

RÁKELLENES ÉS ALZHEIMER-KÓRBAN ALKALMAZHATÓ LIGANDUMOK ÉS FÉMKOMPLEXEINEK OLDATKÉMIAJA

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

SIJA ÉVA ILONA

Témavezetők:

DR. KISS TAMÁS

TANSZÉKVEZETŐ EGYETEMI TANÁR

DR. ENYEDY ÉVA ANNA

EGYETEMI ADJUNKTUS



Kémia Doktori Iskola

MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport

Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Természettudományi és Informatikai Kar

Szegedi Tudományegyetem

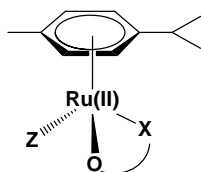
Szeged, 2013

1. Bevezetés

Az elmúlt néhány évtizedben számtalan fémkomplexet fejlesztettek ki terápiás vagy diagnosztikai céllal, vagy épp ellenkezőleg, a szervezetben fellépő fémionfelesleg, vagy toxikus fémionok eltávolítására alkalmaznak kelátképző ligandumokat.

Az 1990-es évektől sorra jelentek meg az irodalomban olyan publikációk, melyek a fémionok szerepét hozták összefüggésbe az Alzheimer-kór kialakulásával. A fémion háztartás megváltozása hatással lehet a β -amiloid fehérjék aggregációs folyamataira, a toxikus oligomer formák kialakulására és a kórra jellemző plakk képződésre. Mivel a fémkelátorok lassítják az β -amiloid aggregációját, így merült fel a kelátterápia, mint lehetőség a betegség terápiájában. A felhalmozódott, aggregálódást elősegítő fémionok eltávolítására alkalmas ligandumok lehetnek pl. a különböző piridin-hidroxikarbonsav származékok. A kutatási munkám célpontjai hidroxipiridinkarbonsav molekulák metilált származékainak Fe(III), Al(III), Cu(II) és Zn(II)ionokkal alkotott komplex vegyületeinek vizes oldatbeli stabilitásának meghatározása volt, amely fémionok agyi ionháztartásának felborulása a szervezetben együtt járhat a neurodegeneratív betegségek szempontjából releváns β -amiloid fehérje aggregációjával, szerkezeti károsodásával és biológiai szerepének megváltozásával is.

Az elmúlt évtizedekben a daganatos betegségek gyógyítására irányuló kutatásokban egyre nagyobb figyelmet kapnak az átmenetifémek komplexei. Számos kutatás irányul olyan fémkomplexek kifejlesztésére, melyek citotoxikus hatása specifikus a rákos sejtekre. Ígéretes kutatások folynak fémorganikus [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] komplexeivel is. Ru(II) az aromás paracimollal hexahapto koordinációt kialakítva stabilizálódik. Az így képződő torzult oktaédes geometriájú Ru(II)-monoarén komplexben a fémionnak ún. „zongoraszék” struktúrában három szabad koordinációs helye marad. A szabad helyekre koordinálódó ligandumok szintén befolyásolni tudják a komplex stabilitását, hidro-lipofilitását, biológiai aktivitását. Az elmúlt években nagy figyelmet kaptak a [Ru(II)-arén-(O,X)Cl] típusú komplexek, ahol (O,X) egy kétfogú ligandum, X pedig O, N vagy S. A harmadik koordinációs helyet egy könnyen távozó csoportként kloridion foglalja el, ami oldatban részben vagy teljesen vízre cserélődhet (1. ábra).



1. ábra: [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] monokomplexének feltételezett szerkezete
(X = N,O,vagy S; Z = H₂O, Cl⁻ vagy OH⁻)

2. Célkitűzések

Munkám során a következő célokat tűztük ki:

