

Aszimmetria az egészségvédelemben

FÜLÖP OTTILIA – BARABÁS BÉLA

A XX. század közepéig sokan azt gondolták, hogy a gazdasági fejlődést és az emberiség jólétét a természet legigazásával lehet elérni. Hegyeket hordtak el, folyókat fordítottak vissza, erdőket irtottak ki, nem törődve a következményekkel. Növény- és állatfajok ezrei tűntek el végleg vagy kerültek végveszélybe, a kihalás szélére [6]. A föld, a vizek, a levegő szennyezettsége kezdett ijesztő méreteket ölteni. A század vége felé egyre több embernek világos lett, hogy ez az út a továbbiakban járhatatlan, így különböző mozgalmak indultak a természet megvédésére. A célok eléréséhez azonban a lelkesedésen túl szakértők is kellenek. A természet rendkívül bonyolult, összetett rendszer, emiatt törekeny egyensúlyának megértéséhez, megvédéséhez számos tudomány együttes alkalmazására van szükség. A problémakör komolyabb áttekintése egy ilyen írásban lehetetlen, a szerzők itt mindössze egy részletkérdésre szeretnének rávilágítani, amelyről ritkán esik szó, pedig egyáltalán nem mellékes.

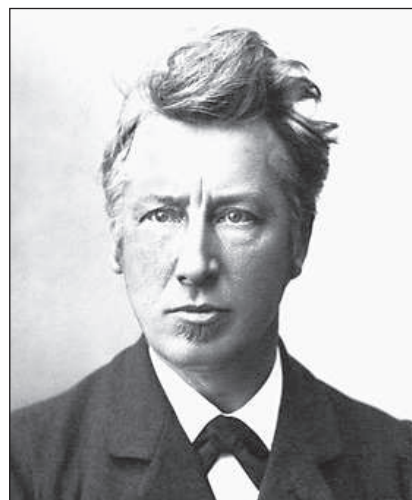
Az élő szervezeteket felépítő, általában nagyméretű szerves molekulák viszonylag egyszerűbb, kisebb egységekből épülnek fel. Például a fehérjékben, minden élőlényben a mikroorganizmusoktól a növény- és állatvilágon át az emberig, ugyanazon 20féle proteinogén aminosav az alkotóelem. Az aminosavak olyan szerves vegyületek, amelyek molekulájában aminocsoport (-NH₂) és karboxilcsoport (-COOH) is előfordul.

Az aminosav-molekulák szintetikus úton, kémiai laboratóriumokban is előállíthatók. Két különböző alakzat jöhet létre (kivétel a glicin): egy aminosav-molekulának a tükröképe is aminosav. A két formát (vagyis az előbb említett aszimmetrikus molekulákat) *L- és D-enantiomereknek* nevezzük (L = „laevus”, azaz „bal”, D = „dexter”, azaz „jobb” latinul), 50–50%-os elegyüket pedig *racém elegynek*. A jelenség nem más, mint a *kiralitás*. Tehát *kiralis* egy molekula vagy objektum, ha nem hozható fedésbe (azaz nem azonos) tükröképével. Legegyeszerűbb példa 3 dimenziós kiralis tárgyra az emberi kéz, de persze mutathatunk ennél bonyolultabb 3 dimenziós kiralis objektumokat is.

Az említett kiralis aminosav-molekula is csak annyiban különbözik tükröképétől, mint a jobb kéz a baltól. A kiralitás szó *Lord Kelvin* (1873) származik (a „cheir” görögül kez-et jelent). Az enantiomer-molekulák legtöbb fizikai tulajdonságukban megegyeznek, úgyhogy ezek alapján nem különíthetők el egymástól. Egy lényeges különbség azért akad a két enantiomer között: a síkban polarizált fény polarizációs síkját ellentétes irányba forgatják el. Ez a tulajdonságuk ad egyszerű lehetőséget arra, hogy megkülönböztessük őket. Ezt a jelenséget *Louis Pasteur* kristályokon vizsgálta a XIX. század közepén, majd érdeklődése az ilyen tulajdonságú szerves anyagok felé fordult. Az első kémiai Nobel-díjas (1901) *Jacobus Henricus van 't Hoff* (1852–1911) Pasteur vizsgálatait követve mutatta meg, hogy a szénatom négy vegyértéke nem egy síkban helyezkedik el, ahogyan azt addig képzelték. Ebből az elvből kiindulva vezette le az optikai aktivitás alapjául szolgáló aszimmetrikus szénatom és molekula fogalmát, ezzel mintegy megteremtve a sztereokémia alapjait.

