

УДК 573.22

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМАМ ТРАНСПОРТА И БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ МЕТАЛЛОВ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М., Большой Д.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса, pyhteeva@rambler.ru

Роль металлов в жизнедеятельности биосистем интенсивно изучается учеными разных специальностей и научных направлений. Преодолеть фрагментарность и нередко несопоставимость публикуемой информации можно лишь на основе системного подхода к проблемам всасывания, транспорта, рецепции, функциональной активности и выведения металлов из организма. Предложена концепция системы биологического транспорта металлов, которая выполняет в организме также сигнальную, гомеостатическую, регуляторную и дезинтоксикационную функции. Основой и важнейшим элементом системы являются металлотранспортные белки, индуктивный синтез и активация которых обеспечивают участие биометаллов в осуществлении жизненно важных физиологических функций организма и патофизиологических механизмах широкого круга заболеваний человека и животных. Высокая биологическая значимость системы определяется эмерджентным принципом реагирования, адаптивностью и динамизмом, сочетающимися с устойчивостью в узловых точках клеточного гомеостаза. Впервые предложено рассматривать координированную работу всех звеньев системы транспорта металлов в организме с позиций биологистики. Намечены основные пути и перспективы дальнейших исследований в изучении роли металлов и системы их транспорта в биологических системах.

Ключевые слова: биологическая система, транспорт металлов, металлотранспортные белки

Введение

В последние десятилетия, на рубеже XX и XXI столетий, происходит интенсивное накопление научной информации по микроэлементам и микроэлементам человека и животных, что способствовало не только формированию новой парадигмы о биогенной роли этих обязательных компонентов подавляющего числа природных и антропогенных биосистем, но и дало начало новому этапу становления и развития биомедицинской элементологии [1, 2, 3, 4]. Последняя базируется на нескольких фундаментальных положениях, вытекающих из обновленных современных представлений о закономерностях участия микроэлементов в процессах

жизнедеятельности организмов, стоящих на разных ступенях эволюции. Главными из них являются такие как:

1. Каждому организму присущ свой достаточно стабильный набор микроэлементов (микроэлементом), качественный и количественный состав и соотношения которых отражают видовые различия биосистем.
2. Несмотря на исходно абиогенную природу, микроэлементы принимают самое непосредственное участие во всех биологических процессах и структурах организма, информационных и энергетических потоках пространственно-временного континуума клеток, органов и тка-

ней, организма в целом (причем, как в физиологических, так и патологических условиях).

3. Установление принципиальных различий в биологической активности неметаллов и металлов стало основой возникновения и развития (по отношению к последним) металломики, которая заняла достойное место среди омикс-технологий и научных направлений. При этом системная организация металлома имеет решающее значение в функционировании и дальнейшем эволюционном развитии биосферы на нашей планете.

1. Биологические системы — универсальная форма существования жизни на Земле

Биологическая система — это динамическая совокупность функционально связанных элементов, объединенных в целое для достижения биологически значимого результата. Отличительными чертами биосистемы выступают наличие структуры и организации, системообразующих связей со строгой иерархией, устойчивость и способность к мультипараметрической саморегуляции. Ключевой особенностью системы является эмерджентность, т.е. система обладает свойством или свойствами, отсутствующими у ее компонентов [5].

Биологический объект одновременно может выступать как целостная система, так и в качестве подсистемы в биообразовании более высокого уровня. При этом система более высокого ранга диктует свои принципы, закономерности и методы системам более низкого ранга. Иерархия строения, связей, организации управления в сложных биологических системах — результат длительного эволюционного развития организмов. Согласно теории функциональных систем (П.К. Анохин) [5] взаимодействие между биологическими системами разного ранга осуществляется через результат (принцип иерархии результатов). При этом результат

деятельности низшей иерархической системы входит в качестве компонента в результат деятельности более высокой по рангу биологической системы. Системы разного уровня должны быть взаимосвязанными по своему составу и строению. Изучение состава и строения биологических систем является предметом многих медико-биологических, сельскохозяйственных, экологических и ряда других научных дисциплин.

Совокупность связей в биологической системе приводит к понятиям “структуры” и “организации”, обеспечивающим её упорядоченность. Системный подход в научных исследованиях биосистем направлен прежде всего на изучение содержания, связей, отношений и управления объектом в целом. Наиболее полно понятие “организация” раскрывается в принципах построения функциональной системы.

Элементарной биологической системой, в которой впервые сочетаются информационные, материальные и энергетические признаки системы в биологическом выражении, считается клетка, т.к. нет систем более низкого ранга, которые бы обладали всей совокупностью признаков, присущих биологическим системам. В то же время необходимым атрибутом живой системы является присущий определенному виду клеток чётко очерченный набор белков, липидов, углеводов, низкомолекулярных веществ, характеризующихся по качественному и количественному составу, соотношениям, а также по индивидуальным свойствам. Совокупность компонентов каждого из этих составляющих образует систему, поскольку они существуют не изолированно, а во взаимосвязи, и проявляют практически все свойства системы, в том числе и отсутствующие у её компонентов. Биологическую систему они образуют совместно. Однако нарушение принципов системности хотя бы одной из составляющих первичных (исходных) систем ставит под сомнение вопрос о существовании биологической системы в

целом.

2. Совокупность биогенных элементов как система

Химические элементы (металлы и неметаллы), необходимые организму для построения и функционирования клеток и внутренней среды организма, называют **биогенными элементами**. Оценка степени их жизненной необходимости или опасности для здоровья представляет сложную задачу. Это отчетливо проявляется, в частности, на примере микроэлементов, роли металлов в биосистемах. Для большинства из них избыток, недостаток или нарушение соотношения в биосредах организма (клетке) приводит к негативным последствиям в плане выполнения биосистемой своих жизненных функций. И это не случайно: 2/3 всех известных белков, большая часть ферментов относится к категории металлопротеинов; внутренняя среда, секретируемые и экскретируемые жидкости имеют в своей основе растворы солей металлов.

