

**Αλληλεπιδράσεις συντονισμού  
συμπλόκων μετάλλων-αζωτούχων  
ενώσεων-πεπτιδίων-πρωτεϊνών  
Εφαρμογές  
Σακαρέλλου Μαρία**

# Ενώσεις συντονισμού

- περιέχουν ένα ή περισσότερα κέντρα μετάλλου δεσμευμένα με συνδέτες
- άτομα, ιόντα, ή μόρια που δίνουν ηλεκτρόνια στο μέταλλο.
- τα σύμπλοκα συντονισμού είναι ουδέτερα ή φορτισμένα

# Συνδέτες

- παράπλευρες καρβοξυλομάδες του ασπαρτικού ή του γλουταμινικού οξέος
- άζωτο του ετεροκυκλικού ιμιδαζολίου της ιστιδίνης
- θείο της κυστεΐνης

# Σύμπλοκα μετάλλων-πρωτεασών

## Αναστολείς

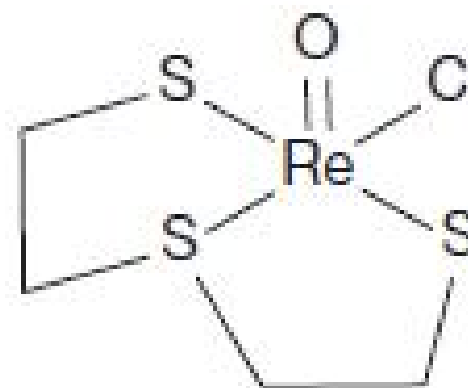
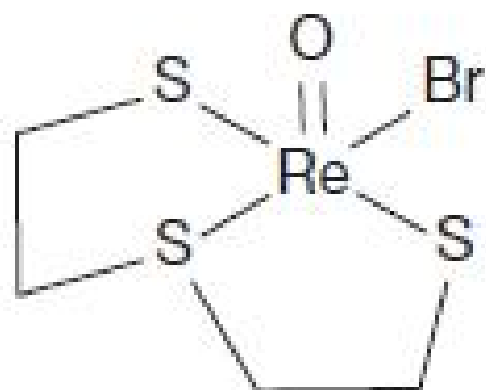
- **Πρωτεάσες (καταλυτικό κέντρο):**
- **Κυστεϊνο-πρωτεάσες**
- **Ασπαρτύλο-πρωτεάσες**
- **Μεταλλο-πρωτεάσες**
- **Σερινο-πρωτεάσες**

# Καθεψίνη Β

(κυστεϊνο πρωτεάση)

- Προγνωστικός καρκινικός δείκτης
- Εξειδίκευση αναστολέων της Καθεψίνης Β έναντι της Α
- Σύμπλοκα του oxorhenium(V)
- IC<sub>50</sub> 1.0 nM του ReO(SSS-2,20)Br ισχυρότερο 260X του ReO(SSS-2,20)Cl
- Το rhenium(V) έχει προτίμηση στο S της κυστεΐνης του ενεργού κέντρου με αποτέλεσμα να μπορεί να ανταλλάγει με το Br.

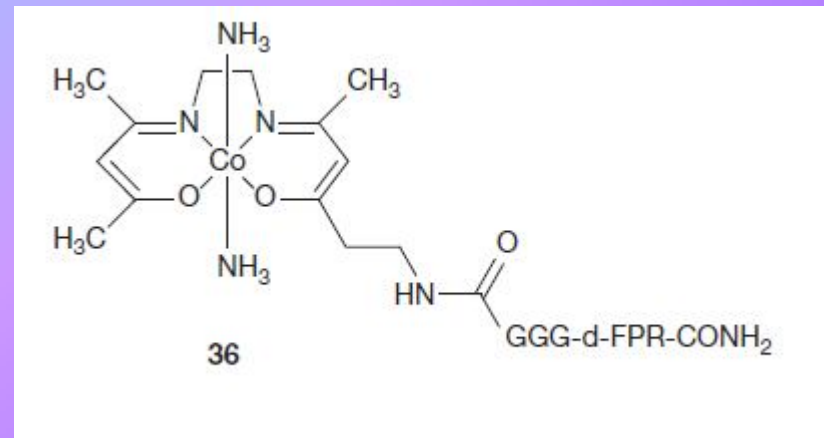
## Σύμπλοκα οχοrhelenium (V)



