

综 述

多吡啶钌配合物作为 DNA 结构探针的研究

刘劲刚 计亮年*

(中山大学化学系, 广州 510275)

本文对多吡啶钌配合物作为 DNA 荧光或结构探针的研究背景、研究技术及其特点、钌配合物与 DNA 的键合模式及其结合力大小的影响因素、钌配合物与 DNA 键合的异构选择性及不同键合速率、非放射性核酸标记及 DNA 分子光开关等方面进行了简要述评。

关键词: 多吡啶钌配合物 DNA 探针 键合模式 键合异构选择性
分类号: O614.92

核酸是生物体的重要组成物质。它包含了遗传信息, 并参与这些信息在细胞内的表达, 从而促成代谢过程并控制这一过程。由于核酸介入了生物的生长、发育和繁殖等正常生命活动, 并与致癌等生命的异常情况也密切相关, 因此研究核酸, 尤其是 DNA 的结构与功能的关系, 将有助于人们从分子水平上了解生命现象的本质。同时, 人们为了能够从基因水平上理解某些疾病的发病机理, 并通过分子设计来寻找有效的治疗药物, DNA 往往是药物设计时很重要的作用靶之一。金属配合物可作为 DNA 结构和构象的探针, 因此研究金属配合物与 DNA 的键合与识别机理成为近十年来国际上较活跃的研究领域之一^[1~6]。

多吡啶钌配合物易于构造一个既为刚性又带手性的八面体构型, 热力学稳定性好, 光化学信息丰富, 非常适合于研究它与同样带有手性的 DNA 的相互作用。本文结合我们课题组近年来的研究成果对多吡啶钌配合物作为 DNA 结构探针的研究作一简要述评。(文中涉及的配体的化学结构见 Scheme 1)

1 DNA 的结构

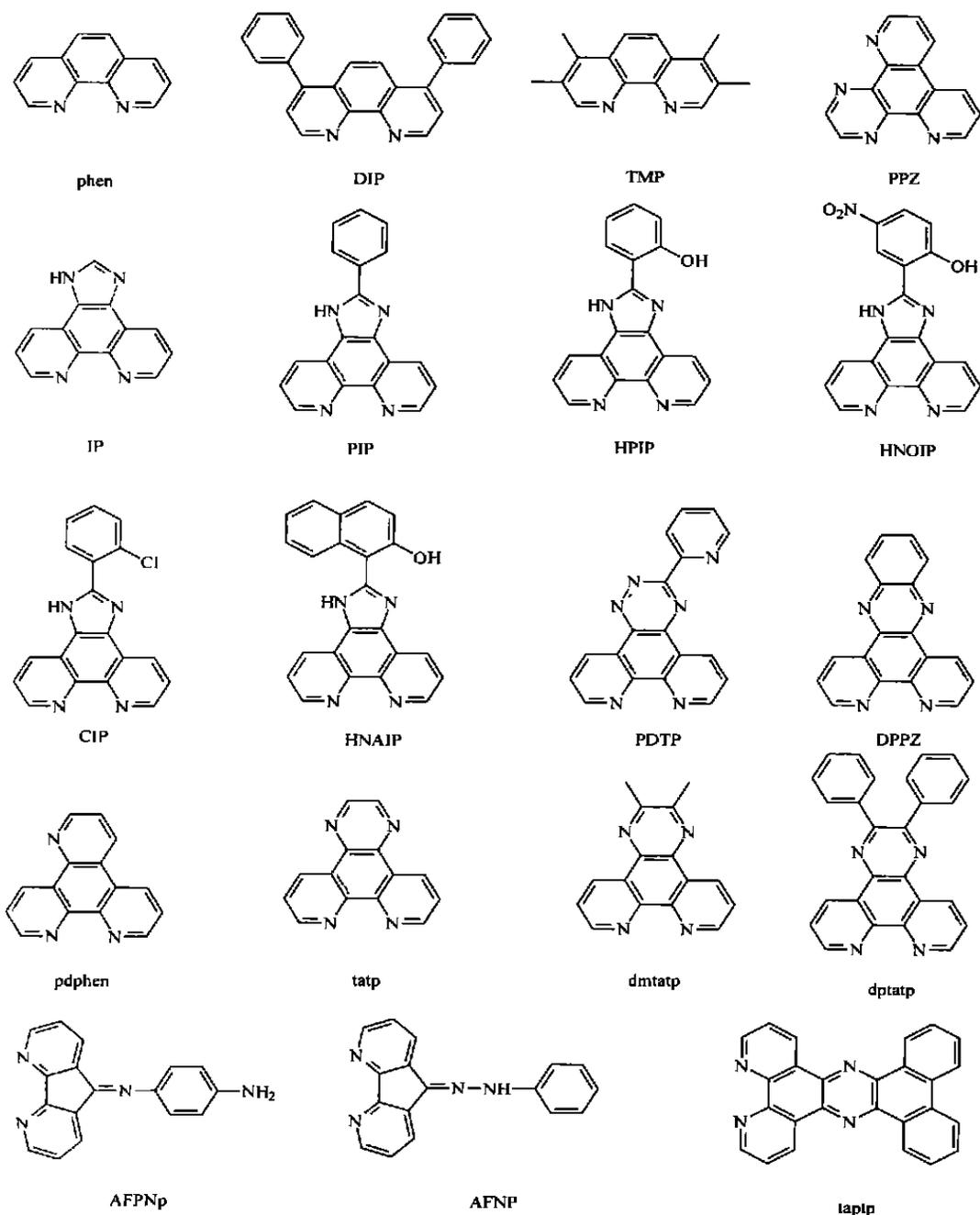
Watson 和 Crick 在 1953 年提出了 DNA 双螺旋结构模型, 开创了现代分子生物学的新时期。DNA 是一种柔性生物大分子, 这使得 DNA 双螺旋可以采取不同的构想, 如 A、B、C、D、Z 等形式。DNA 采取哪种构想, 很大程度上取决于环境条件, 如盐的种类, 相对湿度等。B 型是大多数天然 DNA 的存在形式, 其结构特点是两条呈反平行的多核苷酸链围绕同一螺旋轴旋转而形成右手双螺旋, 每十个碱基对旋转一圈形成一个螺旋结构, 螺距 3.4 nm, 螺距直径 2 nm。在双螺旋表面形成两个凹下去的沟, 一条沟大些, 一条沟小些, 分别称为大沟和小沟。

