

ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΙΟΝΤΑ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ –ΒΙΟΑΝΟΡΓΑΝΗ ΧΗΜΕΙΑ

-

-

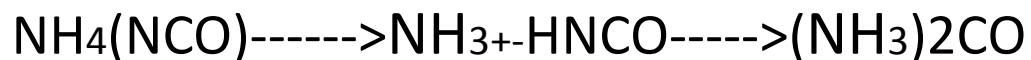
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΧΑΤΖΗΛΙΑΔΗ

ΟΜΟΤΙΜΟΥ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ-ΓΕΝΙΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρχή της συγχρονης χημείας τοποθετείται στα τέλη του 18^{ου} αιώνα,όταν ο Dalton διατύπωσε και καθιέρωσε την ατομική θεωρία και την ύπαρξη των αδιαιρέτων ατόμων.Η φιλοσοφική ιδέα των ατόμων των Αρχαίων Ελλήνων φιλοσόφων Λεύκιπυ και Δημόκριτου ξαναγεννήθηκε έτσι,αλλά τη φορά αυτή στηριζόταν στην ανακάλυψη των λεγομένων βασικών ή θεμελιωδών νόμων της χημείας,που ανακαλύφθηκαν την ίδια περίπου εποχή.Στα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ο Lavoisier,πατέρας της σύγχρονης χημείας,ανακάλυψε το νόμο της αφθαρσίας της ύλης και ακολούθησαν ο νόμος των σταθερών λόγων(Proust),ο νόμος των απλών πολ/σίων(Dalton),ο νόμος των ισοδυνάμων βαρών(Richter),ο νόμος των αερίων όγκων(Gay Lussac)και άλλοι ακόμη,που έδωσαν ισχυρές ενδείξεις ότι η ύλη αποτελείται από άτομα.Η μοντέρνα άρα χημεία οικοδομήθηκε στην ύπαρξη των ατόμων,στην ατομική θεωρία,που ήταν όμως ήδη γνωστή από τον 5^ο αιώνα προ Χριστού,αν και σαν φιλοσοφική μόνο ιδέα.

Γρήγορα έγινε αντιληπτό,ότι θα ήταν προτιμότερο να χωριστεί η χημεία σε Οργανική και Ανόργανη.Η Οργανική χημεία ήταν η χημεία των ενώσεων που συνδέονται με κάποιο τρόπο με τους ζωντανούς οργανισμούς,ενώ η Ανόργανη χημεία ήταν εκείνη που είχε σαν αντικείμενο τη μελέτη της άψυχης ύλης.Αν και οι δύο τύποι ενώσεων Οργανικών και Ανοργάνων,ακολουθούν τους βασικούς νόμους της χημείας ,πιστευόταν για πολλά χρόνια ότι η σύνθεση των Οργανικών ενώσεων δεν μπορούσε να επιτευχθεί στο εργαστήριο,εξ αιτίας της έλλειψης σ'αυτό μιας μυστικής δύναμης που την ονόμασαν «ζωϊκή δύναμη»,που βρίσκεται μόνο στους έμβιους οργανισμούς.Αυτή η υπόθεση αποδείχτηκε σύντομα ότι ήταν μύθος,όταν ο Γερμανός χημικός Wohler,το 1828 συνέθεσε ουρία (ένωση των εμβίων όντων)από ισοκυανικό αμμώνιο (ανόργανη ένωση),με απλή θέρμανση υδατικού διαλύματος του τελευταίου στο εργαστήριο.



Με την ανακάλυψη του μύθου της «ζωϊκής δύναμης», Η Οργανική χημεία αρχισε να αναπτύσσεται πολύ γρήγορα, με την ανακάλυψη όλο και περισσότερων ενώσεων και τη σύνθεση πολλών από αυτών στο εργαστήριο με ταυτόχρονη διευκρίνιση και της δομής τους. Σήμερα η διαίρεση των ενώσεων σε Οργανικές και Ανόργανες στηρίζεται σ' ένα μόνο στοιχείο που περιέχουν. Έτσι οι οργανικές ενώσεις είναι εκείνες που περιέχουν το στοιχείο του άνθρακα, εκτός από το διοξείδιο και το μονοξείδιο του άνθρακα C, ενώ η Ανόργανη χημεία ασχολείται με τη μελέτη των ενώσεων όλων των άλλων στοιχείων μαζί. Υπάρχουν 92 στοιχεία στη φύση και από το γεγονός αυτό φαίνεται η μεγάλη ικανότητα του ΑΝΘΡΑΚΑ να δημιουργεί τεράστιο αριθμό ενώσεων. Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, ο αριθμός των οργανικών ενώσεων, ήταν περίπου 1000000, ενώ στο τέλος του ίδιου αιώνα ο αριθμός τους ξεπερνούσε τα 10000000.

Πολλές από τις οργανικές που έχουν συντεθεί στο εργαστήριο κι έχουν χαρακτηριστεί,έμφανίζουν Βιολογική Σπουδαιότητα,όπως αμινοξέα,πεπτίδια,νουκλεϊνικά οξέα και πολλές άλλες.Αυτές οι ενώσεις αποτέλεσαν την αρχή της ανάπτυξης του νεώτερου κλάδου της Βιοχημείας,αποκλειστικά στηριζόμενης και παραγόμενης από την Οργανική Χημεία.Σαν τέτοια,η Βιοχημεία υπήρξε η Χημεία των Οργανικών ενώσεων που σχετίζονταν με τη ζωή(βίος).Σε μικρό χρονικό διάστημα,ανακαλύφθηκαν πολλές χημικές πορείες που γίνονται μέσα στο ανθρώπινο σώμα,όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός των ενώσεων που περιέχονται στα τρόφιμα,ο μεταβολισμός ενώσεων που σχετίζονται με διάφορες ασθένειες,η ανακάλυψη χημικών αντιδράσεων σχετιζόμενων με τα ένζυμα,τις Βιταμίνες κτλ. Παράλληλα με το ρόλο των οργανικών ενώσεων στο ανθρώπινο σώμα,η ύπαρξη σ'αυτό και μεταλλικών ιόντων ήταν ήδη γνωστή από πολλών ετών.Μέταλλα όπως το Νάτριο,Ασβέστιο,Σίδηρος κτλ,ήταν γνωστό ότι δεσμεύονταν και χρησιμοποιούνταν από το ανθρώπινο σώμα.Για πολλά όμως επίσης χρόνια,ήταν άγνωστος ο ρόλος τους στη συνολική λειτουργία των ζωντανών οργανισμών.

Αργότερα ανακαλύφθηκαν αρκετά ιχνοστοιχεία στο ανθρώπινο σώμα, χωρίς όμως να είναι γνωστός ο ρόλος τους στη ζωή για πολλά επίσης χρόνια. Ο ρόλος τους αυτός άρχισε να μελετάται πριν περίπου 50 χρόνια και δημιούργησε έτσι ένα νέο κλάδο Χημείας, τον ονομαζόμενο Ανόργανη Βιοχημεία ή Βιοανόργανη Χημεία ή και Βιολογική Ανόργανη Χημεία. Οι ονομασίες αυτές φαίνεται κατ'αρχάς να γεφυρώνουν τους αντιτιθέμενους όρους της Βιοχημείας και της Ανόργανης Χημείας. Αυτό όμως που έχει σημασία είναι το γεγονός ότι τόσο οι Οργανικές, όσο και οι Ανόργανες ενώσεις και τα στοιχεία τους είναι απαραίτητα στη ζωή μια και είναι τμήματα του οικοσυστήματος μας.

Στην επόμενη διαφάνεια φαίνονται τα απαραίτητα στοιχεία στη ζωή.

Το πιο κάτω τμήμα του περιοδικού πίνακα εμφανίζει τα στοιχεία που είναι απαραίτητα στη ζωή:

Fig. 1. The distribution of elements essential for life in the periodic table.

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIII	VIII	VIII	IB	IIB	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIA	0
(H)																	He
Li	Be											[B]	(C)	(N)	(O)	[F]	Ne
(Na)	(Mg)											Al	[Si]	(P)	(S)	(Cl)	Ar
(K)	(Ca)	Sc	Ti	[V]	[Cr]	[Mn]	[Fe]	[Co]	[Ni]	[Cu]	[Zn]	Ga	Ge	[As]	[Se]	[Br]	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	[Mo]	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	[Sn]	Sb	Te	[I]	Xe
Cs	Ba	Ln	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U												

 Bulk biological elements

 Trace elements believed to be essential for plants or animals

 Possibly essential trace elements

Οι ζωντανοί οργανισμοί επέλεξαν στοιχεία μεταξύ των πιο κοινών για χρήση κατά τη λειτουργία τους. Για παράδειγμα χρησιμοποιούν χαλκό αλλά όχι άργυρο ή χρυσό σαν απαραίτητα στοιχεία κτλ.

Ο ρόλος των μεταλλικών ιόντων στους ζωντανούς οργανισμούς

Απαραίτητα για τη ζωή ιχνοστοιχεία μπορεί να δρουν κατά διαφορετικούς τρόπους στους ζωντανούς οργανισμούς.

1. Η απλούστερη λειτουργία των μεταλλικών ιόντων είναι η δράση τους σαν ηλεκτροστατικών παραγόντων, έλκοντας μόρια αρνητικά φορτισμένα, όπως οι πρωτεΐνες. Με τον τρόπο αυτό, τα μέταλλα γεφυρώνουν δύο διαφορετικά τμήματα του ιδίου μορίου ή δύο διαφορετικών μορίων. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ο σχηματισμός μακρομορίων, όπως ακριβώς συμβαίνει στα ανθρώπινα οστά και τους μυς.

2.Στα μεταλλοένζυμα,ένα μέταλλο συνδέεται με ισχυρούς δεσμούς με το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου(μια ομάδα αμινοξέων)ώστε'να πλησιάζει έτσι την πρωτεΐνη του ενζύμου και να προκαλεί έτσι χημικές μεταβολές.Σε τέτοιες περιπτώσεις η παρουσία του μετάλλου είναι απόλυτα αναγκαία για τη λειτουργία του ενζύμου,αφού το μέταλλο δρα
σανσυνένζυμο.

3.Τα μέταλλα μεταπτώσεως εμφανίζουν πολλαπλές οξειδωτικές καταστάσεις όπως ο χαλκός,το κοβάλτιο,το βανάδιο το μαγγάνιο,το μολυβδένιο κτλ.,κι έτσι μπορούν να μετέχουν σε πληθώρα οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων στον οργανισμό.

4.Τα μέταλλα των αλκαλίων όπως τα νάτριο και κάλιο ρυθμίζουν τις τιμές της οσμωτικής πίεσης μέσα κι έξω από το κύτταρο και δημιουργούν διαφορές στην ενέργεια δυναμικού που είναι ικανή να μετατραπεί σε χρήσιμο έργο.

Συμπερασματικά τα μεταλλικά ιόντα είναι απαραίτητα είτε σε ίχνη είτε σε μεγαλύτερα ποσά για την κανονική λειτουργία των ζωντανών οργανισμών.Μεγάλη ποικιλία βιοχημικών αντιδράσεων που γίνονται στους ζωντανούς οργανισμούς,συντελούνται τελικά με τη βοήθεια μεταλλικών ιόντων.

Οι ποσότητες των απαραίτητων στοιχείων στους ζωντανούς οργανισμούς είναι πολύ σημαντικές για την κανονική λειτουργία των τελευταίων.Ποσότητες χαμηλότερες ή υψηλότερες από τις κανονικές οδηγούν σε δηλητηριώδη αποτελέσματα ,με επηρεασμό του μεταβολισμού και ασθένειες που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο του οργανισμού.Τέτοια στοιχεία δίνονται για μερικά χημικά στοιχεία στον Πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 18.1 Λειτουργία και τοξικότητες των στοιχείων στα βιολογικά συστήματα

Ατομ ικός αριθ μός	Στοιχείο	Βιολογικές λειτουργίες	Τοξικότητα ¹
1	Υδρογόνο	Μοριακό υδρογόνο μεταβολίζεται από μερικά βακτηρίδια	
2	Ήλιο	Καμιά γνωστή	
3	Λίθιο	Καμιά γνωστή	Ελαφρά τοξικό
4	Βηρύλλιο	Καμιά γνωστή	Πολύ τοξικό
5	Βόριο	Άγνωστες, αλλά είναι απαραίτητο για τα πράσινα φύκια και ανώτερα φυτά.	Μέτρια τοξικό στα φυτά ελαφρά τοξικό στα θηλαστικά.
6	Άνθρακας	Σύνθεση όλων των οργανικών μορίων και των βιογενετικών ανθρακικών.	Το μονοξίδιο του άνθρακα είναι ελαφρά τοξικό στα φυτά και πολύ τοξικό στα θηλαστικά Το CN ⁻ είναι πολύ τοξικό για όλους τους οργανισμούς.
7	Άζωτο	Σύνθεση των πρωτεϊνών, νουκλεονικών οξέων, κλπ. Οι μετατροπές στον κύκλο του αζώτου (οργανικό άζωτο → NH ₃ → NO ₂ ⁻ → NO ₃ ⁻ → N ₂ → οργανικό άζωτο) είναι σημαντικές δραστηριότητες ορισμένων	Η αμμωνία είναι τοξική σε υψηλές συγκεντρώσεις.

- | | | |
|----|----------|---|
| 8 | Οξυγόνο | Στοιχείο του νερού και των περισσότερων Προξενεί σπασμούς σε υψηλές συγκεντρώσεις, πολύ οργανικών μορίων στα βιολογικά συστήματα τοξικό ως όξον, σουπεροξειδίο, υπεροξειδίο και είναι απαραίτητο για την αναπνοή των υδροξυλικές ρίζες. ⁴ περισσότερων οργανισμών. |
| 9 | Φθόριο | Απαραίτητο στοιχείο, 2,5 ppm απαιτούνται Μέτρια τοξικό μπορεί να χρωματίσει τα δόντια. στο διαιτολόγιο για ιδανική ανάπτυξη. Ενδυναμώνει τα δόντια στα θηλαστικά και χρησιμοποιείται ως CaF_2 σε μερικά μαλάκια. |
| 10 | Νέο | Καμιά γνωστή |
| 11 | Νάτριο | Απαραίτητο για τη λειτουργία των νευρών Σχετικά ακίνδυνο αν δεν είναι σε μεγάλες ποσότητες. στα ζώα. Κύριο συστατικό του πλάσματος του Συσχετίζεται με μερικές μορφές υπέρτασης. αίματος. Ενεργοποιεί μερικά ένζυμα. |
| 12 | Μαγνήσιο | Απαραίτητο για όλους τους οργανισμούς βρίσκεται σε όλες τις χλωροφύλλες, έχει διάφορες ηλεκτροχημικές λειτουργίες και ενεργοποιεί ποικίλα ένζυμα. |
| 13 | Αργίλιο | Μπορεί να ενεργοποιήσει την σουνικινική Μέτρια τοξικό στα πιο πολλά φυτά, λίγο στα θηλαστικά αφυδρογόνωση και την δ-αμινολεβονιλική πιστεύεται ότι έχει ⁷ σχέση με την αιτιολογία της υδρογόνωση. Η τελευταία λαμβάνει μέρος ασθένειας Alzheimer ⁶ στη σύνθεση της πορφυρίνης. |
| 14 | Πυρίτιο | Απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη και το σχηματισμό του σκελετού στα κοτόπουλα και αλάτων και διοξειδίου του πυριτίου ερεθίζουν τους τους αρουραίους ⁸ , πιθανώς σημαντικό και πνεύμονες των θηλαστικών. για τα ανώτερα φυτά, χρησιμοποιείται για το σχηματισμό του διοξειδίου του πυριτίου για δομικούς λόγους των διατόμων, μερικών πρωτοζώων, μερικών σφουγγαριών, πεταλίδων και μιας οικογένειας φυτών. Όχι χημικά τοξικό, αλλά μεγάλες ποσότητες πυριτικών |
| 15 | Φώσφορος | Απαραίτητο συστατικό των: DNA, RNA, Οι ανόργανες φωσφίνες είναι σχετικά αβλαβείς τα P_4 κόκκαλα, ζώα, μερικά όστρακα, και PH_3 είναι πολύ τοξικά για τα θηλαστικά και τα φωσφορολιπίδια των μεμβρανών, ADP, ATP ψάρια. Φωσφορικοί εστέρες χρησιμοποιούνται σαν και μεταβολικών ενδιάμεσων. εντομοκτόνα (διπλπτήσια των νεύρων) |

- 3 Βανάδιο Απαραίτητο για τα θαλασσινά ασκίδια, τα οποία το συγκεντρώνουν σε συγκέντρωση 10⁶ φορές μεγαλύτερη από αυτή του θαλάσσιου νερού. Σημαντικό για τα κοτόπουλα και τους αρουραίους. Έλλειψη του μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη, την κανονική αναπαραγωγή, την κανονική ανάπτυξη των δοντιών και το μεταβολισμό των οστών^{3,6}. Πιστεύεται ότι εμποδίζει τη βιοσύνθεση της χοληστερίνης στα θηλαστικά έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα κατά της τερηδόνας. Πολύ τοξικό για τα θηλαστικά αν εισέλθει με ενδοφλέβιο ένεση.
- 4 Χρώμιο Απαραίτητο, λειτουργεί σαν παράγοντας για την ανοχή της γλυκόζης. Σχετίζεται με το βιολογικό ρόλο της ινσουλίνης και έτσι με το μεταβολισμό της ζάχαρης και το διαβήτη. Πολύ τοξικό σαν Cr^{VI}, μέτρια σαν Cr^{III}, καρκινογόνο.
- 5 Μαγγάνιο Απαραίτητο για όλους τους οργανισμούς, ενεργοποιεί άπειρα ένζυμα· έλλειψη στα εδάφη οδηγεί σε αγονιμότητα των θηλαστικών και μη κανονική ανάπτυξη των οστών στα κοτόπουλα. Μέτρια τοξικό.
- 6 Σίδηρος Απαραίτητο σ' όλους τους οργανισμούς (βλέπε κείμενο). Κανονικά πολύ λίγο τοξικό, αλλά υπερβολική πρόσληψη μπορεί να προκαλέσει σιδήρωση και βλάβες στα όργανα από υπερβολική αποθήκευση σιδήρου (αιμοχρωμάτωση).
- 7 Κοβάλτιο Απαραίτητο για πολλούς οργανισμούς (και τα θηλαστικά) ενεργοποιεί μερικά ένζυμα τη βιταμίνη B₁₂. Πολύ τοξικό για τα φυτά και μέτρια αν εισέλθει ενδοφλέβια στα θηλαστικά.
- 8 Νικέλιο Απαραίτητο ιχνοστοιχείο. Κοτόπουλα και αρουραίοι που μεγάλωσαν με δίαιτες ελλειπείς σε νικέλιο δείχνουν μη κανονική μορφολογία και λειτουργία του ήπατος^{3,11} σταθεροποιεί τα ριβοσώματα. Πολύ τοξικό για τα περισσότερα φυτά, μέτρια για τα θηλαστικά, καρκινογόνο.
- 9 Χαλκός Απαραίτητο για όλους τους οργανισμούς, συστατικό των οξειδοαναγωγικών ενζύμων και της αιμοκυανίνης. Πολύ τοξικό για τα περισσότερα φυτά, πολύ τοξικό για τα ασπόνδυλα, μέτρια για τα θηλαστικά.

