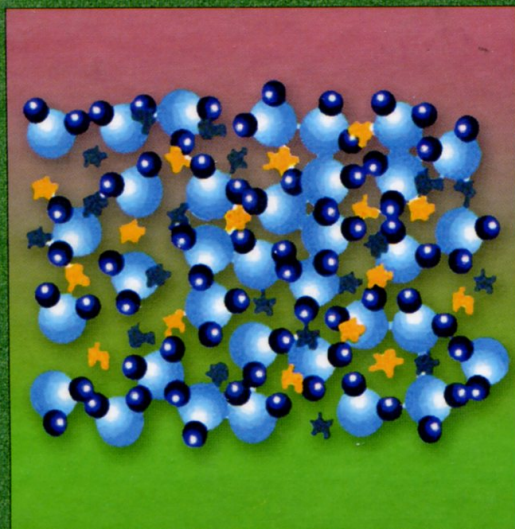


М Е Д И Ц И Н С К А Я Х И М И Я

БИОМЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

БИОМЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Редактор Ж.Жауэн

Перевод с английского

канд. хим. наук В.П. Дядченко
и канд. хим. наук К.В. Зайцева

под редакцией
докт. хим. наук, профессора Е.Р. Милаевой



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний

Тверской государственный университет



Научная библиотека 00322087

83

Оглавление

Предисловие	7
1. Новая область исследований: биометаллоорганическая химия. Истоки и основные принципы	9
1.1. Введение	9
1.2. Металлоорганические соединения и терапия	11
1.2.1. Отец-основатель	11
1.2.2. Первое эффективное металлоорганическое лекарство	13
1.2.3. Соединения мышьяка после Эрлиха	15
1.2.4. Ртутьорганические соединения	15
1.2.5. Современная оценка эффективности, токсичности и селективности	16
1.3. Токсикология и окружающая среда	20
1.4. Биоаналитические методы, основанные на особых свойствах металлоорганических комплексов	22
1.5. Природные металлоорганические соединения и синтетические модели	28
1.6. Металлоорганическая химия и водные растворители	38
1.7. Заключение	44
Благодарности	45
Литература	45
2. Ареновые комплексы рутения с противораковой активностью	53
2.1. Введение	53
2.2. Противораковые комплексы на основе металлов	54
2.3. Химия ареновых комплексов рутения	57
2.3.1. Синтез	57
2.3.2. Структура	60
2.3.3. Хиральность	60

2.4. Биологическая активность	62
2.4.1. Антибактериальная активность	62
2.4.2. Противоопухолевая активность	63
2.4.3. Распределение в организме и метаболизм	65
2.5. Механизм действия.	66
2.5.1. Связывание с ДНК и входящими в их состав основаниями	66
2.5.2. Аминокислоты и белки	74
2.5.3. Гидратация	76
2.6. Заключение	78
Благодарности	78
Литература	79
 3. Металлоорганические соединения для специфических биологических мишеней: развитие новых терапевтических подходов	 83
3.1. Введение	83
3.2. Обзор предыдущих достижений	85
3.3. Комплексы металлов – селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM)	86
3.3.1. Неорганические комплексы платины	88
3.3.2. Производные карборанов с эстрогенными свойствами	89
3.3.3. Производное тамоксифена, содержащее фрагмент титаноцендихлорида	91
3.3.4. Производные тамоксифена, содержащие фрагмент циклопентадиенил(трикарбонил)рения.	93
3.3.5. Ферроценильные производные тамоксифена (ферроцифены)	96
3.3.6. Рутеноценильные производные тамоксифена	99
3.3.7. SERM: выводы	100
3.4. Алкиновые комплексы карбонила кобальта	100
3.5. Феррохин – новое оружие в борьбе с малярией. Архетипический биометаллоорганический подход	103
3.5.1. Проблема малярии	103
3.5.2. Феррохин: биометаллоорганический подход	104
3.5.3. Феррохин: выводы	106
3.6. Другие примеры металлоорганических комплексов, испытанных на биологическую активность	107
3.7. Заключение	108
Благодарности	111
Литература	111