收稿日期: 1999-10-10。

国家自然科学基金资助项目(No. 29731031), 广东省自然科学基金(970211), 南京大学配位化学国家重点实验室及上海有机化学研究所生命有机国家重点实验室开放基金资助课题。

* 通讯联系人。

第一作者: 刘劲刚, 男, 28 岁, 博士研究生; 研究方向: 生物无机化学。



Scheme 1

螺旋轴通过碱基对中央, 故大小两沟的深度差不多。Z-DNA 是 DNA 几种构象中唯一的左手螺旋。Z-DNA 中两条由 dG 和 dC 交替形成的多聚核苷酸链反向平行排列, 通过 Watson-Crick 碱基配对把它们维系在一起并绕成一个左手螺旋。每个螺旋由 12 个碱基对构成, 螺距 4.5 nm, 螺距直径 1.8 nm。由于 dG 和 dC 交替排列, G-C 碱基对不是对称的位于螺旋轴附近, 而是向螺旋的外表面前移, 胞嘧啶的 C-5、鸟嘌呤的 N-7 和 C-8 原子充满了大沟并凸向外

表面,使大沟变得浅而宽,而小沟窄而深。DNA 不同构型所具有的特征使得用小分子配合物来识别 DNA 的二级结构成为可能。

2 DNA 结构探针的研究背景

近年来金属配合物与 DNA 的键合之所以引起人们的日益重视是因为这类化合物具有以下诱人的应用前景:(1) 用作核酸的光裂解试剂和足迹试剂,从而实现 DNA 的某些位点的特异性剪切,即化学核酸酶;(2) 作为核酸非放射性的发光或电化学发光标记物;(3) 可望帮助人们了解 DNA 损伤和修复的机理,从而合成出对某些与基因突变有关疾病的治疗药物;(4) 用作核酸二级或三级结构的探针。Barton 在研究金属配合物与 DNA 作用时发现 Zn^{2+} 、 Co^{3+} 、 Ru^{2+} 等配位饱和的八面体手性配合物具有识别 DNA 二级结构的能力,从而发展了能识别 A、B、和 Z 型 DNA 的手性配合物探针。其识别机理在于当具有稳定构型的手性配合物与不同构型的 DNA 作用时,由于手性匹配或微环境的差异,配合物的光谱特征及其它性质会出现不同程度的扰动,据此判断其识别情况。