- 30 Ψευδάργυρος Απαραίτητο για όλους τους οργανισμούς Μέτρια έως λίγο τοξικό προκαλεί εμετό και χρήσιμο στα ένζυμα, σταθεροποιεί τα διάρροια¹². ριβοσώματα, παίζει ρόλο στη σεξουαλική ωρίμανση και αναπαραγωγή.

Τα περισσότερα απ' τα βαρύτερα στοιχεία είναι σχετικά ασήμαντα βιολογικά. Μερικές εξαιρέσεις είναι:

- 33 Αρσενικό Απαραίτητο στοιχείο για τα κόκκινα φύκια Μέτρια τοξικό για τα φυτά πολύ για τα θηλαστικά. και τα θηλαστικά, λειτουργία άγνωστη- βελτιώνει την ανάπτυξη των μαλλιών;³
- 34 Σελήνιο Απαραίτητο για τα ζώα και μερικά ανώτερα Μέτρια τοξικό στα φυτά πολύ τοξικό για τα θηλαστικά. φυτά. Συστατικό της γλουταθειονικής περοξειδάσης, προστατεύει από την οξειδωτική τάση των ελευθέρων ριζών, προστατεύει από τα βαρέα ("μαλακά") μεταλλοίοντα.^{5,8,9}
- 35 Βρώμιο Μπορεί να είναι απαραίτητο για τα κόκκινα Όχι τοξικό αν δεν είναι σε οξειδωμένες μορφές, π.χ. φύκια και τα θηλαστικά. Br₂.
- 42 Μολυβδαίνιο Απαραίτητο σε όλους τους οργανισμούς με Μέτρια τοξικό και ανταγωνιστικό με το χαλκό - πολύ πιθανή εξαίρεση τα πράσινα φύκια. μολυβδαίνιο στη βοσκή μπορεί να προκαλέσει έλλειψη χαλκού. Υπερβολική έκθεση σε τμήματα της USSR χρησιμοποιείται από τα ένζυμα που λαμβάνουν μέρος στη φυσική σταθεροποίηση συσχετίζεται με μια μορφή αρθρίτιδας⁸. του αζώτου και την αγωγή των νιτρικών.
- 48 Κάδμιο Πιθανώς απαραίτητο για τους αρουραίους⁵. Μέτρια τοξικό για όλους τους οργανισμούς ένα αθροιστικό δηλητήριο για τα θηλαστικά, προκαλεί νεφρική βλάβη πιθανά συνδέεται με την την υπέρταση στον άνθρωπο.
- 50 Κασσίτερος Απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη των Οργανικές ενώσεις με κασσίτερο χρησιμοποιούνται αρουραίων σε επίπεδα 1-2 ppm ατη σαν βακτηριοστάτες και μυκητοστάτες σχεδόν καθόλου διαπνοή. Βιολογική λειτουργία άγνωστη. τοξικό στα ανώτερα φυτά και τα ζώα.

ινη απαραίτητα στοιχεία προσλαμβάνομενα από ζωντες οργανισμούς, έχουν δηλητηριώδη αποτελέσματα. Παραδείγματα για μερικά μέταλλα δίνονται στον Πίνακα 2.

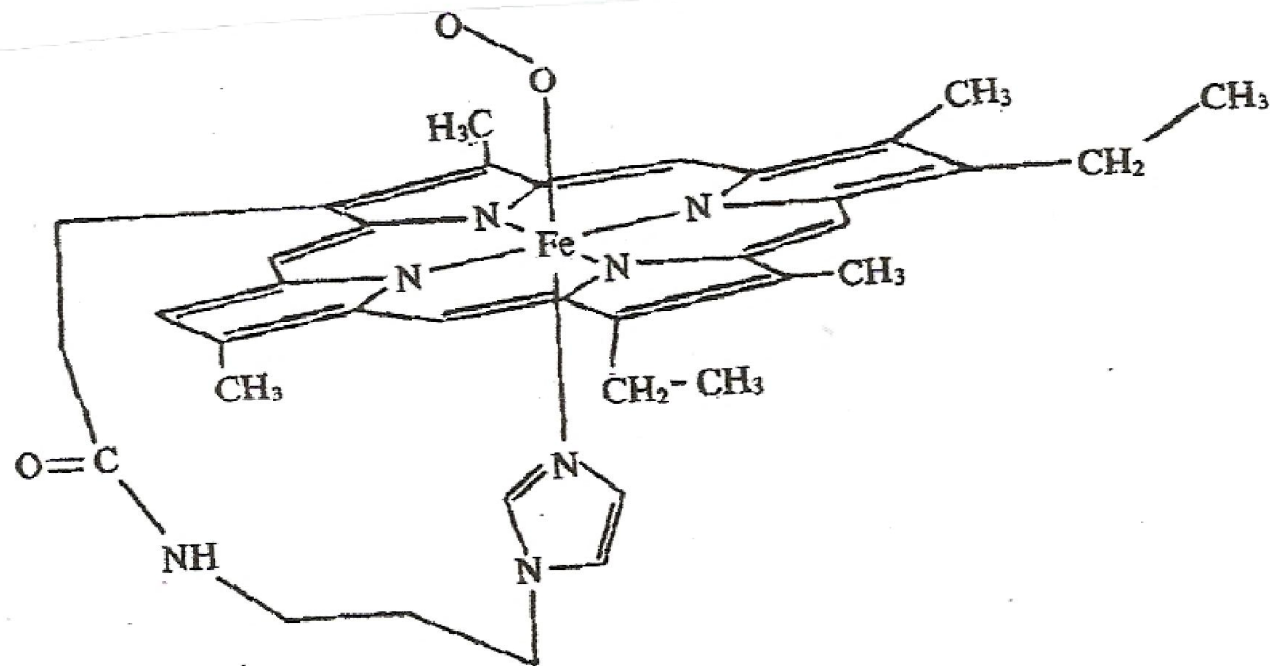
Table 2 Effects of excesses of non-biological metals on humans and animals

Metal	Effect of excess	Observations
Al	Implicated in dialysis encephalopathies and in Alzheimer's disease	Interaction with phosphate? Cross-linking of proteins (Fig. 22.6)
Cd	Reduction of effective filtration capacity of glomerulus (renal toxicity)	Blocks sulphhydryl groups in enzymes and competes with zinc for its sites. Stimulates metallothionein synthesis and interferes with Cu^{2+} , Zn^{2+} metabolism
Hg	Damage to the central nervous system; neuropsychiatric disorders	CH_3Hg^+ compounds are lipid-soluble
Pb	Saturnism; injuries to the peripheral nervous system; disturbs haem synthesis and affects the kidneys	Pb^{2+} may replace Ca^{2+} with loss of functional (and structural) integrity. Replaces Zn^{2+} in δ -aminolaevulinic acid dehydratase; reacts with sulphhydryl groups
Tl^+	Poisonous to nervous systems; enters cells via K^+ channels	Tl^+ is similar to K^+ and binds more tightly, including to N and S ligands

ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΤΑΛΛΟΕΝΖΥΜΑ

- Η λειτουργία της αναπνοής στον άνθρωπο συντελείται μέσω πρωτεϊνών πορφυρινών(π.χ.μυοσφαιρίνης,αιμοσφαιρίνης κτλ)που περιέχουν Fe(II) ,ο οποίος συνδέεται ασθενώς με O_2 ,το οποίο και μεταφέρουν στους ιστούς,όπου αντιδρούν με οργανικές ενώσεις στη θερμοκρασία του σώματος και παράγουν CO_2 ,που αποβάλλεται μέσω της αναπνοής.Εξ'αίτίας της ασθενούς ένωσης του Fe(II) με το O_2 ,το τελευταίο μπορεί εύκολα ν'αντικατασταθεί με αέριους υποκαταστάτες,όπως CO , CN^- από HCN κ.ο.κ.Αυτή η αντικατάσταση προκαλεί την αδυναμία της πορφυρίνης να μεταφέρει O_2 στους ιστούς,πράγμα που οδηγεί σε δηλητηρίαση και ασφυξία,με τελικό θάνατο του οργανισμού.

Οι δεσμοί του Fe(II) με CO, CN⁻ κτλ είναι ουσιαστικά διπλοί αφού ακολουθούνται και με οπισθοδεσμούς προς τα μέταλλα. Στους θαλάσσιους οργανισμούς, η μεταφορά του O₂ γίνεται με την αιμερυθρίνη, η οποία περιέχει δύο άτομα σιδήρου σε διαφορετικές καταστάσεις οξείδωσης, Fe(II) και Fe(III). Στα μαλάκια και στα αρθρόποδα η αιμοκυανίνη μεταφέρει O₂ που περιέχει Cu(II) αντί για Fe(II) (η μελάνη του χταποδιού)



Ίσως η πιο σπουδαία λειτουργία στη φύση να είναι η φωτοσύνθεση, η οποία μετατρέπει το CO₂ σε υδατάνθρακες, με τη βοήθεια του ηλιακού φωτός, σύμφωνα με την αντίδραση:

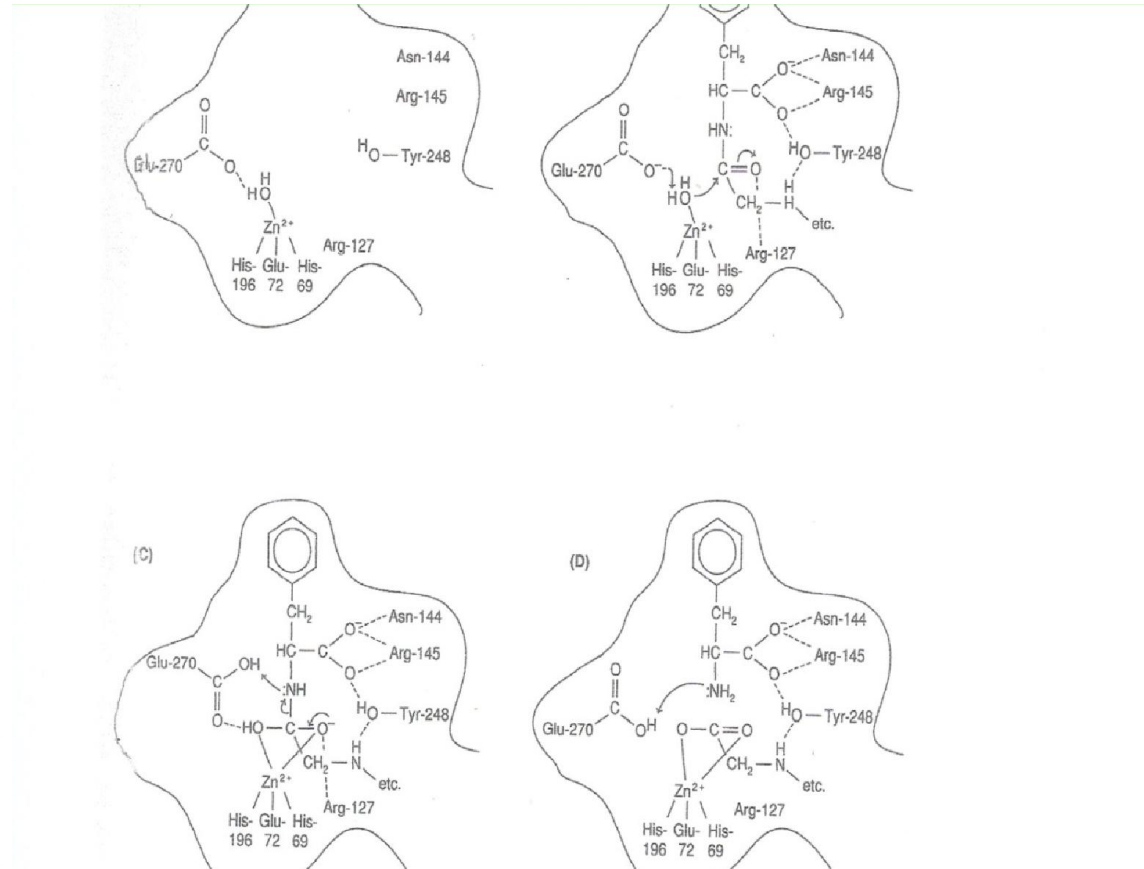


Αυτό γίνεται στα φύλλα των φυτών που περιέχουν μια πορφυρίνη(χλωροφύλλη),της οποίας το δραστικό κέντρο περιέχει επίσης Mg(II) κι ακόμη Mn(III) και Mn(IV). Αυτές οι αντιδράσεις δείχνουν την παραγωγή υδατανθράκων από O₂ και H₂O με τη βοήθεια του ηλιακού φωτός, τη σύλληψη και αποθήκευση της ηλιακής ενέργειας από τα φυτά. Κατ'αρχάς την ενέργεια αυτή χρησιμοποιούν τα φυτοφάγα ζώα με τη διατροφή τους από τα φυτά αυτά και αυτή ακολουθείται από τα κρεατοφάγα που θρέφονται από τα πρώτα. Όλα τα ζώα χρησιμοποιούν την πιο πάνω αντίδραση αντίστροφα και απελευθερώνουν την ενέργεια που έχει αποθηκευτεί,ανάλογα με τις ανάγκες τους.

- Παρά το γεγονός ότι ο πλήρης μηχανισμός της αντίδρασης αυτής δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, αυτή δείχνει τη μεγάλη σπουδαιότητα του ήλιου, ο οποίος βρίσκεται σε κατάλληλη απόσταση από τη γη, έτσι ώστε να κατακρατείται η φωτεινή του ενέργεια, χωρίς να προκαλούνται εγκαύματα κτλ και να χρησιμοποιείται για τη δημιουργία, ύπαρξη και διατήρηση της ζωής στον πλανήτη μας. Ήταν και είναι ένας ΘΕΟΣ σύμφωνα με όλες σχεδόν τις αρχαίες θρησκείες και μυθολογίες, αφού κυρίως σ' αυτόν οφείλεται η ζωή μας.

