

*S.I. AFONSKI**Moskiewska Akademia Weterynaryjna*

WSPÓŁCZESNY STAN ZAGADNIENIA ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH W BIOCHEMII

Jednym z zagadnień biologii współczesnej jest zbadanie chemicznej budowy komórki. W ostatnim dziesięcioleciu dokonano licznych badań, wysunięto dużo teorii i hipotez roboczych. Wyniki prac lat pięćdziesiątych podsumował V Międzynarodowy Kongres Biochemii (Moskwa, 1961), który wytknął nowy kierunek badań biochemicznych pod nazwą „Struktura i funkcja układów biologicznych na poziomie cząsteczkowym”.

Kongres podsumował również osiągnięcia w poznaniu morfologii budowy komórki. Wiemy obecnie dużo o jądrach, mitochondriach, mikrosomach, ziarnistościach, lizosomach i innych organellach komórki. Zagadnienie poznania budowy komórki znalazło więc oparcie naukowe zarówno na poziomie cząsteczek, jak i ich zespołów subkomórkowych. Ale co zajmuje miejsce pośrednie między cząsteczkami i organellami komórki? Jest to biała plama wiedzy pociągająca badaczy.

Zmusiło to do zestawienia zdobytej wiedzy o budowie substancji żywej w dziedzinie nadcząsteczkowej, opartej o cząsteczki i stanowiącej niejako stopień wyższy.

Wiadomo, że badania biochemiczne makrocząsteczek doprowadziły do wybitnych osiągnięć w dziedzinie poznania budowy białek, kwasów nukleinowych i innych składników protoplazmy. Badania te otworzyły drogę do poznania chemicznej budowy komórki i połączeń o budowie bardziej złożonej niż cząsteczki. Połączenia tego typu można określić jako biochemiczne związki zespolone lub biokompleksy.

Aby uniknąć jednak terminologicznych (nomenklaturowych) nieporozumień, należy stwierdzić, że biokompleksy różnią się od znanych w chemii związków zespolonych, składniki których są połączone ze sobą wiązaniami koordynacyjnymi.

Do biokompleksów należą cząstki utworzone z cząsteczek rozmaitych związków chemicznych, połączonych różnymi wiązaniami. Powstają one w tkankach i płynach ustrojowych w wyniku działania różnorodnych sił, od najsłabszych — fizycznych, do najbardziej trwałych — chemicznych, przy udziale rozmaitych czynników działających w komórce żywej.

Wiadomości nasze o biochemicznych kompleksach nie są jednak dotychczas całkowicie jasne, istnieje wiele niepewności i kwestii spornych. Prawdopodobnie przyczyną jest to, że są jeszcze badacze, według których badanie biokompleksów uważane jest za przedwczesne i wolą pozostawać milczącymi obserwatorami, a niekiedy nawet odrzucać istnienie tych związków. Tym też można tłumaczyć, że podręczniki biochemii są dotychczas opracowywane w ten sposób, że u rozpoczynającego studiowanie biochemii powstać może następujące pojęcie o budowie chemicznej komórki: jest ona utworzona z białek, węglowodanów, lipidów, związków mineralnych i podobnych, tworzących złożoną mieszaninę. Według tego poglądu składniki te, np. białka, tłuszcze lub węglowodany, należy wyosabiać w postaci możliwie najczystszej i dopiero wówczas je badać, aby poznać procesy życiowe.

W podręcznikach brak wiadomości o istnieniu współoddziaływania między białkami, węglowodanami, tłuszczami i innymi związkami w komórce. Nawet przeciwnie, uzyskuje się wrażenie, że wszystkie te substancje istnieją osobno, odizolowane od siebie. Przemianę białkową przedstawia się w oderwaniu od przemiany węglowodanów i tłuszczów, prób powiązania za sobą tych przemian jest bardzo mało. W takim układzie pojęcie o jednolitości podłoża życia nie tylko że nie

zostaje wyjaśnione, lecz nawet zagmatwane. Czy nie jest to odbiciem przestarzałej dziś zasady „tajności materii”, panującej w swoim czasie w chemii a zachowanej częściowo w biochemii?

Wydaje się dziś sprawą bezsporną, że protoplazma jest chemicznie jednolitym układem swoistym i że wszystkie jej molekularne struktury są ze sobą powiązane chemicznie i czynnościowo. W komórce muszą istnieć złożone cząstki o właściwościach odrębnych od właściwości poszczególnych cząsteczek, będących ich składową. Właśnie te struktury należy poznać i w tym celu trzeba zbadać związki zespolone występujące w komórce. Ma to obecnie pewne podstawy teoretyczne oraz bogaty materiał doświadczalny nagromadzony przez biochemików i biologów. Obecne badania zmierzają do ustalenia budowy biochemicznych związków zespolonych, ich właściwości i funkcji, ich powstawania i postaci, w jakiej występują w komórce i płynach ustrojowych, stwierdzenie czy są one stałymi czy przypadkowymi itp. Najwięcej badań nad biokompleksami poświęcono wyjaśnieniu ich biologicznej roli i znaczeniu. Badaniem budowy chemicznej i fizykochemicznych właściwości biokompleksów zajmowano się znacznie mniej, jednakże wyniki pozwalają już na szereg uogólnień. Obecnie przyjmuje się, że:

1. Odległości międzyatomowe i kąty wartościowości dla różnych par atomów w cząstkach makromolekularnych są takie same jak w związkach niskocząsteczkowych.