八十年代初期, Barton 发现配合物 $Zn(\text{phen})_3^{2+}$ 的不同异构体与 DNA 作用时存在选择性,由此在生物无机化学方面开辟了用金属配合物作为 DNA 结构探针的新的研究领域^[7]。由于 $Zn(\text{phen})_3^{2+}$ 异构体在溶液中易发生消旋化,随后她选用了更稳定的配合物 $Ru(\text{phen})_3^{2+}$,发现 $Ru(\text{phen})_3^{2+}$ 与 B-DNA 作用后,其电子吸收光谱出现减色,荧光增强。在相同条件下 Δ 型异构体比 Λ 型荧光增强更大,与 B-DNA 的结合力也更大^[8]。用外消旋的 $Ru(\text{phen})_3^{2+}$ 对小牛胸腺 DNA 透析,发现透析液富集 Λ 型异构体。她由此提出此类化合物与 DNA 的键合模型,即当 Δ 型配合物中一个 phen 分子插入 DNA 碱基之间,另外两个留在碱基外面的 phen 正好与 B-DNA 的右手螺旋在空间上相匹配,而 Λ 对映体的未插入的两个配体与 B-DNA 磷酸主链产生了位阻效应,不能很好的与之键合,此乃金属配合物与 DNA 作用的立体选择性的根源所在。而在左手螺旋的 Z-DNA 中,由于其大沟浅而宽,不存在象 B-DNA 中的空间位阻效应,故其与 Z-DNA 作用没有立体选择性。为了增强手性区分,她们在原配体 phen 的 4, 7 位上引入两个苯基,使配体的体积增大。实验表明 Δ - $Ru(\text{DIP})_3^{2+}$ 中,其 4, 7 二苯基邻菲咯啉的两个苯基可扭转成与 phen 同一平面而插入 B-DNA 的碱基中,而由于苯环的空间位阻效应,另一对映体 Λ - $Ru(\text{DIP})_3^{2+}$ 几乎不与 B-DNA 作用,这样大大增强了其手性区分^[9]。当与 Z-DNA 作用时, Z-DNA 又平又浅的沟使两种异构体都有较强的结合。因此, Λ - $Ru(\text{DIP})_3^{2+}$ 能敏感区分两种不同手性的 B-DNA 和 Z-DNA,从而使其成为 Z-DNA 的敏感探针。后来 Barton 研究组在邻菲咯啉上接上四个甲基,发现配合物 $Ru(\text{TMP})_3^{2+}$ 能识别 A 型 DNA^[10]。

这一系列的研究工作引起了科学界的广泛重视,随后推动了金属配合物与 DNA 作用机理研究的进一步深入。

3 研究技术及其特点

多吡啶钌配合物与 DNA 作用的位点(大沟、小沟)、作用的形式(插入、沟结合、静电作用)、有无构型选择或碱基序列选择、需用多种方法加以确定。常用的研究技术有光谱学方法, NMR 技术、流体力学方法,另外还有热力学方法、电化学方法和序列凝胶电泳等。

3.1 光谱学技术

多吡啶钌配合物具有丰富的与金属-配体荷移跃迁(MLCT)有关的电子吸收性质及其发

光性质^[11]，因此使用最广，最方便的研究方法便是电子吸收光谱和发射光谱。通常配合物与 DNA 结合后会导其配体所处环境发生改变，结合强弱可通过电子吸收光谱、发射光谱、激发态寿命等一系列变化反映出来。一般来说，当小分子以插入方式键合于双螺旋碱基对之间时，其吸收光谱表现出峰位的红移及减色效应。光谱变化的大小与其结合力相关联。插入键合方式的光谱变化要大于其他结合方式。

配合物与 DNA 的键合方式也直接影响其稳态荧光光谱。当配合物以插入方式与 DNA 键合时常伴随着配合物荧光强度的增强及其荧光寿命的增加，同时其受阴离子淬灭剂的影响也较小。

测量 DNA 键合前后的激发态共振 Raman 光谱并结合闪光光解技术，比较相应于不同配体的 Raman 峰的强度相对变化，对于确定混合配体配合物中哪种配体采取插入结合可以提供一定的证据^[12~14]。

线二色谱(LD)和电二色谱(ED)采用与固定光轴方向(在流动梯度体系中旋转和外加电场，使 DNA 螺旋轴取向固定)平行或垂直的平面偏振光，测量键合 DNA 后配合物对垂直和平行于 DNA 轴向线偏振光的不同吸收，计算出配合物与 DNA 的相对取向，从而为配合物键合 DNA 时提供键合方向等结构方面的信息^[15~18]。

圆二色谱(CD)可以检测有无旋光物质的存在。如测量消旋化合物对 DNA 透析平衡后的透析液的 CD 谱，可以帮助确定 DNA 对配合物有无异构选择性结合。另外，通过测量已拆分的异构体键合 DNA 前后其 CD 谱的变化，可获得键合方式方面的一些信息^[8, 17~20]。

3.2 NMR 技术

除了晶体学方法外，能直接提供配合物和 DNA 键合的详细结构信息的便是 NMR 技术了。利用二维 NOESY 谱可判断出配合物与 DNA 键合的具体位点(如 DNA 的大沟还是小沟，或碱基位置的特异性结合等)。这一技术所提供的信息是上述光谱法等手段所无法获得的，也是近几年来在更深层次上探测小分子化合物与 DNA 键合机理所采用的一种技术^[21~25]。根据加入配合物前后，寡聚核苷酸特征氢的化学位移及其与配合物质子产生的 NOESY 交联峰，可不确定配合物的作用位点。

3.3 流体力学技术

在确定小分子化合物与 DNA 作用模式方面，流体力学方法(如粘度、沉降速度及在凝胶中的泳动速度等)有其独特的应用^[26, 27]。该方法常被最终用来验证小分子化合物究竟是否以插入方式与 DNA 作用。含有平面芳香环系的小分子化合物(如溴化乙啶)以经典插入方式进入 DNA 碱基对时，会导致棒状 DNA 长度的增加，从而其溶液粘度便增大。当以部分插入方式进入碱基对时，常产生 DNA 双链的扭结，导致溶液粘度下降。而当化合物以沟面或静电方式与 DNA 作用时，则 DNA 溶液粘度变化不大。据此可区分不同的键合模式。

