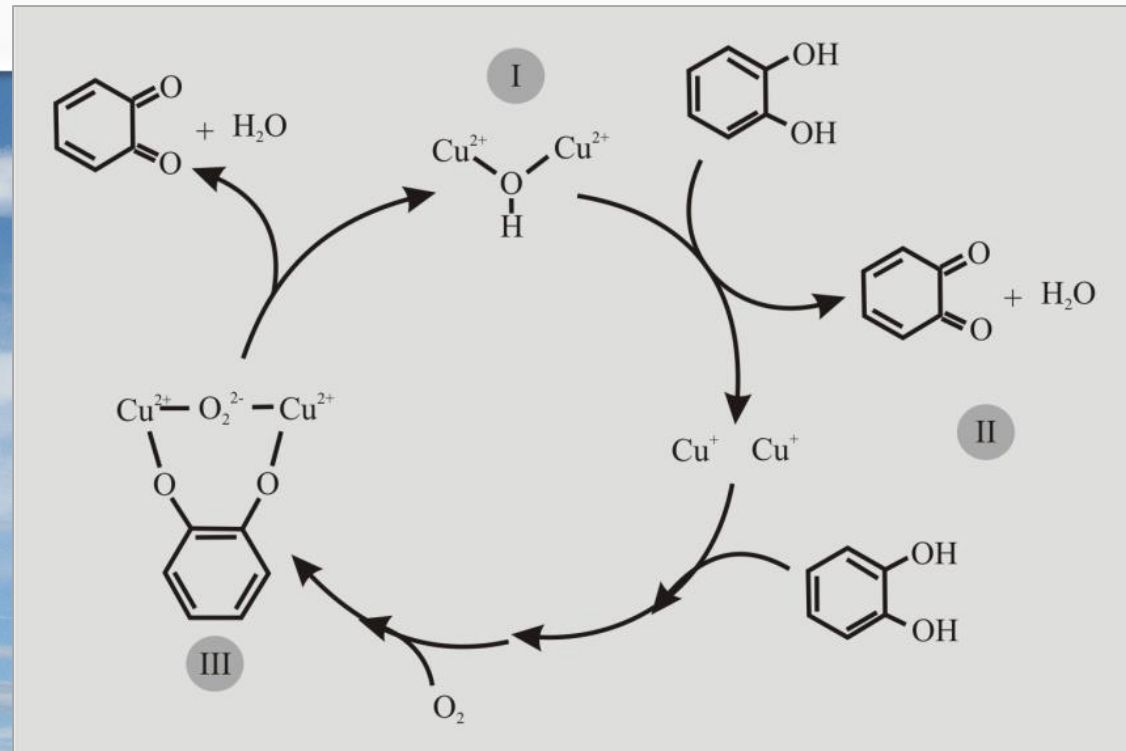
Oxyhemocyanin



Primer 3.

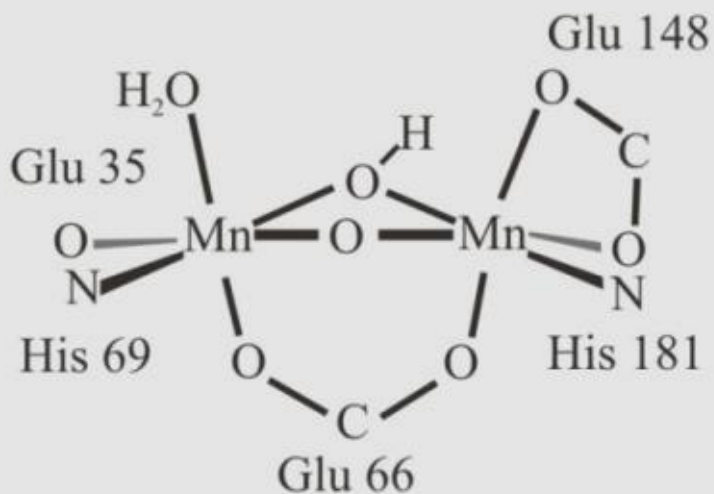
Učešće kateholoksidaze u oksidaciji katehola.

- Katehol oksidaze i tirozinaze pripadaju tipu III Cu-enzima koji poseduju dinuklearne centre.
- Katehol oksidaze katalizuju oksidaciju dva molekula katehola do dva molekula odgovarajućeg diketona, uz redukciju molekula kiseonika do molekula vode.
- Pojednostavljena šema reakcionog mehanizma kateholoksidaze je prikazana na slici