4. Радиофармацевтические препараты	118
4.1. Что такое радиофармацевтические препараты?	118
4.1.1. Поиск и разработка радиофармацевтических препаратов	120
4.1.2. Металлоорганические комплексы в радиофармацевтической практике	123
4.2. Металлоорганические аква-ионы	126
4.3. Прототип $[^{99}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$: синтез и свойства	129
4.3.1. Координационная химия комплекса $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$	132
4.3.2. Металлоорганическая химия $[^{99}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ в водной среде	139
4.4. Комбинации комплекса $[^{99}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ с векторами	144
4.5. Перспективы	146
Благодарности	147
Литература	147
5. Конъюгаты пептидов и пептидных нуклеиновых кислот с металлоорганическими комплексами: синтез и применение	151
5.1. Введение	151
5.2. Конъюгаты металлоорганических соединений с короткими пептидами	153
5.2.1. Металлоорганические соединения как темплаты для введения вторичных структурных элементов в пептиды	154
5.2.1.1. Производные 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты	154
5.2.1.2. Другие производные	161
5.2.2. Пептиды в качестве лигандов для металлоорганических соединений	163
5.3. Конъюгаты металлоорганических соединений с природными пептидами	167
5.3.1. Металлоорганические производные энкефалинов	168
5.3.2. Металлоорганические производные пептидных гормонов	170
5.3.2.1. Вещество Р и нейрокинин А	170
5.3.2.2. Ангиотензин	173
5.3.2.3. Брадикинин	174
5.3.2.4. Гонадотропин-рилизинг фактор	175
5.3.2.5. Секретин	176
5.3.3. Металлоорганические производные других пептидов	177
5.3.3.1. Сигналы ядерной локализации	177
5.3.3.2. Глутатион	177
5.3.3.3. Ингибиторы папаина	178
5.3.3.4. Аламетицин	179
5.3.3.5. Другие производные	180
5.3.4. Ферментативное разложение металлоорганических производных пептидов	182
5.4. Конъюгаты металлоорганических соединений с ПНК	182
5.4.1. Конъюгаты мономеров ПНК	182
5.4.2. Конъюгаты олигомеров ПНК	188

5.5. Применение	189
5.5.1. Металлоорганические защитные группы для пептидного синтеза	189
5.5.1.1. Ферроценсодержащие защитные группы	189
5.5.1.2. Защитные группы на основе аминокарбенов	190
5.5.2 Пептидный синтез	192
5.5.2.1. Темплатный синтез пептидов с использованием металлоорганических соединений	193
5.5.2.2. Четырехкомпонентная реакция Уги	
5.5.2.3 Сочетание ариловых эфиров в синтезе циклических пептидов с участием медиатора на основе рутения	195
5.5.3. Метки для пептидов	197
5.5.3.1. ВЭЖХ с электрохимическим детектированием	197
5.5.3.2. Радиоактивные метки	200
5.5.4. Химия комплексов «гость – хозяин» и биосенсоры	202
Благодарности	204
Сокращения	204
Литература	205
6. Введение меток в белки с помощью металлоорганических комплексов: стратегия и применение	213
6.1. Введение	213
6.2. Окислительно-восстановительные индикаторы	214
6.2.1. Амперометрические биосенсоры	214
6.2.1.1 Диффузионные медиаторы	215
6.2.1.2. Электронные реле	217
6.2.1.3 Проводники электричества	221
6.2.2. ВЭЖХ и иммуноанализ	222
6.2.3. Структурные исследования ферментов	224
6.2.4. Другое применение	225
6.3. Люминесцентные зонды	226
6.3.1. Долгоживущие зонды	226
6.3.2. Исследование электронного туннелирования	228
6.4. Тяжелые металлы как зонды	229
6.4.1. Структурный анализ белков методом РСА	229
6.4.2. Криоэлектронная микроскопия	235
6.4.3. Фармакологические исследования	235
6.5. Зонды на основе карбониллов металлов для инфракрасной спектроскопии	236
6.6. Выводы и перспективы	243
Благодарности	243