2. W powstawaniu biokompleksów czynnikiem decydującym jest kształt makrocząsteczki, a nie tylko jej poszczególne grupy czy atomy.

3. W biokompleksach występują częściej niż w biopolimerach wiązania wewnątrzkompleksowe i powierzchniowe.

4. W makrocząsteczkach istnieją liczne i różnorodne siły, zapewniające wzajemne oddziaływanie; są to siły powinowactwa chemicznego i siły rozciągania. Część z nich jest ukryta. Gdy między dwiema makrocząsteczkami nastąpi wzajemne oddziaływanie, jedna z nich może ulec rozciągnięciu, zwiększając reaktywność na skutek uwolnienia sił ukrytych.

5. Biokompleksy mogą podlegać pobudzeniu elektronowemu, będącemu podstawą przejścia energii pobudzenia w inne jej rodzaje. Jeśli w cząsteczkach tworzących biokompleksy są wiązania podwójne, to mogą w nich powstać tzw. stany tripletowe, w których cząsteczka przybiera postać podwójnego rodnika z jedną parą elektronów. Cząsteczki znajdujące się w stanach tripletowych wykazują szczególnie wysoką aktywność chemiczną.

6. W biokompleksach mogą istnieć wiązania atomowe, jonowe, elektrostatyczne, wodorowe, van der Waalsa i inne. Szczególnie ważne są siły Van der Waalsa, które polegają na:

1) siłach współoddziaływania dyspersyjnego, wywoływanego dipolami powstającymi w atomach i cząsteczkach na skutek ruchu ich elektronów; 2) siłach współoddziaływania ukierunkowanego, wywołanego stałymi dipolami, jeśli występują one w cząsteczkach; 3) siłach współoddziaływania indukcyjnego, uwarunkowanego indukowaniem biegunowości pod działaniem sąsiadujących cząsteczek i jonów. Pauling (1948) wykazał, że siły Van der Waalsa mogą obejmować znaczną część ogólnej energii wiązań, dzięki dużej powierzchni stykania się białka z innymi cząsteczkami.

Poza tym na powierzchni makrocząsteczek istnieją stale ładunki dodatnie i ujemne. Energia oddziaływania wzajemnego przy równomiernym rozmieszczeniu ładunków jest najniższa, przy każdym innym rozmieszczeniu zwiększa się, a gdy ładunki skupiają się na końcach cząsteczki, jak np. w polimerze o dużej masie cząsteczkowej, w którym wszystkie grupy kwasowe są zebrane w jednym końcu cząsteczki, a zasadowe w drugim — staje się bardzo duża. Właściwości polimera mogą więc zmieniać się w szerokich granicach w zależności od jego budowy.

7. Szczególne znaczenie ma układ przestrzenny makrocząsteczek reagujących ze sobą. Wiadomo, że w cząsteczce białka łańcuchy polipeptydowe mogą się ze sobą łączyć różnymi wiązaniami. Niektóre z nich są wiązaniami atomowymi, z nich największe znaczenie mają wiązania dwusiarczkowe. Inne wiązania: wodorowe i Van der Waalsa powstają w następstwie wzajemnego oddziaływania jonowego i wartościowości dodatkowych. Rodzaje wzajemnego oddziaływania zwojów łańcuchów w białkach mogą występować i w biokompleksach. Stwierdzono, że w białkach zbudowanych z czterech łańcuchów polipeptydowych blisko połowa specyficznych reszt aminokwasowych

jest związana wewnątrz cząsteczki, a druga połowa przyczynia się do konfiguracji i powierzchniowych właściwości cząsteczki. Powiązanie więc cząsteczek dwóch białek zależy przede wszystkim od rodzaju i rozmieszczenia reszt aminokwasowych, czyli od budowy I-rzędowej, chociaż częściowo mogą brać udział w tym powiązaniu poszczególne grupy łańcucha głównego. W białkach natywnych aktywność grup zdolnych do współoddziaływania jest częściowo utrudniona i ich aktywacja wymaga nakładu energii koniecznej np. do zbliżenia grup o ładunkach różnoimiennych, oderwania cząsteczek wody hydratacyjnej od dipoli, rozerwania wiązań wodorowych między wodą a białkiem, naruszenia spiralnej budowy cząsteczek itd. W białkach natywnych grupy sulfhydrylowe, dwusiarczkowe, fenolowe, imidazolowe i inne są często jakby utajone i dlatego mają mniejszą zdolność do reagowania niż w związkach niskocząsteczkowych.

