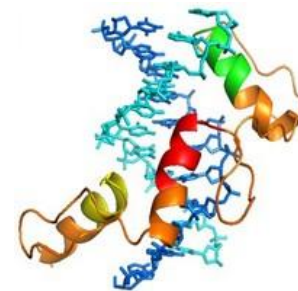
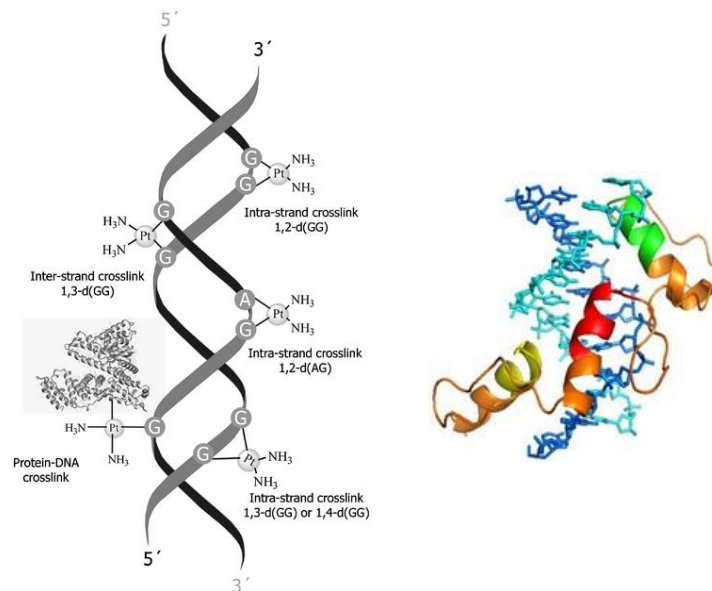
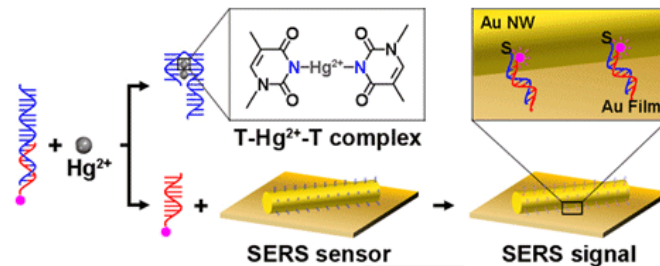


ΧΗΜΕΙΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΜΕ ΝΟΥΚΛΕΙΚΑ ΟΞΕΑ

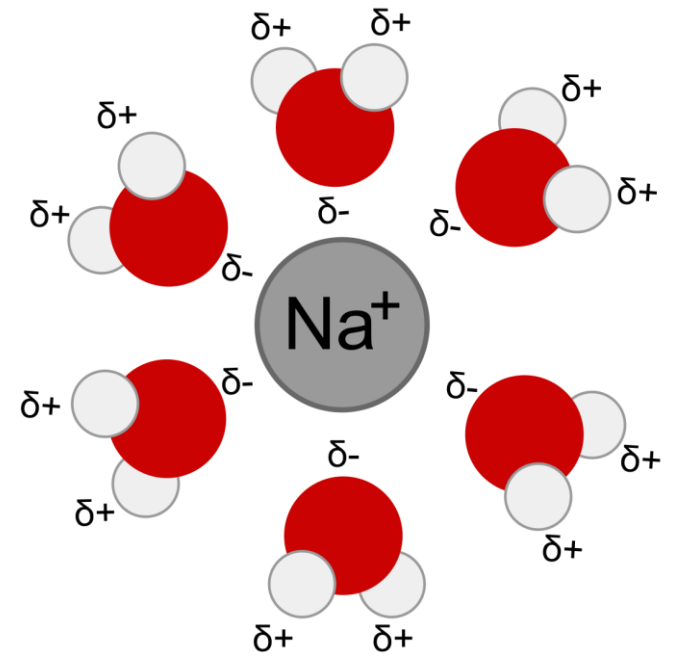
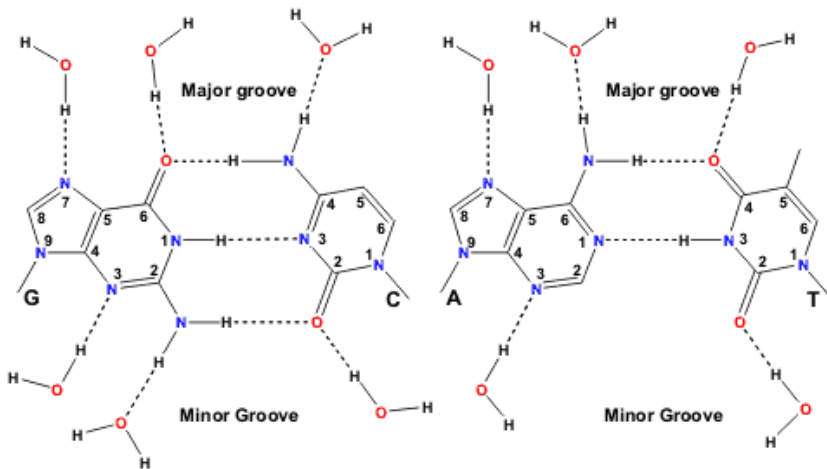
(MetalloGenomics-MG)

Γιατί μελετάμε την χημεία των μεταλλικών ιόντων με τα νουκλεϊκά οξέα;

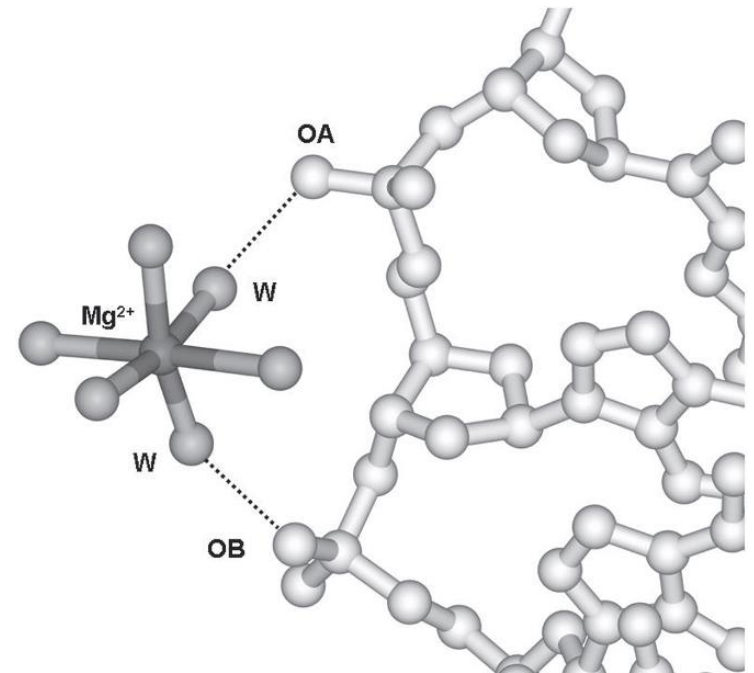
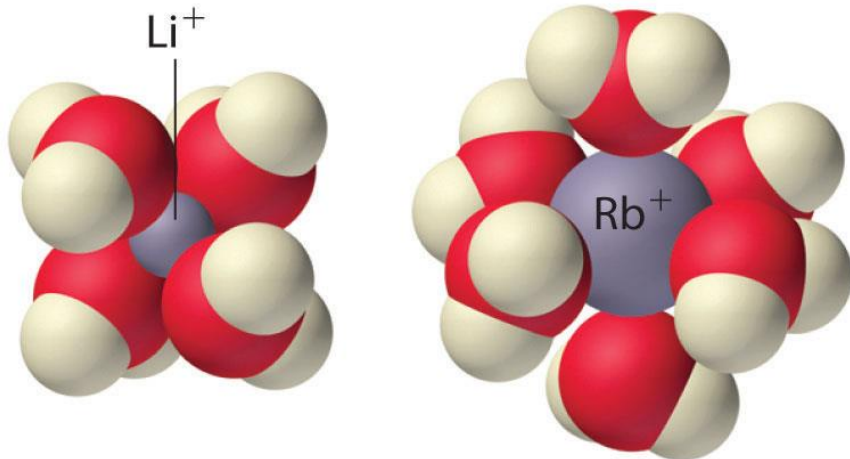
1. Η τοξικότητα των μεταλλικών ιόντων προέρχεται και από τις αντιδράσεις τους με νουκλεϊκά οξέα.
2. Παρεμβαίνουν σε μεταλλο-ρυθμιστικές πρωτεΐνες εμποδίζοντας την έκφραση γονιδίων
3. Σύνθεση νέων αντικαρκινικών φαρμάκων στη βάση του cisplatin.
4. Διαγνωστικά αντιδραστήρια για τη δομή και λειτουργία του DNA.
5. Η φύση έχει επιλέξει τον Fe στην μπλεομυκίνη για να στοχεύει και να προκαλεί βλάβες σε 'ξένο' DNA, τον Zn στις πρωτεΐνες δακτύλου-Zn ώστε να συνδέεται στο DNA και να ρυθμίζει την μεταγραφή....

