

SIMULACIÓ PER ORDINADOR DELS EQUILIBRIS DELS IONS METÀL·LICS EN EL PLASMA SANGUINI

per

MONTSERRAT FILELLA I MONER

Departament de Química Analítica, Universitat de Barcelona
i Societat Catalana de Química.

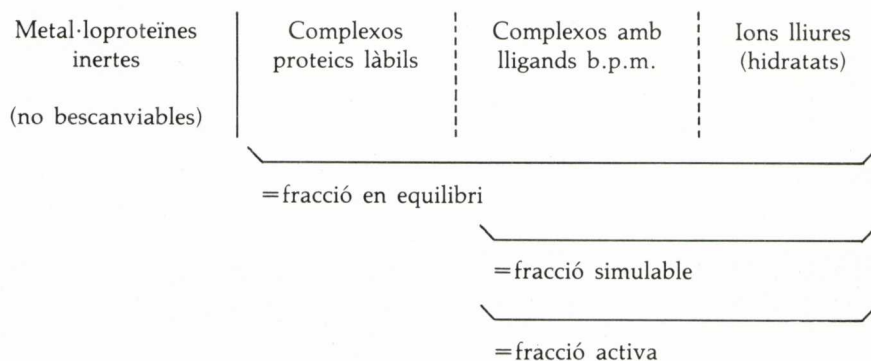
SUMMARY

An investigation by computer simulation into the nature of the metal ion binding to low-molecular-weight ligand in human blood plasma is described. The ability of N-(2-mercapto-propionyl)glycine to compete for some metal ions in this biofluid has been studied by calculating a Plasma Mobilizing Index from the computer simulation results.

1. INTRODUCCIÓ

Els ions metàl·lics del plasma sanguini poden ésser classificats en quatre fraccions:

- els incorporats en metal·loproteïnes inertes;
- els units a la resta de les proteïnes;
- els que formen complexos amb lligands de baix pes molecular (b.p.m.) com els aminoàcids i els anions carbonat, fosfat, salicilat, ascorbat, etc;
- els ions lliures (o hidratats).



Hom pot considerar que els de les tres últimes fraccions formen part de complexos làbils que estan en equilibri químic competitiu. Per bé que els sistemes vius no atenyen mai un estat d'equilibri real, tenen tendència a aproximar-s'hi i, per raons energètiques, operen sovint a prop de l'equilibri reversible. (1)

La fracció formada pels complexos dels ions metàl·lics amb els lligands de b.p.m., per bé que petita en comparació amb el total, és de gran importància pel paper que aquests complexos tenen en molts processos vitals (2-4). Així, aquests compostos de b.p.m.:

- actuen com a intermediaris quan els ions metàl·lics són incorporats a certs metal·loenzims i proteïnes portadores o en són eliminats; (5, 6)
- actuen en la transferència d'alguns ions metàl·lics a través de les membranes, en funció de la càrrega elèctrica de les espècies; (7-10)
- col·laboren a mantenir metalls essencials en solució;
- col·laboren a alterar els potencials d'alguns parells redox.

El nombre de lligands possibles en un sistema biològic (plasma sanguini, fluid intestinal, citoplasma cel·lular) és molt elevat, perquè tots els compostos orgànics que contenen heteroàtoms amb parells solitaris d'electrons poden ésser capaços d'interaccionar amb els ions metàl·lics.

Les tècniques analítiques de què hom disposa avui en dia són inadequades per a avaluar aquests sistemes, a causa del gran nombre de components presents, tots ells a concentracions molt baixes. Els problemes s'agregen si hom considera que les reaccions de complexació són làbils i que, per tant, la introducció d'una sonda analítica en el sistema pertorbarà possiblement la distribució que hom investiga.

Perrin (11) fou el primer a adonar-se que l'única manera de poder estudiar la interacció dels lligands amb ions metàl·lics en líquids biològics era mitjançant càlculs quantitius basats en equilibris termodinàmics múltiples. Aquests càlculs han d'ésser basats en les constants d'equilibri de totes les reaccions en

competència i en les concentracions totals de tots els metalls i lligands presents. Aquest tipus d'aproximació presenta, però, una sèrie de complicacions específiques, entre les quals cal destacar:

1. La manca de dades termodinàmiques quantitatives referents a les associacions entre els ions metàl·lics i les macromolècules biològiques com les proteïnes.
2. La incertesa que encara envolta el coneixement de la composició de molts fluids biològics, tant en allò que fa referència als constituents com a llurs concentracions.

Les primeres simulacions amb ordinador d'equilibris d'ions metàl·lics al plasma sanguini es basaven en una quantitat molt reduïda de components de b.p.m. (12-15) Patien, a més, d'una limitació bàsica, perquè no consideraven el fet, ben conegut, que les proteïnes de transport (albúmina, transferrina) complexen un percentatge molt alt de cadascun dels metalls de transició presents al plasma en forma bescanviable o làbil. Així i tot, aquests primers models resultaren extraordinàriament útils perquè, a més de constituir un estadi inicial sobre el qual es basaren els models posteriors, donaren, per primer cop, una visió nova de com els processos d'equilibri dominen el paper biològic dels ions de b.p.m.

Quasi simultàniament foren publicats una sèrie de treballs on són descrits diversos intents experimentals d'identificació dels complexos de b.p.m. predominants al plasma o al sèrum. (16-22) Com que aquests resultats no estaven, en general, d'acord amb els de les simulacions per ordinador, va sorgir una controvèrsia sobre la validesa dels models, la qual encara es manté avui en dia, estesa, a més, a d'altres contextos biològics diferents de l'original relacionat amb el plasma sanguini. (23-25)

Els intents inicials de simulació del plasma foren ràpidament millorats. Per-rin estengué el seu model inicial (12) per tal d'incloure-hi Ca(II) i Mg(II) a més de Cu(II) i Zn(II). (1, 26) La distribució obtinguda, considerant 22 aminoàcids, donava 52 complexos de Cu(II) i 68 complexos de Zn(II). També intentà, sense èxit, de considerar el metall unit a l'albúmina (del model resultava que la formació del complex coure-albúmina era negligible, i que una distribució calculada del calci entre l'albúmina i la globulina estava en total desacord amb les dades trobades per mesurament directe). (27)