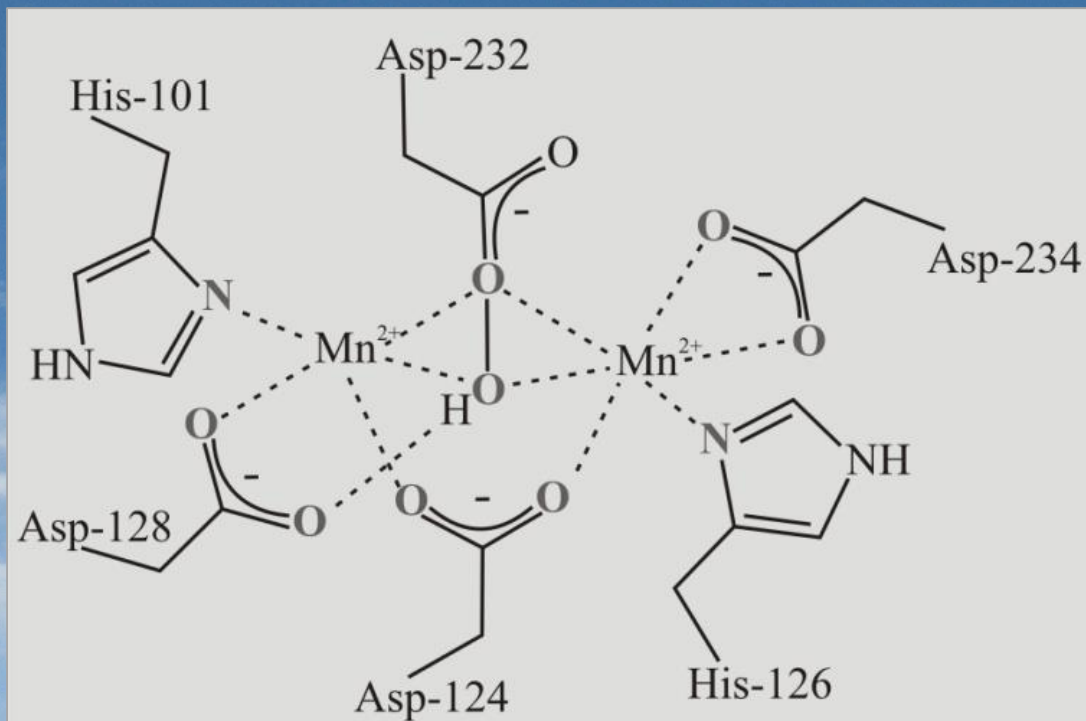


BIOLOŠKI ZNAČAJ MANGANA

- Mn ima nezamenljivu ulogu u detoksikaciji od kiseoničnih slobodnih radikala kao kofaktor za katalazu (katalizuje disproporcionisanje H_2O_2 do O_2 i H_2O), peroksidazu i superoksiddizmutazu.



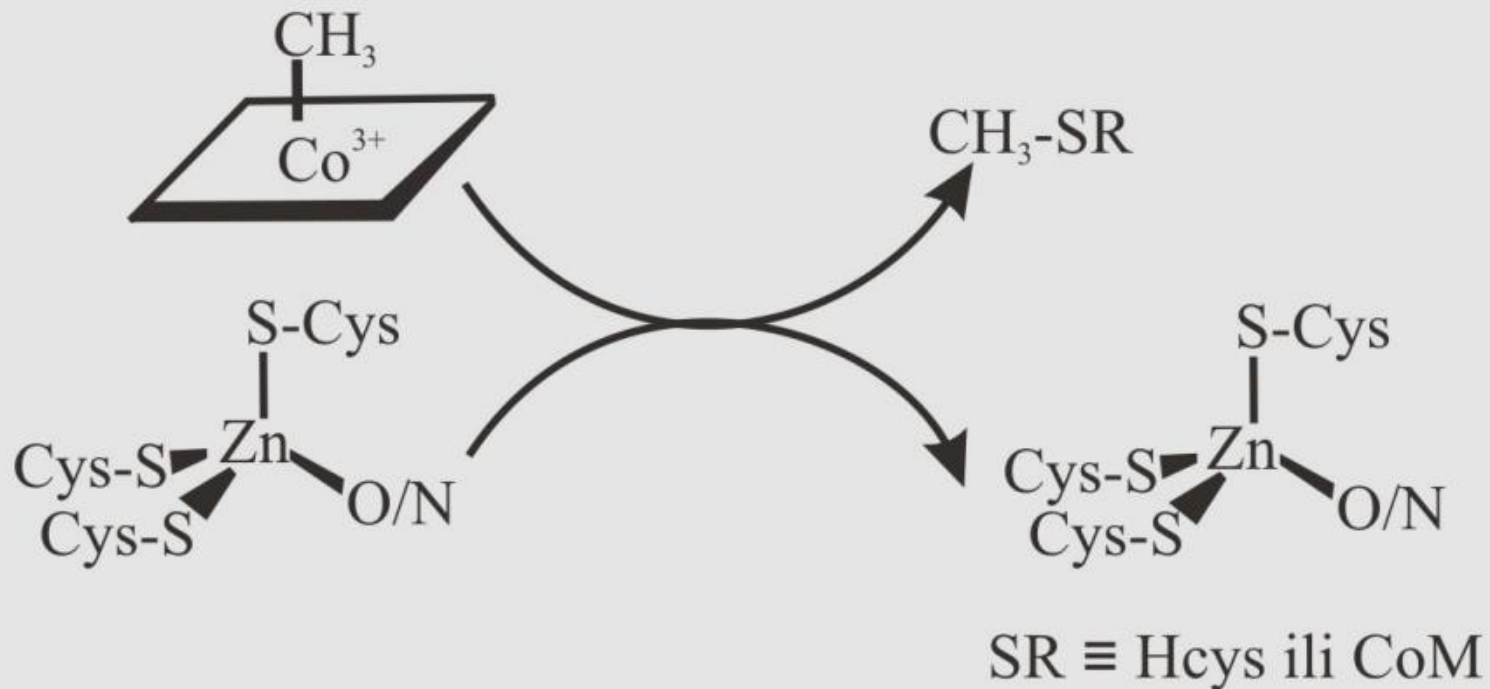
Struktura fragmenata binuklearne kompleksne čestice sa Mn(II)



