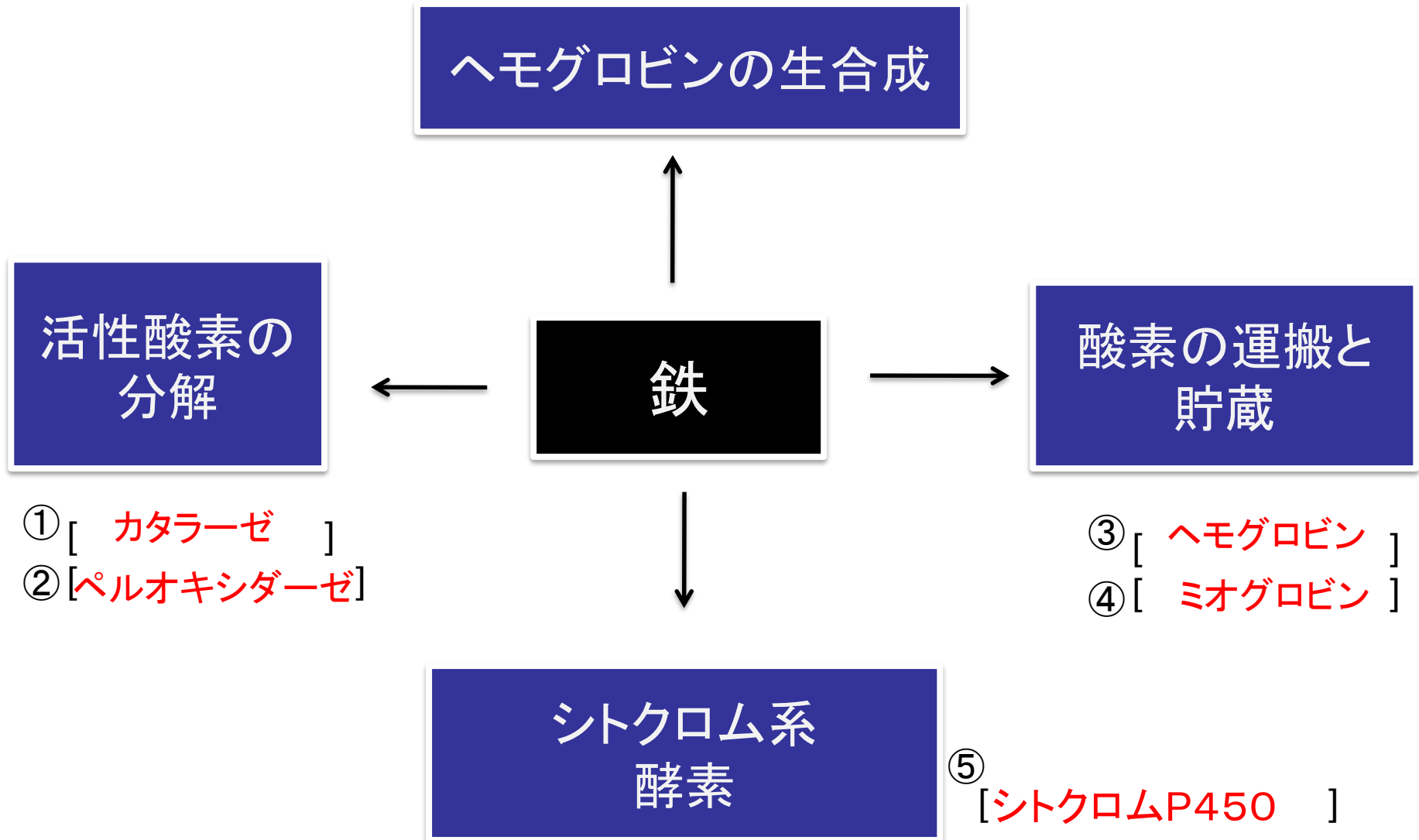
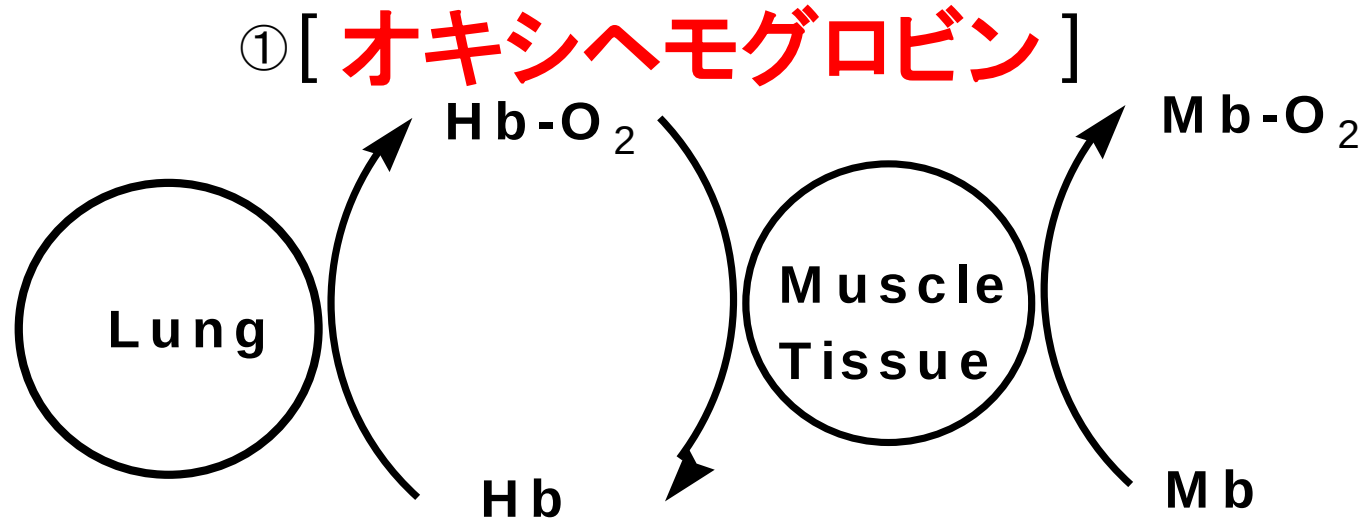




酸素の運搬

テキストp.176～

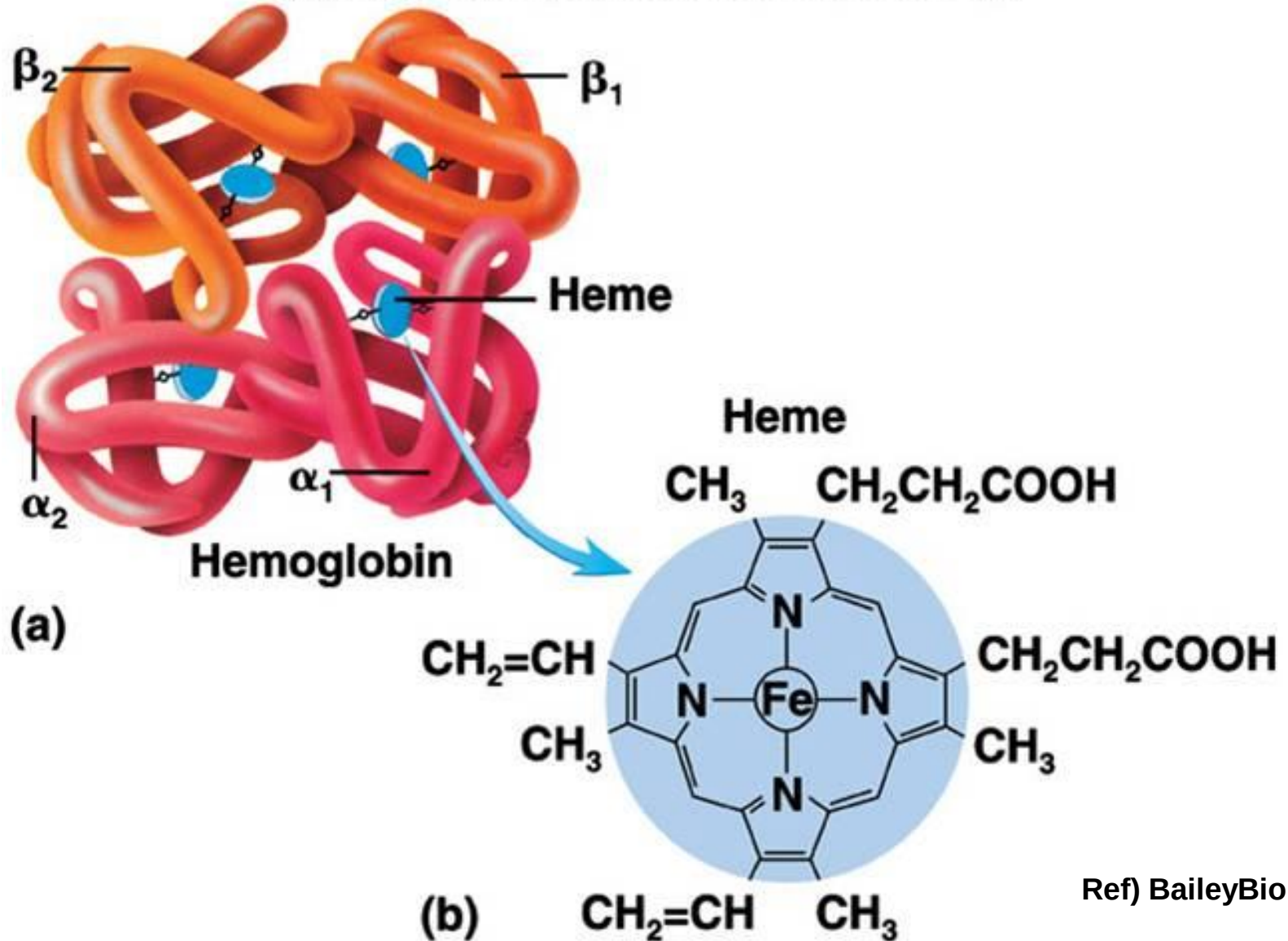


② [**デオキシヘモグロビン**]