És difícil d'incloure els equilibris metall-proteïna a les simulacions per ordinador perquè, en el moment actual, els complexos formats no poden ésser caracteritzats satisfactòriament des d'un punt de vista termodinàmic. Tanmateix, han estat proposades diferents aproximacions que permeten de dur a terme càlculs fiables, bé que sota circumstàncies restringides. Aquestes aproximacions es basen en el fet que hom pot ometre les interaccions metall-proteïna de les simulacions sense afectar els resultats obtinguts, sempre que siguin conegudes les concentracions dels ions metàl·lics lliures. Per bé que aquestes concentracions lliures no són conegudes generalment amb un grau de confiança suficient, hom en pot aconseguir valors aproximats i fer simulacions de mane-

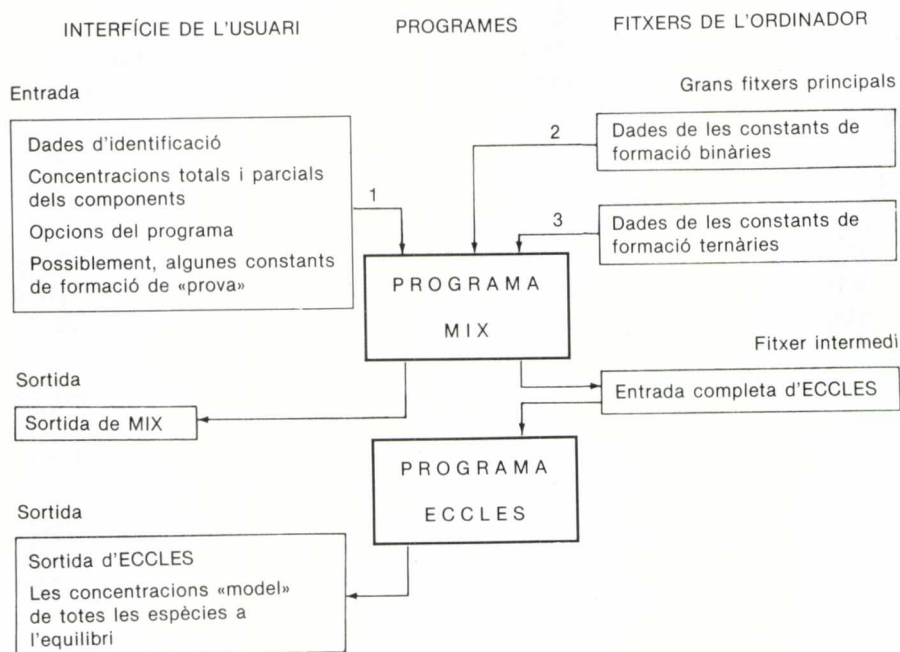


Fig. 1. Esquema de funcionament del programa ECCLES.

- foren omesos aquells lligands que formen complexos metàl·lics sobre les constants d'estabilitat dels quals hi ha poca informació. Entre ells, taurina, borat, bilirubina, creatinina, glicociamina, urea, àcid úric, acetona, glucosa i glicerol. Els defectes introduïts per aquestes omissions seran fàcilment esmenables a mesura que hom disposi de les dades experimentals necessàries;
- foren eliminats alguns lligands a causa de llur feble capacitat complexant. Hom considerarà que bromur, clorur, fluorur, iodur i nitrat hi contribueixen només en funció de llurs efectes com a electrolïts suport;
- les concentracions d'alguns lligands foren rebaixades per tal de tenir en consideració llurs lligams amb les proteïnes. És el cas del salicilat i del triptòfan.

A la taula I es troben els lligands considerats, juntament amb llurs concentracions (mol dm^{-3}).

El criteri d'ésser present a concentració elevada és tan important per als metalls com ho és per als lligands. Si hom vol que el model sigui realista no pot ignorar cap ió metàl·lic que estigui a concentració prou gran com per a competir amb els equilibris de protonació dels lligands.

Han estat considerats els ions Ca(II) , Cd(II) , Cu(I) , Cu(II) , Fe(II) , Fe(III) , Mg(II) , Mn(II) , Ni(II) , Pb(II) i Zn(II) , perquè són els més abundants al plasma

TAULA I

Lligands emprats pel programa ECCLES.

Lligands		Concentracions totals	Concentracions lliures al plasma —lg[H]=7,4
Ala	Alanina	3,700E-04	2,870E-06
Aba	Àcid aminobutíric	2,400E-05	3,380E-07
Arg	Arginina	9,500E-05	3,400E-06
Asn	Asparagina	5,500E-05	2,690E-06
Asp	Àcid aspàrtic	5,000E-06	7,560E-08
Cys	Cisteïna	2,300E-05	5,940E-09
Cis	Cistina	4,000E-05	4,610E-07
Cit	Citrulina	2,700E-05	1,270E-06
Glu	Àcid glutàmic	4,800E-05	4,740E-07
Gln	Glutamina	5,210E-04	1,840E-05
Gly	Glicina	2,430E-04	2,460E-06
His	Histidina	8,500E-05	2,350E-06
Hsn	Histamina	1,000E-08	9,920E-10
Hyp	Hidroxiprolina	7,000E-06	8,590E-08
Ile	Isoleucina	6,500E-05	6,950E-07
Leu	Leucina	1,240E-04	1,320E-06
Lys	Lisina	1,780E-04	4,880E-09
Met	Metionina	2,900E-05	8,560E-07
Orn	Ornitina	5,800E-05	5,350E-09
Phe	Fenilalanina	6,400E-05	1,980E-06
Pro	Prolina	2,110E-04	2,600E-07
Ser	Serina	1,220E-04	4,200E-06
Thr	Treonina	1,500E-04	6,870E-06
Trp	Triptòfan	1,000E-05	1,970E-07
Tyr	Tirosina	5,800E-05	3,490E-09
Val	Valina	2,270E-04	2,660E-06
CO ₃	Carbonat	2,450E-02	3,540E-05
PO ₄	Fosfat	3,810E-04	3,400E-08
SCN	Tiocianat	1,400E-05	1,400E-05
Sil	Silicat	1,380E-04	2,670E-10
SO ₄	Sulfat	2,110E-04	2,040E-04
NH ₃	Amoníac	2,400E-05	6,550E-07
Cta	Citrat	1,130E-04	2,680E-05
Lta	Lactat	1,818E-03	1,760E-03
Mla	Malat	3,500E-05	3,110E-05
Oxa	Oxalat	1,200E-05	1,030E-05
Pva	Piruvat	9,500E-05	9,410E-05
Sla	Salicilat	5,000E-06	1,210E-11
Sca	Succinat	4,200E-05	4,040E-05
Aca	Ascorbat	4,300E-05	5,370E-08

sanguini o els que tenen un paper biològic més ben comprès. Cal tenir present però, que, com que les concentracions dels lligands lliures són molt més grans que les dels ions metàl·lics, la formació de complexos per part d'un ió metàl·lic de transició no influeix essencialment en les distribucions dels altres, i és possible, per tant, d'obtenir una distribució fiable per a un metall sense incloure tots els altres en el model.

