

## Биолиганды как эффективные хелатирующие агенты для ионов Ni<sup>II</sup>

Х. Козловски

*ХЕНРИК КОЗЛОВСКИ (HENRYK KOZŁOWSKI) — доктор химических наук, профессор факультета химии Вроцлавского университета (Польша). Область научных интересов: бионеорганическая и координационная химия, исследование комплексообразования ионов металлов с биолигандами, поиск новых хелатирующих агентов, химия и биохимия токсичных металлов.*

*Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, ul. F. Joliot-Curie, 14, Wrocław, Polska, tel. +48-71-3757251, fax +48-71-3757251, E-mail henrykoz@wchuwr.chem.uni.wroc.pl*

Ион никеля является одним из важных микроэлементов для живых организмов (бактерий, растений, животных и человека). О биологической роли никеля(II) в ферментативном катализе (в уреазе) известно более 30 лет. В качестве других примеров следует отметить участие никеля в каталитических циклах СО-дегидрогеназы, метилкоэнзим М-редуктазы, в [NiFe]-гидрогеназах и никельсодержащей супероксиддисмутазе. Никель — очень токсичный металл, оказывающий канцерогенное действие на организм человека.

### α-Аминокислоты

α-Аминокислоты являются довольно эффективными хелатирующими лигандами N,O-типа в результате наличия донорных карбоксильных и аминогрупп. В координационную сферу иона металла также могут входить донорные атомы боковых цепей аминокислот, например, тиольные атомы серы в цистеине (Cys) или имидазольные атомы азота в гистидине (His) [1].

Согласно опубликованным данным [2, 3], α-аминокислоты образуют с Ni<sup>II</sup> два типа комплексов состава NiL и NiL<sub>2</sub>. Значения логарифмов первой K<sub>1</sub> и второй K<sub>2</sub> констант стойкости простых N<sub>2</sub>O-хелатных комплексов с аминокислотами лежат в пределах 5—6 для lgK<sub>1</sub> и 4—5 для lgK<sub>2</sub>. Участие боковых цепей в координации к иону металла, как правило, приводит к образованию закрытых циклических структур [2]. Исключения составляют β-карбоксильная группа в аспарагиновой кислоте (Asp), тиольная сера в Cys и имидазольная группа в His, при координации которых образуются значительно более стабильные комплексы. Для них lgK<sub>1</sub> составляет 7,15 для Asp, 8,66 для His и 8,7 для Cys, что свидетельствует о тридентатной координации данных аминокислот к иону металла в комплексах NiL и NiL<sub>2</sub>. При этом бискомплексы His с ионами Ni<sup>II</sup> являются псевдооктаэдрическими, а комплексы NiL<sub>2</sub> с Cys или его аналогом D-пеницилламином — плоскочетырехугольными с очень эффективным способом хелатирования через азот и серу [4, 5]. N,S-Координация характерна также для пятикоординированных Ni<sup>II</sup>-цистеиновых комплексов с

тридентатным трис(3,5-дизамещенным пиразолил)боратом [6].

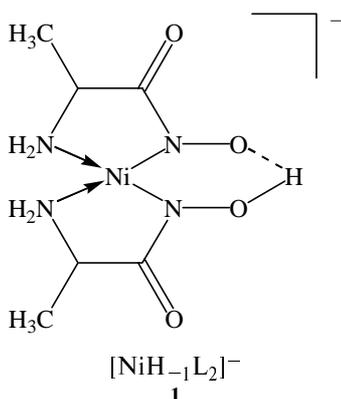
Взаимодействие ионов Ni<sup>II</sup> с аминокислотами положено в основу асимметрического синтеза аминокислот. Так, были разработаны удобные крупнотоннажные методы асимметрического синтеза энантимерно чистых *транс*-циннамилглицина и *транс*-циннамил-α-аланина путем проведения реакций между комплексами никеля(II) с хиральными основаниями Шиффа — производными глицина и аланина — и циннамилглицидами [7]. Данный метод применяли и к другим аминокислотам [8].