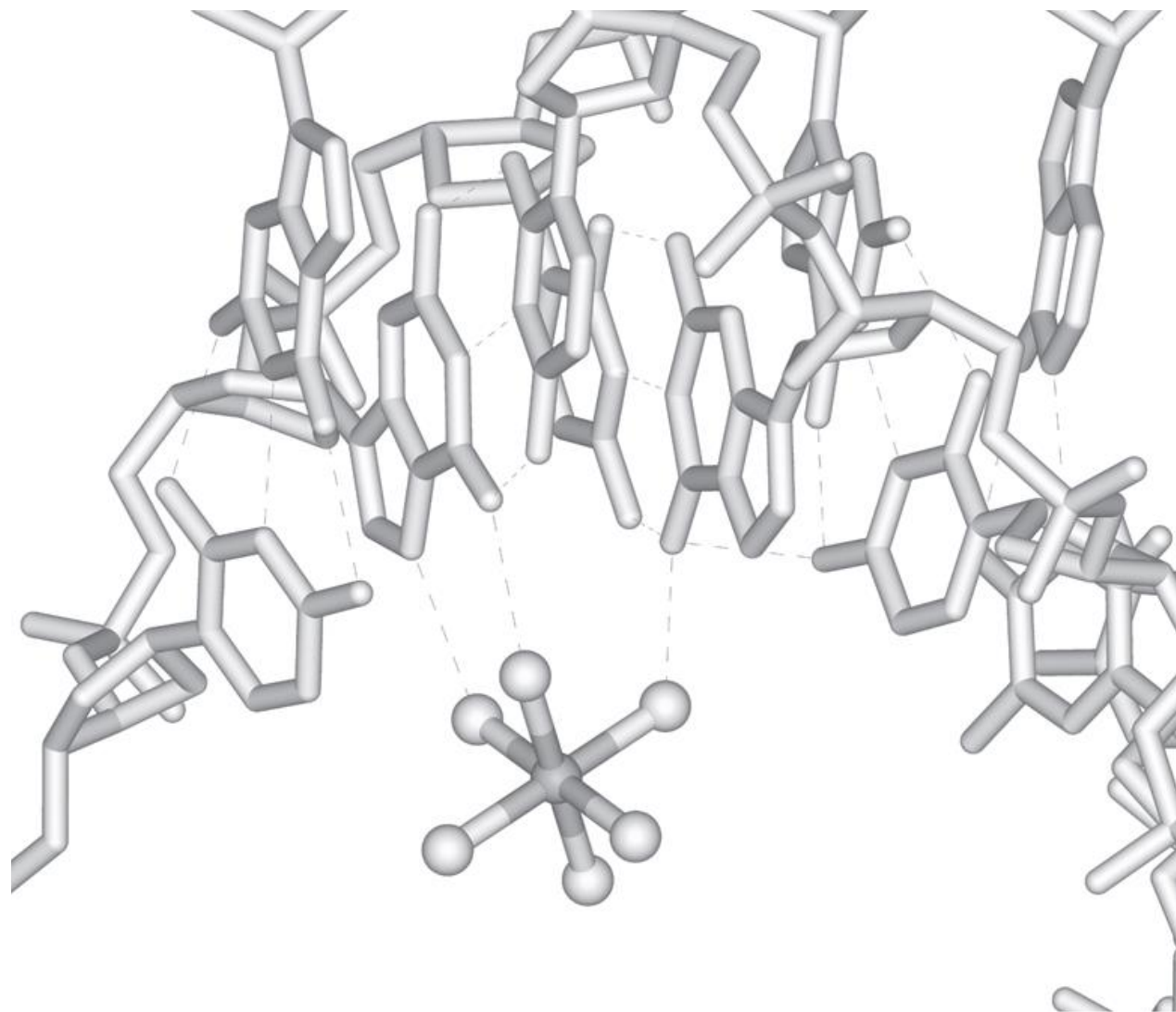


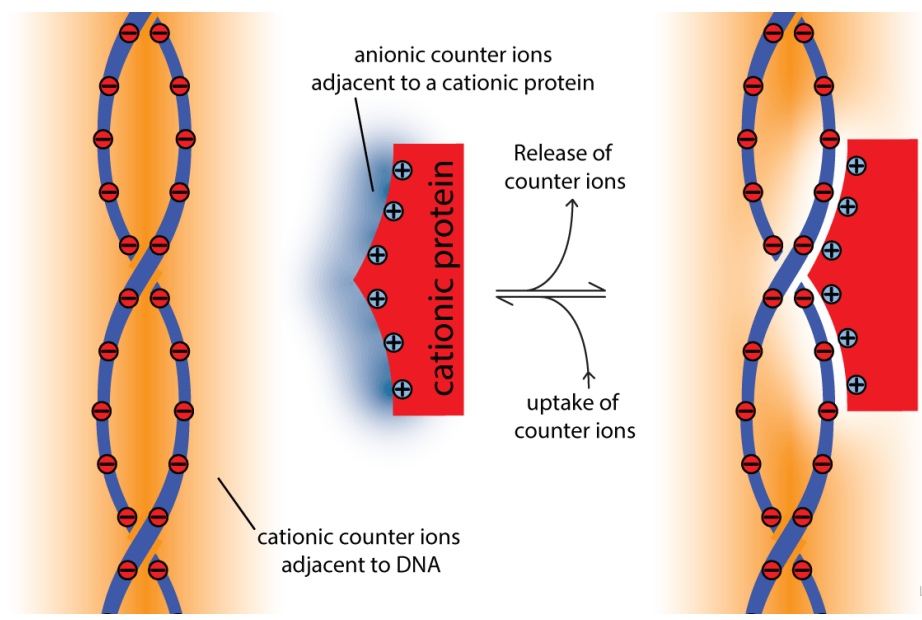
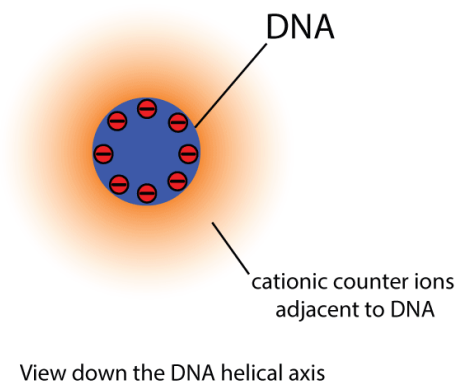
Το νερό γύρω από το ΔΝΑ