## Σερίνο-πρωτεάσες

- Η α-θρομβίνη μετατρέπει το ινοδογόνο σε ινώδες
- Σύμπλοκα  $\text{Co(II)}$  συνδέονται με τις His στην επιφάνεια του ενζύμου
- Σύμπλοκο  $\text{Co(II)}$  με βάσεις Schiff που έχει συνδεθεί με ένα μικρό πεπτίδιο αναστέλει επιλεκτικά και μη αντιστρεπτά την δράση του ενζύμου

# Αναστολέας της α-θρομβίνης



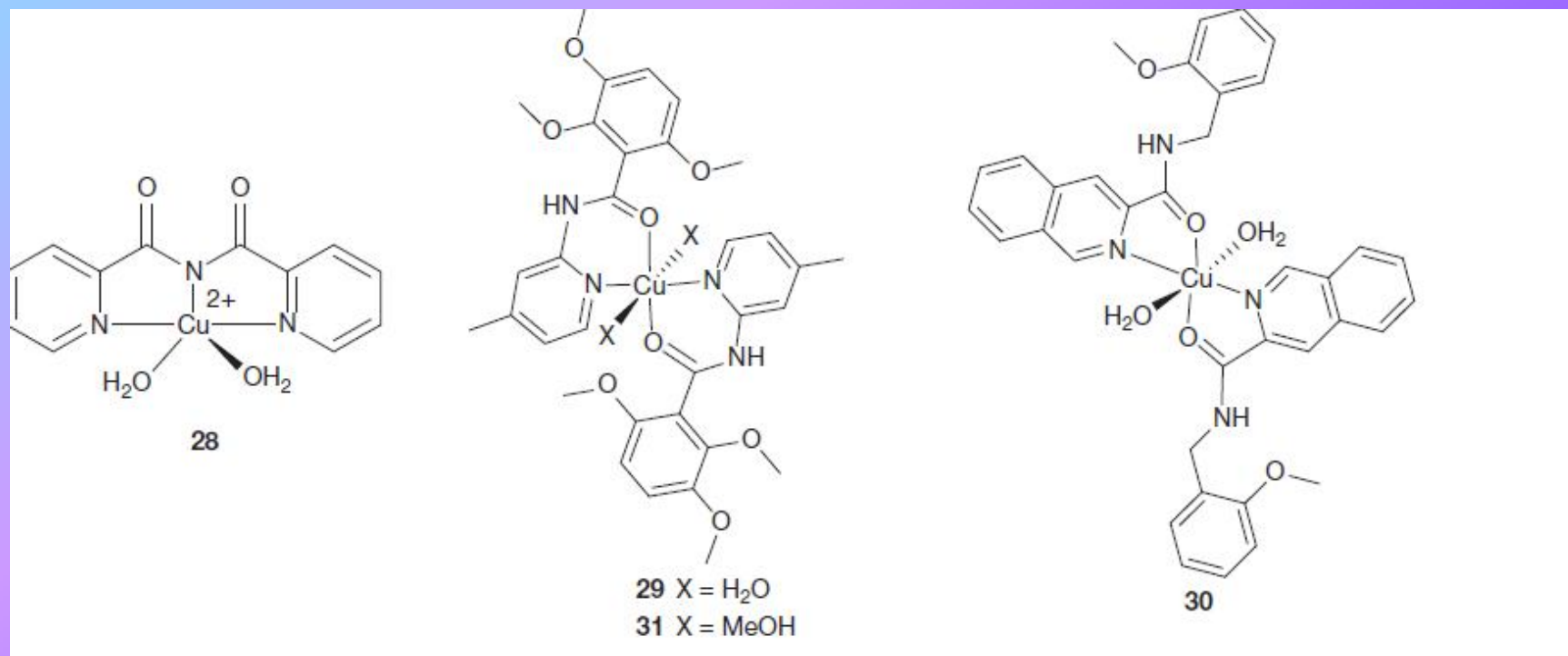


## Ασπατύλο-πρωτεάσες

- **Αναστολή της πρωτεάσης του HIV-1**  
(απαραίτητης για την αντιγραφή του ιού)  
**αποτελεί μορφή χημειοθεραπείας**
- **Χηλικές ενώσεις χαλκού ταιριάζουν στο ενεργό κέντρο της HIV-1 πρωτεάσης**
- **Το καρβονύλιο ενώσεων του 2-pyridylcarbonyl)-amido]copper(II) αλληλεπιδρά με τις NH ομάδες των αμινοξέων Ile50/150 του ενεργού κέντρο**
- **Σχημα 28**

- Οι *o*-methoxy υποκαταστάτες των phenyl-δακτυλίων του συμπλόκου 29 με οκταεδρική γεωμετρία αυξάνουν σημαντικά την σταθερότητά του σε σχέση με το 30.