### Гидроксамовые и оксимные аналоги α-аминокислот

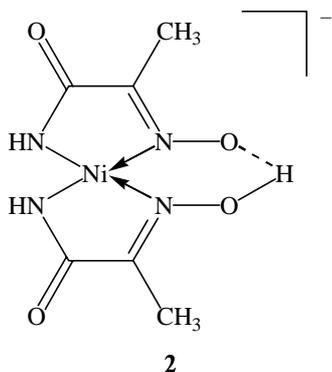
Замена карбоксильной группы на гидроксамовую приводит к изменению способа координации кислоты к ионам Ni<sup>II</sup> [9]. Так, для аминоксидрохсаматных лигандов в большинстве случаев более эффективной является N,N-координация, чем N,O, характерная для простых комплексов с аминокислотами. При N,O-координации аминокислот образуются октаэдрические или псевдооктаэдрические комплексы, в то время как при координации гидроксаматов могут образовываться плоскочетырехугольные комплексы, для которых предпочтительнее N,N-хелатирование. Плоская геометрия данных комплексов сохраняется как в твердом состоянии [10—12], так и в растворе [13—17]. N,N-Координация для аминоксидрохсамовых кислот более эффективна и чем O,O-координация, наблюдающаяся у простых алкилгидроксамовых систем [10]. Координация только через атомы кислорода приводит к образованию октаэдрических, плохо растворимых комплексов.

В водных растворах в зависимости от pH α-аминоксидрохсамовые кислоты, не имеющие донорных атомов в составе боковых цепей (например глицин-гидроксамовая или аланингидроксамовая кислота, H<sub>2</sub>L), образуют с ионами Ni<sup>II</sup> комплексы разного состава. Преимущественно образуются комплексы типа NiL, NiL<sub>2</sub> и NiH<sub>-1</sub>L с N,N-координацией лигандов. При этом эквимольные комплексы являются октаэдрическими, а бискомплексы обоих типов — плоско-

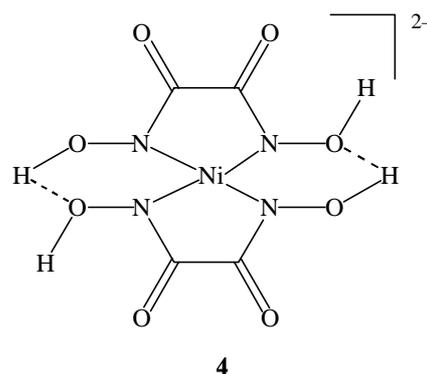
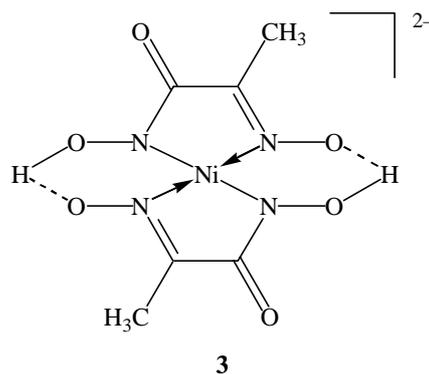
квадратными. Несмотря на то что ближайшее окружение иона металла в двух последних случаях одинаково ( $2 \times N, N$ ), в комплексе  $NiL_2$  лиганды находятся в *транс*-положении друг к другу [12, 18], в то время как в  $NiH_{-1}L$  их взаимное расположение изменяется на *цис* [11]. Эффективная стабилизация *цис*-геометрии в частицах  $NiH_{-1}L$  происходит за счет образования прочных внутримолекулярных водородных связей между двумя атомами кислорода протонированной и депротонированной гидроксамовых групп (структура 1).



Оксимные производные аминокислот и их амидов являются более эффективными хелатными лигандами, чем сами аминокислоты. Амиды 2-оксиминокарбонных кислот связывают ионы  $Ni^{II}$ , образуя комплексы с координационной сферой, состоящей из четырех атомов азота. Данные соединения имеют весьма специфическую *цис*-координацию двух амидных лигандов, стабилизированную водородной связью между двумя оксимными атомами кислорода (структура 2) [19].



В результате одновременной модификации аминокислотной и карбоксильной групп аминокислот в оксимную и гидроксамовую соответственно получают очень эффективные низкомолекулярные  $N, N$ -хелатирующие лиганды для ионов  $Ni^{II}$ . Устойчивость комплексов  $NiL_2$  с лигандами данного типа намного превышает их устойчивость с аминокислотами или с оксимными и гидроксамовыми аналогами [20]. Это объясняется наличием в подобных лигандах двух водородных связей между оксимным и гидроксамовым атомами кислорода (структура 3), которые эффективно стабилизируют комплекс. Аналогичное координационное поведение проявляет и дигидроксамовая кислота — производное



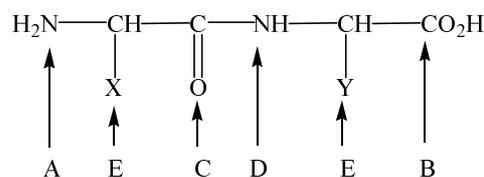
щавелевой кислоты. 4N-Координация и две водородные связи эффективно стабилизируют плоскоквадратную геометрию комплекса с  $Ni^{II}$  (структура 4) [21].