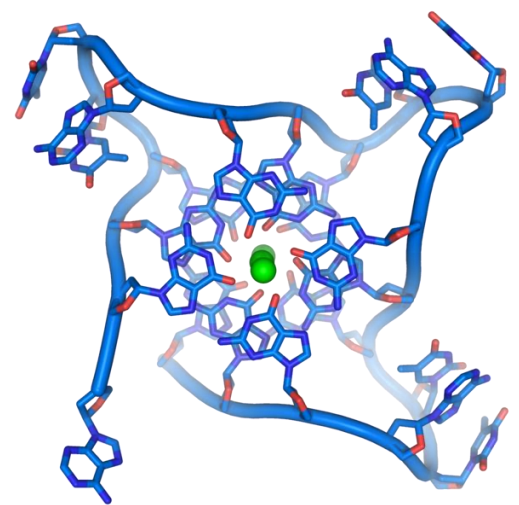
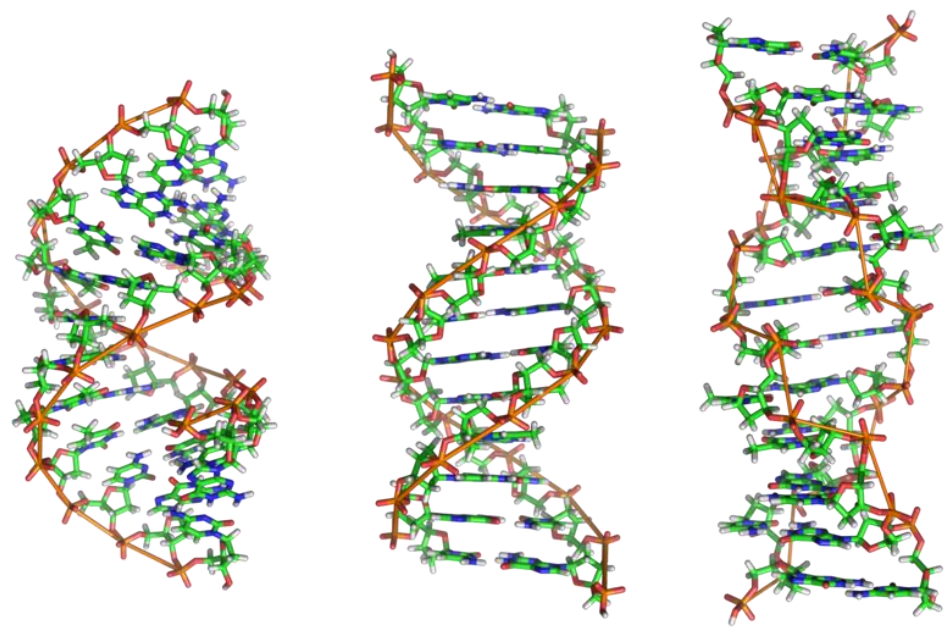
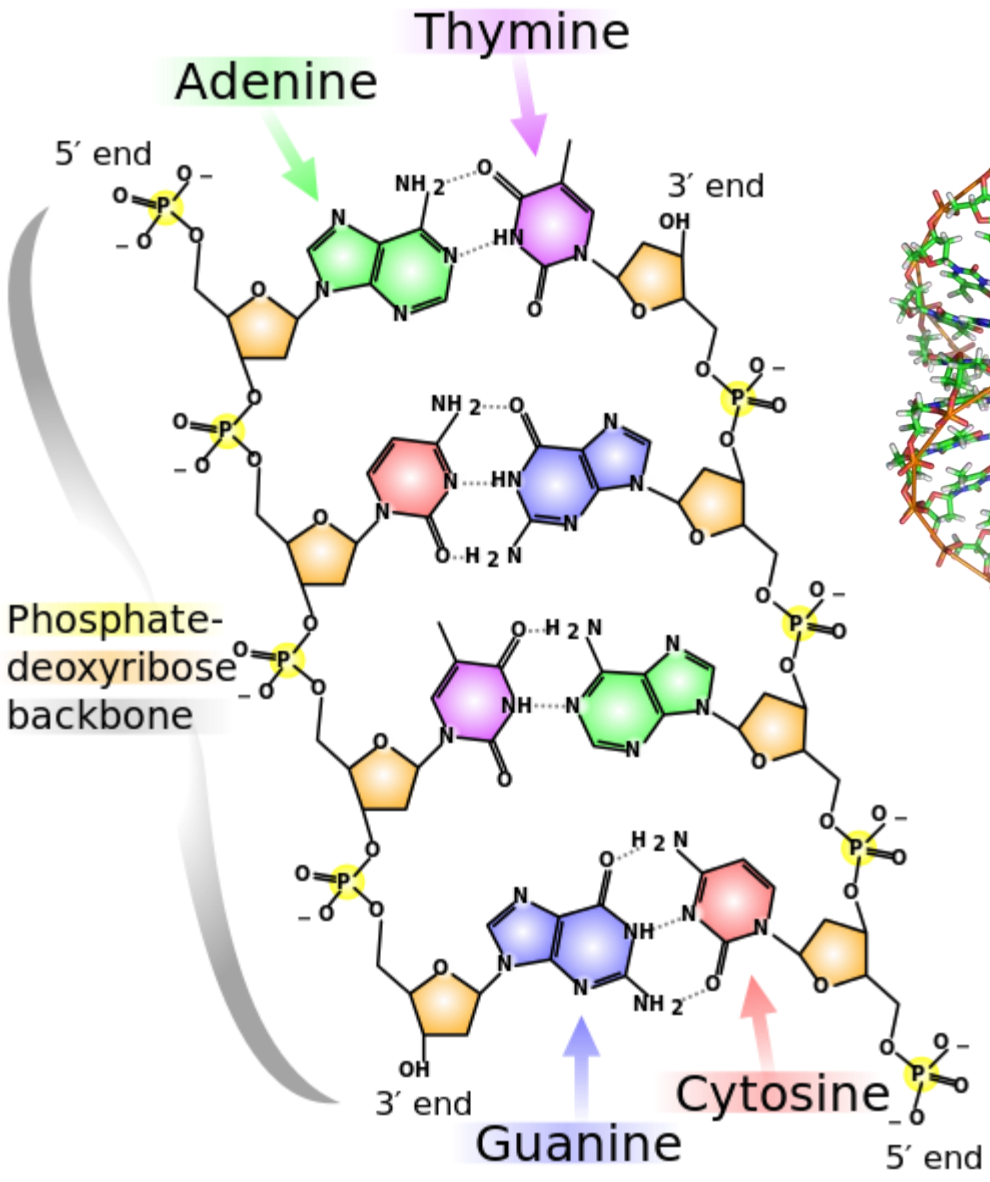
Κατιόντα γύρω από το DNA







ΔΟΜΗ ΝΟΥΚΛΕΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ



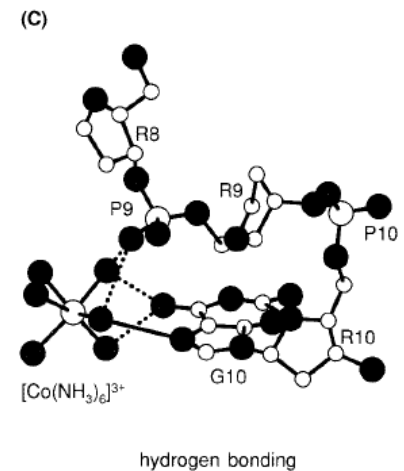
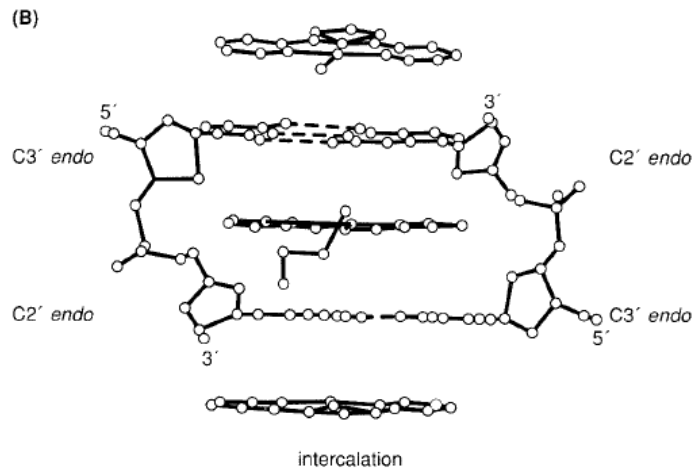
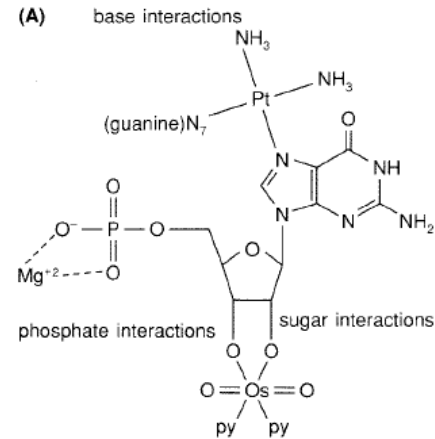
ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΑΡΣΕΙΣ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ DNA

1. Ισχυρή δέσμευση με απ' ευθείας δεσμούς (coordinative)
2. Ασθενής δέσμευση με μη ομοιοπολικούς δεσμούς.

2.1 Εξωτερική ηλεκτροστατική δέσμευση.

2.2 Με δεσμούς υδρογόνου στις αύλακες της έλικας.

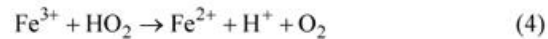
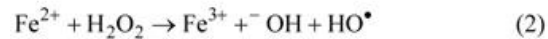
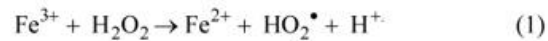
2.3 Παρεμβολή ανάμεσα στις βάσεις του DNA.



