

**METALOTIONEINY I MOTYWY POLICYSTEINYLOWE  
– ODDZIAŁYWANIE Z JONAMI METALI**

**METALLOTHIONEINS AND POLYTHIOL MOTIFS  
– INTERACTIONS WITH METAL IONS**

**Karolina Krzywoszyńska\*, Henryk Kozłowski**

*Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu,  
ul. Katowicka 68, 45-060 Opole*

*\*e-mail: krzywoszynskak@wsm.opole.pl*

---

*Pracę dedykujemy pamięci Pani Profesor Małgorzaty Jeżowskiej-Bojczuk*

---

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Metalotioneiny - białka bogate w cysteinę.

1.1. Funkcje metalotionein

1.2. Struktura metalotionein i oddziaływanie z jonami metali

2. Motywy policysteinyłowe

2.1. Oddziaływanie motywów policysteinyłowych z jonami metali

Piśmiennictwo cytowane

---

**Prof. dr hab. Henryk Kozłowski** jest twórcą polskiej chemii bionieorganicznej, który kieruje projektami na pograniczu chemii i biologii. Obecnie pracuje we Wrocławskim Centrum Badań EIT+, jest szefem projektu badawczego Maestro realizowanego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego oraz od 2016 roku zajmuje się tworzeniem Zespołu Chemii Medycznej w Państwowej Medycznej Wyższej Szkole Zawodowej w Opolu.

**Dr Karolina Krzywoszyńska** w 2014 roku ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Chemii Bionieorganicznej i Biomedycznej. Obecnie zajmuje stanowisko adiunkta w Państwowej Medycznej Wyższej Szkole Zawodowej w Opolu, uczestnicząc w projekcie tworzenia laboratorium Chemii Medycznej.

## ABSTRACT

Many of biochemical paths and processes require some metal ions to occur. There are also known the negative effects of the presence of metal ions in the organism. The both sides of metal ions interactions on the living organism require specific regulations and cannot be left without supervision and control of the organism itself. One of the strategy to keep the control on metal ions are cystein-rich proteins that play crucial role in detoxication of metal ions that are dangerous for human organism as well as they help to maintain homeostasis of essential metal ions. Metallothioneins are one of the well known, but still not fully understood, cysteine-rich proteins. They are small proteins but may contain up to 30% of cysteine residues in the sequence, and what makes them very special from chemical point of view - all of the thiols present there are reduced [1]. This property makes these proteins very tempting for coordination of various metal ions. The most efficient binding to metallothionein is observed for the ions belonging to a Group 11 and 12.  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$  represent these metal ions [2]. Besides of the lack of disulfide bridges, metallothioneins show also the absence or low amount of aromatic amino acid residues in the sequence [1]. Studies of the metallothioneins and their isoforms among different organisms show that the position of cysteine residues is very conservative [3]. Considering this aspect of metallothionein structure, some specific motifs of cysteine residues arrangement can be found in the sequence of these proteins. Most of the common polythiol motifs are CXC, CXXC, CXXXC, CC – where C is a cysteine residue and X is random  $\alpha$ -amino acid residue (other than cysteine) [3–5]. The influence of the cysteine residues organization on the specificity of metal ions binding was intensively studied. The differences observed for specificity of metal ions binding by metallothioneins and selected polythiol motifs are reviewed in this paper – with strong emphasis on the effect of the cysteine residues topography.

Keywords: metallothioneins, polythiol motifs, metal ions

Słowa kluczowe: metalotioneiny, motywy policysteinyłowe, jony metali

---

**WYKAZ STOSOWANYCH SRÓTÓW**

MT	- metalotioneina
C	- reszta cysteinyłowa
X	- dowolna reszta $\alpha$ -aminokwasu, inna niż cysteina
M	- metal
-SH	- grupa tiolowa
S-S	- wiązanie disiarczkowe