- számos hidroxipiridinkarbonsav ligandum savi disszociációs állandóinak meghatározása mellett ^1H NMR spektroszkópiás mérésekkel részletesen vizsgáltuk a ligandumok deprotonálódási folyamatait, hogy a korábbiakhoz képest teljesebb képet adjunk,
- célunk volt a vizsgált hidroxipiridinkarbonsav molekulák metilált származékainak Fe(III), Al(III), Cu(II) és Zn(II) ionokkal alkotott komplex vegyületei stabilitási állandóinak meghatározása, hogy ezáltal megállapítsuk a ligandumok alkalmasak lehetnek-e arra, hogy megakadályozzák a fémion indukálta β -amiloid aggregációt,
- munkánk során a $[\text{Ru(II)}-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ vegyület vizes oldatbeli viselkedését, és komplexképző sajátságait vizsgáltuk részletesebben
 - (O,O) donoratom tartalmú hidroxipiron-származékokkal – az allomaltollal és etilmaltollal,
 - (O,N) donor ligandumokkal rendelkező pikolinsav (pik), 6-metil-pikolinsavval (6-Mepik) és 2,6-dipikolinsavval (dipik),
 - (O,S) donoratom tartalmú tioallomaltollal,és próbáltunk összefüggést keresni a komplexek stabilitása és rákellenes hatása között.
- Mivel kloridion is koordinálódni képes a $[\text{Ru(II)}-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ szabad koordinációs helyeire, így szerepét a komplexképződési folyamatokban nem lehet elhanyagolni. Ezért különböző koncentrációjú kloridionos és kloridion-mentes közegben is végeztünk oldategyensúlyi méréseket.
- Mivel feltehetően, a gyógyászati célra megfelelő és alkalmazásra kerülő fémkomplexek és ligandumok a véráramban szállítódhatnak kölcsönhatásuk különböző vérben lévő molekulákkal, elsősorban az albuminnal fontos lehet. Ezért vizsgáltuk a hidroxipiridinkarbonsav ligandumok, a $[\text{Ru(II)}-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ és néhány komplexének humán szérum albuminnal való kölcsönhatását is.

3. Alkalmazott vizsgálati módszerek, kísérleti körülmények

A hidroxi-piridinkarbonsav ligandumokat a Padovai Egyetem Kémiai Tudományok Tanszéke biztosította számunkra Valerio Di Marco közreműködésével. A $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-p-cimolCl}_2]_2$ komplexet Prof. Bernhard K. Keppler (Bécsi Egyetem Szervetlen Kémiai Intézet) kutatócsoportjától kaptuk. A törzsoldatokat ismert mennyiségű $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-p-cimol}]$ dimer vízben való feloldásával készítettük.

Az egyensúlyi vizsgálatok során a ligandumok savi disszociációs állandóit, a képződő törzs illetve vegyes ligandumú komplexek összetételét és stabilitási állandóit a legtöbb esetben pH-pontenciometriás módszerrel ($t = 25\text{ °C}$, $I = 0,2\text{ mol/dm}^3$ (KCl)) határoztuk meg. A titrálási görbék kiértékelését, a stabilitási állandók számítását a PSEQUAD számítógépes programmal végeztük.

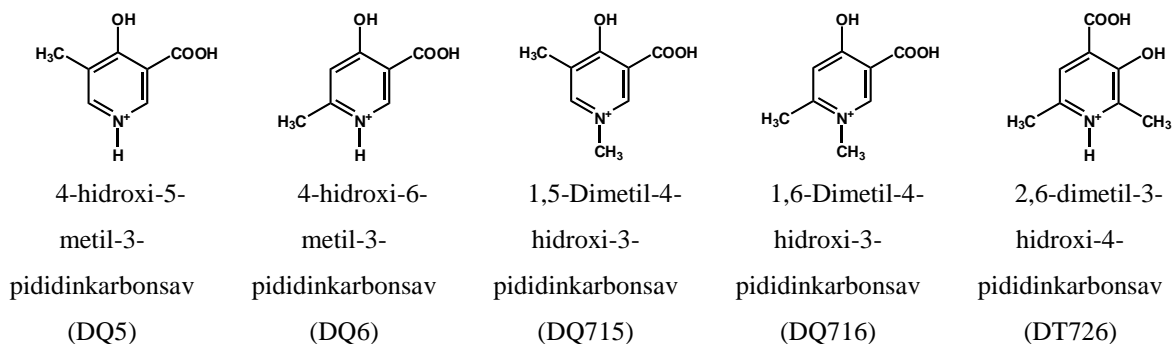
A spektrofotometriás és ^1H NMR pH-függő titrálásokat különböző összetételű, csak ligandumot vagy fémiont illetve különböző fémion-ligandum arányt tartalmazó minták esetén végeztünk. Számos $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-p-cimol}]$ komplex képződése már a pH-metriásan vizsgálható pH tartomány alatt befejeződik. A pH 0,7–2,0 tartományban képződő komplexek összetételét és stabilitási szorzatát különböző pH-kon felvett UV-látható spektrumok segítségével számoltuk a PSEQUAD programmal. A titrálásokhoz 0,2 M KOH karbonátmentes mérőoldatot készítettünk. A $[(\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-p-cimol(L)X})]$ harmadik koordinációs helyén történő $\text{H}_2\text{O/Cl}^-$ cserefolyamatot állandó pH-n változó kloridion-koncentráció mellett vizsgáltuk.