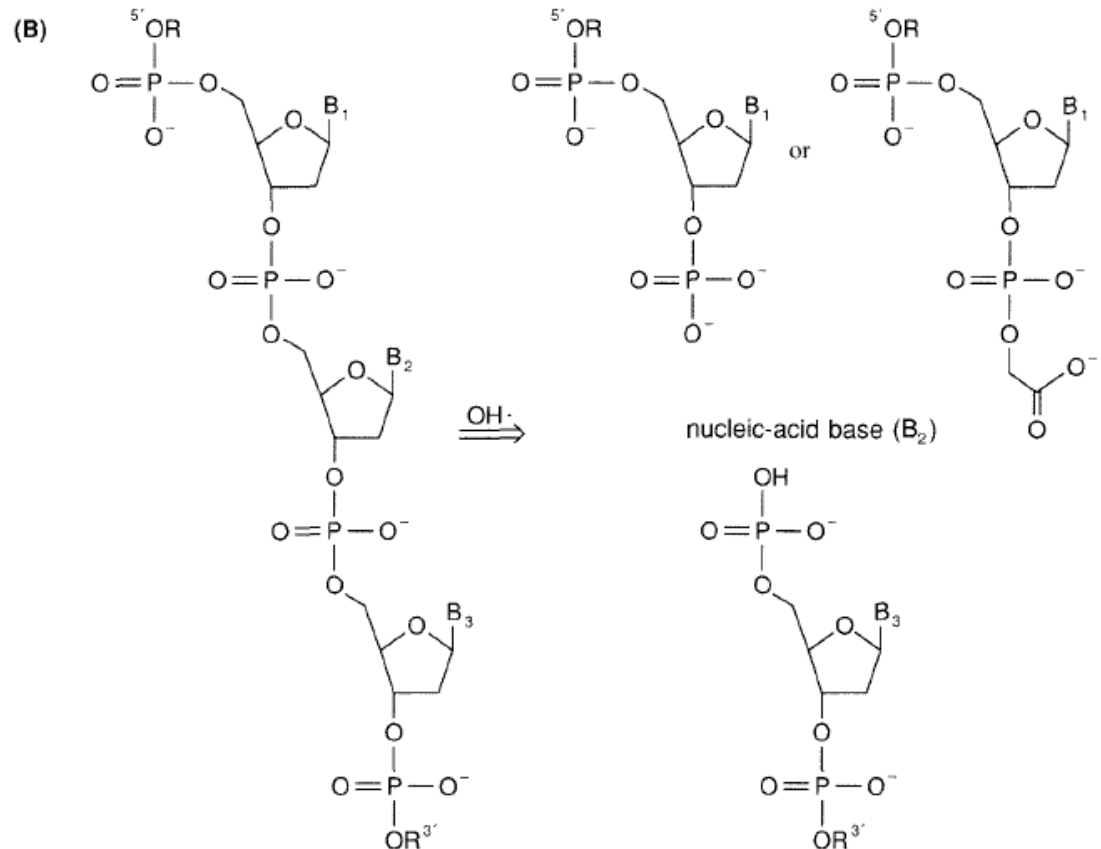
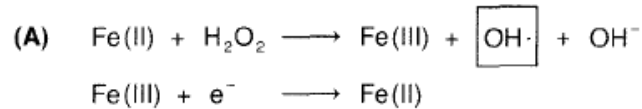
ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ DNA

1. Οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις

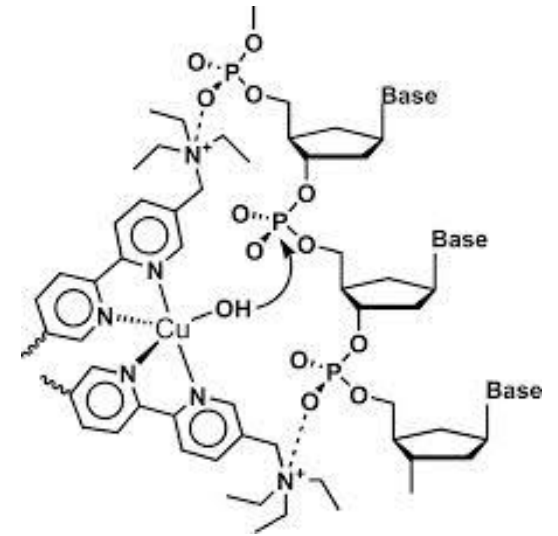
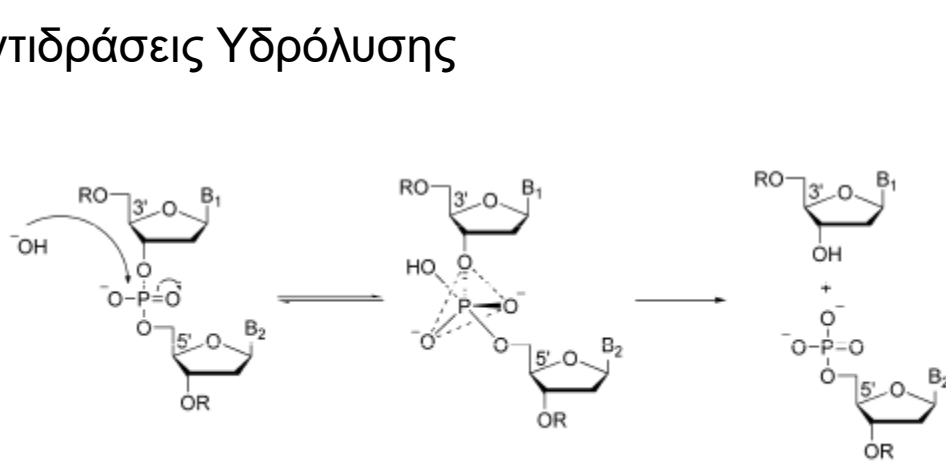
Αντίδραση Fenton



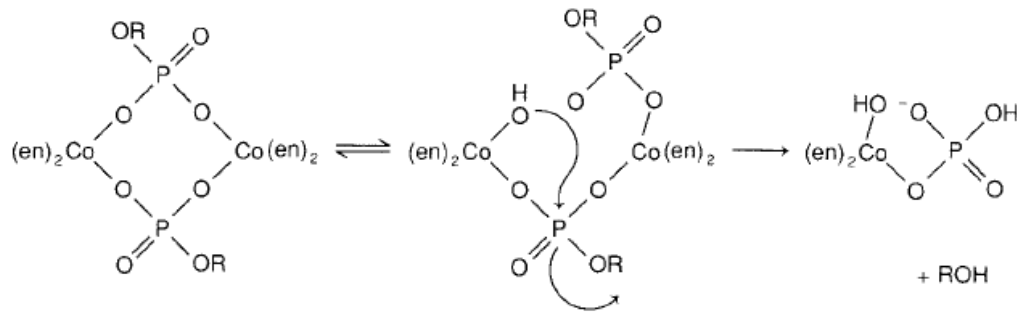
Triplet Oxygen (ground state)	$\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$
Singlet Oxygen	$\text{O}=\text{O}$
Superoxide	$\cdot\text{O}-\text{O}^-$
Perhydroxyl Radical	$\cdot\text{O}-\text{O}-\text{H}$
Hydrogen Peroxide	$\text{H}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$
Hydroxyl Radical	$\text{H}-\text{O}\cdot$
Hydroxyl Ion	$\text{H}-\text{O}^-$
Water	$\text{H}-\text{O}-\text{H}$



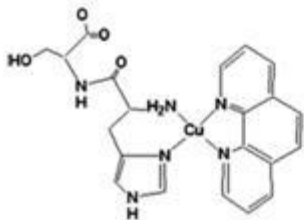
2. Αντιδράσεις Υδρόλυσης



(A)



