

Komplex vegyületek a gyógyászatban

Complex Compounds in the Therapy

Combi-nații complexe în terapie

ifj. Dr. VÁRHELYI Csaba¹, Dr. URAY Zoltán², Dr. MAJDIK Kornélia¹, Dr. VÁRHELYI Csaba²

¹„Babeş-Bolyai“ Tudományegyetem, Kémia kar, Kolozsvár
²Erdélyi Múzeum Egyesület, Mat. és Term. Tud. szakosztály

ABSTRACT

Biomedical inorganic chemistry is an important new area of chemistry. It offers potential for the design of novel therapeutic and diagnostic agents and hence for the treatment and understanding of diseases which are currently intractable.

More over it is evident, that many organic compounds used in medicine do not have a purely organic mode of action, some are activated or biotransformed by metal ions, others have a direct or indirect effect on metal ion metabolism (e.g.: metalo-enzymes).

After a short historical review of the use of various metal-complexes, especially, with organic ligands for medicinal purposes, some problems of the biomedical chemistry of the 3 – 5 dⁿ transition metals were discussed (antimicrobial and antiviral agents, anti-inflammatory and anti-artritic compounds, neurological agents, insulin mimetics, some problems of the tumoral diseases).

ÖSSZEFOGLALÓ

Szerves ligandumokkal képzett vegyületek gyógyászati alkalmazására vonatkozó történelmi áttekintés után, főleg a 3 – 5 dⁿ átmeneti fémek biokémiai alkalmazásának néhány fontosabb kérdését tárgyalják: bakteriális és vírusos fertőzések elleni szerek, gyulladásgátló, reumaellenes készítmények, idegrendszeri betegségek gyógyászati problémái, komplex-vegyületek és a szervezet cukorháztartása, daganatos betegségek és a fémvegyületek.

A bioszervetlen kémia rohamos fejlődésére vonatkozó új gondolatok rövid ismertetése.

BEVEZETÉS

A különböző állati, növényi testrészek elégetésekor keletkező hamu kémiai analízise során kiderült, hogy a periódusos rendszer sok fémje fordul elő az élő szervezetekben. Mennyiségük nagyon különböző, néhány g/kg-tól a mg tört részéig.

Néhány fém relatív mennyiségét a felnőtt emberi testben az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat. Néhány fém koncentrációja a felnőtt emberi testben

Fém	Összmenyiség – 70 kg felnőtt (mg)	Vérben ($\mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-3}$)	Májban	Izmokban	Vesében
			Szárított anyag ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		
Na	100	1960	3000	2600 – 8000	10 000
K	140	1700	8500	16 000	8300
Mg	20	24	590	900	630
Ca	1000	61	100 – 360	140 – 700	400 – 820
Fe	4000	450	250 – 1400	180	170 – 710
Co	1,4	< 0,04	0,06 – 1,1	0,028 – 0,65	0,035 – 0,31
Ni	10	2 – 4	0,02 – 1,81	1 – 2	0,6 – 1,8
Cu	50 – 120	1000	30	10	16

Fém	Összmenyiség – 70 kg felnőt (mg)	Vérben ($\mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-3}$)	Májban	Izmokban	Vesében
			Szárított anyag ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)		
Zn	1400 – 3000	9000	240	240	200
Mo	9 – 10	0,001	1,3 – 5,81	0,018	0,9 – 3,11
V	15	< 0,0002	0,006	0,02	0,03
Cr	2	2 – 5	0,02 – 3,3	0,024 – 0,084	0,05 – 4,7
Mn	12 – 20	69	3,6 – 9,6	0,2 – 2,3	3,3

A legtöbb átmenetifém a szervezetben nyomelemnek tekinthető, mert csak nagyon kis mennyiségben található benne. Legnagyobb mennyiségben a vas fordul elő, s napjainkig talán ennek a különböző szerepét tanulmányozták a leggyakrabban, különösen a légzéssel, az élő állati szervezetek oxigén szükségletével kapcsolatban. Az alkáli- és alkáliföldfémek (Na, K, Mg, Ca) viszonylagos mennyisége a legnagyobb. Szerepüket mégis a legkevésbé vizsgálták, mert ezek nagyon gyenge komplexképzők, és nem is tanulmányozhatók a legtöbb spektroszkópiai módszerrel. Biokémiai szerepük jobb megértésére talán a rohamosan fejlődő NMR-spektroszkópia nyújt majd hathatósabb segítséget.

Sok 3d átmenetifém szerepel az enzimek, bizonyos szervek kialakulásában, fejlődésében. Egyes fémek, mint pl. a vanádium, króm, ón biológiai szerepére vonatkozólag még alig indultak meg kutatások.

