



دانشگاه پیام نور

کاربرد شیمی معدنی در پزشکی

ویرایش : نیکلاس پی فارل

دکتر قباد منصوری دکتر فاطمه حیدری زادی

«امروزه کتاب‌خوانی و علم‌آموزی، نه تنها یک وظیفه‌ی ملی، که یک واجب دینی است.»^۱

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتاب‌خوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چند هزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه‌ی فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه‌ی الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پربار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه‌ی مطالعه‌ی هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره‌ی دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه‌ی دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان، تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه‌ی بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آنها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاورد انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام (ص) این است که «بخوان!» و در اولین

۱. پیام مقام معظم رهبری به مناسبت آغاز هفته کتاب ۷۲/۱۰/۴

سوره‌ای که بر آن فرستاده‌ی عظیم‌الشان خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد شده‌است: «اقْرَأْ وَ رَبُّكَ الْأَكْرَمُ. الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه‌ی انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده‌اند.

دانشگاه پیام‌نور با گستره‌ی جغرافیایی ایران‌شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه‌جا و همه‌وقت، به‌عنوان دانشگاهی کتاب‌محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه‌سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره‌گیری از تجربه‌های گرانقدر استادان و صاحب‌نظران برجسته کشورمان، کتاب‌ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام‌نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به‌طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب‌نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه‌ی مهم و خطیر یاری‌رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه‌ی خطیر یاری می‌رسانند، سپاسگزاری می‌نماییم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام‌نور را منزلگاه اندیشه‌سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

دانشگاه پیام‌نور

فهرست مطالب

یازده

پیشگفتار

فصل اول: کلیات

۱

مقدمه

۱

۳

۱-۱ یون‌های فلزی و استفاده از عامل‌های کیلیت‌دهنده در درمان بیماری‌ها

۴

۱-۱-۱ متالوپروتئین‌ها به‌عنوان هدف‌های دارو

۵

۲-۱-۱ روی و ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی

۶

۳-۱-۱ ماتریس متالوپروتئینازها (MMPs)

۸

۲-۱ تغییر پاسخ‌های سلولی توسط داروهای حاوی فلز

۸

۳-۱ داروهای شیمی‌درمانی فلزی

۱۰

۴-۱ کمپلکس‌های فلزی به‌عنوان مواد تشخیصی

۱۱

خلاصه فصل اول

۱۲

مراجع

فصل دوم: استفاده‌های بیوپزشکی از لیتیم

۱۳

مقدمه

۱۳

۱-۲ پیشینه

۱۳

۲-۲ کاربردهای جدید لیتیم

۱۶

۳-۲ شیمی لیتیم

۱۸

۴-۲ توزیع لیتیم در بدن و سلول‌ها

۱۹

۵-۲ تحقیقات با استفاده از ایزوتروپ‌های لیتیم

۲۱

۱-۵-۲ انتقال و جایگیری‌گیری لیتیم در بافت

۲۱

۲-۵-۲ جایگاه سلولی لیتیم

۲۳

۶-۲ بیوشیمی لیتیم

۲۳

۱-۶-۲ منیزیم و کلسیم

۲۳

۲۴	۲-۶-۲ لیتیم و سیستم علامت‌دهی، فسفوئینوزیتید
۲۵	۷-۲ لیتیم خارج سلولی: یک دیدگاه جدید
۲۶	۸-۲ نتیجه‌گیری
۲۷	مراجع

۳۱	فصل سوم: کمپلکس‌های طلا با فعالیت ضدآرتروز، ضدتومور و ضد HIV
۳۱	۱-۳ کریسوترایی
۳۲	۱-۱-۳ تاریخچه استفاده دارویی
۳۳	۲-۱-۳ آرتروزهای روماتیسمی و مکانیسم عمل شناخته‌شده
۳۵	۲-۳ شیمی طلا
۳۵	۱-۲-۳ حالت‌های اکسایش
۳۶	۲-۲-۳ کمپلکس‌های طلا(I)
۳۷	۳-۲-۳ کمپلکس‌های طلا (III)
۳۸	۴-۲-۳ پتانسیل‌های اکسایش-کاهش
۴۰	۳-۳ بیوشیمی و فارماکولوژی طلا
۴۰	۱-۳-۳ متابولیسم و جانشینی لیگاند در محیط زنده
۴۱	۲-۳-۳ شیمی سلولی - مدل تیول - شاتل
۴۳	۳-۳-۳ شیمی پروتئین
۴۳	۴-۳-۳ سرم آلبومین
۴۷	۵-۳-۳ هموگلوبین
۴۷	۶-۳-۳ آئروتیونین‌ها
۵۰	۷-۳-۳ گلوکاتایون پراکسیداز
۵۱	۸-۳-۳ متابولیت‌های سیانید
۵۴	۹-۳-۳ حالت‌های اکسایشی در داخل بدن
۵۶	۱۰-۳-۳ پپتیدهای آنتی‌ژنی
۵۹	۴-۳ فعالیت ضدتوموری
۶۰	۱-۴-۳ اورانوفین و آنالوگ‌های آن
۶۲	۲-۴-۳ کمپلکس‌های بیس(دی‌فنیل‌فسفین)اتان طلا
۶۵	۳-۴-۳ ترکیبات ضدتومور شناخته‌شده از کمپلکس‌های طلا
۶۵	۴-۴-۳ آنالوگ‌های سیس‌پلاتین
۶۶	۵-۴-۳ دورنمای داروهای ضدسرطان مبتنی بر طلا
۶۷	۵-۳ خاصیت ضدویروس ایدز (HIV)
۶۸	مراجع