### Пептиды как хелатирующие лиганды

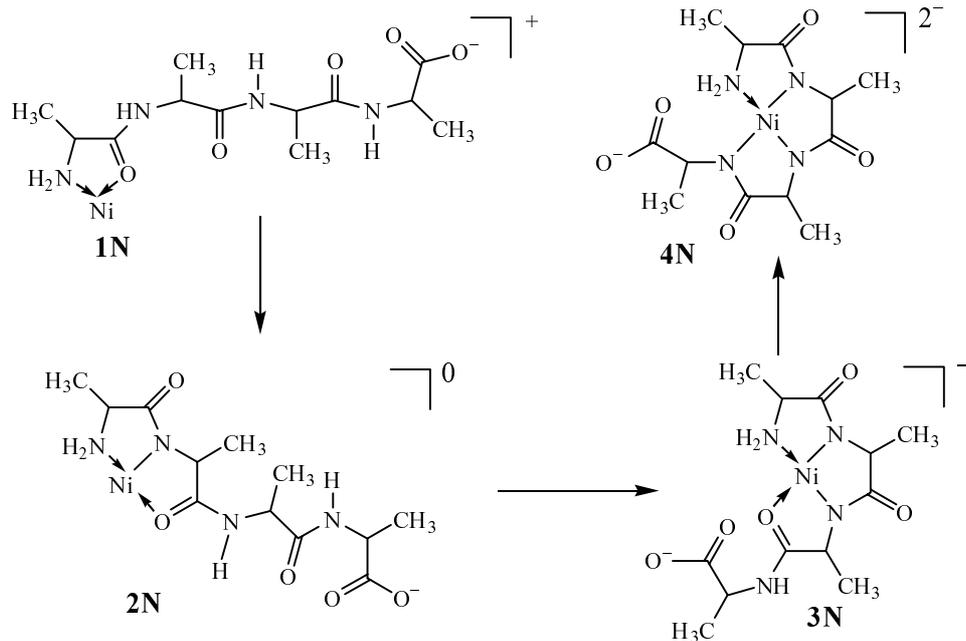
#### Комплексы $Ni^{II}$ без координации атомов боковых цепей

Донорные свойства пептидных лигандов обсуждены в нескольких обзорах [22–25].

Пептиды являются очень специфичными лигандами и эффективными хелаторами для ионов  $Ni^{II}$ , поскольку содержат различные потенциальные донорные центры:



Важнейшим  $Ni^{II}$ -связывающим центром, как правило, является атом азота (A) концевой аминогруппы  $NH_2$  или вторичной аминогруппы  $NH$  в случае остатка аминокислоты пролина. Атомы кислорода концевой карбоксильной (B) и карбонильной (C) групп также являются потенциальными донорами, но при взаимодействии с ионами  $Ni^{II}$  они менее эффективны, чем атомы азота. Наличие ионов  $Ni^{II}$  приводит к ионизации амидного азота в пептидной цепи (D), в результате чего образуется очень стабильная связь  $Ni^{II}-N^-$ . Таким образом, в случае простых олигопептидов при отсутствии координации атомов боковых цепей комплексобразование с  $Ni^{II}$  начинается с атома азота концевой аминогруппы



Схема

и проходит в соответствии со схемой [22–25]. Характерной особенностью Ni<sup>II</sup>-пептидных систем является кооперативное депротонирование амидных атомов азота, в результате которого происходит изменение октаэдрической геометрии комплекса на плоскостратную [22].

**Комплексы Ni<sup>II</sup> с пептидами, содержащими донорные атомы в боковых цепях**

Кроме концевых донорных групп, остатки аминокислот в пептидах могут содержать и другие донорные центры (Е). Наиболее важными среди них являются имидазольный атом азота в гистидине, атом серы в цистеине и в некоторых случаях β-карбоксийный атом кислорода в остатке аспарагиновой кислоты. Другие донорные центры, такие как атомы кислорода в боковых цепях серина и тирозина, а также атом азота аминокетильной группы в лизине или тиоэфирная сера в метионине играют лишь незначительную роль при координации ионов Ni<sup>II</sup> [26].