Первые биологические признаки металлы (кроме элементов электролитного фона) приобретают, связываясь в биосредах с белками, другими высоко- и низкомолекулярными соединениями. Образование металлобелкового комплекса, как правило, делает металл более биодоступным, а, как известно [6], именно этот показатель является одним из лимитирующих в процессах обмена и физиологической активности эссенциальных металлов. Следствием, вытекающим из результатов исследований в данном направлении, является признание металл-белкового взаимодействия ведущим, а в подавляющем большинстве типичных ситуаций — и определяющим участником процессов поступления, распределения, биологического действия и элиминации ионов металлов из биологических объектов (суперсистем от клетки до организма в целом) [26].

Различные металлы в живом организме способны к связыванию с мно-

жеством одинаковых сайтов биомолекул (металлотранспортных белков, ферментов, РНК и ДНК). Этот факт лежит в основе сложных взаимоотношений между различными металлами, которые определяются совокупностью кинетических и термодинамических факторов. В случае конкуренции за место связывания токсичные металлы имеют термодинамическое преимущество, т.к. образуют более прочные связи (связь R-S-Hg прочнее связи R-S-Zn на несколько порядков). В то же время, вероятность образования связи с эссенциальным элементом (кинетический фактор) значительно превышает вероятность образования связи с токсичным (нормальная концентрация Zn в крови порядка 5,0 мг/л, а ртути — не больше 0,005 мг/л, т.е. отличается на 3 порядка).

В то же время следует понимать, что взаимное влияние металлов в биосистемах не определяется только конкурентными взаимодействиями. Многие металлы используют одинаковые транспортные белки (например, металлотрионин транспортирует цинк, медь, кадмий, ртуть, транспортер DMT1 транспортирует кроме железа целый ряд других двухвалентных ионов Ni²⁺, Mn²⁺, Cd²⁺ и др.), находясь в активных центрах белков, обладающих каталитическими функциями в окислении или восстановлении других элементов (например, транспортер меди церулоплазмин обладает ферментативной активностью). Таких примеров можно привести множество, хотя большинство путей взаимного влияния элементов на сегодня не изучены. Однако высокие положительные или отрицательные парные коэффициенты корреляции между содержанием различных элементов в самых разных биосубстратах (кровь, плаценты, ткани печени, почек, сперма и др. [например, 19, 25]), показывают, что взаимоотношения между элементами имеют место. Обобщая данные собственных исследований и анализ лите-

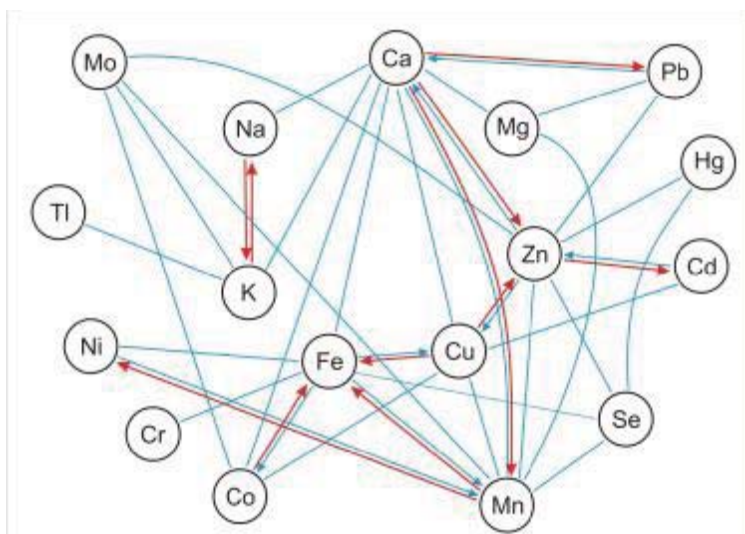


Рис. 1. Взаимосвязь биологических функций микроэлементов в организме человека

ратуры [3], мы построили интегральную схему взаимосвязи биологических функций микроэлементов в организме человека. Она несомненно будет дополняться с ростом новых экспериментальных данных (рис. 1).

3. Биологический транспорт металлов как логистическая система

О системном характере транспорта металлов в организме свидетельствуют множество факторов, а именно: различные (в зависимости от путей поступления) способности к поддержанию гомеостаза микроэлементов, «кооперативное» использование металлотранспортных белков для транспорта ионов разных элементов, наличие специфического и неспецифического, энергозависимого и энергонезависимого транспорта, сложно регулируемые взаимосвязи между металлосодержащими белками, что объясняет многофакторные взаимодействия между элементами и необходимость поддержания не только определенных концентраций основных эссенциальных микроэлементов, но и достаточно жестких соотношений между ними, их лигандами, вспомогательными белками на клеточном, органном и организменном уровнях.

Транспорт металлов на макроуровне рассматривается как происходящие последовательно регулируемые на разных уровнях процессы: поступление, всасывание и первичная биотрансформация, проникновение в кровь, гемический транспорт к органам-мишеням, вторичная биотрансформация (связывание со специфическими металлотранспортерами), ре-

ализация биологического действия, разрушение комплекса металл-биомшень, выведение или повторное использование металлов. По сути, в организмах в ходе эволюции отработана логистическая схема оптимального (по информативности, энергоемкости и безопасности) обеспечения «потребителей» всех звеньев и уровней биосистемы микроэлементами, что позволяет ввести термин «биологистика». Функционирование в организме металлотранспортных систем вполне укладывается в содержательные рамки этой активно развивающейся в последние годы научной дисциплины [7, 8].

Металлы могут поступать в организм в нескольких химических формах: элементной (например, пары ртути, наночастицы серебра, цинка и т.д.), в виде оксидов, солей, комплексов с органическими или неорганическими лигандами, а также в виде металлоорганических соединений. От химической формы элемента, а именно участия его в различных по устойчивости неорганических комплексах с органическими лигандами (в основном, белками) напрямую зависят процессы абсорбции, транспорта, распределения [9, 10], депонирования, биотрансформации и выведения элементов из организма [11].