8. Na wzajemne oddziaływanie makrocząsteczek duży wpływ mają warunki powodujące powstanie sił przyciągania lub odpychania. Mianowicie przy pH bliskim punktowi izoelektrycznemu i przy niskiej sile jonowej ruchome protony stwarzają układ ładunków powodujący przyciąganie; przy pH różnym od punktu izoelektrycznego więcej niż o jednostkę, wzajemne oddziaływanie ładunków prowadzi do odpychania się.

9. Wiązania wodorowe między cząsteczkami białek powstają przy udziale cząsteczek wody. Dla zapewnienia trwałości niezbędnych jest kilka takich wiązań.

10. Wzajemne oddziaływanie niepolarnych grup cząsteczek reagujących w środowisku wodnym praktycznie nie zależy od pH i siły jonowej. Te założenia są uzasadnione przez chemię fizyczną i pozwalają traktować biokompleksy jako realne układy fizykochemiczne komórki.

Na podstawie piśmiennictwa i badań doświadczalnych można podać kilka twierdzeń ogólnych w nauce o biokompleksach:

1. Biokompleksy powstają z wielocząsteczkowych składników protoplazmy (białek, węglowodanów, tłuszczów, kwasów nukleinowych) lub też w ich połączeniu z substancjami tak *in vitro* jak i w tkankach ustrojowych. Liczba biokompleksów jest ogromna a budowa wyjątkowo różnorodna.

2. Biokompleksy powstają w komórce łatwo i szybko przy niedużym nakładzie energii.

3. Biokompleksy są połączeniami o bardzo różnej trwałości. Niektóre z nich są bardzo nietrwałe, łatwo się rozpadają i powstają ponownie, zależnie od rozmaitych czynników, np. zmian temperatury, sił powierzchniowych, ciśnienia osmotycznego lub też pod wpływem ultradźwięków, napromieniowania, światła, jak również działania różnych substancji chemicznych (kwasów, zasad, soli obojętnych, alkoholi i estrów, aldehydów i ketonów itp). oraz substancji działających swoiście (hormonów, toksyn, lekarstw itp). Chwiejność i trwałość biokompleksów zależy od rodzaju wiązań między tworzącymi je składnikami.

4. Biokompleksy, w zależności od budowy, mają różną, lecz często zwiększoną szybkość reagowania w porównaniu z cząsteczkami wchodzącymi w ich skład. Rodzaje tych reakcji są bardzo różnorodne.

5. Biokompleksy biorą aktywny udział w rozmaitych procesach życiowych. W nich prawdopodobnie zachodzi przekazywanie energii.

6. Biokompleksy w ustroju łatwo zmieniają budowę podczas przejścia od jednego stanu fizjologicznego w inny: od snu do czuwania i pobudzenia nerwowego, od spoczynku do wzmożonej czynności mięśniowej podczas wzrostu i rozwoju, ciąży, laktacji itp. oraz w rozmaitych przypadkach chorobowych.

Jak powstało pojęcie biokompleksów, których z nich istnienie zostało już stwierdzone, a których jest dopiero przypuszczalne? Czy możliwa jest obecnie klasyfikacja biokompleksów i gdzie należy je umieścić w systematyce biochemicznej?

Jakie są obecnie sposoby wyosobiania i badania biokompleksów?

Pierwsza hipoteza o kompleksowości substancji wchodzących w skład protoplazmy powstała w drugiej połowie ubiegłego stulecia, noszącego miano złotego wieku biologii. Jednym z pierwszych badaczy w tej dziedzinie był Pflüger, fizjolog z Bonn, który w 1875 r. wprowadził pojęcie tzw. cząstek protoplazmatycznych, obejmując tym niejasnym określeniem złożone kompleksy rozmaitych