Si hom disposava de dades sobre els equilibris d'oxidació-reducció, aquestes podrien ésser incloses com a limitacions sobre la simulació. En el moment actual és més aconsellable de considerar els diferents estats d'oxidació d'un mateix ió metàl·lic com si fossin components diferents.

A causa de problemes derivats de la unió metall-proteïna, hom no pot arribar a obtenir un conjunt de concentracions inequívocues dels metalls, excepte en el cas del calci. (27, 65) En el càlcul fou emprat l'escombratge dins un marge de concentracions de metall lliure plausibles, excepte en el cas del calci. A la taula II són recollides les mitjanes estimades de les concentracions d'ió metàl·lic lliure, juntament amb llurs concentracions totals dins la fracció de b.p.m. del plasma. Les concentracions són expressades en mol dm⁻³.

Les espècies incloses a les simulacions han estat aquelles la formació de les quals ha estat trobada en estudis experimentals de sistemes binaris metall·ligand. Hom ha considerat els principals complexos ternaris possibles, i quan no ha disposat de valors experimentals de llurs constants de formació, aquestes han estat estimades de la manera indicada a l'apartat 2.3.

TAULA II

Ions metàl·lics emprats pel programa ECCLES.

Component	Concentracions lliures al plasma	Concentracions totals a la fracció b.p.m. del plasma
H	4,000E-08	2,980E-02
OH	1,220E-06	6,980E-06
Ca	1,130E-03	1,463E-03
Cd	1,000E-16	4,653E-14
Cu(I)	3,000E-16	8,520E-11
Cu(II)	1,000E-18	1,740E-11
Fe(II)	1,000E-11	4,684E-11
Fe(III)	1,000E-23	1,200E-11
Mg	5,200E-04	6,666E-04
Mn	1,000E-12	1,803E-12
Ni	1,000E-18	1,494E-14
Pb	1,000E-14	6,550E-11
Zn	1,000E-09	1,599E-07

És ben conegut que els valors de les constants d'estabilitat d'un mateix complex publicades per autors diferents sovint difereixen ostensiblement i, per això, tots els valors foren avaluats críticament.

Als valors de les constants mesurades en condicions no fisiològiques els foren aplicades correccions de força iònica del tipus de Debye-Hückel combinades amb extrapolacions fetes per analogia amb les de les gràfiques experimentals de Gergely *et al.*, (66) on el canvi de cada constant de formació es mostra no tan sols com a funció de la força iònica, sinó també de la natura de tres electròlits suport diferents (KCl, KNO₃ i NaClO₄). També foren aplicades correccions de temperatura del tipus de van't Hoff...

Les constants de formació necessàries que no han estat mesurades, han estat estimades amb els mètodes següents:

1. *Relacions entre la basicitat del lligand i l'estabilitat del complex.*

És ben conegut que per a sèries de lligands estructuralment similars, hi ha sovint una relació entre les constants de protonació i les constants d'estabilitat metall-ligand. (67) Sigel amplià aquesta aproximació per a incloure-hi complexos ternaris. (68)

2. *Analogies químiques.*

La regla d'Irving-Williams ha estat molt emprada. La majoria de les constants de formació dels complexos formats pel magnesi amb els aminoàcids ha estat calculada amb aquesta aproximació. Això ha permès de mostrar que usualment és millor d'emprar una aproximació encara que sigui fluixa que no pas de no disposar de cap valor.

2.3. Càlcul de les constants de formació dels complexos ternaris.

Molts treballs que tracten de la formació de complexos ternaris remarquen llur significació biològica, (69-79) a causa, en gran mesura, de la constatació que els complexos ternaris de les proteïnes són els intermediaris entre els ions metàl·lics lligats a les proteïnes i els que pertanyen a la fracció de b.p.m. (80-83)

Els complexos ternaris es poden formar sempre que hi hagi dos o més lligands presents en les solucions dels ions metàl·lics, encara que aquest fet només ha estat reconegut d'una manera generalitzada durant els dos últims dècennis. (84) Tots els biofluids contenen una gran quantitat de lligands potencials a concentracions elevades, si hom les compara amb les dels ions metàl·lics, de manera que els complexos mixtos són més aviat la regla que no pas l'excepció. Per tant, hom haurà d'incloure en el model, per tal d'assegurar-ne la fiabilitat, la majoria de les espècies ternàries del plasma sanguini, per bé que malauradament només ha estat mesurada experimentalment una part molt petita de les constants de formació requerides (cal tenir en compte que hi ha $n(n-1)/2$ combinacions ternàries possibles per a n lligands diferents).

En presència de concentracions iguals de dos lligands A i B, el complex

mixt MAB és estadísticament més afavorit que el MA₂ o el MB₂ (84, 85) a causa de la probabilitat associada a la formació de cada espècie. La probabilitat de formació dels complexos binaris és només la meitat que la dels ternaris. Cada complex binari és associat a una probabilitat de 0,25 perquè la possibilitat que un lligand determinat es coordini és exactament el 50 % en cada un dels dos casos. Sobre aquesta base, hom pren com a valor estadístic de la constant de formació d'un complex mixt el doble de la mitjana de les constants de formació binàries corresponents:

$$\lg\beta_{MAB}^* = \frac{1}{2} (\lg\beta_{MA_2} + \lg\beta_{MB_2}) + \lg 2 \quad (1)$$

i, en primera aproximació, hom atribueix a la constant de formació real d'aquest complex mixt el seu valor estadístic:

$$\lg\beta_{MAB} = \lg \frac{[MAB]}{[M][A][B]} \cong \lg\beta_{MAB}^* \quad (2)$$

Sharma i Schubert (85) han desenvolupat una aproximació general per al càlcul dels factors estadístics associats amb la formació de complexos mixtos formats per més de dos lligands. Aquests factors poden arribar a ésser molt significatius; a causa, però, de la manca d'evidència experimental, és difícil d'avaluar llur influència real per a espècies més complicades que els complexos quaternaris.