Сокращения	243
Литература	244
7. Металлоорганические биозонды	249
7.1. Введение	249
7.2. Определение терминов «биозонды» и «молекулярные биозонды»	249
7.3. Стратегии отклика для считывания информации	251
7.4. Металлоорганические компоненты металлоорганических биозондов: новые преимущества методов считывания, основанных на ИК-спектроскопии	255
7.5. Селективность откликов в методах считывания, основанных на ИК-спектроскопии	262
7.5.1. Эффекты растворителя	262
7.5.2. Отклики на pH	266
7.5.3. Отклики на концентрацию ионов щелочных металлов	269
7.5.4. Отклики на π -стэкинг-взаимодействия между органическими фрагментами молекул	271
7.6. Примеры структур биозондов на основе карбонильных комплексов металлов	273
7.7. Использование металлоорганических биозондов, связанных с белками	278
7.8. Возможности генетики в дизайне экспериментов с биозондами	285
7.8.1. Возможности отдаленного и локального откликов	285
7.8.2. Функциональные и дисфункциональные зонды	287
7.8.3. Функциональные и дисфункциональные рецепторы	288
7.8.4. Функциональные и дисфункциональные зонды и рецепторы для исследования индукции экспрессии узелкового гена	288
7.9. Заключение	292
Благодарности	293
Литература	294
8. Металлоорганические комплексы в качестве трейсеров для неизотопного иммуноанализа	302
8.1. Введение	302
8.2. Принцип иммуноанализа	303
8.3. Получение специфических антител	305
8.4. Синтез металлоорганических трейсеров	306
8.4.1. Получение трейсеров, меченых ферроценом	310
8.4.1.1. Получение трейсеров для лидокаина	310
8.4.1.2. Получение трейсера для теофиллина	311
8.4.1.3. Получение трейсера для трийодтиронина	311
8.4.1.4. Введение метки в антитела (IgG)	311

8.4.2.	Получение трейсера для дифенилгидантоина, меченого цикlopentadiенил(дикарбонил)железом (Fr)	312
8.4.3.	Синтез трейсеров, меченых цимантеном (циклопентадиенил(трикарбонил)марганцем)	312
8.4.3.1.	Получение трейсеров для нортриптилина и фенобарбитала . . .	312
8.4.3.2.	Получение трейсера для хлортолурона	313
8.4.3.3.	Получение трейсера для биотина	314
8.4.4.	Синтез дифенилгидантоина, связанного с остатком бенхротрена (бензол(трикарбонил)хрома)	314
8.4.5.	Синтез трейсеров, содержащих фрагмент алкин(гексакарбонил)дикообальта	315
8.4.5.1.	Получение трейсеров для гидрокортизона и атразина	315
8.4.5.2.	Получение трейсера для карбамазепина	317
8.4.6.	Синтез катионных трейсеров	318
8.4.6.1.	Трейсеры, меченые остатком кобальтоцена	318
8.4.6.2.	Катионные трейсеры, содержащие ферроценовый фрагмент . . .	319
8.4.7.	Синтез трейсеров, содержащих фрагмент трикарбонилрения.	320
8.5.	Примеры моно- и мультиметаллоиммуноанализов (MIA)	321
8.5.1.	Металлоиммуноанализ с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии	321
8.5.2.	Детектирование с помощью инфракрасной спектроскопии с фурье-преобразованием (металлкарбонильный иммуноанализ, CMIA)	324
8.5.2.1.	Моноиммуноанализ CMIA	326
8.5.2.2.	Мультииммуноанализ CMIA	327
8.5.2.3.	Новые усовершенствования метода CMIA	327
8.5.3.	Электрохимическое детектирование	329
8.5.3.1.	Гомогенный амперометрический иммуноанализ с ферроценом в качестве медиатора	329
8.5.3.2.	Гомогенный электрохимический иммуноанализ (квадратно-волновая вольтамперометрия)	330
8.5.3.3.	Система для проточного электрохимического иммуноанализа	332
8.5.4.	Определение с помощью поляризации флуоресценции	334
8.6.	Применение металлоорганических комплексов в качестве субстратов и косубстратов для ферментного иммуноанализа	335
8.6.1.	Металлоорганические комплексы, используемые в качестве субстратов для ферментов	336
8.6.2.	Металлоорганические комплексы используемые в качестве косубстратов для ферментов (редокс-медиаторы)	337
8.6.2.1.	Проточно-инжекционный иммуноанализ с электрохимическим детектированием	337
8.6.2.2.	Двойной ферментный иммуноанализ с амперометрическим детектированием	338
8.6.2.3.	Двойной ферментный иммуноанализ с использованием электрохимической микроскопии для детектирования.	338
8.7.	Заключение	339