β-Карбоксилатная группа остатка Asp не является типичным донором для иона Ni<sup>II</sup>. Однако она может стабилизировать комплексы, образованные ионом металла и простыми олигопептидами, особенно если Asp является N-концевой группой [27]. В последнем случае, когда ион Ni<sup>II</sup> координируется к атому азота концевой аминокетильной группы (1N-тип, схема 1), β-карбоксилат также координируется к иону металла, образуя шестичленный цикл. При таком способе координации устойчивость комплексов типа NiL (с одним атомом азота в координационной сфере никеля) возрастает более чем на 2lg единицы. По сравнению с аспарагиновой, глутаминовой кислотой, содержащая γ-карбоксийную группу в боковой цепи, гораздо менее эффективна в хелатировании ионов металлов пептидами.

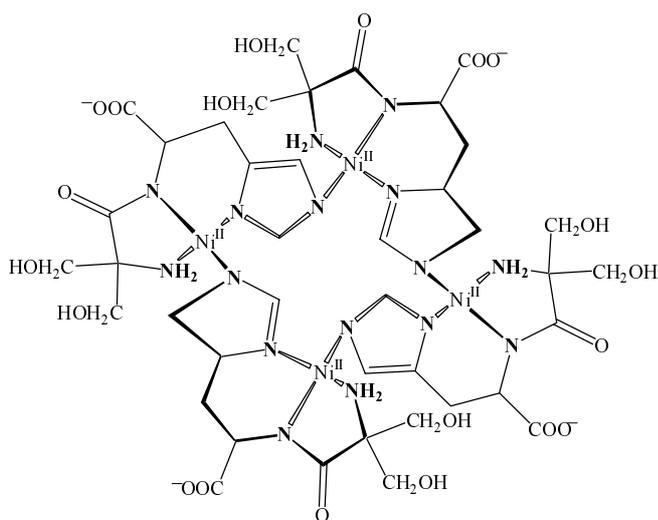
**Пептиды, содержащие гистидин**

Остаток гистидина (His) — один из наиболее часто встречающихся центров связывания ионов металлов в металлопептидах. Одновременная координация атома азота имидазольного цикла гистидина и донорных атомов основной полипептидной цепи обычно приводит к образованию устойчивого шестичленного цикла. Кроме того, остаток His также может предоставлять для координации два донорных атома азота, образуя мостик между двумя ионами металлов.

Несмотря на то что обычно ион Ni<sup>II</sup> координируется к пептидной цепи через атом азота концевой аминокетильной группы, присоединение никеля может осуществляться и через атом азота имидазола остатка His, если последний входит в состав пептида. Тип донорного атома азота (азот аминокетильной группы или имидазола), через который ион Ni<sup>II</sup> будет координироваться к олигопептиду, существенно зависит от положения His в пептидной цепи [28, 29].

Способ связывания Ni<sup>II</sup> простыми пептидами, содержащими His в положении, соседнем с концевой аминокетильной группой, отличается от остальных пептидов. В таких гистаминах {NH<sub>2</sub>, N<sub>im</sub>}координация осуществляется через имидазольный атом азота His-1-остатка, в результате чего образуются только псевдооктаэдрические комплексы состава NiL и NiL<sub>2</sub> [30, 31].

При наличии гистидина во второй позиции пептидной цепи происходит одновременное связывание иона Ni<sup>II</sup> с атомами азота концевой аминокетильной группы и имидазола His остатка. В результате образуются преимущественно псевдооктаэдрические комплексы состава NiH<sub>-1</sub>L с {NH<sub>2</sub>, N<sup>-</sup><sub>am</sub>, N<sub>im</sub>}координацией, которые доминируют в водных растворах в диапазоне pH = 6–10 [30, 32, 33]. Наиболее характерной особенностью коротких пептидов, содержащих остаток His-2, является образование очень устойчивых диамагнитных



5

тетрамерных комплексов  $Ni_4H_8L_4$ , в которых плоскоквадратные ионы  $Ni^{II}$  оказываются связанными имидазольными мостиками (структура 5) [32, 33].

В плане донорных свойств наиболее выгодным для His является третье положение в пептидной цепи. Оно позволяет одновременно образовывать три хелатных цикла, включающих донорные  $\{NH_2, 2N_{am}^-, N_{im}^-\}$ -центры, занимающие все возможные координационные места плоскоквадратного (4N) иона  $Ni^{II}$ . Последовательность Хаа-Уаа-His- соответствует таковой в N-терминусе  $Ni^{II}$ -связывающего центра в сывороточном альбумине человека (Asp-Ala-His) и является одним из наиболее эффективных пептидных хелатирующих агентов для ионов  $Cu^{II}$  и  $Ni^{II}$  [34–38]. В настоящее время такая альбуминовая последовательность широко изучается, и многочисленные работы, в том числе содержащие рентгеноструктурные данные для комплекса  $Ni^{II}$  с глицил-глицил- $\alpha$ -гидрокси-D,L-гистамином [39], подтверждают указанный способ координации. Хотя короткие пептиды не могут служить достаточно надежными моделями для изучения термодинамических и кинетических свойств N-терминальных металлсодержащих фрагментов в сывороточном альбумине, имеющиеся данные позволяют оценить влияние Хаа-Уаа-дипептидной последовательности на устойчивость комплексов  $Ni^{II}$  с Хаа-Уаа-His.