La majoria dels complexos ternaris tenen constants de formació lleugerament superiors a les previstes pel model estadístic simple, cosa que reflecteix la presència de factors energèticament favorables, (79) els principals dels quals són:

- neutralització de càrrega,
- sinergisme estèric,
- formació d'enllaços addicionals com enllaços π i ponts d'hidrogen.

Tanmateix, les interaccions lligand-lligand condueixen en ocasions a la desestabilització. Convencionalment, hom empra un factor, $\Delta\lg\beta$, que expressa l'augment o disminució d'estabilitat del complex mixt en relació amb la del complex previst estadísticament: (85, 86)

$$\Delta\lg\beta_{MAB} = \lg\beta_{MAB} - \lg\beta_{MAB}^* \quad (3)$$

Molts estudis referits a les constants de formació de complexos ternaris utilitzen factors d'estabilització que poden ésser usats per a calcular valors estimats d'aquestes constants. (73-74, 78-79, 84-89)

Per tal de corregir les constants de formació ternàries mesurades experimentalment en condicions no fisiològiques, no poden ésser aplicats directament els diferents mètodes de correcció utilitzats en el cas de les constants binàries. El procediment seguit consisteix a aplicar a $\Delta\lg\beta_{MAB}$ un factor de cor-

recció que reflecteixi la diferència existent entre les constants binàries aplicables al plasma i les mesurades experimentalment. En altres paraules, les equacions (1) i (3) permeten d'obtenir $\Delta \lg \beta_{\text{MAB}} (\text{exp})$, el qual es corregeix per a obtenir $\Delta \lg \beta_{\text{MAB}} (\text{model})$ mitjançant l'equació:

$$\Delta \lg \beta_{\text{MAB}} (\text{model}) = \Delta \lg \beta_{\text{MAB}} (\text{exp}) \frac{\beta_{\text{MA}_2} (\text{model}) \cdot \beta_{\text{MB}_2} (\text{model})}{\beta_{\text{MA}_2} (\text{exp}) \cdot \beta_{\text{MB}_2} (\text{exp})} \quad (4)$$

3. INCORPORACIÓ DE LA N-(2-MERCAPTOPROPIONIL)GLICINA AL PLASMA SANGUINI

La N-(2-mercaptopropionil)glicina (*Thiola, Tiopronin, Mucolysin, Thio-sol*) és un medicament àmpliament utilitzat com a agent radioprotector, en el tractament de malalties hepàtiques cròniques i en el de malalties eczematoses de la pell. (90, 91) Aquest lligand conté tres grups donadors —una amida, un carboxilat i un tiol—, la qual cosa suggereix que pot competir pels ions metàl·lics si és administrat.

La N-(2-mercaptopropionil)glicina ha estat estudiada com a antídote en emmetzinaments per mercuri i s'ha reportat que és efectiva en l'eliminació de mercuri, (92-96) metilmercuri, (94, 97-100) etilmercuri (101, 102) i fenilmercuri (94, 103) en proves amb ratolins; que accelera l'excreció del mercuri del cos via l'orina en l'home; (104-108) que elimina el mercuri (109, 110) i l'etilmercuri (109) units als àtoms de sofre de l'hemoglobina i que prevé els efectes teratogènics i fetotòxics induïts pel metilmercuri en els ratolins. (111)

La N-(2-mercaptopropionil)glicina ha resultat efectiva en el tractament de l'absorció del plom pels organismes (112) i, bé que ha estat proposada com a tractament útil per a la infertilitat causada per intoxicació per cadmi, (113) hom també ha trobat que augmenta els nivells de cadmi al ronyó i als testicles, en comú amb d'altres monotiois, (114) així com al fetge. (115)

Com que la seva molècula s'assembla a la de la D-penicil·lamina, la N-(2-mercaptopropionil)glicina ha estat estudiada per al tractament de la malaltia de Wilson, causada per una anomalia en el metabolisme del coure, i en casos d'intoxicació aguda per coure. (116-120) També ha estat administrada a pacients amb artritis reumàtica. (121)

En relació amb l'activitat inhibidora de l'enzim ACE (enzim convertidor d'angiotensina) que mostren alguns mercaptoacilaminoàcids i que està relacionada amb llur capacitat per a unir-se al zinc, és interessant de fer notar que la N-(2-mercaptopropionil)glicina ha mostrat efectes hipotensius en rates (122) i que ha estat estudiat el seu efecte inhibitori de l'ACE «in vivo». (123)

L'administració de medicaments, com la N-(2-mercaptopropionil)glicina, en ocasions pot provocar la mobilització d'ions metàl·lics units a les proteïnes del plasma i dels teixits i augmentar la fracció de b.p.m. present. Per tal de

TAULA III

Constants de formació per a la N-(2-mercaptopropionil)glicina determinades potenciomètricament a 37 °C i $I=150 \text{ mmol dm}^{-3} \text{ Cl}^{-}$.

$$\lg \beta_{pqr} = [M_p L_q H_r] / [M]^p [L]^q [H]^r.$$

	p	q	r	$\lg \beta_{pqr}$
H^+	0	1	1	$8,191 \pm 0,001$
	0	1	2	$11,620 \pm 0,001$
Zn^{2+}	1	1	0	$5,371 \pm 0,001$
	1	2	0	$10,086 \pm 0,002$
	1	3	0	$13,285 \pm 0,004$
Cd^{2+}	2	2	1	$18,347 \pm 0,027$
	2	2	0	$14,946 \pm 0,006$
	2	3	0	$20,834 \pm 0,006$
	2	4	0	$25,432 \pm 0,010$
Pb^{2+}	1	3	0	$14,988 \pm 0,008$
	1	1	1	$9,854 \pm 0,011$
	1	1	0	$6,726 \pm 0,003$
	2	3	0	$20,846 \pm 0,013$
	1	2	0	$11,527 \pm 0,010$
	1	3	0	$14,379 \pm 0,016$