Hb: Hemoglobin

Mb: Mioglobin ... 筋肉組織中に存在して
酸素の貯蔵を担う

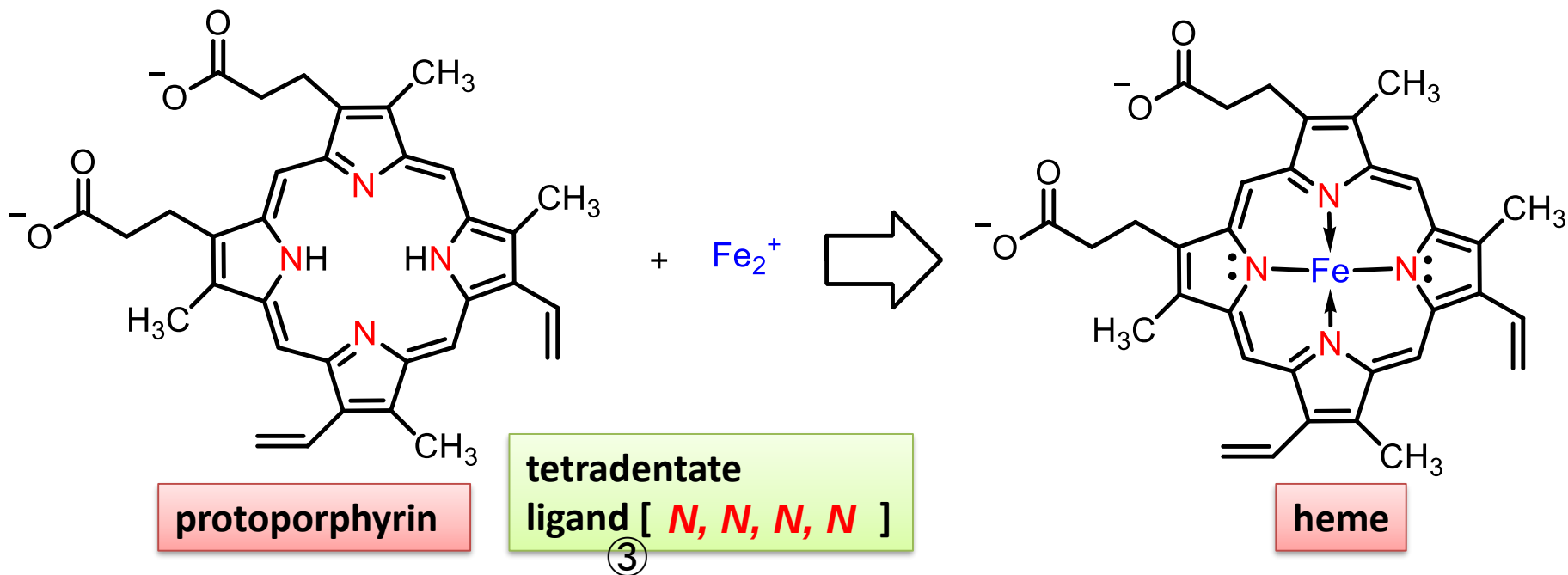
Hemoglobin

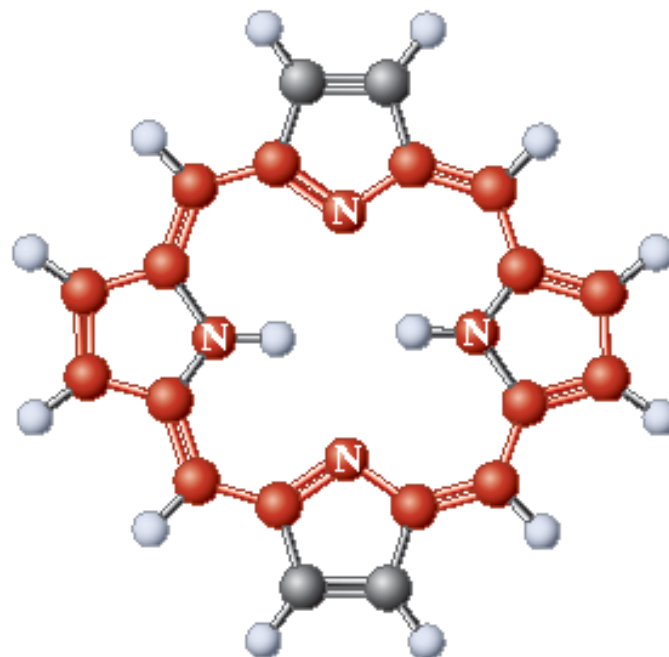
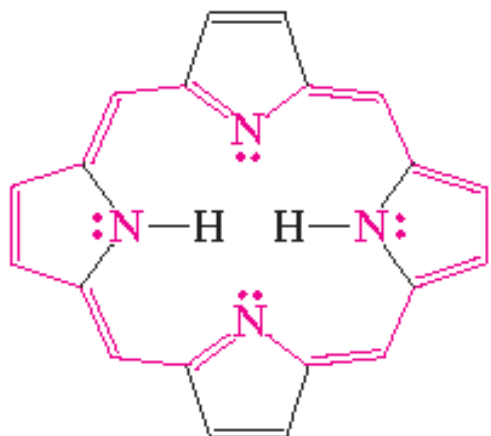


ヘム(heme)

- ① [2価鉄イオン] と
- ② [プロトポルフィリン] の錯体

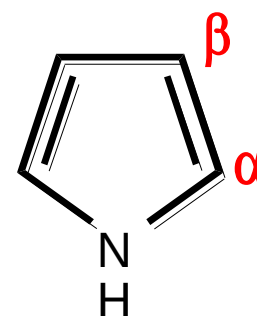
(proto)heme = protoporphyrin + Fe(II)





Porphine

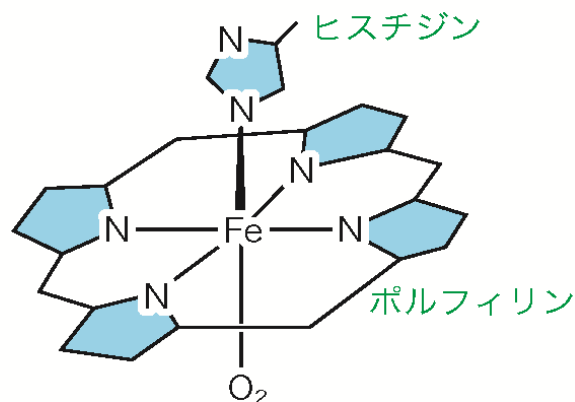
①
ポルフィリン：4つの[ピロール]環が
 α 位で4つの(CH)基と交互に結合
 した大環状化合物とその誘導体の
 総称



pyrrole

ピロール

完全 $\rightarrow$ **安定**
 ②[共役系]