超螺旋环状 DNA 与小分子化合物作用时，其超螺旋的解旋度也常用作插入键合方式的证据之一^[28~30]。在拓扑异构酶存在下，超螺旋环状 DNA 与化合物作用时，由于平面芳香环的插入，导致超螺旋进行解旋，这样不同解旋度的环状 DNA 在凝胶电泳中其泳动速度便不一样。解旋度越大，则泳动速度越小。而以沟面或静电结合的化合物，一般不会导致超螺旋的解旋(但也有例外，最好是该方法与粘度法结合使用)。

此外还有热力学方法^[31]、电化学方法^[32, 33]等，不过这些方法在研究小分子化合物与 DNA 键合机理方面不太常用。作为研究物质结构最直接工具之一的单晶 X-射线衍射技术已

广泛用于研究其他一些类型配合物与 DNA 的相互作用,并获得了结构方面的详细信息。但迄今为止,这一技术尚未用于多吡啶钌配合物,因为还未获得这类配合物与核苷酸结合物的晶体。

4 钌配合物与 DNA 的键合模式及其结合力大小的影响因素^[34~54]

多吡啶钌配合物与 DNA 的作用通常为非共价结合,其结合模式包括静电、插入和沟结合。其中插入结合模式最引人注目。因现已发现某些抗癌药的抗癌作用与插入结合有关。另外在 DNA 介导的电子转移研究中插入结合也是一个必不可少的因素。我们常把多吡啶钌配合物中具有大平面的那个配体称为插入配体,另外两个小配体则称为辅助配体。配合物与 DNA 的键合模式与配合物的形状、大小密切相关,并由此影响到其与 DNA 的结合力大小。

4.1 配合物形状的影响

配合物的形状结构与底物(DNA)的匹配程度决定了配合物与 DNA 的结合模式。如配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{AFPNP}]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{AFNP}]^{2+}$ 与 DNA 作用时,前者的吸收光谱几乎没有受到 DNA 的影响,减色效应不明显,配合物对 DNA 的粘度影响也不大。而后者与 DNA 作用时减色效应明显(ca. 18%), MLCT 吸收峰红移大(9 nm),随着配合物浓度的增加 DNA 的粘度也随之增加。据此我们认为前者属于静电结合,而后者则为较典型的插入结合模式^[38]。这是由于配体 AFPNP 中氮原子(-C=N-)采取 sp^2 杂化使得苯环倾斜在二氮杂芴酮母环一侧,从而二者不在同一个平面内^[39],这样的构型不利于插入 DNA 碱基对中,故它与 DNA 作用时以静电结合为主。而配体 AFNP 中其末端的苯环能旋转至与杂芴酮母环处于同一平面内,这样有利于配体 AFNP 插入 DNA 碱基对中,其键合模式表现为插入结合。

当配合物中没有供插入的平面配体时,配合物与 DNA 的作用主要以静电结合模式为主。如配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{PDTP})]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{PDTP})\text{Ru}(\text{bpy})_2]^{4+}$ 与 DNA 作用时,配体 PDTP 只与一个钌配位时其吡啶环在溶液中可旋转至与三嗪环接近同一平面而插入 DNA 碱基对之间,因此前者主要以插入方式与 DNA 作用。但当配位上另一个金属钌形成双核配合物后,该配合物没有了供插入作用的平面环系,因而与 DNA 的作用以静电结合为主要特征^[42]。

4.2 插入配体的影响

一般来说,插入配体芳香环面积越大,则配合物与 DNA 的结合力也越大。配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{IP}]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{PIP}]^{2+}$ 与 DNA 作用时都表现为插入结合模式^[43]。在相同条件下前者 MLCT 峰的减色率为 15.5%,而后者为 21.9%,后者的荧光增强幅度也要大于前者。晶体结构表明配体 PIP 中苯环与母环咪唑并非咯啉几乎处于同一平面内^[46]。这样配体 PIP 插入碱基对与碱基 π 堆积面积要大于配体 IP。但若配体 PIP 中苯环与咪唑并非咯啉环由于取代基空间位阻效应而不能处于同一平面时,配合物与 DNA 的键合模式及结合力大小则发生明显改变。如配体 CIP 中由于苯环邻位氯原子的空间位阻使得苯环与母环成 46° 夹角,这样配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{CIP}]^{2+}$ 与 DNA 作用时只能以部分插入方式进入 DNA 碱基对之间。具体表现为其 MLCT 峰减色率及荧光增强幅度均明显小于配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{PIP}]^{2+}$,并且随着配合物浓度的增加 DNA 粘度逐渐减小^[47]。若苯环的邻位换成羟基,则由于其能与咪唑环上的氮原子形成分子内氢键,使配体 HPIP 的共平面性进一步增强,羟基的引入增加了配合物与 DNA 的结合力^[35],而配体 HNAIP 中可能由于萘环太大,使得其与母环间存在一定夹角。配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{HNAIP}]^{2+}$ 与 DNA 作用时表现为部分插入,其与 DNA 的结合力比相应的以典