۷۳	فصل چهارم: نیتریک اکسید در فیزیولوژی و پزشکی
۷۳	مقدمه
۷۴	۱-۴ خواص ساختاری NO

۷۶	۲-۴ اندازه‌گیری NO در سیستم‌های بیولوژیکی و شیمیایی
۷۶	۱-۲-۴ اندازه‌گیری مستقیم
۷۸	۲-۲-۴ اندازه‌گیری‌های غیرمستقیم
۸۲	۳-۴ نیتریک اکسید و سیستم تنفسی
۸۴	۴-۴ نیتریک اکسید و سیستم قلبی عروقی
۸۹	۵-۴ نیتریک اکسید و سیستم عصبی
۸۹	۱-۵-۴ سیستم اعصاب محیطی
۹۱	۲-۵-۴ انعطاف‌پذیری سنپاتیک
۹۲	۳-۵-۴ گردش خون مغز
۹۳	۴-۵-۴ تخریب عصب
۹۴	۶-۴ نیتریک اکسید و سیستم ایمنی
۹۶	مراجع

۹۹ فصل پنجم: کاربردهای درمانی آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز مبتنی بر مگنیز

۹۹	مقدمه
۱۰۱	۱-۵ بحث و نتیجه‌گیری
۱۰۱	۱-۱-۵ استراتژی درمانی سوپراکسید دیسموتازهای شبیه‌سازی‌شده
۱۰۲	۲-۱-۵ آنالیز سنتیکی توقف جریان: روشی مستقیم برای میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید
۱۰۲	۳-۱-۵ طراحی مشابه‌های سوپراکسید دیسموتاز حاوی مگنیز
۱۰۵	۴-۱-۵ مزایای مشابه‌های سوپراکسید دیسموتاز بر آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز
۱۰۶	۵-۱-۵ کنترل کنفورماسیونی فعالیت و پایداری سوپراکسید دیسموتاز
۱۱۰	۶-۱-۵ چربی‌دوستی
۱۱۲	۷-۱-۵ جلوگیری از آسیب مجدد ایسکمی میوکاردیال در قلب جداشده
۱۱۲	۸-۱-۵ افزایش نیتریک اکسید
۱۱۳	۹-۱-۵ فعالیت‌های ضدالتهابی مشابه‌های سوپراکسید برپایه مگنیز (II)
۱۱۵	خلاصه فصل پنجم
۱۱۵	مراجع

۱۱۷ فصل ششم: ترکیبات وانادیم به‌عنوان اصلاح‌کننده انسولین

۱۱۷	مقدمه
۱۲۰	۱-۶ شناسایی اثرات مشابه‌های انسولینی وانادیم
۱۲۲	۲-۶ مکان‌های عملکرد وانادیم
۱۲۴	۳-۶ مطالعات حیوانی و آزمایشات انسانی
۱۲۷	۴-۶ ملاحظات سم‌شناسی
۱۲۸	۵-۶ افزایش جذب بافتی با استفاده از کیلیت‌های فلزی
۱۳۱	خلاصه فصل ششم
۱۳۲	مراجع

۱۳۵	فصل هفتم: ترکیبات ضدسرطان حاوی سیس پلاتین
۱۳۵	مقدمه
۱۳۵	۱-۷ خواص دارویی سیس پلاتین
۱۳۶	۱-۱-۷ مقایسه سیس پلاتین و کربوپلاتین
۱۳۷	۲-۱-۷ اپروپلاتین
۱۳۷	۳-۱-۷ تعیین مقدار داروهای پلاتینی و سنتیک دارویی آن‌ها
۱۳۹	۲-۷ شیمی پلاتین
۱۴۰	۱-۲-۷ مکانیسم عمل
۱۴۲	۲-۲-۷ پروتئین‌های شناسگر آسیب ساختاری خاص
۱۴۳	۳-۷ مکانیسم مقاومت به سیس یا کربوپلاتین
۱۴۵	۴-۷ جلوگیری از مقاومت تومور به سیس پلاتین
۱۴۶	۱-۴-۷ گسترش داروهای جدید پلاتین: JM216
۱۴۶	۲-۴-۷ کمپلکس‌های دی آمینو سیکلوهگزان پلاتین (DACH)
۱۴۶	۳-۴-۷ کمپلکس‌های خوراکی پلاتین
۱۴۷	۴-۴-۷ دیگر داروهای مبتنی بر پلاتین
۱۴۸	۵-۴-۷ افزایش مقدار تجویز سیس یا کربوپلاتین
۱۴۸	۶-۴-۷ ترکیب با دیگر داروهای ضدسرطان: پکلیتاکسل
۱۴۸	۷-۴-۷ مدولاسیون مکانیسم‌های مقاوم در برابر پلاتین
۱۴۹	خلاصه فصل هفتم
۱۴۹	مراجع

۱۵۳	فصل هشتم: ترکیبات ضدسرطان دو و سه هسته‌ای پلاتین
۱۵۳	مقدمه
۱۵۴	۱-۸ کمپلکس‌های دو و سه هسته‌ای به‌عنوان ترکیبات ضدسرطان
۱۵۵	۲-۸ فعالیت بیولوژیکی کمپلکس‌های چندهسته‌ای پلاتین. خلاصه و وضعیت تومورهای انسانی قابل درمان با BBR3464
۱۵۶	۱-۲-۸ فعالیت بیولوژیکی حالت p53
۱۵۷	۲-۲-۸ مقایسه با دیگر ترکیبات اتصال‌دهنده عرضی بالینی
۱۵۸	۳-۸ رابطه ساختار و فعالیت در کمپلکس‌های چندهسته‌ای پلاتین
۱۶۰	۴-۸ پیوند DNA با کمپلکس‌های چندهسته‌ای پلاتین
۱۶۲	۱-۴-۸ اثرات مشارکت در حل ساختارهای سایت ویژه (Pt,Pt) اتصالات عرضی درون‌رشته‌ای
۱۶۴	خلاصه فصل هشتم
۱۶۴	مراجع