A biomolekulák, köztük a fehérjék, szénhidrátok és nukleinsavak *homokiralis* egységekből épülnek fel. A fehérjéket felépítő aminosavak balkezesek (L-módosulatok), a szénhidrátok és a nukleinsavak cukor-építőkövei pedig jobbkezesek (D-módosulatok). Az élő szervezetek másképpen reagálnak a környezet jobb- és balkezes molekuláira. Ezt hívjuk *diasztereomer diszkriminációnak* [3]. Ennek jelentőségét egy tragikus eset felidézésével vizsgáljuk meg.

Düsseldorfbán a Grünenthal gyógyszergyártó cég 1954-ben szabadalmaztatta, majd 1957-ben forgalomba hozta *Contergan* néven (thalidomide hatóanyagú) gyógyszerét, amit pánikbetegség és migrén ellen, valamint nyugató-, altató-, hányáscsillapítóként ajánlottak. A terhesség első harmadában *Contergant* szedő nők majdnem fele végtaghiányos, torz, beteg gyermeket szült. Statisztikai adatok szerint 46 országban több mint 10 000 beteg gyerek született. Csak Németországban több mint 5000, akik közül ma kb. 3000 él. Egy ausztrál szülész, *William McBride* és egy német gyermekorvos, *Widukind Lenz* voltak az elsők, akik észre-



Jacobus Henricus van 't Hoff
(Forrás: Wikipédia)

vették az összefüggést a születési rendellenességek és a thalidomide között. Feltételezésük beigazolódott, és a szert 1961-ben betiltották. Csak később sikerült igazolni, hogy a hatóanyagban az L-enantiomer valóban nyugtató, míg a D-enantiomer magzatkárosító hatású.¹

A tragédia nemzetközi botrányhoz vezetett, felhívta a figyelmet a gyógyszer-engedélyeztetési eljárás hiányosságaira: a gyógyszert terhes nőknek szánták, de a biztonsági vizsgálatot nem ilyen embercsoporton végezték. Az Amerikai Egyesült Államok illetékes hivatala, a Food and Drug Administration (FDA) pont ezért nem is engedélyezte a *Contergan* tablettát Egyesült Államokban történő forgalmazását. Ez gyakran emlegetett, tanulságos történet, melynek főhősnője az idén 100 éves *Frances Kathleen Oldham Kelsey*, aki az 1960-as években az FDA-nál dolgozott. Személy szerint ő

¹ Ez a hatásbeli különbség a vérben uralkodó körülményekre igaz. A *Contergan* tablettát volt, így a tiszta, egyféle enantiomert tartalmazó változat esetében is a kiralis hatóanyag gyomorban történő racemizálódása továbbra is veszélyeztette volna a magzatot.

volt az, aki a Grünenthal cég Contergan-engedélyezési kérelmét többször is visszautasította az elégtelen biztonsági adatokra hivatkozva. Ezért már 1962-ben *John F. Kennedy* elnöktől állami kitüntetést kapott.

Az FDA 1988-tól megköveteli, hogy a gyógyszergyárak adatokat szolgáltatassanak a készítmények enantiomer-összetételéről is. Ma már nyilvánvaló, hogy a diasztereomer diszkrimináció döntő fontosságú az orvosi kémiában. Azért itt megjegyezzük, hogy a thalidomidot nem vonták ki a forgalomból, mert fokozott elővigyázatossággal a lepra kezelésére eredményesen használják, és más hatóanyagokkal kombinálva a HIV és bizonyos daganatos megbetegedések kezelésében is eredményesnek mutatkozik.