- Το ιόν του Cu(II) αλληλεπιδρά με τις παράπλευρες ομάδες των Asp και Ile της πρωτεΐνης μέσω ανταλλαγής του X προσδέτη

# Χηλικές ενώσεις Cu



# **Μεταλλοπρωτεΐνάσες Πλέγματος**

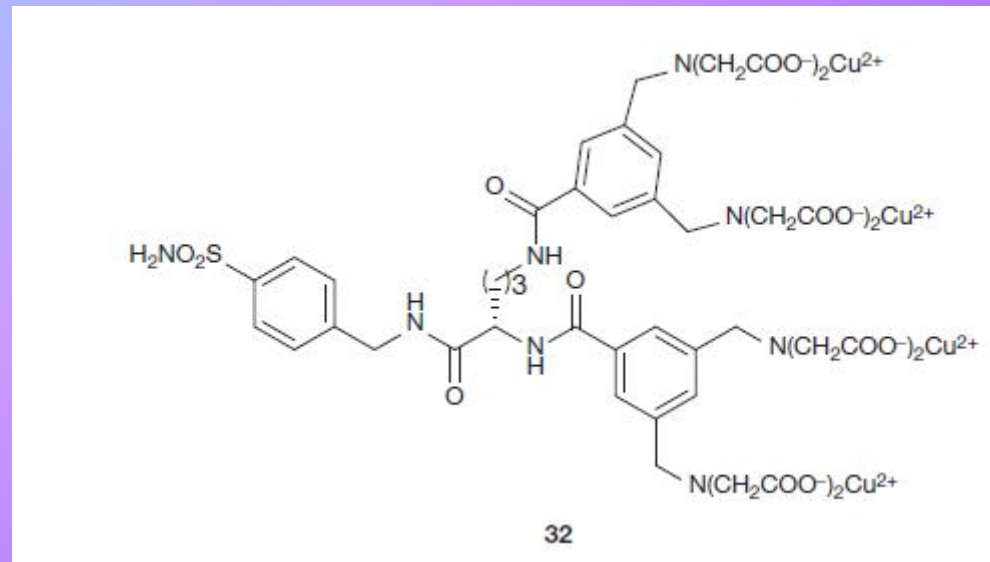
(Matrix Metalloproteinases MMPs)

- **αποικοδομούν συστατικά του εξωκυτταρικού πλέγματος**
- **εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκίνου.**
- **η δράση τους εξαρτάται από το Zn**
- **παρόμοια ενεργά κέντρα**
- **δύσκολη η εξειδίκευση αναστολέων**

## MMP-9 και MMP-10

- Διαφέρουν στον αριθμό και το μοτίβο των ιστιδινών
- Παρασκευάσθηκαν διακλαδισμένα παράγωγα του benzenesulfonamide με μικρές αλυσίδες-βραχίονες που καταλήγουν σε iminodiacetic οξύ και Cu(II)
- Το σύμπλοκο Cu(II) με τη μορφή βρόχου (loop) αλληλεπιδρά με μια ιστιδίνη και σχηματίζει δομή <δαγκάνας> στο EK της MMP-9 κατευθύνοντας έτσι το sulfonamide εντός του EK σχ 32