۱۶۵	فصل نهم: تخریب اکسایشی به‌وسیله بلومایسین، آدریامایسین و دیگر ترکیبات اکسایشی که به مس یا آهن نیاز دارند.
۱۶۵	مقدمه

۱۶۶	۱-۹ بلومایسین
۱۶۶	۱-۱-۹ کاربرد بالینی
۱۶۷	۲-۱-۹ مطالعات حیوانی و سلولی نقش آهن بر روی سمیت سلولی بلومایسین
۱۶۹	۳-۱-۹ ویژگی‌های سلولی قطعات DNA
۱۶۹	۲-۹ مکانیسم بیوشیمیایی آسیب به DNA
۱۶۹	۱-۲-۹ شناسایی آسیب DNA با FeBlm
۱۷۰	۲-۲-۹ خواص محلول متالوبلومایسین مرتبط با واکنش آسیب به DNA
۱۷۴	۳-۲-۹ خواص متالو بلومایسین‌های پیوندشده به DNA
۱۷۵	۴-۲-۹ ویژگی‌های ساختاری CoBlm در محلول و پیوندشده به DNA
۱۷۸	۵-۲-۹ نقش ناحیه فلزی در انتخاب سایت
۱۷۸	۳-۹ آدریامایسین
۱۸۰	۱-۳-۹ نکات قابل توجه در استفاده بالینی
۱۸۱	۲-۳-۹ مکانیسم سیتوتوکسی و نقش آهن
۱۸۲	۳-۳-۹ مکانیسم‌های بیوشیمیایی آدریامایسین با آهن
۱۸۳	۴-۳-۹ مدل بیولوژیکی واکنش‌های Fe(III)Adr_n
۱۸۴	۴-۹ کمپلکس‌های مس دارای قابلیت ردوکس و طراحی داروهای جدید
۱۸۸	مراجع

پیشگفتار

شیمی یکی از علوم بسیار ارزشمند و پرکاربرد در جهان هستی و به‌ویژه در زندگی بشریت می‌باشد که از قرن‌های دور نقش مهمی در زندگی روزمره انسان‌ها داشته است و اثر آن در فرایندهای زندگی از قبیل غذا، لباس، صنایع مختلف، سوخت، لوازم آرایشی و بهداشتی و... و به‌ویژه در تهیه داروها با اندکی تأمل به‌خوبی قابل درک می‌باشد.

این علم در توسعه و تولید داروها، درمان‌های جدیدی را در پزشکی خلق نموده است. بی‌تردید درمان بسیاری از بیماری‌های نوظهور بدون دخالت علم شیمی در تهیه داروها برای پزشکان امکان‌پذیر نمی‌باشد. پس ضروری است که به نقش شیمی و ترکیبات آن در پزشکی بیشتر پی برده شود. از آنجایی که شیمی معدنی و ترکیبات آن تقریباً همهٔ عناصر شیمیایی را دربرمی‌گیرند بنابراین لازم است که نقش شیمی معدنی در پزشکی و درمان بیماری‌ها بیشتر نمایان شود. به همین دلیل کتاب کاربرد شیمی معدنی در پزشکی مورد ترجمه قرار گرفت. با وجودی که می‌دانم ترجمهٔ حاضر خالی از اشکال نیست، امیدوارم که این کتاب بتواند دریچه‌ای را برای افزایش دانش و معلومات اساتید، دانشجویان و خوانندگان محترم بگشاید و آرزومندم که ما را از نظرات نقادانه و اصلاحی خویش بی‌بهره نفرمایید.

این کتاب دارای ۹ فصل می‌باشد که در هر فصل خواص ترکیبات معدنی و کمپلکس‌های فلزی با قابلیت اثر آن‌ها در مطالعات بالینی و درمانی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. کاربردهای بیولوژیکی لیتیم، یون‌های فلزی و کاربرد کیلیت‌های آن‌ها در درمان بیماری‌ها، پاسخ سلول‌ها به داروهای فلزی، داروهای شیمی‌درمانی فلزی، کاربرد

کمپلکس‌ها به‌عنوان مواد تشخیصی، نقش کمپلکس‌های طلا در درمان آرتروز، ضد تومور و ضد HIV، نقش نیتریک‌اکسید در سیستم بیولوژیکی و تأثیر آن بر روی سیستم تنفسی و قلبی-عروقی، کاربردهای درمانی آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز مبتنی بر منگنز، ترکیبات ونادیم به‌عنوان اصلاح‌کننده انسولین، خواص دارویی ترکیبات پلاتین و نقش آهن و مس بر روی مسمومیت سلولی بلومایسین بررسی شده است.