型插入方式结合的 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{HPIP}]^{2+}$ 与要小 8 倍左右^[49]。

对插入配体进行修饰取代可影响到配合物与 DNA 的结合力。逐渐增大插入配体的空间位阻将导致配合物与 DNA 结合力的逐渐减小^[50]。如在配体 tatp 的侧面分别引入两个甲基或两个苯基后, 配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{tatp}]^{2+}$ 、 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dptatp}]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dmtatp}]^{2+}$ 与 DNA 作用时, 其结合力大小顺序为: $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{tatp}]^{2+} > [\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dptatp}]^{2+} > [\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{dmtatp}]^{2+}$ 。实验研究表明, 尽管增加了插入配体的空间位阻但并不影响它们与 DNA 的键合模式的改变。上述三个配合物仍以插入方式与 DNA 作用。当然它们与 DNA 的键合强度显然低于配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{taptp}]^{2+}$, 其中配体 taptp 具有较大的共平面性, 能使其与 DNA 的碱基发生有效的 π 电子堆积作用^[51]。由此我们也得到如下启示: 即在不影响配合物与 DNA 插入键合模式改变的前提下, 对插入配体进行适当的修饰取代以改变配合物的光电化学性质, 可望找到对 DNA 进行光断裂(特别是可见光)的有效断裂试剂。

4.3 辅助配体的影响

与讨论得较多的插入配体的影响相比, 辅助配体的影响则相对研究较少。适当增大辅助配体及其脂溶性, 将有助于增强配合物与 DNA 的键合能力或提高立体选择性。最近我们报道了配合物 $[\text{Ru}(\text{IP})_2\text{DPPZ}]^{2+}$ 与 DNA 的作用^[52], 结果表明辅助配体从联吡啶换成 IP 后, 配合物与 DNA 的键合能力增加了好几倍, 其与 DNA 作用时荧光寿命的衰减也由原来的双指数函数变化为单指数。但辅助配体体积也不能太大, 否则配合物与 DNA 的键合强度反而减小^[53]。如将辅助配体 1, 10-邻菲咯啉(phen) 的 2, 9 位接上两个甲基(dmp) 或在其 5 位接上硝基后(5-nphen), 配合物 $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{pdphen}]^{2+}$ 、 $[\text{Ru}(\text{dmp})_2\text{pdphen}]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{5-nphen})_2\text{pdphen}]^{2+}$ 与 DNA 的键合强度依次减小。

5 钌配合物与 DNA 键合的异构选择性及不同键合速率^[18, 24, 54~57]

自从 Barton 首创以过渡金属配合物作为 DNA 结构探针以来, 多吡啶钌配合物与 DNA 的作用引起了人们极大的研究兴趣。对原型化合物 $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ 与 DNA 的作用机理, 不同的研究小组间仍存在较大的分歧。Barton 认为 $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ 以插入和沟结合两种模式与 DNA 作用, Δ 异构体以插入方式键合于 DNA 的大沟中, 而 Λ 异构体则以沟结合方式键合于 DNA 的小沟中, Δ 异构体较之 Λ 异构体优先键合 B-DNA, 并由此提出手性匹配的 DNA 结构探针的模型。但随后 Chairs 等人根据粘度及竞争透析实验表明, $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ 根本不是以经典插入方式与 DNA 作用, 它对右手螺旋 B-DNA 和左手螺旋的 Z-DNA 也没有特别的选择性^[26, 27]。在研究 $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ 和寡核苷酸的作用时, Norden 研究组认为 Δ 和 Λ 两种异构体的作用位点都在 DNA 的小沟处, 它们与 DNA 的作用模式也不是插入方式^[19, 25]。对配合物 $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{DPPZ}]^{2+}$ 与 DNA 的作用, 人们普遍认为是经典的插入模式, 但对其作用位点是在 DNA 的大沟还是 DNA 的小沟仍有不同的报道^[24, 55]。由此可见这类化合物与 DNA 作用的复杂性。

关于多吡啶钌化合物与 DNA 键合的异构选择性, 一般认为 Δ 异构体与 DNA 的结合力大于 Λ 异构体。但近年来一些研究表明 Δ 和 Λ 两种异构体与 DNA 的结合没有特别的优先选择性^[18, 56](对于结合力强的配合物而言尤其如此)。有的配合物如 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{PPZ}]^{2+}$ 甚至出现 Λ 优先与 DNA 结合^[56], 这从 Barton 的键合模型是很难理解的。我们合成并成功拆分了一系列多吡啶钌化合物, 在研究它们与 DNA 作用后发现^[54]: (1) 对于以典型插入方式与 DNA 作