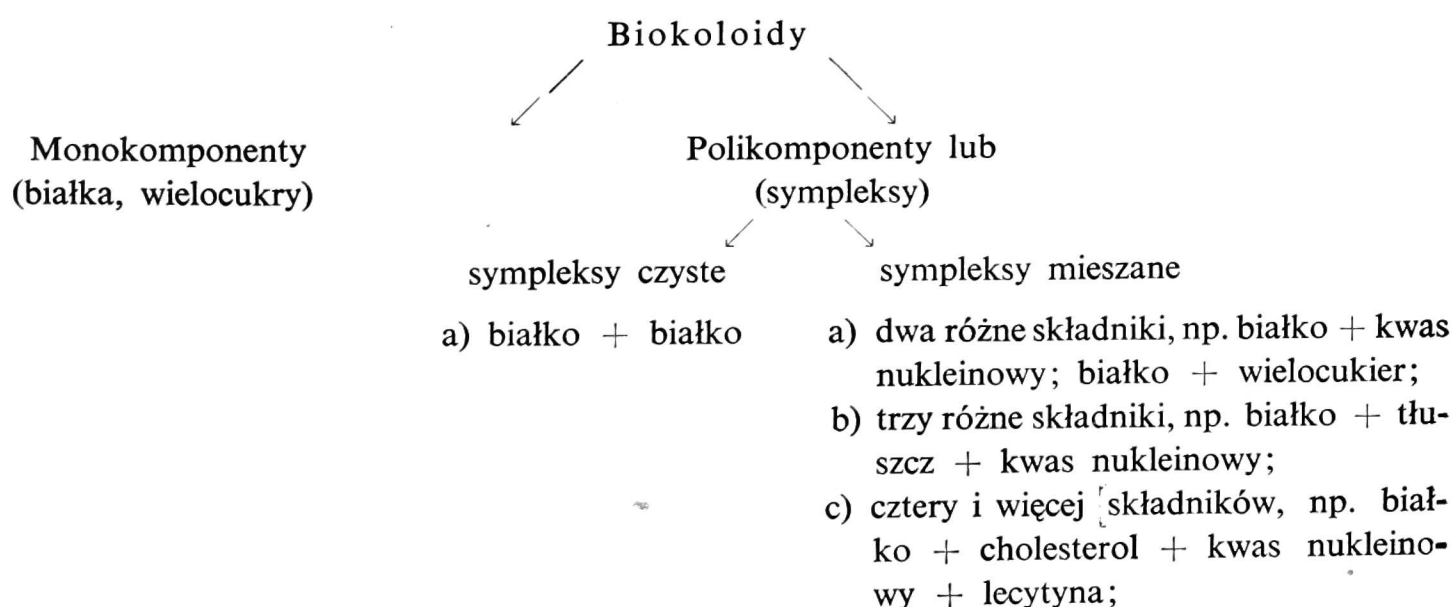
substancji protoplazmy. Później, w 1896 r. rosyjski biochemik A.I. Danilewski wskazywał na istnienie w protoplazmie nietrwałej struktury cząstek złożonych z białek i tłuszczowców. Następnie wielokrotnie wspomniano o istnieniu jakichś hipotetycznych, bardzo złożonych substancji protoplazmy. Nazywano je rozmaicie: gliody Batazzia, witaidy Lepieszkina, plasomy Wisnera, protomery Heidenheina, biogeny Ferworna, cenapsy Maschleja itp. Był to okres, w którym w nauce powstała i krzepła myśl o istnieniu w protoplazmie substancji o budowie bardziej złożonej od budowy poszczególnych białek, węglowodanów, tłuszczów czy innych substancji.

Były to jednak tylko bardzo ponętne i interesujące hipotezy lecz jeszcze nie potwierdzone, gdyż w tym czasie nie posiadano jeszcze dokładnych metod badania tych substancji.

Jednymi z pierwszych prac eksperymentalnych w tej dziedzinie były prawdopodobnie badania Djakonowa w laboratorium Hoppe-Silera nad budową witellinu; a następnie prace Libermana (1891—1893) nad wyosobnieniem z tkanek złożonych związków nazwanych lecytoalbuminami.

W naszym stuleciu ciekawych badań biokompleksów dokonał biochemik polski Przyłęcki. W latach (1933—1936) wypowiedział się on, że wszystkie substancje protoplazmy można podzielić na dwie grupy: monokomponenty i polikomponenty. Te ostatnie nazwał sympleksami, chcąc prawdopodobnie zaznaczyć ich odrębność od kompleksowych związków nieorganicznych oraz podał pierwszy klasyfikację tych substancji. Przyłęcki otrzymał sztuczne sympleksy z białek i kwasów nukleinowych i opisał ich właściwości. Prace te wywarły duży wpływ na dalszy rozwój zagadnień biokompleksów.

W czterdziestych i pięćdziesiątych latach naszego stulecia wykonano bardzo dużo badań nad różnymi biokompleksami występującymi w komórkach i tkankach. W literaturze zjawily się różne nazwy tych połączeń. Willstätter nazywał je sympleksami, zgodnie z nazwą wprowadzoną przez Przyłęckiego, Svedberg — układami polikomponentów, Kisel — kompleksami złożonymi; Engelhardt — choloproteidami itp. Obecnie nazywa się je zwykle biochemicznymi związkami zespolonymi lub po prostu biokompleksami. Ostatnio powstał termin „biopolimery”. Jednak dotychczas brak ogólnie przyjętych nazw i podziału tych połączeń. Brak również w biochemii oficjalnego rozdziału omawiającego biokompleksy.



W badaniach biokompleksów brało czynny udział wielu znanych biochemików radzieckich oraz z innych krajów. Znane są prace o kompleksach kwasów nukleinowych i białek, kwasów nukleinowych i aminokwasów, o kompleksach wytwarzanych przez wirusy, enzymy, witaminy, hormony, substancje odpornościowe itp. Ostatnio bada się biokompleksy zawarte w organellach komórkowych, jak np. ribosomach, lizosomach, mitochondriach, a także w koacerwatach i innych strukturach morfologicznych.