قباد منصوری

عضو هیئت علمی گروه شیمی دانشگاه پیام‌نور

فصل اول

کلیات

مقدمه

گستره کاربرد شیمی در علم پزشکی به طور کلی به دو شاخه مهم تقسیم می شود - داروهایی که یون های فلزی را به صورت های آزاد و یا پیوندشده به پروتئین هدف، مورد استفاده قرار می گیرند، و دوم داروهایی که در آن ها یون فلز مرکزی معمولاً نقش اساسی در مکانیسم عملکرد دارو دارد. داروهای حاوی فلز از لحاظ اقتصادی نقش مهمی در تجارت دارویی دارند. کاربرد این داروها افزایش یافته و روش های دسترسی به ترکیبات مفیدتر دارویی نیز پیشرفت بیشتری یافته است. چگونگی ورود به این زمینه با یک روش مدون و برنامه ریزی شده، به جای یک لیست ساده از کاربردهای دارویی و درمانی یک چالش است. با این وجود تلاش برای کاربردهای متنوع شیمی معدنی در علم پزشکی حائز اهمیت است.

بنابراین هرگونه استفاده از شیمی معدنی در پزشکی، حداقل باید دو مبحث شیمی معدنی زیستی¹ (بیوشیمی معدنی) و شیمی پزشکی را به هم مرتبط سازد. شیمی معدنی زیستی به دلیل نقش یون های فلزی در زیست شناسی بیشتر مورد توجه قرار می گیرد و شامل درک عملکرد آن ها، اتصال به پروتئین و ماهیت عملکرد متالوپروتئین ها است. در یک محیط طبیعی (حالت پایا²)، تمام فلزات ضروری در زمان مناسب در مکان مناسب در پروتئین قرار گرفته اند و عملکرد ارگانیسم ها به صورت طبیعی است. از طرفی دیگر،

1. Bioinorganic chemistry

2. Steady state

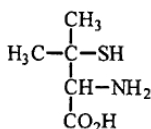
فاکتورهای ژنتیکی می‌تواند منجر به عدم پیوند شوند و در نتیجه یون‌های فلزی آزاد منجر به ناهنجاری‌های متابولیسمی شود [۱]. افزایش درک چگونگی پردازش فلزات توسط سلول‌ها و عوامل ژنتیکی بیماری، مسلماً جهت‌گیری شیمی معدنی زیستی را به‌سوی شناخت ارزش دارویی آن پیش می‌برد. با در نظر گرفتن نقش متالوپروتئین‌ها در سلامتی و بیماری انسان، شیمی دارویی نیازمند شناخت کامل متابولیسم، پایداری دارو و همچنین اثر آن بر روی هدف دارو است. اکثر مطالعات مکانیسمی بر روی بافت کشت داده‌شده یا با پروتئین‌ها، DNA، و یا RNA جداشده صورت گرفته است. در آزمایش‌های انجام‌گرفته بر روی بافت کشت داده‌شده به‌منظور اندازه‌گیری تأثیر بالقوه یک دارو بر روی جلوگیری از رشد سلول، در تمام مدت آزمایش معمولاً دارو در تماس مستقیم با محیط است. همواره یک برآورد مستقیم از تأثیر دارویی در بدن موجود زنده به‌دلیل نقش بسیار مهم توزیع زیستی و سینتیک دارویی بر روی تعیین کارایی دارو، وجود ندارد. بسیاری از ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی^۱ نتایج جالبی دارند اما در بدن موجود زنده همان تأثیر را نشان نمی‌دهند. باین وجود آگاهی از مکانیسم آزمایشات بافت کشت‌شده بسیار مهم است و جدای از برهم‌کنش‌های هدف، می‌تواند به کارایی در داخل بدن موجود زنده نیز نزدیک باشد. سرانجام در شیمی دارویی بین داروهایی که با یک مکانیسم دارودینامیکی عمل می‌کنند و داروهای شیمی درمانی تمایز وجود دارد [۲]. در مورد اول، عملکرد دارو باید سریع و برگشت‌پذیر باشد. یک بیمار که به بی‌هوشی تن درمی‌دهد انتظار بی‌حسی برای زمان بیشتری ندارد [۲]. علاوه‌بر این، یک پاسخ تدریجی برای تعادل اثرات مورد نیاز است، دارویی را که برای برگشت یک سکنه مغزی استفاده می‌شود باید از شدت سکنه اطلاع داشت و غلظت آن را براساس آن تنظیم نمود. در شیمی درمانی کشتن سلول‌ها یک فرایند برگشت‌ناپذیر است.

در این کتاب استفاده از ترکیبات معدنی به‌عنوان دارو و عامل شیمی درمانی مورد بررسی قرار می‌گیرند. نه تنها بسیاری از داروهای شناخته‌شده مورد بررسی قرار گرفته‌شده بلکه نگاهی هم بر داروهایی جدید باارزش بالقوه دارویی نیز وجود خواهد داشت. تفسیر کامل مطالعات در نظر گرفته نمی‌شود، بلکه تحقیقات موردی ویژه‌ای برای مطالعه مطرح می‌شود. در این مقدمه شرح کلی در این زمینه از نقطه‌نظر آموزشی ارائه می‌شود. برای این منظور به‌لحاظ منطقی چهار زیرمجموعه مهم ارائه می‌شوند: (۱) استفاده

از عامل‌های کیلیت‌دهنده برای جداکردن یون‌های فلزی خاص یا متالوپروتئین‌ها؛ (۲) داروهای معدنی عمل‌کننده با یک مکانیسم دارودینامیکی؛ (۳) عوامل شیمی‌درمانی معدنی - پایه؛ (۴) عوامل تصویربرداری معدنی - پایه. برای مطالعه بیشتر هم در مورد شیمی پزشکی و هم شیمی معدنی زیستی خواننده می‌تواند به بسیاری از منابع دیگر رجوع کند.

