

[Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Artykuły](#)

Dinitrozyłowe kompleksy żelaza - półwieku badane a jednak nieznane

Streszczenie

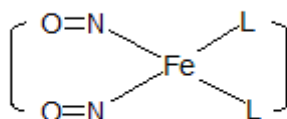
Dinitrozyłowe kompleksy żelaza powstają z różnorodnych ligandów organicznych a liczba ich struktur jest niepoliczalna. Jednak wszystkie te kompleksy są paramagnetyczne i można je obserwować w bardzo złożonych układach biologicznych za pomocą metody elektronowego rezonansu paramagnetycznego. Syntetyzowane są one w organizmach z żelaza(II), tlenku azotu powstałego z rozpadu L-argininy oraz dostępnych ligandów (aminokwasów, peptydów i białek). Zwiększone stężenie dinitrozyłowych kompleksów żelaza pojawia się w organizmach przy stanach patogenicznych i neurodegradacyjnych.

Wstęp

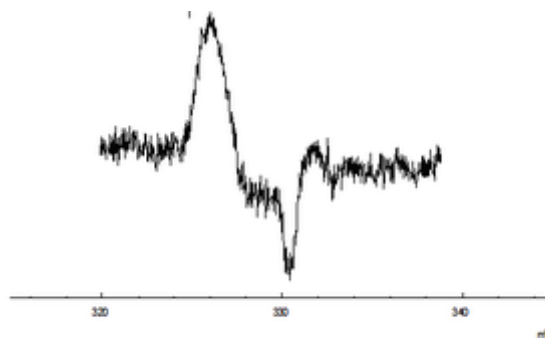
Żelazo oraz jego dinitrozyłowe kompleksy z ligandami organicznymi to jedna z najbardziej interesujących grup związków paramagnetycznych a jednocześnie biologicznie czynnych. Po raz pierwszy dinitrozyłowe kompleksy żelaza (DNIC) zaobserwowano 44 lata temu (1965r.) dwa niezależne zespoły badawcze Vanina A.F. i Vithaythil'a A.J. Potraktowali oni materiał biologiczny: komórki drożdży (zespół Vanina A.F.) [,] i tkanki - hepatocyty szczurze (zespół Vithaythil A.J.) [] nadmiarem tlenku azotu (II). Następnie za pomocą metody spektroskopowej - elektronowego rezonansu paramagnetycznego zarejestrowali sygnał o wartości współczynnika rozszczepienia spektroskopowego 2,04. Sygnał ten został zinterpretowany jako pochodzący od kompleksów jonów żelaza z tlenkiem azotu oraz sulfonowych ligandów.

Przełom nastąpił dopiero 21 lat później, kiedy to tlenek azotu (II) został zakwalifikowany jako nieorganiczny śródbłonkowy czynnik rozkurczający a więc wpływający na rozszerzanie mięśni gładkich naczyń krwionośnych a tym samym regulującym ciśnienie krwi w zamkniętych układach krwionośnych [] a zatem DNIC jako prawdopodobny nośnik NO wzbudził szczególne zainteresowanie, dzięki czemu rozpoczęto szereg badań mających na celu poznanie struktury i właściwości tego specyficznego kompleksu. Obecnie wiadomo, że DNIC pochodzenia endogennego razem z nitrozotiolami stabilizuje, magazynuje i transportuje tlenek azotu(II) w organizmach ludzi i zwierząt [,]

Cząsteczka dinitrozyłowych kompleksów żelaza to kompleks dwóch ligandów organicznych (aminokwasy, peptydy, białka - L) i dwóch nieorganicznych grup NO skoordynowanych przez centralny jon - żelazo (stopień utlenienia żelaza jest kwestią sporną), co przedstawiane jest schematycznie $L_2Fe(NO)_2$:



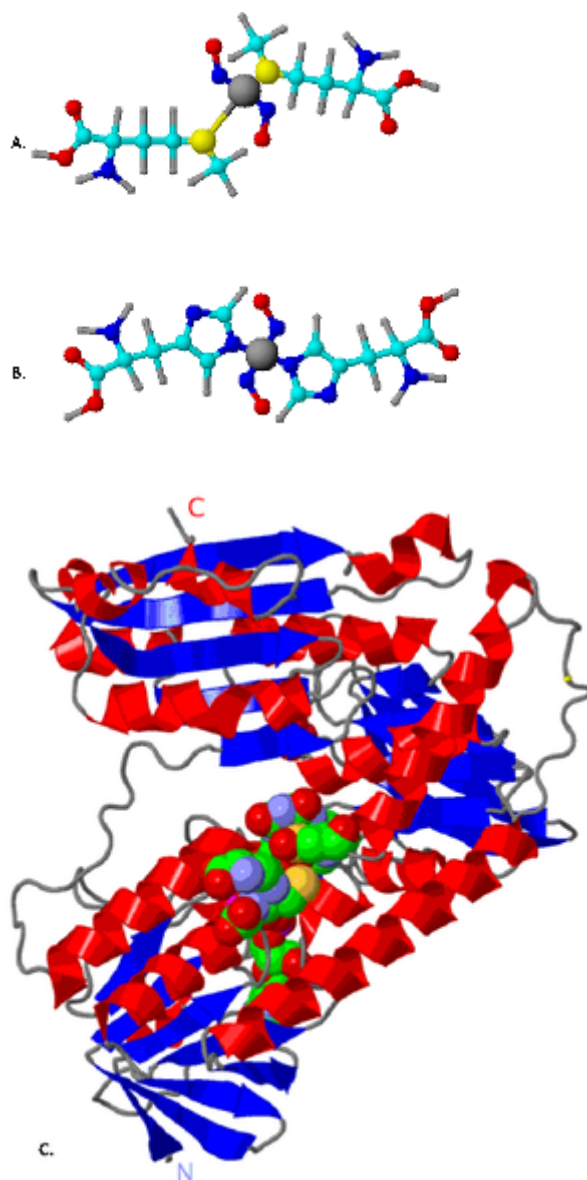
Ligandem organicznym może być dowolna struktura organiczna mająca w swojej budowie atomy azotu (pierścienie imidazolowe) lub siarki (tiole), które posiadają wolne pary elektronowe. Ponieważ związków o takiej budowie może być tak samo wiele jak ligandów zawierających te grupy, wszystkie one zostały nazwane dinitrozyłowymi kompleksami żelaza a cechą wiążącą wszystkie te kompleksy jest ich paramagnetyczny sygnał singletowy o wartości rozszczepienia $g=2,03$.



Rys.1 Sygnał DNIC powstały w układzie *in vitro* (badania własne).

Ze względu na różnorodność ligandów oraz ułatwienia opisu właściwości poszczególnych związków stosuje się następujący podział:

1. Wysokocząsteczkowe ligandy - masa cząsteczkowa powyżej 100kD
2. Niskocząsteczkowe ligandy - masa cząsteczkowa poniżej 100kDa



Rys.2 Różnorodność struktury DNIC. A, B - niskocząsteczkowy DNIC (odpowiednio cysteinowy, histydynowy); B - wysokocząsteczkowy.