Cu(II)-DQ715 rendszer oldategyensúlyi folyamatait, és a képződő komplexekben kialakuló koordinációt ESR mérésekkel vizsgáltuk. A mérések kivitelezésében és kiértékelésében Nagy Nóra Veronika (MTA, TTK, Molekuláris Farmakológiai Intézet) volt segítségünkre.

A HSA-adduktum kölcsönhatás vizsgálatára spektrofluorimetriás és ultraszűrési/UV-látható spektrofotometriás méréseket végeztünk különböző adduktum:HSA arány mellett.

4. Új tudományos eredmények

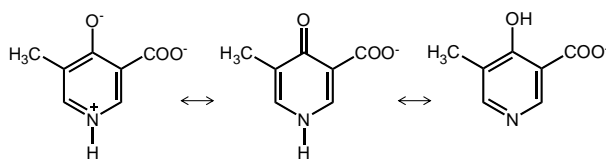
A 2. ábra a részletesen vizsgált hidroxipiridinkarbonsav ligandumok szerkezeti képletét mutatja be teljesen protonált formában.



2. ábra: A vizsgált hidroxipiridinkarbonsav ligandumok szerkezeti képlete

1. A DQ5 és DQ715 ligandumok pK-értékeinek meghatározásán túl ^1H NMR spektroszkópiás mérésekkel a korábbiakhoz képest teljesebb képet tudunk adni azok deprotonálódási folyamatairól.

A DQ ligandumok sav-bázis tulajdonságainak pontos megértése érdekében részletes ^1H NMR vizsgálatokat végeztünk a DQ5 ($\text{pK}_1 = 0,2 \pm 0,1$; $\text{pK}_2 = 6,61 \pm 0,02$; $\text{pK}_3 > 11$), és DQ715 ($\text{pK}_1 = 0,4 \pm 0,1$, $\text{pK}_2 = 6,63 \pm 0,01$) ligandumokkal. A DQ715 esetében kinoidális és aromás L^- izomer formák jelenléte ^1H NMR méréssel igazoltuk. Megállapítottuk, hogy a piridin nitrogénen lévő metilcsoport hiányában a második és harmadik disszociációs állandó (pK_2 és pK_3) egyértelműen sem a hidroxil-, sem a piridin-N protonjához nem rendelhető. A HL^- formára három hipotetikus mezomer határszerkezet írható fel (3. ábra).



3. ábra: DQ5 ligandum HL^- formájának lehetséges határszerkezeti képletei

2. A hidroxipiridinkarbonsav ligandumok Fe(III) és Al(III)ionokkal mono, bisz és triszkomplexet képeznek. Cu(II)ionok oldatában mono és biszkomplex kialakulására van lehetőség. A Zn(II)komplexek esetében lehetőség lenne triszkomplex kialakulására is, azonban a kis stabilitás miatt a legtöbb esetben a biszkomplex képződése után a szabad cinkionok hidrolizise miatt csapadék jelenik meg az oldatban.

A hidroxipiridinkarbonsav molekulák Fe(III) és Al(III) fémionokkal mono, bisz és triszkomplekek kialakítására képesek. A komplexek stabilitása a legtöbb ligandum esetében

nem elég nagy ahhoz, hogy a Fe(III)-oldatban megakadályozza a fémionok hidrolízisét fiziológias pH-n, Al(III)ionnal azonban minden ligandum képes komplexet alkotni, és az Al(OH)₃ leválását megakadályozni pH 7,4-ig. A legstabilisabb Al(III)komplexek az 5. és 6. koordinációs helyen metilált hidroxi-piridin karbonsavakkal képződnek.

Cu(II)-oldatban mono és biszkomplexek kialakulását tapasztaltuk. Megállapítottuk, hogy a vizsgált ligandumok közül a DQ716 az, amely amellet, hogy erős komplexképző Fe(III), Al(III)ionokkal, Cu(II)komplexeinek stabilitása is elég nagy lehet ahhoz, hogy hatékonyan versengjen a β -amiloid fehérjékben kötött rézionokért, így akadályozhatja a β -amiloid fehérjék rézion-indukálta aggregációját. A többi ligandum Cu(II)komplexei kisebb stabilitásúak.

A hidroxi-piridinkarbonsavak cinkkomplexeinek stabilitása olyan kicsi, hogy azok valószínűleg nem befolyásolják a szervezet cink-homeosztázisát.