۱-۱ یون‌های فلزی و استفاده از عامل‌های کیلیت‌دهنده در درمان بیماری‌ها

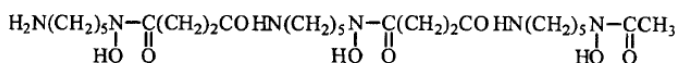
نقش ضروری بسیاری از فلزات در خون و بافت‌های انسان به‌خوبی درک شده است و در اکثر کتاب‌های بیوشیمی غلظت‌های درونی آن‌ها گردآوری شده است [۴،۵]. بنابراین یکی از پیامدهای آن‌ها این است که ورود و خروج کنترل‌نشده آن‌ها منجر به حضور بیش‌ازحد یون‌های فلزی آزاد و در نتیجه باعث اختلال در سلامتی می‌شود. نمونه‌های کلاسیک این موضوع افزایش مقدار مس و آهن است. بیماری ویلسون، یک بی‌نظمی خودبه‌خودی در ذخیره مس است که عدم درمان آن به ناچار منجر به مرگ می‌شود. مثال دیگر، بیماری‌هایی است که به‌وسیله قرارگرفتن در معرض مقادیر مسموم‌کننده عناصر ضروری و غیرضروری مانند کادمیوم، جیوه و سرب ایجاد می‌شود. درمان با آهن و مس به‌خوبی اثبات‌شده و در اکثر کتاب‌ها فهرستی از معرف‌های کیلیت‌شونده آن‌ها ارائه شده است. نمونه‌های معمول در شکل ۱-۱ نشان‌داده شده است. همچنین شیمی و میزان سمیت آن‌ها نیز به‌خوبی شناسایی شده است [۵]. عامل مهم برای بهبود کاربرد معرف‌های کیلیت‌دهنده، گزینش‌پذیری به یون فلزی است که به‌طور اختصاصی برای یک یون عمل می‌کند.



D- Penicillamine



Cysteamine



Desferrioxamine B

شکل ۱-۱. ساختار عوامل کیلیت‌دهنده مورد استفاده بالینی برای مقادیر اضافی آهن و مس

۱-۱-۱ متالوپروتئین‌ها به عنوان هدف‌های دارو

جدیدترین و مرتبط‌ترین سؤال در مورد ویژگی‌های عامل‌های کیلیت‌شونده، مربوط به متالوپروتئین‌ها است. تعجب برانگیز نیست که بسیاری از متالوپروتئین‌ها و متالوآنزیم‌ها، هم نقش متابولیکی حیاتی ایفا می‌کنند و هم در انتقال اطلاعات ژنتیکی مؤثر هستند. طراحی و کشف دارو بسیار متکی به شناسایی ساختار سه‌بعدی هدف توسط روش‌های کریستالوگرافی اشعه X یا رزونانس مغناطیسی هسته بوده و به دنبال آن مدل‌سازی و سنتز مهارکننده‌های بالقوه سایت فعال آنزیم یا پروتئین است. متالوپروتئین‌ها به‌طور فزاینده‌ای به عنوان اهداف دارویی شناخته‌شده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مدت زمان زیادی است که ریبونوکلوئید ردوکتاز، آنزیمی که داری دو یون آهن و ضروری برای سنتز دوباره دزوکسی‌ریبونوکلوئیدها، به عنوان یک هدف دارویی شناخته شده است. خواص دارویی و شیمیایی تیوسمی‌کاربازون‌های کیلیت‌دهنده و تداخل بالقوه آن‌ها با سایت‌های فعال آهن به عنوان یک مشکل، به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۶، ۷].

یک مثال متداول و مرسوم عنصر روی است. روی دومین فلز مهم بعد از آهن در بدن انسان محسوب می‌شود. کمبود روی بر میزان رشد تأثیرگذار است. مضرات کمی از مقدار اضافی روی مشاهده شده است و به احتمال روی یکی از فلزاتی است که ذاتاً سمیت کمتری دارد. روی در بسیاری از کارکردهای آنزیمی در نقش ساختاری و کاتالیزوری شرکت دارد [۸]. این عملکردها شامل تنظیم و کپی‌برداری DNA و همچنین اکسایش، هیدرولیز و شکستن پیوند پپتیدها و تشکیل پیوند فسفودی استرها است. از آنجایی که روی از نظر اکسایش و کاهش فعال نیست، اثر کاتالیزوری آن از خواص لوئیس اسیدی آن مشتق شده است. به‌تازگی پروتئین‌های روی به عنوان اهداف جالب توجه برای شیمی درمانی شناخته شده‌اند. دو زمینه اصلی به‌طور ویژه در آزمایشگاه‌های دارویی مورد توجه قرار دارد:

۱. مهار آنزیم‌های متالوپروتئیناز بافت مانند کولائناز به عنوان یک روش برای درمان سرطان متاستاتیک،
۲. مهار فعالیت انگشت روی به عنوان روش جدیدی برای حمله شیمی درمانی بر ضد عفونت HIV.

این اهداف به‌ظاهر متنوع هستند ولی ویژگی مشترکی دارند و آن این است که سایت فعال در هر دو مورد هدف حمله عنصر روی قرار می‌گیرد.