Οι καρβοξυπεπτιδάσες

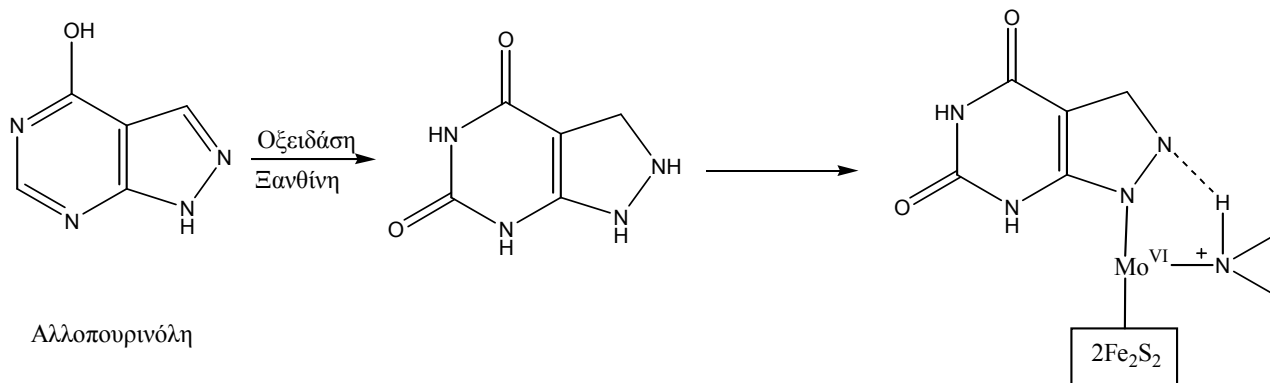
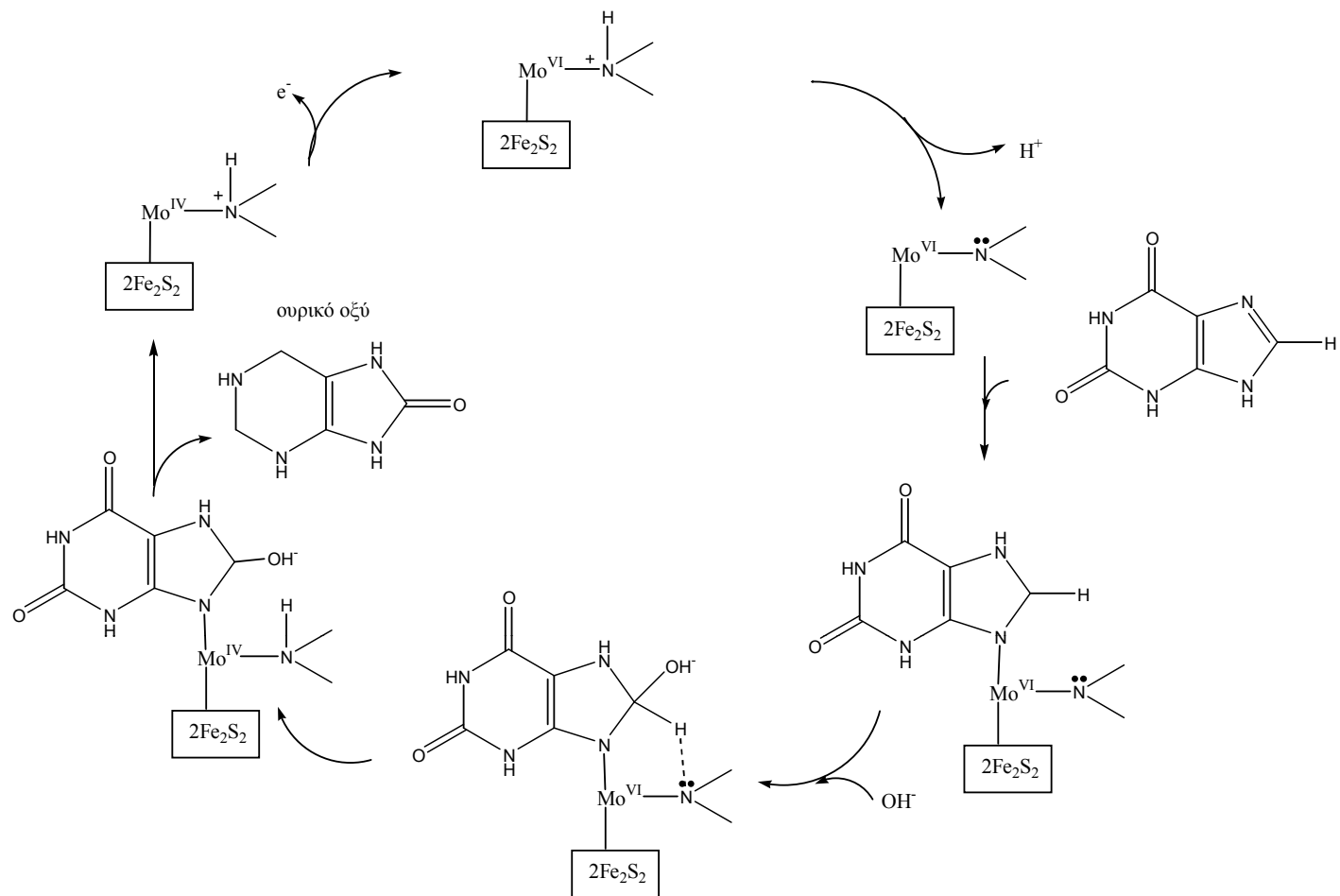
Είναι μεταλλοένζυμα που καταλύουν την υδρόλυση των πεπτιδικών δεσμών των αμινοξέων στα πεπτίδια και τις πρωτεΐνες που περιέχουν $Zn(II)$. Η υδρόλυση θα χρειαζόταν περίπου 7 χρόνια για να γίνει χωρίς την παρουσία του ενζύμου.



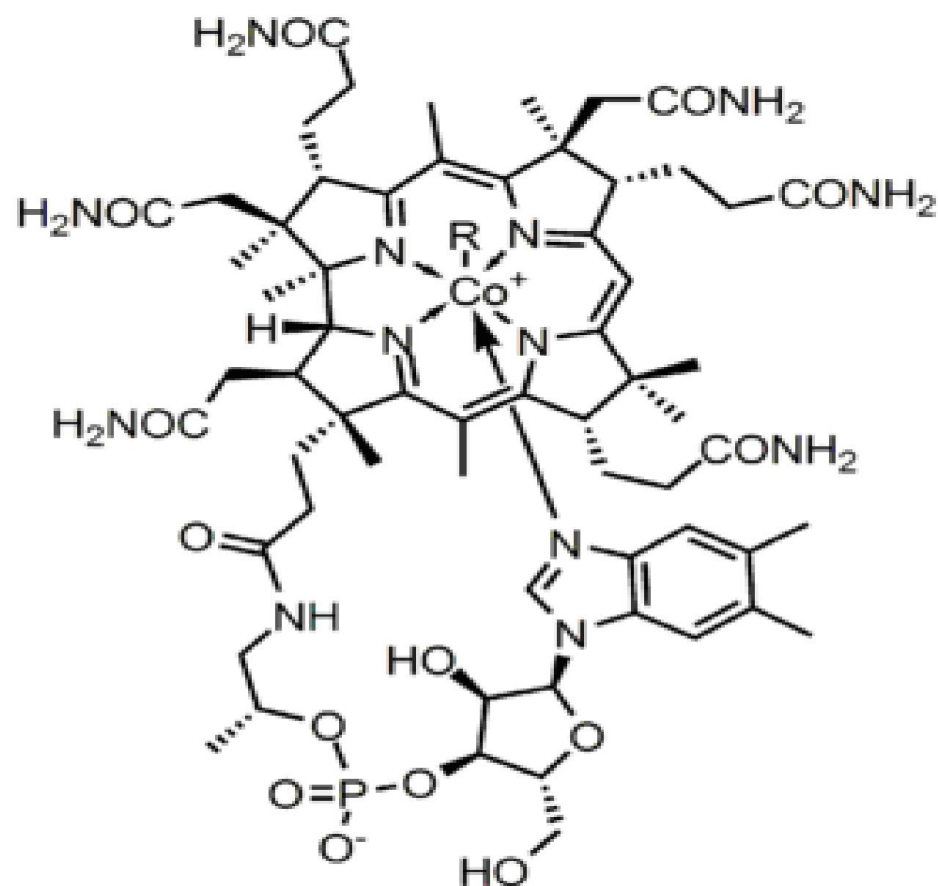
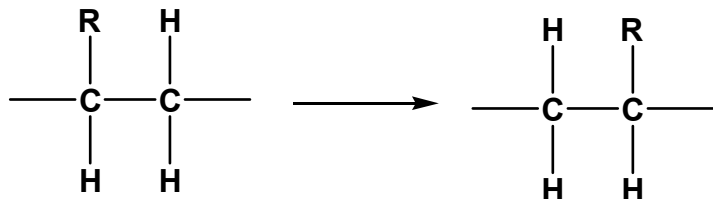
Η καρβονική αντίδραση καταλύει τη μετατροπή του CO_2 σε HCO_3^- στον οργανισμό και χρησιμοποιεί τρία άτομα N, που συνδέονται με $Zn(II)$.

Οξειδάση της Ξανθίνης

Το ένζυμο οξειδάση της Ξανθίνης περιέχει δύο άτομα Mo τέσσερις διπυρηνικές φερρεδοξίνες κι ένα δινοκλουοτίδιο της φλαβίνης και της αδενίνης. Δρα με οξείδωση της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. Όταν τα επίπεδα ουρικού οξέος στον οργανισμό είναι σε περίσσεια για οποιοδήποτε λόγο, χορηγείται αλλοπουρινόλη, η οποία μετατρέπεται σε αλλοξανθίνη από την οξειδάση της ξανθίνης και η παραγωγή ουρικού οξέος σταματά, εξ' αιτίας της αλλοξανθίνης η οποία περιέχει C στη θέση 7 αντί για N.



Η Βιταμίνη B12 που περιέχει Co είναι συνένζυμο πολλών ενζύμων που καταλύουν αντιδράσεις όπως η επόμενη,

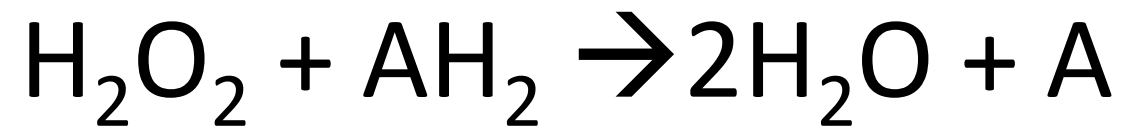


B₁₂, R= CN, Co(III), R= H₂O

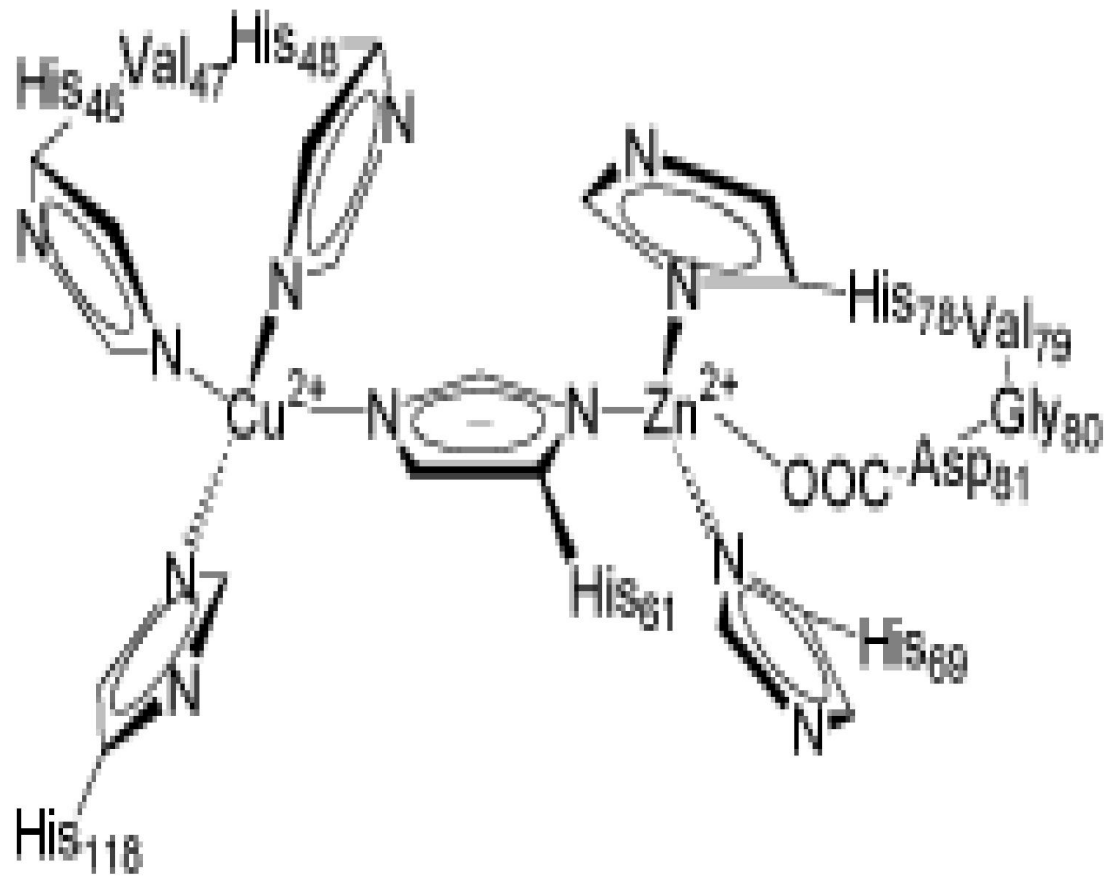
R= 5-deoxo-adenosyl, Me, OH,CN

Υπεροξειδική Δισμουτάση

Αυτή περιέχει δύο μεταλλικά ιόντα στο δραστικό της κέντρο ,το ένα είναι ο $Zn(II)$ που συνδέεται με τρία μόρια ιστιδίνης και μέσω ενός από αυτά και με $Cu(II)$. Το ιόν περιέχει τέσσερις ιστιδίνες,μαζί με μία κοινή,που μοιράζεται με $Zn(II)$. Ο ρόλος του ενζύμου είναι η εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών ,ικανών να οξειδώνουν βιολογικά μόρια,όπως RNA,DNA κτλ. και να προκαλούν μεταλλάξεις,οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογενέσεις.Οι καταλυόμενες αντιδράσεις είναι:

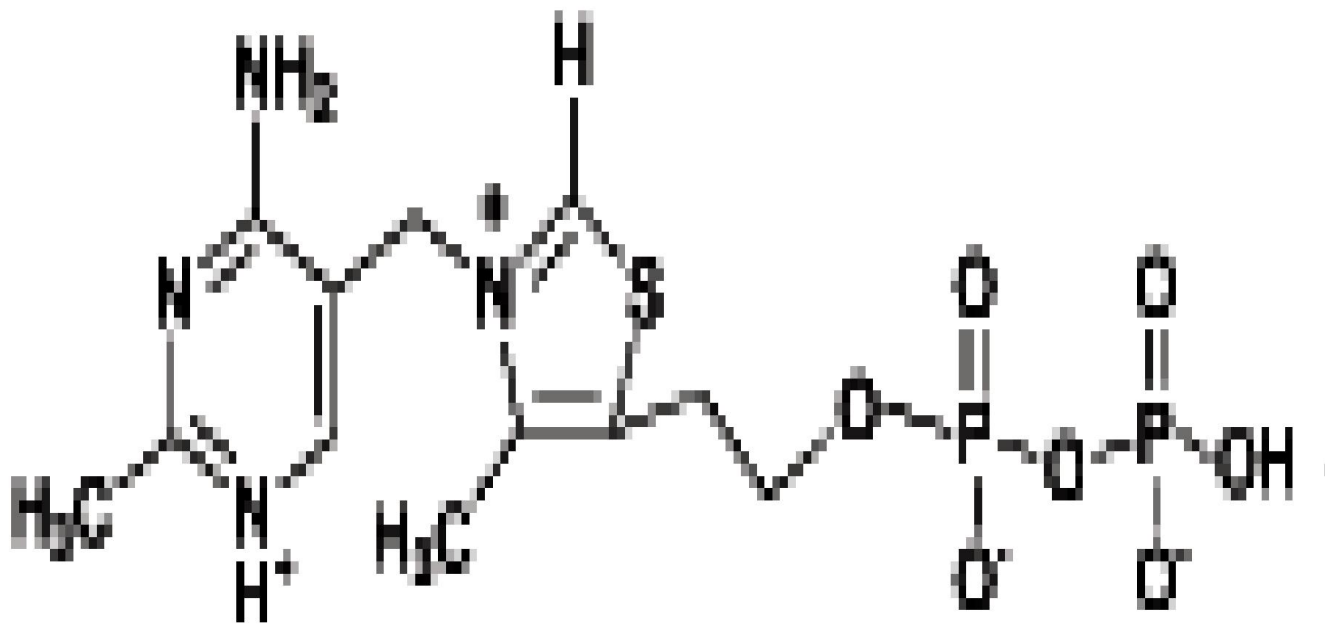


•

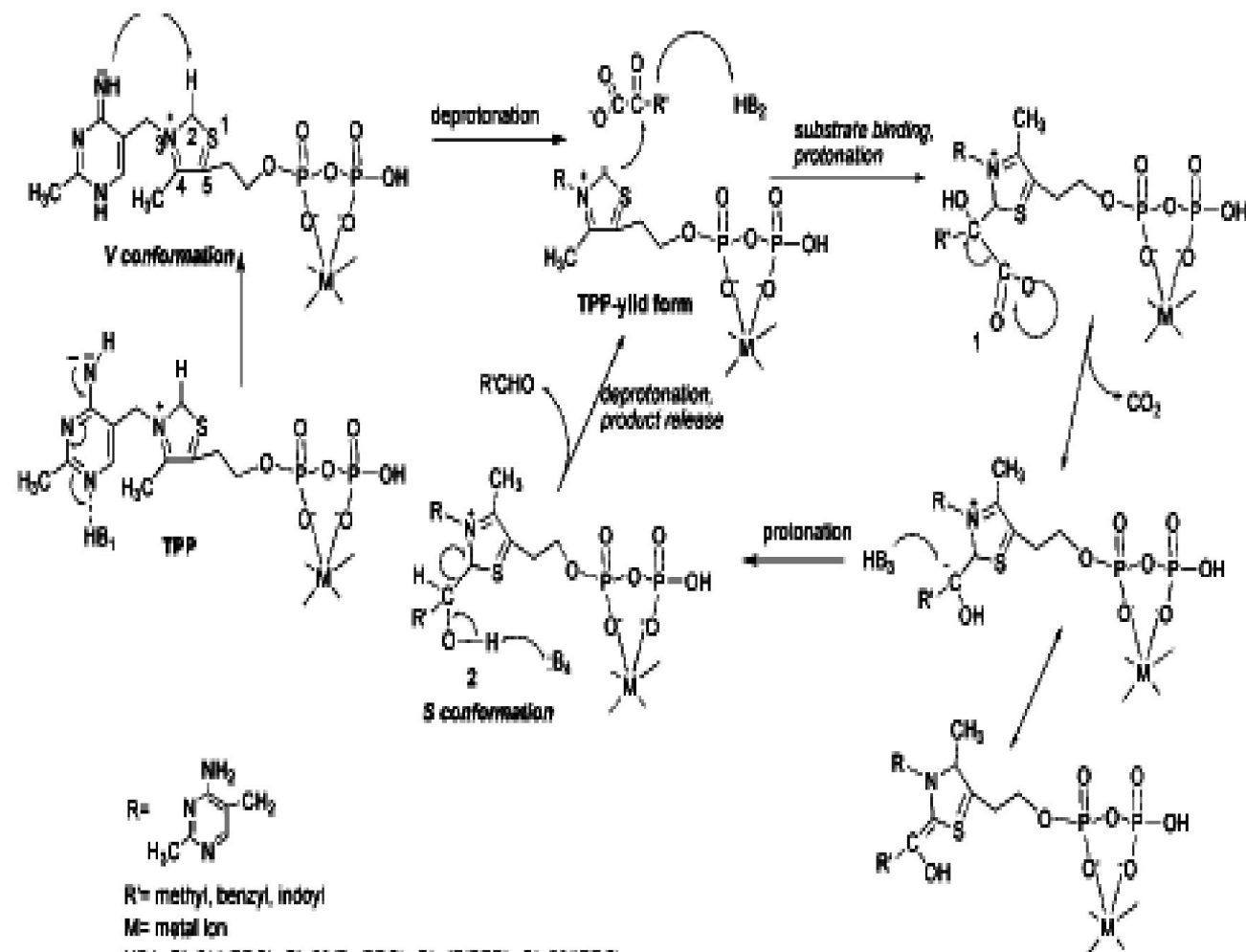


Βιταμίνη B1,θειαμίνη,

Αυτή αποτελείται από μια πρωτεΐνη με $MB > 100000$ και το δραστικό κέντρο, το συνένζυμο.