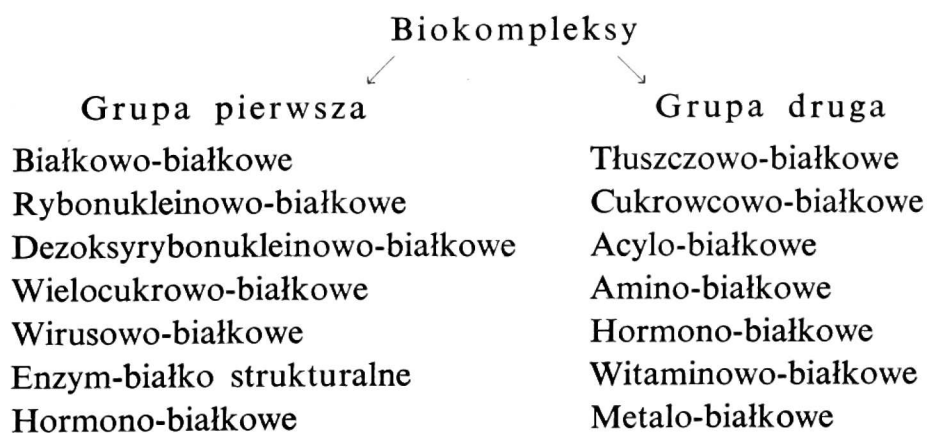
Najbliższe zadanie polega na wybraniu z ogromnego materiału eksperymentalnego o kompleksach danych najbardziej wiarygodnych i ich usystematyzowaniu. Uważam za możliwe doko-

nianie orientacyjnego podziału biokompleksów według ich budowy na dwie duże grupy. Do pierwszej można włączyć biokompleksy zbudowane tylko z makrocząsteczek, np. różnych białek, białek i kwasów nukleinowych (rybo-idezoksyrybonukleinowych), białek i hormonów białkowych, białek i wielocukrów itp. Do grupy drugiej należałyby biokompleksy utworzone z makrocząsteczek i związków prostszych, np. białek i cukrów prostych, białek i tłuszczów, białek i hormonów niebiałkowych, białek i kwasów organicznych itp.

W budowie biokompleksów grupy pierwszej biorą udział przede wszystkim wiązania wodorowe i siły van der Waalsa, jakkolwiek spotyka się tam również i wiązania chemiczne.

Biokompleksy grupy drugiej odpowiadałyby częściowo tzw. białkom złożonym, zawierającym w swym układzie różne grupy prostetyczne. W budowie biokompleksów tej grupy biorą udział przeważnie wiązania: typu jonowego, peptydowego, estrowego i inne, powstające w wyniku działania określonych grup składników reagujących — białkowego i niskocząsteczkowego. Wiązania słabsze są również możliwe, lecz występują prawdopodobnie znacznie rzadziej.

Istnieją biokompleksy utworzone tylko ze składników o stosunkowo małej masie cząsteczkowej, do nich należą kompleksy lipidowo-lipidowe, cukrowco-lipidowe, acylo-cukrowcowe, acylo-lipidowe, lipido-peptydowe, kompleksy soli kwasów organicznych itp.



Oprócz wymienionych grup przypuszcza się obecnie istnienie biokompleksów o budowie jeszcze bardziej złożonej: trójskładnikowych, czteroskładnikowych a nawet wieloskładnikowych (np. cukrowco-lipido-białkowych, metalo-cukrowco-lipido-nukleino-białkowych). Takie wieloskładnikowe biokompleksy występują prawdopodobnie w mikrosomach, lizosomach, mitochondriach, jądrach i uczestniczą w najważniejszych czynnościach życiowych. Jednak o ich budowie i właściwościach wiemy jeszcze bardzo mało. Występowanie których biokompleksów w komórce możemy uważać za udowodnione doświadczalnie? Przede wszystkim są to biokompleksy zbudowane z cząsteczek różnych białek. Można tu zaliczyć aktynomiozynę Szent-Györgyi, hematostrumatynę Rubinszteina, properdynę Pilimera, inhibitor hamujący przenikliwość naczyń włosowatych Paschinoj i inne. Szczególne zainteresowanie wzbudzają kompleksy: antygen-przeciwciało, enzym-białko strukturalne. Według Szent-Györgyi w mięśni nie pobudzonym występują cząsteczki aktywne i miozyny nie związane ze sobą, gdyż odpychanie elektryczne przeważa przyciąganie. W wyniku pobudzenia aktyna łączy się z miozą na aktynomiozynę uczestniczącą w skurczu mięśni.

Wyjątkowo szybko powstają i rozpadają się biokompleksy enzymów z białkami strukturalnymi w lizosomach. W kompleksach tych enzymy są nieczynne lecz już nieznaczne podwyższenie temperatury powoduje rozpad kompleksów i szybkie ujawnienie aktywności enzymów.

Istnieją trwałe biokompleksy enzymów z białkami strukturalnymi, trudne do wyosobnienia z tkanek, są to np. biokompleksy utworzone z enzymu adenozynotrójfosfatazy i białek strukturalnych jąder komórkowych.

Według W.I. Towarnickiego (1945) enzym papaina tworzy kompleks z białkiem wirusa grypy. Powstały kompleks zatracą własności i wirusa i enzymu. Pod działaniem stężonego roztworu

soli kompleks rozpada się, właściwości wirusa zostają przywrócone, zaś enzymu nie. Jeśli podzielać dodatkowo na produkty rozpadu kompleksu cysteiną, właściwości enzymu zostają przywrócone.