# Εξειδικευμένος αναστολέας της MMP-9

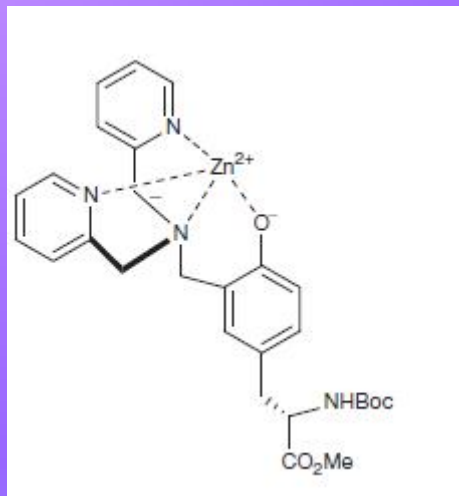


## **Αλληλεπιδράσεις συντονισμού με πεπτίδια**

- **Πεπτίδια που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη αποτελούν δυνητικά συστήματα μεταφοράς φαρμάκων**
- **Χηλικά οξυανιόντα ( καρβοξυλικές, φωσφορικές ομάδες) που σχηματίζουν σύμπλοκα συντονισμού με ολιγομερή Tyr-ZnDPA εισέρχονται στο κύτταρο με ενδοκύτωση**
- **Η ενδοκύτωση αυξάνει με το μήκος του πεπτιδίου και τη συγκέντρωση του Zn**

## Zn και παθολογικές καταστάσεις

- Έλλειψη Zn: προβλήματα στην ανάπτυξη, νευρολογικές διαταραχές
- Σύμπλοκα Zn-πεπτιδίων ή πρωτεϊνών  
>σύμπλοκα Zn-αλάτων (απορροφητικότητα)





## Αντιμικροβιακά πεπτίδια κυπρίνου

- **GKKTAIEIEK** – 1mol Zn<sup>2+</sup>
- **EDLAKALAKK** – 1mol Zn<sup>2+</sup>
- **QAVEAQK** – 2mol Zn<sup>2+</sup>
- **KELEEK** – 2mol Zn<sup>2+</sup>
- **YEESQAELEGSLK** – 3mol Zn<sup>2+</sup>
- Όξινα αμινοξέα (**COOH**) και γλουταμίνη (**C=O**)
- συγκρατούν περισσότερο Zn
- σημεία πρόσδεσης του Zn

## Ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής

- **Minimum inhibitory concentration (MIC) of peptide–zinc (MIC) mg/mL**

• S. aureus	E. coli
• EDLAKALAKK–zinc complex 2.5 (0.1412)	5 (0.2824)
• GKKTAEIEK–zinc complex 1.25 (0.0761)	2.5 (0.1522)
• QAVEAQK–zinc complex 0.625 (0.0901)	1.25 (0.1802)
• KELEEK–zinc complex 0.3125 (0.0449)	0.625 (0.0898)
• YEESQAELEGSLK–zinc complex 0.3125 (0.0363)	0.3125 (0.0363)
• QAVEAQK – – – –	
• KELEEK – – – –	
• GKKTAEIEK – – – –	
• EDLAKALAKK – – – –	
• YEESQAELEGSLK – – – –	

## **Αλλοφερώνη και μεταλλάξεις σημείου- σύμπλοκα Cu(II)**

- **Εν δυνάμει αντικαρκινικό φάρμακο**
- **Παρεμποδίζει την αντιγραφή του DNA και RNA ιών**
- **Το ίδιο δραστική με ενδογενείς κυτταροκίνες (ιντερφερόνες, ιντερλευκίνες)**