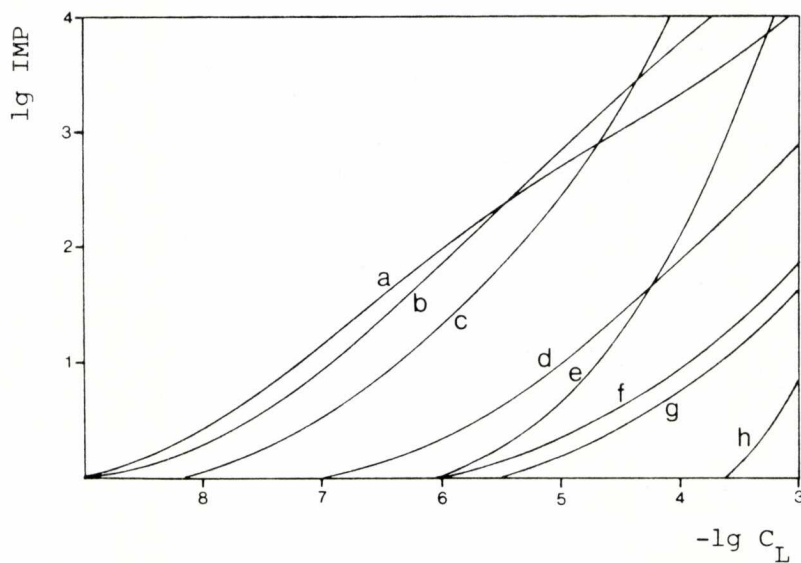


Fig. 2. Corbes IMP per al cadmi.

a: unithiol; b: DMSA; c: BAL; d: DTPA; e: DDC; f: PEN; g: EDTA; h: MPG.

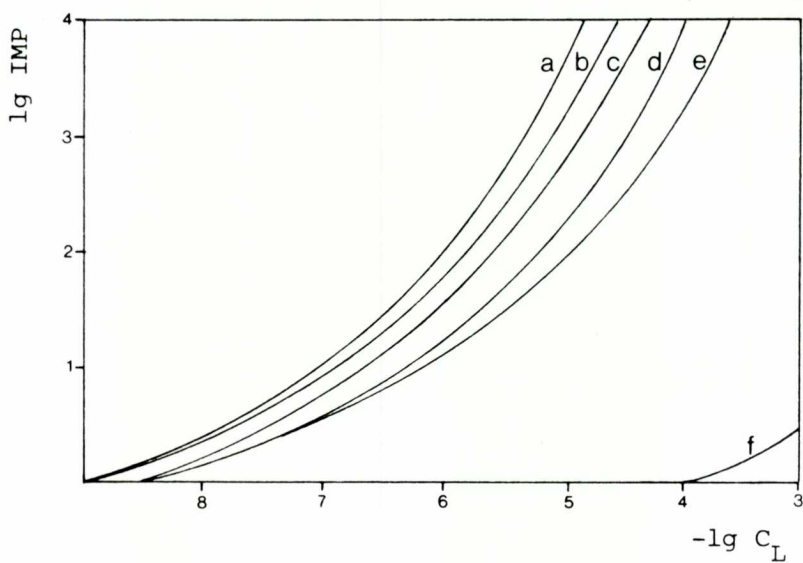


Fig. 3. Corbes IMP per al plom.
a: DTPA; b: EDTA; c: CDTA; d: PEN; e: BAL; f: MPG.

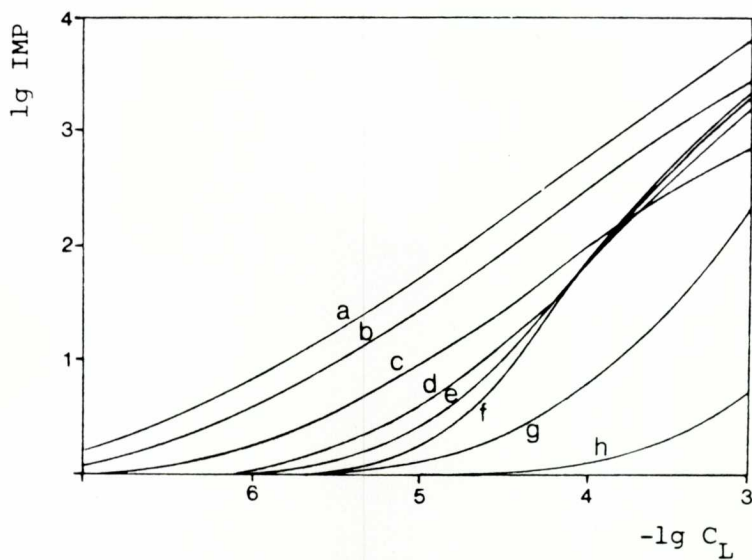


Fig. 4. Corbes IMP per al zinc.
a: DTPA; b: unithiol; c: EDTA; d: PEN; e: BAL; f: DMSA; g: DDC; h: MPG.

TAULA IV

Percentatge de M^{2+} present a la fracció de b.p.m. del plasma sanguini coordinat a la N-(2-mercaptopropionil)glicina.

Complex	% metall b.p.m.			
	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
Zn (MPG) (Cys) ²⁻	0,2	1,6	13,2	31,1
Zn (MPG) (His) ⁻		0,4	2,9	6,7
Zn (MPG) ⁰		0,2	1,6	3,8
Zn (MPG) ₂ ²⁻			1,2	27,6
Zn (MPG) ₃ ⁴⁻				5,9
Zn (MPG) (Cys)H ⁻			0,5	1,2
Zn (MPG) (Cis)H ⁻			0,5	1,1
Zn (MPG) (Gln) ⁻			0,3	0,8
Zn (MPG) (Cta) ³⁻			0,2	0,5
Zn (MPG) (Thr) ⁻			0,2	0,5
Zn (MPG) (Gly) ⁻			0,1	0,3
Zn (MPG) (Ala) ⁻				0,3
Zn (MPG) (Ser) ⁻				0,3
Zn (MPG) (Lys) ⁰				0,2
Zn (MPG) (Lta) ⁻				0,2
Zn (MPG) (Val) ⁻				0,2
Zn (MPG) (Arg) ⁻				0,1
Zn (MPG) (Phe) ⁻				0,1
Zn (MPG) (Pro) ⁻				0,1
Zn (MPG) (Asn) ⁻				0,1
Zn (MPG) (Leu) ⁻				0,1
Zn (MPG) (Oxa) ²⁻				0,1
Zn (MPG) (PO ₄)H ²⁻				0,1
Cd(MPG) ₃ ⁴⁻			0,6	85,0
Pb (MPG) ⁰		0,1	1,1	5,0
Pb (MPG) ₂ ²⁻			1,0	43,6
Pb (MPG) ₃ ⁴⁻				4,3
Pb (MPG) (Cys)H ⁻			0,3	1,4
Pb (MPG) (Cys) ²⁻			0,2	1,1
Pb (MPG) (CO ₃) ²⁻			0,2	0,9
Pb (MPG) (His) ⁻				0,2
Pb (MPG) (Gln) ⁻				0,1
Pb (MPG) (Gly) ⁻				0,1

poder investigar les condicions estacionàries existents al plasma sanguini quan la N-(2-mercaptopropionil)glicina és administrada, hom ha hagut de determinar prèviament les constants de formació dels complexos formats per aquest compost amb els ions metàl·lics d'interès (124) (taula III), i aquests valors han estat incorporats al programa ECCLES.