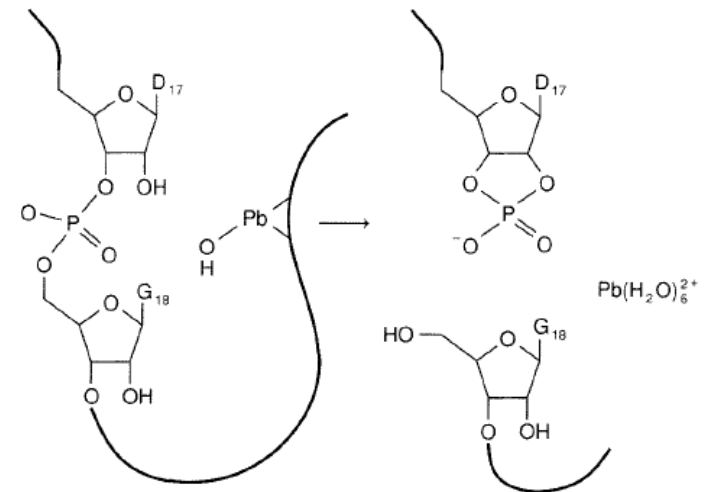
$\text{en} = \text{ethylenediamine}$



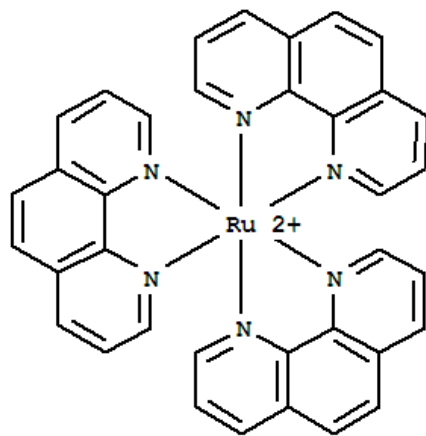
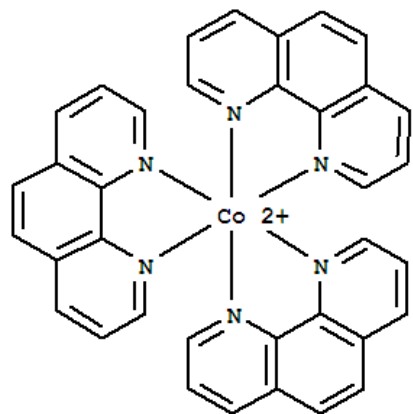
+ pUC19 DNA
37 °C; pH 8.0
Tris buffer



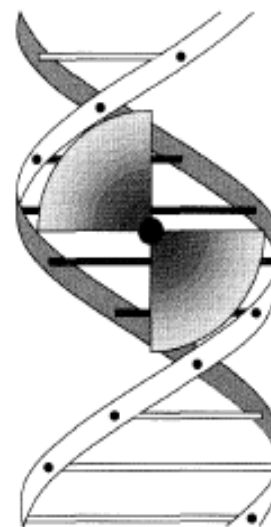
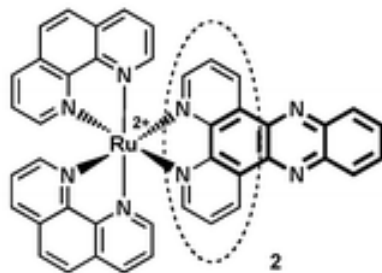
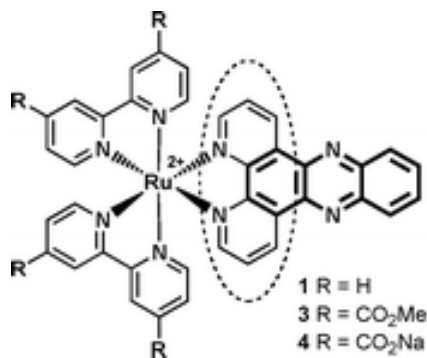
(C)



Tris-ΦΑΙΝΑΘΡΟΛΙΝΟ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΜΕΤΑΛΩΝ ΜΕ DNA: ΕΝΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ.



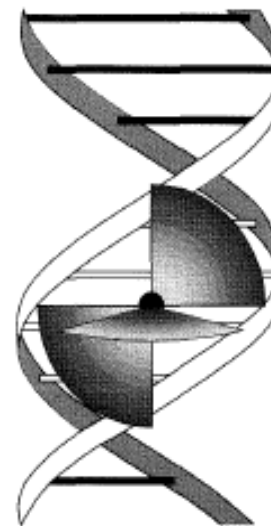
• 2 Cl⁻



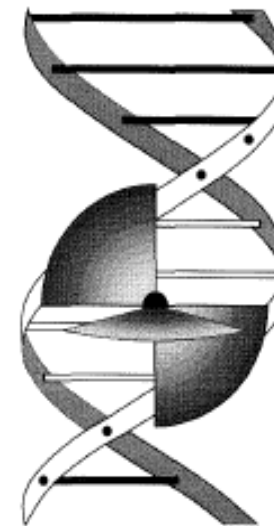
Λ



Δ



Λ



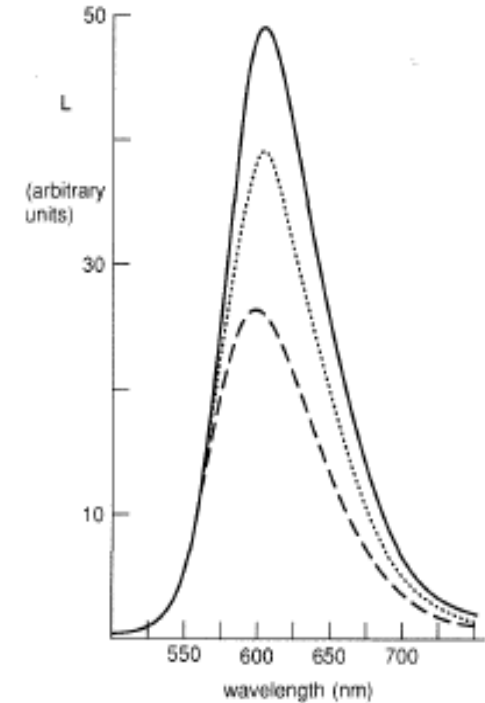
Δ

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΜΕ DNA

Τεχνικές φθορισμού

Π.χ. $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$, $\lambda_{\text{em}} = 610 \text{ nm}$, $\tau = 0.6 \mu\text{s}$,

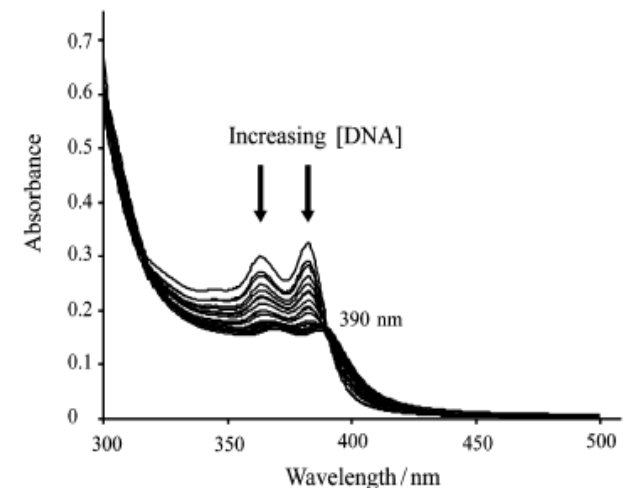
Η ένταση αυξάνεται εκθετικά κατά την σύνδεση του συμπλόκου στο DNA και μάλιστα όταν συνδέεται με παρεμβολή το $\tau = 2 \mu\text{s}$, ενώ για $\tau = 0.6 \mu\text{s}$ συνδέεται στις αύλακες.



(A)

Τεχνικές UV-Vis

Κατά την παρεμβολή του συμπλόκου στο DNA η MLCT κορυφή του συμπλόκου μειώνει την ένταση της (υποχρωμισμός)

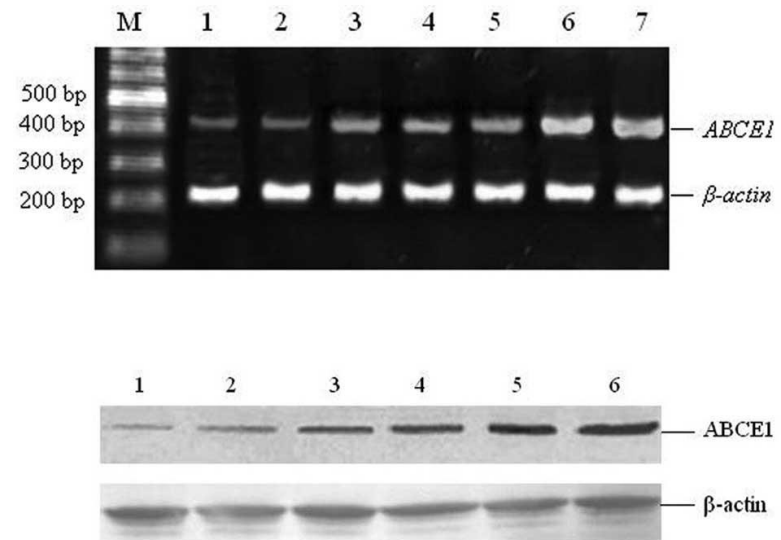
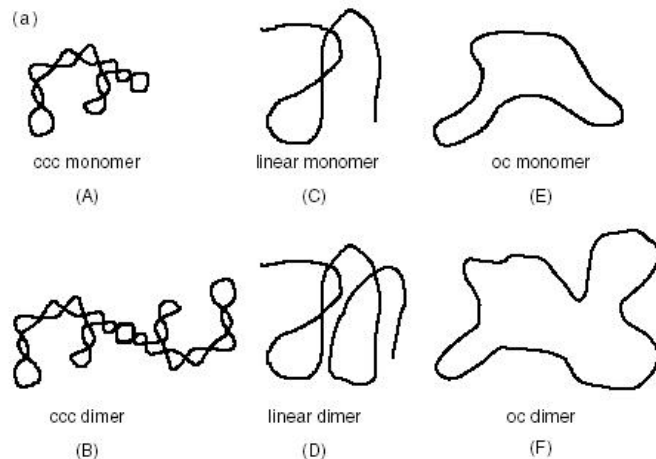
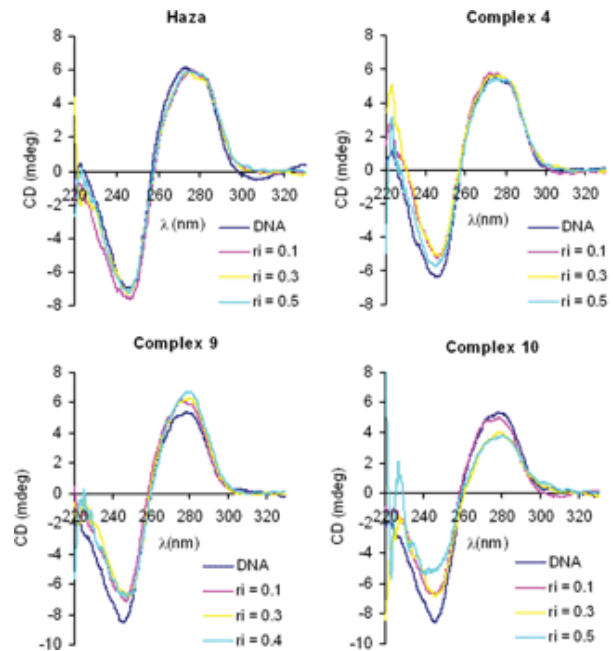


