Universiteit Leiden
The Netherlands

The metallophilic interaction between cyclometalated complexes: photobiological applications

Zhou, X.

Citation
Zhou, X. (2021, May 26). *The metallophilic interaction between cyclometalated complexes: photobiological applications*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3158746

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3158746

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle #https://hdl.handle.net/1887/3158746 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Zhou, X.
Title: The metallophilic interaction between cyclometalated complexes: photobiological applications
Issue Date: 2021-04-08

总结

金属配合物（metal complex）用于疾病治疗由来已久。其中，顺铂作为第一代金属基抗癌药物（anticancer metallodrug）已经被临床应用于治疗众多类型的癌症。但是其较强的副作用和体内不稳定性等缺点，促使科学工作者进一步开发低毒副作用、高治疗效果的新型金属基抗癌药物。近些年来，光动力疗法（photodynamic therapy, PDT）与光敏剂（photosensitizer, PS）的结合为这一方向带来了大量新的突破。简而言之，光可以激发金属配合物，使其达到三线态激发态，从而与基态氧气反应生成单线态氧（$^1O_2$），或者与细胞内的生物大分子反应生成一些活性氧物种（reactive oxygen species），这两类物质都对细胞有巨大毒性。通过控制光照的位置，实现黑暗条件下的低毒性以及光照后的高毒性，可以达成物理层面的靶向性，从而定点杀伤肿瘤部位。

本篇毕业论文第二章，即设计合成了两个钯金属配合物异构体（PdL^1, PdL^2）。它们的特点在于两者都为环金属化合物（cyclometalated complex），即具有一个钯-碳键（Pd-C），可以使得金属配合物在生理条件下更加稳定，不易被降解。研究发现它们产生单线态氧的能力大不相同，导致只有 PdL^1 有较好的蓝光激发的 PDT 效果。这一差异可归结于 Pd-C 键位置的不同导致其吸收光谱的变化。本章节建立了钯金属配合物光敏剂的基本结构框架，推动了后续章节的发展。

第三章，我们对第二章所述的两个钯配合物进行了甲基化，稳定其价态在+1，配以羧酸根，得到两个具有良好的水溶性的环钯金属配合物异构体 $[PdMeL^1]OAc$ 和 $[PdMeL^2]OAc$。与此同时，我们设计合成出它们的多吡啶配位的类似物 $[PdMebbpya](OAc)_2$。比较发现，$[PdMeL^1]OAc$ 和 $[PdMeL^2]OAc$ 具有超分子钯-钯相互作用（Pd…Pd interaction），即它们分子间的钯与钯之间的距离较短（小于 0.4 纳米），可发生 d_{z^2} 轨道间的重叠，而 $[PdMebbpya](OAc)_2$ 没有这一特性。进一步研究发现，在细胞培养液中，前两者可以发生自组装（self-assembly）生成纳米棒并被血清蛋白稳定住，而后者以只能以单分子的形式在溶液中存在。生成的纳米棒进一步刺激了细胞以更高效的内吞作用摄入两个环钯金属配合物，而 $[PdMebbpya](OAc)_2$ 只能以比较低效的扩散作用的形式进入细胞。细胞实验证实，$[PdMeL^1]OAc$ 依旧具有可被蓝光激发的光动力抗癌疗效，在小鼠实验中也具有良好的抗肿瘤活性。本章首次证实环钯配合物可以通过自组装形式促进其被细胞吸收，并结合光动力疗法，获得在小鼠层面的较好抗癌效果。

在第四章中，我们使用与第三章相同的配体（ligand），合成了两个环铂金属配合物[PtMeL^1]OAc和[PtMeL^2]OAc。它们同样具有铂-铂相互作用（Pt…Pt interaction），可在细胞培养液中发生自组装行为并通过内吞作用高效进入癌细胞中。有趣的在于，这两个铂配合物并不具备光动力疗效，却有长寿命的深红区细胞成像（long-time deep-red cell imaging）的功能。通过共聚焦显微镜（confocal microscopy），我们证实[PtMeL^2]OAc 可用于线粒体染色剂。细胞电镜（cell-TEM）实验直观证实了[PtMeL^2]OAc可在线粒体中以纳米粒的形式存在。结合各类细胞摄入抑制实验，暗示了[PtMeL^2]OAc是以一种不同寻常的内吞途径进入线粒体的。一般而言，纳米粒通过内吞作用跨过细胞膜后，会进入溶酶体中，然后通过溶酶体逃逸再进入细胞质，随后进入特定的细胞器中。然而[PtMeL^2]OAc却是通过发动蛋白通道进入细胞形成囊泡，此囊泡可直接进入线粒体，并不需要溶酶体的帮助。于此，本章开发出一个基于铂-铂相互作用的深红区线粒染色剂，并首次明确证明铂-铂相互作用可以让金属配合物以纳米粒的形式存在于细胞，从而将纳米医学、配位化学与细胞成像一同联系起来。

我们基于第二章的工作，在第五章进一步优化，合成出具有两个钯-碳键的环钯金属配合物PdL^3。该配合物同样有由钯-钯相互作用诱导的自组装行为，在常氧、厌氧、3D肿瘤与活体实验上均表现出优异的绿光激发的光动力疗效。与此同时，我们分析了 PdL^{3}在小鼠中的脏器分布情况和肿瘤处的摄入效率与形貌。研究发现 12 小时后，该药物在肿瘤有很好的富集率（10.2% ID/g），远高于目前的纳米药物递送系统的平均效率（0.7% ID/g）。生物电镜实验也进一步证实它以纳米粒的形式存在于小鼠肿瘤部位。我们认为，分子光敏剂容易合成，结构确定，使得其具有良好的可重复性。与此同时，由其自组装形成的纳米粒可认为有近乎 100%的药物负载率（传统纳米药物递送系统负载率低于 20%），再加上光敏剂的光动力疗效，三者结合，我们提出一个简单易操作的纳米概念，即分子光敏剂自组装纳米体系（molecular photosensitizer self-assemble nanosystems, MoPSAN）。

第六章，不同于前五章，我们开发出两个金配合物异构体[Au(biqbpy1)]Cl 和[Au(biqbpy2)]Cl。前者为环金配合物，有两个金-碳（Au-C）键和两个金-氮（Au-N）键。后者是多吡啶金配合物，有四个金-氮（Au-N）键。研究表明，[Au(biqbpy1)]Cl 在生理条件下高度稳定，对含硫生物分子不敏感，在细胞培养液中可生成纳米粒。而[Au(biqbpy2)]Cl 容易被含硫生物分子还原，解离生成 Au+离子和单独的配体。蛋白层

面的实验表明，两个金属配合物及其配体均可作为钾离子通道的锁定剂，[Au(biqbpy2)]Cl 还可以作为硫氧还蛋白还原酶的抑制剂。细胞毒性实验表明，[Au(biqbpy1)]Cl 可选择性的杀伤癌细胞，对正常细胞的毒性较低；而[Au(biqbpy2)]Cl 对癌细胞和正常细胞均具有较强的毒性。本章通过比较具有近似结构的同分异构体，探讨它们在蛋白层面和细胞层面的生物活性，拓展了金配合物的生物学应用。

总而言之，本篇毕业论文通过合理设计，开发出一系列金属基药物，并将它们成功应用在癌症治疗和细胞成像上。与此同时，通过引入了金属-金属相互作用，将配位化学、生物无机化学、超分子化学、纳米医学和光动力疗法有机结合起来，提出了分子光敏剂自组装纳米体系（MoPSAN）这一概念，有待后续的研究和发展。