Binuklearni Mn-Mn centar u arginazi

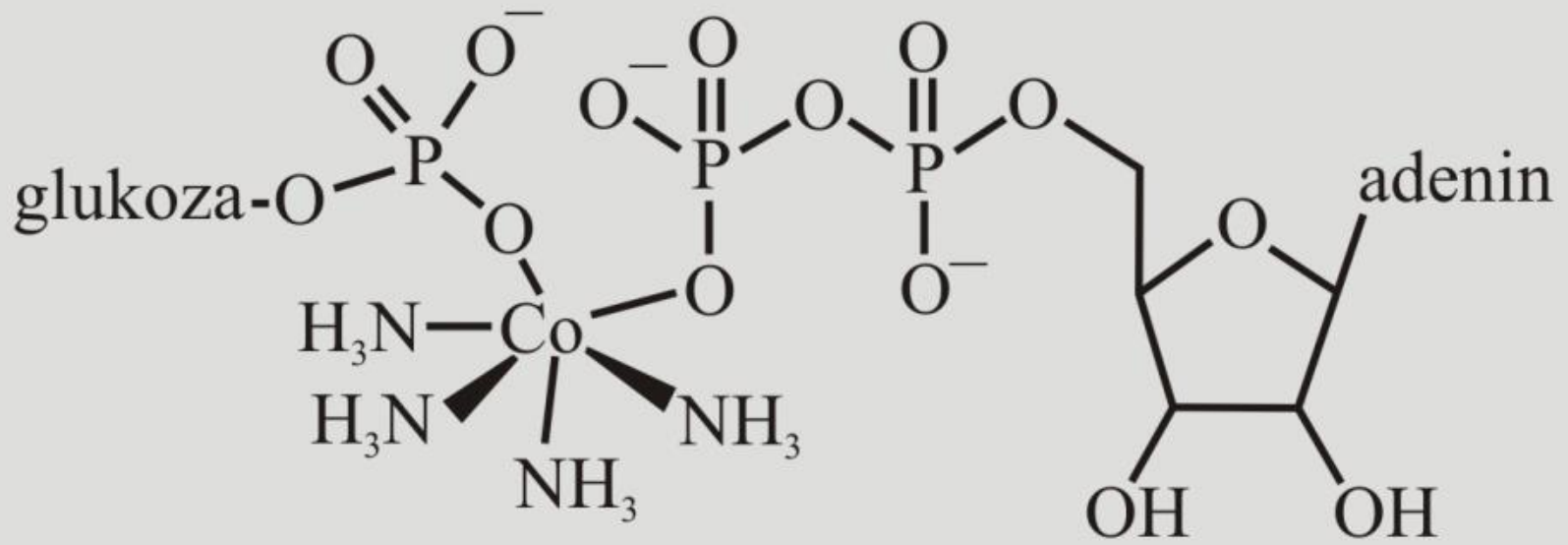
BIOLOŠKI ZNAČAJ KOBALTA

- Co ima ulogu u metabolizmu proteina i amino kiselina za transfer metil grupa od metil donora do metil akceptora (*metiltransferaza* i *metioninsintetaza*)