## WPROWADZENIE

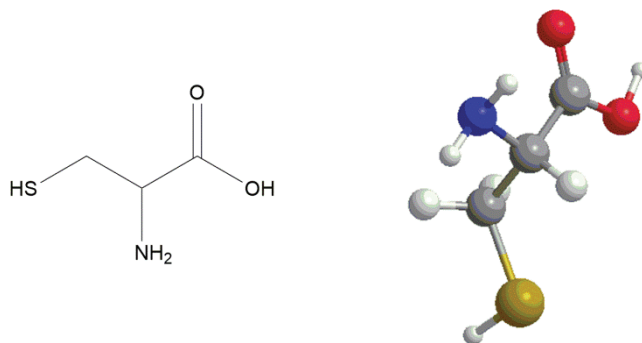
Oddziaływanie jonów metali na organizmy żywe jest zjawiskiem powszechnie znanym, a jego natura oraz konsekwencje pozytywne bądź negatywne leżą u podstaw chemii bionieorganicznej. Metale przejściowe, takie jak cynk i miedź, pierwiastki niezbędne, ale też toksyczne, np. kadm i nikiel, z dużym powinowactwem wiążą się do białek, które w swojej sekwencji zawierają reszty cysteinyłowe. Białka te pojawiają się często na szlakach związanych z transportem tych jonów i dostarczaniem ich do odpowiedniego miejsca w organizmie, a co za tym idzie – ściśle regulują ich biodostępność.

Jednymi z najlepiej poznanych białek zawierających w swojej sekwencji wiele reszt cysteinyłowych, są metalotioneiny. Te niewielkie białka mogą zawierać nawet do 30% reszt tego aminokwasu. Kluczowy w przypadku metalotionein jest fakt, że wszystkie dostępne w cząsteczce reszty cysteinyłowe standardowo są w stanie zredukowanym, co w konsekwencji tworzy potencjalne miejsca wiązania się jonów metali do cząsteczek tych białek. Z tego względu metalotioneiny są silnie ekspresjonowane podczas narażenia organizmu na wysokie stężenia toksycznych jonów metali, do których można zaliczyć np. jony  $\text{Cd}^{2+}$ , gdy niezbędne jest zatrzymanie ich swobodnej ekspansji i detoksykacja organizmu. Ponadto znajdują się one na szlakach transportowych odpowiedzialnych za utrzymanie odpowiedniej homeostazy metali, które są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Do tej ostatniej grupy można zaliczyć właśnie jony  $\text{Zn}^{2+}$ .

### 1. METALOTIONEINY – BIAŁKA BOGATE W CYSTEINĘ

Z chemicznego punktu widzenia cysteina, jest aminokwasem, który w łańcuchu bocznym zawiera grupę tiolową -SH (Rys. 1). Przekłada się to na wiele możliwych zastosowań tego aminokwasu w organizmie. Dzięki obecności tej grupy, cysteina uczestniczy w biologicznych reakcjach redox mających za zadanie neutralizowanie wolnych rodników, mogących uszkadzać składniki komórek[6]. W wyniku tych reakcji, cysteina utlenia się, co oznacza utworzenie wiązania kowalencyjnego pomiędzy dwoma atomami siarki (S-S) z dwóch cząsteczek tego aminokwasu, nazywanym mostkiem disiarczkowym.

Ponadto, atom siarki budujący tę grupę wykazuje wysokie powinowactwo pod względem chemicznym do wielu jonów metali. Dlatego też aminokwas ten pojawia się w sekwencji białek, których zadaniem jest wiązanie różnych lub specyficznych jonów metali [6].