۱-۱-۲ روی و ویروس تضعیف‌کننده سیستم ایمنی

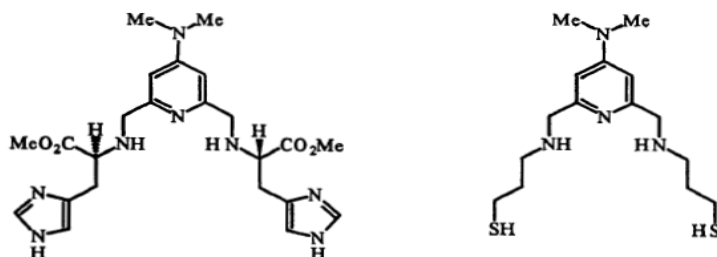
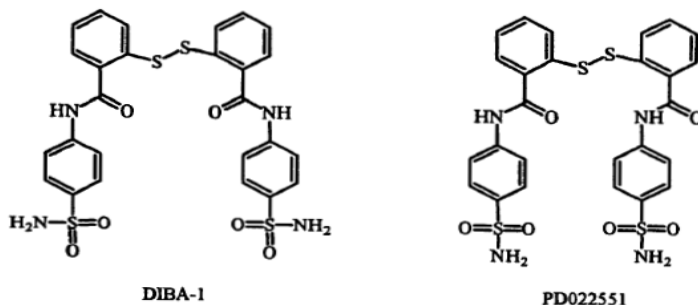
• انگشتی‌های روی^۱ به‌عنوان هدف دارویی

تصور می‌شود که نقش روی در انتقال اطلاعات ژنتیکی، ساختاری باشد که ناشی از کانفورماسیون ویژه پروتئین در هنگام تشکیل کمپلکس با فلز است. بسیاری از فاکتورهای نسخه‌برداری (مورد نیاز برای رونوشت RNA) حاوی عنصر روی هستند [۸]. وجود نواحی پیوندشده به فلز در پروتئین‌های تنظیم‌کننده از همان ابتدا تصور می‌شد. زیرا محققان متوجه شده بودند که تکرار سیستماتیک اجزای سیستمین و هیستیدین در $X_4 - His - X_{3-4} - His - X_{12} - Cys - X_{4-4} - Cys - X_3$ ، نشانه‌ای از وجود پیوند فلزی است [۹]. مدل ساختاری نشان می‌دهد که پیوند روی به His و Cys، کانفورماسیونی را به پروتئین تحمیل می‌کند که شبیه «انگشتان» تکرار می‌شود. شواهد کریستالوگرافی اشعه ایکس برای چنین ساختارهایی در حال حاضر به‌دست آمده است [۱۰].

ویروس ضعف ایمنی، ایدز نوع (۱) (HIV-1)، یک عامل اکتسابی از سندروم نقص ایمنی (AIDS) است. علی‌رغم تلاش‌های جدی و آزمایش در حدود ۲۲۰,۰۰۰ عامل طبیعی و سنتزی در طول ۵۰ سال اخیر، هنوز نیاز مبرم و ضروری به درمان مؤثر برای ایدز وجود دارد. در حال حاضر، درمان ترکیبی به‌خصوص استفاده از آنالوگ‌های پورین و پیریمیدین مانند ddC، ddI و AZT به‌همراه بازدارنده‌های پروتئاز یک روش بسیار امیدوارکننده برای رسیدن به اثرات درمانی دائمی است. دلیل منطقی به‌کاربردن درمان ترکیبی، استفاده از داروهایی است که بر روی قسمت‌های مختلف چرخه ویروسی اثر می‌گذارند و در نتیجه مقاومت ویروس را کاهش می‌دهند و بهبودی را فراهم می‌کنند. با این وجود، هنوز درمان‌های مؤثر با اثرات دائمی و طولانی‌مدت در برابر عفونت HIV، به‌شدت مورد نیاز هستند. به این ترتیب، شکل‌های جدید ویروسی نیاز به شناسایی و درک در سطح مولکولی دارند تا استراتژی طراحی دارو بهبود یابد.

یک روش به‌نسبت جدید برای طراحی دارو، انگشتی‌های روی در پروتئین نوکلئوکسپید بوده است. یک روش دیگر طراحی عامل‌های کیلیت‌دهنده مانند دی‌تیویس بنزامیدها (DIBAS؛ شکل ۱-۲) است، که از لحاظ شیمیایی اجزای سیستمین انگشت روی را اصلاح می‌کند و سبب بیرون انداختن روی از انگشت‌ها و در نتیجه

جلوگیری از تکثیر HIV می‌شود [۱۴-۱۲]. اگرچه این نتایج بسیار امیدبخش هستند، اما تاکنون مطلوب نبوده‌اند و مبنایی برای طراحی داروهای مورد نظر هستند.



شکل ۱-۲. ساختار عوامل کیلیت‌دهنده برای مهار عملکرد انگشت روی

۳-۱-۱ ماتریس متالوپروتئینازها^۱ (MMPs)

ماتریکس متالوپروتئینازها در تخریب ماتریکس خارج سلولی در طی مهاجرت سلول نقش دارند. فرایندهای طبیعی شامل التیام زخم، بازسازی استخوان و رشد جنین هستند که تمامی این فرایندها بسیار منظم هستند. در بافت طبیعی، به‌وسیله مهارکننده‌های بافت درونی متالوپروتئینازها^۲ (TIMPs)، از فعالیت MMP جلوگیری می‌شود [۱۵]. اختلال عملکردی (افزایش فعالیت پپتیداز) در آرتروز روماتیسمی، تهاجم و متاستاز^۳ بدخیم سلول‌ها رخ می‌دهد. MMP ها، یک یا چند ترکیب ماتریس خارج سلولی را می‌شکنند - مثلاً کلاژناز یک پیوند خاص گلیسین - لیوسین در کلاژن را می‌شکند [۱۶]. نقش