W literaturze, spotyka się wiele doniesień na temat budowy DNIC. Jednak dane te nie są jednoznaczne. Oczyszczenie i krystalizacja tych związków nie są łatwe z powodu nietrwałości tego kompleksu *in vivo* i *in vitro*. Jedną z pierwszych struktur krystalograficznych jaka została opisana w roku 1999 przez Reginato [] jest niskocząsteczkowa, dwunitrozylowa cząsteczka zawierająca dwie grupy 1-metyloimidazolu. W kompleksie tym żelazo połączone jest wiązaniem kowalencyjnym z azotem (3N) pierścienia imidazolowego oraz tlenkiem azotu poprzez atom azotu. Z przeglądu literaturowego wynika, że struktura DNIC zbudowanego z niskocząsteczkowych ligandów nie zawierających w swojej strukturze grup tiolowych jest lepiej poznana niż struktura DNIC zbudowanego także z niskocząsteczkowych ligandów ale zawierających grupy tiolowe. Stwierdzono bowiem, że niezależnie od rozpuszczalnika i fazy w jakiej się znajduje kompleks (ciekłej lub krystalicznej) posiada on zawsze strukturę tetraedryczną [7, , , , , ,]. Analiza widm elektronowego rezonansu paramagnetycznego wykazała, że krystaliczny DNIC zawierający w swojej strukturze ligandy tiolowe posiada także strukturę tetraedryczną jednak umieszczony w roztworze wodnym ulega transformacji do płaskiego kwadratu []. Zakłada się, że sygnał paramagnetyczny DNIC w roztworach wodnych pochodzi zatem od najbardziej stabilnej struktury (HFS - hyperfine structure), która powstaje z interakcji jednej molekuly żelaza koordynującej dwa kationy tlenu azotu (NO+) oraz dwóch ujemnie naładowanych ligandów. Niesparowany elektron jest zlokalizowany na atomie żelaza, które przyjmuje w tym układzie konfigurację [Ar] 3d⁷. Wyjaśniało by to zatem paramagnetyczność cząsteczki, jednak inne badania wskazują, że jest możliwa także konfiguracja żelaza [Ar] 3d⁹ []. Autorzy tego postulatu opisali nie tylko strukturę elektronową, ale i geometryczną stwierdzając także budowę tetraedryczną, którego symetryczność zależy od budowy ligandów organicznych. Badania strukturalne i spektroskopowe przybliżyły zatem geometrię cząsteczki, ale nie dały jednoznacznej odpowiedzi jaka jest struktura elektronowa niskocząsteczkowych kompleksów nitrozylowych. Stąd też wielu badaczy rozpoczęło badania DFT (Density functional theory; teoretyczne wyliczenia gęstości elektronowej cząsteczki), które miały znaleźć odpowiedź na pytanie: na którym stopniu utlenienia znajduje się żelazo w DNIC. Ponownie badacze nieotrzymali jednoznacznej odpowiedzi. W części badań stwierdzono, że żelazo występuje w formie Fe¹⁺ [3d⁶s¹]. Problem ten stał się jeszcze bardziej skomplikowany gdy ligandem organicznym nie jest aminokwas lecz białko []. Zespół Lee [] badał powstawanie DNIC z ferrytyny, białka naturalnie magazynującego żelazo. Otrzymali oni trzy typy kompleksów dających tą samą wartość rozszczepienia ale o innym przebiegu widma, stąd też wysnuli wniosek, że DNIC tworzy się nie tylko z histydyny przez azoty imidazolowe i siarkę pochodzącą z grup tiolowych cysteiny lecz także z karboksylowych grup asparginianu i glutaminianu. Inne badania wykazały, że DNIC powstaje z białek, które nieposiadały dostępnych grup tiolowych ani imidazolowych, ale pod wpływem działania NO utraciły klastry [Fe-S] a tym samym zmieniły swoją strukturę i generowały paramagnetyczne kompleksy [].

Podsumowanie

Dinitrozylowe kompleksy żelaza ciągle stawiają wiele pytań, nie dziwi, więc fakt, że cieszą się one popularnością wśród badaczy, a liczba artykułów i publikacji, dotyczących syntezy, budowy oraz właściwości i roli tych związków, jak i ich pochodnych, ciągle wzrasta. Do badań zachęca także fakt, iż związki te generowane są w organizmach przy stanach zapalnych i patogennych (choroba Parkinsona, nowotwory) [,] a co za tym idzie lepsze ich poznanie może wpłynąć na leczenie i profilaktykę.