A la taula IV hi ha els complexos formats pel lligand amb els ions metàl·lics juntament amb el percentatge d'ió metàl·lic total que es troba a cadascun dels complexos de la fracció de b.p.m. El càlcul ha estat dut a terme a diferents concentracions de lligand (de 10^{-9} mol dm^{-3} a 10^{-3} mol dm^{-3}) tot i que cal considerar com a poc reals les concentracions més elevades, on la complexació és, d'altra banda, més forta. La capacitat del lligand per a mobilitzar els ions metàl·lics pot ésser expressada en termes de l'IMP; aquests valors han estat calculats i són mostrats a la taula V. A les figures, 2, 3 i 4 són recollides les corresponents corbes per a l'ió cadmi, l'ió plom i l'ió zinc amb els principals agents quelatants d'aquests metalls*, (33, 49) en comparació amb la N-(2-mercaptopropionil)glicina (MPG).

La mobilització dels ions cadmi i plom que calia esperar a partir de les observacions esmentades anteriorment, efectivament es produeix, però exigeix concentracions molt grans de lligand al plasma. Això suggereix que la teràpia de descorporació ha d'ésser molt prolongada o que la N-(2-mercaptopropionil)glicina complexa metalls procedents d'altres fonts diferents del plasma.

Han estat observats valors significatius de l'IMP per al zinc, un biometall essencial. En qualsevol tractament prolongat caldrà prendre precaucions per tal de substituir les pèrdues de zinc que es puguin causar.

TAULA V

Valors de lgIMP per a la N-(2-mercaptopropionil)glicina al plasma sanguini.

Concentració de MPG al plasma sanguini	Ío metàl·lic		
	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Pb ²⁺
10^{-5} mol dm^{-3}	0,01	0,00	0,00
10^{-4} mol dm^{-3}	0,10	0,00	0,01
10^{-3} mol dm^{-3}	0,73	0,82	0,36

(*) BAL=2,3-dimercaptopropanol; CDTA=àcid ciclohexilendinitrotetraacètic; DDC= di-etilditiocarbamat; DMSA=2,3-dimercaptosuccinat; DTPA=àcid dietilentriaminopentaacètic; EDTA=àcid etilendiaminotetraacètic; PEN=D-penicil·lamina; unithiol=2,3-dimercaptopropanol-1-sulfonat.

AGRAÏMENTS

L'autor agraeix a la C.I.R.I.T. de la Generalitat de Catalunya la concessió d'un «Ajut d'ampliació d'estudis i estades a l'estranger» que li permeté de realitzar una estada al Department of Applied Chemistry del University of Wales Institute of Science and Technology (Cardiff, País de Gal·les) l'any 1984.

BIBLIOGRAFIA

1. PERRIN, D. D. i AGARWAL, R. P.: Metal ions in biological systems, vol. 2, ed. per H. Sigel, Nova York, Marcel Dekker (1973) 168.
2. SALTAM, P.: J. Chem. Educ., 42 (1965) 682.
3. WILLIAMS, D. R.: The metals of life. The solution chemistry of metal ions in biological systems, Londres, Van Nostrand Reinhold (1971).
4. ÖSTERBERG, R.: Coord. Chem. Rev., 12 (1974) 309.
5. AISEN, P. i LIEBMAN, A.: Biophys. Res. Commun., 32 (1968) 220.
6. HAHN, D. i GANZONI, A. M.: Acta Haemat., 53 (1975) 321.
7. SPIRO, T. G. i SALTMAN, P.: Struct. Bonding (Berlin), 6 (1969) 116.
8. FORTH, W. i RUMMEL W., Physiol. Rev., 53 (1973) 724.
9. FOULKES, E. C.: Am. J. Physiol., 227 (1974) 1356.
10. MAKAR, G. K. R.; TOUCHE, M. L. D. i WILLIAMS D. R.: J. Chem. Soc., Dalton Trans., (1976) 1016.
11. PERRIN, D. D.: Nature (London), 206 (1965) 170.
12. PERRIN, D. D.: Suom. Kemistil. A, 42 (1969) 205.
13. HALLMAN, P. S.; PERRIN, D. D. i WATT, A. E.: Biochem. J., 121 (1971) 549.
14. GIROUX, E. L. i HENKIN, R. I.: Biochim. Biophys. Acta, 273 (1972) 64.
15. BRANEGARD, B. i ÖSTERBERG, R.: Clin. Chim. Acta, 54 (1974) 55.
16. NEUMANN, P. Z. i SASS-KORTSAK, A.: J. Clin. Invest., 46 (1967) 646.
17. SARKAR, B. i KRUCK, T. P. A.: Can. J. Biochem., 45 (1967) 2046.
18. PRASAD, A. S. i OBERLEAS, D.: J. Lab. Clin. Med., 76 (1970) 416.
19. SARKAR, B.: Can. J. Biochem., 48 (1970) 1339.
20. PRASAD, A. S. i OBERLEAS, D.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138 (1971) 932.
21. ASATO, N.; VAN SOESTBERGEN, M. i SUNDERMAN, F. W.: Clin. Chem., 21 (1975) 521.
22. LUCASSEN, M. i SARKAR, B.: J. Toxicol. Environ. Health, 5 (1979) 897.
23. EVANS, G. W. i JOHNSON, P. E.: Pediatr. Res., 14 (1980) 876.
24. LONNERDAL, B.; STANISLowski, A. G. i HURLEY, L. S.: J. Inorg. Biochem., 12 (1980) 71.
25. MAY, P. M.; SMITH, G. L. i WILLIAMS, D. R.: J. Nutr., 112 (1982) 1990.
26. AGARWAL, R. P. i PERRIN, D. D.: Agents Actions, 6 (1976) 667.
27. MOORE, E. W.: J. Clin. Invest., 49 (1970) 318.
28. MAY, P. M.: Bioenergetics and thermodynamics: model systems, ed. per A. Braibanti, Dordrecht, Reidel (1980) 221.
29. MAY, P. M. i BULMAN, R. A.: Progress in medicinal chemistry, vol. 20, ed. per G. P. Ellis i G. B. West, Amsterdam, Elsevier (1983) 225.