Благодарности	340
Список сокращений	341
Литература	342
9. Геносенсоры на основе комплексов металлов	345
9.1. Введение.	345
9.2. Комплексы металлов в качестве зондов для ДНК	345
9.2.1. Катионные комплексы металлов	345
9.2.2. Комплексы металлов, конъюгированные с фрагментом ДНК или ДНК-связывающим лигандом	347
9.3. Электрохимический анализ взаимодействия комплексов металлов с двухцепочечной ДНК	349
9.4. Определение ДНК с использованием ДНК-связывающих лигандов, конъюгированных с катионными комплексами металлов	351
9.5. Детектирование генов с помощью олигонуклеотидов, меченных ферроценами, в качестве комплексов металлов, конъюгированных с фрагментами ДНК	355
9.6. Заключение.	361
Литература	361
10. Процессы супрамолекулярного распознавания «хозяина» природными соединениями, металлоорганическими лекарственными препаратами и щелочными металлами в качестве «гостя»	364
10.1. Введение.	364
10.2. «Хозяин»-1	365
10.2.1. Синтез, структура и устойчивость в водной среде	365
10.2.2. Молекулярное распознавание ароматических и алифатических аминокислот	367
10.2.3. Молекулярное распознавание замещенных ароматических карбоновых кислот	372
10.2.4. Молекулярное распознавание ароматических и алифатических карбоновых кислот	373
10.2.5. Обсуждение процесса молекулярного распознавания с участием «хозяина»-1	376
10.2.6. Заключение, касающиеся «хозяина»-1: нековалентные взаимодействия с различными «гостями»	377
10.3. Новый «хозяин»-2 <i>транс</i> -[Cr [*] Rh-(η ¹ -(N3)-1-метилцитозин)-(μ-OH)] ₂ (OTf) ₂	378
10.3.1. Молекулярное распознавание ароматическими аминокислотами: водородная связь как решающий параметр распознавания	378
10.3.2. Заключение, касающиеся молекулярного распознавания «хозяином»-2	382

10.4. Эксперименты по компьютерному докингу металлоорганических лекарственных препаратов в связывающем сайте рецепторов эстрогенов: селективные нековалентные взаимодействия с белковыми гормонами	382
10.5. Металлоорганические ионофоры	385
10.5.1. Структура и селективность по отношению к ионам щелочных металлов	385
10.5.2. Специфические рецепторы для фторид-ионов	390
10.5.3. Заключение, касающиеся металлоорганических ионофоров	392
10.6. Общие выводы, касающиеся молекулярного распознавания	393
Благодарности	393
Литература	394
11. Структура и механизм действия активных сайтов металлоферментов	396
11.1. Введение	396
11.2. Медь	397
11.2.1. Кверцетин-2,3-диоксигеназа	398
11.2.2. Аминооксидазы	398
11.2.3. CuZn-Зависимые супероксиддисмутазы	399
11.2.4. Мультимедные оксидазы	400
11.2.4.1. Лакказы	401
11.2.4.2. N ₂ O-Редуктазы (NOR)	402
11.2.4.3. Гомеостаз меди	403
11.3. Железо	403
11.3.1. Цитохром С-оксидаза	404
11.3.2. Оксигеназы	405
11.3.3. Рибонуклеотидредуктаза	407
11.3.4. S-Аденозилметионин (SAM)-зависимые радикальные ферменты	409
11.4. Марганец	410
11.4.1. Супероксиддисмутазы	411
11.4.2. Фосфопротеинфосфатазы	412
11.4.3. Оксалатдекарбоксилазы (пируваткарбоксилазы)	412
11.4.4. Аргиназы	414
11.4.5. Фотосинтетический кислород-генерирующий центр (ОЕС) фотосистемы II (PSII)	415
11.5. Молибден и вольфрам	416
11.5.1. Семейство DMSO-редуктаз	417
11.5.2. Семейство ксантиноксидоредуктаз (XOR)	419
11.5.3. Семейство сульфитоксидаз	420
11.5.4. Семейство альдегидферредоксиноксидоредуктаз	421
11.5.5. СО-Дегидрогеназа (CODH _{Mo})	422