Wiadomo, że reakcja antygen — przeciwciało jest wysoce swoista. Swoistość zależy prawdopodobnie od ścisłego współdziałania określonych grup antygeny (lub haptenu) z aktywnymi grupami znajdującymi się w centrum aktywnym przeciwciała. Ciekawe jest, że kompleks antygen-przeciwciało może wiązać dopełniacz tworząc kompleks jeszcze bardziej złożony.

Stwierdzono np., że albumina krwi bydlęcej o ciężarze cząsteczkowym 70 000 i przeciwciało królika o ciężarze 160 000 tworzą kompleks za pośrednictwem swoich specyficznych centrów.

Kompleksy białek znaleziono w rozmaitych tkankach, m.i. we krwi. Stwierdzono np., że miozyna jest złożonym kompleksem protomiozyn. Nie mniej ciekawe są białkowe kompleksy kazeiny. Wykryto istnienie kompleksu złożonego z α_3 kazeiny i K-kazeiny. Pierwszy ze składników ma ciężar cząsteczkowy 23 000, rozpuszcza się w wodzie w nieobecności wapnia, tworzy natomiast nierozpuszczalne połączenia z wapnem. K-kazeina różni się od α_3 kazeiny tym, że zawiera siarkę, lecz mniej fosforu, i rozpuszcza się tak w obecności jak i nieobecności wapnia. W kompleksie α_3 kazeina + K-kazeina występują w stosunku 3:1 i związane są wartościami dodatkowymi. Kompleks ten powstaje w nieobecności wapnia i w warunkach, w których obie cząsteczki mają ładunek ujemny. Ciekawostką jest, że kompleks α_3 -K-kazeiny jest trwały w temperaturze od 0 do 37°, a nietrwały w temperaturach niższych.

Po dodaniu wapnia (Ca^{++}) do stężenia 0,05 mola i w temperaturze poniżej 0° kompleks rozpada się natychmiast, tworząc nierozpuszczalną Ca- α_3 -kazeinę, zaś K-kazeina pozostaje w roztworze.

W erytrocytach stwierdzono biokompleks hemoglobiny ze stromatyną, rozpadający się po dodaniu nawet małych dawek substancji hemolizujących, np. saponiny (P.S. Wasiliew, 1960). Sama hemoglobina jest również kompleksem wieloskładnikowym (Matwiejewa i Oppel, 1962).

Na podstawie tych badań można przypuszczać, że kompleksy białkowe są szeroko rozpowszechnione. Ostatnio udowodniono w sposób bardzo przekonujący istnienie kompleksów wysokocząsteczkowych kwasów nukleinowych i białek.

Istnienie takich kompleksów w roślinach stwierdził po raz pierwszy Biełozierski w 1936 r.

Znane są obecnie kompleksy białko + kwas rybonukleinowy, trypsyna + kwas rybonukleinowy, miozyna + kwas rybonukleinowy, aldolaza + kwas dezoksyrybonukleinowy, prokolagen + + kwas dezoksyrybonukleinowy i rybonukleinowy, kwas rybonukleinowy + kwas dezoksyrybonukleinowy itp. Stwierdzono, że kwas dezoksyrybonukleinowy tworzy z chymotrypsyną i insuliną kompleksy dość trwałe, w których aktywność enzymu lub hormonu zmniejsza się.

Otrzymano kompleksy kwas rybonukleinowy — protamina — kwas rybonukleinowy. Rybosomy są kompleksami o ciężarze cząsteczkowym do 3—4 milionów złożonymi z różnych ilości kwasu rybonukleinowego i białka. Zawierają one jony Mg i Ca sprzyjające stabilizacji tych kompleksów. Po zwiększeniu dziesięciokrotnym stężenia Mg^{++} rybosomy łączą się w dimery o ciężarze cząsteczkowym dwukrotnie wyższym od ciężaru składników. Wraz ze zmniejszeniem około dziesięciokrotnym stężenia Mg^{++} w stosunku do stężenia biologicznego każdy rybosom rozpada się na dwie podjednostki, których masa wynosi 2/3 i 1/3 masy pierwotnej. Wyjątkowo szybki rozpad kompleksów białek i kwasu rybonukleinowego następuje po napromieniowaniu radiacyjnym.

Bardzo interesujące są kompleksy wielocukrów i białek, jak np. glikogen — miozyna, glikogen — aktynomiozyna uczestniczące w czynności mięśni wraz z kwasem adenozynotrójfosforowym, kompleksy wielocukrów i białek brucell, drobnoustrojów dyzenterii lub tyfusu. Jednak ich budowa i właściwości są jeszcze niedostatecznie poznane.

Liczne prace poświęcone kompleksom węglowodanowo-białkowym, których składnikami węglowodanowymi są wielocukry, kwas hialuronowy, heparyna, mukoityno-siarkowy, chondroitynosiarkowy, lub cukry proste, przede wszystkim kwas sialowy i monozy. Jako składnik białkowy występują w tych związkach przeważnie globuliny.