# Μεταλλάξεις σημείου: His6, His9, His12

- H-His1-Gly-Val-Ser-Gly-**His6**-Gly-Gln-**His9**-Gly-Val-**His12**-Gly-OH
- H-His1-Gly-Val-Ser-Gly-His6-Gly-Gln-**Ala9**-Gly-Val-**Ala12**-Gly-OH 9/12
- H-Ala1-Gly-Val-Ser-Gly-**Ala6**-Gly-Gln-His9-Gly-Val-**Ala12**-Gly-OH 6/12
- H-His-Gly-Val-Ser-Gly-**Ala6**-Gly-Gln-**Ala9**-Gly-Val-His-Gly-OH 6/9
- Σημεία σύμπλεξης χαλκού : NH<sub>2</sub>, Nim
- **Σταθερότητα συμπλόκων : 9A/12A > 6A/12A > 6A/9A** για την αναλογία **Cu(II)-προσδέτη 1:1**
- Σταθερότητα συμπλόκων **Cu(II)-προσδέτη 2:1** καθορίζεται από την **εγγύτητα** των μετάλλων
- Δραστικότερο σύμπλοκο: Cu(II)-H9A/H12A σε pH 7,4
- Σημεία συνδεσης: 3 N{NH<sub>2</sub>, Nim-H1, Nim-H6}
- Τα H6A/H9A, H6A/H12A εμφανίζουν **μικρότερη αιμολυτική δραστικότητα** σε σύγκριση με την **αλλοφερώνη**

## **Διάσπαση ινιδίων αμυλοειδών Σύμπλοκα πολυπεπτιδίων- ρουθενίου**

- **Μεταβολές στη διαμόρφωση των πρωτεϊνών προκαλούν λανθασμένη δίπλωση ή σχηματισμό ινιδίων**
- **Συσχετίζονται με εκφυλιστικές και συστημικές ασθένειες: Alzheimer, Parkinson, τύπου II διαβήτη.**