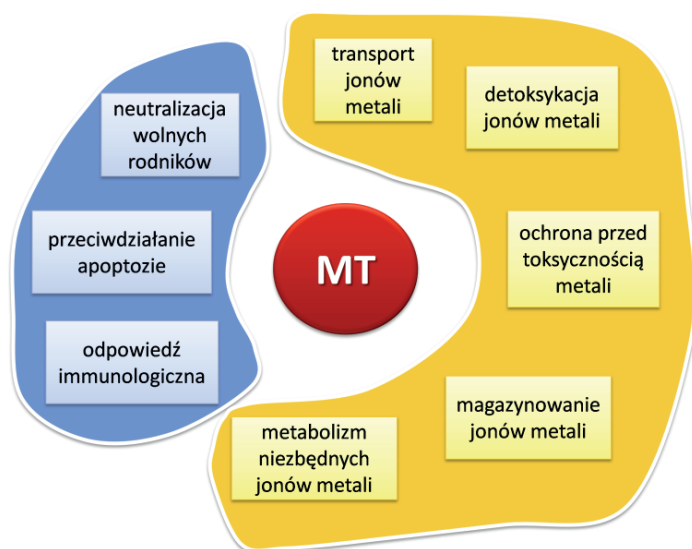


Rysunek 1. Wzór strukturalny cysteiny  
Figure 1. The structure of cysteine

Metalotioneiny są przedstawicielami tego typu białek i, od momentu ich odkrycia w 1957 roku, stanowią interesujący i ciągle nie do końca zgłęбiony przedmiot badań w chemii bionieorganiczej. Zostały one pierwszy raz wyizolowane z materiału biologicznego w postaci związanej z jonami kadmu  $\text{Cd}^{2+}$  [7]. Od tamtego czasu naukowcy wyodrębnili wiele białek należących do tej rodziny, pochodzących z różnych organizmów zwierzęcych i roślinnych [8]. Znane są także metalotioneiny syntetyzowane przez komórki grzybów [9, 10] oraz bardzo podobne do metalotionein białka bakteryjne [11, 12]. Do tej pory określono ich sekwencje aminokwasowe, a także sposób wiązania jonów metali, i nadal znajdują się nowe postacie i izoformy metalotionein oraz w dalszym ciągu naukowcy starają się wyjaśnić ich rolę oraz mechanizm działania [8, 13].

### 1.1. FUNKCJE METALOTIONEIN

W wyniku wielowymiarowych badań nad metalotioneinami odkryto, że białka te nie posiadają jednej sprecyzowanej funkcji, jaką pełnią w organizmach żywych [14]. Najważniejsze z nich schematycznie zaprezentowano na Rysunku 2 i opisano poniżej.



Rysunek 2. Diagram prezentujący najważniejsze funkcje metalotionein. W jaśniejszym polu znajdują się funkcje związane z bezpośrednim oddziaływaniem z jonami metali, natomiast w ciemniejszym polu zaznaczono pozostałe funkcje, wynikające z innego rodzaju działania tych białek

Figure 2. Diagram showing the most important functions of metallothioneins. The brighter area – functions directly related with MT-metal ions interactions; darker area – other functions basing on different mechanism.

Jak już wspomniano, jedna z najważniejszych funkcji metalotionein związana jest z metabolizmem i szeroko pojętą regulacją biodostępności metali. Białka te „opiekują się” enzymami i innymi białkami wymagającymi związania jonów metali do prawidłowego funkcjonowania, poprzez dostarczanie do nich odpowiedniego jonu. Metalotioneiny mogą działać również w odwrotnym kierunku i usuwając np. jony cynku z palców cynkowych czy czynników transkrypcyjnych powodując ich dezaktywację [15].

Poza tym białka te zaangażowane są w procesy neutralizacji wolnych rodników [16]. Jednakże wydajność działania antyoksydacyjnego metalotionein jest dużo niższa, w porównaniu z innymi naturalnymi antyoksydantami występującymi w komórce, do których można zaliczyć np. glutation GSH [17]. Uczestniczą one również w odpowiedzi immunologicznej, gdzie ich podstawowym zadaniem jest dystrybuowanie jonów  $Zn^{2+}$  [18, 19]. Metalotioneiny odgrywają ważną rolę w procesach kancerogenezy i genotoksyczności, indukowanych działaniem promieniowania w zakresie UV oraz za sprawą takich metali, jak kadm, nikiel, ołów czy rtęć [19–21].

Ważnym aspektem działania, które przypisuje się metalotioneinom, jest ich zdolność do hamowania apoptozy. Jest to istotne w przypadku utrzymania przy życiu zdrowej komórki, jednak nie jest to proces selektywny i pozwala również na przetrwanie komórek nowotworowych i umożliwienie ich dalszej proliferacji [21–23].