Szczególnie dużo kompleksów tego typu stwierdzono w surowicy ludzi i zwierząt. Do nich

należą α_1 -glikoproteidy i α_2 -glikoproteidy, mukoproteiny-MI, orsomukoid, fetuina, coeruleoplazmina, protrombina i inne.

Bardzo duże zainteresowanie wzbudzają związki wyosobnione z tkanek i płynów ustrojowych, które okazały się kompleksami białek i rozmaitych lipidów: fosfatydów, steroli, kwasów tłuszczowych i tłuszczów obojętnych. Najwięcej badań poświęcono kompleksom białek surowicy z fosfatydami i cholesterolem. Stwierdzono istnienie licznych kompleksów białkowo-fosfatydowych. Do nich należą witelliny jaj, lecytynoalbuminy tkanek, tromboplastyna krwi i liczne inne. Wiązania w tych kompleksach są rozmaitego typu i różnej trwałości. W jednych kompleksach są bardzo chwiejne, w innych trwałe, toteż mogą one rozpadać się pod działaniem rozmaitych czynników i odtwarzać się ponownie.

We krwi i tkankach człowieka i zwierząt stwierdzono występowanie kompleksów cholesterolowo-białkowych. Ustalono, że w tych kompleksach cholesterol może być związany zarówno słabo jak i bardzo silnie.

Najtrwalsze kompleksy z cholesterolem tworzą beta-globuliny, mniej trwałe alfa-globuliny, jeszcze mniej trwałe gamma-globuliny, najmniej trwałe albuminy. Sposób powiązania białka z cholesterolem w tych kompleksach nie został jeszcze wyjaśniony.

Istnieją dowody eksperymentalne, że w procesach pobudzenia i hamowania w układzie nerwowym ważną rolę odgrywają kompleksy cholesterolowo-białkowe oraz ich szybki rozpad i szybkie odtwarzanie. Po pobudzeniu krew odpływająca z mózgu zawiera zawsze podwyższoną ilość trwałych kompleksów cholesterolowo-białkowych, po zahamowaniu pobudzenia — więcej kompleksów nietrwałych.

Ilość kompleksów cholesterolowo-białkowych zmienia się wyraźnie w zależności od stanów fizjologicznych ustroju. Np. surowica krów jałowych zawiera 3—4 razy mniej cholesterolu związanego z białkami niż krów produkcyjnych. Wytworzenie kompleksów cholesterolowo-białkowych zmienia się podczas wzrostu, zmian produkcyjności i w rozmaitych chorobach.

Ciekawe są kompleksy lipoproteidowe występujące w erytrocytach, serwatce, w tłuszczu mleka i w różnych tkankach; np. na powierzchni kulek tłuszczu w mleku występują bardzo złożone lecz nietrwałe kompleksy utworzone z białek, fosfatydów, cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Kompleksy te rozpadają się szybko pod działaniem alkoholu, saponin, a nawet mydeł. Rozszczepiająco na biokompleksy lipoproteidowe, zwłaszcza zawierające sterole, działają promienie rentgena.

Opisano również biokompleksy białek tkankowych z kwasem adenozyntrójfosforowym, kwasami tłuszczowymi, aminokwasami, kreatyną, karnozyną itp. W tych kompleksach występują najczęściej wiązania jonowe podobne jak w solach. Poza tym opisano sztucznie uzyskane kompleksy białek i amin, białek i alkaloidów, białek i rozmaitych leków. Lecz te kompleksy nie wzbudziły jeszcze większego zainteresowania badaczy.

Dużo więc zebrano obecnie wiadomości o biokompleksach białek i hormonów niebiałkowych, a zwłaszcza związków nieorganicznych i białek. Można twierdzić, że prawie wszystkie hormony w tkankach i płynach ustrojowych występują w dwóch postaciach: wolnej i związanej.

W 1939 r. A.M. Itewski ustalił, że adrenalina w nadnerczach znajduje się jako kompleks z natywnymi białkami tego gruczołu. Później stwierdzono, że adrenalina we krwi zwierzęcia będącego w spoczynku występuje jako chwiejny kompleks z białkami. Po pobudzeniu kompleksy te rozpadają się, a więc ilość wolnej adrenaliny we krwi szybko się zwiększa. Natomiast noradrenalina jest zawsze związana z białkami mięśnia sercowego, jednak siła wiązania zależy od stanu układu nerwowego. Po pobudzeniu następuje wzmożone wiązanie noradrenaliny. Acetylcholina również tworzy kompleks z białkami tkanki nerwowej. Bodźce nerwowe wywołują rozpad tego kompleksu z uwolnieniem aktywnej acetylcholiny.

Tyrosyna tworzy bardzo trwałe kompleksy z alfa-globulinami, mniej trwałe z beta-globulinami, jeszcze bardziej chwiejne z gamma-globulinami, a bardzo nietrwałe z albuminami. Odnosi się to prawdopodobnie i do trójod tyroniny. Ciekawe, że tyreoglobulina jako naturalny biokompleks

wykazuje znacznie silniejsze działanie niż wolna tyroksyna. Tak np. zapotrzebowanie na O_2 wzrasta pod działaniem tyroksyny o 42,7%, zaś pod działaniem tyreoglobuliny o 127%.

