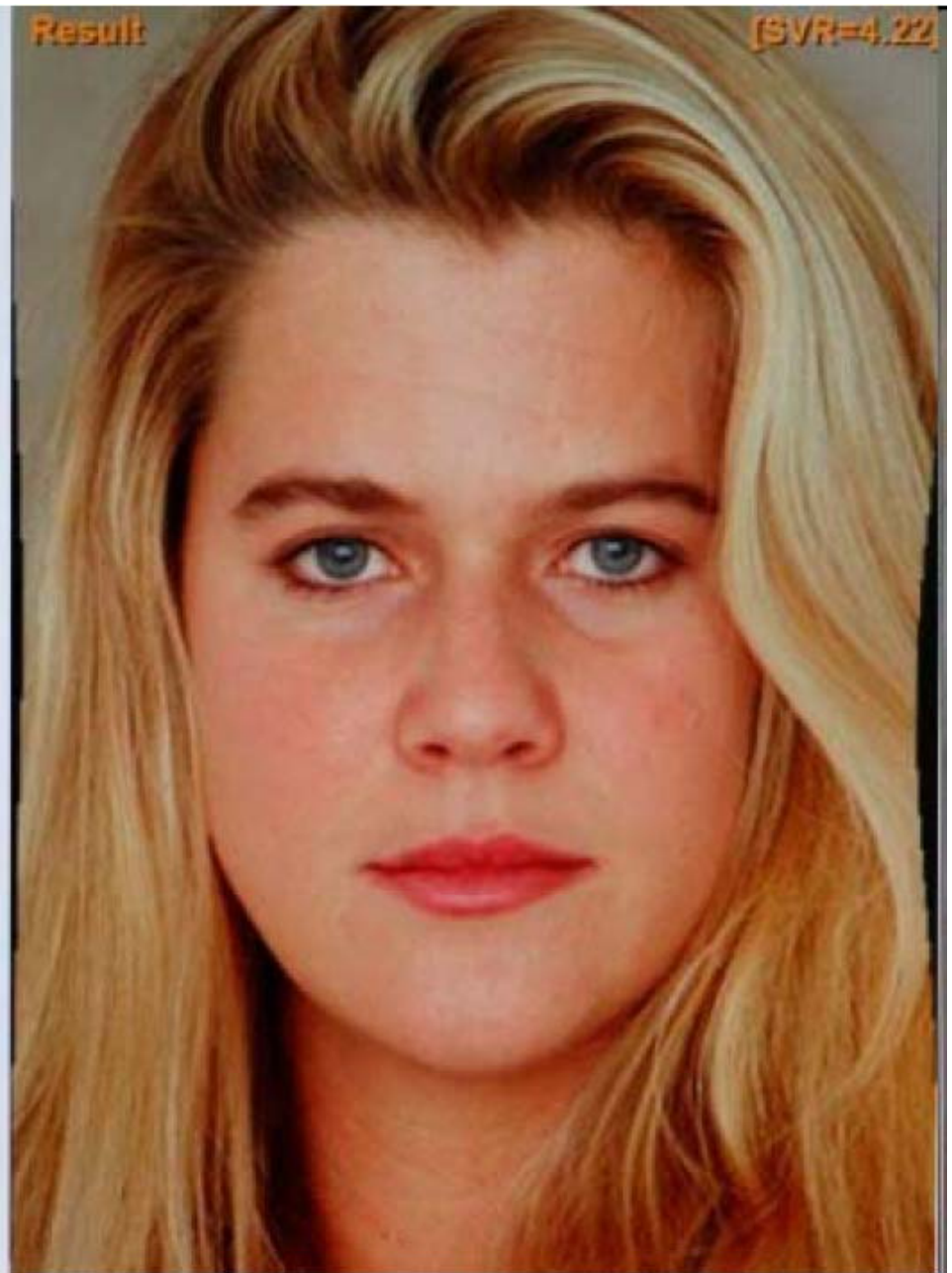


Medmolekulsko prepoznavanje specifične vs. nespecifične interakcije

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

6. november 2012





Which is more beautiful? Two pictures of a woman's face, one unmodified (left) and one modified to make her more beautiful using new computer software

The science of sex appeal

- <http://videos.howstuffworks.com/discovery/35976-science-of-sex-appeal-facial-symmetry-importance-video.htm>
- Nismo tako svobodomiselni, kot menimo, da smo...
- “Naravne zakonitosti” določajo prepoznavanje partnerja