Η θειαμίνη είναι συνένζυμο πολλών ενζύμων, όπως της Καρβοξυλάσης, της Τρανσκετολάσης, της Φωσφοκετολάσης κτλ και καταλύει πολλές βιολογικές αντιδράσεις με πιο σημαντική την αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού οξέος. Η λειτουργία του απαιτεί $Mg(II)$ και $Ca(II)$ *in vivo* αλλά πολύ περισσότερα δισθενή, κυρίως μέταλλα από την πρώτη σειρά μεταπτώσεως *in vitro*, όπως $Ni(II)$, $Cu(II)$, $Zn(II)$ κτλ. Ο προταθείς μηχανισμός αποκαρβοξυλίωσης του πυροσταφυλικού οξέος δίνεται στην επόμενη διαφάνεια.



Μεταλλοθειονεΐνες

Αυτές είναι μικρές πρωτεΐνες που περιέχουν περίπου 60 αμινοξέα από τα οποία τα 20 είναι κυστεΐνες και ο ρόλος τους είναι να συνδέονται με τοξικά μέταλλα, όπως τα Hg(II) , Cd(II) , Ag(I) κτλ, μέσω δεσμών M-S, με αποτέλεσμα την τελική αποβολή τους από τον οργανισμό. Μπορεί επίσης να παίζουν το ρόλο των ρυθμιστών στη συγκέντρωση περισσότερων μεταλλικών ιόντων, όπως τα Cu(II) , Zn(II) κτλ.

Όλα τα πιο πάνω είναι μόνο λίγα παραδείγματα της σημασίας των ιχνοστοιχείων στη ζωή, μέσω των μεταλλοενζύμων. Το συμπέρασμα είναι ότι η Ανόργανη Χημεία είναι μακριά από του να είναι η χημεία της νεκρής ύλης μόνο. Αντίθετα ο ρόλος των ιχνοστοιχείων είναι τεράστιος στην ύπαρξη της ζωής, όπως τουλάχιστον την ξέρουμε και δεν θα μπορούσε να υπάρχει χωρίς αυτά.

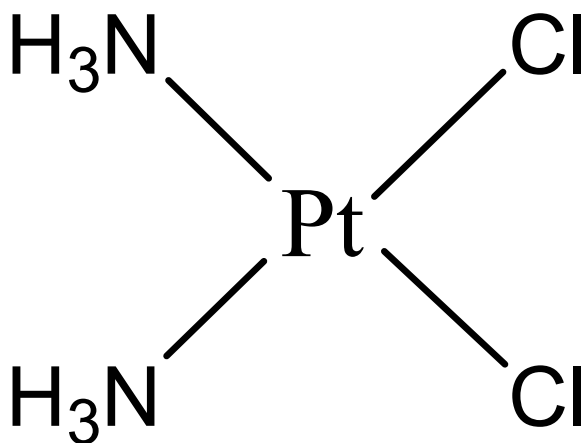
ΆΛΛΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

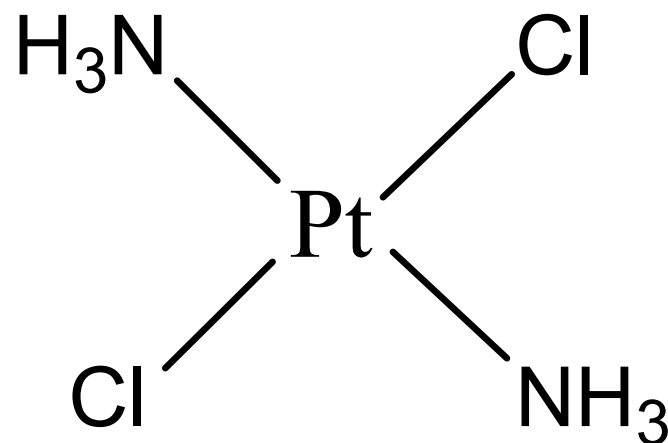
Τα μη απαραίτητα στη ζωή μεταλλικά σύμπλοκα, έχουν βρεθεί πολύ χρήσιμα στην Ανόργανη Φαρμακευτική Χημεία, σε πολλές περιπτώσεις. Η πιο σημαντική ίσως από όλες, είναι η ανακάλυψη των αντικαρκινικών ιδιοτήτων ορισμένων συμπλόκων του λευκοχρύσου, πράγμα που έγινε πριν από περίπου 50 χρόνια από τον Barnet Rosenberg, ένα Βιοφυσικό στο κρατικό Παν/μιο του Illinois. Τη 10ετία του 70, το σύμπλοκο cis-διάμινο-δίχλωρο-λευκόχρυσος(II), με το εμπορικό όνομα Platinol ή cis-Platin, υιοθετήθηκε στην Αμερική, για χρήση εναντίον διαφόρων τύπων καρκίνου, μόνο του ή σε συνδυαστικές θεραπείες και με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες και βρέθηκε ιδιαίτερα επιτυχές, κατά καρκίνων των γεννητικών οργάνων, όρχεων και ωοθηκών.

Ιστορική Αναδρομή

Ο λευκόχρυσος είναι ένα ευγενές μέταλλο και μαζί με τα Ru,Rh,Pd,Os και Ir,ανήκει στην επονομαζόμενη «ομάδα των μετάλλων του λευκοχρύσου».Οι πιο σταθερές του καταστάσεις οξείδωσης,είναι η μηδενική,η (II) και η (IV) αν και είναι γνωστές όλες οι καταστάσεις από μηδέν έως (VI).Πιο συγκεκριμένα,η σύμπλοκη ένωση του τύπου $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$,υπάρχει σε δύο ισομερείς δομές,τη cis-μορφή(άλας του Peyrone)και την trans-μορφή(άλας του Reiset) και των δύο γνωστών από το 1844.Ο Werner βασιζόμενος σ'αυτές τις δύο ισομερείς μορφές της ένωσης,συμπέρανε ότι οι δομές τους ήταν επίπεδες τετραγωνικές(Σχ.).Αυτό αποδείχθηκε αργότερα,με χρήση κρυσταλλογραφίας Ακτίνων-Χ.

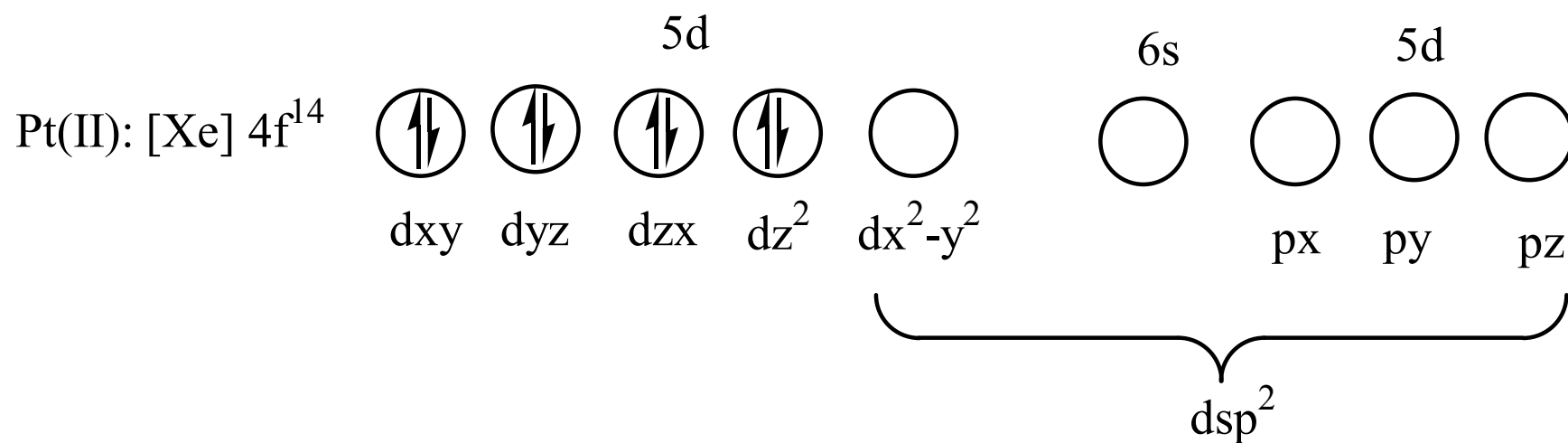


cis-

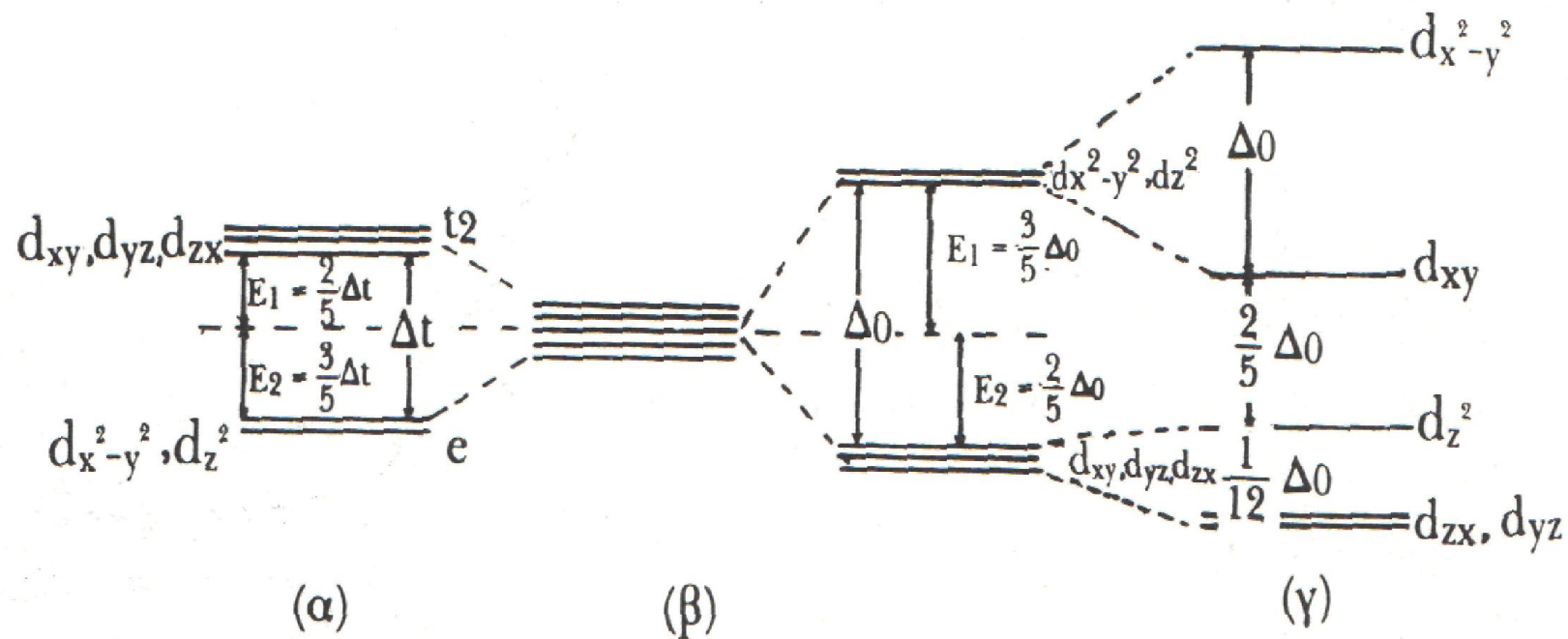


trans-

Ο ατομικός αριθμός του λευκοχρύσου είναι 78 και το μέταλλο ανήκει στην 3^η σειρά των στοιχείων μεταπτώσεως. Ο Pt(II) είναι ένα σύστημα d8 και σχηματίζει πάντοτε τετραγωνικά σύμπλοκα υβριδισμού dsp². Η θεωρία του υβριδισμού δίνει ικανοποιητική ερμηνεία στο διαρκή σχηματισμό τετραγωνικών συμπλόκων από το Pt(II).



Ακόμη καλύτερη ερμηνεία παρέχει η θεωρία του κρυσταλλικού πεδίου, η οποία επίσης δικαιολογεί και τη μη ύπαρξη τετραεδρικών συμπλόκων για το $Pt(II)$.



Ο λευκόχρυσος είναι μαλακό οξύ κατά Lewis και σχηματίζει τα πιο σταθερά του σύμπλοκα με δότες τα μεγαλύτερα άτομα, που είναι μαλακές βάσεις κατά Lewis. Τα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) είναι κινητικά αδρανή, ενώ αυτά του Pd(II) είναι ευκίνητα και υφίστανται αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστατών 10^5 φορές γρηγορότερα από εκείνες του Pt(II).

Η Χημεία διαλυμάτων του Pt(II) χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο trans.

Ας θεωρήσουμε την αντίδραση,



που ακολουθεί προσεταιριστικό μηχανισμό περνώντας από ενδιάμεσο ενεργοποιημένο σύμπλοκο, δομής τριγωνικής διπυραμίδας. Μπορούν τότε να σχηματιστούν δύο γεωμετρικά ισομερή σύμπλοκα τα cis- και trans-, του εισερχόμενου υποκαταστάτη σε σχέση με τον αποχωρούντα.

Η ονομαζόμενη trans- οδηγούσα δύναμη των διαφόρων υποκαταστατών ακολουθεί τη σειρά:

$\text{H}_2\text{O} < \text{OH} < \text{NH}_3 < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^- \sim \text{NO}_2^- \sim \text{PR}_3 < \text{CO} \sim \text{C}_2\text{H}_4 \sim \text{CN}^-$
Αυτό σημαίνει, ότι τα CN^- για παράδειγμα, με τη μεγαλύτερη ικανότητα trans-, ενεργοποιεί όλους τους άλλους υποκαταστάτες που βρίσκονται σε θέση trans- ως προς τα ίδια. Είναι άρα φανερό ότι η γνώση της σειράς trans- των διαφόρων υποκαταστατών, είναι πολύ χρήσιμη στην πρόβλεψη προϊόντων στις αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστατών των τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) , τόσο in vitro όσο και in vivo.

Το φαινόμενο trans- είναι κινητικό κι εξαρτάται από τη σταθερότητα της θεμελιώδους και της διεγερμένης κατάστασης του συμπλόκου.

Στις περιπτώσεις των cis- και trans- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ τα δύο γεωμετρικά ισομερή έχουν παρόμοιες χημικές ιδιότητες . Το trans- ισομερές εφυδατώνεται 4 φορές γρηγορότερα από το cis- και αμμωνιώνεται 30 φορές γρηγορότερα,παρά το γεγονός ότι οι σταθερές σταθερότητας είναι μεγαλύτερες στο cis- απότι στο trans- ισομερές.Η πιο σημαντική όμως διαφορά στις ιδιότητες τους,είναι η αντικαρκινική δράση του cis- ισομερούς σε σχέση με το trans-,που είναι αδρανές.