① Fe^{2+} d^[6] 錯体
② [6] 配位

③ [近位] ヒスチジン

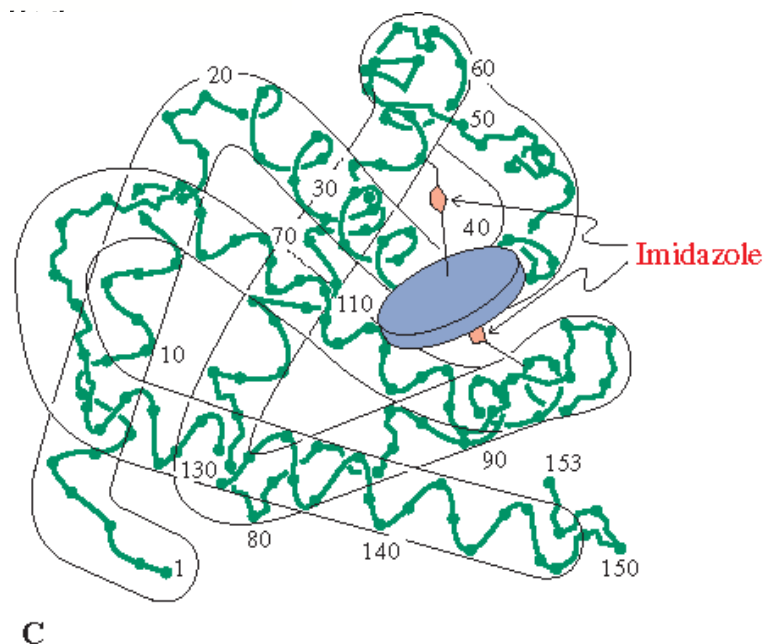
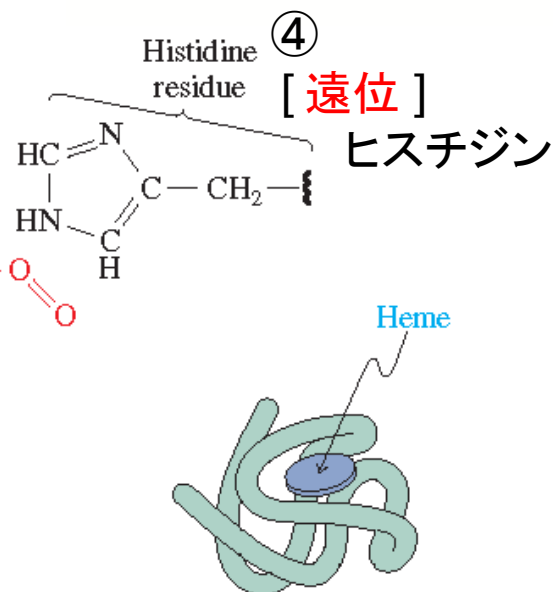
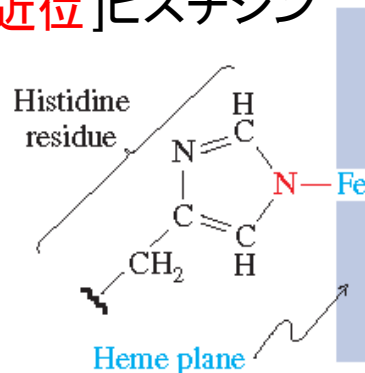
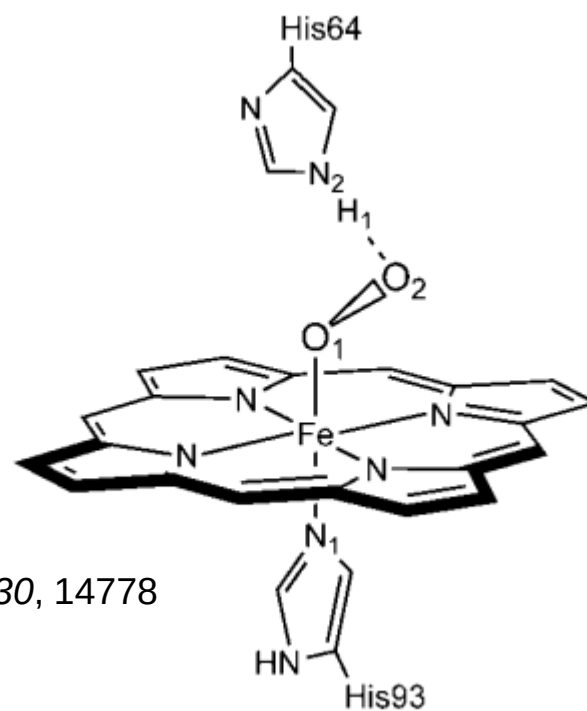
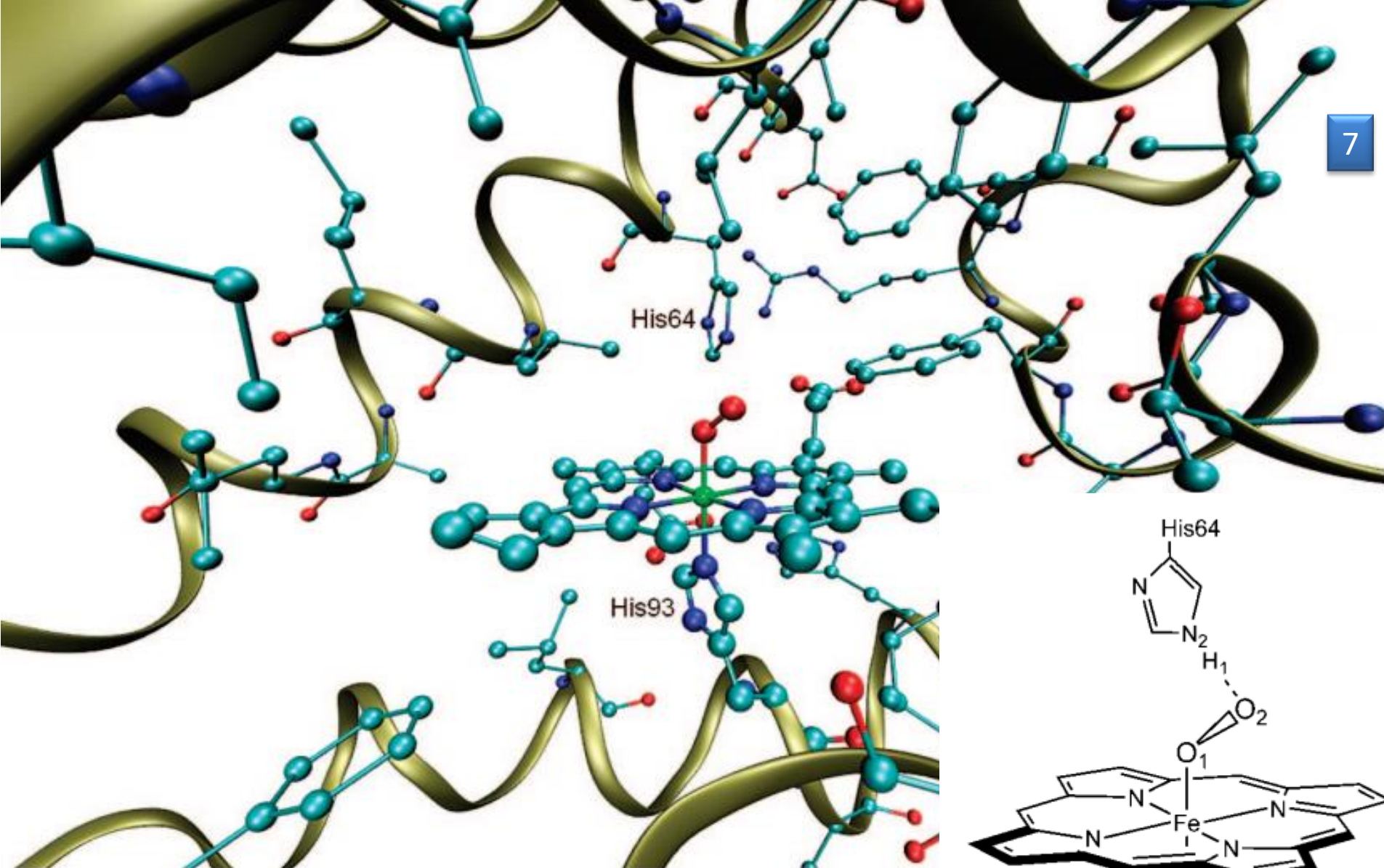


Figure 26-8 (A) Schematic representation of the active site in myoglobin, showing the iron atom in the heme plane bound to a molecule of oxygen and to the imidazole nitrogen atom of one histidine residue. (B) Schematic representation of the tertiary structures of myoglobin and its heme. (C) Secondary and tertiary structure of myoglobin. (After "The Hemoglobin Molecule," by M. F. Perutz, *Scientific American*, November 1964. Copyright © 1964, Scientific American, Inc.)



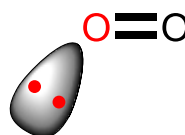
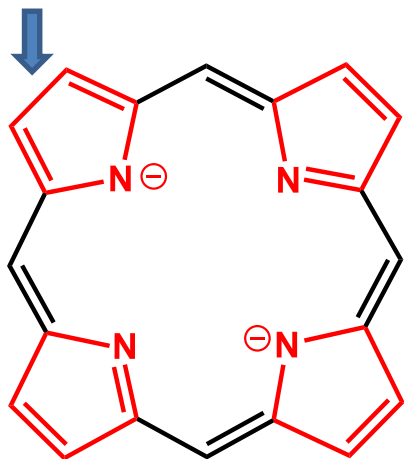
Hui Chen, Masao Ikeda-Saito, and Sason Shaik, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14778

ヘム中のFe (II)は、基本的には6配位

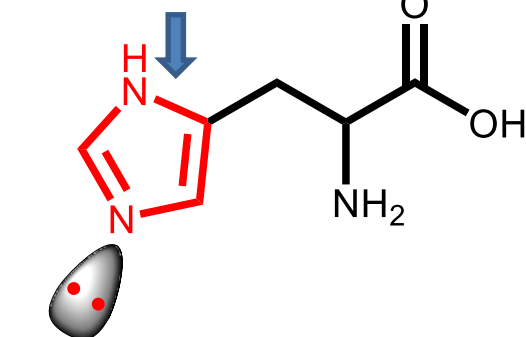
オキシヘモグロビンの場合

{ プロトポルフィリン.....四座
 酸素分子.....一座
 ヒスチジンのN.....一座

ピロール



①[イミダゾール]