30. MAY, P. M.; LINDER, P. W. i WILLIAMS, D. R.: *Experientia*, 32 (1976) 1492.
31. MAY, P. M.; LINDER, P. W. i WILLIAMS, D. R.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1977) 588.
32. MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, (1977) 19.
33. MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *FEBS Lett.*, 78 (1977) 134.
34. SCHUBERT, J.: *Ann. Rev. Nucl. Sci.*, 5 (1955) 369.
35. SCHUBERT, J.: *Iron metabolism*, ed. per F. Gross, Berlín, Springer-Verlag, (1964) 466.
36. MAY, P. M., *Computer applications in bioinorganic chemistry*, Tesi doctoral, Cardiff (1980).
37. COLE, A.; MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *Agents Actions*, 11 (1981) 296.
38. BERTHON, G.; BRION, M.; LAMBS, L. i FOURTILLAN, J. B.: *J. Chim. Phys.*, 79 (1982) 677.
39. BERTHON, G. i GERMONNEAU, P.: *Agents Actions*, 12 (1982) 619.
40. BERTHON, G. i KAYALI, A.: *Agents Actions*, 12 (1982) 398.
41. BLAIS, M. J. i BERTHON, G.: *Inorg. Chim. Acta*, 67 (1982) 109.
42. HUANG, Z. X.; MAY, P. M.; QUINLAN, K. M.; CREIGHTON, A. M. i WILLIAMS, D. R.: *Agents Actions*, 12 (1982) 536.
43. BERTHON, G.; BRION, M. i LAMBS, L.: *J. Inorg. Biochem.* 19 (1983) 1.
44. COLE, A.; MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *Agents Actions*, 13 (1983) 91.
45. WILLIAMS, D. R.: *Chemical toxicology and clinical chemistry of metals*, ed. per S. Brown i J. Savory, Londres, Academic Press (1983) 167.
46. AKRIVOS, F.; BLAIS, M. J.; HOFFELT, J. i BERTHON, G.: *Agents Actions*, 15 (1984) 649.
47. ALFALAH, H.; MAY, P. M.; ROE, A. M.; SLATER, R. A.; TROTT, W. J. i WILLIAMS, D. R.: *Agents Actions*, 14 (1984) 113.
48. DUFFIELD, J. R.; MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *J. Inorg. Biochem.*, 20 (1984) 199.
49. JONES, D. C.; SMITH, G. L.; MAY, P. M. i WILLIAMS, D. R.: *Inorg. Chim. Acta*, 93 (1984) 93.
50. LAMBS, L.; BRION, M. i BERTHON, G.: *Agents Actions*, 14 (1984) 743.
51. MAY, P. M.; WILLES, M. J.; WILLIAMS, D. R. i CREIGHTON, A. M.: *Agents Actions*, 15 (1984) 448.
52. MASON, R. i WILLIAMS, G. A.: *Biochem. Pharmacol.*, 30 (1981) 2427.
53. TAPAREL, D.; ESTEVE, J. P.; SUSINI, C.; VAYSSE, N.; BALAS, D.; BERTHON, G.; WUNSCH, E. i RIBET, A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 115 (1983) 827.
54. ESTEVE, J. P.; SUSINI, C.; VAYSSE, N.; ANTONIOTTI, H.; WUNSCH, E.; BERTHON, G. i RIBET, A.: *Am. J. Physiol.*, 247 (1984) G62.
55. PERRIN, D. D. i SAYCE, I. G.: *Talanta*, 14 (1967) 833.
56. *Handbook of biological data*, ed. per W. Spector, U.S. Air Force Publication (1956).
57. BRIGHAM, M. P.; STEIN, W. H. i MOORE, S.: *J. Clin. Invest.*, 39 (1960) 1633.
58. *Blood and other body fluids*, ed. per D. Dittmer, Fed. Amer. Soc. Exptl. Biol. (1961).
59. FORNARI, G., MARCHESI, N. i SORBINI, C. A.: *Rass. Fisiopatol. Clin. Ter.*, 39 (1967) 423.
60. BLOCK, W. D.; MARKOV, M. E. i STEELE, B. F.: *Am. J. Clin. Nutr.*, 22 (1969) 33.