Bibliografia:

- Vanin A.F., Nalbandyan. 1965. Free radical species of a new type in yeast cells. Biofizyka (Russia) 10 pp. 167-168
- Vanin A.F., Nalbandyan. 1966. Free radical species with unpaired electron localization on sulfur

atom in yeast cells. *Biofizyka* (Russia) 11 pp. 178-179

- Vithaythil A.J., Ternberg J.L., Commoner B. 1965. Changes in electron spin resonance signals of rat liver during chemical carcinogenesis. *Nature* 207 pp. 1240-1249
- Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. 1987. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 (6122) pp. 524-526
- Vanin A.F. 1998. Dinitrosyl-iron complexes and S-nitrosothiols are two possible forms of stabilization and transport of nitric oxide in biological systems. *Biochemistry* 63 pp.782-793
- Vanin A.F. 2004. Dinitrosyl-iron complexes are endogenous signaling agents in human and animal cells and tissues. *Hypothesis, Biofizika* (Russia) 49 pp.581-586
- Reginato N., McCrory C.T.C., Pervitsky D., Li L. 1999. Synthesis, X-ray crystal structure, and solution behavior of $\text{Fe}(\text{NO})_2(2\text{-MeIm})_2$: implications for nitrosyl-iron complexes with $g=2,03$. *J. Am. Chem. Soc.*, 121 pp.10217-10218
- Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M., Shilov G.V., Chuev I.I., Atovmyasn E.G., Ovanesyan N.S. 2001 Synthesis and X-ray and spectral study of the compounds $[\text{Q4N}]_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$ (Q=Me, Et, n-Pr, n-Bu). *Russ. J. Coord. Chem.* 27 pp. 179-183
- Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M., Shilov G.V., Shulga Y.M., Kulikov A.V., Ovanesyan N.S. 2004 Structure of the neutral mononuclear dinitrosyl-iron complex with 1,2,4-triazole-3-thione $\{\text{Fe}(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_3)_2(\text{NO})_2\} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. *Mendeleev Comm. (Issue1)* pp.1-2
- Tsai M.-I., Chen C.-C., Hsu I.-J., Ke S.-C., Hsien C.-H., Chiang K.-A., Lee G.-H., Wang Y., Chen J.-M., Lee J.-F., Liaw W.-F. 2004. Photochemistry of the dinitrosyl-iron complex $[\text{S}_5\text{Fe}(\text{NO})_2]$ -leading to reversible formation of $[\text{S}_5\text{Fe}(\mu\text{-S})_2(\text{FeS}_5)_2]$: Spectroscopic characterization of species relevant to the nitric oxide modification and repair of $[\text{2Fe-2S}]$ ferredoxins. *Inorg. Chem.* 43 pp. 5159-5167
- Chiang C.-Y., Miller M.L., Reibenspies J.H., Darensbourg M.Y. 2004. Bismercaptoethandiazacyclooctane as a N_2S_2 chelating agent and cys-X-cys mimic for $\text{Fe}(\text{NO})$ and $\text{Fe}(\text{NO})_2$. *J. Am. Chem. Soc.* 126 pp.10867-10874
- Chen H.-W., Lin C.-W., Chen C.-C., Yang L.-B., Chiang M.-H., Liaw W.-F. 2005. Homodinuclear iron thiolate nitrosyl compounds $[(\text{ON})\text{FeS}, \text{S-C}_6\text{H}_4]\text{Fe}(\text{NO})_2$ - and $[(\text{ON})\text{Fe}(\text{SO}_2, \text{S-C}_6\text{H}_4)\text{Fe}(\text{NO})_2]$ -with $\{\text{Fe}(\text{NO})\}_7 - \{\text{Fe}(\text{NO})\}_9$ Electronic coupling: New members of class of dinitrosyliron complexes. *Inorg. Chem.* 44 pp.3226-3232
- Wang X., Sundberg E.B., Li L., Kantardjieff K.A., Herron S.R., Lim M., Ford P. 2005. A cyclic tetra-nuclear dinitrosyl-iron complex $[\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{imidazolate})_4]$: synthesis, structure stability. *Chem. Comm.* pp.477-479
- Cesario E., Parker L.J., Pedersen J.Z., Nuccetelli M., Mazzetti A.P., Pastore A., Federici G., Caccuri A.M., Ricci G., Adams J.J., Parker M.W., LoBello M. 2005. Nitrosylation of human transferase P1-1 with dinitrosyl diglutathionyl iron complex in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem.* 280 pp.42172-42180
- Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhnikov V.A., Burbaev D. Sh., Lozinsky V.I., Aldoshin S.M. 2006. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: Spatial and electronic structures. *Elsevier Nitric Oxide* 16 (2007) pp.82-93
- Bryar T.R.; Eaton D.R. 1992. Electronic configuration and structure of paramagnetic iron dinitrosyl complexes. *Can. J. Chem.* 70 pp. 1917-1926
- Shumaev K.B., Gubkin A.A., Gubkina S.A., Gudkov L.L., Lakomkin V.L., Topunov A.F., Vanin A.F., Ruuge E.K. 2007. Interaction between albumin-bound dinitrosyl iron complexes and reactive oxygen species. *Biophysics* 52(5) pp. 534-538
- Lee M., Arosio P., Cozzi A., Chasteen N.D. 1994. Identification of the EPR-active iron-nitrosyl complexes in mammalian ferritins. *Biochemistry* 33(12) pp.3679-3687
- Foster H.W., Cowan J.A. 1999. Chemistry of nitric oxide with protein-bound iron sulfur center. Insights on physiological reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* 121 pp.4093-4100
- Bastian N.R., Yim C.Y., Hibbs J.B., Samlowski W.E. 1994. Induction of iron-derived EPR signals in murine cancers by nitric oxide. Evidence for multiple intracellular target. *J. Biol. Chem.* 269 (7) pp.