## 1.2. STRUKTURA METALOTIONEIN I ODDZIAŁYWANIE Z JONAMI METALI.

Pod względem chemicznym metalotioneiny są małymi białkami, które charakteryzują się wysoką zawartością reszt cysteinyłowych. Wszystkie reszty cysteinyłowe w białku w stanie wolnym są w formie zredukowanej, z wolną grupą tiolową – nieuwikłaną w wiązania disiarczkowe [1]. Stanowi to kluczowy aspekt dla funkcji, jakie pełnią metalotioneiny. Dodatkową cechą struktury pierwszorzędowej tych białek jest bardzo niska zawartość lub brak reszt aminokwasów aromatycznych w sekwencji [1].

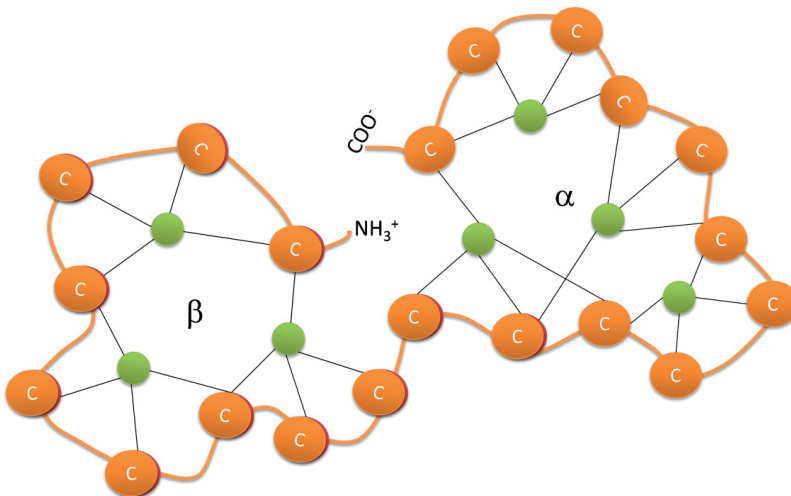
U ludzi wyodrębniono cztery podstawowe izoformy metalotionein: MT-1, MT-2 (znajdujące się przede wszystkim, odpowiednio, w nerkach i wątrobie) oraz MT-3 i MT-4 – występujące w ośrodkowym układzie nerwowym [8].

Ogólnie białka te zbudowane są z pojedynczego łańcucha polipeptydowego, który w stanie wolnym, bez związanych jonów metali, nie posiada jednoznacznie uporządkowanej struktury trójwymiarowej. Dopiero związanie się do cząsteczki metalotioneiny jonów metali powoduje organizację struktury trzeciorzędowej. Pojedyncza cząsteczka białka wiąże najczęściej do 7 jonów metali dwuwartościowych (np.  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) oraz do 12 jonów jednowartościowych (np.  $\text{Cu}^+$ ). MT-1 i MT-2 izolowane są w szczególności w postaci wiążącej jedynie jony  $\text{Zn}^{2+}$ , z kolei MT-3 i MT-4 wyizolowane z mózgu posiadają w strukturze zarówno jony  $\text{Zn}^{2+}$ , jak i  $\text{Cu}^+$  [1]. Powinowactwo jonów metali do metalotionein zmienia się w szeregu:  $\text{Zn}^{2+} < \text{Pb}^{2+} < \text{Cd}^{2+} < \text{Cu}^+ < \text{Hg}^{2+}$  [15, 24]. Dlatego też toksyczne jony metali, jak  $\text{Pb}^{2+}$  i  $\text{Cd}^{2+}$ , mogą swobodnie wypierać jony cynku z metalotionein [25, 26].