Τεχνικές πολωμένου φωτός CD LD

Κατά την αλληλεπίδραση του συμπλόκου στο DNA οι δύο ταινίες Cotton του DNA, σχετιζόμενη με τη συσσώρευση των βάσεων και την περιέλιξη μεταβάλλονται σε ένταση και μήκος κύματος αναλόγως.

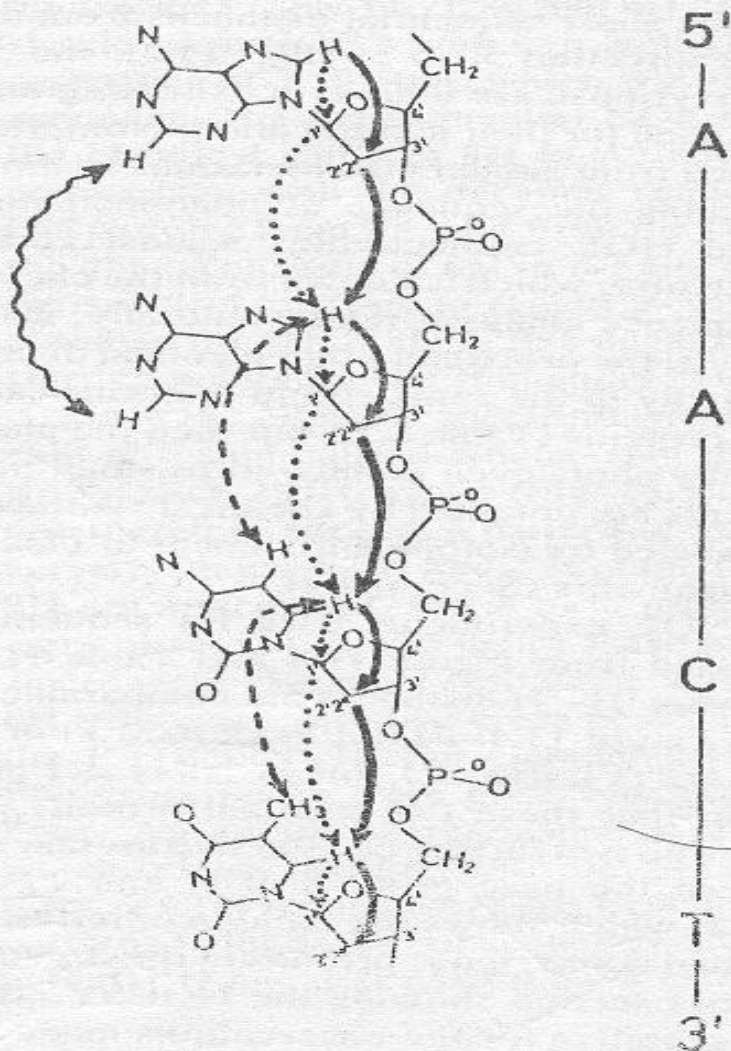
Τεχνικές Ηλεκτροφόρησης

Κατά την αλληλεπίδραση του συμπλόκου με πλασμιδιακό DNA παρατηρούνται μεταβολές στην κινητικότητα του πλασμιδιακού DNA.

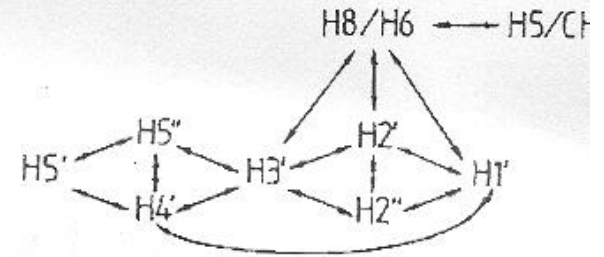


Τεχνικές Συντονισμού (NMR).

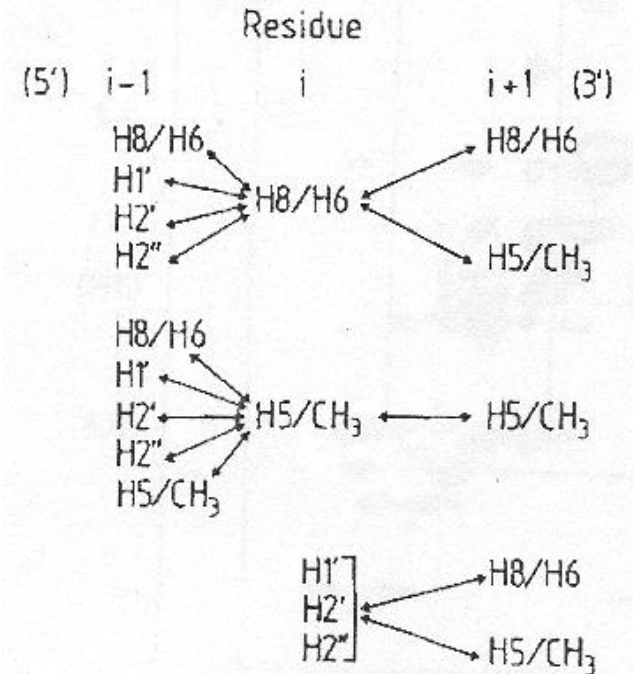
Απαραίτητη η χρήση ολιγονουκλεοτιδίων ως μοντέλα DNA, Φασματοσκοπία NOESY