用的配合物, Δ 和 Λ 两种异构体与 DNA 作用不表现出异构选择性, 但是它们与 DNA 的键合速率不一样, Λ 异构体与 DNA 的键合速率大于 Δ 异构体。我们认为这是由于 Δ 和 Λ 两种异构体插入 DNA 碱基对时, 辅助配体相对于 DNA 磷酸主链处于不同的几何位置所致; (2) 对于与 DNA 结合较弱的配合物, Δ 和 Λ 两种异构体与 DNA 的键合模式不一样, Δ 异构体为部分插入而 Λ 异构体则为沟结合。 Δ 异构体与 DNA 作用的光谱变化大于 Λ 异构体。

6 非放射性核酸标记及 DNA 分子光开关(DNA Molecular Light Switches) [58~ 62]

放射性标记核酸探针已广泛用于分子生物学和临床诊断, 但由于放射性同位素本身的一些缺陷(如污染、运输、半衰期短等)促使人们去探索新型非放射性核酸探针。大多数的多吡啶钌化合物由于本身有较强的背景荧光, 与 DNA 结合较弱, 结合后荧光增强幅度不大, 从而限制了它们作为核酸非放射性探针的广泛应用。配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{DPPZ}]^{2+}$ 和 $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{DPPZ}]^{2+}$ 与 DNA 结合力强, 它们在水溶液中没有荧光, 当加入双链 DNA 后产生很强的发光, 因此它们可作为 DNA 的分子光开关^[58]。现在普遍认为这是由于在水溶液中 DPPZ 的吡嗪环上的两个氮原子与水分子容易形成氢键而质子化, 使配合物激发态能量容易散失。但在 DNA 存在时, DPPZ 插入到碱基对中, 在疏水环境中大大降低了水分子的淬灭可能性, 从而产生较强的发光^[59- 60]。对配体 phen 进行适当的修饰后将配合物 $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{DPPZ}]^{2+}$ 连接到一段寡核苷酸上便成为一种新型的杂交发光探针^[61]。其发光强度与另一条 DNA 单链的匹配程度有关, 完全匹配时强度最大, 不匹配碱基数目越多则发光强度越小。

最近从我们合成的一系列新型多吡啶钌化合物中发现配合物 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{HNOIP}]^{2+}$ 也具有 DNA 分子光开关的性质^[62]。在水溶液中该配合物没有荧光, 但加入不同的 B 型 DNA 后, 配合物便有较强的荧光。荧光发射峰位置随不同序列的 DNA 而变化, 从 GC 序列的 607 nm 变化为 AT 序列的 615 nm。该化合物可灵敏检测水溶液中双链 DNA 的存在与否, 有望发展成为新型非放射性核酸探针。

7 研究展望

尽管人们对配合物与 DNA 的相互作用进行了大量研究, 特别是近年来二维核磁及线二色谱技术的应用, 对配合物与 DNA 的键合机理的了解取得了很大的进展, 但对某些化合物与 DNA 的作用位点及异构选择性仍未彻底明了。钌配合物与 DNA 作用的碱基序列选择性不强, 其与 DNA 键合的动力学过程也很少被涉猎。相信人们将在以下几个方面取得较大进展: (1) 通过巧妙的配体设计将具有碱基序列识别功能的有机小分子连接到钌配合物上, 从而实现 DNA 构象及序列的同时识别; (2) 在配合物与 DNA 的作用机理方面, 综合利用各种物理方法及生化技术对配合物与 DNA 作用的异构选择性及键合动力学过程提出合理模型, 提供理论依据; (3) 进一步探索新型非放射性标记核酸探针及双功能化 DNA 断裂试剂, 可望在实践中找到其应用价值。

参 考 文 献

[1] Barton J. K. *Science*, **1986**, **233**, 727.

[2] Pyle A., Barton J. K. *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 38, Lippard S. J. Ed., John Wiley & Sons: New York, **1990**, 413.