С а м факт поступления металла в организм ещё не означает обязательности реализации его биологического (в том числе токсического) действия. Для этого он должен быть переведен в биологически

доступную форму. Биодоступность

определяется как способность того или иного вещества достигать соответствующих рецепторов и включаться в метаболизм [12]. Биодоступность эссенциальных металлов (ЭМ) обеспечивается за счет образования комплексов с биомолекулами, прежде всего транспортными белками [13]. Нарушение транспорта ЭМ приводит к различным видам патологии [14, 15].

После поступления в клетку металлы, как правило, первично накапливаются в цитозоле, где они образуют устойчивые металлопротеиновые комплексы. Дальнейшее субклеточное распределение токсичных тяжёлых металлов (ТТМ) в определённой степени отражает эффективность процессов перевода металлов в нетоксичную форму [16]. Для примера приведены возможные участники транспорта и детоксикации кадмия на клеточном уровне на примере энтероцита (рис. 2).

Если внутриклеточные детоксикационные резервы достаточны, процесс связывания и элиминации металла происходит без нарушения физиологических функций клетки. Таким образом, регулируемый синтез металлотранспортных белков для эссенциальных метал-

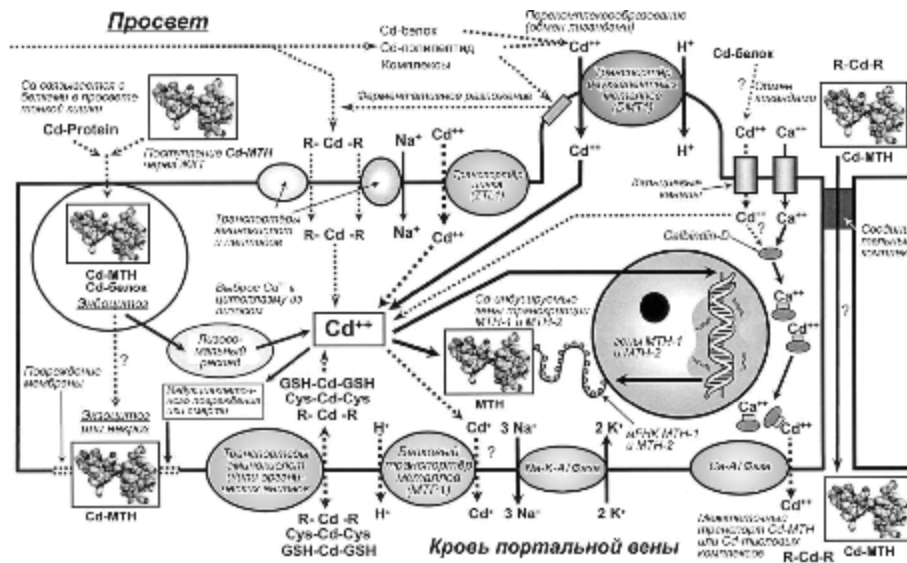


Рис. 2. Схематическое изображение потенциальных механизмов, участвующих в люминальном и базолатеральном транспорте Cd в энтероцитах тонкой кишки [17].

лов должен обеспечить их биодоступность, адресную доставку и осуществление ими соответствующих биологических функций, а для токсичных — связывание в нерастворимые (бионедоступные) комплексы и выведение [18].

Благодаря практически мгновенному неспецифическому связыванию с белками свободные металлы в биологических жидкостях организма (прежде всего в крови) не встречаются [19].

В последние десятилетия механизмам биологического транспорта d-металлов уделяется большое внимание, поскольку практически все они (благодаря способности образовывать прочные комплексы с биолигандами) проявляют выраженное биологическое (в том числе токсическое) действие [20] (рис. 3).

Под транспортом металлов в организме мы понимаем перенос иона металла от места всасывания до места использования или выведения путём передачи его в цепи согласованных биохимических реакций из одного металлорганического комплекса в другой. В качестве лигандов в таких комплексах выступают биоорганические соединения — белки, пептиды, аминокислоты,



Рис. 3. Механизмы биологического действия токсичных тяжёлых металлов

органические кислоты и др. Совокупность всех лигандов, участвующих в переносе ТМ, образует металлотранспортную систему.

Решающая роль в процессе транспорта металлов принадлежит системе в разной степени специализированных белков-транспортёров, поэтому важным условием функционирования этой системы является их синтез, который регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Содержание металлотранспортных белков — динамический показатель, который определяется текущими потребностями организма в микроэлементах. Согласованное функционирование и индуктивный синтез системы взаимодействующих металлотранспортных и вспомогательных белков обеспечивает поступление, поддержание необходимой в каждый момент времени концентрации биодоступного иона, ограничивает его накопление и запускает механизмы выведения избытка конкретного элемента. Одновременно запускаются механизмы, ограничивающие его поступление (накопление), а также активируются процессы депонирования [17]. Следует отметить, что при нормальном рационе в пище и воде содержится достаточное количество ЭМ, из которых

усваивается 1-5 % [21].

Различают семейства подвижных и мембранно-связанных белков (рис. 2). Первые осуществляют гемический транспорт, а также цитоплазматический перенос иона металла внутри клетки. К подвижным МТБ относятся альбумины крови, металлотионеины, церулоплазмин,

трансферрин, липокалины, шапероны меди и др. При достижении комплексом ТМ-МТБ клеточной мембраны, в транспорт включаются трансмембранные белки-переносчики и задействуются ионные каналы. В соответствии с классическими представлениями, транспорт всех веществ через клеточную мембрану, в клетку или из клетки, осуществляется с помощью нескольких общих механизмов — простой диффузии, облегченной диффузии и активного транспорта [22].

Одной из ключевых задач металлотранспортной системы является обеспечение биодоступности эссенциальных и снижение повреждающего действия токсичных металлов. Речь идёт не только о таких аспектах, как поступление, накопление и выведение металлов из организма, но и включение в метаболизм и биологические структуры, выполнение ими физиологических функций и регуляции на различных уровнях организации биологических систем. Проведенные в этом направлении исследования послужили основой для выделения и развития неорганической биохимии [23], микроэлементологии [1], металломики [2] и учения о микроэлементах [3, 4].