Az utóbbi 40–50 évben rohamos fejlődésnek indul a bioszervetlen kémia. A kutatók rájönnek arra, hogy bizonyos szerves anyagok fémionok jelenlétében nagyobb hatást fejtenek ki egyes betegségek leküzdésében, mint azok nélkül. Így kerül sor, számos komplexvegyület kipróbálására különböző fertőző- és hiánybetegségek leküzdésére. Ezzel párhuzamosan az egyre finomabb és gyorsabb vizsgálati módszerekkel ma már több mikrobiológiai folyamat mechanizmusát is felderítették. A vizsgálatok bebizonyították, hogy e folyamatok sebességét katalizáló enzimek közül többnek a szerkezetét is sikerült megállapítani. Ma már több száz olyan enzimfajtát ismerünk, melynek összetételében valamilyen átmenetifém szerepel. Az ismert enzimek néhány fajtájának sikerült meghatározni több fizikai állandóját, pl. a pontos molekulatömegét is. Csak cinktartalmú enzimből, több mint 100 fajtát ismerünk. Ezek különböző biokémiai folyamatokat katalizálnak (oxidáz, reduktáz, dezamináz, stb.). A bioszervetlen kémiai gyógyászati eredményeket csoportosíthatjuk a különböző típusú gyógyítható betegségek, bakteriális és vírusos, nehezen gyógyítható fertőzések, gyulladások, daganatos folyamatok, fekélyek, idegrendszeri bajok, stb. alapján. Kémikusok számára talán áttekinthetőbb lenne a fémek alapján való osztályozás. Mivel egyes komplex vegyületeket többféle betegség leküzdésére is felhasználnak, maradunk meg inkább az előbbi rendszerezésnél.

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

A középkorban az alkímisták alig néhány fémet ismertek. Ezek bizonyos származékait (Hg, Sb, Bi, Cu, Fe) igyekeztek gyógyászati célokra is felhasználni, többnyire nagyon kevés sikerrel és sok-sok mérgezéssel (Jatrokémia kora).

Amerika felfedezése után a hasznos növények, a krumpli és a kukorica mellett a XVI. században átkerül Európába a szifilisz is. Csakhamar a déli országokban tömeges megbetegedéseket okoz. A nagy nápolyi járványok idején, főleg bizmut- higany- és jód-vegyületeket alkalmaznak a kór leküzdésére, kevés sikerrel. E gyógyszerek mérgező hatásuk folytán több bajt, mint hasznot okoztak. Használatuk azonban fennmarad a XX. század közepéig. A régebbi korok legismertebb fémje az arany volt, amely még ma is megőrizte gyógyászati hatását.

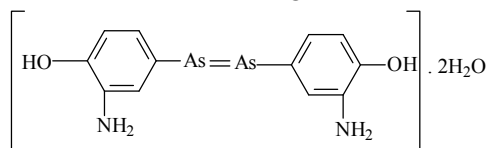
A vas felfedezése a vörös vértestekben adja az ötletet, hogy rozsdás vastárgyakat áztassanak jó rajnai borokban, s néhány heti állás után vérszegény betegekkel itassák azt. Talán megemlíthetjük itt, hogy nagyon régóta használatos a köznapi életben néhány fémsó: MgSO_4 (keserű só), mint hashajtó, NaHCO_3 gyomorsav túltengés ellen, BaSO_4 a gyomor és bélrendszer vizsgálatakor, Zn-, Sr-sók, CaF_2 a fogászatban, Al és Zr-sók izzadás gátló szerekben, Zn, Se, Sn-sókat bizonyos kozmetikai cikkekben, stb.

Nyilvánvalóvá válik, hogy a gyógyászatban használt szerves anyagok nem tisztán klasszikus szerves kémiai vegyfolyamatok során hatnak, gyakran bizonyos fémionok jelenlétében a biokémiai reakciók felgyorsulnak. Ide sorolhatjuk a fémtartalmú enzimeket is. E biokémiai jelenségek mechanizmusának felderítésében a tudományos kutatások még elég kevés eredményre vezettek [1-6].

1. BAKTERIÁLIS ÉS VÍRUSOS FERTŐZÉSEK ELLENI SZEREK

As

E betegségek felismerését nagyban megkönnyítik a különböző mikroszkopikus vizsgálatok. Ma már a komplexkémiai irodalomban számtalan olyan tanulmányra akadunk, melyekben az előállított vegyületek fizikai és kémiai vizsgálata mellett feltüntetik azok biológiai hatását is különböző baktérium- és vírus-fajtákkal szemben. Sokféle 3d- és 4d-átmeneti fémmel képezett komplex vegyületek leírásánál találkozunk ilyen biológiai kiegészítésekkel. Visszatérve az előbb említett vérbaj gyógyítására, 1908-ban *Erlich* és *Hata* bevezetik, a *szalvarzán*-t, egy hidroxil-amino-arszen származékot, ami igen hatásos szernek bizonyult:



Az arzéntartalmú vegyületek mérgező mellékhatását azonban nem sikerült kiküszöbölni. Mégis ez maradt használatban a II. világháború közepéig, a csodás hatású penicillin felfedezéséig (A. Flemming, 1943). Ennek ellenére az említett arzén származékot tekinthetjük a modern kemoterápia elindítójának.