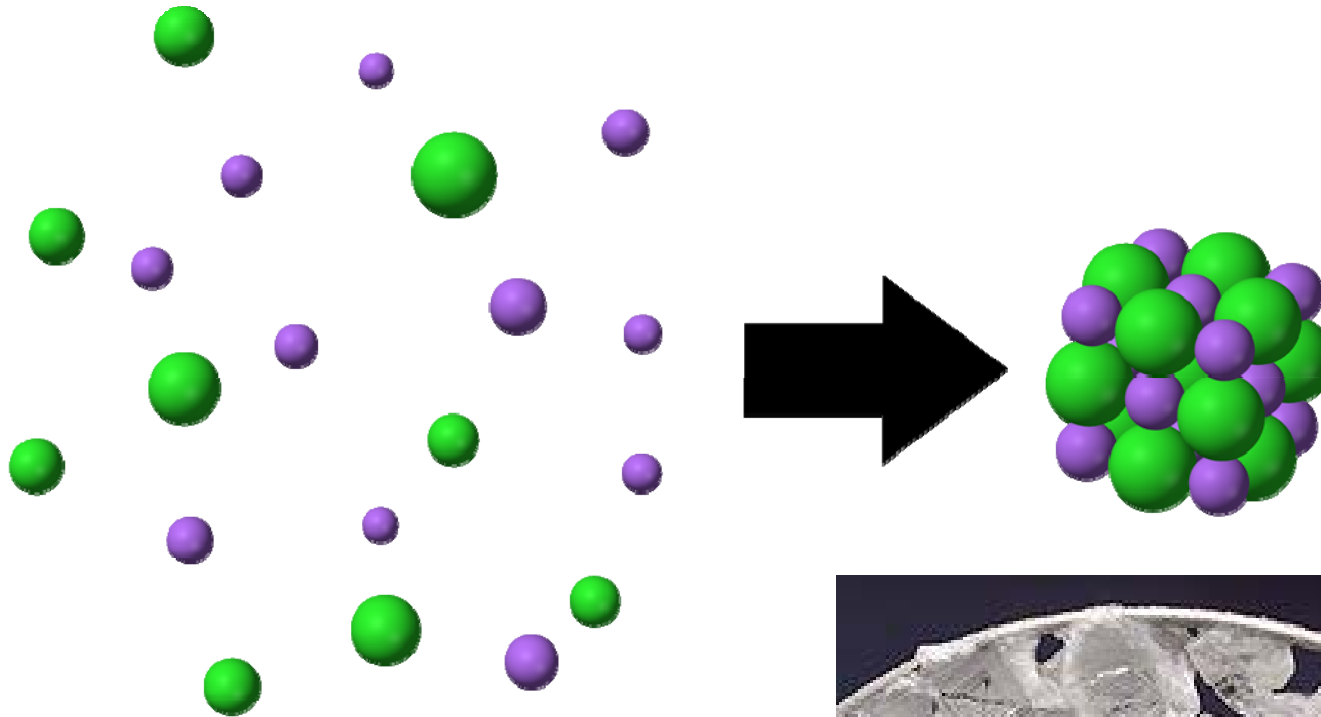




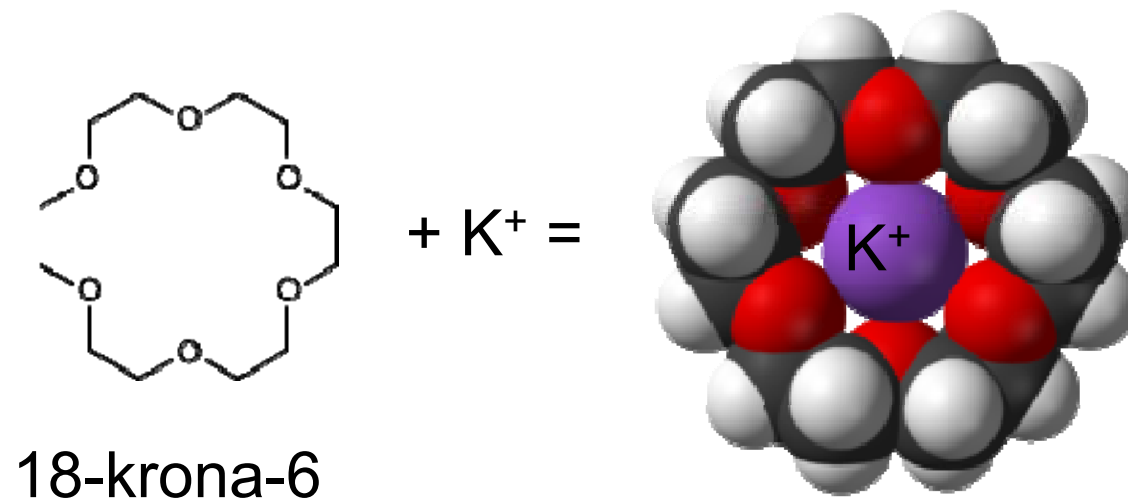
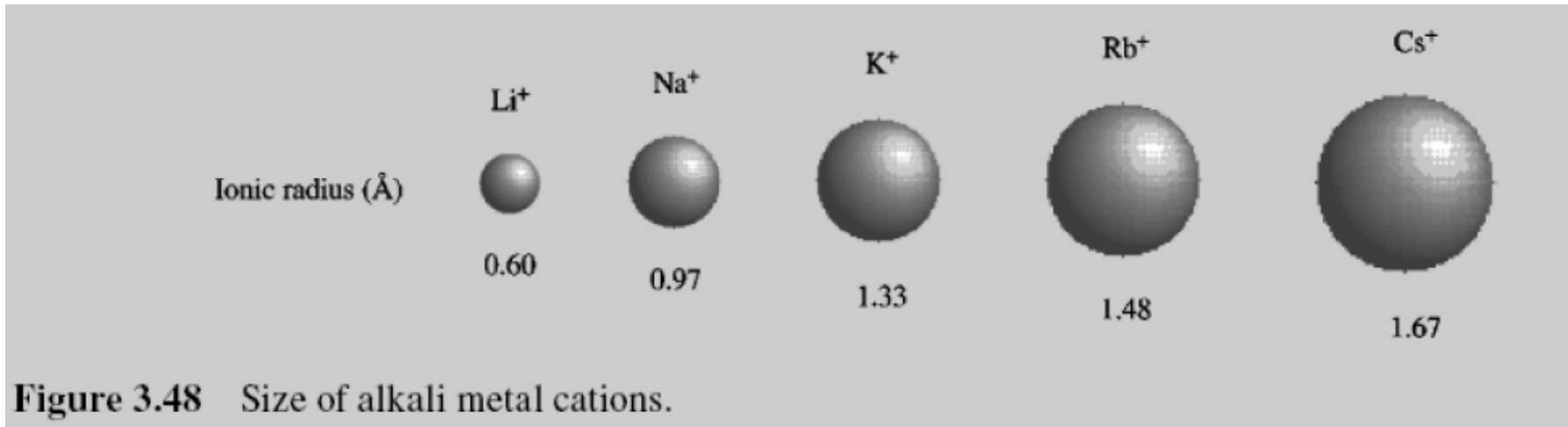
Prepoznavanje na molekularnem nivoju

- Osnova za spontanost procesov
- Samozdruževanje!
- Kovalentne vezi niso prisotne
- Strukturna in interakcijska komplementarnost