Chelatacja metali przez metalotioneiny związana jest z utworzeniem wiązań S–M o charakterze koordynacyjnym i wyodrębnieniem dwóch klastrów metalo-siarkowych, gdzie jony metalu skoordynowane są przez grupy tiolowe, pochodzące z łańcuchów bocznych reszt cysteinyłowych w geometrii tertaedrycznej [1]. Klasterki te przedstawione zostały schematycznie na Rysunku 3. Pierwszy klaster, znajdujący się w części N-końcowej białka, oznaczany jest symbolem  $\beta$  i tworzy się przez związanie 3 jonów  $\text{M}^{2+}$ . Z kolei klaster  $\alpha$  wiąże 4 jony metalu  $\text{M}^{2+}$  i powstaje przy końcu C metalotioneiny [27].

W niektórych przypadkach, jak zaobserwowano dla MT-3, wysokie stężenie jonów  $\text{Zn}^{2+}$  może doprowadzić do związania przez białko dodatkowego jonu metalu, tworząc układ  $\text{Zn}_8^{2+}$ -MT, co zaburza strukturę zaprezentowanych klastrów, jednak jest to zjawisko rzadko występujące i charakterystyczne dla tej izoformy [28].





Rysunek 3. Schematyczne przedstawienie klasterów metalosiarkowych powstałych w wyniku związania jonu  $M^{2+}$  przez cząsteczkę metalotioneiny. Klaster  $\beta$  powstaje poprzez związanie trzech jonów metali w N-końcowej części metalotioneiny, z kolei klaster  $\alpha$  tworzą cztery jony metalu związane poprzez grupy tiolowe reszt cysteinylnych w części C-końcowej białka. Rysunek zaadaptowany z [24]

Figure 3. Schematic representation of metal-sulphur clusters formed due to binding of  $M^{2+}$  ion to MT molecule.  $\beta$  cluster is created by binding of three metal ions in the N-terminal part of protein. The  $\alpha$  cluster is formed by the binding of four metal ions in the C-terminal part of metallothionein. Adapted from [24]

## 2. MOTYWY POLICYSTEINYLOWE

Ważnym aspektem struktury metalotionein jest powtarzalność położenia reszt cysteinylnych w sekwencji różnych izoform tych białek [3]. Można to zaobserwować na przykładzie zestawienia sekwencji ludzkich metalotionein pokazanego w Tabeli 1, gdzie wyróżniono wszystkie reszty cysteinyłowe znajdujące się w sekwencji.

Tabela 1. Zestawienie sekwencji ludzkich izoform metalotionein. Wyróżniono wszystkie reszty cysteinyłowe znajdujące się w sekwencjach białek. Źródło – baza uniprot

Table 1. The compilation of sequences of human metallothioneins. All cysteine residues are in bold. Source – uniprot database

MT	Sekwencja
1	MDPN. <b>CS</b> CEAGGS <b>CAC</b> AGS <b>CKCKKCK</b> CTS <b>CKKSCCS</b> CCPLG <b>CAKCA</b> QGC <b>ICK</b> GAS..... <b>EKCS</b> CCA
2	MDPN. <b>CS</b> CAAGDS <b>CTC</b> AGS <b>CKCKE</b> CKCTS <b>CKKSCCS</b> CCPVG <b>CAKCA</b> QGC <b>ICK</b> GAS..... <b>DKCS</b> CCA
3	MDPET <b>CP</b> CPSGGS <b>CTC</b> ADS <b>CKCE</b> GCKCTS <b>CKKSCCS</b> CCPAE <b>CEKCA</b> KD <b>CK</b> KGEEAAEAEAE <b>CKSC</b> CCQ
4	MDPRE <b>CV</b> CMSGGIC <b>M</b> CGDN <b>CK</b> CT <b>T</b> CN <b>CK</b> TYWKS <b>CCP</b> CCPPG <b>CAK</b> CARG <b>CI</b> CKGGS..... <b>DKCS</b> CCP