Sb

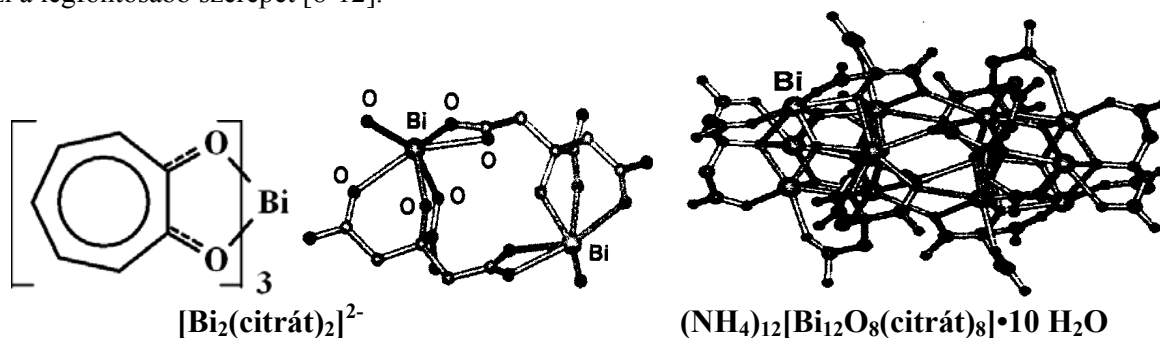
Gyógyászati célokra az antimon-vegyületeket már több évszázad óta alkalmazzák. A szénhidrát származékok, főleg a polioxi-karbonsavak, könnyen képeznek Sb(V)-komplexeket, melyeknek centrális része SbO_6^- . Ezek még nem tisztázott módon beépülnek az élő szervezetek védekező rendszerébe (bakteriofágok), s a fertőző baktériumokkal való kölcsönhatás során redukálódnak Sb(III)-származékokká. E folyamat során, a pH-tól függően ($\text{pH} < 6$) a bakteriofágok szabadabbá válnak, és a kórokozók elpusztulnak. E Sb vegyületeket a malária ellen is kipróbálták. E csoportba sorolhatjuk a borkősav Sb(V)-komplexét, „a hánytató borkövet”, amit már nagyon régóta alkalmaznak a házi orvosok gyomortisztítási célokra [7].

Bi

A bizmut-vegyületeket több mint két évszázada használják különböző gyomor- és bélbántalmak kezelésére. Ezek közé számítjuk a bikarbonátot, szalicilátot, valamint a kolloidális citrátot. Ezek mind Bi(III)-származékok. Bi(V)-vegyületeket nagyon nehezen állítunk elő, mert erős oxidálószer. A bizmut-vegyületek szerkezete jórészt ismeretlen és a fém koordinációs száma 4–10 között változik. Koordinációs kémiai szempontból a bizmut kevésbé jelentős fém, mert a nagyon stabil $6s^2$ elektronjai igen nehezen vagy egyáltalán nem lépnek kölcsönhatásba a sokféle ismert di- és polidentát ligandumokkal. Ezt tükrözi az a jelenség is, hogy e származékok könnyen hidrolizálnak állandó hidroxo- és oxo-komplexek keletkezése közben. A citromsavas komplexek $\text{pH} = 3,5 - 7,5$ tartományban állandóak.

A bizmut aktivitása a fekélyek esetén, a gennykeltő baktériumok (*Helicobacter pylori*) elpusztítását jelzi. A fent említett vegyületek nem kötődnek a rákos sejtekben a DNS-molekulára, s így e származékok nem alkalmazhatók rákgyógyászati célokra.

A bizmut biológiai aktivitására vonatkozólag jelenleg keveset mondhatunk. A Bi(III)-ion nem létesíthet eléggé állandó kötéseket O- és N-ligandumokkal, de legjobban kapcsolódik a S-tartalmú csoportokkal. Pl. a cisztein aminosavval, a Bi(III) hordozójával az emberi szervezetben a glutation-tripeptid: $\gamma\text{-L-Glu-L-Cis-Gly}$, végzi a legfontosabb szerepet [8-12].



1. ábra
Bi-komplexek.

Ag

A vízben oldódó egyszerű ezüst sókat (például: acetát, nitrát, szulfát) és néhány komplex vegyületét már régóta használják egyes fertőző betegségek elleni küzdelemben. Megemlíthetjük, hogy már a csecsemők szemébe is csepegtetnek 1%-os AgNO_3 oldatot, hogy megakadályozzák bizonyos szembetegségek kialakulását.

Az ezüst-komplexeket főleg külsőleg alkalmazzák kenőcsök vagy borogatás formájában, pl. komolyabb bőrfelületi égéseknél bakteriális és gombafertőzések megelőzésére. A klinikai gyakorlatban használt ezüst-komplexek közül megemlíthetjük az $[\text{Ag}(\text{depe})_2]\text{NO}_3$, (depe = $\text{Et}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$), $[\text{Ag}(\text{imid})_2]\text{NO}_3$ (imid = imidazol), valamint a szulfadiazin származékot, melyek egész sor bakteriális és gombafertőzés ellen alkalmazhatók [13].