Важнейшее свойство биологичес-

кой мембраны состоит в её способности избирательно пропускать в клетку и из неё различные вещества. Это имеет большое значение для саморегуляции и поддержания постоянного состава клетки. Для ионов ТМ липидный бислой практически непроницаем, так как его внутренняя часть гидрофобна. Если для воды коэффициент проницаемости (см/с) составляет около 10^{-2} , для глицерина — 10^{-5} , для глюкозы — 10^{-7} , то для одновалентных ионов — менее 10^{-10} . Перенос металлов непосредственно через липидный бислой в ионном виде не происходит, для этого процесса требуется участие каналобразующих белков или белков-переносчиков [22].

Транспорт веществ по градиенту концентраций, не требующий затрат энергии, называется пассивным транспортом. Пассивно происходит транспорт гидрофобных веществ сквозь липидный бислой. Пассивно пропускают через себя вещества все белки-каналы и некоторые переносчики. Пассивный транспорт с участием мембранных белков называют облегчённой диффузией.

Другие белки-переносчики (их иногда называют белки-насосы) переносят через мембрану вещества с затратами энергии, которая вырабатывается при гидролизе АТФ. Этот вид транспорта осуществляется против градиента концентрации переносимого вещества и называется активным транспортом.

Мембранный транспорт различается также по направлению перемещения и количеству переносимых данным переносчиком веществ:

- 1) Унипорт — транспорт одного вещества в одном направлении в зависимости от градиента концентраций;
- 2) Симпорт — транспорт двух веществ в одном направлении через один переносчик.
- 3) Антипорт — перемещение двух веществ в разных направлениях через один переносчик.

Унипорт осуществляет, например, потенциал-зависимый натриевый канал, через который в клетку во время генерации потенциала действия перемещаются ионы натрия.

Симпорт осуществляет переносчик глюкозы, расположенный на внешней (обращённой в просвет кишечника) стороне клеток кишечного эпителия. Этот белок захватывает одновременно молекулу глюкозы и ион натрия и, меняя конформацию, переносит оба вещества внутрь клетки. При этом используется энергия электрохимического градиента, который, в свою очередь, создаётся за счёт гидролиза АТФ натрий-калиевой АТФ-азой.

Антипорт осуществляет, например, натрий-калиевая АТФаза (или натрий-зависимая АТФаза). Она переносит в клетку ионы калия, а из клетки — ионы натрия.

Транспорт металлов в организме, как правило, не происходит непосредственно в электронейтральном «металлическом» состоянии и редко осуществляется в свободной ионизированной форме. Последнее касается в основном щелочных и, в меньшей мере, щелочноземельных металлов (т.н. «металлов электролитного фона»), участвующих в формировании внутренней среды организма. Этот процесс, вероятнее всего, является одним из факторов эволюции и несёт на себе филогенетический груз возникновения жизни и развития живых объектов в водах Мирового океана. Подавляющее же большинство металлов непосредственно при поступлении в организм образуют бионеорганические комплексы с белками, аминокислотами и другими высоко- или низкомолекулярными органическими соединениями. Прочность и специфичность связывания определяет, в конечном итоге, не только саму возможность, но и адресный характер транспорта, обеспечивает необходимое время существования образуемых комплексов, дальнейшую судьбу соответ-