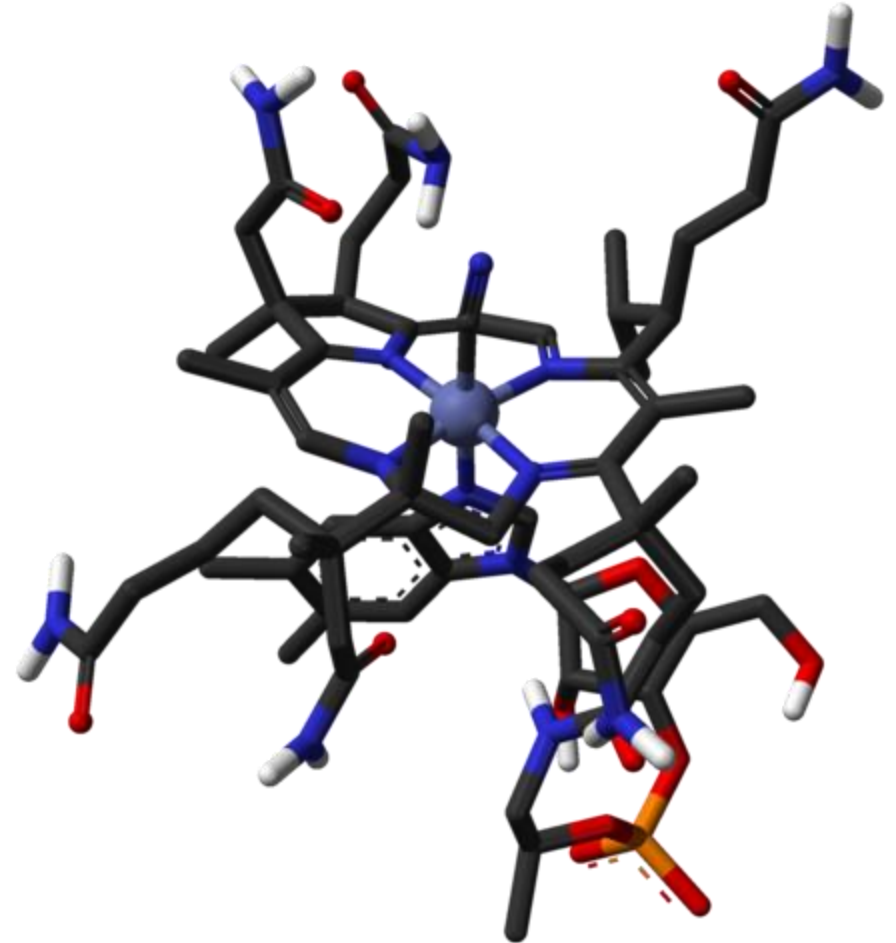
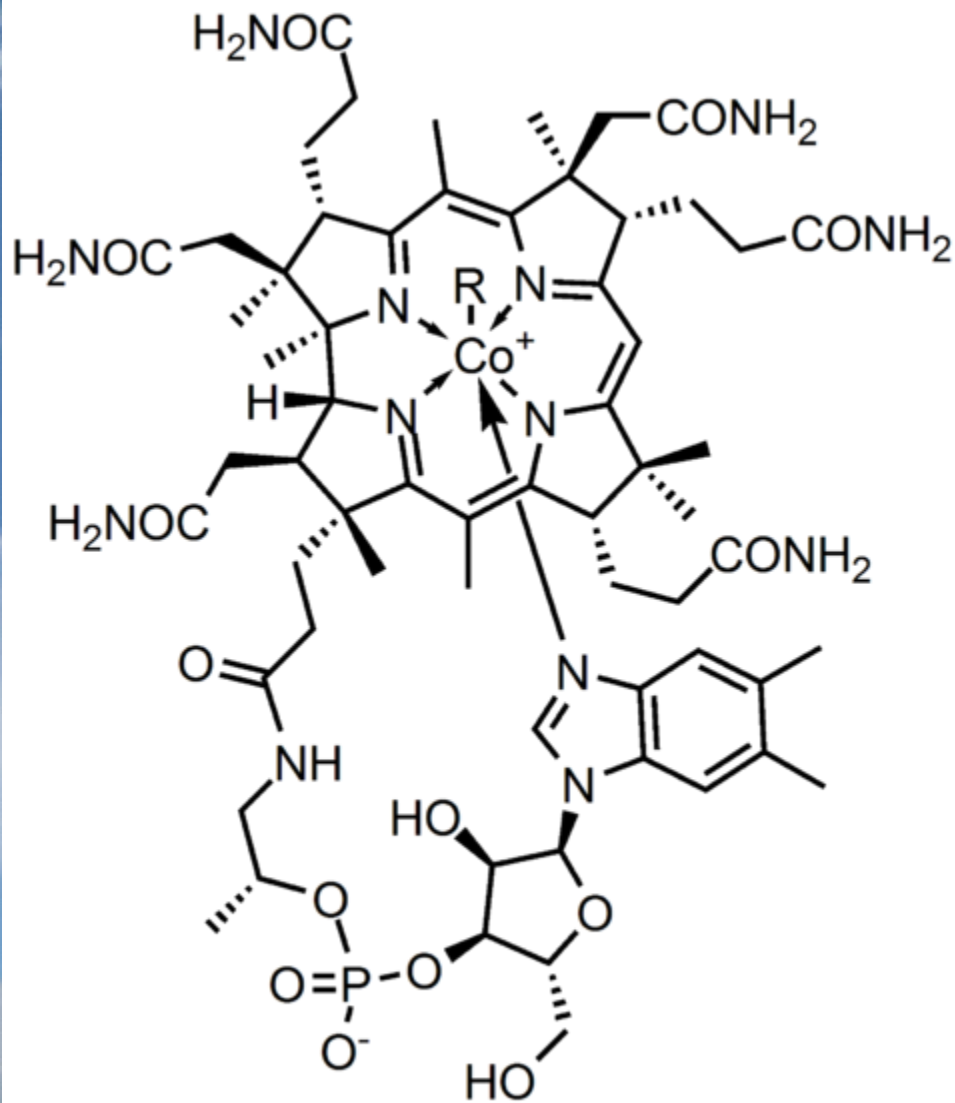
Aktivacija enzima metiltransferazom