5127-5131

- Shergill J.K., Cammack R., Cooper C.E., Cooper J.M., Mann V.M, Schapira A.H. 1996. Detection of nitrosyl complexes in human substantia nigra, in relation to Parkinson's disease. Biochem. Biophys. Res. Commun. 228 (2) pp.298-305

Autor: Karolina Wójciuk

<http://laboratoria.net/artukul/15838.html>

Informacje dnia: [Twój blat w dygestorium nie spełnia Twoich oczekiwań? Potrzebne regulacje dot. norm i zasad hałasu turbin wiatrowych Naukowcy zbadali, jakie obrazy zapadają częściej w pamięć Człowiek poprzez emisję gazów spowodował ocieplenie Sztuczna inteligencja diagnozuje spektrum autyzmu Autonomiczne hulajnogi elektryczne](#) [Twój blat w dygestorium nie spełnia Twoich oczekiwań? Potrzebne regulacje dot. norm i zasad hałasu turbin wiatrowych Naukowcy zbadali, jakie obrazy zapadają częściej w pamięć Człowiek poprzez emisję gazów spowodował ocieplenie Sztuczna inteligencja diagnozuje spektrum autyzmu Autonomiczne hulajnogi elektryczne](#) [Twój blat w dygestorium nie spełnia Twoich oczekiwań? Potrzebne regulacje dot. norm i zasad hałasu turbin wiatrowych Naukowcy zbadali, jakie obrazy zapadają częściej w pamięć Człowiek poprzez emisję gazów spowodował ocieplenie Sztuczna inteligencja diagnozuje spektrum autyzmu Autonomiczne hulajnogi elektryczne](#) [Twój blat w dygestorium nie spełnia Twoich oczekiwań? Potrzebne regulacje dot. norm i zasad hałasu turbin wiatrowych Naukowcy zbadali, jakie obrazy zapadają częściej w pamięć Człowiek poprzez emisję gazów spowodował ocieplenie Sztuczna inteligencja diagnozuje spektrum autyzmu Autonomiczne hulajnogi elektryczne](#) [Twój blat w dygestorium nie spełnia Twoich oczekiwań? Potrzebne regulacje dot. norm i zasad hałasu turbin wiatrowych Naukowcy zbadali, jakie obrazy zapadają częściej w pamięć Człowiek poprzez emisję gazów spowodował ocieplenie Sztuczna inteligencja diagnozuje spektrum autyzmu Autonomiczne hulajnogi elektryczne](#)

Partnerzy