N-Терминальный пептидный фрагмент бис(ангиотензиногена) Val-Ile-His-Asn (Val — валин, Ile — изолейцин, Asn — аспарагин) содержит два гидрофобных аминокислотных остатка на N-терминусе гистидина-3. По данным потенциометрии устойчивость комплексов  $NiH_2L$  с альбуминовой последовательностью на два порядка превышает устойчивость аналогичных комплексов с Gly-Gly-His [40]. ЯМР-Исследования показывают, что боковые цепи Val-1 и Ile-2 образуют упорядоченную гидрофобную оболочку, отделяющую часть координационной сферы от раствора. Устойчивость  $Ni^{II}$ -пептидных комплексов зависит от скорости диссоциации, и в случае Хаа-Уаа-His комплексов для диссоциации иона металла необходима атака молекулы воды или  $H^+$  на координированный амидный атом азота. Гидрофобная оболочка защищает связь ме-

талл—амид, что увеличивает устойчивость комплекса. Важную роль в связывающей способности альбуминовых пептидов могут играть и кислотные свойства атомов азота остатков аминокислот, входящих в последовательность Хаа-Уаа-His [41].

Необычная связывающая способность альбуминовых пептидов может оказывать решающее влияние и на связывание иона  $Ni^{II}$  с более длинными пептидами. Человеческий протамин HP2, являющийся небольшим основным протеином, который обеспечивает компактное связывание ДНК в сперме позвоночных животных, содержит альбуминовую N-терминальную последовательность Arg-Thr-His (Arg — аргинин, Thr — треонин). Данная последовательность связывает  $Ni^{II}$  гораздо эффективнее, чем простые альбуминоподобные пептиды [42]. Это означает, что HP2 является удобной мишенью для токсичных ионов  $Ni^{II}$ . Координация ионов  $Ni^{II}$  к N-терминальному трипептидному фрагменту HP2 приводит к образованию очень специфичной вторичной структуры в N-терминальном пентадекапептиде человеческого протеина [43]. В обнаруженной конформации, имеющей вид двойной петли, имеет место взаимодействие ароматического кольца остатка Туг-8 с координационным узлом  $Ni^{II}$ , образованным донорными атомами Arg-1, Thr-2 and His-3. Данный тип конформации, по-видимому, играет важную роль в реализации физиологической функции N-терминуса HP2 как металлсвязывающего центра.

Комплексы  $Ni^{II}$  с Хаа-Уаа-His-пептидами довольно чувствительны к активным формам кислорода, включая сам молекулярный кислород. Так, из желтого раствора, содержащего  $Ni^{II}$  и Gly-Gly-His, в течение 48 ч при комнатной температуре образуются кристаллы, являющиеся, по данным рентгеноструктурного анализа, продуктом декарбокислирования —  $Ni^{II}$ (глицил-глицил- $\alpha$ -гидрокси-D,L-гистамином) [39]. Способность комплексов  $Ni^{II}$  выступать в роли катализаторов в реакции окисления часто используется для расщепления ДНК [44, 45]. Никель-пептидные комплексы с His-3 используются также для специфического расщепления ДНК путем присоединения к распознающим группам ДНК, например таким, как «цинковые пальцы» [46, 47] или олигомеры пептидонуклеиновой кислоты (ПНК) [48, 49]. Наличие сильного экваториального лигандного поля в плоскоквадратных комплексах  $Ni^{II}$  обуславливает реализацию механизма с включением  $Ni^{III}$ -содержащих частиц в состав интермедиатов.

Если His-остаток занимает положение 4 или еще более отдаленное от N-терминуса положение, достижение координационного равновесия затрудняется, что в свою очередь приводит к понижению связывающей способности пептидных лигандов по сравнению с таковыми, содержащими альбуминовую последовательность. При изучении молекулярных механизмов канцерогенеза под действием соединений никеля основные усилия были направлены на исследование связывания  $Ni^{II}$  с короткими и длинными фрагментами различных протеинов, ассоциированных с хроматином, или протеинов, включенных в механизмы детоксикации металла. Некоторые гистоновые протеины, содержащие один или более His-остатков, являются потенциальными связывающими агентами для ионов  $Ni^{II}$ . Изучение N-терминального фрагмента гистона H4 показало, что он довольно эффективно связывает ионы металла с помощью остатка His. При

этом координация иона никеля способствует стабилизации изогнутой структуры в области металловсвязывающего центра [50]. Из-за недостатка N-терминальных донорных атомов азота аминогрупп His-18 становится единственным основным центром координации ионов Ni<sup>II</sup>, а образующиеся при этом комплексы являются достаточно устойчивыми, что дает возможность рассматривать металлсвязывающий узел H4 в контексте механизма канцерогенности никеля.