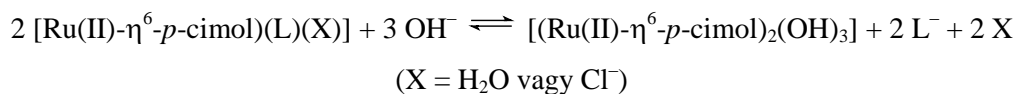
3. A DQ ligandumokkal nem tudtunk kimutatni kölcsönhatást, csupán a DT726 molekula, egy 3-hidroxi-4-piridinkarbonsav származék volt képes a HSA-val kötést kialakítani. Ultraszűrési-UV-látható spektrofotometriás méréseink alapján a HSA molekula négy DT726 ligandumot is képes megkötni.

Rákellenes hatású [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] komplexek oldategyensúlyának vizsgálata során arra kerestük a választ, hogy van-e vajon összefüggés a kialakult komplexek stabilitása és rákos sejteken mért citotoxikus aktivitása között. A komplexképződést pH-potenciometriás, UV-látható spektrofotometriás és ¹H NMR spektroszkópiás mérésekkel tanulmányoztuk

4. A vizsgált (O,O) ligandumok [ML] komplexet képeznek [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-lal. A harmadik koordinációs helyen a közeg kloridion koncentrációjától függően kloridion vagy vízmolekula kötődik. Lúgos közegben egyrészt a koordinálódott vízmolekula deprotonálódni képes, másrészt a komplex disszociál, miközben szabad ligandum és [M₂(OH)₃] képződik.

[Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] (O,O) donoratomos ligandummal alkotott komplexei közül a mérsékelt citotoxicitást mutató etil-maltolát és allomaltolát komplexek oldategyensúlyi viszonyait tanulmányoztuk. Az [ML] komplex stabilitási állandóját pH-potenciometriás és UV-látható spektrofotometriás mérésekkel határoztuk meg. A lúgos közegben, pH 8,8 felett két átfedő folyamat játszódik le. Egyrészt vegyes-hidroxidokomplex [ML(OH)] képződik, ami az [ML]⁺

komplex jeleinek diamágneses eltolódását eredményezi, másrészt a $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol(L)}]$ komplex a



folyamat szerint disszociál, és a kétmagvú $[\text{M}_2(\text{OH})_3]$ komplex, illetve a szabad ligandum jelenik meg a rendszerben. Ez utóbbi folyamat feltételezésünk szerint lassú, a mérési időtartam alatt az egyensúly nem áll be a rendszerben. Az $[\text{ML}]$ komplex pK-jának becslése a pH-függő ¹H NMR spektrumok változásán alapult a komplexben lévő p-cimol rész aromás proton jelek eltolódásváltozása alapján. A gyors klorid-víz cserefolyamat miatt a $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol(L)(Cl)}]$ és $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol(L)(H}_2\text{O)}]^+$ komplexek jelei az ¹H NMR spektrumokon nem különböznek el egymástól, így kiátlagolt jeleket kapunk. Azonban az oldat kloridion koncentrációját változtatva, az egyes csoportokra jellemző kémiai eltolódások értékeinek változásaiból következtethetünk az akva/klorido komplexek arányára.

Etil-maltol oldategyensúlyi folyamatait $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -lal kloridion mentes, illetve 0,2 M kloridkoncentrációjú oldatban is tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a kloridion versengő ligandumként képes kis mértékben visszaszorítani az etil-maltol $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -hoz való koordinációját.

5. Pikolinsav és 6-metil pikolinsav ligandumok $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ komplexeinek oldatkémiája sokban hasonlít az (O,O) donoratomos ligandumokéhoz. Azonban a képződő $[\text{ML}]$ komplex stabilitása nagyobb, és a ligandum képes megvédeni a komplexet a disszociációtól még nagyobb pH-értékeken is. Dipikolinsav esetében a második karboxilcsoport jelenléte miatt pH 2 alatt $[\text{MLH}]$ komplex képződésére van lehetőség.

$[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -pikolinsav rendszer esetében már pH 2-n szinte teljes a protonleszorítás a ligandumról, azaz a komplexképződés teljesnek mondható. Ezért a képződő $[\text{ML}]^+$ komplex stabilitási állandóit pH-függő UV-látható spektrofotometriás mérésekkel határoztuk meg pH 2 alatti egyedi minták mérésével és titrálás kombinációjával. A fotometriás mérések lúgos tartományban felvett spektrumaiból meghatároztuk a $[\text{MLH}_{-1}]$ lg β-értékét is. A fotometriás mérések savas tartományából számolt $[\text{ML}]$ komplex lg β-értékét (8,9) rögzítve a potenciometriás mérések lúgos tartományából meg tudtuk határozni $[\text{MLH}_{-1}]$ (= $[\text{ML(OH)}]$) komplex stabilitási szorzatát.