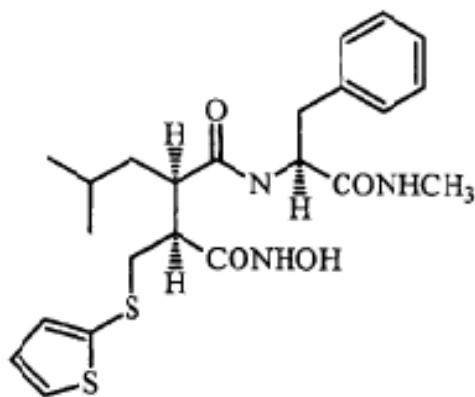
1. Matrix Metalloproteinases

2. Tissue inhibitors of metalloproteinases

3. Metastasis

ماتریس متالوپروتئینازها در متاستاز، سبب شد که آن‌ها به‌عنوان یک هدف در شیمی‌درمانی بسیار مورد توجه قرار گیرند - به‌طور خلاصه جلوگیری از عملکرد غیرعادی MMPها، باعث از بین رفتن کامل متاستاز می‌شود. بهبود آنالوگ‌های سوپسترای میمانعت‌کننده‌ای که به‌صورت رقابتی به سایت فعال انگشت روی متصل خواهند شد، یک روش درمانی پیشرفته است [۱۷]. اولین دارویی که با این روش در آزمایشات بالینی مورد استفاده قرار گرفت باتیماستات^۱ است (شکل ۱-۳). این بخش طراحی دارو، بسیار مورد توجه است و کمابیش تمام شرکت‌های دارویی برنامه‌های ارتقای خواص دارویی دارند [۱۸-۲۰]. در آینده باید پیشرفت‌های قابل‌توجهی در کارایی دارو و تأیید این روش صورت گیرد.

بنابراین، با در نظر گرفتن عامل‌های کیلیت‌دهنده می‌بینیم که شناخت کامل ساختار متالوپروتئین منجر به رویکرد جدیدی به عوامل کیلیت‌دهنده خاص می‌شود. یک مورد جالب، روشی است که در آن حمله به سایت‌های انگشت روی توسط ترکیبات حاوی فلز مانند تیومالات طلا رخ می‌دهد [۲۱]. در این روش سیستم‌های انگشت روی‌ها هدف اصلی هستند و جانشینی فلز - لیگاند امکان‌پذیر است (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳. ساختار مهارکننده ماتریس متالوپروتئیناز باتیماستات

۲-۱ تغییر پاسخ‌های سلولی توسط داروهای حاوی فلز

مشخص شده است که داروهای معدنی با یک مکانیسم دارو دینامیکی - پاسخ سلولی تغییر یافته، عمل می‌کنند. نمونه‌هایی از داروهای مورد استفاده پزشکی که در این کتاب مورد بحث قرار می‌گیرند، Li_2CO_3 و داروهای ضدروماتیسمی حاوی طلا هستند. کاربردهای دیگری از داروهای شیمی درمانی حاوی طلا در مقاله دکتر شو^۱ و همکارانش خلاصه شده است. از زمان شناسایی نقش پیام‌رسانی مولکول کوچک معدنی NO در اوایل دهه ۱۹۹۰، اطلاعات ارزشمندی از آن به دست آمده است. همچنین با نگاهی به کاربرد داروهای معدنی در پزشکی اهمیت خواص NO در گشادکنندگی عروق آشکار می‌شود. سدیم نیتروپروکساید در نارسایی شدید قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد که یک داروی کاهش فشار خون است و در مدت کوتاه ۱-۱۰ دقیقه عمل می‌کند. این یک نمونه عالی از اختلاف بین داروهای دارودینامیکی و شیمی درمانی است. انتظار می‌رود که پیشرفت‌های جالبی صورت گیرد زیرا شیمی معدنی‌دانان، مولکول‌های M-NO جدیدتر با سرعت آزادسازی مناسب و همچنین مولکول‌هایی با قابلیت جذب NO درونی یا محصولات اکسایشی احتمالی آن مانند پراکسی‌نیتريت، را طراحی می‌کنند. در فصل‌های دیگر این کتاب دو روش مهم در پایداری داروهای حاوی فلز، مشابه‌های دیسموتاز سوپراکسید حاوی منگنز و مشابه‌های انسولینی حاوی وانادیوم معرفی می‌شوند.

۳-۱ داروهای شیمی درمانی فلزی^۲

شیمی درمانی، استفاده از دارو برای آسیب‌زدن به یک ارگانیزم مهاجم بدون آسیب به بافت میزبان است. این تعریف ترکیبات آنتی‌باکتریال، آنتی‌ویروس و ضدسرطان را شامل می‌شود. در دو مورد اول، ارگانیزم مهاجم به‌وضوح از میزبان متمایز است. در مورد سرطان، خانواده‌ای از بیماری‌ها که مشخصه آن‌ها تکثیر سلولی کنترل نشده است، ارگانیزم کاملاً متفاوت نیست اما درمان آن‌ها یک هدف مشترک دارد که حذف سلول‌های ناخواسته است. بنابراین داروهای شیمی‌درمانی، برخلاف داروهای فارماکودینامیک، باید یک اثر سیتوتوکسیک برگشت‌ناپذیر را ایجاد کنند.