MALÁRIA ÉS HIV ELLENES GYÓGYSZEREK

A malária az egyik legpusztítóbb népbetegség világszerte. 1990–1995-ös adatok szerint évente közel 250–300 millió ember fertőződik meg, és 2 millió gyermek pusztul el ebben a kórban. A malária elleni küzdelemre sokféle szerves anyagot (pl. kinolin-származékokat) és komplexvegyületeket többféle ligandummal (oxisavak, azometin-származékok, aminosavak) használnak ma is. Legfontosabb kórokozója a *Plasmodium falciparum*, amely nagyon ellenálló a legtöbb malária-ellenes gyógyszerrel szemben. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a kórokozó szaporodásához vasra van szükség. Ezért elbontja a vörös vérfestéket. A fém porfirin-gyűrűjét előbb polimerizálja, majd szétszakítja. Több Al(III), Ga(III) és Fe(III) poliaza-makrociklusos vegyületet is kipróbáltak e célra. Nagy fölöslegben azért próbálkoztak, mert a Fe(III) létszükséglet e veszélyes baktériumfajta szaporodásához. Sajnos, a szervezetbe bevitt vaskomplexek nem bizonyultak hatásosoknak [14, 15].

A másik eléggé elterjedt, jelenleg gyógyíthatatlan népbetegség, a HIV. Ez egy vírus által okozott fertőzés, amely ellen folyik a kemoterápiás kezelés, nemzetközi összefogással. Kipróbáltak e célra több tetra-azamakrociklusos Ni(II), Cu(II), Co(II), Zn(II)-komplexet. Ezek mellett kipróbáltak különböző azometin-származékokat is [16-18].

Egyes komplexek könnyen kötődnek a HIV-vírus részecskéken, és megsemmisítik azokat. E célra általában nagy reagens fölösleggel dolgoznak. A Zn-komplexek esetén megállapították, hogy ez a kemoterápia még nagyon sok kívánnivalót hagy maga után.

2. IZÜLETI GYULLADÁS-GÁTLÓ (ANTI-ARTRITISZ) SZEREK

Au

Biológiai szempontból az aranyvegyületek kémiai sajátosságai az Au(III)-ból és az Au(I)-ből vezethetők le. Előállításukra kiinduló anyagként főleg az arany-savat, $\text{H}[\text{Au}(\text{III})\text{Cl}_4]$, használják, mely már gyengébb redukáló-szerek hatására is Au(I)-á alakul át. Az AuCl_4^- és hidrolízis terméke, $[\text{AuCl}_3(\text{H}_2\text{O})]$, erősen savanyú oldatokat képeznek (pH: 0,5 – 0,8), többnyire túl erős oxidáló-szerek. Ezért biokémiai célokra csak ritkán használhatók.

Ami az Au(III)-vegyületeket illeti, ezek könnyen oxidálják a tiol (SH), diszulfid és metionin csoportokat a peptidekben és proteinekben, s így megváltoztatják azok biológiai szerepét. Ezen kívül savassá teszik a biológiai környezetet. Egyes Au(III)-származékok, mint pl. az $[\text{Au}(\text{en})_2]^{3+}$, (en: etiléndiamin), $[\text{Au}(\text{ciklám})]^{3+}$, szóba kerültek a rákgyógyászatban is. Citotoxicitásuk megegyezik a cisz-platinéval. Sőt az utóbbiakkal szemben, a rezisztens rákos sejteket is megtámadják. Hiányosságuk viszont az, hogy gyorsan hidrolizálódnak és redukálódnak Au(I)-á, ezért nagyon kicsi a hatásfokuk.

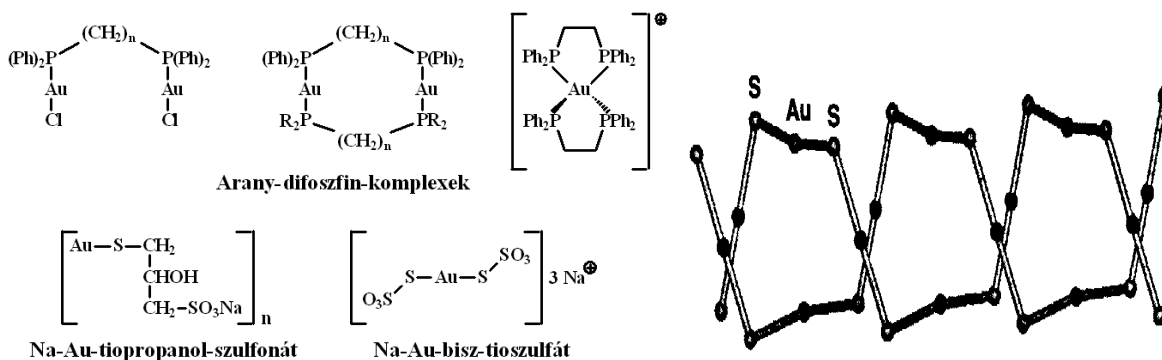
Biológiai szempontból legfontosabbak az Au(I)-vegyületek. Nemrég felfedezték, hogy könnyen lehet Au(I)–C kötéseket létesíteni. Az utóbbi évtizedekben előállítottak egy sor Au(I)–fémorganikus vegyületet. Rájöttek arra, hogy ezek közül jó néhány gyógyászati szempontból is felhasználható, különösen gyulladásgátló célokra. A klasszikus Au(I)-komplexek közül a NaAuS_2O_3 -ról már Koch Róbert, a TBC bacilusának felfedezője feltételezte, hogy e vegyület hatásos lenne a szifilisz és a tüdőbaj kezelésére. Később az auro-tioglikoizt krónikus reumatikus fájdalom enyhítésére használták injekció formájában. Más Au(I)-származékok e célra a NaAu(I)-tiomalonát (Myocrisine) NaAu(I)-tiopropanol-szulfát formájában (Allocrysine), valamint a tetraacetyl- β -D-tioglikoiz-trietil-foszfin (Auranofin). Az Au(I)-nek erős az affinitása a tiolok S-atomjához, de nagyon gyengén kötődik az O- és N-donor csoportokhoz.