Η ανακάλυψη της αντικαρκινικής δράσης του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$

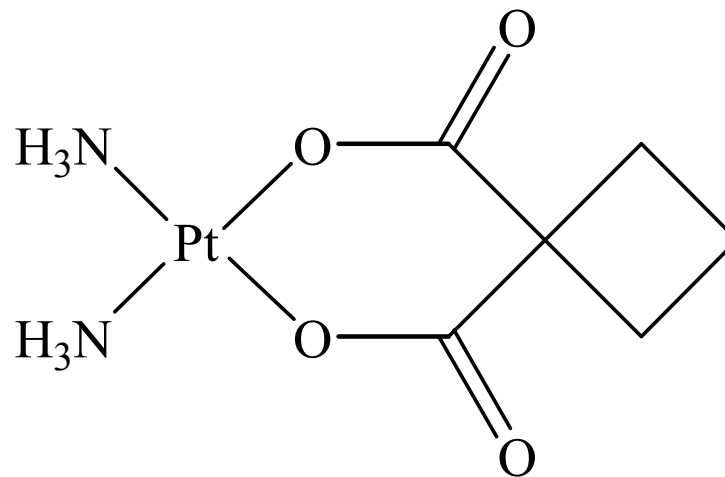
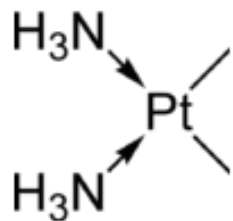
Η ασυνήθης συμπεριφορά του βακτηρίου *E. Coli*, κατά τη δίοδο εναλλασσόμενου ρεύματος από το τριβλίο που το περιείχε, με χρήση ηλεκτροδίων λευκοχρύσου, αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον B. Rosenberg και τους συνεργάτες του το 1965. Κατά τη δίοδο του εναλλασσόμενου ρεύματος, δεν παρατηρήθηκε αναχαίτιση του πολ/σμού του βακτηρίου, αλλά παραγωγή μακρών νηματίων, περίπου 300 φορές μακρύτερων από το κανονικό τους μέγεθος.

Η ανώμαλη συμπεριφορά του *E. Coli* αποδείχθηκε αργότερα ότι οφειλόταν στην ηλεκτρολυτική παραγωγή συμπλόκων Pt(II) και Pt(IV) , με χρήση NH_4Cl σαν τροφής του βακτηρίου. Τα σύμπλοκα αυτά που παράγονταν σε πολύ μικρά ποσά (~8 ppm) ήσαν τα $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$ κ.ά. Μετά την παρατήρηση αυτή, ο Rosenberg είχε την ιδέα να δοκιμάσει τα σύμπλοκα αυτά κατά διαφόρων ειδών καρκίνου, όπως το Sarkoma-180 και της λευχαιμίας 1210 στα ποντίκια με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Λίγο αργότερα ο Rosenberg παρουσίασε τις κλινικές δοκιμές των συμπλόκων(φάσης I και φάσης II).όπως και δοκιμές τους in vitro,κατά ευρέως φάσματος όγκων.Παρατηρήθηκαν θεραπείες 50-100%από το cis-DDP,με καλύτερα αποτελέσματα κατά καρκίνων των όρχεων και των ωοθηκών.Ανακαλύφθηκαν ακόμη 7 τύποι αποτελεσμάτων τοξικότητας,με πιο σοβαρές τις,νεφροτοξικότητα,ναυσία και εμετό.Αυτά τα φαινόμενα όμως μειώνονταν με χρήση ευρείας ενυδάτωσης και D-Μανιτόλης,πριν από τη χορήγηση των φαρμάκων.

Μετά την τυχαία ανακάλυψη από το Rosenberg της αντικαρκινικής δράσης του cis-DDP ,μεγάλος αριθμός συμπλόκων λευκοχρύσου και πολλών άλλων μετάλλων ελέγχθηκαν για αντικαρκινική δράση.Κανένα άλλο όμως μεταλλικό σύμπλοκο,δεν μπόρεσε ακόμη να αντικαταστήσει το αρχικό cis-(NH₃)₂PtCl₂.Οι λίγες εξαιρέσεις αναφέρονται μόνο σε υποκαταστάτες που αντικαθιστούν τα αποχωρούντα ιόντα Cl-(Σχήμα) .

Το 1978,το σύμπλοκο cis-(NH₃)₂PtCl₂(άλας του Peyrone) έγινε δεκτό για την κλινική του χρήση σαν φαρμάκου,με το όνομα “Platinol” από το F.D.A(Food and Drug administration)των ΗΠΑ και ονομάστηκε



«Neoplatin» τον επόμενο χρόνο από τη ΜεγάληΒρετανία(Department of Health System and Security).Τ'αποτελέσματα της αντικαρκινικής δράσης του φαρμάκου,ήταν πάρα πολύ ικανοποιητικά.

TABLE. Antitumor activity of cis-DDP against various animal systems

Tumor	Mean%TC	Best Results	Rating
<u>Advanced Sarcoma180(Solid)</u>	-----	100% cures	++
<u>B-16 Melanocarcinoma(Solid)</u>	180	8/10 cures	++
<u>Primary Lewis Lung(Solid)</u>	155	100%inhibition	+
<u>L1210leukemia(disseminated)</u>	178	%ILS=379,4/10cures	++
<u>P388Leukemia(disseminated)</u>	223	%ILS=533,6/10cures	++
<u>ADJ/PC6</u>	----	100% cures	
<u>Erlich ascites(disseminated)</u>	----	%ILS=300	+
<u>DMBA-induced mammary carcinoma</u> <u>(solid chemically induced)</u>	----	77%total regressions	
<u>Rous sarcoma</u>	-----	65% cures	

++=significant activity,+=minimal activity

**%T/C=medium survival time of treated animals
vs.median survival time of control animalsX100**

The clinical use of cis-DDP is shown below:

<u>Type of cancer</u>	<u>Sensitivity</u>
Testicular	Curable
Ovarian	Sensitive
Head and Neck	Responsive
Bladder	Responsive
Cervix,Prostate,Esophageal	Resistant
Various	Activity shown
Non-small cell lung	
Osteogenic sarcoma	
<u>Melanoma Breast</u>	<u>Limited Activity</u>

Η carboplatin είναι καλύτερο αντικαρκινικό φάρμακο από το cis-DDP, επειδή δεν υδρολύεται εύκολα όπως το τελευταίο κι αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο μπορεί να διατηρηθεί σε υδατικό διάλυμα για μακρό χρόνο και να χρησιμοποιείται απ'ευθείας ,χωρίς την ανάγκη παρασκευής του υδατικού διαλύματος πριν τη χρήση, όπως το πρώτο. Συνεπώς η μέγιστη δόση του carboplatin μπορεί ν' αυξηθεί σε 250-520(mg/m²), με οριακή δόση τα 120 mg/m², με τοξικότητα.....που είναι η οριακή δόση. Η D-Μανιτόλη και άλλα διουρητικά που χορηγούνται με cis-DDP, δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν με το carboplatin. Συμπερασματικά η carboplatin εκτιμάται ότι είναι 45 φορές λιγότερη τοξική από το cis-DDP και χρησιμοποιείται κατά προτίμηση σήμερα.

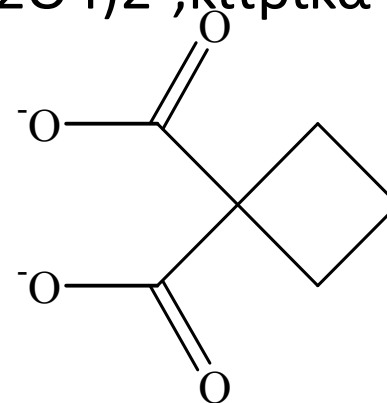
ΣΧΕΣΗ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ..

Από τις αρχικές μελέτες των αντικαρκινικών ιδιοτήτων των *cis*- και *trans*-Pt(NH₃)₂Cl₂ αλλά και άλλων τέτοιων συμπλόκων, ανακαλύφθηκαν οι σχέσεις δομής-δραστικότητας των αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκοχρύσου, ως εξής,

1. Τα αντικαρκινικά σύμπλοκα θα πρέπει να είναι ουδέτερα και ν'αντιστοιχούν στο γενικό τύπο, *cis*-Pt(am)₂X₂ , ή *cis*-, *cis*-, *trans*-Pt(IV)Y₂X₂(am)₂, όπου το am είναι μια αμίνη και τα X, Y είναι ανιονικοί υποκαταστάτες (αποχωρούσες ομάδες).

2. Οι αποχωρούσες ομάδες είναι συνήθως ανιονικές. Για παράδειγμα

Cl⁻, Br⁻, SO₄²⁻, οξαλικά (O₂O₄)²⁻, κιτρικά
[(OOCH₂)(OH)(CH₂COO)³⁻]



3. Οι αμινο-υποκαταστάτες πρέπει να είναι μονοδοντικοί ή διδοντικοί και να περιέχουν μία τουλάχιστον ομάδα N-H, έτσι ώστε να μπορεί να πάρει μέρος σε δεσμό υδρογόνου. Εάν δεν υπάρχει τέτοια ομάδα, το σύμπλοκο δεν εμφανίζει αντικαρκινική δράση και μπορεί να αντιδρά με DNA. Οι πιο πάνω κανόνες εμφανίζουν όμως πολλές εξαιρέσεις, π.χ, Διπυρινικά σύμπλοκα όπως **[{cis-Pt(NH₃)₂Cl₂}₂{μ-N,N--(NH₂) (CH₂)₄}], trans σύμπλοκα., trans-[PtCl₂L₂](L=pyridine) και σύμπλοκα που περιέχουν μια ετεροκυκλική αμίνη, όπως το θειαζόλιο, κινολίνη κτλ και περιέχουν ένα φορτίο, με γενικό τύπο, **cis-[Pt(NH₃)₂(N-het)Cl]⁺**, εμφανίζουν όλα αντικαρκινική δράση.**

Προς το Μηχανισμό Δράσης του cis-DDP

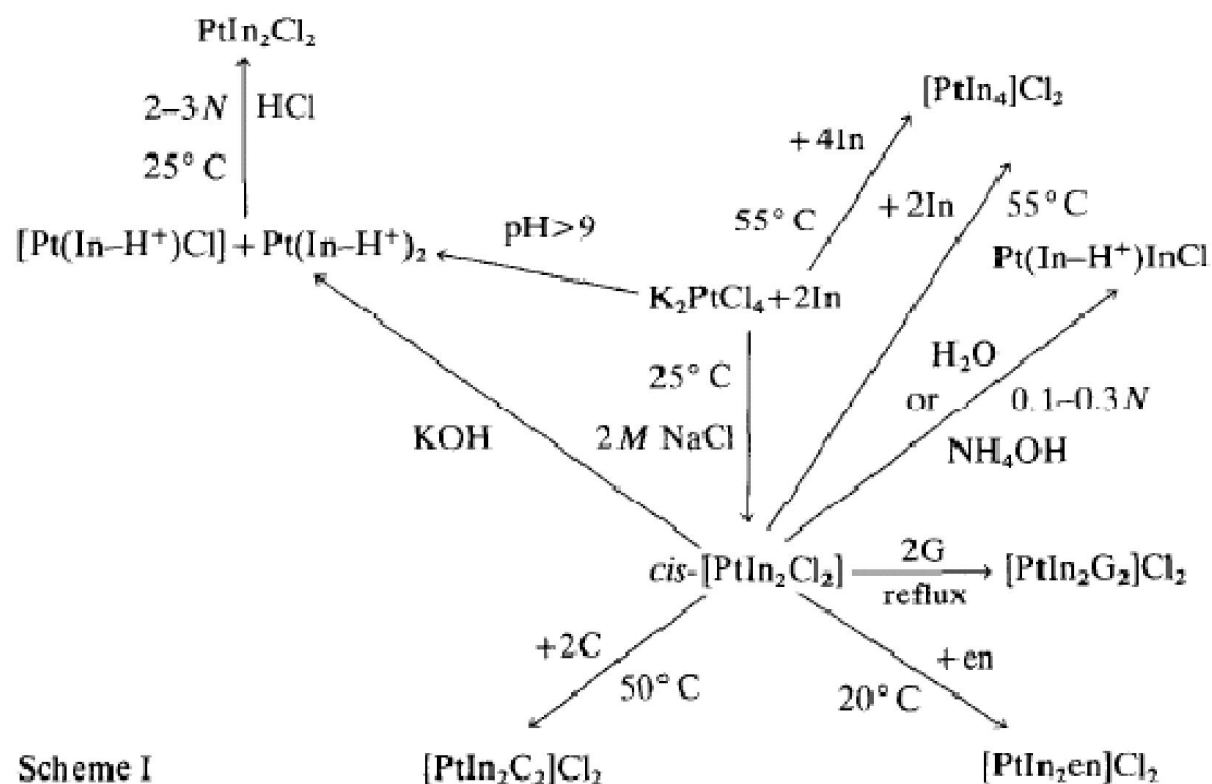
Γρήγορα ανακαλύφθηκε ότι το DNA ήταν το κύριο μόριο στόχος για το cis-DDP μέσα στα κύτταρα του όγκου *in vivo*, επειδή το φάρμακο εμφάνιζε τις πιο κάτω βιολογικές ιδιότητες: (α) Τον νηματώδη πολ/σμό στα βακτήρια, (β) Τη λυσογένεια (γ) Την καρκινογέννεση (δ) Την απενεργοποίηση των ιών (ε) Την απενεργοποίηση των βακτηριοφάγων ιών που περιέχουν και μεταφέρουν DNA. Το cis-DDP έχει επίσης τα πιο κάτω βιοχημικά χαρακτηριστικά, που στηρίζουν τα πιο πάνω συμπεράσματα, (α) Επιλεκτική αναχαίτηση της σύνθεσης του DNA, αλλά όχι του RNA ή των πρωτεϊνών (β) Αδρανοποίηση του υποστρώματος του ενζύμου DNA-Πολυμεράσης (γ) Επιλεκτική σύνδεση με το DNA (δ) Άλλα ανάλογα σύμπλοκα που συνδέονται με παρεμφερή τρόπο με το cis-DDP, με το DNA και τέλος (ε) Τη σχέση μεταξύ της αντικαρκινικής δράσης και την αναχαίτηση της αύξησης των βακτηρίων.

Αφού το DNA είναι ο πρωταρχικός στόχος του cis-DDP,θα ήταν ενδιαφέρον να ερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο το φάρμακο αντιδρά με αυτό.Το **ζητούμενο κατ'αρχάς,θα ήταν η ανακάλυψη των σημείων δεσμού** του μετάλλου με το DNA και τα συστατικά του,καθώς και οι δυνατές αλλαγές στις διαμορφώσεις του DNA,σαν αποτέλεσμα της σύνδεσης του μετάλλου,που οδηγεί σε απόπτωση του κυττάρου.

«ΣημείαΔεσμών»

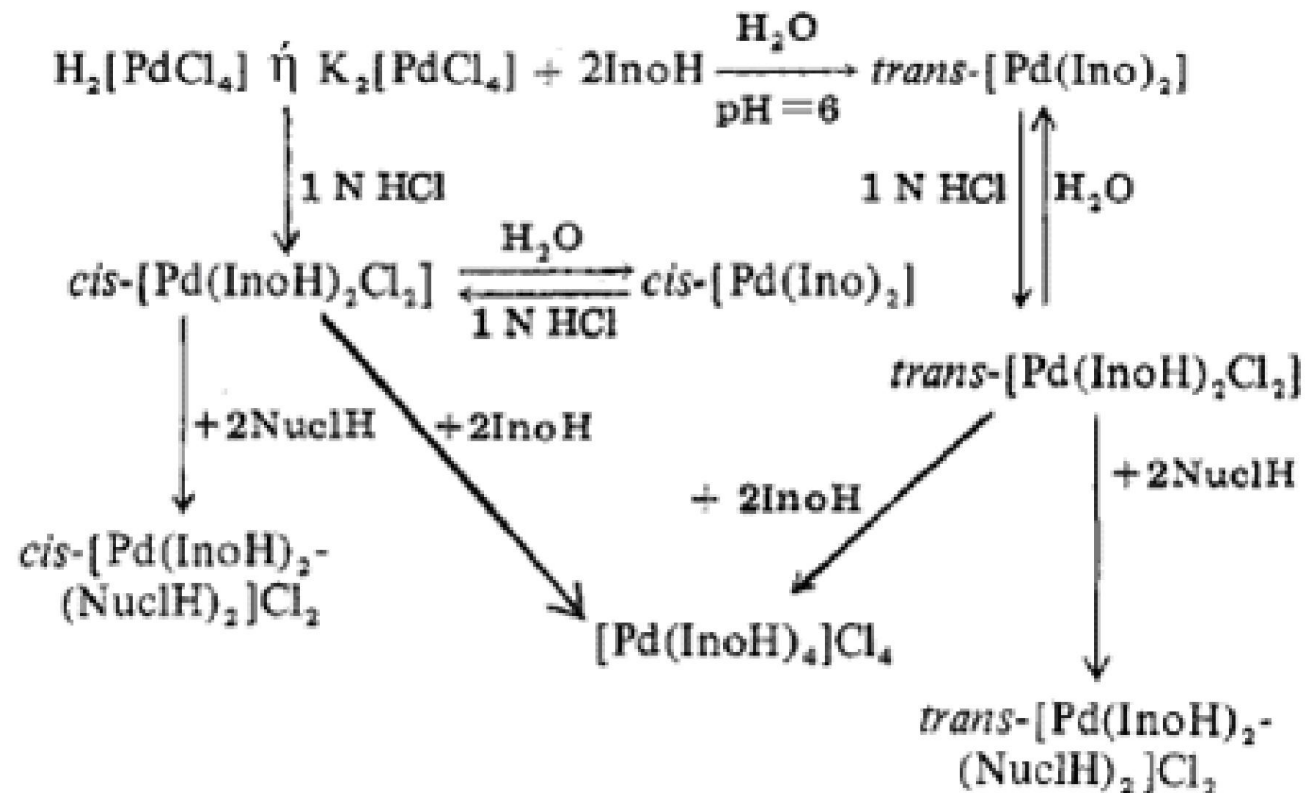
Οι πρώτες προσπάθειες για τον εντοπισμό των σημείων δεσμού,προέκυψε από τις μελέτες των αλληλεπιδράσεων των βάσεων,αδενοσίνης(ado),ινοσίνης(ino),γουανοσίνης(guo) και κυτιδίνης(cyd) με K_2PtCl_4 και δημοσιεύτηκαν στο πρώτο μισό της 10ετίας του 1970.Τα προτιμώμενα σημεία δεσμού των μετάλλων με τις βάσεις του DNA αποδείχθηκαν ότι ήταν το N7 των πουρινών και τα N1 και N3 των πυριμιδινών.Όταν τα σημεία N1,N3 και N9 των πουρινών είναι ελεύθερα μπορούν επίσης να συνδεθούν.Το O6 μπορεί επίσης να συμμετέχει σε δεσμό με τα μέταλλα όταν διατίθεται όπως στις ino και guo

Πιο κάτω δίνεται το Σχήμα αντιδράσεων K_2PtCl_4 με ινοσίνη(ino).