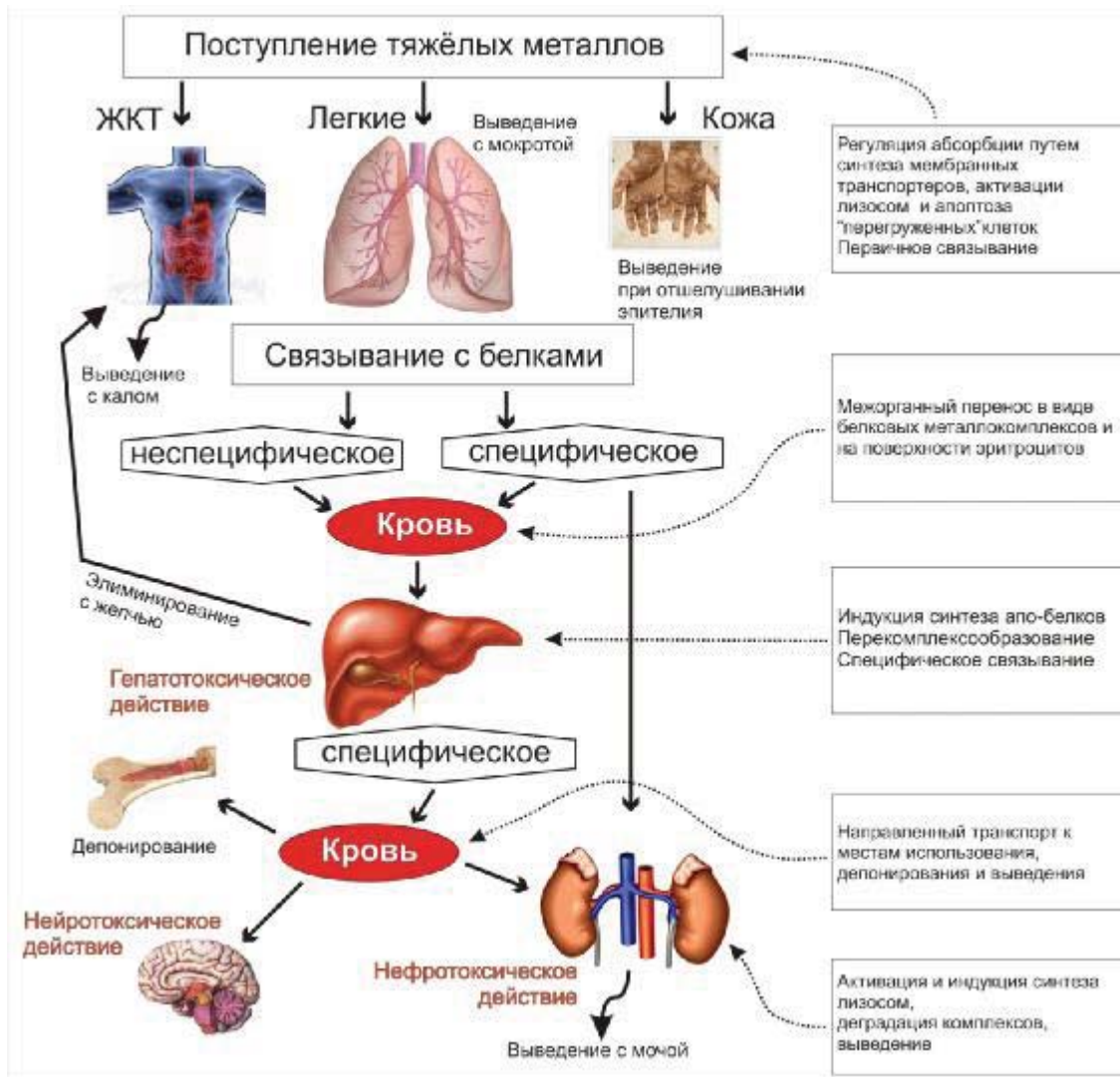


Рис. 4. Биологистика тяжёлых металлов при межорганным перемещении

ствующих элементов и их роль в клетке и организме в целом.

Как уже было указано выше, металлы могут поступать в организм несколькими путями, которые по физиологичности и увеличению распространённости могут быть расположены в следующий ряд: внутривенный = внутрибрюшинный (только в эксперименте или при проведении лечебных мероприятий) < поступление через неповрежденную кожу (производственно-, экологически-обусловленный или бытовой контакт, эксперимент) < ингаляционный (эксперимент, пары или аэрозоль в условиях производства, горение ПМ) <

пероральный (с водой или пищей, в эксперименте — внутрижелудочное введение). Конечно, существуют различия между внутрижелудочным введением и поступлением токсиканта (или нутриента) с пищей и водой, вызванные отсутствием при первом способе предварительного воздействия ферментов слюны, но для неорганических соединений ТМ этими различиями можно пренебречь (рис. 4).

Наиболее распространённый и физиологичный путь — пероральное поступление с водой и пищей. О главенствующем характере именно такого пути поступления свидетельствует не-

сколько важных фактов:

1. Именно этим путём в организм поступает основная часть эссенциальных металлов;
2. На пути всасывания ТМ в желудочно-кишечном тракте в процессе эволюции выработались определенные защитные механизмы, позволяющие селективно и прецизионно регулировать количество поступающего эссенциального металла в зависимости от текущих потребностей организма. Эффективность защитных механизмов на стадии всасывания объясняется, кроме всего прочего, относительно коротким временем жизни энтероцитов.
3. Наличие регулируемых механизмов всасывания в кишечнике во многом объясняет, по нашему мнению, многократное отличие в ЛД₅₀ при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении для таких основных эссенциальных металлов как цинк, медь, железо (табл. 1). Если обычно отношение ЛД₅₀ (i.p.) / ЛД₅₀ (per os) = 3-6, то для меди это значение может достигать до 20.

При пероральном поступлении на первой стадии происходит разрушение поступивших в желудок соединений с перекомплексообразованием металла в более стойкие комплексы с муцином

или белковыми компонентами пищи и т.п., что переводит металлы в биодоступную форму и обеспечивает их доставку к месту всасывания (для железа и меди — двенадцатиперстная кишка). Нерастворимые соединения практически не способны к такому перекомплексообразованию, поэтому обладают низкой биодоступностью и, соответственно, токсичностью (например, ЛД₅₀ (per os) для растворимых соединений и для нерастворимых соединений с тем же ионом металла).

Однако для ряда соединений это правило не выполняется. Вероятно, это можно объяснить сложными химическими превращениями, протекающими в кислой среде желудка и после перехода в слабо-щелочную среду двенадцатиперстной кишки. При этом изменяются константы устойчивости образованных комплексов и происходит их частичная деградация с образованием менее растворимых гидроксосоединений. Поэтому LD₅₀ при внутрижелудочном введении отличаются.

На второй стадии происходит поглощение растворимых соединений энтероцитами (при внутрижелудочном введении) или эпителиальными клетками дыхательных путей (при ингаляционном воздействии), клетками кожного эпителия (кератоцитами (при перкутанном воздействии)) и т.д. (рис. 4).

После первичного всасывания происходит дозированный в зависимости от потребностей организма транзит металлов из эпителиоцитов в кровь. При внутривенном и внутрибрюшинном способах введения эта стадия отсутствует, что частично объясняет значительно большую токсич-

Таблица 1
Растворимость в воде и LD₅₀ при внутрижелудочном введении для ряда соединений ТМ

Ион металла	Соединение	Растворимость в г/100 г воды	LD50 при внутрижелудочном введении, мг/кг
Zn	ZnCl ₂	43,2г (25°C)	350
Zn	ZnS	6,5·10 ⁻⁵ (20°C)	> 2000
Hg	Hg (OOCCH ₃) ₂	25,0 (10°C)	40,9
Hg	HgSO ₄	гидролизует	57
Hg	HgS	В воде н/р	> 5000
Cu	CuSO ₄ ·5H ₂ O	26,3 (10°C) 31,6 (20°C) 37,8 (20°C)	300
Cu	CuCO ₃ ·Cu (OH) ₂	В воде н/р, раств. в кислотах	1350
Cu	Cu (NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	124,7 (20°C)	940
Pb	PbCl ₂	0,978 (20°C)	> 1947
Pb	PbF ₂	0,064 (20°)	3031
Cd	CdCl ₂	113,4 (20°)	40,9

ность одинаковых соединений при таких способах введения.