Более эффективно ионы Ni<sup>II</sup> связываются в гистоне H3, содержащим последовательность Cys-Ala-Ile-His (Cys — цистеин). Присутствие в ней фрагментов аминокислот, в состав боковых цепей которых входят две донорные системы — Cys с тиольной серой и His с имидазолом, приводит к образованию при физиологических значениях pH плоского комплекса Ni<sup>II</sup>, включающего обе донорные системы боковых цепей [51]. Такой комплекс может образовываться как с коротким тетрапептидным фрагментом, так и с целым гистонным тетрамером (H3-H4) *in vitro* [52]. Значение константы устойчивости, рассчитанное для гистонного тетрамера, относительно высокое и составляет  $\lg K = 4,26 \pm 5,26$  в зависимости от степени агрегации протеина. Указанные комплексы способствуют окислению 2'-дезоксигуанозина в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и могут рассматриваться в качестве модели для демонстрации оксидативной концепции канцерогенеза, индуцированного ионами никеля [53].

Гистон H2A, содержащий последовательность Thr-Glu-Ser-His-His-Lys (Ser — серин, Lys — лизин), также эффективно связывает Ni<sup>II</sup>, образуя октаэдрические комплексы, включающие два имидазольных атома азота остатков His [54, 55]. По своей устойчивости данные комплексы сравнимы с комплексами никеля с гистоном H3, однако они не проявляют каталитической активности в реакциях окисления. В то же время присоединение ионов Ni<sup>II</sup> к H2A может приводить к гидролизу амидной связи Glu-Ser, в результате чего образуется плоскоквадратный комплекс с Ser-His-His-Lys-последовательностью, способный выступать в роли катализатора окисления [53]. Способ координации в последнем комплексе является очень характерным для альбуминоподобных пептидов. Присутствие в пептидной последовательности нескольких остатков гистидина может влиять на равновесное связывание металла. Тем не менее, преобладающим все же является связывание никеля по наиболее эффективному положению His-3 (в случае HP2 протеина, см. выше). Аналогичная ситуация наблюдается для пептида pNiXa-1: His-Arg-His-Arg-His-Glu-Gln-Gln-Gly-His-His-Asp-Ser-Ala-Lys-His-Gly-His (Gln — глутамин) [56].

Присутствие в пептидной последовательности остатков гистидина является основным моментом, определяющим характер взаимодействия ионов Ni<sup>II</sup> с пептидами. При достаточном удалении от N-терминального остатка His может конкурировать с азотом N-терминальной аминогруппы за возможность выступать в качестве первоначального места координации металла. Однако даже если пептидные последовательности содержат большее число остатков His, они не могут конкурировать с альбуминовым N-терминусом, если не реализуется специфическая структура пептида.

Цистеиновая тиольная сера — еще один эффективный донор для связывания иона Ni<sup>II</sup>. Его связывающая

способность и координационное равновесие в Ni<sup>II</sup>-пептидных системах сильно зависит от положения остатка цистеина в пептидной последовательности. Связывание Ni<sup>II</sup> с пептидами, содержащими остаток цистеина в N-терминальном положении Cys-Xaa-Yaa-, аналогично обнаруженному для систем Ni<sup>II</sup>-цистеин [57, 58]. Среди всех наличествующих донорных атомов лишь остаток цистеина непосредственно задействован в связывании иона металла с помощью донорного узла {NH<sub>2</sub>,S<sup>-</sup>}. Константы устойчивости более низкие для пептидсодержащих систем за счет стерических эффектов; при этом содержание тримерных частиц, весьма характерных для систем Ni<sup>II</sup>-Cys, в системах с пептидными лигандами является довольно незначительным.