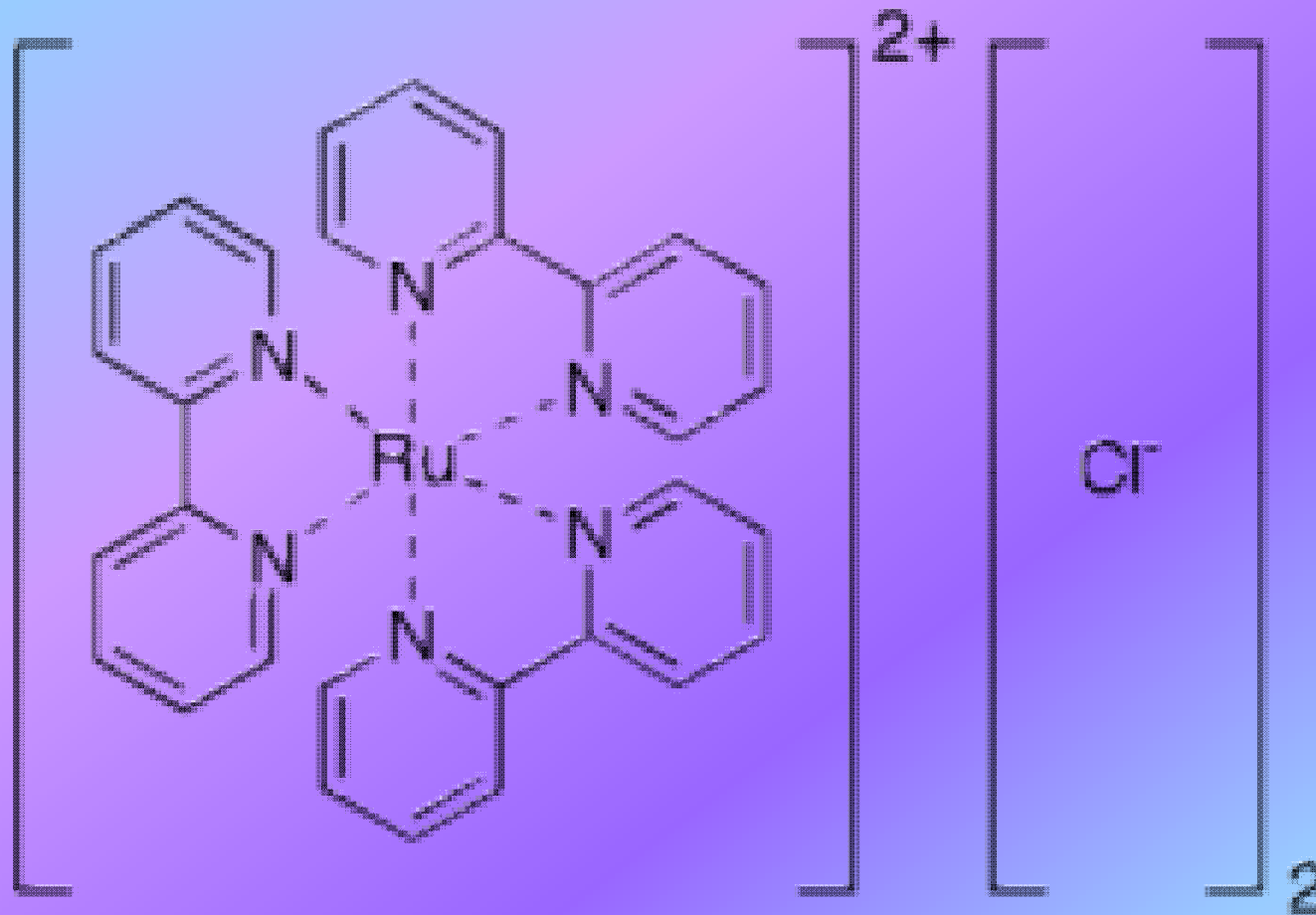
## Αμυλοειδή πολυπεπτίδια

- **KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGAILSSTNVGSNT-NH<sub>2</sub>**  
Ρυθμίζουν τη δραστικότητα ορμονών και την απελευθέρωση της ινσουλίνης.
- Συσσωμάτωση αμυλοειδών πεπτιδίων σε πολυπεπτίδια και ινίδια μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα και αμυλοείδωση.

## Σύμπλοκα Ρουθινίου

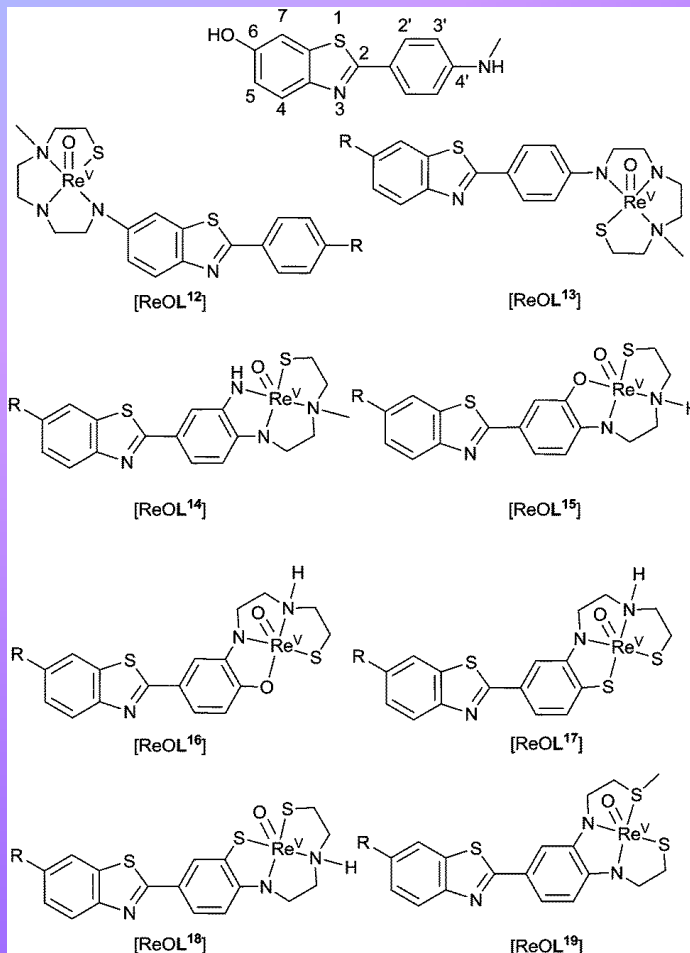
- Αναστολείς πρωτεϊνών και εν δυνάμει αντικαρκινικά μεταλλοφάρμακα χρησιμοποιούνται στην αποσυσσωμάτωση αμυλοϊδών πρωτεϊνών.
- Σύμπλοκα πολυπυριδυλο-ρουθινίου επηρεάζουν τη συσσωμάτωση πεπτιδίων μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων και συντονισμού συμπλόκων μετάλλων.