61. PRYCE, J. D.: *Analyst* (London), 94 (1969) 1151.
62. Anònim, *J. Pediatr.*, 93 (1978) 709.
63. Geigy Pharmaceuticals, Synopsis of blood, ed. per K. Diem, Documenta GEIGY Scientific Tables (1970⁷).
64. OSHIMA, R. G.; WILLIS, R. C.; FURLONG, C. E. i SCHNEIDER, J. A.: *J. Biol. Chem.*, 249 (1974) 6033.
65. LINDGARDE, F.: *Clin. Chim. Acta*, 40 (1972) 477.
66. GERGELY, A.; NAGYPÁL, I. i FARKAS, E.: *Magy. Kem. Foly.*, 80 (1974) 25.
67. BECK, M. T.: *The chemistry of complex equilibria*, Londres, Van Nostrand Reinhold (1970).
68. SIGEL, H.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 37 (1975) 507.
69. MARTIN, R. —P. i PARIS, R. A.: *C. R. Acad. Sci. Paris*, 257 (1963) 3932.
70. FREEMAN, H. C. i MARTIN, R. —P.: *J. Biol. Chem.*, 244 (1969) 4823.
71. MARTIN, R. —P. i BLANC, M.: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 1866.
72. MARTIN, R. —P.; MOSONI, L. i SARKAR, B.: *J. Biol. Chem.*, 246 (1971) 5944.
73. GERGELY, A. i SÓVÁGÓ, I.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 35 (1973) 4355.
74. KRUCK, T. P. A. i SARKAR, B.: *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 3555.
75. KRUCK, T. P. A. i SARKAR, B.: *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 3563.
76. MARTIN, R. —P.; PETIT-RAMEL, M. M. i SCHARFF, J. —P.: *Metal ions in biological systems*, vol. 2, ed. per H. Sigel, Nova York, Marcel Dekker (1973) 1.
77. SARKAR, B. i KRUCK, T. P. A.: *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 3541.
78. MARTIN, R. B. i PRADOS, R.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36 (1974) 1665.
79. SIGEL, H.: *Ang. Chem.*, 87 (1975) 391.
80. KLOTZ, I. M. i MING, W. C. L.: *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 805.
81. SARKAR, B. i WIGFIELD, Y.: *Can. J. Biochem.*, 46 (1968) 601.
82. LAU, S. —J. i SARKAR B.: *J. Biol. Chem.*, 246 (1971) 5938.
83. SUGIURA, Y. i TANAKA, H.: *Mol. Pharmacol.*, 8 (1972) 249.
84. MARCUS, Y. i ELIEZER, I.: *Coord. Chem. Rev.*, 4 (1969) 273.
85. SHARMA, V. S. i SCHUBERT, J.: *J. Chem. Educ.*, 46 (1969) 506.
86. GERGELY, A.; SÓVÁGÓ, I.; NAGYPÁL, I. i KIRÁLY, R.: *Inorg. Chim. Acta*, 6 (1972) 435.
87. NAGYPÁL, I.; GERGELY, A. i FARKAS, E.: *Magy. Kem. Foly.*, 79 (1973) 303.
88. NAGYPÁL, I.; GERGELY, A. i FARKAS, E.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36 (1974) 699.
89. GERGELY, A.; NAGYPÁL, I. i FARKAS, E.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 37 (1975) 551.
90. MARTINDALE, *The extra pharmacopoeia*, Londres, The Pharmaceutical Press (1978²⁷) 1822.
91. *The Merck index*, Rahway, Merck (1983¹⁰) 1355.
92. OGAWA, E.; SUZUKI, S. i TSUZUKI, H.: *Kitakanto Igaku*, 24 (1974) 299.
93. MARUYAMA, S.; HACHISU, M.; IWANAGA, H.; INO, Y.; OGASAWARA, S. i YAMADA, S.: *Showa Igakkai Zasshi*, 37 (1977) 449.
94. KITOH, H. i TOSHIOKA, N.: *Jpn. J. Pharmacol.*, 28 (1978) 423.
95. MINOWA, K.; KEKI, H.; KONNO, H. i OHI, G.: *Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nempo*, 29 (1978) 349.
96. BASINGER, M.A.; CASAS, J. S.; JONES, M. M.; WEAVER, A. D. i WEINSTEIN, H. N.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43 (1981) 1419.
97. OGAWA, E.: *Igaku to Seibutsugaku*, 91 (1975) 295.
98. KONNO, H.; SEKI, H.; MINOWA, K.; YUNOME, K.; YAGYU, H. i OHI, G.: *Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nempo*, 27 (1976) 297.

99. OGAWA, E.; TSUZUKI, H. i YAMAZAKI, Y.: *Radioisotopes*, 25 (1976), 19.
100. FUJISAKI, T.; ISHII, H. i KOGIMA, S.: *Acta Med. Univ. Kagoshima*, 19 (1977) 83.
101. OGAWA, E.; SUZUKI, S.; TSUZUKI, H. i KAWAJIRI, M.: *Kitakanto Igaku*, 24 (1974) 229.
102. OGAWA, E.: *Igaku to Seibutsugaku*, 101 (1980) 269.
103. OGAWA, E.; SUZUKI, S.; TSUZUKI, H.; KAWAJIRI, M. i KITO, H.: *Kitakanto Igaku*, 24 (1974) 57.
104. TSUBAKI, T. i SHIRAKAWA, K.: *Shinyaku to Rinsho*, 15 (1966) 1471.
105. OGATA, M.; EGUCHI, Y.; KINAMI, T. i OHTA, Y.: *J. Okayama Med. Soc.*, 80 (1968) 297.
106. HAMADA, R.; NAKAMURA, H. i IGATA, A.: *Igaku no Ayumi*, 91 (1974) 285.
107. TAKAHASHI, H.; HIRAYAMA, K. i HUKUSHIMA, Y.: *Clin. Report (Tokyo)*, 9 (1975) 1347.
108. SHIRAKAWA, K.; HIROTA, K.; KATAGI, T.; TSUBAKI, T. i SAITO, H.: *Niigata Igakkai Zasshi*, 90 (1976) 495.
109. SUGIURA, Y.; HOJO, Y. i TANAKA, H.: *Radioisotopes*, 19 (1970) 184.
110. SAKURAI, H. i TAKESHIMA, S.: *Inorg. Chim. Acta*, 56 (1981) L29.
111. FUJIMOTO, T.; FUYUTA, M.; KIYOFUJI, E. i HIRATA, S.: *Teratology*, 20 (1979) 297.
112. CANDURA, F.; FRANCO, G.; MALAMANI, T. i SCALISI, L.: *Lancet*, (1979) 330.
113. SUZUKI, A.; KAJIMOTO, N.; YANAGAWA, T.; SUGIMOTO, J. i NAGATA, M.: *J. Toxicol. Sci.*, 3 (1978) 313.
114. OGAWA, E.; SUZUKI, S. i TSUZUKI, H.: *Jpn. J. Pharmacol.*, 22 (1972) 275.
115. SHINOBU, L. A.; JONES, M. M.; BASINGER, M. A.; MITCHELL, W. M.; WENDEL, D. i RAZZUK A.: *J. Toxicol. Environ. Health*, 12 (1983) 757.
116. CHAVDAROVA, V. i STOICHEV, Ts.: *Izv. Inst. Fiziol., Bulg. Akad. Nauk.*, 16 (1974) 297.
117. STOICHEV, Ts.: *Proc. Eur. Soc. Toxicol.*, 16 (1975) 252.
118. GIBBS, K. i WALSH, J. M.: *Clin. Sci. Mol. Med.*, 53 (1977) 317.
119. PLANAS-BOHNE, F.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 (1979) 337.
120. JONES, M. M.; WEAVER, A. D. i BASINGER, M. A.: *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43 (1981) 2175.
121. AMOR, B.; MERY, C. i DE GERY, A.: *Rev. Rhum.*, 47 (1980) 157.
122. SCHULZE, P. J.: *Arzneim.-Forsch.*, 22 (1972) 1433.
123. FUNAE, Y.; KOMORI, T.; SASAKI, D. i YAMAMOTO, K.: *Jpn. J. Pharmacol.*, 28 (1978) 925.
124. FILELLA, M. i WILLIAMS, D.R.: *Inorg. Chim. Acta*, 106 (1985) 49.

Article acceptat per a publicació el gener de 1987.