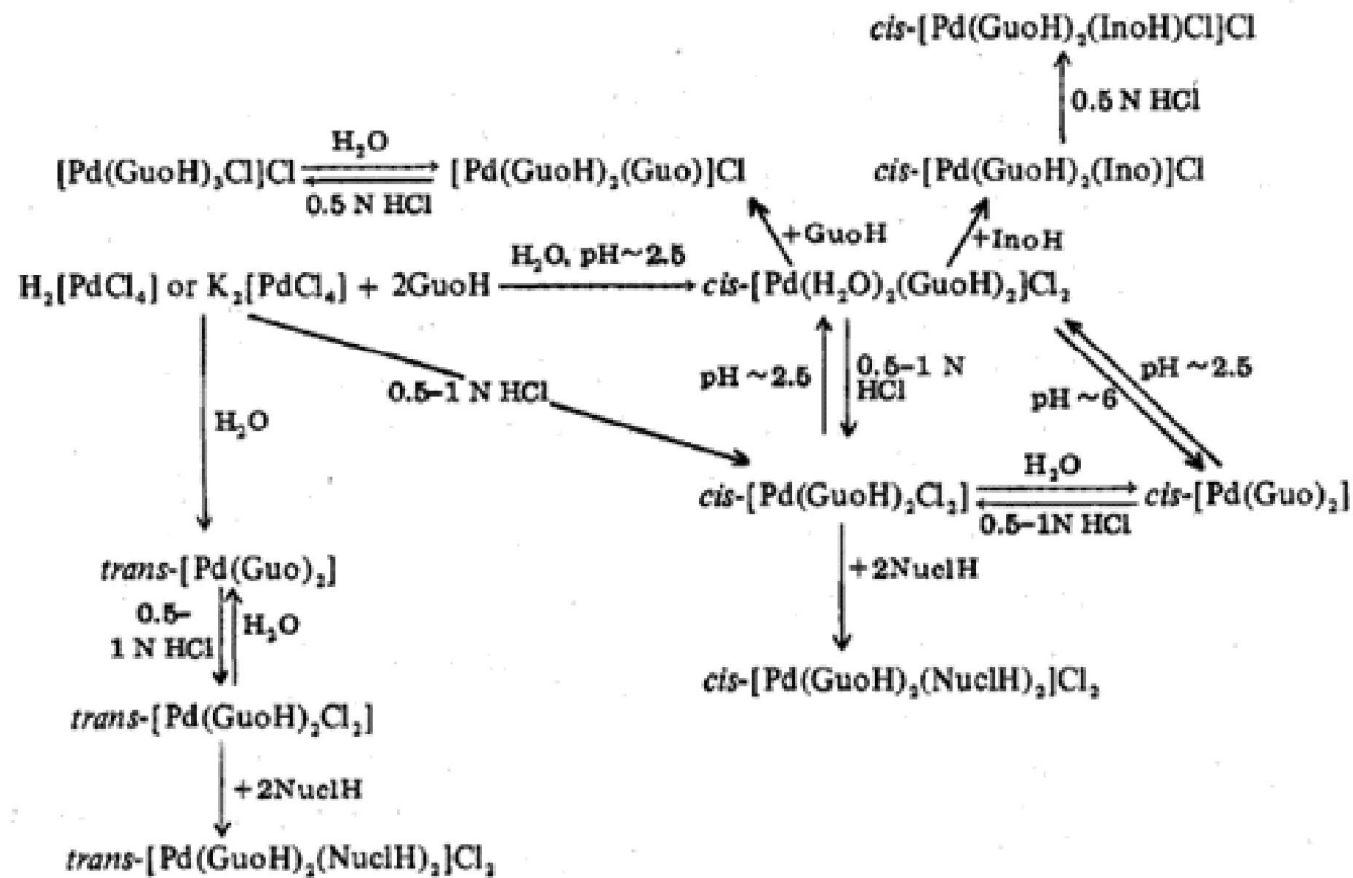


Αλληλεπιδράσεις Pd(II) με νουκλεοζίτες

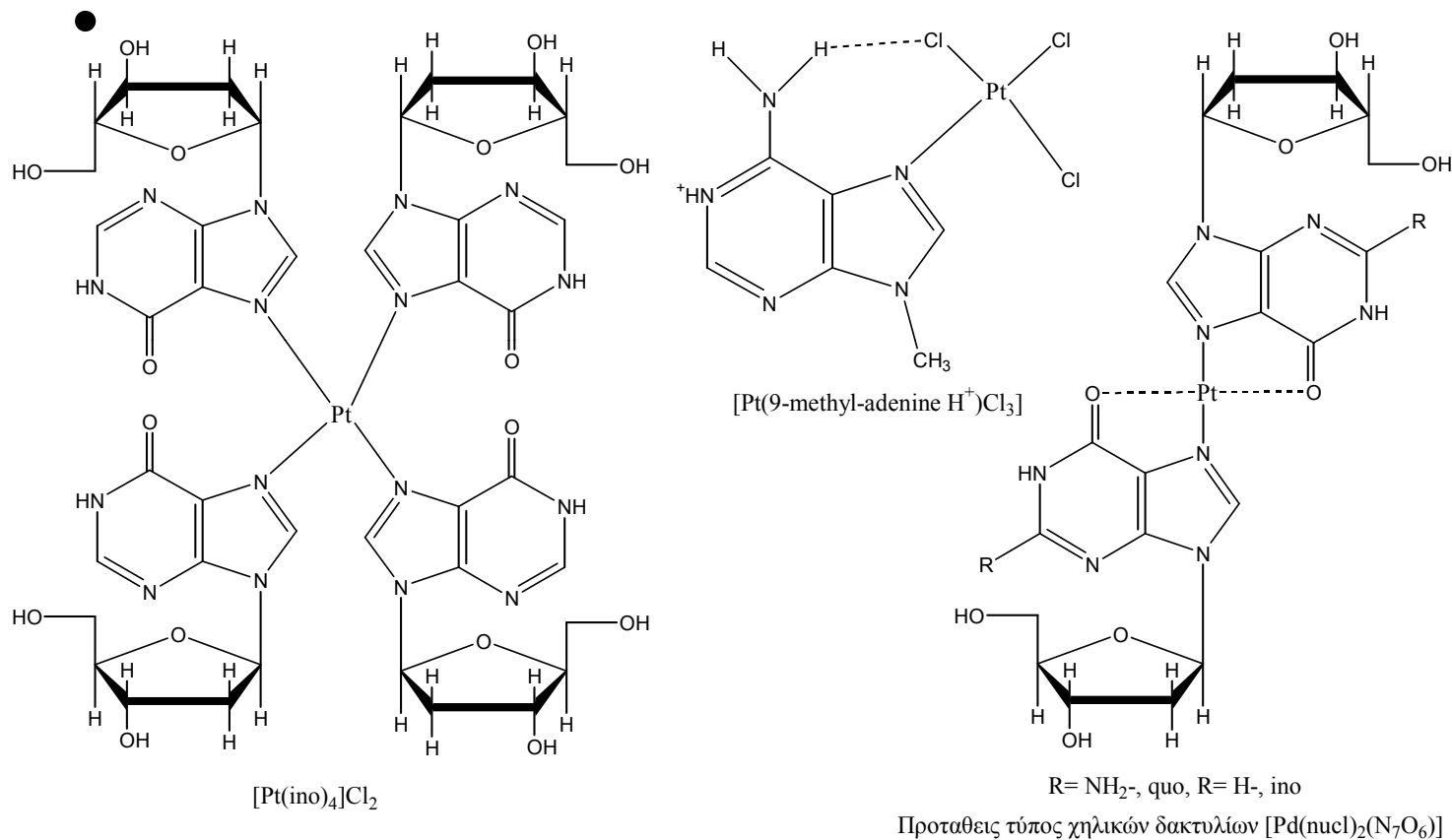
Το Pd(II) είναι στη 2^η σειρά των στοιχείων μεταπτώσεως, υπεράνω του Pt(II). Αν και τα δύο μέταλλα έχουν πολύ παρόμοια χημεία, τα συμπλοκα του Pd(II) είναι ευκίνητα και υφίστανται αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστατών 100000 φορές ταχύτερα από το Pt(II). Θα μπορούσε επομένως να χρησιμοποιηθεί αντι του Pt(II), οπότε θα λαμβάνονταν ταχύτερα τα προϊόντα με δυνατότητα απομόνωσης περισσότερων προϊόντων.

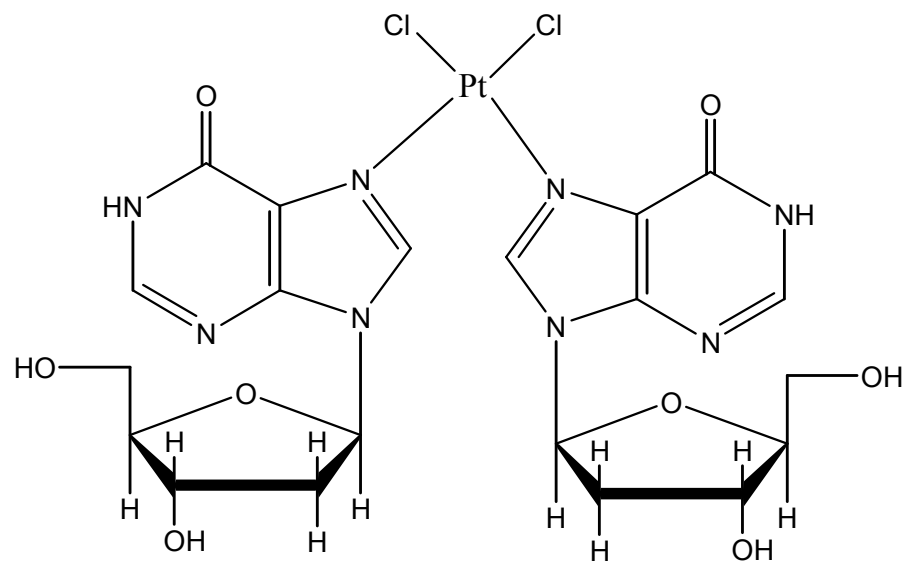


Στο πιο κάτω σχήμα περιγράφονται οι αντιδράσεις της guo με H_2PdCl_4 ή K_2PdCl_4

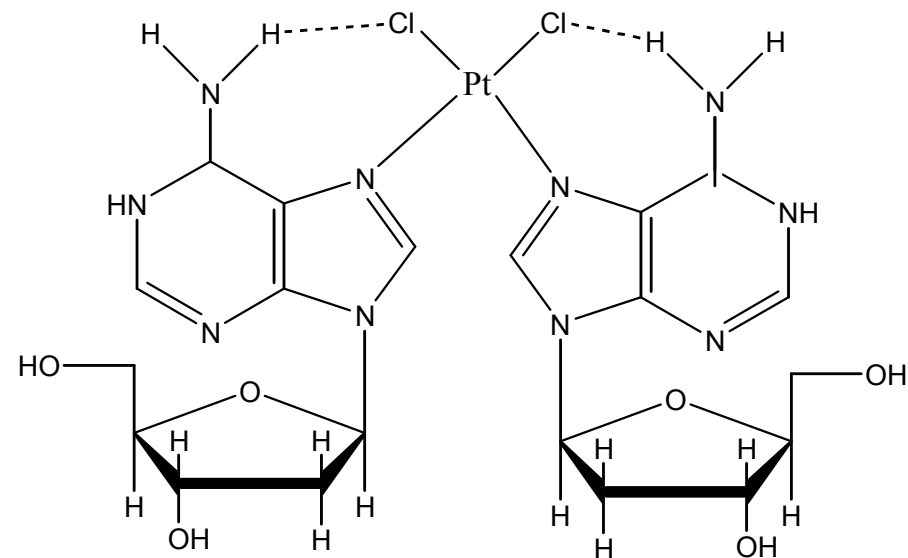


Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι προσπάθειες για προσδιορισμό των σημείων δεσμού του Pd(II) με τα DNA-RNA, οδήγησε στην ανακάλυψη και σύνθεση νέων συμπλόκων, όπως cis- και trans-Pd(guo)₂Cl₂, [Pd(guo)₃Cl]Cl, [Pd(guo)₂(nucl)Cl]Cl και [Pd(nucl)₄]Cl₂. Επιτεύχθηκε για πρώτη φορά και η σύνθεση του προϊόντος που περιείχε ένα nucl=νουκλεοζίτης με τύπο K[Pd(nucl)Cl₃]Cl στο DMF με την,

$$\text{K}_2\text{PdCl}_4 + \text{nucl} \rightarrow \text{K}[\text{Pd}(\text{nucl})\text{Cl}_3]\text{Cl}$$




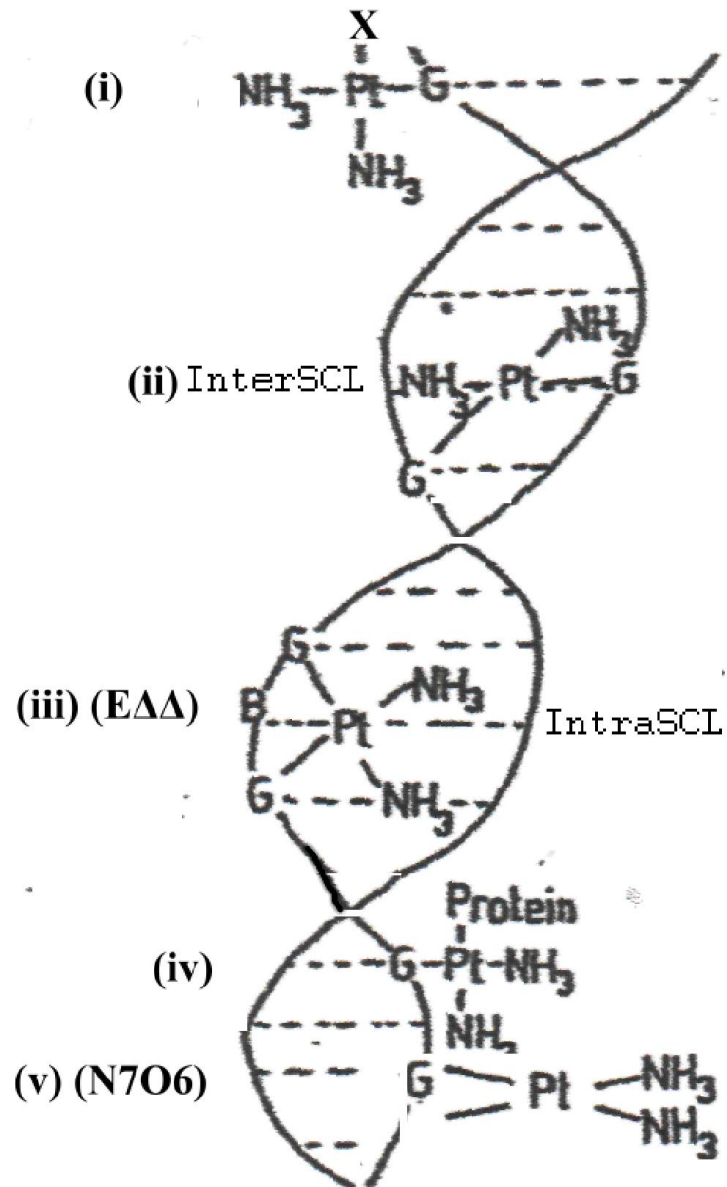
cis-Pt(ino)₂Cl₂



cis-Pt(ado)₂Cl₂

- Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι ο πιθανός σχηματισμός χηλικού N7O6 με Pt(II) θεωρήθηκε στην αρχή ότι αποτελούσε και το μηχανισμό αντικαρκινικής δράσης του μετάλλου, η απομόνωση τέτοιου συμπλόκου δεν επιβεβαιώθηκε στην περίπτωση του Pd(II), αλλά μόνο στις περιπτώσεις των Cu(II) και Ti(III)

Πιθανοί τρόποι δεσμών των cis- και trans-Pt(NH₃)₂Cl₂ με DNA



(i) Μονοδοντικός δεσμός με μια βάση του DNA.