Bár termodinamikai alapon, a hidrolízist leíró stabilitási szorzatok ismeretében várnánk a trihidrido dimer részecske megjelenését, az ¹H NMR mérések azt mutatják, hogy a kialakult $[\text{Ru(II)-}\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -pikolinát komplex bázikus pH-tartományban sem disszociál.

Disszociáció jelét az 1 nap után felvett pH 7,4 és 9,0 oldatok ^1H NMR spektrumain sem észleljük. Az $[\text{ML}]$ komplex lassú disszociációjának feltehetően kinetikai oka van. A



illetve az

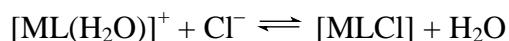


folyamatok lassúak, kinetikailag gátoltak. Hasonlóan lassú disszociációs folyamatokat tapasztaltak hidroxipiridinon komplexek esetében is.

6-Mepik ligandum $[\text{Ru}(\text{II})-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ komplexei kisebb stabilitásúak a $[\text{Ru}(\text{II})-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -pikolinát komplexekhez képest, a $[\text{Ru}(\text{II})-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ 2,6-dipikolinsavval való komplexképződése során savas közegben második karboxilcsoport jelenléte miatt lehetőség van $[\text{MLH}]$ komplex képződésére is mely során a nem koordinálódó karboxilcsoport protonált formában van jelen a komplexben. $[\text{MLH}]$ és $[\text{ML}]$ komplexek stabilitását pH 1–2 közötti egyedi minták UV-látható abszorbancia spektrumai alapján határoztuk meg.

A kloridion jelenlétében a felvett ^1H NMR spektrumokon egy fontos jelenségre figyelhetünk fel. Az $[\text{ML}]$ komplex képződési tartományában a spektrumokon az $[\text{ML}]$ komplex jeleinek egy nagyobb, illetve egy kisebb intenzitású párja is azonosítható. Megállapítottuk, hogy a kisebb intenzitású jelek az akva-, míg a nagyobb intenzitásúak a kloridokomplexhez tartoznak

A klorid-víz ligandum cserét az $[\text{ML}]$ komplexben részletesen vizsgáltuk. ^1H NMR spektrumokat vettünk fel állandó pH-n 1:1 fém:ligandum arány mellett a kloridion koncentrációját változtatva, amely alapján egyensúlyi állandót ($\lg K^*$) tudtunk becsülni a



folyamatra. A csúcs alatti területek arányaiból tudtuk számolni az akva- illetve kloridokomplexek koncentrációjának arányát, majd ez alapján becsültük $\lg K^*$ állandó értékét, aminek segítségével a különböző kloridion koncentrációk mellett megjósolható az $[\text{ML}]$ akva-klorido részecskék aránya.

A kloridion mentes és 0,2 M KCl oldatban történő mérések alapján megállapítottuk, hogy a kloridion versengő ligandumként képes kis mértékben visszaszorítani a pikolinsav $[\text{Ru}(\text{II})-\eta^6\text{-}p\text{-cimol}]$ -hoz való koordinációját.

6. (O,S) donoratomos tioallomaltol esetében $[\text{ML}]$ komplex képződése már pH ~0,8-on is 100 %-os. 1:1 fémion-ligandum arány mellett nagyobb pH-értékeken irreverzibilis oligomerizációs folyamatok indulnak meg. Ligandumfelesleg mellett lehetőség van biszkomplex képződésére is.

Tioallomaltol-[Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] 1:1 fémion-ligandum arányú rendszerek pH-potenciometriás titrálási görbéi és a pH-függő UV-látható abszorpciós spektrumok is azt mutatják, hogy a ligandum teljes proton kiszorítást szenved már a titrálás kiinduló pontján, pH 2-nél, azaz a komplexképződés már ilyen kis pH-n is teljesnek mondható. pH 0,8–6 között rögzített spektrumok jelentősen különböznek a szabad ligandum, illetve [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] spektrumától, azonban egymáshoz képest nem mutatnak lényeges változást. Ebből a megfigyelésből arra következtettünk, hogy a vizsgált pH-tartományban az [ML] komplex képződésén kívül más folyamat nem történik, illetve a monokomplex disszociációja pH 0,7-n sem (vagy csak elhanyagolható mértékben) következik be. Mindezek alapján [ML] komplex stabilitási állandója nem számolható, csupán képződésének alsó határértéke becsülhető meg. Ugyanakkor pH 6 felett az UV-látható spektrumok karaktere változást mutat, csapadék jelenik meg az oldatban. Feltételezéseink szerint pH 5 felett elindul az [ML] komplex hidrolízise, ami vízben rosszul oldódó oligomer vagy polimer részecskék kialakulásához vezet.