# Σύμπλοκο-πολυπυριδύλο-ρουθινίου αποσυσσώματωση αμυλοΐδων





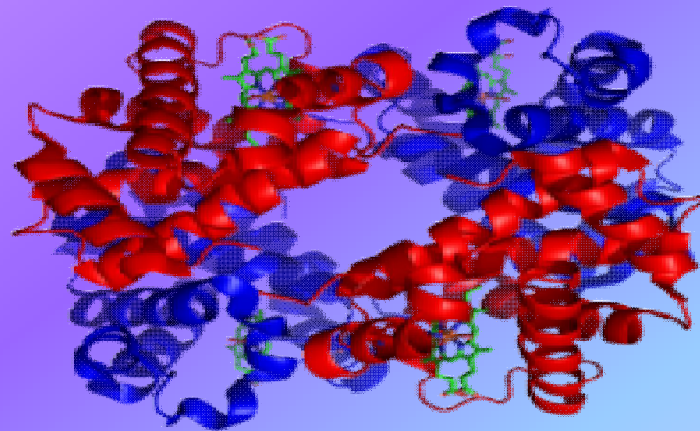
# Σύμπλοκα οξυρενίου αποσυσσωμάτωση αμυλοΐδων



## Αιμοσφαιρίνη μεταφορέας οξυγόνου

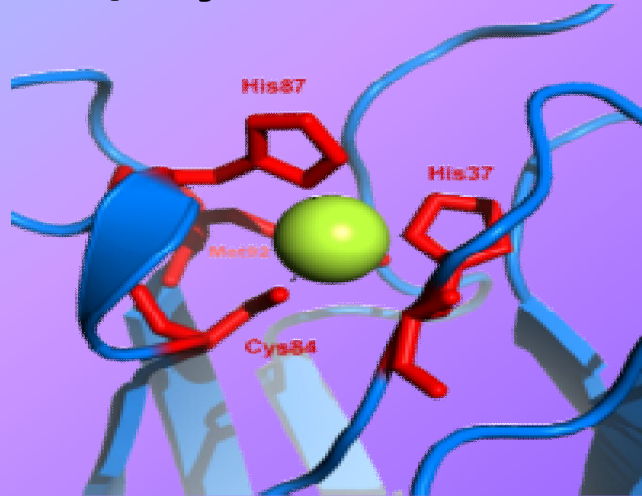
**Αίμη: συμπαράγοντας** (προσθετική ομάδα)

- οργανικό συστατικό: πρωτοπορφυρίνη με 4 πυρρολικούς δακτυλίους
- Ο σίδηρος συνδέεται με 4 πυρρολικούς δακτυλίους, το άζωτο μιας ιστιδίνης, νερό ή οξυγόνο



# Πλαστοκυανίνη μεταφορέας ηλεκτονίων

Ο χαλκός συνδέεται με το άζωτο δύο His και το  
θειό μιας Cys

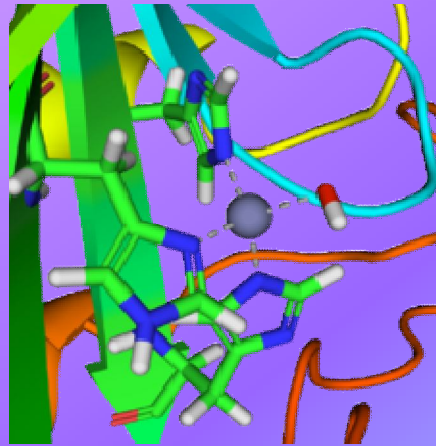


# Καρβονική ανυδράση

Ο ψευδάργυρος του ενεργού κέντρου  
συνδέεται με τρεις His και νερό

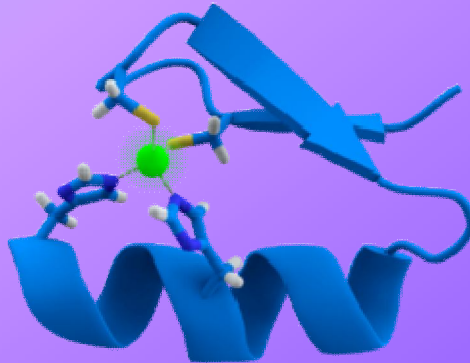


(πνεύμονες, νεφρά)