2012. augusztus 31-én a Grünenthal vezérigazgatója bocsánatot kért az áldozatoktól. Egészen addig a cég csendben maradt a tragédiával kapcsolatban, pedig az addig lefolytatott perek és kártérítési eljárások alatt lett volna alkalom korábbi bocsánatkérésre is.

A Contergan-botrány mellett a napjainkban világszerte problémát okozó illegális gyógyszerkereskedelmet is meg kell említenünk: a forgalmazott hamis gyógyszerek jobb esetben hatástalanok, de fennáll a veszélye a káros hatásoknak is. Ennek egyik oka pontosan az, hogy a forgalomban levő gyógyszereinknek mindössze fele tartalmazza tiszta formában az aktív enantiomert (ld. a cetirizin és a levocetirizin példát az [1] cikkben).

Az Európai Unió hatóságai rendszeresen adnak ki irányelveket a tagországok jogalko-

be szervezetünkbe, hanem a szaglásunkat, ízlelésünket is. Például, az *L*-aszparagin iztelen, a *D*-aszparagin édes. Az *L*-karvon fodormenta illatú, a *D*-karvon köményillatú. A *D*-limonén narancs illatú, *L*-limonén terpentín szagú. Rendkívül érdekes a nem természetes jobbkezes *D*-aminosavak biológiája. A lépfenebacilus (*anthrax*) tokanyaga a γ -poli-*D*-glutaminsav. A fagociták nem emésztik azokat a baktériumokat, amelyeknek a sejtfa D-aminosavat is tartalmaz, ezért olyan rendkívüli fertőző az anthrax. Magyar kutatók vizsgálták a *gyilkos galóca* (*Amanita phalloides*) toxinjait, amelyek szintén jobbos aminosavat tartalmaznak.

A leírtak alapján számos kérdés vetődik fel, amelyekre nem, vagy csak részben tudjuk a választ:

– Miért alakult ki a természetben az az aszimmetria, hogy az aminosavak balkezesek, a cukrok jobbkezesek, amikor a szintetikus előállításuk során egyenlő arányban keletkeznek jobbos és balos molekulák?

– Az ember nemcsak gyógyszer formájában találkozik szintetikus úton előállított vegyi anyagokkal, hanem az élelmiszerek sokasága esetén is. Különösen az üdítőitalok, energiaitalok azok, amelyek sok szintetikus anyagot tartalmaznak. Vajon ezekre is vannak olyan szigorú előírások, mint a gyógyszerekre? Megfelelő gondossággal vizsgálják az összetevőket, esetleges mellékhatásokat? Mennyire szigorú ellenőrzésen mennek keresztül, mielőtt hozzánk, fogyasztókhöz érkeznek?

– Tudjuk, hogy egy vegyszer szaga, illata is más, ha egyes enantiomerjeivel kerülünk kapcsolatba. A kozmetikai szerek lényeges összetevője az illatanyag. Vajon ezek esetében vizsgálják-e az enantiomer-tisztaság szükségességét? Arc- és testápoló krémjeink, samponjaink közvetlenül találkoznak szervezetünkkel. Biztosak lehetünk-e abban, hogy ártalmatlanok? Egyáltalán a termékek összetételének ellenőrzését mennyire veszik szigorúan a kozmetikumok esetében?

– Azt is tudjuk, hogy a szintetikus anyagok enantiomerjeinek különböző hatása lehet az élő szervezetekre. Vajon a használatban levő permetezőszerek esetén miért nem figyelünk az enantiomer-tisztaságra?

– Egy alakzat (molekula) akirális, ha tökéletesen fedésbe hozható a tükörcsképével, és királis, ha nem. Régen azt hitték, a két esetben kívül nincs más lehetőség. A kiralitás fokának mérésére ma már számos módszer áll rendelkezésünkre [4], [5]. Ezek után fel-

merül a kérdés, mi van akkor, ha az alakzat „majdnem” fedésbe hozható a tükörcsképével, vagy csak „kicsi” a kettő közötti különbség? Vajon függ-e egy molekula biokémiai tulajdonsága attól, hogy „kicsit” vagy „nagyon” királis?