- kompleks $\text{Co(III)}\beta,\gamma\text{-Co(NH}_3)_4\text{ATP}$, heksokinaza koji katalizuje reakciju fosforilacije glukoze



Kompleks $\text{Co(III)}\beta,\gamma\text{-Co(NH}_3)_4\text{ATP}$ heksokinaza

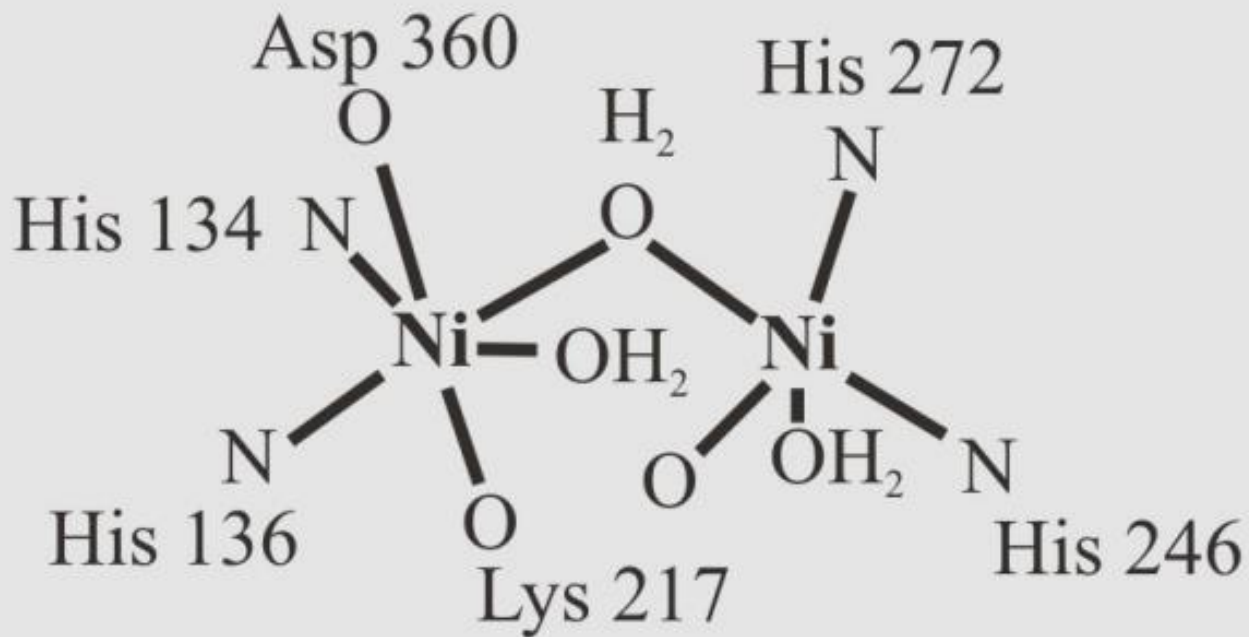
➤ **Vitamin B12** održava dobro stanje nervnog sistema, poboljšava koncentraciju, pamćenje i ima pozitivan antitumorski efekat.