- [3] Murphy C. J. , Arkin M. R. , Jenkins Y. , Ghatlia N. D. , Bossmann S. H. , Turro N. J. , Barton J. K. *Science*, **1993**, **262**, 1025.
- [4] Arkin M. R. , Stemp E. D. A. , Holmlin R. E. , Barton J. K. , Hormann A. , Olson E. J. C. , Barbara P. F. *Science*, **1996**, **273**, 475.
- [5] Norden B. , Lincoln P. , Akermann B. , Tuite E. *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 33, Sigel A. , Sigel H. Ed. , Marcel Decker: New York, **1996**, 177.
- [6] Holmlin R. E. , Dandliker P. J. , Barton J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , **1997**, **36**, 2714.
- [7] Barton J. K. , Dannenberg J. J. , Raphael A. L. *J. Am. Chem. Soc.* , **1982**, **104**, 4967.
- [8] Barton J. K. , Danishefsky A. T. , Goldberg. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* , **1984**, **106**, 2172.
- [9] Kumar C. V. , Barton J. K. , Turro N. J. *J. Am. Chem. Soc.* , **1985**, **107**, 5518.
- [10] Mei H. Y. , Barton J. K. , *J. Am. Chem. Soc.* , **1986**, **108**, 7414.
- [11] Juris A. , Balzani V. , Barigelli F. , Campagna S. , Belser P. , Zelewsky A. Von. *Coord. Chem. Rev.* , **1988**, **84**, 85.
- [12] Tysoe S. A. , Morgan R. J. , Baker A. D. , Streaks T. C. *J. Phys. Chem.* , **1993**, **97**, 1707.
- [13] Coates C. G. , Jacquet L. , McGarvey J. J. , Bell S. E. J. , Al Obaidi A. H. R. , Kelly J. M. *J. Chem. Soc. Commun.* , **1996**, 35.
- [14] Coates C. G. , Jacquet L. , McGarvey J. J. , Bell S. E. J. , Al Obaidi A. H. R. , Kelly J. M. *J. Am. Chem. Soc.* , **1997**, **119**, 7130.
- [15] Choi S. D. , Kim M. S. , Kim S. K. , Lincoln P. , Tuite E. , Norden B. *Biochemistry*, **1997**, **36**, 214.
- [16] Lincoln P. , Broo A. , Norden B. *J. Am. Chem. Soc.* , **1996**, **118**, 2644.
- [17] Hiort C. , Norden B. , Rodger A. *J. Am. Chem. Soc.* , **1990**, **112**, 1971.
- [18] Naing K. , Takahashi M. , Taniguchi M. , Yamagishi A. *Inorg. Chem.* , **1995**, **34**, 350.
- [19] Eriksson M. , Leijon M. , Hiort C. , Norden B. , Graslund A. *Biochemistry*, **1994**, **33**, 5031.
- [20] Morgan R. J. , Chatttrjee S. , Baker A. D. , Streaks T. C. *Inorg. Chem.* , **1991**, **30**, 2687.
- [21] Collins J. G. , Shields T. P. , Barton J. K. *J. Am. Chem. Soc.* , **1994**, **116**, 9840.
- [22] Greguric I. , Aldrich Wright J. R. , Collins J. G. *J. Am. Chem. Soc.* , **1997**, **119**, 3621.
- [23] Collins J. G. , Sleeman A. D. , Aldrich Wright J. R. , Greguric I. , Hambley T. W. *Inorg. Chem.* , **1998**, **37** , 3133.
- [24] Dupureur C. M. , Barton J. K. *Inorg. Chem.* , **1997**, **36**, 33.
- [25] Eriksson M. , Leijon M. , Hiort C. , Norden B. , Graslund A. *J. Am. Chem. Soc.* , **1992**, **114** , 4933.
- [26] Satyanarayana S. , Dabrowiak J. C. , Chairs J. B. *Biochemistry*, **1992**, **31**, 9219.
- [27] Satyanarayana S. , Dabrowiak J. C. , Chairs J. B. *Biochemistry*, **1993**, **32**, 2573.
- [28] Friedman A. E. , Chambron J. C. , Sauvage J. P. , Turro N. J. , Barton J. K. *J. Am. Chem. Soc.* , **1990**, **112**, 4960.
- [29] Jenkins Y. , Friedman A. E. , Turro N. J. , Barton J. K. *Biochemistry*, **1992**, **31**, 10809.
- [30] Kelly J. M. , Tossi A. B. , McConnell D. J. , Ohvigin C. *Nucl. Acids Res.* , **1985**, **13**, 6017.
- [31] Haq I. , Lincoln P. , Suh D. , Norden B. , Chowdhry B. Z. , Chairs J. B. *J. Am. Chem. Soc.* , **1995**, **117**, 4788.
- [32] Carter M. T. , Rodriguez M. , Bard A. J. *J. Am. Chem. Soc.* , **1989**, **111**, 8901.
- [33] Welch T. W. , Corbett A. H. , Thorp H. H. *J. Phys. Chem.* , **1995**, **99**, 11757.
- [34] Xiong Y. , Ji L. N. *Coord. Chem. Rev.* , **1999**, **185**, 711.
- [35] Ji L. N. , Liu J. G. , Ye B. H. *Materials Sci. & Engineering C*, **1999**, **10**, 51.
- [36] He X. F. , Wang L. , Chen H. , Hu L. , Ji L. N. *Polyhedron*, **1999**, **17**, 3161.
- [37] Ye B. H. , Chen X. M. , Zeng T. X. , Ji L. N. *Inorg. Chim. Acta* , **1995**, **240**, 5.
- [38] Yang G. , Wang L. , Ji L. N. *J. Inorg. Biochem.* , **1997**, **67**, 289.