Insulina znajduje się w trzustce jako kompleks z białkami tkankowymi. Jeśli na wolną insulinę podziałać cholesterolem, traci ona aktywność, gdyż prawdopodobnie tworzy kompleks, w którym ośrodki aktywne są przysłonięte lub związane z cholesterolem.

Znane są również inne postacie związane liczych hormonów. Wiele prac poświęcono zbadaniu kompleksów witamin z białkami, opisano związane postacie kwasu askorbinowego, ryboflawiny, tiaminy, kalcyferolu, tokoferolu itp.

Szczególnie dużo prac dotyczy kompleksów białek ze składnikami mineralnymi tkanek i płynów ustrojowych. Stwierdzono ogromne znaczenie kompleksów K, Ca, Mg, Na, J, Zn, Fe, Co, Br, Mn, Cu itd. z białkami lub aminokwasami. Można przypuszczać, że kompleksy te mają budowę zbliżoną do budowy soli zespolonych i że atom metalu jest związany z częścią cząsteczki białkowej za pośrednictwem wartościowości głównej i dodatkowej.

Poznano następujące kompleksy aminokwasów z jonami metali: cysteina — Cu^{2+} , arginina — N_1^{2+} , histydyna — Zn^{2+} , lizyna — Cd^{2+} , cysteina — Fe^{2+} , glicyna — Co^{2+} , metionina — Pb^{2+} , i inne. Te kompleksy są czynne polarograficznie i dlatego można je łatwo wykryć.

Biokompleksy rozpadają się bardzo łatwo, np. pod działaniem promieni ultrafioletowych na komórki i tkanki następuje wydzielanie z nich witaminy B_1 i nukleotydów adeninowych. Uszkodzenie mitochondriów powoduje wydalanie z nich nukleotydów. Pod wpływem nagrzewania soli, alkoholu, mocznika, ciśnienia hydrostatycznego itd. nasila się dyfuzja z mięśni K^+ , kreatyny, kwasu fosforowego i innych związków znajdujących się w komórkach w postaci kompleksów. Potas w mięśniach występuje w trzech postaciach: wolnej (3,1%), słabo związanej (15,6%) i związanej trwale (84,3%). Stwierdzono uwalnianie się z tkanek związków słabo związanych w kompleksy już pod działaniem czynników mechanicznych, np. działanie ich na wątrobę i nerki zwierząt wywołuje zjawianie się we krwi rozmaitych metabolitów w stanie wolnym.

Wszystko to przemawia za niezwykle złożoną budową i złożonymi właściwościami biokompleksów, dlatego badanie ich przedstawia duże trudności. Biokompleksy uczestniczą w tworzeniu mikrostruktur tkanek i płynów ustrojowych, w zjawiskach dziedziczności i rozwoju ustroju we wszystkich procesach wymiany, we wszystkich akcjach enzymatycznych w regulacji hormonalnej, syntezie i rozpadzie białek, w skurczu mięśni, w procesach nerwowych, krzepnięciu krwi i reakcjach immunologicznych. Biokompleksy powstają i rozpadają się we krwi i tkankach człowieka i zwierząt pod działaniem lekarstw, detoksykacji i w szeregu innych procesów i stanów.

Obecnie dla wykrycia i zbadania biokompleksów korzysta się z licznych i rozmaitych metod. Są to: elektroforeza i chromatografia, dializa Klotza, polarografia. Z korzyścią stosuje się mikroskopię elektronową, spektroskopię podczerwoną, oznaczanie podwójnego załamania promieni świetlnych, lepkość i ciśnienie osmotyczne oraz pomiary stałej dielektrycznej. Do wyosobnienia biokompleksów jest stosowana szeroko ultrawirówka, a do rozłożenia ich — ultradźwięki i promienie jonizujące. Dla ustalenia rodzajów wiązań w biokompleksach i ich budowy można prawdopodobnie wykorzystać oznaczanie widma elektronowego rezonansu paramagnetycznego.

W doniesieniu niniejszym niektóre dane o biokompleksach są niepełne, możliwe, że dalsze badania wykażą, że są błędne. Podsumowując można powiedzieć:

1. Biokompleksy są szeroko rozpowszechnione w tkankach i płynach ustrojowych, przedstawiają stałą i niezależną, specjalnie aktywną postać składników chemicznych.

2. Dzięki dużej dynamiczności, biokompleksy wkraczają w najbardziej intymne procesy przemiany materii. Badania biokompleksów można wykorzystać do scharakteryzowania normalnych i chorobowych stanów ustroju, gdyż są one czułymi wskaźnikami stanów fizjologicznych i zachodzących procesów (nerwowych, naczyniowych, mięśniowych, wydzielniczych itp.). Badanie biokompleksów zbliża nas do zrozumienia mechanizmu działania bioaktywatorów i licznych lekarstw.

3. Należy uznać badanie biokompleksów za nowy i ważny rozdział biochemii — i wzmóc pracę nad ich poznaniem.