Ha az Au(III) redukálására erősebb redukáló szereket használunk, akkor kolloid fém-arany oldatokat nyerhetünk. Ezeknek a színe különböző lehet: vörös, kék, ibolya. A szín az arany-részecskék nagyságától

függ. Érdekes megjegyezni, hogy e színes oldatokat a reneszánsz korban igen népszerű orvosságként használták ízületi bántalmak kezelésére. Abban az időben ezeket a színes oldatokat iható aranynak, „aurum potabile“-nek nevezték. A kolloid aranyoldatok színét lehet változtatni a $\text{Na}[\text{Au}(\text{III})\text{Cl}_4]$ redukciója kísérleti körülményeinek változtatásával (különböző redukáló-szerek, pH, oldószer-összetétel, hőmérséklet, stb.).

Érdekes, hogy az arany-kolloidok és $\text{Au}(\text{I})$ -vegyületek ma is használatosak a fent említett célra. Megfigyelték, hogy hosszan tartó kezelések során a fém-arany mennyisége a szervezetben 5–10 g-ra is megnövekedhet, és a kezelés megszűnte után is megmarad a szervezetben. Az $\text{Au}(\text{III})$ redukálására nagyon régóta alkalmaznak citromsavat [19-23].

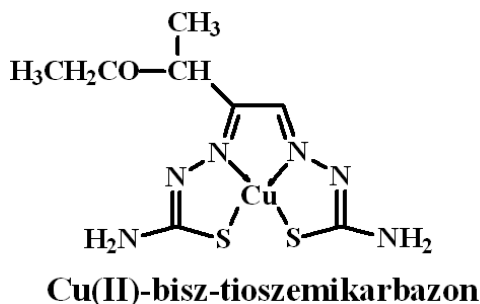
A 2-es ábrán néhány arany-komplexet tüntettünk fel.



2. ábra
Au-komplexek.

Cu

A réz alkalmazására a gyógyászatban az a megfigyelés hívta fel a figyelmet, hogy a réz-karkötők, rézcattok huzamosabb ideig való viselése elüzi a reumatikus fájdalmakat. *Hangartner*, a finnek rézbányászainak tanítója, 1939-ben feljegyezte, hogy tanítványai között egyetlen reumás beteg sem található. Később vizsgálni kezdték a reumás betegek vérében a réztartalmat, s rájöttek arra, hogy a réz bevitel a szervezetbe kedvező hatással van a gyógyulási folyamatokra. Erre a célra különböző aromás szubsztituált karbonsavak és szulfonsavak $\text{Cu}(\text{II})$ -sóit használták. Egyúttal azt is tapasztalták, hogy a réz-sók a gyulladási folyamatokat általában gátolják. Sokféle fekély gyógyítására is próbálkoztak ilyen származékokkal. Megfigyelték viszont, hogy a $\text{Cu}(\text{II})$ -sók izgatják a gyomor- és bélszöveteket. A réz-komplexeknek elég tekintélyes redox-kémiaja fejlődött ki. Ezt igazolják a polarográfiás vizsgálatok is. Az azometinek (különböző szalicilsav-származékok, egyes oximok, tioszemi-karbazonok, stb.) rézvegyületei alkalmasak egyes leukémia-féleségeknél a rákos sejtek elpusztítására. Ezeket az eredményeket egérkísérleteknél észlelték. Ezen kívül az azometinek rézvegyületei alkalmasak bizonyos maláriás betegségek gyógyítására is [24-29].