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN

BIOLOŠKI ZNAČAJ NIKLA

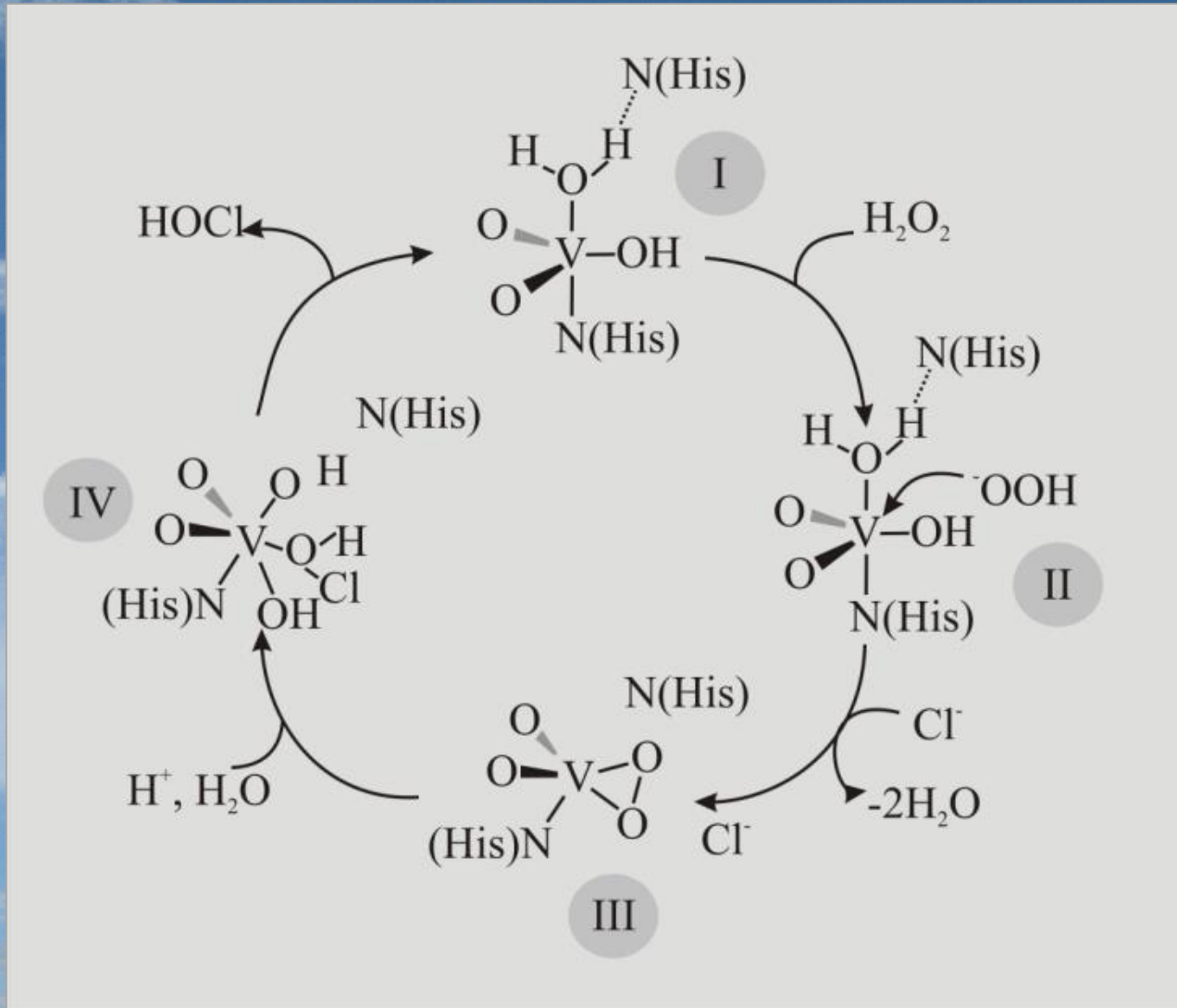
Nikal je mikroelement u enzimu *ureazi* koja katalizuje hidrolizu uree:



Binuklearni Ni-Ni aktivni centar u enzimu ureazi

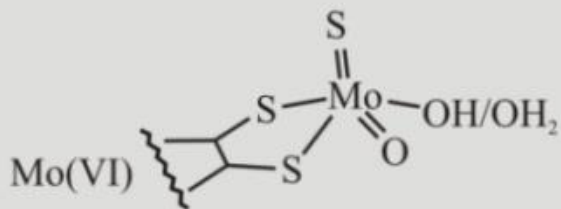
BIOLOŠKI ZNAČAJ VANADIJUMA

Prisutan je u enzimu *haloperoksidazi* koji katalizuje dvoelektronsku oksidaciju hlorida vodonik peroksidom

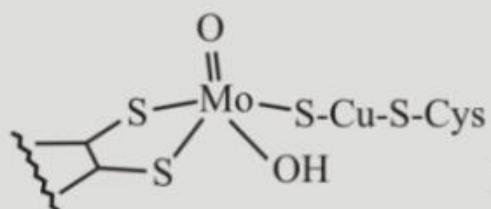


BIOLOŠKI ZNAČAJ MOLIBDENA

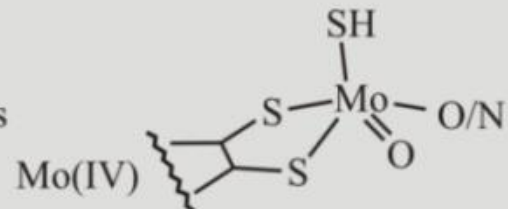
- Molibden je jedini biometal među metalima II prelazne serije, bitan je sastojak nekih metaloenzima i ima nezamenljivu ulogu u procesu fiksacije azota i redukcije N_2 do NH_3 . Uloga molibdena u biokatalizatorima zasnovana je na njegovoj sposobnosti da menja stepen oksidacije. Može postojati kao [Mo(IV), Mo(V) i Mo(VI)].
- Enzimi molibdena mogu se podeliti u tri grupe:
 - 1) *ksantin oksidaze*,
 - 2) *sulfit oksidaze*,
 - 3) *DMSO reduktaze*.