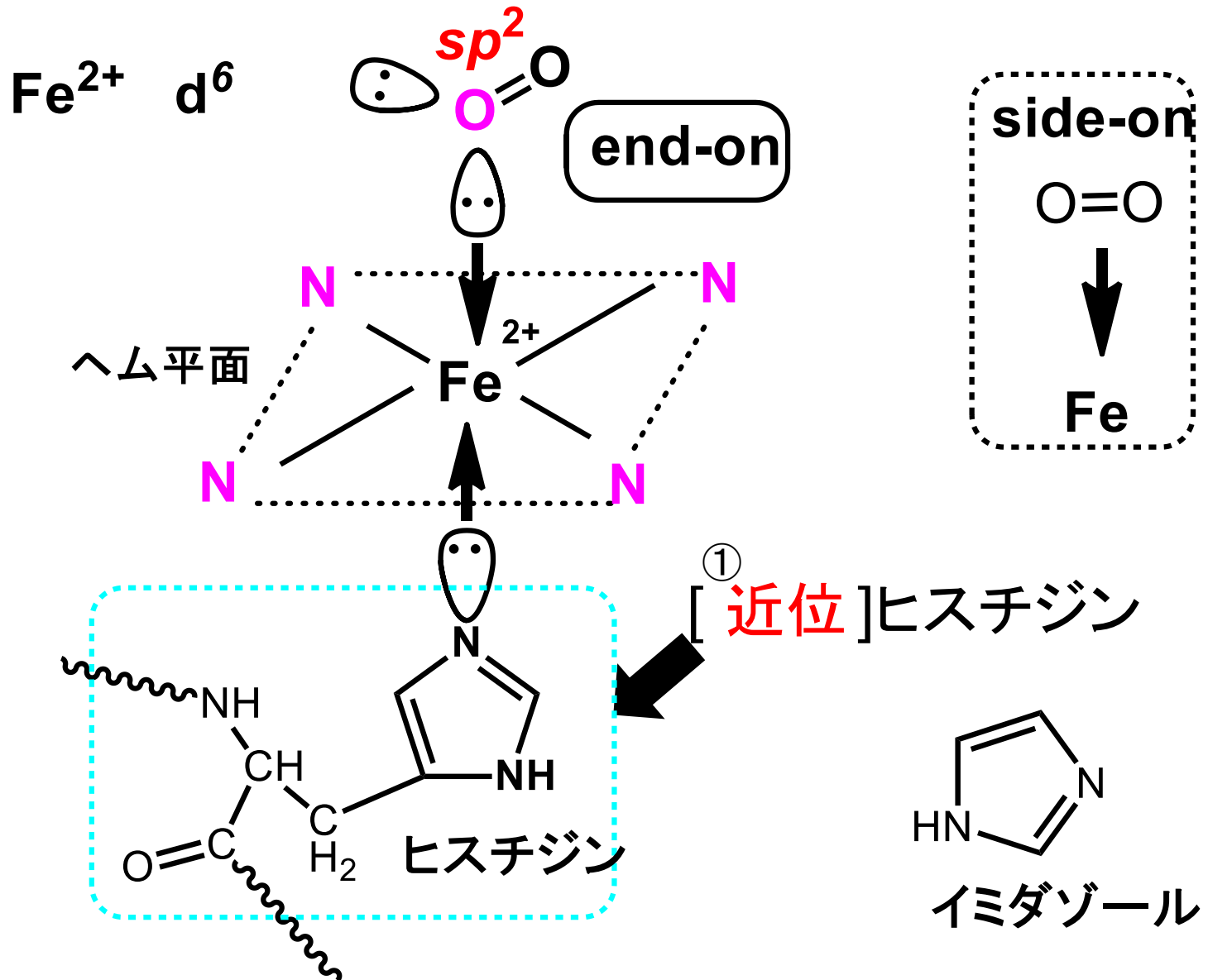
ヒスチジン

安定に酸素を運搬できる要因

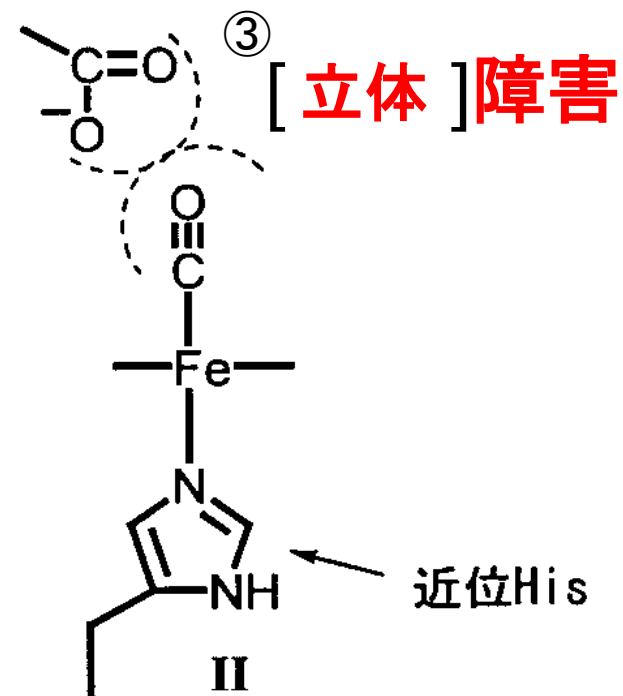
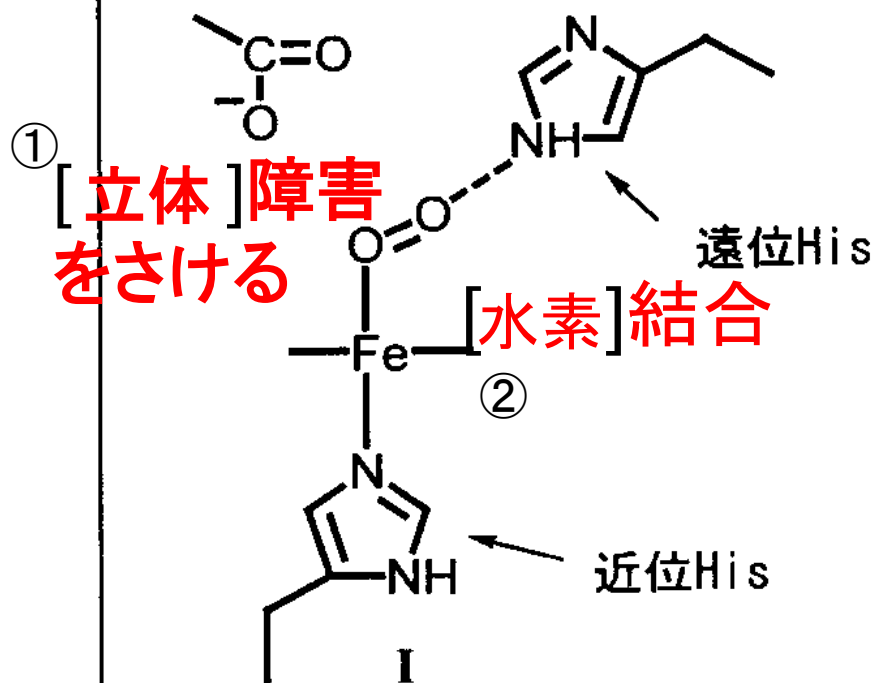
- ① 1. ヘム周辺のタンパクの[立体構造]
- ② 2. 酸素の Fe^{2+} への配位様式
酸素 O_2 の混成軌道 [sp^2]
- ③ 3. 低スピン状態(オキシヘモグロビン)での
[有効イオン半径]減少
高スピン・低スピン d軌道の分裂
- ④ 4. [キレート]効果