3. ábra
Cu-komplex

Co

A kobalt(II)- és -(III)-komplexeknek igen fontos szerepük volt az egész komplexkémia fejlődésében az utóbbi 150–200 év folyamán. Gyógyászati szempontból a B₁₂ vitaminnak van jelentősége, főleg a vészes vérszegénység kezelésében. Szerkezetét *Dorothy Hodgins*, angol kutató állapította meg röntgen-vizsgálatok alapján. Egy vonatszerelvény rakterületének megfelelő marhamájából sikerült kb. 0,5–1 grammot e célra előállítani. Schrauzer és munkatársai rájöttek arra, hogy e szerkezetben C–Co^{III}–N₄ atomcsoport fordul elő, épp úgy, mint ahogy egy sor alkil-Co^{III}-dioximin komplexben: R–Co(DioxH)₂X. E hasonlóság lehetővé tette, hogy egy sor olyan biokémiai folyamat kinetikáját és mechanizmusát tanulmányozzák, melyekben a B₁₂ vegyület is részt vesz. Az említett leukémia mellett, például a rákgyógyászatban is bizonyos szerepet tulajdonítanak ezeknek, ugyanis a C–Co-kötés könnyen felhasad, és a keletkező R•-szabadgyökök pusztítják a rákos sejteket [30-33].

3. AZ ÉLŐ SZERVEZETEK CUKORHÁZTARTÁSA ÉS A KOMPLEX VEGYÜLETEK

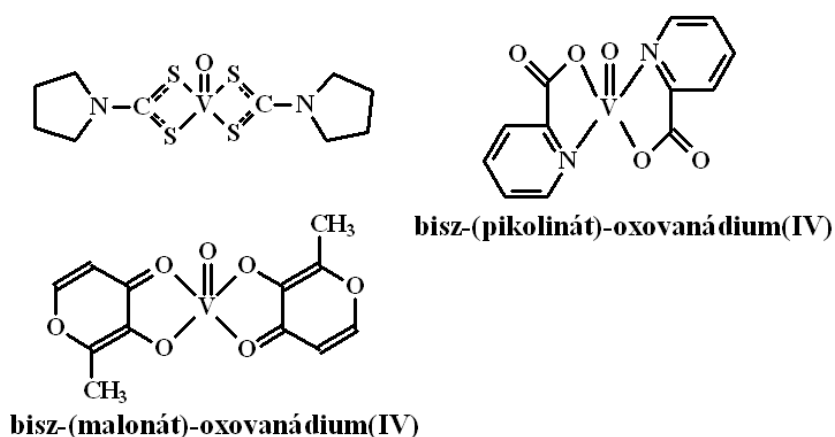
Az állati és emberi szervezetek glükózsztintjét a különböző szervekben, vérben, testnedvekben, az inzulin szabályozza. Ez elősegíti a glükóz felvételét, oxidációját, a glükogén szintézisét az izmokban. Manapság is ez a vegyület az egyedüli gyógyszere a világszerte nagyon elterjedt cukorbetegségnek. *Banting* és *Best* különítette el először az inzulint a hasnyálmirigyből (Nobel-díj 1922-ben). Inzulin hiányában a betegek elpusztulnának, és ezért állandó, kellemetlen inzulin-injekciós kezelésre szorulnak.

V

Az 1980-as években felfedezték, hogy egyes vanádium vegyületek: NaVO₃, VOSO₄, stb., utánozzák az inzulin biokémiai hatását, a cukorszint szabályozását. E jelenséget laboratóriumi körülmények között egereken tanulmányozták. Emberi használatra azonban nem ajánlották az egyszerű vanádium vegyületeket, mérgező hatásuk miatt. További kísérletek azt igazolták, hogy a szerves vanádium komplexek és vanádium fémorganikus vegyületek kevésbé mérgezőek, sőt, hatásosabbak a cukorbeteg elleni küzdelemben.

Amint ismeretes, e fém származékai közül a V(II) nagyon erős redukálószer drasztikusabb körülmények között, ezért alkalmatlan a biológiai kísérletekre. Vizsgálati célokra a V(V) és V(IV)-vegyületek a legalkalmasabbak. Hogy miért éppen a V₅/V₄ rendszer biztosíthatja a cukorháztartás aránylag jó működését egyes állatfajok esetén, arra még egyelőre nincs felelet. Megjegyzendő, hogy a vanádium az élő szervezetben, a vesében és a csontokban halmozódik fel. E kísérletek fontosságát jelzi az a tény, hogy az utóbbi években nagyon felülműlt a vanádium-vegyületek kutatásával foglalkozó tanulmányok száma [34-40].

Az utóbbi időben kipróbáltak egy sor Cr(III)-komplexet is N-heterociklusos ligandumokkal és oligopeptidekkel az előbb említett problémával kapcsolatban [41-44], sajnos nagyon kevés eredménnyel. Jelenleg a vanádium-vegyületekkel csak állat-kísérleteket végeztek. Klinikai kipróbálásukra mindeddig nem került sor.