Последовательность Xaa-Cys связывает ионы Ni<sup>II</sup> с помощью донорного узла {NH<sub>2</sub>,N<sup>-</sup>,S<sup>-</sup>}, легко образуя плоскоквадратный комплекс. Димерные комплексные частицы Ni<sub>2</sub>H<sub>-2</sub>L<sub>2</sub>, преобладающие при значениях pH > 6, являются очень устойчивыми; при этом атомы серы играют роль мостиков, связывающих ионы металлов. Интересные результаты получены при введении остатка цистеина в альбуминовую последовательность Xaa-Cys-His [59]. Ион Ni<sup>II</sup> связывается с донорным узлом {NH<sub>2</sub>, 2xN<sup>-</sup><sub>am</sub>, N<sub>im</sub>}, как с обычным Xaa-Yaa-His-пептидом. Однако при получении комплекса в отсутствие воздуха, образующееся соединение проявляет парамагнитные свойства, из чего можно заключить, что тиольная донорная группа оказывается вовлеченной в апикальную координацию внутримолекулярно (с образованием мономерного комплекса) либо по межмолекулярному типу с образованием димерного комплекса. Такой способ вовлечения атомов серы в координацию ионов Ni<sup>II</sup> свидетельствует о ее высокой способности к связыванию данного иона металла. В присутствии кислорода воздуха комплекс становится диамагнитным вследствие окисления тиольной группы и образования димера с дисульфидными мостиками.

Введение тиоамидной (-C(=S)-NH-) связи в пептидную последовательность при наличии не способных к координации боковых цепей существенно увеличивает эффективность пептидов к координации иона металла. Тиоамидная сера является намного более эффективным донором (по сравнению с кислородом карбонильной группы), поэтому при физиологических pH она более предпочтительна для координации иона Ni<sup>II</sup> [60].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nomenclature and Symbolism for amino acids and Peptides, Pure and Appl. Chem., 1987, v. 56, p. 595—624.
2. Martin R. B. Metal Ions in Biological Systems. Ed. by H. Sigel, New York: M. Dekker, 1988, v. 23, p.123—164.
3. Kiss T. Biocoordination Chemistry. Coordination Equilibria in Biologically Active Systems. Ed. by K. Burger, Chichester: Ellis Horwood, 1990, p. 56—134.
4. Baidya N., Ndreu D., Olmstead M.M., Mascharak P.K. Inorg. Chem., 1991, v. 30, p. 2448—2451.
5. Baidya N., Olmstead M.M., Mascharak P.K. Ibid., 1991, v. 30, p. 3967—3969.
6. Desrochers P.J., Cutts R.W., Rice Ph.K. e. a. Ibid., 1999, v. 38, p. 5690—5694.
7. Qiu W., Soloshonok V.A., Cai Ch. e. a. Tetrahedron, 2000, v. 56, p. 2577—2582.