オキシヘモグロビン

10

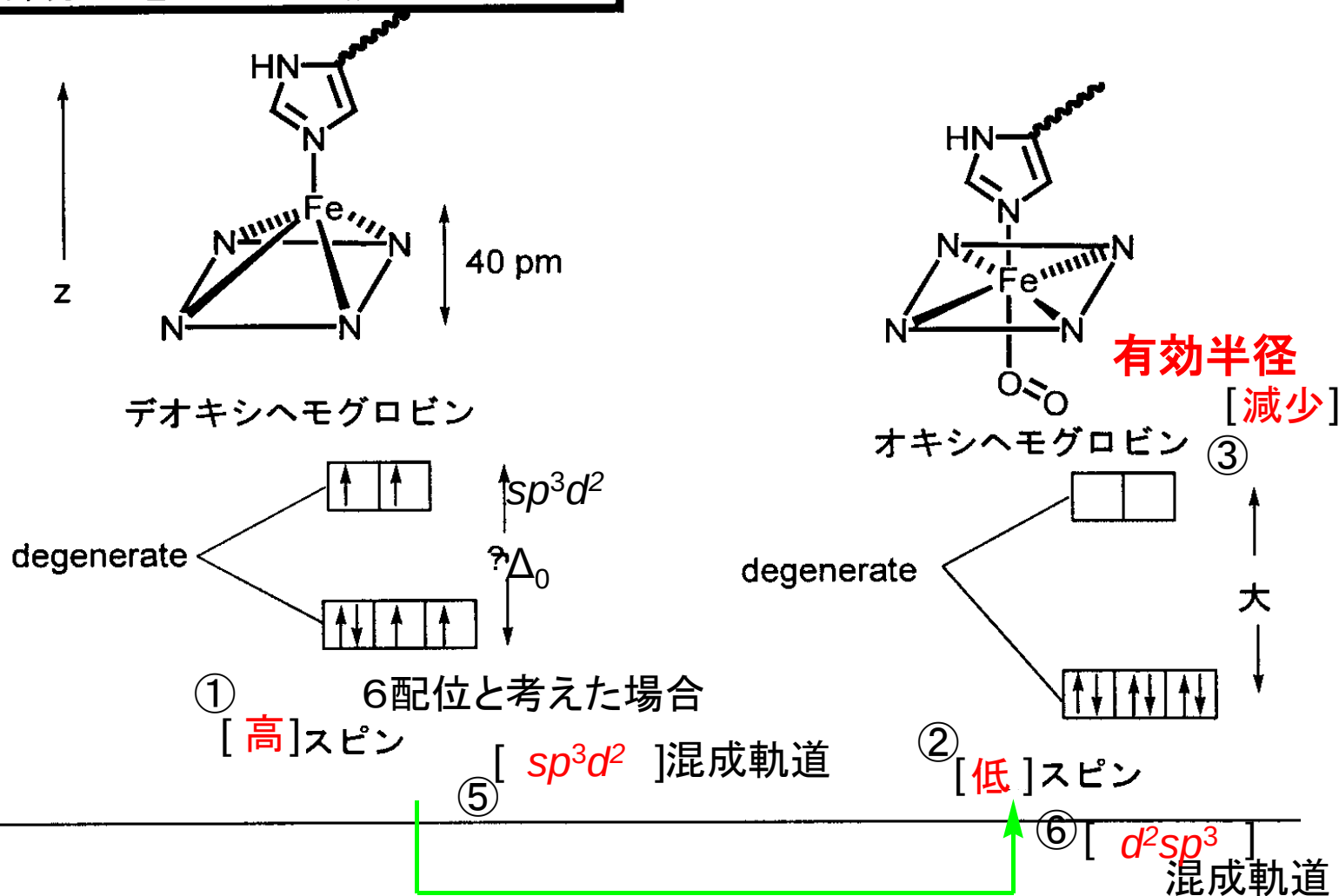


ヘモグロビンのヘムとリガンドの結合



ヘモグロビンのデオキシ体とオキシ体の のヘム部分の電子状態と構造

d軌道の分裂



酸素電子とFe(II)d電子の電子間反発を
減らすために起こる

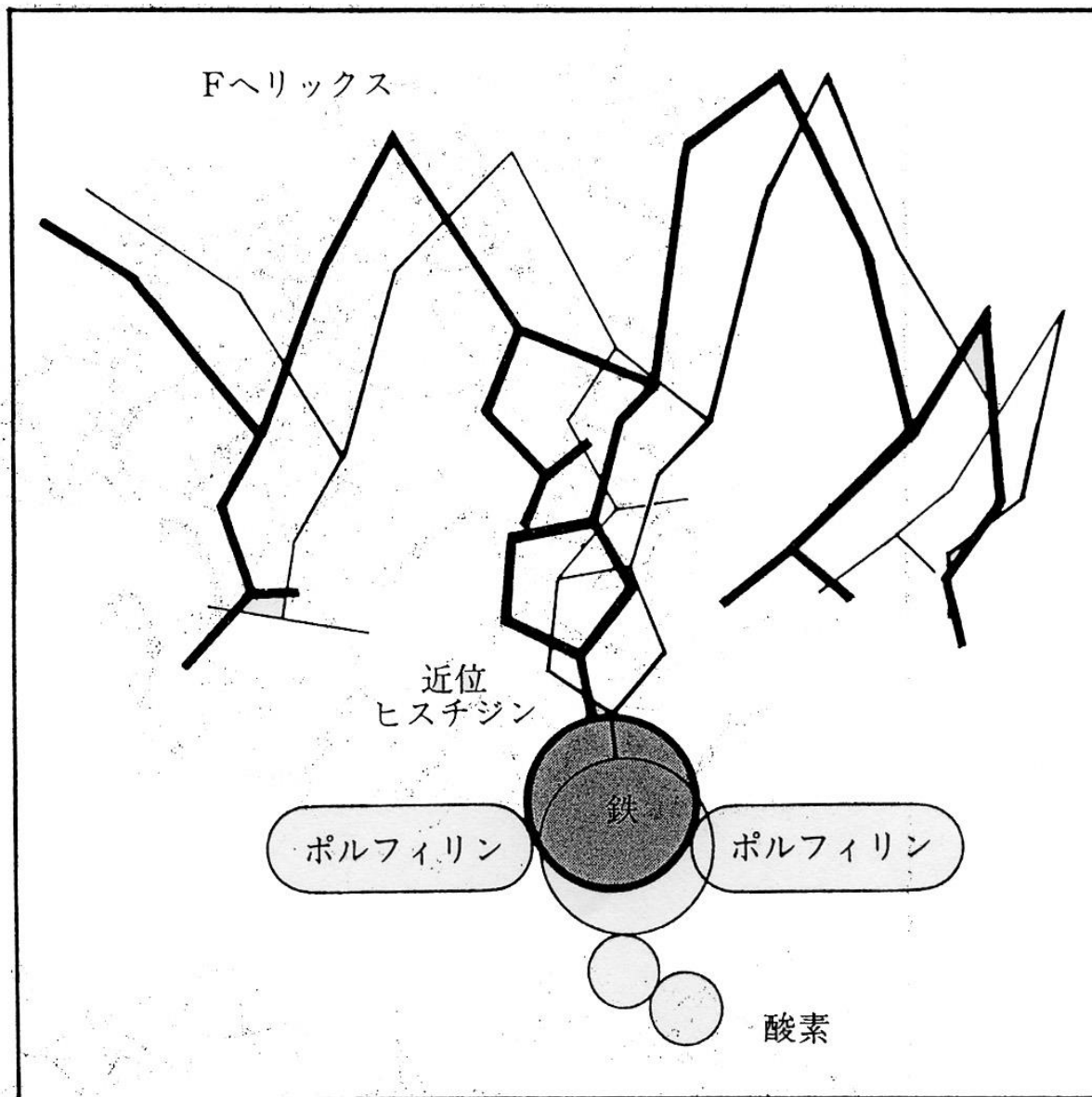
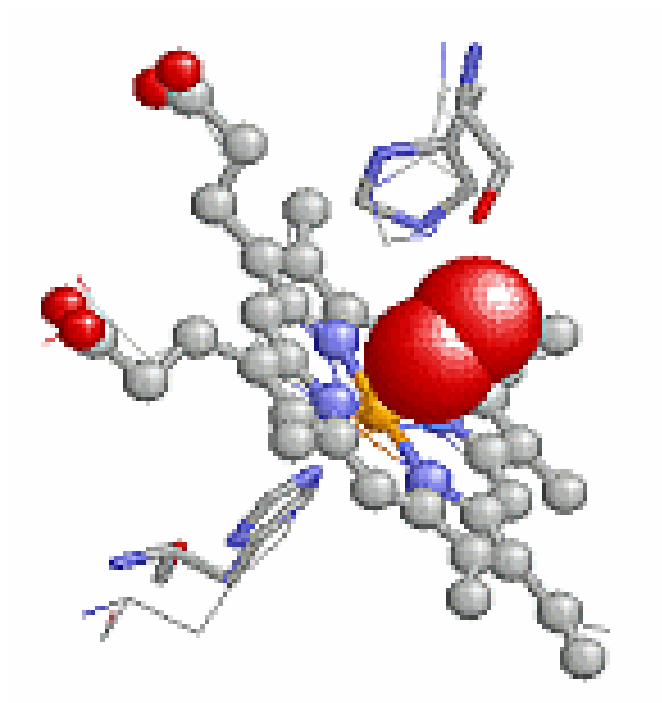
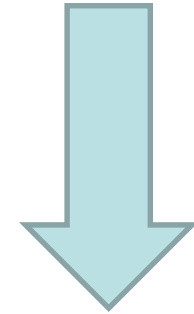


図 2-13 デオキシ Mb (太線) とオキシ Mb (細線) のヘム近傍構造. 酸素解離により鉄原子は $0.6\text{\AA}$ ポルフィリン平面から浮き出る.

[J. M. Baldwin and C. Chothia: *J. Mol. Biol.*, **136**, 103 (1979)]



ヘモグロビン



methemoglobin

メトヘモグロビン

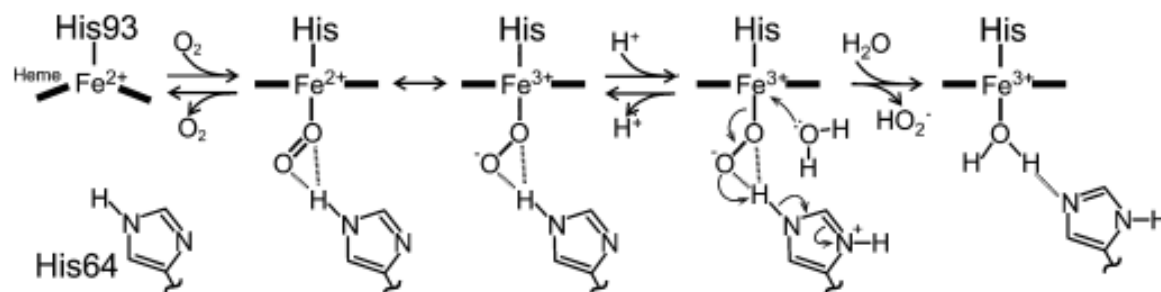


O_2 と錯体を^③形成しない

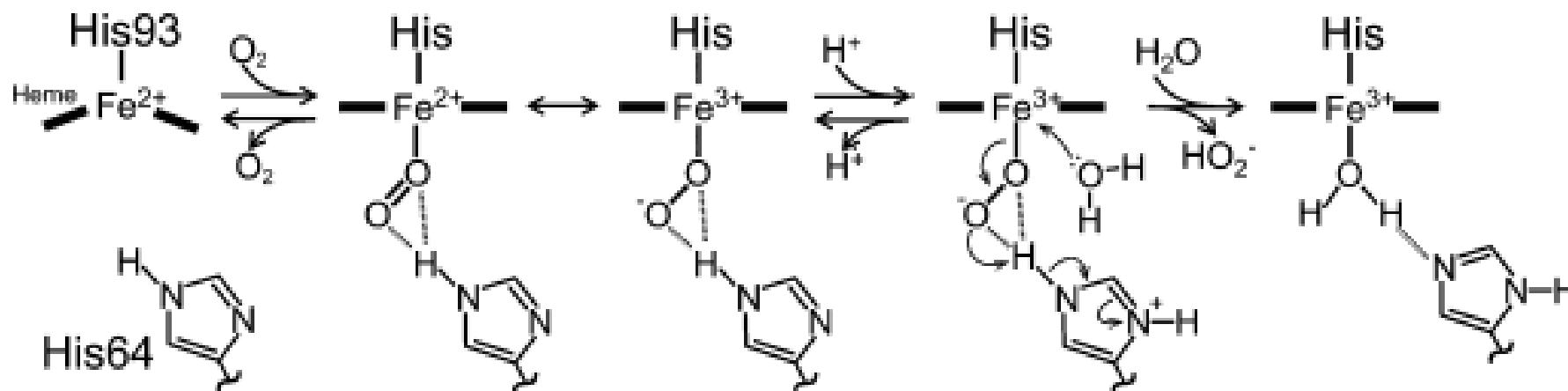
Relationship between Oxygen Affinity and Autoxidation of Myoglobin

Tomokazu Shibata,[†] Daichi Matsumoto,[†] Ryu Nishimura,[†] Hulin Tai,[†] Arika Matsuoka,[‡] Satoshi Nagao,[§] Takashi Matsuo,[§] Shun Hirota,[§] Kiyohiro Imai,^{||} Saburo Neya,[⊥] Akihiro Suzuki,[#] and Yasuhiko Yamamoto^{*,†}

Scheme 2. Reaction Mechanism^a for Autoxidation of Mb, Subsequent to Its Oxygenation, Proposed by Shikama^{34–36}



^aDissociation of hydroperoxyl radical HO₂[•] from heme Fe³⁺, followed by instantaneous coordination of H₂O to heme Fe³⁺, the 4th drawing, is only a speculative process, and simultaneous accommodation of both H₂O and Fe-bound O₂ hydrogen-bonded to His64 in the heme pocket of the protein would be possible.