(ii) Σχηματισμός ενδομοριακών διασταυρούμενων δεσμών Pt(II) με δύο βάσεις, δύο κλώνων DNA (Interstrand crosslink)(ΕΔΔ)

(iii) Σχηματισμός διαμοριακών διασταυρούμενων δεσμών Pt(II) (Intrastrand crosslink)(ΔΔΔ)

μεβάσεις του ίδιου κλώνου του DNA

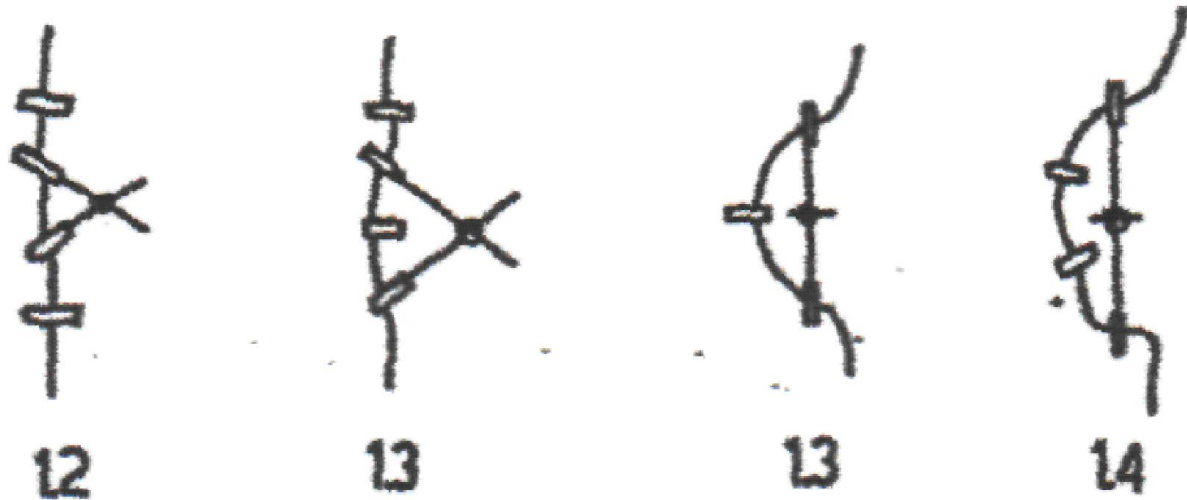
(iv) Σχηματισμός διασταυρούμενων δεσμών DNA-Pt-πρωτεϊνών και (v)

Διδοντικός χηλικός δεσμός με την

βάση του DNA

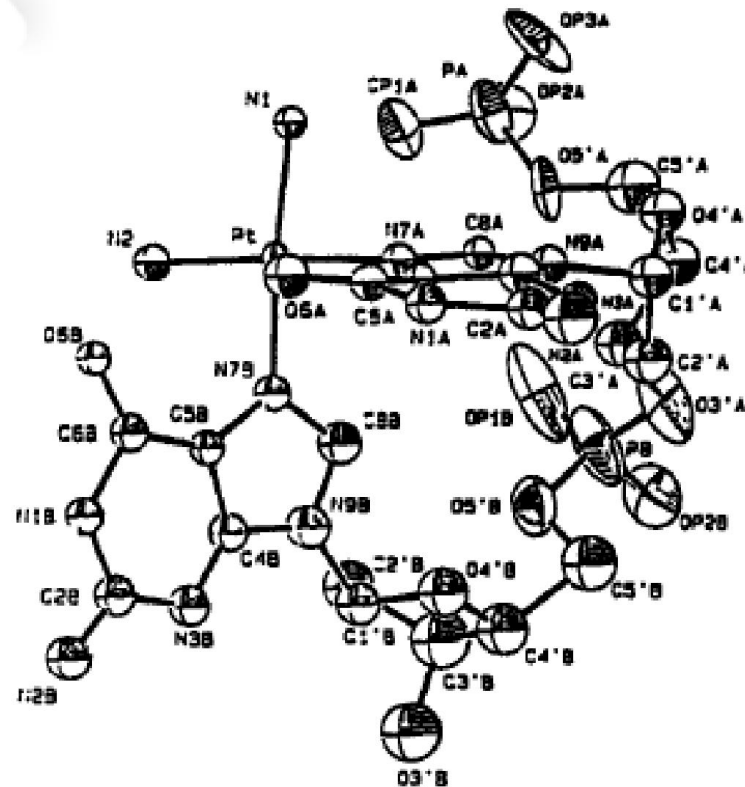
Οι αλληλεπιδράσεις του Pt(II) με DNA υπολογίστηκαν να είναι 50-60% του τύπου 1,2-Διαμοριακών Διασταυρούμενων Δεσμών, όπου συνδέονται δύο διαδοχικές βάσεις guo-guo και ado-ado καθώς και για τον τύπο d(ApG) γύρω στα 20-30%. Γύρω στο 10% είναι τύπου 1,3-Διαμοριακών Διασταυρούμενων Δεσμών, με δύο βάσεις guo να διαχωρίζονται από μια τρίτη βάση του τύπου, d(GpXpG). Εν τούτοις, η Δομή Ενδομοριακών Διασταυρούμενων Δεσμών μεταξύ δύο βάσεων γουανίνης που ανήκουν σε διαφορετικούς κλώνους DNA ή Διασταυρούμενους Δεσμούς DNA-Pt-πρωτεΐνης δεν είναι περισσότερο από 1%. Το άτομο N7 της γουανίνης είναι και πάλι το προτιμώμενο σημείο δεσμού, όχι μόνο επειδή είναι πολύ νουκλεόφιλο, αλλά κι εξ αιτίας της προσέγγισης του από το μέταλλο στη μεγάλη αύλακα του B-DNA.

Η κύρια διαφορά σύνδεσης του cis-DDP σε σχέση με το trans-DDP με το DNA, είναι το γεγονός ότι το πρώτο δημιουργεί 1,2-Διαμοριακούς Διασταυρούμενους Δεσμούς, d(GpG) ενώ το δεύτερο 1,3-Διασταυρούμενους Δεσμούς του τύπου d(GpXpG). Έτσι το B-DNA υφίσταται μια παραμόρφωση 40-70° στην πρώτη περίπτωση και μόνο 18° στη δεύτερη.



Διαφορές στις διαμορφώσεις του μακρομορίου, που οφείλονται στο σχηματισμό 1,2- ή 1,3-Διαμοριακών Διασταυρούμενων Δεσμών από το cis-DDP και 1,3-και 1,4-Διαμοριακοί Διασταυρούμενοι Δεσμοί από το trans-DDP. Υπάρχουν και μερικοί ακόμη τύποι δεσμού σε πολύ μικρά ποσά, χωρίς να είναι ακριβώς ταυτοποιημένοι.

Μια από τις σημαντικές κρυσταλλικές δομές στη διερεύνηση του μηχανισμού αντικαρκινικής δράσης του cis-DDP λύθηκε από το S.Lippard και αναπαριστά το προϊόν προσθήκης που σχηματίζεται σε σχετικά με τα άλλα ,μεγάλη ποσότητα του συμπλόκου του τύπου 1,2-Διαμοριακού Διασταυρούμενου Δεσμού,το οποίο προβλέπει την παραμόρφωση της διπλής έλικας του DNA από 32-34°.



Ένας παρόμοιος τύπος δεσμού με trans-DDP δεν είναι δυνατόν να σχηματιστεί,αφού τα ιόντα χλωριδίων στο τελευταίο είναι σε απόσταση 0.464 nm,ενώ στο cis-DDP είναι μόνο 0.334 nm,περίπου το ίδιο (0.34)nm,μεταξύ δύο διαδοχικών βάσεων γουανίνης στο B-DNA

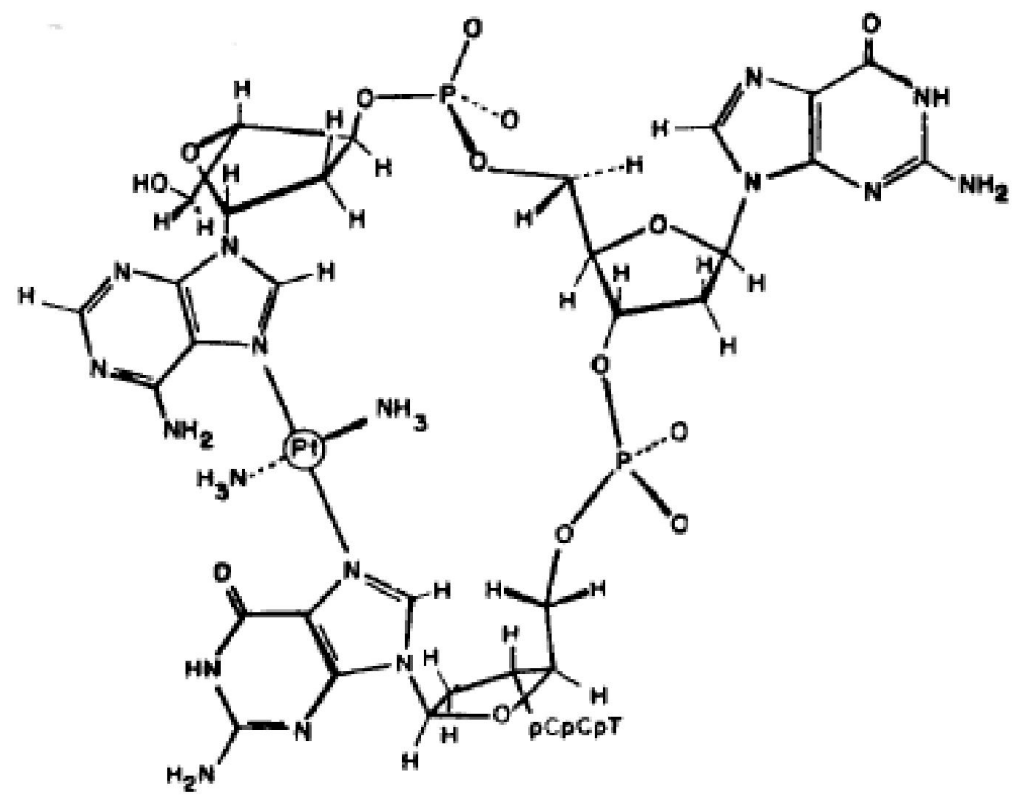
“Δυνατότητα Σχηματισμού Χηλικών Συμπλόκων N7O6 με cis-DDP”

Ο σχηματισμός ενός τέτοιου χηλικού συμπλόκου N7O6 της guo του DNA ή της ελεύθερης guo ή ino με cis-DDP και με Pd(II) είχε προταθεί αρχικά επι τη βάσει φασματοσκοπικών μελετών και χημικών αντιδράσεων.Εάν μπορούσε να σχηματιστεί ένα τέτοιο σύμπλοκο,θα μπορούσε εύκολα να εξηγήσει την αντικαρκινική δράση του cis-DDP,σε σχέση με την αδράνεια του trans-DDP,το οποίο δεν έχει τη δυνατότητα σχηματισμού του.

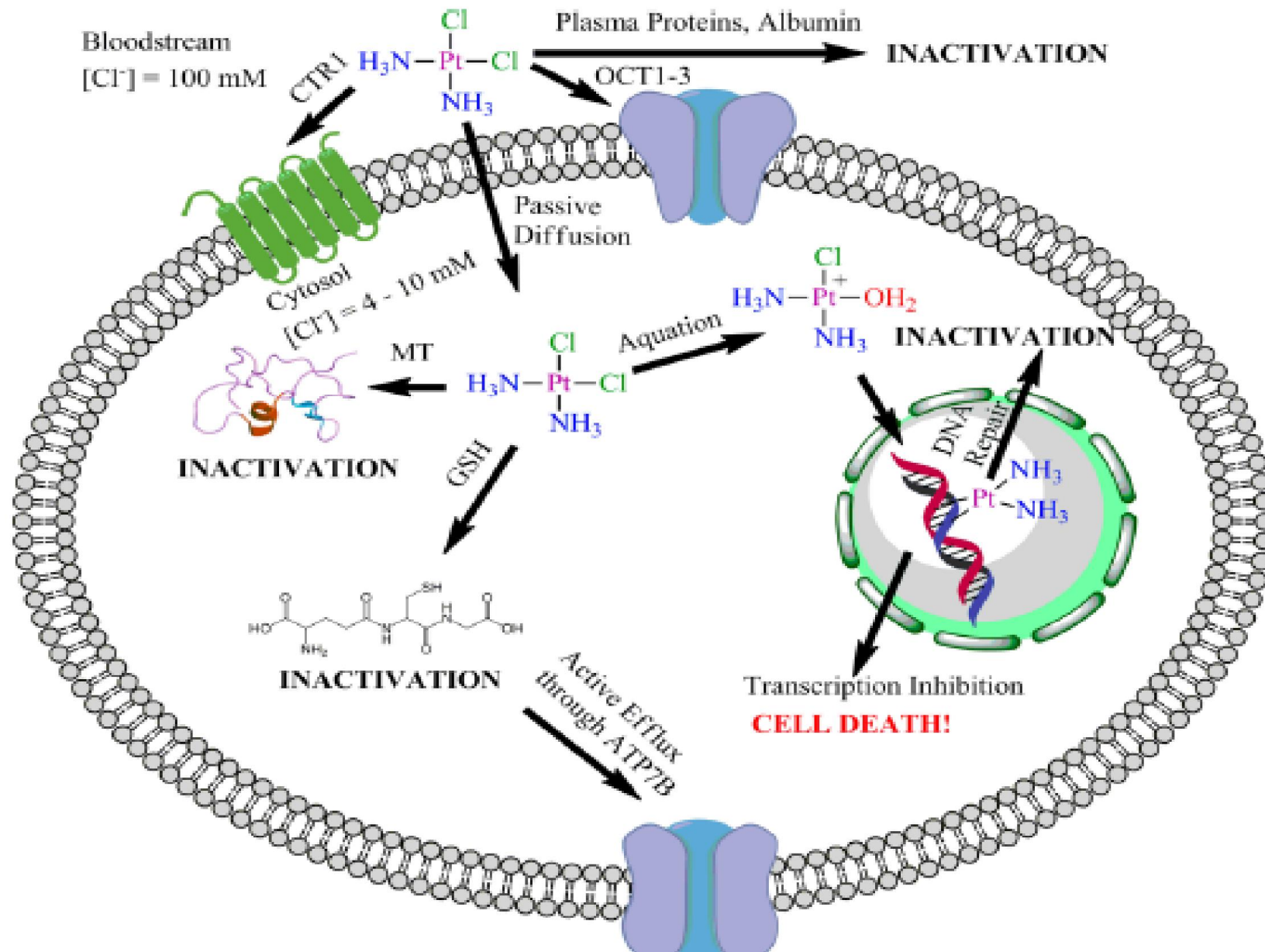
Παρότι διάφορες οξοπουρίνες είναι γνωστό ότι είναι ικανές να σχηματίζουν χηλικά N7O6 σύμπλοκα,φαίνεται ότι αυτό δεν ευνοείται σε αντιδράσεις της γουανίνης με το cis-DDP και οφείλεται σε στερικά φαινόμενα,αφού δεν αποδείχθηκε ποτέ με λύση αντίστοιχης δομής με ακτίνες-Χ.Δεν θα μπορούσε επομένως να αποτελεί τμήμα του μηχανισμού αντικαρκινικής δράσης του cis-DDP.

Είναι γνωστές χηλικές δομές N7O6 της Θεοφυλίνης με τύπους [(n5-Cp)2(theoph)Ti],[(8-MeS-theoph)2CuCl(py)2]και [(CH3)3Pt-(theof-2HCl3)]6 κτλ.

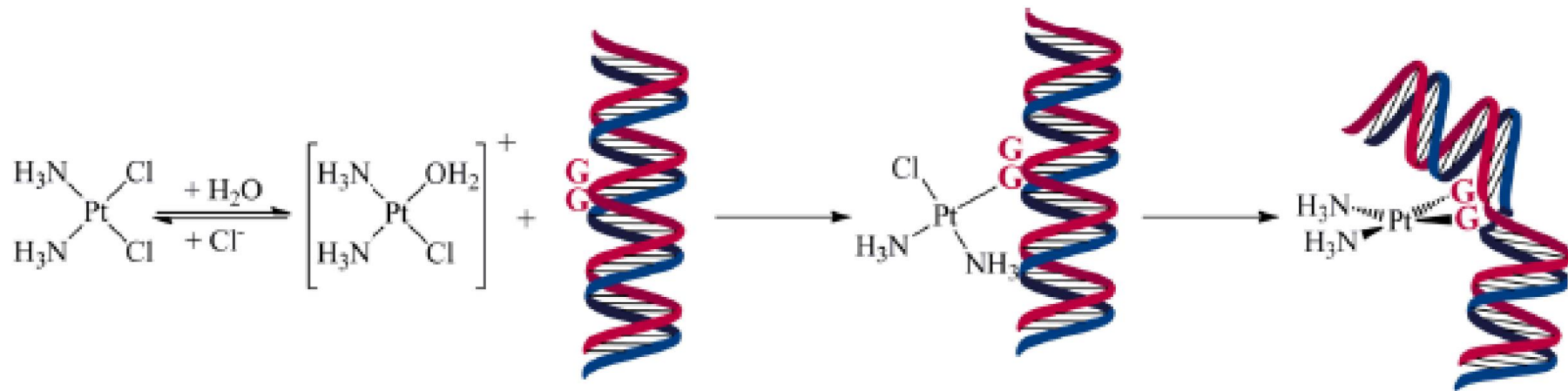
Συμπερασματικά,σήμερα πιστεύεται ότι το πρωτογενές τραύμα που προκαλείται στο DNA οφείλεται μάλλον σε 1,2-Διαμοριακούς Διασταυρούμενους Δεσμούς(1,2-ΔΔΔ) του τύπου d(GpG) και d(ApG).Η έλλειψη αντικαρκινικής δραστηριότητας του trans-DDP,οφείλεται μάλλον στην ανικανότητα του να σχηματίζει δομές του ίδιου τύπου,σχηματίζοντας αντίθετα (1,3-ΔΔΔ)ή 1,3-,1,4-Ενδομοριακούς Διασταυρούμενους Δεσμούς (ΕΔΔ)μεDNA του τύπου d(GpΧpG).Επίσης το cis-DDP προκαλεί μεγαλύτερη παραμόρφωση στη δευτερεύουσα δομή του DNA,ενώ το trans-DDP,προκαλεί μεγαλύτερη τοπική παραμόρφωση γύρω από τα σημεία δεσμού του λευκοχρύσου.Αναχαίτιση των συνθέσεων των DNA,RNA γίνονται κυρίως στα σημεία GG,σε συμφωνία με το γεγονός ότι αποτελούν τις προτιμώμενους θέσεις δεσμών από το cis-DDP.Το σύστημα επισκευής του νουκλεοτιδίου (ΣΕΝ),μπλοκάρει τους (1,2-ΔΔΔ) με προσθήκη πρωτεϊνών(Ομάδας Υψηλής Κινητικότητας,ΟΥΚ),αλλά όχι τους 1,3-ΔΔΔ.