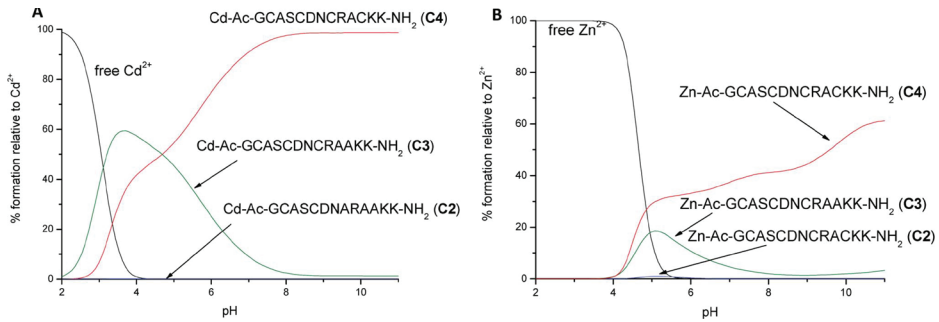
Przyglądając się bliżej układowi reszt cysteinyłowych zaprezentowanych w tabeli, można wyodrębnić pewne powtarzające się motywy w sekwencji, w które zaaranżowane są reszty tego aminokwasu. Jednym z najbardziej popularnych wśród motywów policysteinyłowych, pochodzących z metalotionein, jest motyw CXC, gdzie dwie reszty cysteinyłowe oddzielone są od siebie jedną dowolną resztą  $\alpha$  aminokwasu, niebędącego cysteiną. Kolejne charakterystyczne dla metalotionein motywy to dublet reszt cysteinyłowych (CC) oraz motywy CXXC [3–5]. Wszystkie te motywy zostały bardzo dobrze przebadane pod względem interakcji z jonami metali [29–32].

W sekwencjach metalotionein, które zostały wyizolowane z innych organizmów, wyodrębniono nietypowe motywy policysteinyłowe, do których zaliczyć można przede wszystkim motywy trypletu reszt cysteinyłowych (CCC) [13].

## 2.1. ODDZIAŁYWANIE MOTYWÓW POLICYSTEINYŁOWYCH Z JONAMI METALI

Rozmieszczenie reszt cysteinyłowych znajdujących się w łańcuchu peptydu lub białka, takiego jak metalotioneina, ma bardzo duże znaczenie w modyfikowaniu siły wiązania jonu metalu. Wynika to przede wszystkim z geometrii tworzonych kompleksów pomiędzy różnymi jonami metali a ligandami, które zawierają w sekwencji reszty cysteinyłowe. W przypadku jonów dwuwartościowych ( $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ), tworzone kompleksy wykazują symetrię tetraedryczną z możliwymi czterema miejscami koordynacji wokół jonu centralnego. W przypadku jonów, takich jak  $Cu^+$  czy  $Ag^+$  z udziałem metalotionein czy peptydów policysteinyłowych, mogą powstawać kompleksy o symetrii trygonalnej i liniowej [6, 33, 34].

Ilość reszt cysteinyłowych zaangażowanych w wiązanie danego jonu także jest parametrem kluczowym w tych oddziaływaniach. W odniesieniu do pojedynczego jonu metalu, im więcej reszt cysteinyłowych wikła się w jego wiązanie, tym tworzone kompleksy są bardziej termodynamicznie stabilne [31]. Zależność ta pokazana jest na Rysunku 5, gdzie znajdują się wykresy kompetycyjne ilustrujące dystrybucję jonów cynku oraz kadmu pomiędzy trzy peptydy, różniące się ilością reszt cysteinyłowych w sekwencji.

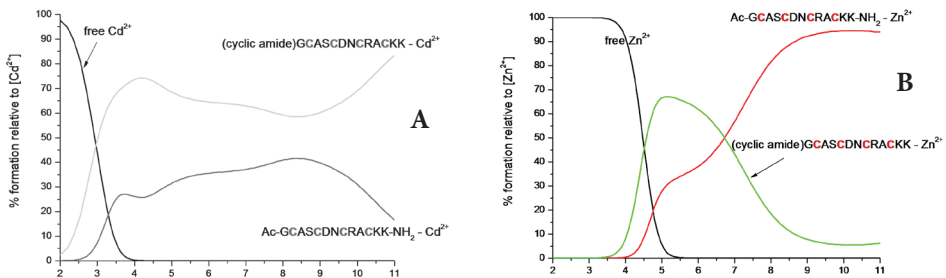


Rysunek 4. Wykresy kompetycyjne pokazujące w jaki sposób różna ilość reszt cysteinyłowych w sekwencji peptydu wpływa na jego oddziaływanie z jonami metali –  $\text{Cd}^{2+}$  (A) oraz  $\text{Zn}^{2+}$  (B) [31]