ビタミンB₁₂

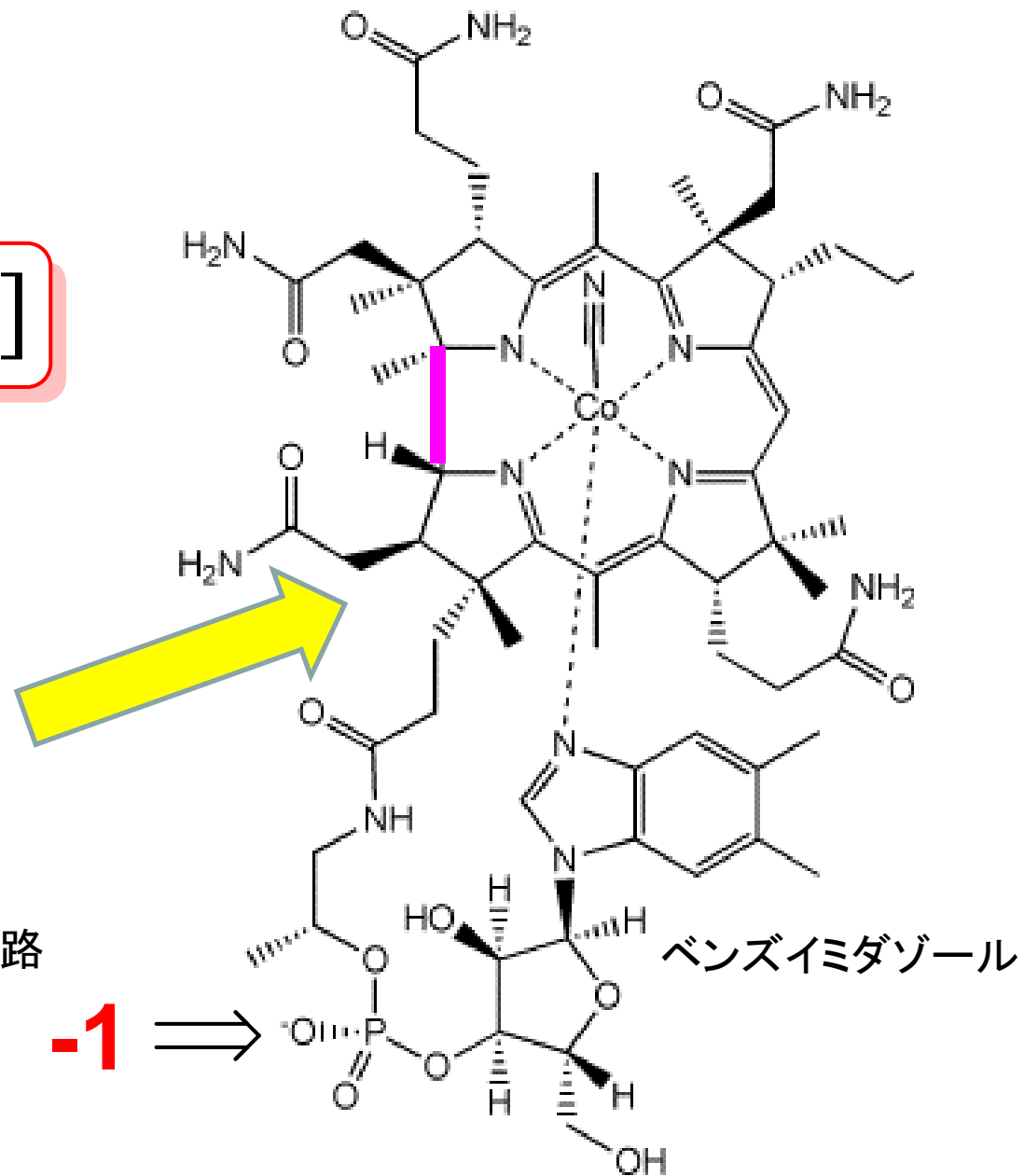
① **[シアノコバラミン]**

② **[Co +III]**

③ **[コリン]環**

ポルフィリン環とコリン環は生合成経路が途中まで同じ

プリントp.44 下



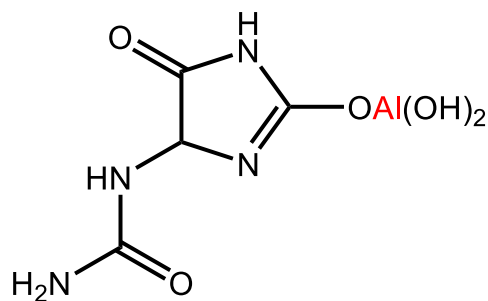
金属含有医薬品

補助プリントp.58～

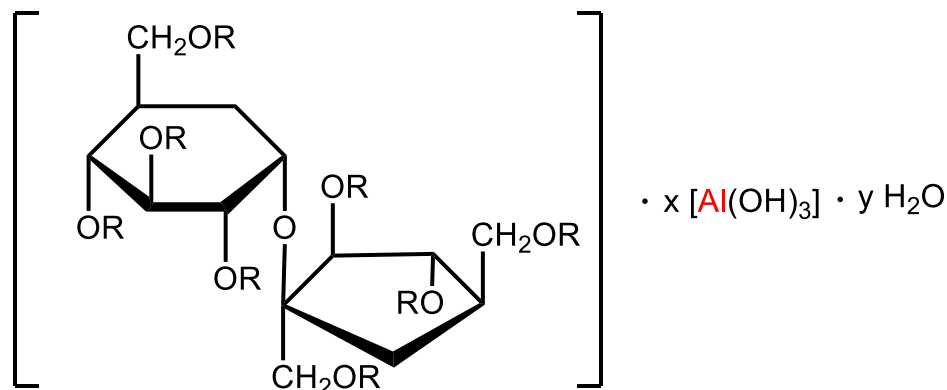


金属は人体になぜ必要かーなければ困る銅・クロム・モリブデン... (ブルーバックス) 新書 -
1996/6/20

薬剤として用いられる金属錯体

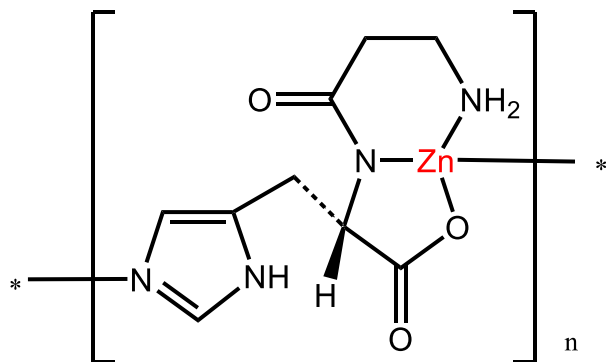


アルジオキサ
(消化性潰瘍治療剤)

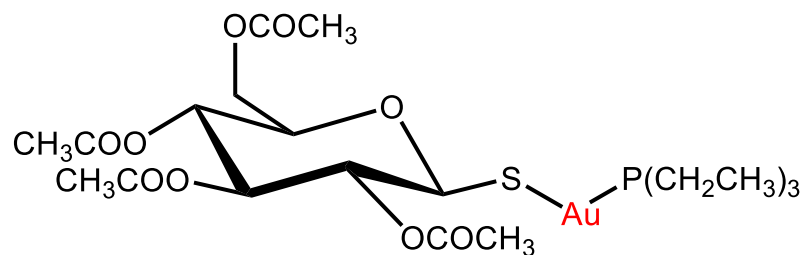


R = SO₂Al(OH)₂

スクラルファート
(消化性潰瘍治療剤)

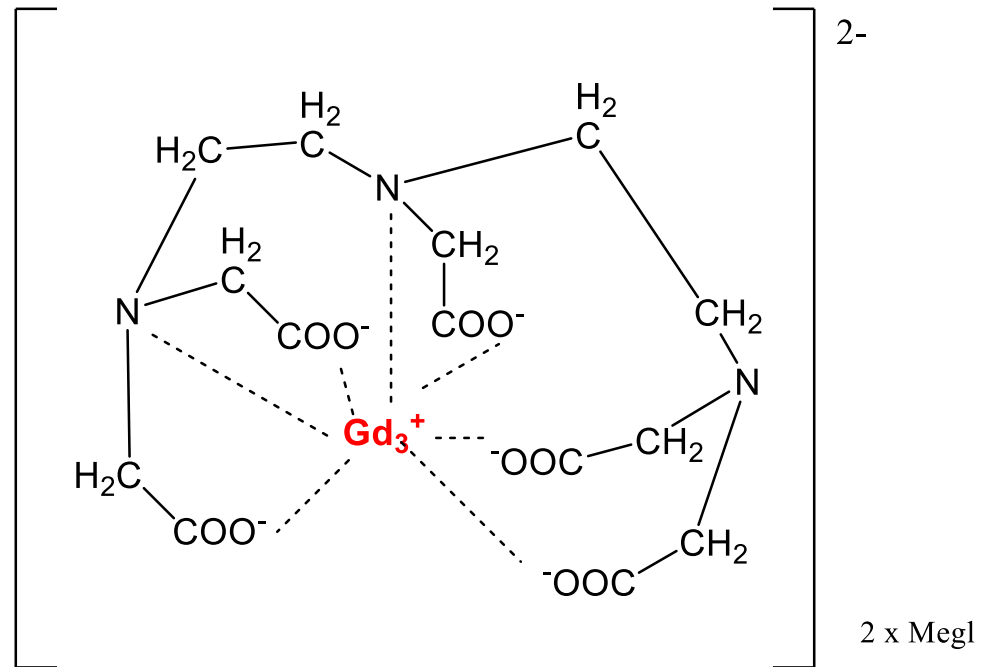


ポラプレジンク
(消化性潰瘍治療剤)



オーラノフィン
(坑リウマチ薬)

薬剤として用いられる金属錯体

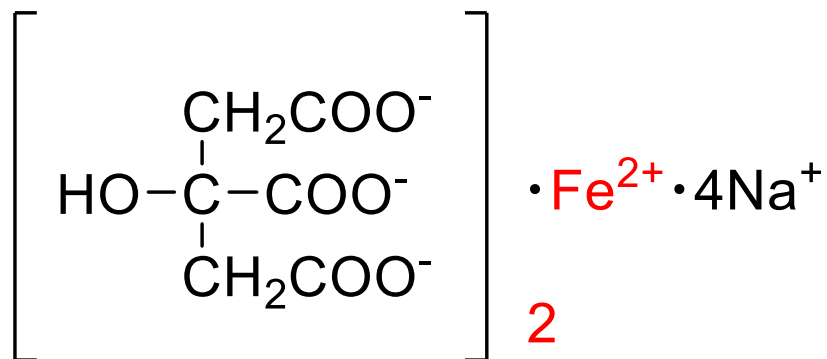


ガドペンテト酸ジメグルミン
(MRI造影剤)

