

利用黄素类化合物的生物正交光催化反应将 Pt^{IV} 底物转化为 Pt^{II} 抗癌药物

理想的抗癌药物应该是有效杀死迅速产生的细胞，直接靶向肿瘤部位，并且在到达患病区域之前药物是无毒的。以铂^{II}(Pt^{II})为基础的化疗药物已经改变了许多人的生活,其中最常用的药物是顺铂(Cisplatin),可以治疗和治愈例如膀胱,乳腺,子宫颈,肺,卵巢和头颈部的癌症疾病。 Pt^{II} 以活性药物形式与DNA结合,从而干扰细胞复制,杀死迅速增殖的癌细胞。但是, Pt^{II} 对健康细胞也有毒,导致严重的副作用,尤其是对于那些患有肾脏疾病的患者。非活性(前药) Pt^{IV} 对应物对正常细胞几乎没有毒性,甚至可以通过催化转化为活性 Pt^{II} 药物。了解这些生物学机制并利用定向光疗法可以为治愈癌症提供新颖的治疗方法。为此,研究人员必须首先确定Pt还原过程中的催化过程和中间态。爱丁堡仪器的LP980瞬态吸收光谱仪和FLS1000荧光光谱仪可以完美匹配新型疗法的测量和改进(图1)。



图 1. (左)爱丁堡仪器公司的 LP980 瞬态吸收光谱仪和(右)FLS1000 光致发光光谱仪。

一组来自西班牙和意大利的科学家,由 Donostia 国际物理中心(西班牙,圣塞瓦斯蒂安)的 Luca Salassa 教授领导,与巴斯克地区大学(西班牙,毕尔巴鄂)的 Virginia Martínez-Martínez 博士合作,利用爱丁堡仪器(Edinburgh Instruments)时间分辨荧光和瞬态吸收光谱仪研究了在生物环境中黄素(FLs)将 Pt^{IV} 前药复合物转化为活性 Pt^{II} 药物底物的光催化机理。尽管金属配合物在催化反应中很少被称为底物,但研究人员能够证明黄素是这些 Pt^{IV} 前药底物的有效氧化还原光催化剂,并表明该催化过程是由黄素的光引发三重态驱动的。

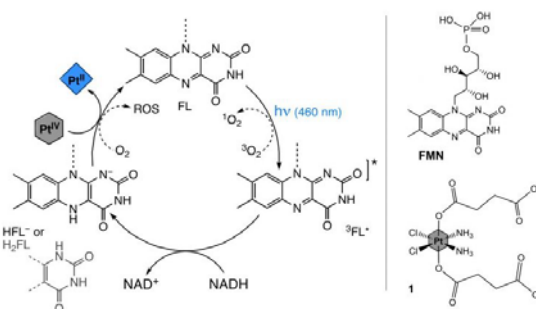


图 2. (左) Pt^{IV} 到 Pt^{II} 还原的光催化机理: 光激发三重态黄素介导, 从 NADH 获取了两个电子。(右) 此研究中黄素以及黄素单核苷酸 (FMN), Pt^{IV} 前药 (1)

图 2 说明了黄素将 Pt^{IV} 前药底物还原为活性 Pt^{II} 药物底物的光催化循环。黄素吸收带中的光激发产生激发单重态, 迅速经历系间窜越, 变成激发三重态 3FL^* 。由于 3FL^* 的巨大氧化潜力, 它能够从生物供体(如 NADH)中提取两个电子, 以产生活性催化物质 HFL^- (或 H_2FL , 取决于溶液的 pH)。然后, HFL^- 可以将 Pt^{IV} 前药底物还原为活性 Pt^{II} 药物底物并重复该循环。在没有光照的情况下, 该过程仍然可以进行, 但是效率大大降低。为了验证该过程, 研究人员研究了在无氧环境中黄素单核苷酸 (FMN) 和 NADH 光照射后的吸收光谱。这表明发生了向 HFMN^- 转变的特征吸收变化。对光照射后 FMN, NADH 和 Pt^{IV} 底物 1 (图 1) 进行的进一步 ^1H NMR 研究表明, 存在 HFMN^- , 并且在溶液中添加 Pt^{IV} 底物 1 后, 其返回 FMN。