4. Транспортные белки — основа биологической системы обеспечения клеток, органов и тканей эссенциальными металлами

Основную роль в трансорганном переносе металлов играет гемический транспорт металлов, который обеспечивается белками, связывание ТМ с которыми характеризуется разной степенью селективности. Наибольшее количество металлов первоначально низкоселективно связывается с сывороточным альбумином, глутатионом и другими лигандами, богатыми сульфгидрильными группами. Наряду с этим, для основных эссенциальных металлов существуют специфические транспортёры, например, основной транспортной формой железа в крови является трансферрин, меди — церулоплазмин, цинка — белки семейства металлотионеинов. Как уже отмечено выше, в крови ТМ присутствуют не в виде ионов, а всегда находятся в динамической связи в комплексах с органическими лигандами [10, 19]. Способность высокоселективно связывать определенный металл обеспечивается строением центра связывания. Как правило, в координацию вступают не только аминокислоты, находящиеся рядом в полипептидной цепи, а также те аминокислоты, которые стерически сближены за счет вторичной и третичной конформации белка (рис. 5).

Прочность связывания определяется термодинамическими параметрами, и константы связывания различны. Динамический характер связывания металлов с биомолекулами подразумевает «миграцию» иона металла

от лиганда к лиганду, от одного центра связывания к другому. Этот процесс приводит к тому, что низкоселективное непрочное связывание металлов с альбуминами или сорбция на поверхности эритроцитов с течением времени сменяется более прочным связыванием с металлотранспортными белками. В таких белках сайты для связывания с металлом достаточно высоко специфичны, соответствуют ему по стереохимическим параметрам (размеру, координационному числу и т.д.), за счёт чего константы устойчивости комплексов со «своим» металлом многократно превышают неселективное связывание с другими металлами [25].

Центральным звеном в обеспечении биологического действия металлов являются процессы, происходящие в печени, которая, как известно, выполняет одновременно метаболическую, биосинтетическую, дезинтоксикационную и регуляторную функции. Именно в печени происходит синтез основных специфичных металлотранспортных белков, при этом происходит перекомплексообразование металлов. Часть из них (эссенциальные металлы) принимает участие в образовании металлоферментов и других металлсодержащих белков (например, МТ для транспорта Zn в другие органы), какая-то часть накапливается в гепатоцитах в виде био-

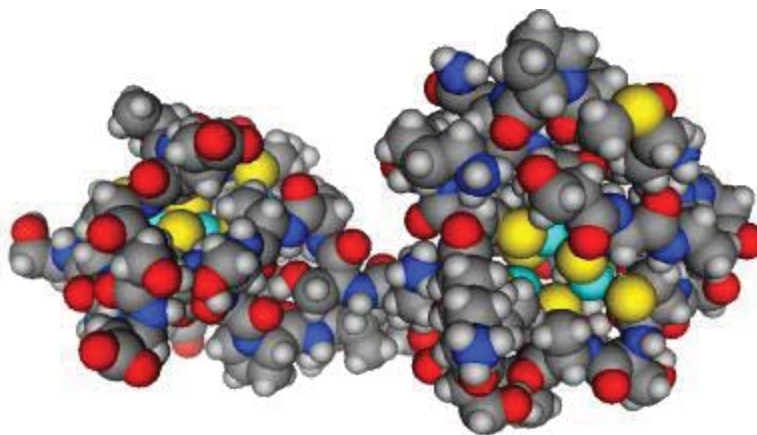


Рис. 5. Структура комплекса Zn₇-МТ. Ионы цинка находятся в полости, образованной стерически сближенными аминокислотами на основании данных молекулярного моделирования [24].

доступных депо (например, ферритин или гемосидерин для железа), а избыточная часть металлов, особенно токсичных, в виде водонерастворимых соединений с желчными кислотами выбрасываются в желчный пузырь (если он есть) или непосредственно в дуоденум, где повторное всасывание ТМ практически не происходит из-за низкой растворимости солей холевых кислот с ТМ.

Высокоактивный индуктивный синтез специфичных МТБ в печени обеспечивает снабжение эссенциальными металлами большинства потребителей, находящихся практически во всех органах и системах. Этот процесс может рассматриваться как второй компонент гемического транспорта, либо может быть выделен в отдельный этап переноса металлов в организме. Он, в частности, предполагает избирательность поступления эссенциальных металлов в наиболее биологически активные структуры организма и, одновременно, участвует в процессах детоксикации путём доставки токсичных металлов к местам выведения.

Значительная часть металлотранспортных комплексов ТМ с белками поступает в почки, где в лизосомах нефроэпителия происходит их деградация с трансформацией ионов металлов в безопасные для выводящих путей формы и/или во вновь образуемые комплексы с низкомолекулярными соединениями разной природы (пептидами, аминокислотами и т.п.), которые путём экзоцитоза выводятся в просвет канальцев. При этом в физиологических условиях белковая часть в проксимальных канальцах реабсорбируется в кровь. Высокая аффинность эпителия проксимальных канальцев к металлам (вернее, к металлопротеиновым комплексам) обусловлена спецификой лизосомального аппарата этих клеток [26], который избирательно участвует в реабсорбции эссенциальных и экскреции токсичных металлов (рис. 4).

Таким образом, в каждый момент времени пребывания в организме ион металла является связанным с разными биоограническими лигандами, которые во многом определяют его полимодальную биологическую активность и обеспечивают детоксикацию и выведение.

Выводы

1. Микроэлементный состав и, в том числе, содержание металлов во всех организмах, находящихся на разных ступенях эволюционного развития, поддерживается на определённом, относительно постоянном уровне за счёт функционирования системы транспорта, которая входит в число основных механизмов гомеостаза и адаптации организма в изменяющихся условиях окружающей среды.
2. Система транспорта осуществляет дифференциацию эссенциальных и токсичных металлов, распределение и перенос к биорецепторам, где они встраиваются в функциональные структуры и осуществляют свои полимодальные функции.
3. Основой и важнейшим элементом системы являются металлотранспортные белки, индуктивный синтез и активация которых обеспечивают участие биометаллов в осуществлении жизненно важных физиологических функций организма и патологических механизмов широкого круга заболеваний человека и животных.
4. Несмотря на значительные успехи в изучении металлотранспортных систем, многие аспекты проблемы, прежде всего касающиеся установления фактов и определения диапазонов эссенциальности, дальнейшей интеграции наших представлений о металломе человека, а также использования накопленной информации для более эффективного использования в нутрицевтике и медицинской практике, являются

актуальной задачей микроэлементологии ближайшего будущего.