1. Dr Shaw

2. Metal-based Chemotherapeutic Drugs

برجسته‌ترین موفقیت شیمی درمانی معدنی، ورود سیس پلاتین و کربوپلاتین به طب است. در این کتاب به صورت مختصر در مورد وضعیت کنونی بحث شده است. در زمینه پلاتین، تمایل به ساخت آنالوگ‌های ساختاری سیس پلاتین ترکیبات امیدوارکننده‌ای را تولید کرده است ولی تعداد آن‌ها برای استفاده بیشتر در طب اندک است. همه آنالوگ‌های ساختاری سیس پلاتین آرایه‌هایی بسیار مشابه ترکیبات افزایشی به DNA تولید می‌کنند و بنابراین تعجب‌برانگیز نیست که همه آن‌ها نتایج بیولوژیکی مشابهی ایجاد کنند. این امر به ما اجازه مطرح کردن این فرضیه را می‌دهد که توسعه ترکیبات دارای ساختار بی‌شباهت به سیس پلاتین، به دلیل تشکیل انواع متفاوت اداکت Pt-DNA، منجر به طیف وسیعی از ترکیبات فعال دارویی، مکمل داروی اصلی می‌شود. در ادامه بحث خواهیم دید که خواص مفید دارویی ترکیبات پلاتینی ناشی از ساختارهای غیرکلاسیک آن‌ها است. این یک نقطه امیدبخش است که در زمان تألیف این کتاب، یک عامل پلاتینی سه هسته‌ای جدید، وارد عرصه دارویی شد و خلاصه خواص شیمیایی و بیولوژیکی این ترکیب جدید با ارزش آورده شده است.

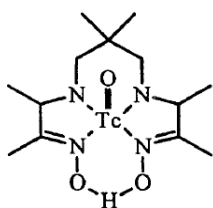
آیا موفقیت دارویی در درمان سرطان محدود به داروهای حاوی پلاتین است؟ کشف خواص ضدسرطانی سیس پلاتین موجب افزایش تمایل به تحقیق برای پیدا کردن دیگر ترکیبات ضدسرطانی حاوی فلز شد. تحقیقات خوبی در این زمینه صورت گرفته است و هم‌اکنون تعداد زیادی از این دسته داروهای حاوی فلز با فعالیت ضدتوموری در مدل‌های آزمایشگاهی وجود دارد [۲۶-۲۲]. متأسفانه هنوز هیچ کدام از آن‌ها به جز سیس پلاتین به طور کامل کاربرد دارویی پیدا نکرده است. یکی از کشفیات و پیشرفت‌های امیدوارکننده، شناسایی ترکیبات ویژه‌ای از روتنیم است که به جای خاصیت سایتوتوکسیک دارای متاستاز است [۲۷]. بلومایسین یک ماده طبیعی است که همواره به عنوان یک داروی معدنی طبقه‌بندی شده است و باعث شکست رشته DNA توسط رادیکال اکسیژن تولیدشده به وسیله آهن می‌شود.

بسیاری از عوامل ضدباکتریایی متداول حاوی نقره و جیوه هستند - مانند نقره سولفادی‌آزن و مرکوروکروم. که در اینجا مجال صحبت کردن در مورد خواص آن‌ها نیست.

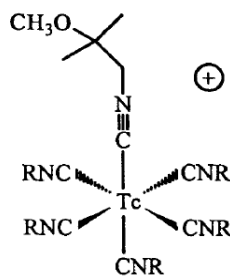
۱-۴ کمپلکس‌های فلزی به‌عنوان مواد تشخیصی

زیرمجموعه دیگری از داروهای معدنی در پزشکی به‌عنوان مواد تشخیصی هستند. در این کاربرد، شیمی درمانی یا دارودینامیکی مدّ نظر نیست. بلکه، هدف تصویربرداری از بافت است. دو دسته اصلی ترکیبات تصویربرداری حاوی تکنسیم و موادحاجب MRI پارامغناطیسی هستند. همانند داروها، ویژگی‌هایی از قبیل پایداری و انحلال‌پذیری در آب برای مواد تصویربرداری و حاجب بسیار مهم است. برای امنیت و حفظ تصویربرداری بافت خاص، در نظر گرفتن پارامترهای پایداری بسیار مهم هستند. واضح است که این ترکیب باید به‌نسبت غیرفعال باشد و نباید به‌سرعت متابولیز یا تخریب شود. در نهایت خروج ترکیب نیز باید سریع باشد. آزمایشات درمانی با عامل‌های حاوی گادولینیم [۲۸] و تکنسیم [۲۹] در کتاب‌های دارویی مرجع بیان شده است.

نمونه‌های انتخابی از ترکیبات دارویی تکنسیم در شکل ۱-۴ نشان داده شده‌اند. تلاش برای وضوح بیشتر بافت یک مقوله مورد توجه است درحالی‌که تکنولوژی برای ارائه و تهیه کمپلکس‌های کنوردیناسیونی با ایزوتوپ رادیواکتیو درحال گسترش است [۳۰]. همچنین امروزه استفاده از ترکیبات گادولینیم در MRI به‌خوبی تأیید شده است و ساختارهای کیلیت «کلاسیک» اولیه در شکل ۱-۵ نشان داده شده است [۳۱، ۳۲]. نمونه‌های آینده ممکن است شامل کیلیت‌های بزرگ‌تر مانند «تگرافین‌ها» باشند که نمونه‌ای از آن در شکل ۱-۵ نشان داده شده است [۳۳]. در نهایت، در داخل بدن استفاده از رادیوایزوتوپ‌های فلزی در شناسایی و تصویربرداری از سرطان بسیار اهمیت دارند و به‌خوبی کاربرد کیلیت‌های فلزی را تأیید می‌کنند [۳۴].



Tc- (HMPAO)



Tc- (MIBI)

شکل ۱-۴. ساختار مواد حاوی تکنسیم مورد استفاده در تصویربرداری