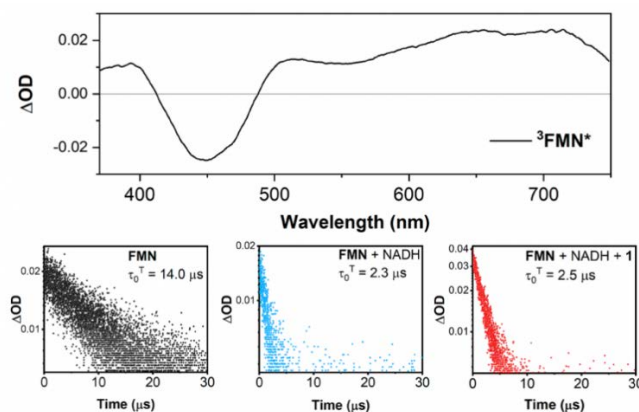


图 3. (顶部) 使用 ICCD 探测器测试 3FMN* 时间分辨瞬态吸收光谱, (底部) 使用 PMT 测量 FMN、FMN + NADH 和 FMN + NADH + PtIV 底物 1 在 700 nm 下的三重态寿命曲线显示了主体 3FMN* 寿命的明显淬灭。所有测量的激发波长均为 445 nm。

为了进一步证明这种光催化机制的中间状态, 研究人员巧妙地利用了纳秒瞬态吸收来单独测量光激发的 FMN 本身及其并结合了 NADH 和 PtIV 底物 1 (图 3) 后的光谱和寿命信息。一个宽的、高振荡强度的近红外三重态吸收与 3FMN* 的形成直接相关, 3FMN* 的寿命在加入 NADH 和 PtIV 底物 1 后从 14 μs 急剧地淬灭到大约 2.4 μs。该数据表明 3FMN* 高效地三重态产生, 是引发催化循环所需的主要光产物。为了确保单重态在光催化过程中的参与最小化 (如果有的话), 对 FMN, NADH 和 PtIV 底物 1 的光谱及其相关寿命进行了光致发光测量。

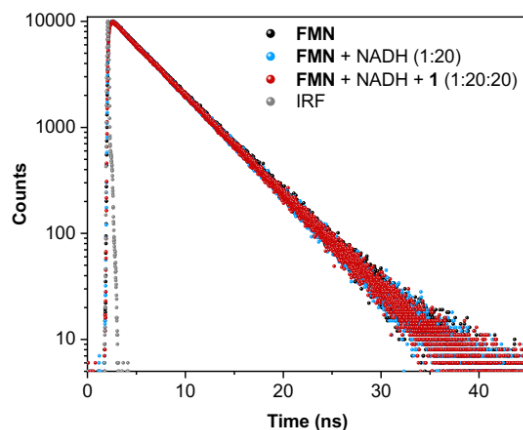


图 4. FMN, FMN + NADH, and FMN + NADH + PtIV 底物 1 的荧光寿命, 表明对于主体 FMN 的 4.7 ns 的单重态寿命没有淬灭变化。激发波长为 445 nm, 以 FMN 在 540 nm 处的发射峰为发射波长进行监测。

图 4 为 FMN、FMN + NADH、FMN + NADH + PtIV 底物 1 的荧光衰减曲线; 当加入另外两种分子时, FMN 的 4.7 ns 寿命并没有发生变化。这说明 NADH 和 PtIV 底物 1 都不与光激发单重态 1FMN* 相互作用, 光催化过程仅在单重态发生系间窜越后形成 3FMN* 时才开始。

结论

利用光催化过程是药物化学家可用于开拓新型药物分子系统, 递送和治疗方法的众多工具之一。爱丁堡仪器 LP980 瞬态吸收和 FLS1000 光致发光光谱仪经过精心设计, 可为研究人员提供最佳的测量方法, 以研究和了解潜在的光催化机理, 从而使这项激动人心的研究达到最高水平。

文章链接:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.9b02863>

图片经授权后再排版, 引用于 ACS Catal. 2020, 10, 187-196。