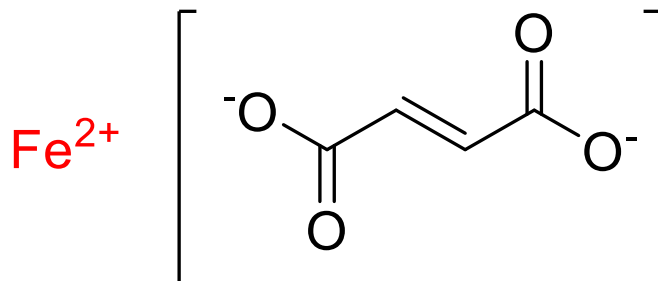
Megl: メグルミン
($\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$)

クエン酸第一鉄ナトリウム (鉄欠乏性貧血治療薬)

Fe

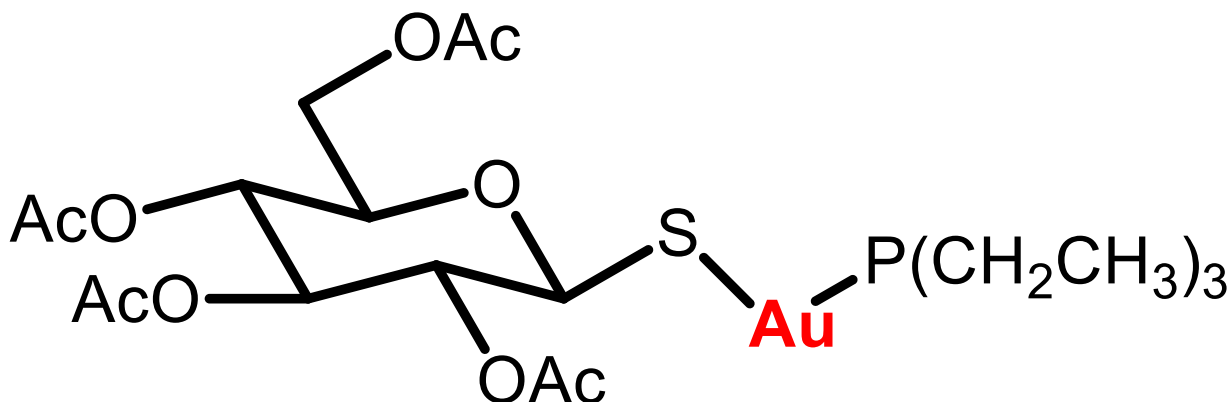


フマル酸第一鉄(鉄欠乏性貧血治療薬)



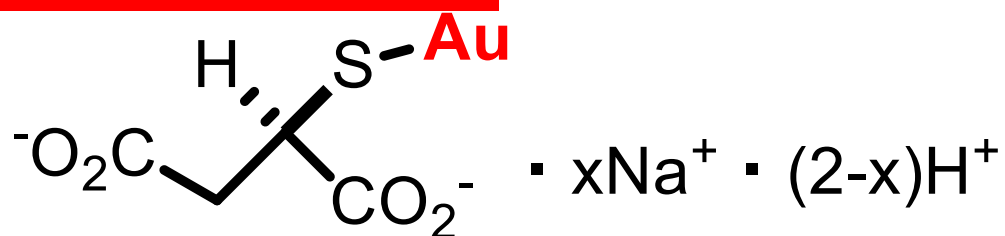
金属含有医薬品

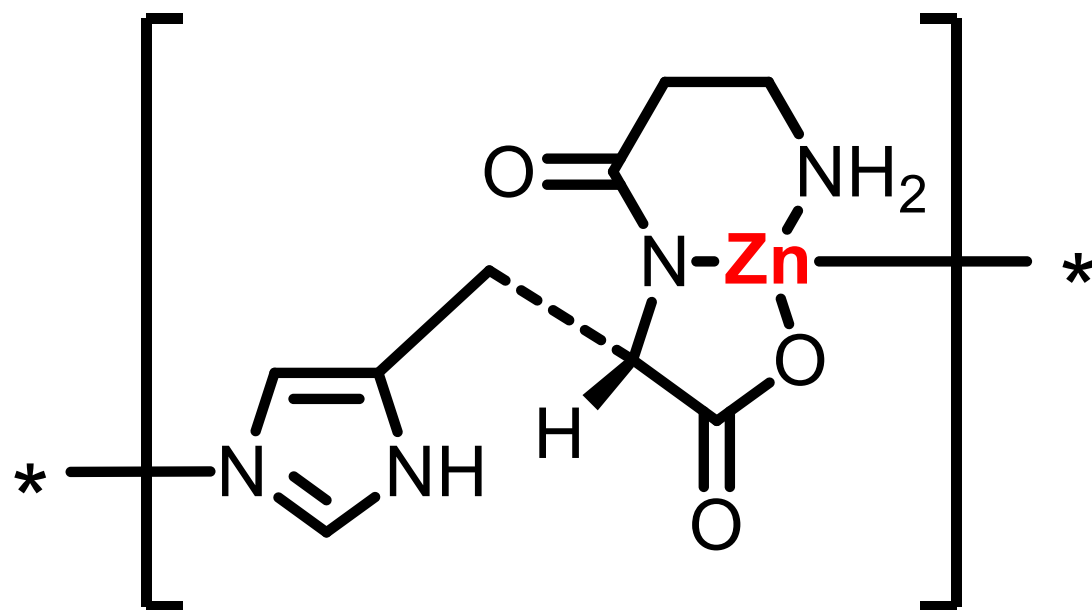
Text p.187-188



オーラノフィン（リウマチ治療薬）

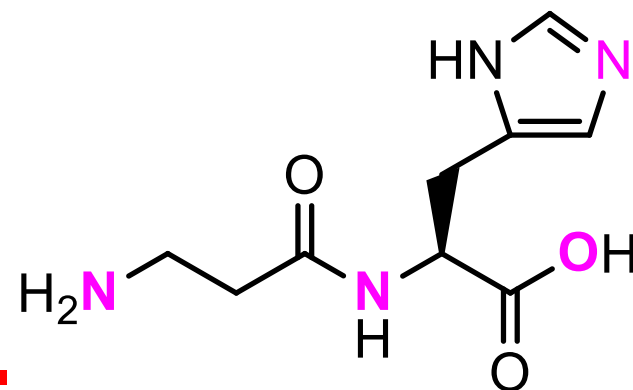
- 免疫機能の異常を調節して，関節などの炎症や腫れを和らげる
- オーラノフィンは経口剤，金チオリンゴ酸ナトリウムは注射剤





ポラプレジンク（胃潰瘍治療薬）

- ・カルノシンと Zn^{2+} (d^{10} 錯体) との4配位化合物
- ・胃粘膜，潰瘍部分を覆い保護する働き



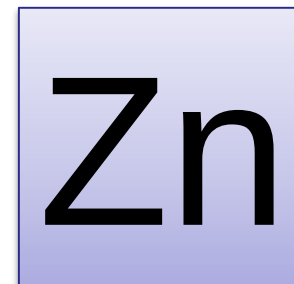
carnosine

Zn: 生体の必須微量元素
創傷治癒促進作用
抗潰瘍作用
抗炎症作用 など

L-カルノシン: 組織修復促進作用
免疫調節作用
抗炎症作用 など
容易に金属とキレート結合を作る

新しい作用機序の抗潰瘍薬の創製を目指した
結果、抗潰瘍作用および組織修復促進作用を
有し、安全性の高い抗潰瘍剤が開発された。

ZnO 酸化亜鉛 (亜鉛華)



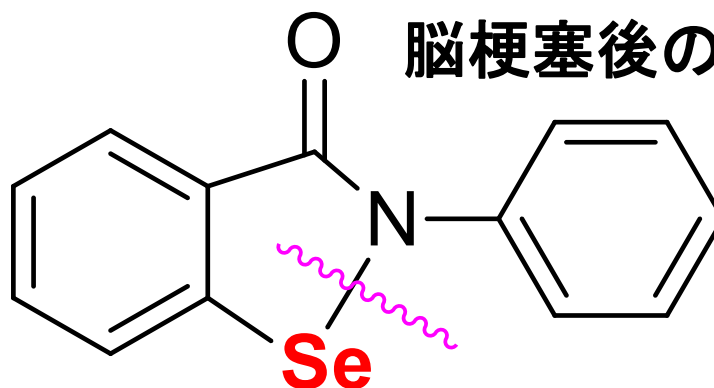
皮膚のタンパク質と結合して被膜を作り、
局所において消炎・保護作用などをもつ。
外用剤(軟膏など)