11.6. Никель	423
11.6.1. СО-Дегидрогеназа	424
11.6.2. Ацетил-коэнзим А-синтаза (ACS)	425
11.6.3. NiFe-Гидрогеназы	429
11.7. Цинк	431
11.7.1. Карбоангидразы (CA)	432
11.7.2. Алкогольдегидрогеназы (ADH)	433
11.7.3. Металло-β-лактамазы	435
11.7.4. Щелочные фосфатазы	436
11.7.5. Металлопептидазы	436
11.7.6. Другие Zn-зависимые ферменты	438
11.7.6.1. D-Аминоацилаза	438
11.7.6.2. GPT-Циклогидролаза I	438
11.7.6.3. Ферменты, содержащие связи Zn-S	438
11.8. Заключение	439
Литература	440
12. Синтетические модели биометаллоорганических реакционных центров	449
12.1. Введение	449
12.2. Гидрогеназа, содержащая только железо	449
12.2.1. Общие сведения	449
12.2.2. Структура активного центра	450
12.2.3. Предполагаемый механизм	452
12.2.4. Основы химии комплексов $\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{CO})_6$, включая цианопроизводные	452
12.2.5. Моделирование азадитиолятного кофактора	454
12.2.6. Реакции модельных комплексов с H_2	455
12.2.7. Катализаторы получения H_2	455
12.2.8. Моделирование биядерных дитиолятных комплексов железа	457
12.3. NiFe-Гидрогеназы	458
12.3.1. Общие сведения	458
12.3.2. Структура активного центра	458
12.3.3. Предполагаемый механизм	459
12.3.4. Модели сайта, содержащего железо	461
12.3.5. Структурные модели биметаллического сайта	461
12.3.6. Функциональные модели	463
12.4. Ацетил-СоА-синтаза	464
12.4.1. Общие сведения	464
12.4.2. Структура активного центра	465

12.4.3. Предполагаемый механизм	466
12.4.4. Спектроскопические модели внутреннего Ni-сайта	466
12.4.5. Структурные модели сайта с двумя атомами никеля	467
12.4.6. Функциональные модели	468
12.4.6.1. Трансметаллирование метильной группы	468
12.4.6.2 Стадии образования тиоэфиров	469
12.5. Анаэробная СО-дегидрогеназа	469
12.5.1. Общие сведения	469
12.5.2. Структура активного центра	470
12.5.3. Предполагаемый механизм	470
12.5.4. Функциональные исследования	
12.5.5. Структурные модели.	472
12.6. Аэробная СО-дегидрогеназа.	472
12.6.1. Общие сведения	472
12.6.2. Структура активного центра и предполагаемые механизмы	473
12.6.3. Структурные и функциональные модели	474
12.7. Метил-коэнзим М-редуктаза	474
12.7.1. Общие сведения	474
12.7.2. Структура активного центра	475
12.7.3. Предполагаемый механизм	476
12.7.4. Структурные/функциональные модели	477
12.8. Заключение	477
Примечание	478
Литература	478