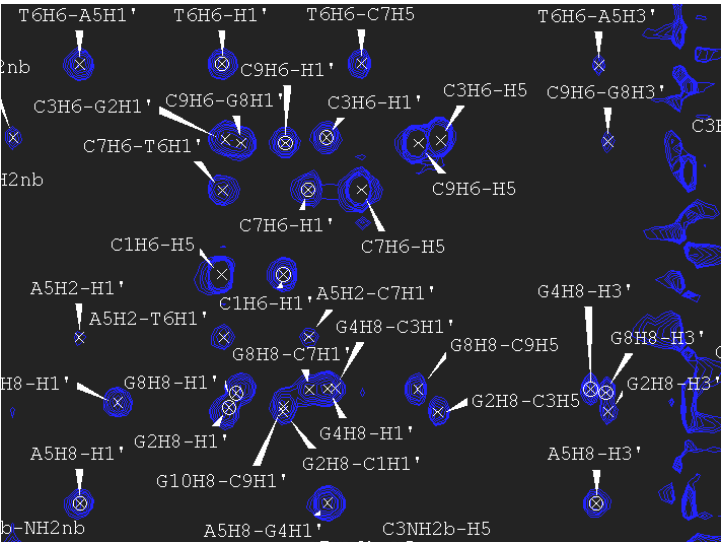
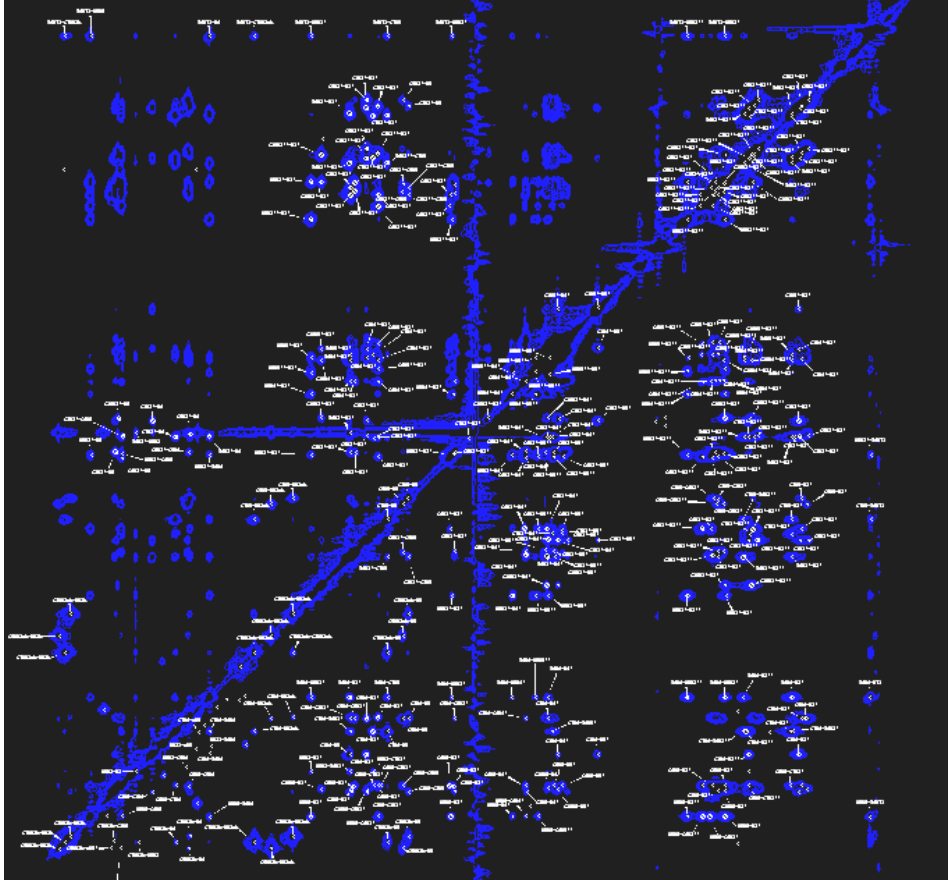
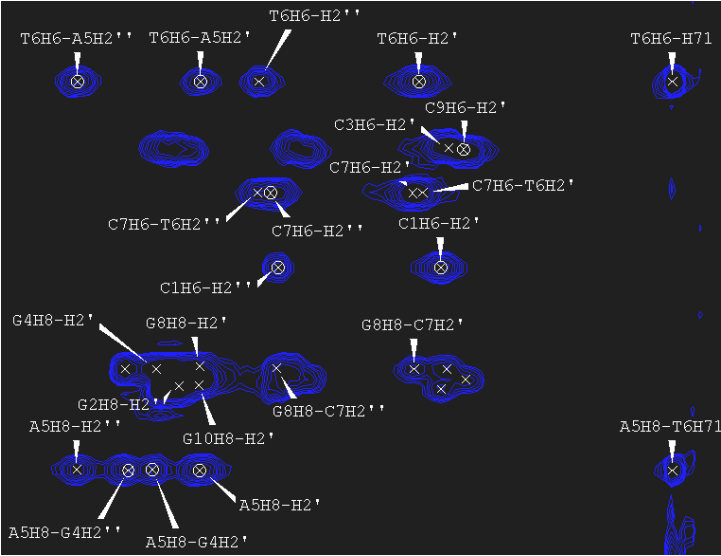
1 Intranucleotide

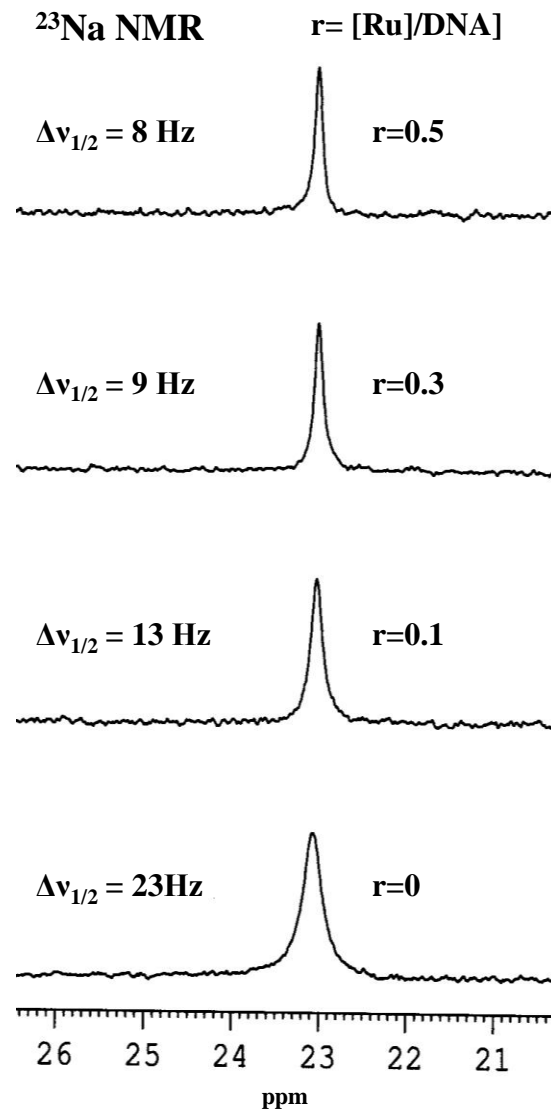
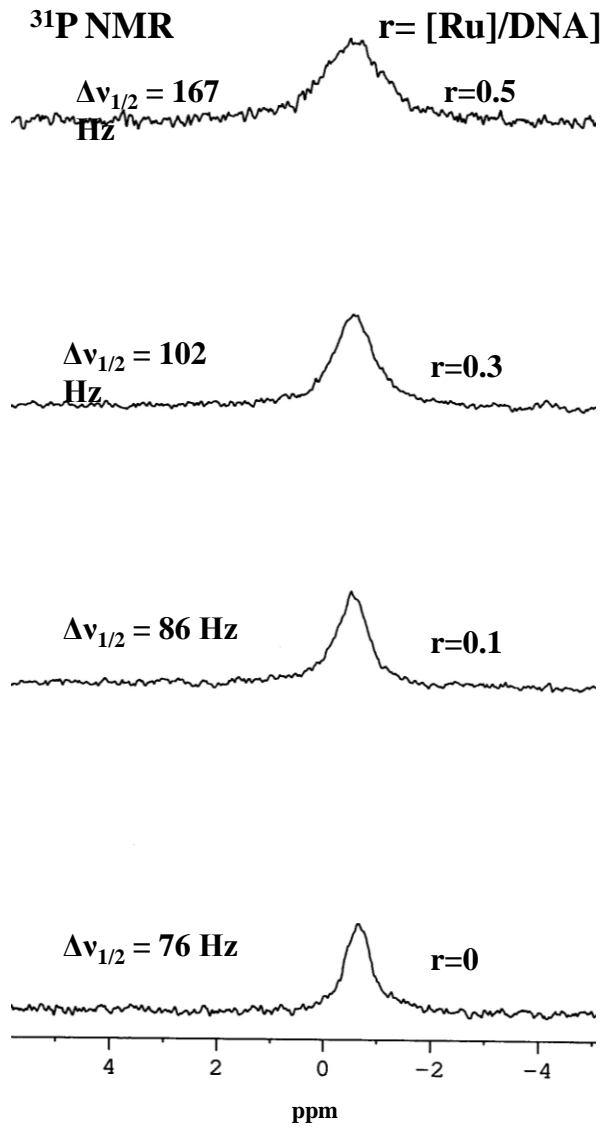


2 Internucleotide



Φάσματα NOESY ($\tau_m = 250$ ms) του αλληλο-συμπληρωματικού ολιγονουκλεοτιδίου $d(\text{CGCGATCGCG})_2$





ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΒΙΟΔΡΣΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

- **Bleomycin-Fe DNA**
- **Gly-Gly-His metallopeptides**
- **Salen metal complexes**
- **Rhodium-ruthenium intercalators.**
- **Platinum Drugs**

Bleomycine Fe(II)