Ligandum felesleg esetében azonban a rendszer az eddig leírtaktól eltérően viselkedik. A pH-potenciometriás mérések egyértelműen azt mutatták, hogy ligandum felesleg mellett nem indul el a komplex disszociációja pH 10 felett sem, illetve csapadék sem jelenik meg az oldatban, ahogy azt pH 6 felett az 1:1 fémion:ligandum arányú rendszerek titrálása esetén tapasztaltuk. Biszkomplex képződését feltételeztük már savas tartományban is, és ennek igazolására spektrumsorozatokat vettünk fel adott pH-kon (pH 3 és 9) változó fémion-ligandum arányoknál.

Savas körülmények között [ML₂H] képződik, amely deprotonálódni képes, ami [ML₂] kialakulását eredményezi (pK [ML₂H] = 5,7)

7. A komplexek stabilitását összevetve a biológiai aktivitással, megállapítható, hogy a kialakult komplex stabilitása és rákos sejtekre való citotoxikus aktivitása között összefüggés van.

Az (O,O) ligandumú komplexek kisebb stabilitású komplexet képeznek a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-lal, mint az (O,N) koordinációjú pikolinsav származékok, az (O,S) donoratomos ligandumok komplexeinek stabilitása pedig több nagyságrenddel haladja meg az (O,O) és (O,N) ligandumokét. A dipik komplex stabilitása nagyobb, mint a pikolinsavé, azonban toxicitása nagyon alacsony. A biológiai aktivitás hiánya valószínűleg az, hogy már 0,1 M kloridion koncentráció mellett is az akvakomplex aránya nagyon magas (~35 %), így a Cl⁻/víz csere már extracellulárisan is jelentős mértékű. Másik oka lehet a rákellenes aktivitás

hiányának a dipikolinsav [ML] kloridokomplexének negatív töltése, mely valószínűleg akadályozza a komplex átjutását a rákos sejtek membránjain.

8. [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol], a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-pikolinsav és [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-etil-maltol kölcsönhatását vizsgálva spektrofluorimetriás módszerrel megállapítottuk, hogy a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] képes kötődni az albuminhoz.

Spektrofluorimetriásan vizsgáltuk a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol], a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-pikolinsav és [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-etil-maltol kölcsönhatását humán szérum albuminnal az I. kötőhelyen fiziológias pH-n. Megállapítottuk, hogy a pikolinsav jelenléte jelentősen gátolja a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] transzportfehérjén való megkötődését. A [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] HSA-hoz való kötődése lassú folyamat, az egyensúly 2 óra alatt sem áll be az oldatban. [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-etil-maltol komplex esetében a kölcsönhatás sokkal gyorsabb volt. A különböző HSA-komplex arány mellett felvett görbék lefutása [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] és [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-etil-maltolát komplex esetében megegyezik, arra következtetünk, hogy az etil-maltol a koordinációja révén segíti a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol]-HSA kötés kialakulását. Valószínűleg a kis stabilitású komplexből a HSA könnyen kiszorítja a koordinálódó etil-maltolt, míg az etil-maltol mentes oldatban a [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] $[M_2(OH)_3]$ formában van jelen, amelynek disszociációja és HSA-hoz való kötődése hosszabb időt igényel.

5. Eredmények gyakorlati alkalmazása

Kutatásaink során meghatároztuk számos rákellenes hatású [Ru(II)- η^6 -*p*-cimol] komplex, illetve különböző hidroxipiridinkarbonsav származék Alzheimer kór kialakulásában fontos szerepet játszó fémionokkal képződő komplexek összetételét és stabilitását. A kapott stabilitási állandók birtokában pedig (matematikailag és kémiaiilag) modellezni tudjuk a biológiailag releváns koncentrációviszonyok és bioligandumok jelenlétében a fémkomplexek viselkedését, melynek direkt mérése gyakran nem is valósítható meg vagy nehézkes. Következtetni tudunk a komplex szerkezete és biológiai aktivitása közötti kapcsolatra, ezáltal javaslatokat tudunk tenni sikeres, vezető fémkomplex kiválasztására, fejlesztési irányára, továbbá hozzájárulunk a hatásmechanizmus megértéséhez. Vizsgálni tudjuk a ligandumok, a fémionok és a komplexek kölcsönhatását a vér szérumfehérjéivel, amely kötődés alapvetően befolyásolja a gyógyszer eloszlását, hatástartalmát, metabolizmusát, szervezetből való kiürülését, azaz a farmakokinetikáját.