Η πορεία θανάτωσης καρκινικών κυττάρων που ακολουθεί την κυτταρική πρόσληψη.



Θάνατος του κυττάρου από τη σύνδεση του cis-Platin με το DNA.



Η ελάτωση της συγκέντρωσης των ιόντων χλωρίου(10-20mM)στο κυτόπλασμα σε σύγκριση με το αίμα(0.1) ευνοεί το σχηματισμό των εφυδατωμένων συμπλόκων του λευκοχρύσου.ΔΔΔ δεσμοί σχηματίζονται σε πλειοψηφία.Αυτό εισάγει σημαντική παραμόρφωση στη διπλή έλικα,που οδηγεί στο θάνατο του κυτάρου.

Περισσότερα αντικαρκινικά σύμπλοκα λευκοχρύσου

Μεγάλος αριθμός αντικαρκινικών συμπλόκων λευκοχρύσου δοκιμάστηκαν για αντικαρκινική δράση, μετά την καθιέρωση του cis-DDP ως αντικαρκινικού φαρμάκου. Εν τούτοις ως το 2005, μόνο λίγα από αυτά είχαν υποστεί κλινική χρήση ρουτίνας,

και είχαν εγκριθεί για κλινική ή χρήση, μαζί με το αρχικό cis-DDP.

1. Carboplatin, [cis-διαμινο-κυκλοβουτάνιο δικαρβοξυλάτο λευκόχρυσος (II)]. Η οριακή δόση της Carboplatin είναι η μυελο-καταστολή. Έχει αντικαταστήσει το cis-DDP στη θεραπεία πολλών καρκίνων.

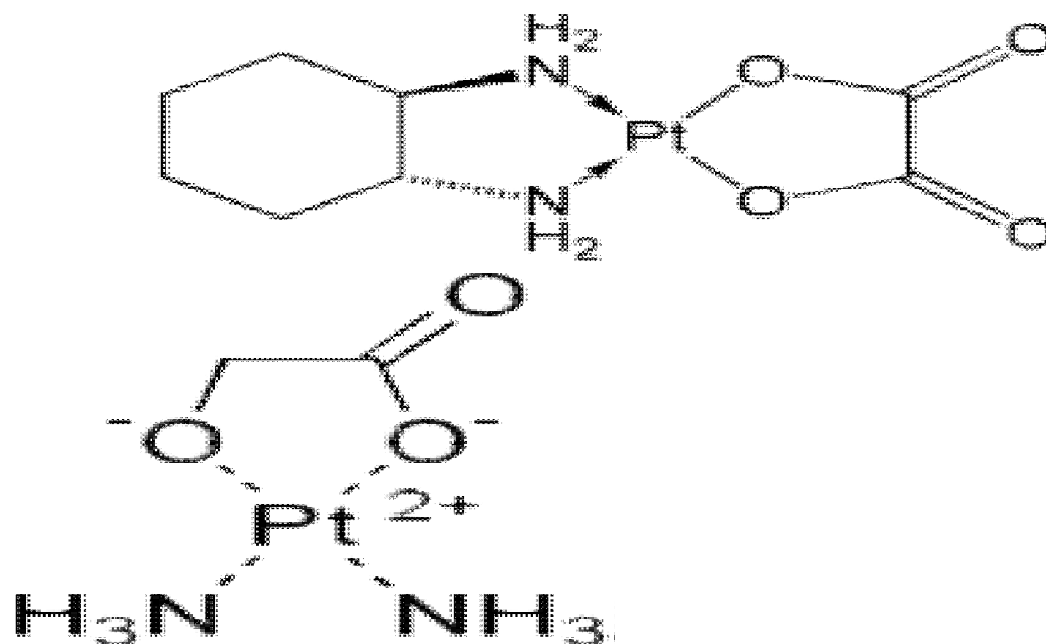
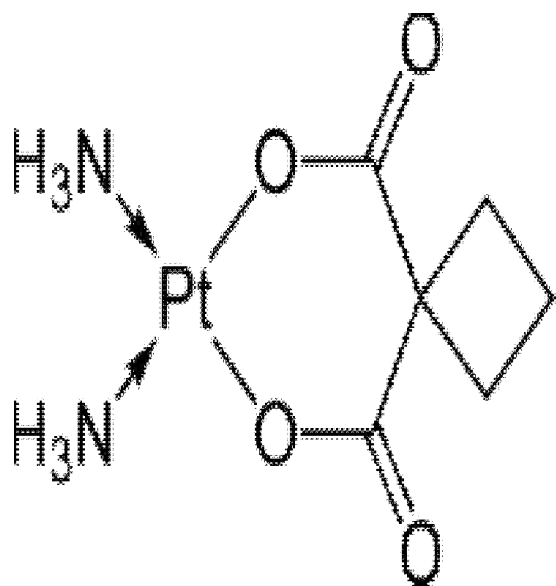
2. Oxaliplatin, [1R,2R-διαμινο κυκλοεξάνιο οξαλάτο λευκόχρυσος (II)] , {1,2-διαμινο κυκλοεξάνιο=DACH}. Η οριακή δόση της Oxaliplatin είναι η νεφροτοξικότητα. Δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντίσταση με το cis-DDP και είναι δραστικό σε συνδυασμό με την 5-φθοροουρακίλη και λευκοβορίνη για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, όπου και το cis-DDP και η καρβοπλατίνη δεν εμφανίζουν δραστικότητα.

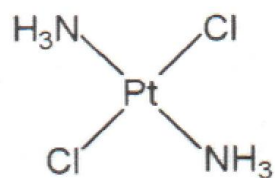
Nedaplatin, [cis-διαμινο-γλυκολάτο-λευκόχρυσος(II)]

Η nedaplatin χρησιμοποιείται εναντίον καρκίνων στο κεφάλι, λαιμό, όρχεις, πνεύμονες, εισοφάγο των ωοθηκών και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, στην ιαπωνία. Θρομβοκυτοπενία, αλλά λιγότερο λευκοπενία, νεφροτοξικότητα και γαστρικές διαταραχές είναι οι παρατηρούμενες παρενέργειες.

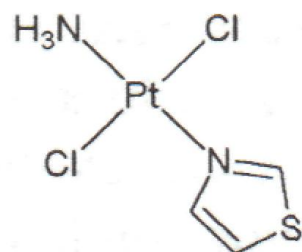
Το trans-DDP και τα ανάλογα του μπορεί επίσης να εμφανίζουν αντικαρκινική δράση μέσω σχηματισμού ΕΔΔ μεταξύ των βάσεων γουανίνης και κυτοσίνης.

Το πιο γνωστό αντικαρκινικό πολυπυρηνικό σύμπλοκο λευκοχρύσου είναι το, $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2 \mu\text{-trans-Pt}(\text{NH}_3)_2\{\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2\}_2]^{4+}$

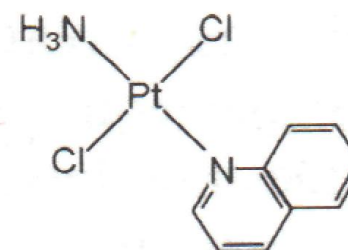




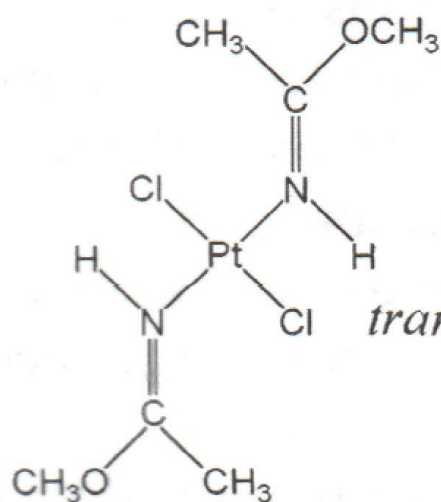
Transplatin



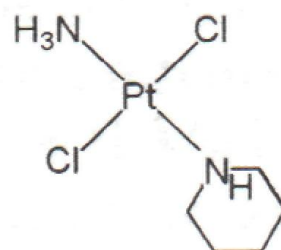
trans-[PtCl₂(NH₃)(thiazole)]



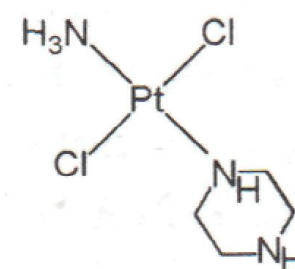
trans-[PtCl₂(NH₃)(quinoline)]



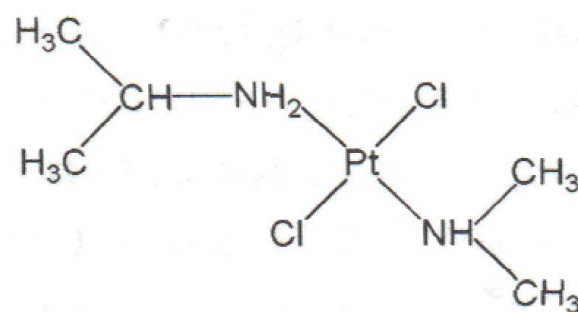
trans-EE



trans-[PtCl₂(NH₃)(piperidine)]

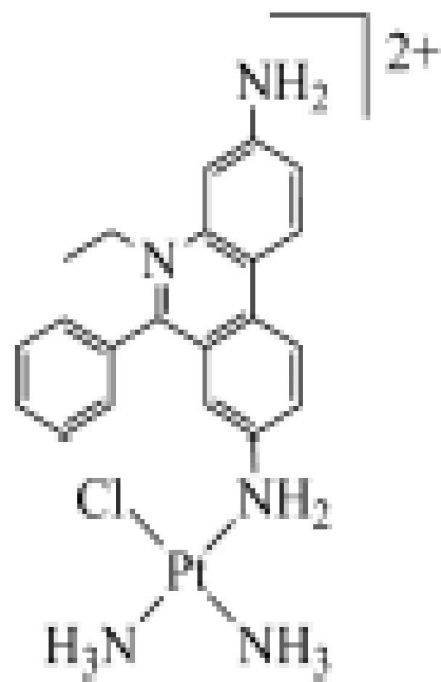


trans-[PtCl₂(NH₃)(piperazine)]

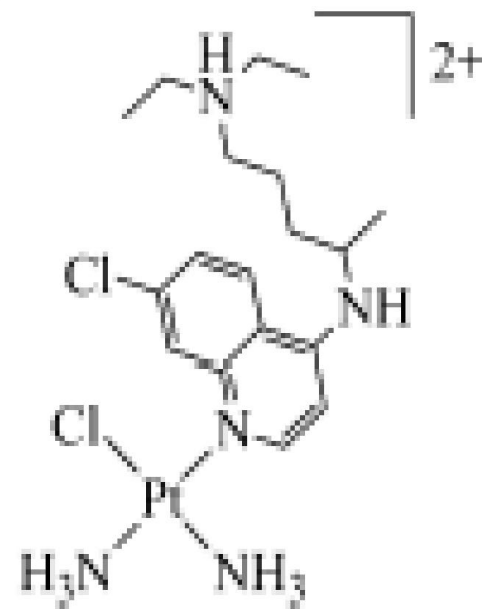


trans-[PtCl₂(dimethylamine)(isopropylamine)]

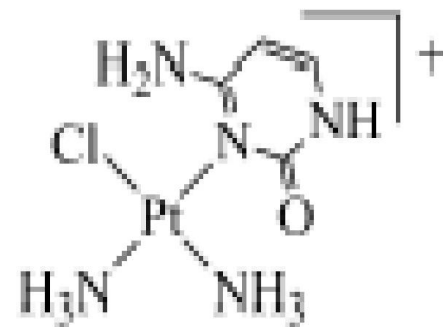
Μονοδοντικά αντικαρκινικά σύμπλοκα λευκοχρύσου



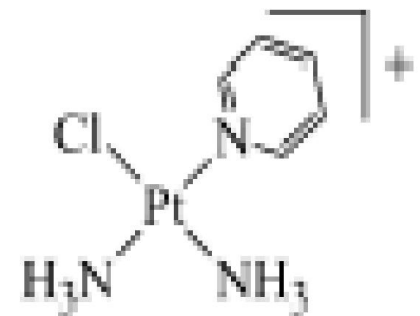
ethidium



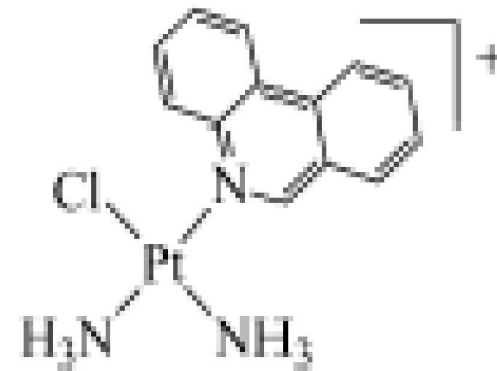
chloroquinium



cytosine

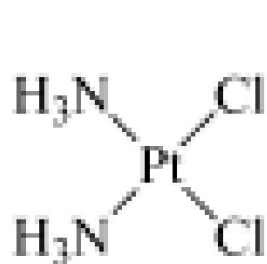


pyridine

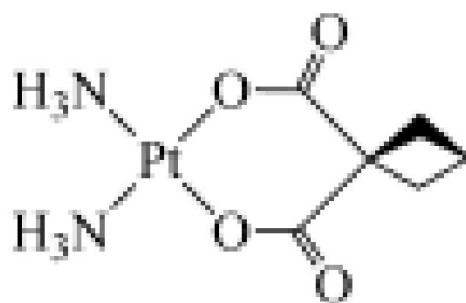


phenanthridine

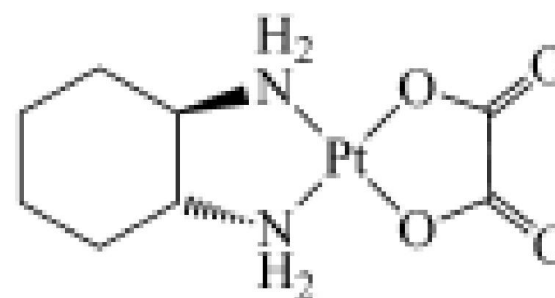
Αντικαρκινικά Φάρμακα Λευκοχρύσου



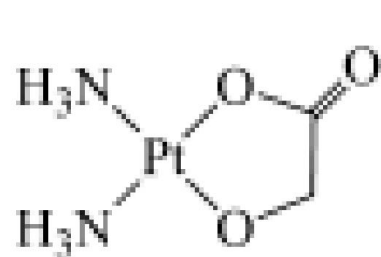
cisplatin



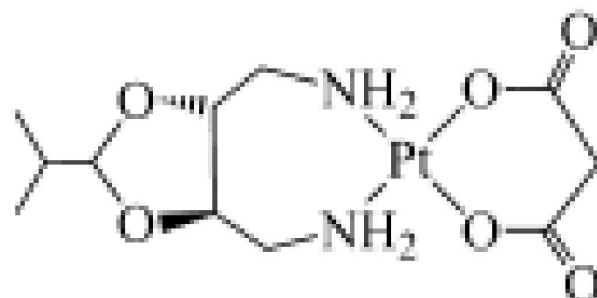
carboplatin



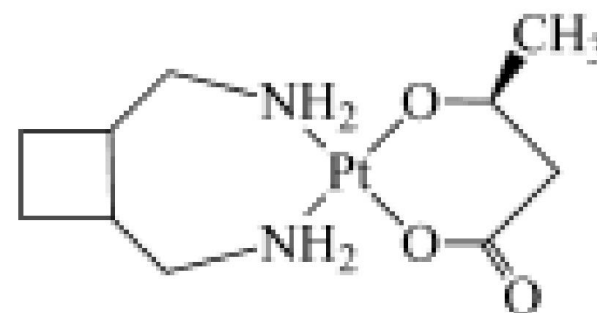
oxaliplatin



nedaplatin



heptaplatin



lobaplatin

Sessions of Eurobic 13 in Hungary(Applications)

- Bio-coordination chemistry: complexes of peptides, nucleotides and related ligands
- Bioinorganic Chemistry and Nanotechnology
- Biom mineralization
- Bio-coordination chemistry: complexes of peptides, nucleotides and related ligands
- Bioinorganic Chemistry and Nanotechnology
- Biom mineralization
- Metals in the Environment
- Metals in medicine, diagnosis and therapy
- Metabolism of Metal ions; and metal ion sensing in biology
- Metalloenzymes, structure, function and models
- Metalloproteins
- Metals in the Brain
- Spectroscopy and diffraction