Figure 4. Competition plots, that show the influence of the number of cysteine residues in peptide chain on its interaction with metal ions –  $\text{Cd}^{2+}$  (A) and  $\text{Zn}^{2+}$  (B) [31]

Peptyd, który zawiera cztery reszty cysteinyłowe, wypełniające cztery dostępne miejsca w sferze koordynacyjnej metalu, zaaranżowane w motywie CXXC, wykazuje najsilniejsze powinowactwo do jonu metalu w grupie peptydów zaprezentowanych na Rysunku 4.

Na parametry wiązania jonów metalu do peptydów, które zawierają motywy policysteinyłowe pochodzące z sekwencji metalotionein, mogą wpływać (poza doбором samego motywu i ilością reszt cysteinyłowych) także aspekty steryczne. Wykazano to podczas eksperymentu, w którym porównano ze sobą peptyd liniowy zawierający cztery reszty cysteinyłowe oraz jego cykliczny analog (mający na celu imitować działanie nieustrukturyzowanej pętli białkowej) [32].



Rysunek 5. Wykresy kompetycyjne obrazujące wpływ cyklizacji peptydu na jego oddziaływanie z jonami metali na przykładzie  $\text{Cd}^{2+}$  (A) i  $\text{Zn}^{2+}$  (B) [32]

Figure 5. Competition plots showing the influence of cyclization of the peptide on its interaction with metal ions like  $\text{Cd}^{2+}$  (A) and  $\text{Zn}^{2+}$  (B) [32]

Jak pokazano na Rysunku 5, w przypadku jonów  $\text{Cd}^{2+}$  oddziaływanie z cyklicznym analogiem jest silniejsze w całym zakresie pH, jednak w przypadku jonów  $\text{Zn}^{2+}$  początkowo peptyd liniowy wykazuje słabsze powinowactwo do tego jonu jednak w wyższych wartościach pH tendencja się odwraca. Wynika to z zasadniczej różnicy w rozmiarze obu tych jonów i, o ile  $\text{Cd}^{2+}$  jest wystarczająco dużym jonem, by

związać cztery grupy tiolowe w cyklicznym peptydzie, o tyle mniejszy jon  $Zn^{2+}$  nie ma takiej możliwości i utrudnia mu to sztywność zapętlonego łańcucha polipeptydowego[32].