A „Hogyan alakult ki a természetben az aszimmetria?” – nagyon nehéz tudományos probléma. Születtek elméletek, de valójában nincs még megnyugtató válasz a kérdésre.

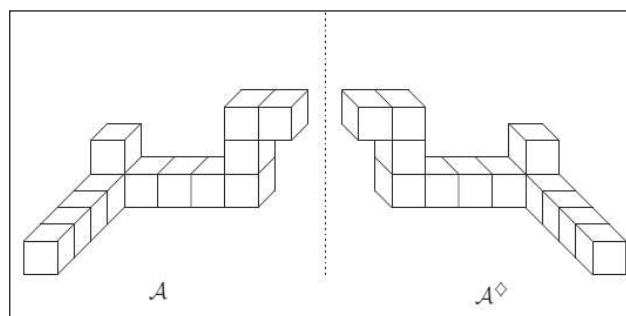
Az enantiomer-tiszta vegyületek előállítására bonyolultabb és költségesebb, mint a racém elegyeké. Ahogy azt már említettük, ez meg is történik számos gyógyszer esetében. Nagyon kevés információnk van arról, hogy például az élelmiszeriparban használt szintetikus anyagok esetén, kozmetikumoknál, növényvédő szereknél van-e hasonlóan szigorú előírás és ellenőrzés. Az interneten való hosszas keresgélés után is alig találtunk erre vonatkozó információt.

E cikk megírását éppen az motiválta, hogy felhívjuk a figyelmet a kérdésekben megfogalmazott veszélyekre. Jó lenne elérni azt is, hogy az említett problémákon dolgozó szakemberek több információt tegyenek közzé a laikusok számára is. Szeretnénk, ha a környezetért és a természeti értékek megőrzéséért dolgozó mozgalmak több figyelmet szentelnének ennek a területnek. Úgy gondoljuk, hogy közös felelősségünk a Contergan-tragédiához hasonló szörnyűségek elkerülése, megelőzése.

A szerzők köszönetet mondanak Szabados Tamás kollégájuknak a cikk gondos átolvasásáért és az ide tartozó hasznos észrevételekért.

Irodalom

- [1] G. Lente: A biológiai kiralitás eredete. Isten valóban nem kockázik? *Természet Világa*, **2013**, 144, 434-437.
- [2] L. Markó: Miért „balkezesek” a fehérjéket felépítő aminosavak? *Természet Világa*, **1999**, 130, 54-59.
- [3] M. Hollósi: Barangolások a kiralitás birodalmában, MTA Székfoglaló előadások, <http://chemonet.hu/mkf/akademia/index.html>
- [4] B. Barabás, O. Fülöp: Star Graph Representations of Chiral Objects in Graph Theory, *Journal of Mathematical Chemistry*, **2012**, 50: (6), 1514-1520.
- [5] O. Fülöp, B. Barabás: Three-dimensional chiral objects and their star graph representations, *Journal of Mathematical Chemistry*, **2013**, 51: (9), 2354-2360.
- [6] Veszélyeztetett állatfajok listája: http://hu.wikipedia.org/wiki/Vesz%C3%A9lyeztetett_%C3%A1llatfajok_list%C3%A1ja



Háromdimenziós királis objektum és tükörcsképe

toínak a gyógyszer-engedélyezés, -gyártás és -forgalmazás szabályainak szigorítása érdekében, ezzel fokozva a hamisított gyógyszerekkel szembeni védelmünket. Az Amerikai Egyesült Államokban szenátusi elfogadásra vár egy, az EU-nál is szigorúbb törvénytervezet. A gyógyszeripart és gyógyszerpiacot jelentős mértékben befolyásoló amerikai FDA néhány éve csak tiszta, egyféle hatóanyagot tartalmazó (enantiomer-tiszta) készítmények forgalmazását engedélyezi.

Nemcsak a gyógyszerek hatását befolyásolja, hogy melyik enantiomert visszük