aldehid oksidoreduktaza

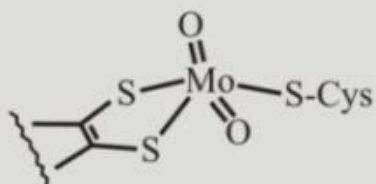


ugljen monoksid
dehidrogenaza

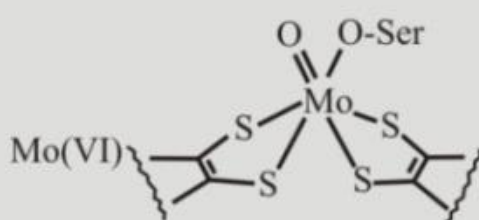


ksantin oksidaza

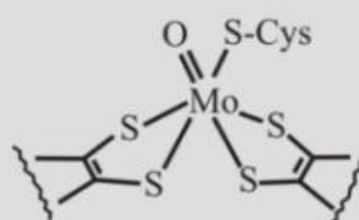
Enzimi grupe ksantin oksidaza



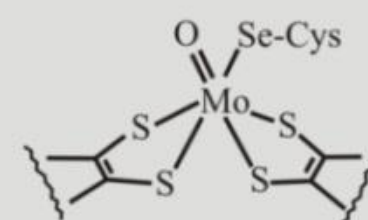
sulfit oksidaza



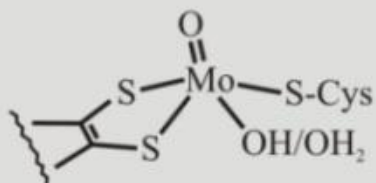
DMSO reduktaza



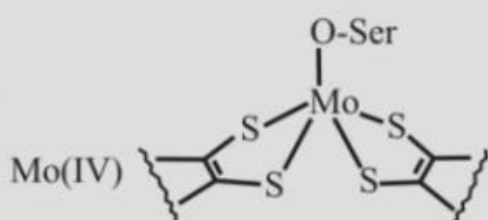
nitrat reduktaza



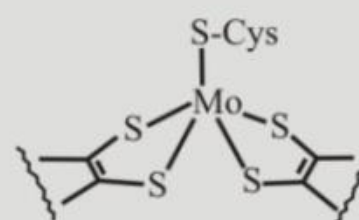
formijat dehidrogenaza



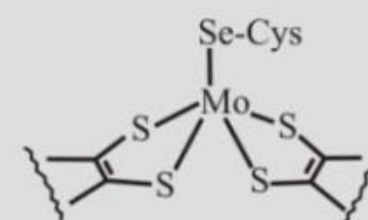
sulfit oksidaza



DMSO reduktaza



nitrat reduktaza



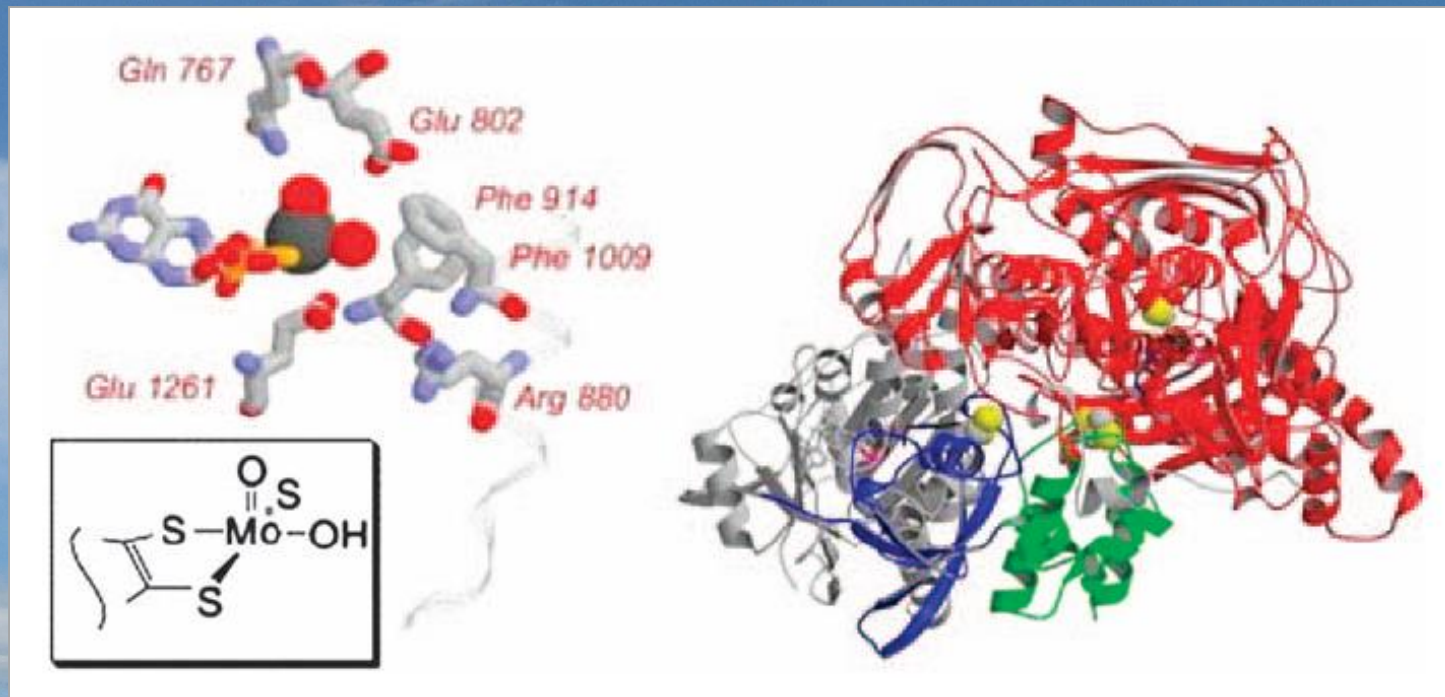
formijat dehidrogenaza

Šematski prikaz aktivnih mesta sulfit oksidaza i DMSO familija reduktaza, prikazana je samo prva koordinaciona sfera Mo

Primer 1.

Katalitički mehanizam dejstva ksantin oksidaze.

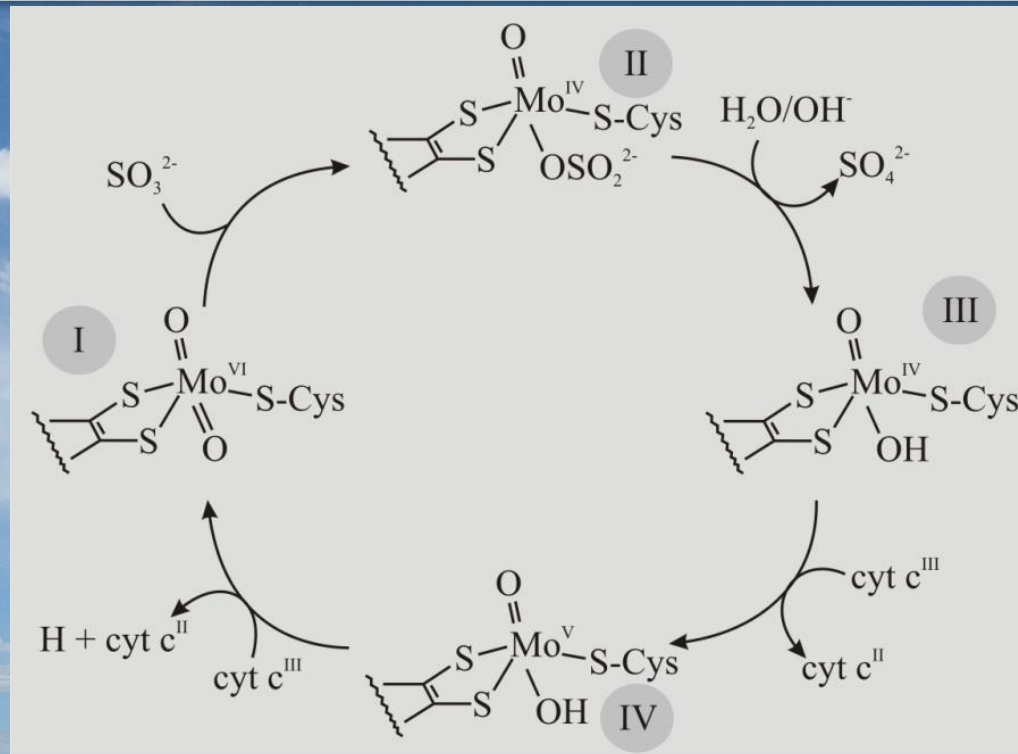
- Ksantin oksidaza je enzim koji vrši hidroksilaciju derivata purinskih baza adenina i guanina, pretvarajući ksantin u rastvornu mokraćnu kiselinu, koja se izlučuje urinom



Primer 2.

Katalitički mehanizam dejstva sulfita oksidaze.

- Detoksikacija SO_2 i SO_3^{2-} do netoksičnih sulfata vrši se uz učešće enzima sulfita-oksidaze i citohroma.
- Reakcioni ciklus uključuje vezivanje sulfita za oksidovani oblik Mo(VI), dvoelektronsku redukciju molibdenovog centra kao i otpuštanje sulfata. Aktivan oksidovani oblik enzima nastaje sukcesivnom reoksidacijom redukovanog oblika Mo(IV) uz učešće citohroma b5.



Primer 3.

Katalitički mehanizam dejstva DMSO reduktaze.

- DMSO reduktaza katalizuje reakciju redukcije dimetilsulfoksida do dimetilsulfida sa ugradnjom kiseonikovog atoma DMSO u vodu i eliminacijom u obliku dimetilsulfida.