4. ábra
Vanádium-komplexek

4. IDEGRENSZERI BÁNTALMAK

Li

Felmerül a kérdés, hogyan is állnak a kutatási eredmények az idegrendszeri biokémiai folyamatok, betegségek terén. A legkiválóbb biológusok, biokémikusok szerint nagy-nagy sötétség uralkodik e téren. Kémikus szemmel nézve manapság talán a lítium-sókról mondhatunk némi biztató adatot. A lítium ionsugara (Li^+) a legkisebb. Erős polarizáló hatása miatt igen jelentős a hidratált ion sugara: $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$. Gyenge komplexképző sajátosságai miatt hamar szétterjed az élő szervezetekben. Könnyen áthatol a sejtfalakon, és eljut az agysejtekbe is. Egyes vélemények szerint Li^+ -ionok jelenlétében csökken az agyban, szeszes italok, egyes kábítószer (kokain, indiai vadkender) bótító hatása.

Megfigyelték, hogy a lítium-vegyületek, mint pl. a Li_2CO_3 , Li-citrát, -ureát, jól használhatók depressziós lelki-betegségek tüneteinek enyhítésére (dühöngő örültek lecsillapítására, öngyilkossági kísérletek megakadályozására). Ügyelni kell azonban arra, hogy a lítiumsók túladagolása megzavarhatja a Na^+/K^+ egyensúlyt szervezetünkben. Az agyban is lejátszódnak glikolízist több enzimek is szabályozza. A lítium, egyes kutatók szerint, részt vesz ezekben a folyamatokban. Hatással van a pajzsmirigyre, valamint a csontrendszerre is, mert egyes kémiai sajátosságai emlékeztetnek a Mg-ra és a Ca-ra is [45-48].

5. DAGANATOS BETEGSÉGEK NÉHÁNY PROBLÉMÁJA

Manapság a komplex vegyületek legfontosabb gyógyászati felhasználása a daganatos betegségek kemoterápiás kezelése terén van. Erre a célra felhasználnak néhány főcsoportbeli fémszármazékot a periódusos rendszer (III.a, IV.a, V.a) oszlopából. Ezeknél sokkal fontosabbak azonban a III.b–XII.b oszlopokban található d-átmenetifémek komplex vegyületei. Ezek közül nagyon sokat kipróbáltak már legalább laboratóriumi körülmények között. Évente jónéhány termék bekerül a rák kemoterápiás listájára. E fémszármazékok közül főleg a platina-származékokat kell kiemelnünk. A platina komplexek rákgyógyászati irodalma ma már több ezer tanulmányra terjed ki. E fém mellett a változó vegyértékű kísérő elmeit: Rh, Os, Ru-származékait is vizsgálják az említett cél érdekében. Ami a komplex vegyületeket illeti, különböző metalloceéneket, azometineket, halogeno-komplexeket és más, vízben viszonylag jól oldódó vegyületeket alkalmaznak. A hihetetlenül gyorsan fejlődő biokémiai vizsgálatok lassan elvezetnek az egészséges és a rákos sejtek biokémiai folyamatainak mechanizmusának tisztázásához.

A daganatos betegségek kemoterápiájával egy következő dolgozatban foglalkozunk.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az eddigi biokémiai vizsgálatok során kiderült, hogy a szerves kémia egyre nagyobb szerepet fog játszani a medicinában. A fém-komplexek elég nagy számban specifikus biológiai aktivitást fejthetnek ki. Lehetségessé vált, hogy a fém-komplexek redox és ligandum cserereakcióit tanulmányozhassuk fiziológiai körülmények között. Nyilvánvalóvá válik, hogy a biológiai aktivitást a fém és a ligandum együttesen fejti ki, és nem egyedül a fém. Elég sok időnek kell elteltéig, ameddig a szerves farmakológia nagyobb sikereket érhet el. Azért van már néhány biztató példa. A fém-komplexek biokémiai hatásmechanizmusának tanulmányozása nemcsak arra szolgál, hogy a fémek kémiai gazdagítsuk, hanem arra is, hogy a biokémikusok mélyebben hatoljanak be az alapvető biológiai folyamatok megértésébe. Sokkal több biológiai kísérletnek kell alávetni a szóba jöhető komplex vegyületeket, mert a biológiai körülmények egészen mások, mint a kémiai laboratóriumi munka. A biológusok szerint a kémiai úton szintetizált kémiai komplexek már nem ugyanazok az élő szervezetben, midőn behatolnak a sejtekbe. Szép és izgalmas feladat a kölcsönös együttműködés a biológusok, orvosok és kémikusok között ebben a problémakörben.