8. Belokon Y.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.A. e. a. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, p. 2301–2310.
9. Kurzak B., Kozłowski H., Farkas E. Coord. Chem. Rev., 1992, v. 114, p. 169–200.
10. Brown D.A., Roche A.L. Inorg. Chem., 1983, v. 22, p. 2199–2202.
11. Julien-Pouzol M., Jaulmes S., Laruelle P. e. a. Acta Crystallogr. Sect. C, 1985, v. 41, p. 712–715.
12. Brown D.A., Glass W.K., Roche A.L. J. Mol. Struct., 1987, v. 162, p. 313–320.
13. Leporati E. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1986, p. 2587–2592.
14. Leporati E. Ibid., 1988, p. 421–426.
15. Paniago E.B., Carvalho S. Inorg. Chim. Acta, 1987, v. 136, p. 159–163.
16. Farkas E., Szöke J., Kiss T. e. a. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1989, p. 2247–2251.
17. Kurzak B., Bal W., Kozłowski H. J. Inorg. Biochem., 1990, v. 38, p. 9–16.
18. Glowiak T., Kurzak B. J. Crystallogr. Spectrosc. Res., 1992, v. 22, p. 341–348.
19. Sliva T.Yu., Kowalik-Jankowska T., Amrkhanov V.M. e. a. J. Inorg. Biochem., 1997, v. 65, p. 287–294.
20. Dobosz A., Dudarenko N.M., Fritsky I.O. e. a. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1999, p. 743–749.
21. Swiatek-Kozłowska J., Fritsky I.O., Dobosz A. e. a. Ibid., 2000, p. 4064–4068.
22. Sigel H., Martin R.B. Chem. Rev., 1982, v. 82, p. 385–426.
23. Sóvágó I. In [3], p. 135–184.
24. Pettit L.D., Gregor J.E., Kozłowski H. Perspectives on Bioinorganic Chemistry. Ed. by R.W. Hay e. a. London: JAI Press, 1991, p. 1–41.
25. Kozłowski H., Bal W., Dyba M., Kowalik-Jankowska T. Coord. Chem. Rev., 1999, v. 184, p. 319–346.
26. Várnagó K., Bóka B., Sóvágó I. e. a. Inorg. Chim. Acta, 1998, v. 275–276, p. 440–446.
27. Kozłowski H., Lebkiri A., Onindo Ch.O. e. a. Ibid., 1995, v. 14, p. 211–218.
28. Pettit L.D., Pyburn S., Kozłowski H. e. a. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1989, p. 1471–1475.
29. Bal W., Kozłowski H., Robbins R., Pettit L.D. Inorg. Chim. Acta, 1995, v. 231, p. 7–12.
30. Farkas E., Sóvágó I., Gergely A. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1983, p. 1545–1551.
31. Sóvágó I., Petocz G. Ibid., 1987, p. 1717–1720.
32. Gajda T., Henry B., Delpuech J. J. Inorg. Chem., 1995, v. 34, p. 2455–2460.
33. Mlynarz P., Kowalik-Jankowska T., Stasiak M. e. a. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1999, p. 3673–3677.
34. Glennon J.D., Sarkar B. Biochem. J., 1982, v. 203, p. 15–23.
35. Laussac J.P., Sarkar B. Biochemistry, 1984, v. 23, p. 2832–2838.
36. Sadler P.J., Tucker A., Viles J.H. Eur. J. Biochem., 1994, v. 220, p. 193–200.
37. Harford C., Sarkar B. Acc. Chem. Res., 1997, v. 30, p. 123–130.
38. Zhang Yi, Akilesh S., Wilcox D.E. Inorg. Chem., 2000, v. 39, p. 3057–3064.
39. Bal W., Djuran M.I., Margerum D.W. e. a. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1994, p. 1889–1890.
40. Bal W., Chmurny G.N., Hilton B.D. e. a. J. Am. Chem. Soc., 1996, v. 118, p. 4727–4728.
41. Mlynarz P., Valensin D., Kociolek K. e. a. New J. Chem., 2002, v. 26, p. 264–268.
42. Bal W., Jezowska-Bojczuk M., Kasprzak K.S. Chem. Res. Toxicol., 1997, v. 10, p. 906–914.
43. Bal W., Wojcik J., Maciejczyk M. e. a. Ibid., 2000, v. 13, p. 823–830.
44. Lepentsiotis V., Domagala J., Grgic I. e. a. J. Inorg. Chem., 1999, v. 38, p. 3500–3505.
45. Muller J.G., Hickerson R.P., Perez R.J., Burrows C.J. J. Am. Chem. Soc., 1997, v. 119, p. 1501–1506.
46. Mack D.P., Dervan P.B. Ibid., 1990, v. 112, p. 4604–4606.
47. Mack D.P., Dervan P.B. Biochemistry, 1992, v. 31, p. 9399–9405.
48. Nagaoka M., Hagihara M., Kuwahara J., Sugiura Y. J. Am. Chem. Soc., 1994, v. 116, p. 4085–4086.
49. Harford C., Narindrasorasak S., Sarkar B. Biochemistry, 1996, v. 35, p. 4271–4278.
50. Zorrodu M.A., Peanna M., Kowalik-Jankowska T. e. a. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2002, p. 458–465.
51. Bal W., Lukszo J., Jezowska-Bojczuk M., Kasprzak K.S. Chem. Res. Toxicol., 1995, v. 8, p. 683–692.
52. Bal W., Karanza V., Moudrianakis E.N., Kasprzak K.S. Arch. Biochem. Biophys., 1999, v. 364, p. 161–166.
53. Bal W., Kasprzak K.S. Toxicol. Letters, 2002, v. 127, p. 55–62.
54. Bal W., Lukszo J., Bialkowski K., Kasprzak K.S. Chem. Res. Toxicol., 1998, v. 11, p. 1014–1023.
55. Bal W., Liang R., Lukszo J. e. a. Ibid., 2000, v. 13, p. 616–624.
56. Sunderman Jr.F.W., Varghese A.H., Kroftova O.S. e. a. Mol. Reprod. Dev., 1996, v. 44, p. 507–524.
57. Kozłowski H., Decock Le-Reverend B., Ficheux D. e. a. J. Inorg. Biochem., 1987, v. 29, p. 187–197.
58. Cherifi K., Decock Le-Reverend B., Varnagy K. e. a. Ibid., 1990, v. 38, p. 69–80.
59. Ross S. A., Burrows C.J. Inorg. Chem., 1998, v. 37, p. 5358–5363.
60. Kowalik-Jankowska T., Jasionowski M., Lankiewicz L., Kozłowski H. J. Inorg. Biochem., 1997, v. 66, p. 45–49.