# Μεταγραφικοί παράγοντες Δακτύλιος ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος συνδέει δύο His και δύο Cys

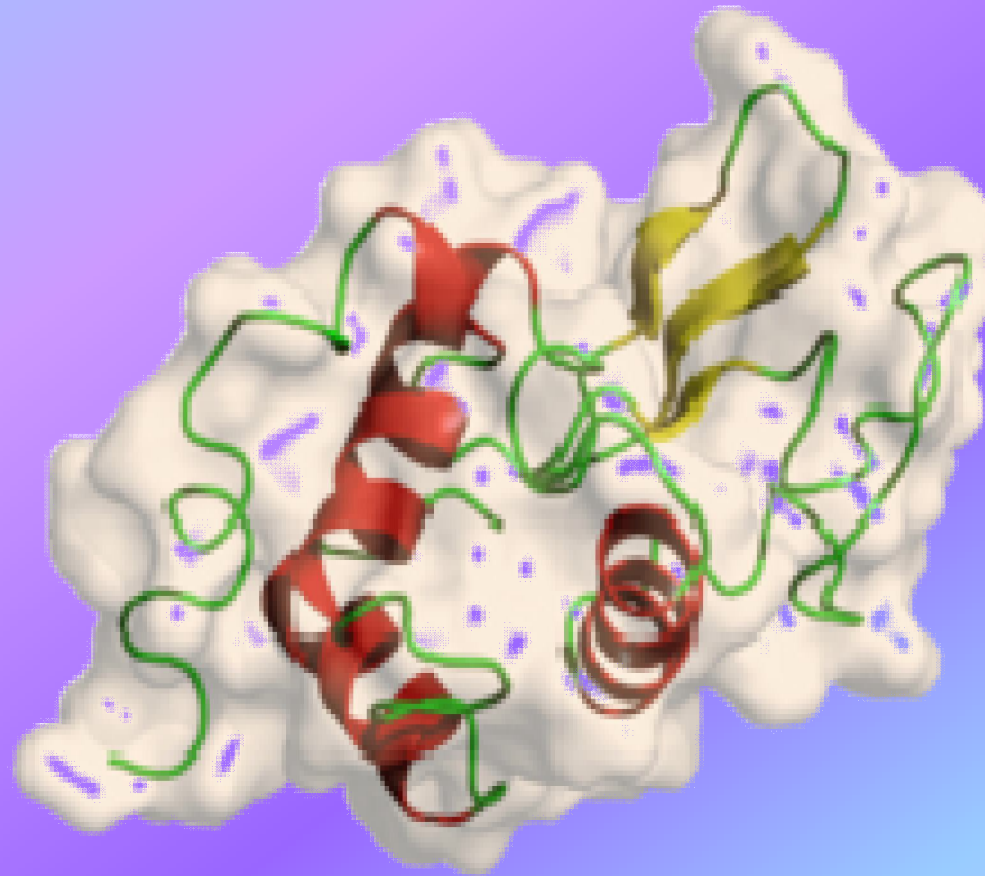


# **Λυσοζύμη**

## **αντιμικροβιακό ένζυμο**

- **συμμετέχει στη φυσική ανοσία**
- **καταλύει γλυκοζιτικούς δεσμούς στις πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος των Gram+ βακτηρίων**
- **Το ενεργό της κέντρο βρίσκεται μεταξύ των δύο περιοχών (domains)**

# Κρυσταλλική δομή Λυσοζύμης



# Λυσοζύμη

## Κρυσταλλική δομή με σύμπλοκα Zn(II)