6. Közlemények

6.1. Az értekezés alapját jelentő referált folyóiratban megjelent közlemények

É. Sija, N. V. Nagy, V. Gandin, C. Marzano, T. Jakusch, A. Dean, V. B. Di Marco, T. Kiss
Hydroxypyridinecarboxylic Acid Derivatives Influencing Metal Ion Levels in the Brain:
Equilibrium Complexation with Cu(II) and Zn(II).

Polyhedron

közlésere elfogadva IF: 1,813

É. Sija, Christian G. Hartinger, Bernhard K. Keppler, Tamás Kiss, Éva A. Enyedy
Solution Equilibrium Studies of Anticancer Ruthenium(II)- η^6 -p-cymene Complexes of
Pyridinecarboxylic Acids

Polyhedron

67 (2014) 51–58 IF: 1,813

É. A. Enyedy, **É. Sija**, T. Jakusch, C. G. Hartinger, W. Kandioller, B. K. Keppler, T. Kiss
Solution Equilibria of Anticancer Ruthenium(II)-(η^6 -p-Cymene)-Hydroxy(thio)pyr(id)-one
Complexes: Impact of Sulfur vs. Oxygen Donor Systems on the Speciation and Bioactivity

Journal of Inorganic Biochemistry

127 (2013) 161–168 IF: 3,197

A. Dean, **É. Sija**, É. Zsigó, M. G. Ferlin, D. Marton, V. Gandin, C. Marzano, P. Pastore, D.
Badocco, A. Venzo, R. Bertani, T. Kiss, V. B. Di Marco

New possible chelating agents for Iron and Aluminium: 4-hydroxy-5-methyl-3-
pyridinecarboxylic acid and 1,5-dimethyl-4-hydroxy-3- pyridinecarboxylic acid

European Journal of Inorganic Chemistry

2013 (2013) 1310–1318 IF: 3,120

É. Sija, A. Dean, T. Jakusch, V. B. Di Marco, A. Venzo, T. Kiss

Interactions of pyridinecarboxylic acid chelators with brain metal ions: Cu(II), Zn(II) and
Al(III)

Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly

2011 (142) 399–410 IF: 1,532

6.2. Az értekezéshez témaköréhez kapcsolódó könyvfejezet

É. Sija, A. Dean, T. Jakusch, V. B. Di Marco, A. Venzo, T. Kiss

Interactions of pyridinecarboxylic acid chelators with brain metal ions: Cu(II), Zn(II), and Al(III)

Wolfgang Linert, Henryk Kozłowski (szerk.) Metal Ions in Neurological Systems Wien: Springer,

2012. pp. 199–210. (ISBN: 978-3-7091-1000-3)

6.3. Az értekezéshez témaköréhez kapcsolódó, referált folyóiratban megjelent közlemények

T. Kiss, T. Jakusch, B. Gyurcsik, A. Lakatos, É. A. Enyedy, **É. Sija**

Application of modelling calculations in the description of metal ion distribution of bioactive compounds in biological systems

Coordination Chemistry Reviews

2012 (256) 125–132 IF: 11,016

7. Konferenciaelőadások és poszterek

Sija É., A. Dean, Kiss T.

Hidroxi-piridin-karbonsavak, mint lehetséges fémion-kelátorok a neurodegeneratív betegségek kezelésében,

45. Komplex Kémiai Kollokvium, 2010, Mátraháza (Előadás)

Sija É., A. Dean, Jakusch T., V. B. Di Marco, Kiss T.

Hidroxi-piridin-karbonsavak, mint lehetséges fémion-kelátorok a neurodegeneratív betegségek kezelésében

Kémiai Előadói Napok, 2010, Szeged (Előadás)

Éva Sija, A. Dean, T. Kiss

Hydroxypyridinecarboxylic acids as possible chelating agents in the therapy of neurodegenerative disorders

5th Central European Conference – Chemistry towards Biology, 2010, Primosten (Poszter)

Sija É., Enyedy É. A., Jakusch T., C. G. Hartinger, B. Keppler, Kiss T.

Antitumor hatású Ru(eta⁶-p-cimol)-pir(idin)on típusú komplexek oldategyensúlyi vizsgálata

MKE 1. Nemzeti Konferencia, 2011, Sopron (Poszter)

Jakusch T., Enyedy É. A., **Sija É.**, Kiss T.