Литература

1. Микроэлементозы человека. / [Авцын А. Т., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.] - М.: Медицина, 1991. - 497 с.
2. Mounicou S. Metallomics: the concept and methodology / S. Mounicou, J. Szpunar, R. Lobinski // Chem Soc ReVol. - 2009. - Vol. 38, No. 4. - P. 1119-1138.
3. Калетина Н. И. Биокомплексы микроэлементов – регуляторы метало-лигандного гомеостаза / Н. И. Калетина, Е. В. Арзамасцев, Е. Ю. Афанасьева // Микроэлементы в медицине. - 2002. - № 3 (1). - С. 8-14.
4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. / Скальный А.В. - М., 1999. - 96 с.
5. П. К. Анохин Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Из кн. Принципы системной организации функций. М., «Наука», 1973, с. 5-61.
6. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия/ Ю.А.Овчинников // Москва, "Просвещение" 1987.- 816 с.
7. Логистика / Под ред. Б. А. Аникина, Т. А. Родкиной. - Изд 2-е. — М.: Проспект, 2010. — 406 с.
8. Григорьев М.Н. Логистика: Конспект лекций / М.Н. Григорьев, С.А. Уваров. - М.: Изд. «Юрайт», 2016. - 207 с.
9. Michalke V. JEM spotlight: metal speciation related to neurotoxicity in humans /Michalke V., Halbach S., Nischwitz V. // J. Environ. Monit. - 2009. - Vol.11. -P. 939-954.
10. Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. Роль металлотионеина в транспорте металлов в организме // Актуальные проблемы транспортной медицины. № 4 (18), 2009. С. 44-58.
11. Иваненко Н.Б. Определение химических форм микроэлементов в биологических объектах. / Н.Б. Иваненко, Н.Д. Соловьев, А.А. Иваненко [и др.] // Аналитика и контроль. - 2012. - Т. 16, № 2. - С. 108-132.
12. Головенко Н.Я. Биофармацевтическая классификационная система - экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств. / Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. // Биомедицинская химия. - 2008- Т.54, № 4. - С. 392-407
13. Heavy Metals and Metalloids As a Cause for Protein Misfolding and Aggregation /Markus J. Tambs, Sandeep K. Sharma, Sebastian Ibstedt [et al.] // Biomolecules – 2014. - Vol. 4. – P. 252-267
14. Антонов В.Ф. //Мембранный транспорт / В.Ф. Антонов // Соросовский образовательный журнал. Биология. – 1997 г.
15. Aschner M. The functional significance of brain metallothioneins / Aschner M. // FASEB J. - 1996. – Vol.10, No. 10. – P. 1129-1136.
16. Metal-directed self-assembly of bimetallic dithiocarbamate transition metal cryptands and their binding capabilities / D Beer, G Berry, R Cowley [et al.] // Chemical Communications – 2003 - Vol. 12. – P. 2408-2409.
17. Zalups R. K. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia / R.K. Zalups, S. Ahmad. // Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003. – Vol. 186. – Iss. 2. – P. 163–188.
18. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. / H. Tapiero, K. D. Tew // Biomed Pharmacother. - 2003 - № 57(9) – P. 399-411.
19. Большой Д. В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті :дис.... канд. биол. наук : спец. 14.02.01 / Д. В. Большой - К., 2007 – 167 с.
20. . Eide D. J. Metal ion transport in eukaryotic microorganisms – P. insights from. / D. J. Eide // Advances in Microbial Physiology. – 2000 – Vol. 43. – P 1-38.
21. Филов В.А. (ред.) Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп / Справочник. - Л.: Химия, 1989. - 592 с. - ISBN 5-7245-0264-X.
22. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х т.т. М., Мир, 1994
23. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Под ред. Х. Зигеля, А. Зигель. – М.: Мир, 1993. – 368 с.
24. Полищук П.Г. Моделирование комплексов металлотионеина МТ-2 крысы с различными ионами металлов полуэмпирическим методом РМ7 / Полищук П.Г., Пыхтеева Е.Г., Христова Т.М.) // Актуальные проблемы транспортной медицины – 2014 - № 1 (35) - С. 79-86.
25. Пыхтеева О.Г. Металотіонеїн у токсикології

важких металів :дис.... докт. биол. наук : спец. 14.03.06 / О.Г. Пихтеева - К., 2015 - 350 с.

26. Металлотионеин. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Одесса: Изд-во «Черноморье», 2011 г. - 428 с.