- [39] Yang G. , Wu J. Z. , Wang L. , Ji L. N. , Tian X. J. *Inorg. Biochem.* , **1997**, **66**, 141.
- [40] Yang G. , Wang L. , Wu J. Z. , Zeng T. X. , Ji L. N. *Chem. Res. Chin. Univ.* , **1997**, **4**, 283.
- [41] Yang G. , Ji L. N. , Zhou X. G. , Zhou J. Y. *Transit. Met. Chem.* , **1998**, **23**, 273.
- [42] Zou X. H. , Ye B. H. , Li H. , Liu J. G. , Xiong Y. , Ji L. N. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* , **1999**, 1423.
- [43] Wu J. Z. , Ye B. H. , Wang L. , Ji L. N. , Zhou J. Y. , Li R. H. , Zhou Z. Y. *J. Chem. Soc. Dalton trans.* , **1997**, 1395.
- [44] Wu J. Z. , Li L. , Zeng T. X. , Ji L. N. *Polyhedron* , 1997, 16, 103.
- [45] Wu J. Z. , Yang G. , Chen S. , Ji L. N. , Zhou J. Y. , Xu Y. *Inorg. Chim. Acta* , **1998**, **283**, 17.
- [46] Wu J. Z. , Wang L. , Yang G. , Ji L. N. , Katsaros N. , Koutsodimou A. *Cryst. Res. Technol.* , **1996**, **7**, 857.
- [47] Xiong Y. , He X. F. , Zou X. H. , Wu J. Z. , Chen X. M. , Ji L. N. , Li R. H. , Zhou J. Y. , Yu K. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* , **1999**, 19.
- [48] Xiong Y. , Zou X. H. , Wu J. Z. , Ji L. N. , Li R. H. , Zhou J. Y. , Yu K. B. *Transit. Met. Chem.* , **1999**, **24**, 4.
- [49] Liu J. G. , Ye B. H. , Li H. , Zhen Q. X. , Ji L. N. , Fu Y. H. *J. Inorg. Biochem.* , **1999**, **76**, 265.
- [50] Zhen Q. X. , Ye B. H. , Zhang Q. L. , Liu J. G. , Ji L. N. , Wang L. *J. Inorg. Biochem.* , **1999**, **76**, 47.
- [51] ZHEN Qi Xiong(甄启雄), YE Bao Hui(叶保辉), LIU Jin Gang(刘劲刚), JI Liang Nian(计亮年), WANG Lei(王雷) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (Chem. J. Chinese Universities)* **1999**, **20**, 1661.
- [52] Liu J. G. , Ye B. H. , Li H. , Ji L. N. , Li R. H. , Zhou J. Y. *J. Inorg. Biochem.* , **1999**, **73**, 117.
- [53] Wang L. , Wu J. Z. , Yang G. , Zeng T. X. , Ji L. N. *Transit. Met. Chem.* , **1996**, **21**, 487.
- [54] LIU Jin Gang(刘劲刚), YE Bao Hui(叶保辉), JI Liang Nian(计亮年), TIAN Xuan(田暄), FU Yao Hong(傅瑶红) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (Chem. J. Chinese Universities)* , **1999**, **20**, 523.
- [55] Tuite E. , Lincoln P. , Norden B. *J. Am. Chem. Soc.* , **1997**, **119**, 239.
- [56] Hiort C. , Lincoln P. , Norden B. *J. Am. Chem. Soc.* , **1993**, **115**, 3448.
- [57] Streckas T. C. , Baker A. D. , Zaltsman L. Wang S. , *J. Coord. Chem.* , **1996**, **39**, 281.
- [58] Friedman A. E. , Chambron J. C. , Sauvage J. P. , Turro N. J. , Barton J. K. *J. Am. Chem. Soc.* , **1990**, **112**, 4960.
- [59] Jenkins Y. , Friedman A. E. , Turro N. J. , Barton J. K. *Biochemistry* , **1992**, **31**, 10809.
- [60] Turro C. , Bossmann S. H. , Jenkins Y. , Barton J. K. , Turro N. J. *J. Am. Chem. Soc.* , **1995**, **117**, 9026.
- [61] Jenkins Y. , Barton J. K. *J. Am. Chem. Soc.* , **1992**, **114**, 8736.
- [62] Liu J. G. , Ye B. H. , Chao H. , Zhen Q. X. , Ji L. N. *Chem. Lett.* , **1999**, **1085**.

Studies of Polypyridyl Ruthenium(II) Complexes as DNA Probes

LIU Jin Gang JI Liang Nian*

(Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275)

This review mainly concerns about the polypyridyl ruthenium(II) complexes as luminescent or structural probes for DNA. The following points: (1) the effects of the shape of the complexes, the intercalated ligand size and shape, and the ancillary ligands on the DNA-binding modes and binding strength, (2) DNA-binding enantioselectivity and different binding rates of the isomers to DNA, and (3) the nonradioactive nucleic acids probes and DNA molecular light switches are discussed, respectively.

Keywords: polypyridyl ruthenium(II) complexes DNA probes binding modes
binding enantioselectivity