Podsumowując, oddziaływanie jonów metali z białkami, takimi jak metalotioneiny, niesie za sobą wiele różnorodnych konsekwencji dla organizmów żywych – od regulacyjnych po ochronne. Przekładając te oddziaływania na wyselekcjonowane z tych białek motywy policysteinyłowe, można w przybliżeniu odpowiedzieć na pytania związane z czysto chemiczną charakterystyką oddziaływania pomiędzy tymi ważnymi dla nas białkami, a równie istotnymi jonami metali.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Kojima, *Methods in Enzymology: Metallobiochemistry. Part B Metallothionein and Related Molecules*, Academic Press, Inc., San Diego 1991.
- [2] D.E.K. Sutherland, M.J. Stillman, *Metallomics*, 2011, **3**, 444.
- [3] M. Capdevila, S. Atrian, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2011, **16**, 977.
- [4] N. Romero-Isart, M. Vasak, *J. Inorg. Biochem.*, 2002, **88**, 388.
- [5] C. Baumann, A. Beil, S. Jurt, M. Niederwanger, O. Palacios, M. Capdevila, S. Atrian, R. Dallinger, O. Zerbe, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2017, **56**, 4617.
- [6] S.J. Lippard, J.M. Berg, *Podstawy chemii bionieorganicznej*, PWN, Warszawa 1998.
- [7] M. Margoshes, B.L. Vallee, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 4813.
- [8] J.S. Scheller, G.W. Irvine and M.J. Stillman, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 3613.
- [9] T. Kalsotra, S. Khullar, R. Agnihotri, M. S. Reddy, *Microbiology*, 2018, doi: 10.1099/mic.0.000666.
- [10] P. Iturbe-Espinoza, S. Gil-Moreno, W. Lin, S. Calatayud, Ö. Palacios, M. Capdevila, S. Atrian, *PLoS One*. 2016, **11**, e0148651.
- [11] J. Shi, W.P. Lindsay, J.W. Huckle, A.P. Morby, N.J. Robinson, *FEBS Lett.*, 1992, **303**, 159.
- [12] K. Takatera, N. Osaki, H. Yamaguchi, T. Watanabe, *Anal. Sci.*, 1994, **10**, 907.
- [13] A. Ziller, R.K. Yadav, M. Capdevila, M.S. Reddy, L. Vallon, R. Marmeisse, S. Atrian, O. Palacios, L. Fraissinet-Tachet, *J. Inorg. Biochem.*, 2017, **167**, 1.
- [14] M. Nordberg, G.F. Nordberg, *Met. Ions Life Sci.*, 2009, **5**, 1.
- [15] J. Calvo, H. Jung, G. Meloni, *IUBMB Life*, 2017, **69**, 236.
- [16] M. Sato, I. Bremner, *Free Radic. Biol. Med.*, 1993, **14**, 325.
- [17] R. Kassim, C. Ramseyer, M. Enescu, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2013, **18**, 333.
- [18] K. Subramanian Vignesh, G.S. Deepe, Jr., *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, **18**, 2197.
- [19] A.T. Miles, G.M. Hawksworth, J.H. Beattie, V. Rodilla, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2000, **35**, 35.
- [20] M.P. Waalkes, J. Liu, *Met. Ions Life Sci.*, 2009, **5**, 399.
- [21] P.C. Caldeira, L.S. Silva, A.C. Batista, M.C. Aguiar, *Arch. Oral. Biol.*, 2017, **77**, 75.
- [22] A. Bizoń, K. Jędryczko, H. Milnerowicz, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2017, **71**, 98.
- [23] M.Ø. Pedersen, A. Larsen, M. Stoltenberg, M. Penkowa, *Prog. Histochem. Cytochem.*, 2009, **44**, 29.
- [24] M.C. Carpenter, A. Shami Shah, S. DeSilva, A. Gleaton, A. Su, B. Goundie, M.L. Croteau, M.J. Stevenson, D.E. Wilcox, R.N. Austin, *Metallomics*, 2016, **8**, 605.
- [25] H. Kozłowski, P. Kolkowska, J. Watly, K. Krzywoszyńska, S. Potocki, *Curr. Med. Chem.*, 2014, **21**, 3721.
- [26] I. Sabolic, D. Brejčak, M. Skarica, C. M. Herak-Kramberger, *Biomaterials*, 2010, **23**, 897.

- [27] D. Juárez-Rebollar, C. Rios, C. Nava-Ruiz, M. Méndez-Armenta, *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2017, **2017**, 1.
- [28] G. Meloni, T. Polanski, O. Braun, M. Vasák, *Biochem.*, 2009, **48**, 5700.
- [29] K. Kulon, D. Woźniak, K. Wegner, Z. Grzonka, H. Kozłowski, *J. Inorg. Biochem.*, 2001, **101**, 1699.
- [30] M. Rowińska-Żyrek, D. Witkowska, S. Bielińska, W. Kamysz, H. Kozłowski, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 5604.
- [31] K. Krzywoszyńska, M. Rowińska-Żyrek, D. Witkowska, S. Potocki, M. Łuczowski, H. Kozłowski, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 10434.
- [32] K. Krzywoszyńska, H. Kozłowski, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 16207.
- [33] A. Cotton, G. Wilkinson, P.L. Gaus, *Chemia nieorganiczna podstawy*, PWN, Warszawa 1998.
- [34] R. Bofill, O. Palacios, M. Capdevila, N. Cols, R. González-Duarte, S. Atrian, P. González-Duarte, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **73**, 57.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 czerwca 2018