References

1. Microelementoses of human. / [Avtsyn A T. Zhavoronkov AA, Risch MA, Strochkova LS] - M.: Medicine, 1991. - 497 p.
2. Mounicou S. Metallomics: the concept and methodology / S. Mounicou, J. Szpunar, R. Lobinski // Chem Soc Revol. - 2009. - Vol. 38, No. 4. - P. 1119-1138.
3. Kaletina NI Biocomplex trace elements - regulators metal-ligand homeostasis / NI Kaletina, EV Arzamastsev, EY Afanasiev // Trace elements in medicine. - 2002. - № 3 (1). - S.8-14.
4. A.Skalniy Microelementoses person (diagnosis and treatment): A practical guide for doctors and medical students. / A.Skalniy - M., 1999. - 96 p.
5. Anokhin P.K. Principal questions of the general theory of functional systems. From the book. The principles of system organization functions. "Nauka", 1973, p. 5-61.
6. Ovchinnikov Yu.A Bioorganic Chemistry / Yu.A.Ovchinnikov // Moscow, "Enlightenment" 1987.- 816 с.
7. Logistics / Ed. Anikin BA, TA Rodkin. - Univ 2nd. - M.: Prospect, 2010. - 406 p.
8. Grigoriev M.N. Logistics: Lectures / MN Grigoriev, SA Uvarov. - M.: Publishing. "Yurayt", 2016. - 207 p.
9. Michalke B. JEM spotlight: metal speciation related to neurotoxicity in humans / Michalke B., Halbach S., Nischwitz V. // J. Environ. Monit. - 2009. - Vol.11. -P. 939-954.
10. Pykhteeva EG Metallothionein: biological functions. The role of metallothionein in metal transport in the body // Actual problems of transport medicine. Number 4 (18), 2009, pp 44-58.
11. Ivanenko NB Determination of chemical forms of trace elements in biological objects. / NB Ivanenko, ND Solovyev, AA Ivanenko [et al.] // Analysis and control. - 2012. - T. 16, № 2. - S. 108-132.
12. Golovenko N.Ya. The biopharmaceutical classification system - experimental model for predicting the bioavailability of drugs. / Golovenko NY, Borysiuk IY // Biomedical chemistry. - 2008- T.54, number 4. - pp 392-407
13. Heavy Metals and Metalloids As a Cause for Protein Misfolding and Aggregation / Markus J. Tambs, Sandeep K. Sharma, Sebastian Ibstedt [et al.] // Biomolecules - 2014. - Vol. 4. - P. 252-267
14. Antonov V.F. Membrane Transport / V.F. Antonov // Soros Educational Journal. Biology. - 1997
15. Aschner M. The functional significance of brain metallothioneins / Aschner M. // FASEB J. - 1996. - Vol.10, No. 10. - P. 1129-1136.
16. Metal-directed self-assembly of bimetallic dithiocarbamate transition metal cryptands and their binding capabilities / D Beer, G Berry, R Cowley [et al.] // Chemical Communications - 2003 - Vol. 12. - P. 2408-2409.
17. Zalups R. K. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia / R.K. Zalups, S. Ahmad. // Toxicol. Appl. Pharmacol, 2003. - Vol. 186. - Iss. 2. - P. 163-188.
18. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. / H. Tapiero, K. D. Tew // Biomed Pharmacother. - 2003 - number 57 (9) - P. 399-411.
19. Bolshoy D.V. Hygienic value features toxicokinetics, toxicodynamics and biotransformation low doses of mercury: Dis Cand. Biol. Sciences specials. 14.02.01 / D.V. Bolshoy - K., 2007 - 167 p.
20. Eide D.J. Metal ion transport in eukaryotic microorganisms - R. insights from. / D. J. Eide // Advances in Microbial Physiology. - 2000 - Vol. 43. - P 1-38.
21. Filov VA (Eds.) The harmful chemicals. Inorganic compounds of elements of groups V-VIII / directory. - L.: Chemistry, 1989. - 592 p. - ISBN 5-7245-0264-X.
22. B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, and others.. Molecular Biology of the Cell. In 3 Comrades M., Mir, 1994
23. Some questions of toxicity of metal ions / Ed. H. Siegel, A Siegel. - M.: Mir, 1993. - 368 p.
24. Polishchuk P.G. Modeling complex of rats metallothionein MT-2 with different metal ions semiempirical PM7 / Polishchuk PG, EG Pykhtieieva, Christ TM) // Ak-tual problems of transport medicine - 2014 - № 1 (35) - P. 79-86.
25. Pyhtieieva O.G. Metallothionein in heavy metals toxicology: dis Doctor. Biol.

Sciences specials. 14.03.06 / O.G. Pyhtieva - K., 2015 - 350 p.

26. Metallothionein. Shafran L.M., Pykhtieva E.G., Bolshoy D.V. Odessa: Publishing House of the "Black Sea", 2011 - 428 p.

Резюме

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ПРОБЛЕМ ТРАНСПОРТУ І БІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ МЕТАЛІВ В ЖИВИХ ОРГАНІЗМАХ

*Пихтєєва О.Г., Шафран Л.М.,
Большой Д.В.*

Роль металів у життєдіяльності біо-систем інтенсивно вивчається вченими різних спеціальностей і наукових напрямків. Подолати фрагментарність і нерідко несумісність інформації, що публікується, можна лише на основі системного підходу до проблем всмоктування, транспорту, рецепції, функціональної активності та виведення металів з організму. Запропоновано концепцію системи біологічного транспорту металів, яка виконує в організмі також сигнальну, гомеостатичну, регуляторну і дезінтоксикаційну функції. Основою і найважливішим елементом системи є металотранспортні білки, індуктивний синтез і активація яких забезпечують участь біометалів в здійсненні життєво важливих фізіологічних функцій організму і патофізіологічні механізми широкого кола захворювань людини і тварин. Висока біологічна значущість системи визначається емерджентним принципом реагування, адаптивністю і динамізмом, що поєднуються зі стійкістю у критичних точках клітинного гомеостазу. Вперше запропоновано розглядати координовану роботу всіх ланок системи транспорту металів в організмі з позицій біологістики. Намічено основні шляхи та перспективи подальших досліджень у вивченні ролі металів і системи їх транспорту в біологічних системах.

Ключові слова: біологічна система, транспорт металів, металотранспортні білки

Summary

SYSTEMATIC APPROACH TO TRANSPORT AND BIOLOGICAL ROLE OF METALS IN LIVING ORGANISMS

*Pykhtieva E.G., Shafran L.M.,
Bolshoy D.V.*

The role of metals in biological systems of life intensively studied by scientists of different disciplines and research areas. Overcoming fragmentation and often lack of comparability of the published information can only be based on a systematic approach to the problems of absorption, transport, reception, functional activity and removal of metals from the body. A new concept proposed of the system of biological transport of metals functioning, which performs in the body also signaling, homeostatic, regulatory and detoxifying functions. The basis and the most important element of the system are proteins - metal transporters, inductive synthesis and activation of which provide biometals participate in the implementation of vital physiological functions and pathophysiological mechanisms of a wide range of human and animal diseases. High biological value of the system is determined by the principle of emergent response, adaptability and dynamism, combined with a resistance at the critical points of cell homeostasis. For the first time proposed to consider the coordinated work of all parts of metal transport system in the organism from the point of biologistics. It outlined the main ways and prospects for further research in the study of the role of metals and their transport systems in biological systems.

Keywords: biological system, metal transport, proteins - metal transporters

*Впервые поступила в редакцию 26.11.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*