IRODALOM

- [1] Siegel H: "*Metallons in Biological Systems*" Ed. Dekker, new York, 1979-1983, Vol. 1-16
- [2] Bertini J., Messori L., Viezzoli M. S., *Coord. Chem. Rev.*, 1992, **120**, 163
- [3] Williams R. J. P., *Coord. Chem. Rev.*, 1990, **100**, 573
- [4] Hall M. D., Hambley T. W., *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **232**, 49
- [5] Guo Z., Sadler P. J., *Adv. In Inorg. Chem.*, 2000, **49**, 183
- [6] Balázs L.: "*A kémia története*", Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, I. Kötet, 1966
- [7] Cantos G., Barbuieri C. L., Iacomini M., Gorin P.A., Travassos L. A., *Biochem., J.*, 1993, **289**, 155
- [8] Sun H., Li H., Sadler P. J., *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **185/186**, 689
- [9] Sadler P. J., Sun H., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 1395
- [10] Sadler P. J., Sun H., Li H., *Chem. Eur. J.*, 1996, **2**, 1701
- [11] Li H., Sadler P. J., Sun H., *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 9483
- [12] Diemer R., Dittes U., Nuber B., Seifried V., Opferkuch W., Keppler B. K., *Metal Based Drugs*, 1995, **2**, 271
- [13] Hollinger M. A., *Crit. Rev. Toxicol.*, 1996, **26**, 255
- [14] Golenser J., Tsafack A., Amichai Y., Libman J., Shanzer A., Cabantchick Z. I., *Antimicrob. Agent, Chemoter.*, 1995, **39**, 61
- [15] Albrechtgaty A. M., Libman J., Shanzer A., *Pure Appl. Chem.*, 1996, **68**, 1243
- [16] Inouye Y., Kanamor T., Yoshida T., Bu X., Shinoya M., Koike T., Kimura E., *Biol. Pharmacol Bull.*, 1996, **19**, 456
- [17] Nation D. A., Reibenspies J., Maitell A. E., *Inorg. Chem.*, 1966, **35**, 4597
- [18] Koike T., Inoue M., Kimura E., Shiro M., *J. Am. Soc.*, 1996, **118**, 3091
- [19] Sadler P. J., *Struct. Bond (Berlin)*, 1976, **29**, 171
- [20] Shaw G. F., *Inorg. Perspect Biol. Med.*, 1979, **2**, 287
- [21] Brown D. H., Smith W. E., *Chem. Soc. Rev.*, 1980, **9**, 217
- [22] Dash K. C., Schidbauer H.: "*Gold Complexes as Metallo-Drugs*", Vol. **14**, 179
- [23] Calamai P., Carotti S., Guerri A., Messori L., Mini E., Orioli P., Speroni G. P., *J. Inorg. Biochem.*, 1997, **66**, 103, idem *Anti-Cancer Drug Design*, 1998, **281**, 90
- [24] Noiagu J. O., : "*Copper in the Environment*", Part. I., *Helth Effects*, Ed. J. Willey, New York, 1979, p. 83
- [25] Petering H. G., Buskirk H. H., Crim J. A., *Cancer Res.*, 1967, **27**, 1115
- [26] Singh N. K., Singh N., Sodhi A., Shirvastava A., *Bioorg. Med. Chem*, 1997, **5**, 245
- [27] Ainscough E. W., Brodie A. M., Dobbs A. J., Ranford J. D., Waters J. M., *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **267**, 27
- [28] Shechter Y., Karlsh S. J. D., *Nature*, 1980, **286**, 556
- [29] Dubyak G. R., Kleinzeller A., *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 5306
- [30] Pratt M: "*Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂*" Academic Press, New York, 1971
- [31] Dolphin O. D.: "*B₁₂*", vol. I, II, Ed. J. Wiley, New York, 1982
- [32] Sioebert J. W., Schrauzer G. N., *J. Am. Soc.*, 1970, **92**, 1421
- [33] Schrauzer G. N., Lee L. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1621
- [34] Butler A., Carrano C. J., *Coord. Chem. Rev.*, 1991, **109**, 61
- [35] Wevez R., Kustin K., *Adv. In Inorg. Chem.*, 1990, 35, 81
- [36] Heyliger C. E., Tahiliani A. G. , McNeil J. H., *Science*, 1985, **227**, 1474
- [37] Shaver A., Ng J. B., Hall D. A., Sov Lum B., Posner P. J., *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 3109
- [38] McNeil J. H., Yuen V. G., Hoveyada H. R., Orvig C., *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 1489
- [39] Yuen V. G., Orvig C., McNeil J. H., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1995, **73**, 55
- [40] Sun Y., James B. R., Rettig S. J., Orvig C., *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 1667
- [41] Evans G. W., Pouchnik D. J., *J Inorg. Biochem.*, 1993, **49**, 177
- [42] Kingry K. F., Royer A. C., Vincent J. B., *J Inorg. Biochem.*, 1996, **72**, 79
- [43] Davis C. M., Vincent J. B., *Biochemistry*, 1997, **36**, 4382
- [44] Antryshkina A. S., Porai-Koshits M. A., Arkhangelskii I V., Diallo I N., *Zh. Neorg. Khim.*, 1987, **32**, 2928
- [45] Birch N J., Phillips J. D., *Adv. In Inorg. Chem.*, 1991, **36**, 49
- [46] Sadler P. J., *Adv. in Inorg. Chem.*, 1991, **36**, 1
- [47] Hoffman F. A., Pizzo P. A.: "*Modern Lithium Therapy in Depression and Mania*", Ed. F.N Jonson, IRL Press, Oxford, 1987
- [48] Birch N. J.: "*Lithium. Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*", IRL Press, Oxford, 1988