ZnSO₄・7H₂O 硫酸亜鉛

洗眼剤・点眼剤

エブセレン（脳梗塞治療薬）

脳梗塞後の神経細胞障害に効果あり

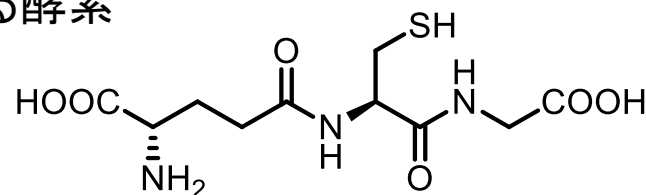


活性中心
—SeH



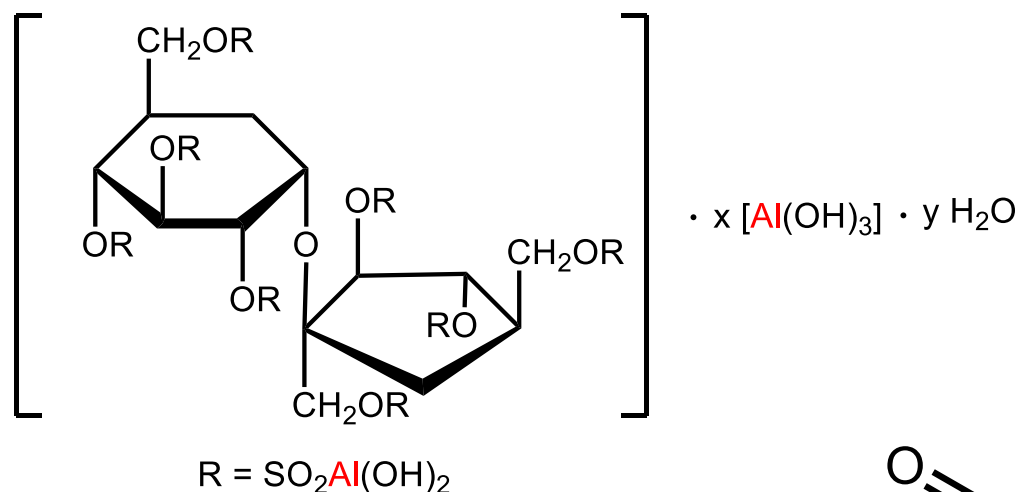
グルタチオンペルオキシダーゼ・・・グルタチオンを還元剤として
過酸化水素を還元的に分解する酵素

Text p.153

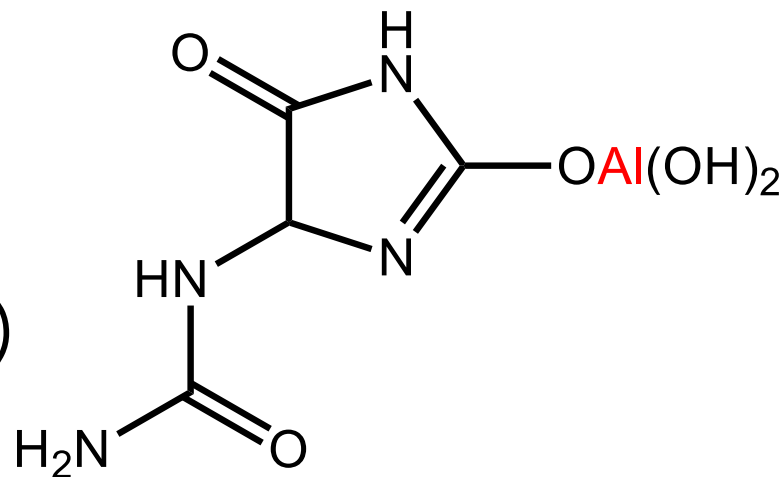


グルタチオン

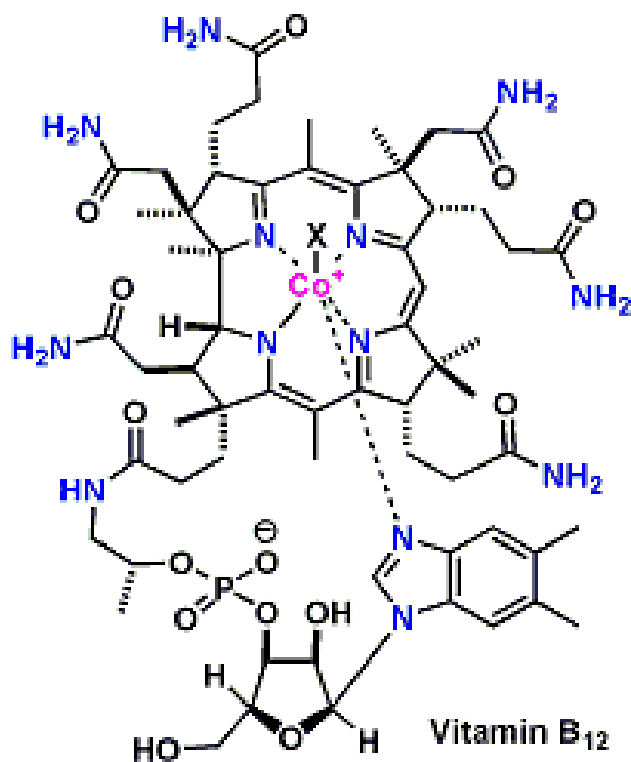
スクラルファート(消化性潰瘍治療薬)



アルジオキサ (消化性潰瘍治療薬)



シアノコバラミン (ビタミンB₁₂) (調節性眼精疲労 における微動調節 の改善)



金属含有医薬品



バナジウム錯体・・・糖尿病治療薬

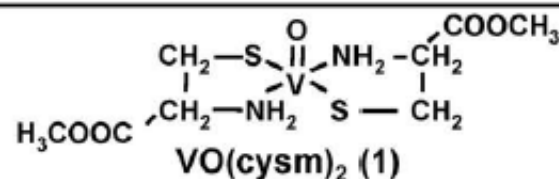
(+5, +4価)

Text p.135

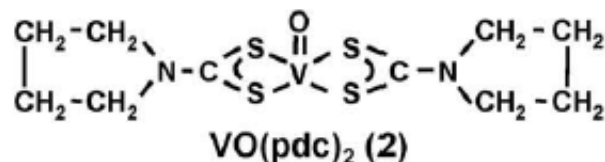
バナジウムイオンの周りの
配位原子の組み合わせ

錯体の化学構造

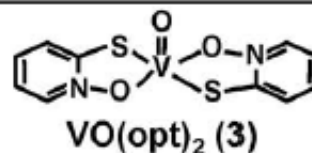
N_2S_2



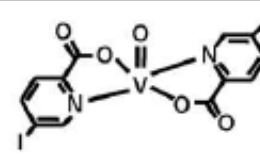
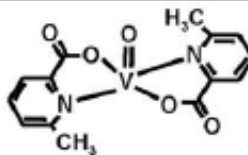
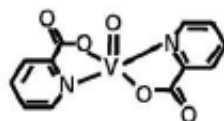
S_4

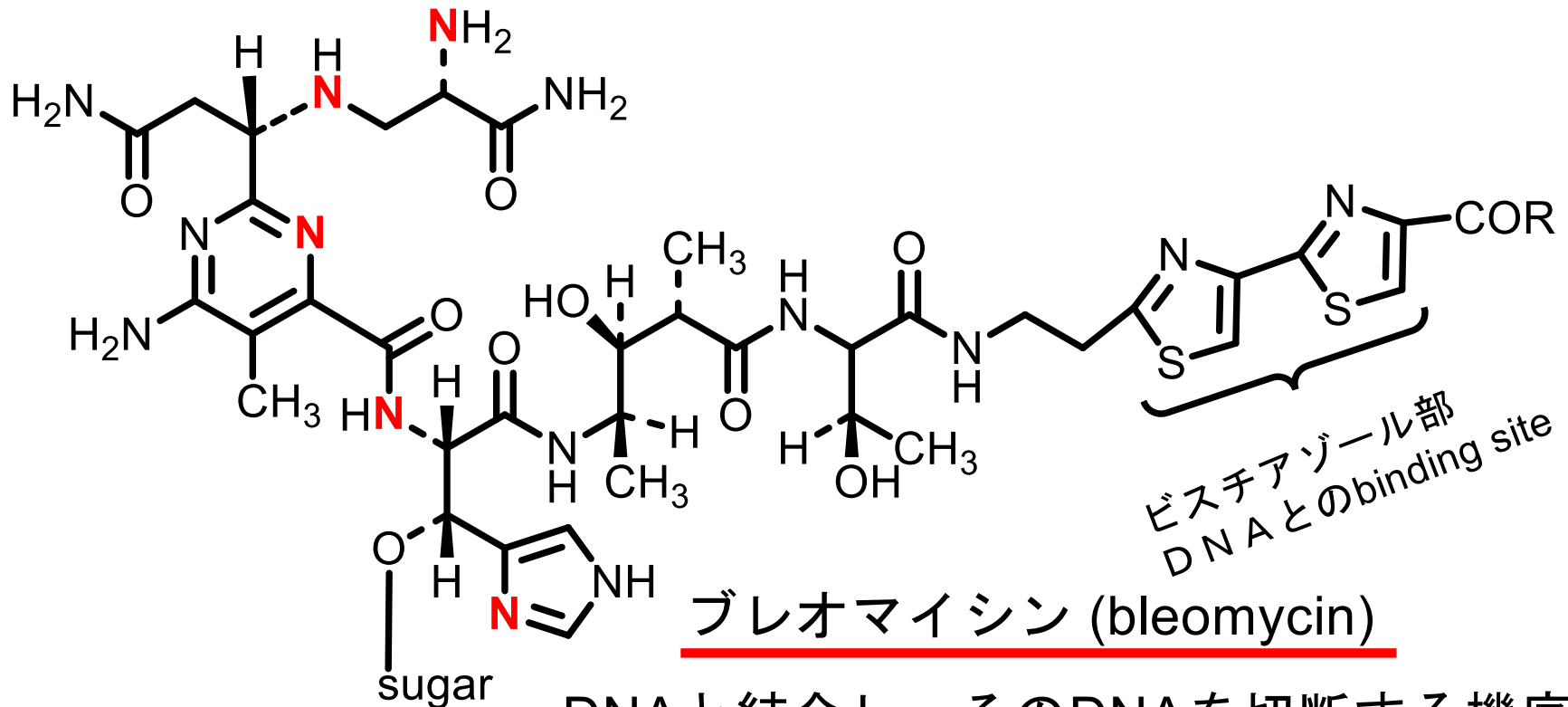


S_2O_2



N_2O_2





放線菌より単離された
抗がん性抗生物質

- ・ DNAと結合し，そのDNAを切断する機序により，細胞増殖阻害活性を示す
- ・ DNA切断活性には鉄イオンが必須。
分子状酸素を捕捉し，活性化する。活性酸素種が切断に関与すると考えられている