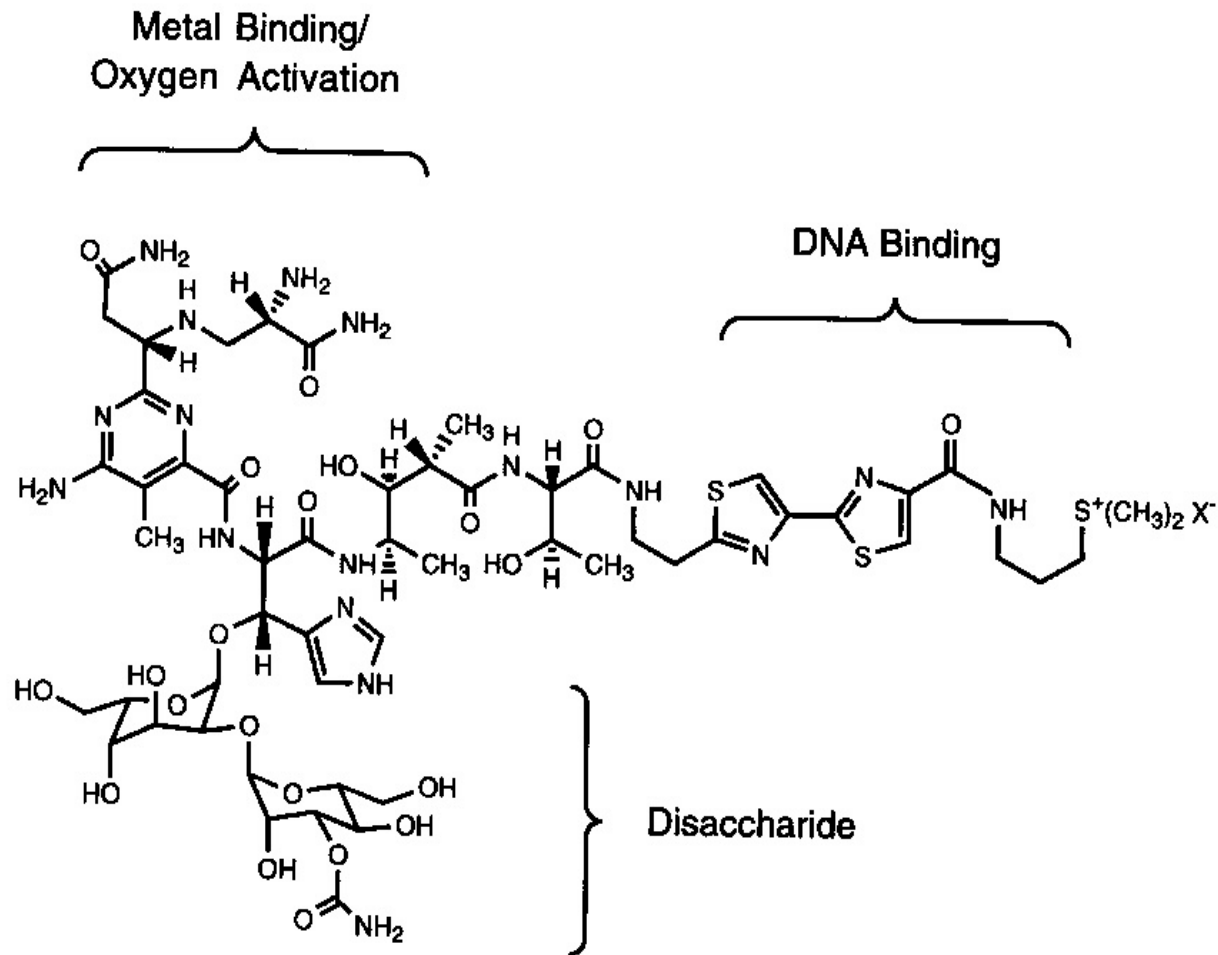
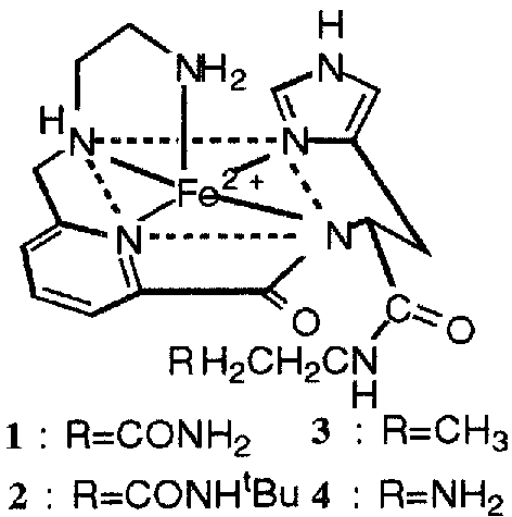


Fig. 3.1. Structure of bleomycin A₂. The individual domains are labeled.



Metallopeptides of Ni(II), Cu(II) and Co(III)

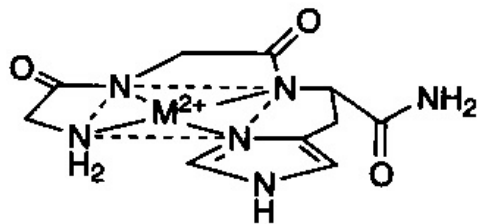


Fig. 5.1. The structure of M(II)-Xaa-Xaa-His metallopeptides.

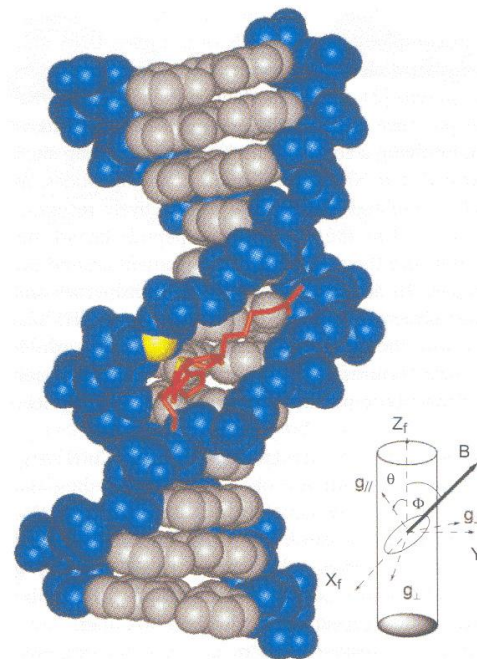


Fig. 5.8. A molecular model of Cu(II)-Arg-Gly-His (red) docked in the minor groove of B-form DNA with the $g_{//}$ axis of the complex oriented 50° relative to the DNA helix axis. With this orientation, the mean plane of the metallopeptide is oriented 40° relative to the helix axis. The metallopeptide is easily accommodated by the minor groove and in this orientation the metal center (yellow) is positioned close to a C4' H (yellow).

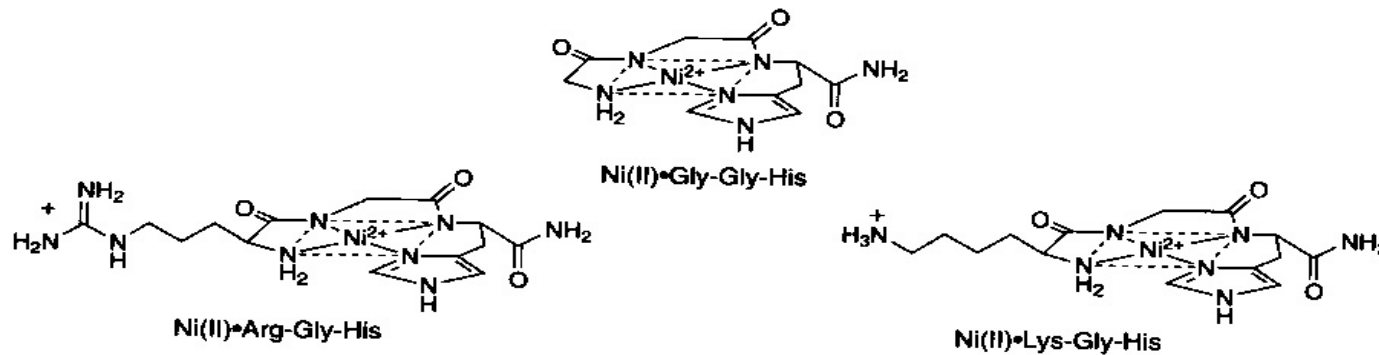


Fig. 5.5. The structures of Ni(II)-Gly-Gly-His, Ni(II)-Arg-Gly-His, and Ni(II)-Lys-Gly-His-bearing carboxamide termini.

Platinum Ruthenium Anticancer Drugs