Rákellenes ruténiumkomplexek oldatkémiája

MKE 1. Nemzeti Konferencia, 2011, Sopron (Előadás)

É. Sija, É. A. Enyedy, T. Jakusch, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, T. Kiss

Speciation Characterization of Antitumor Ru(II)-Complexes

Workshop, METAL CONTAINING DRUGS, Meeting of the Inorganic Chemistry Committee of the Szeged Branch of HAS, (4th ECCLS) University of Szeged (Előadás)

É. Sija, É. A. Enyedy, T. Jakusch, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, T. Kiss

Solution Equilibrium Studies of Ru(eta⁶-p-cymene)-(thio)pyr(id)one Complexes with Anticancer Activity; The Characterization of Anticancer Drug Candidate Ru(II) Complexes in Aqueous Solution

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2011, Budapest (Poszter)

A. Dean, É. Zsigó, **É. Sija**, M.G. Ferlin, D. Badocco, P. Pastore, A. Venzo, R. Bertani, T. Kiss, V. B. Di Marco

Chemical evaluation of hydroxypyridinecarboxylic acids as new possible chelating agents for iron and aluminium,

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2011, Budapest (Poszter)

T. Jakusch, **É. Sija**, É. A. Enyedy, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, T. Kiss

Solution Equilibrium Studies of Ternary Complexes Formed Between Bidentate (O,O; O,N; O,S) Ligands and RuIII(EDTA) or RuII(eta⁶-p-cymene); The Characterization of Anticancer Drug Candidate (RuII/III) Complexes in Aqueous Solution

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2011, Budapest (Előadás)

T. Kiss, T. Jakusch, **É. Sija**, É. A. Enyedy, C. G. Hartinger, B. K. Keppler

Characterization of Anticancer Ru(II, III) Compounds in Aqueous Solution

11th ISABC, International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, 2011, Barcelona, Spanyolország (Poszter)

T. Kiss, T. Jakusch, **É. Sija**, É. A. Enyedy, C. G. Hartinger, B. K. Keppler

Biospeciation of Anticancer Ru(II, III) Compounds

12th Eurasian Conference on Chemical Sciences, 2012, Corfu, Görögország (Poszter)

Sija É., Jakusch T., C.G. Hartinger, B.K. Keppler, Kiss T., Enyedy É.A.

Rákellenes hatású Ru(eta⁶-p-cimol)-pir(idin)on típusú komplexek oldategyensúlyi vizsgálata
46. *Komplex Kémiai Kollokvium*, 2012, Mátrafüred (Előadás)

É. A. Enyedy, O. Dömötör, **É. Sija,** T. Jakusch, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, T. Kiss

Comparative solution equilibrium study on [Rh(III)(eta⁵-Cp^{*})]²⁺ and [Ru(II)(eta⁶-p-cymene)]²⁺ ternary complexes formed with various bidentate ligands

EUROBIC 11, 2012, Granada, Spanyolország (Poszter)

T. Kiss, T. Jakusch, **É. Sija,** É. A. Enyedy, C. G. Hartinger, B. K. Keppler

Bioequilibria of anticancer Ru(II,III) compounds

EUROBIC 11, 2012, Granada, Spanyolország (Előadás)

T. Jakusch, **É. Sija,** É. A. Enyedy, T. Kiss, C. G. Hartinger, B. K. Keppler

Bioequilibria of anticancer Ru(II,III) compounds

40th International Conference on Coordination Chemistry (ICCC40), 2012, Valencia, Spanyolország (Poszter)

É. Sija, V.B. Di Marco, T. Jakusch, A. Dean, A. Venzo, T. Kiss

Complexation of Al(III) with hydroxypyridine(di)carboxylic acids, as a new possible chelating agents in neurodegenerative disorders

The Tenth Anniversary Keele Meeting on Aluminium, 2013 Winchester, Anglia (Poszter - Poszterdíj)

Sija É., Jakusch T., V. B. Di Marco, A. Dean, Kiss T.

Hidroxi-piridinkarbonsavak, mint lehetséges fémkelátorok az Alzheimer-kór terápiájában

47. *Komplekémiai Kollokvium*, 2013, Mátraháza, Előadás

É Sija, T. Jakusch, V. Di Marco, A. Dean, T. Kiss

Hydroxy-pyridine-(di)carboxylic acids as new possible metal chelating agents in neurodegenerative disorders

International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry (ICCBIC), 2013, Smolenice, Szlovákia (Előadás)

Eredmények folyóiratban, összesen: 6

a dolgozathoz kapcsolódóan: 5

Halmozott impakt faktor, összesen: 22,491

a dolgozathoz kapcsolódóan: 11,475