- Konformacijski prostor tarče in liganda

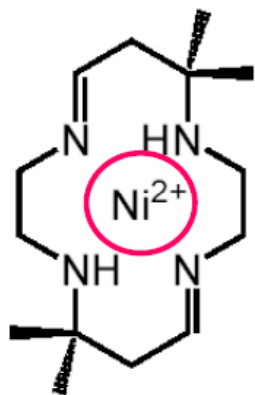
Natrijev klorid



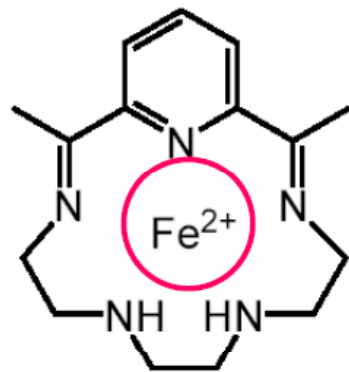
Vezava in prepoznava ionov



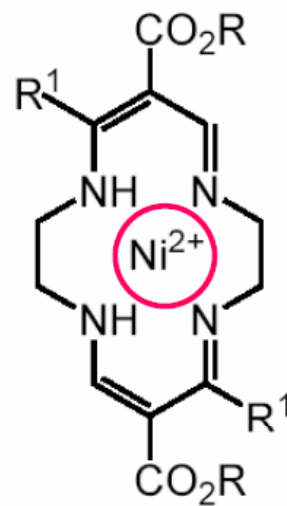
Vezava in prepoznava ionov



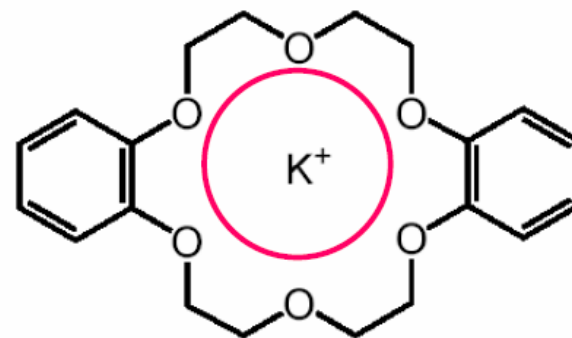
Curtis 1961



Busch 1964

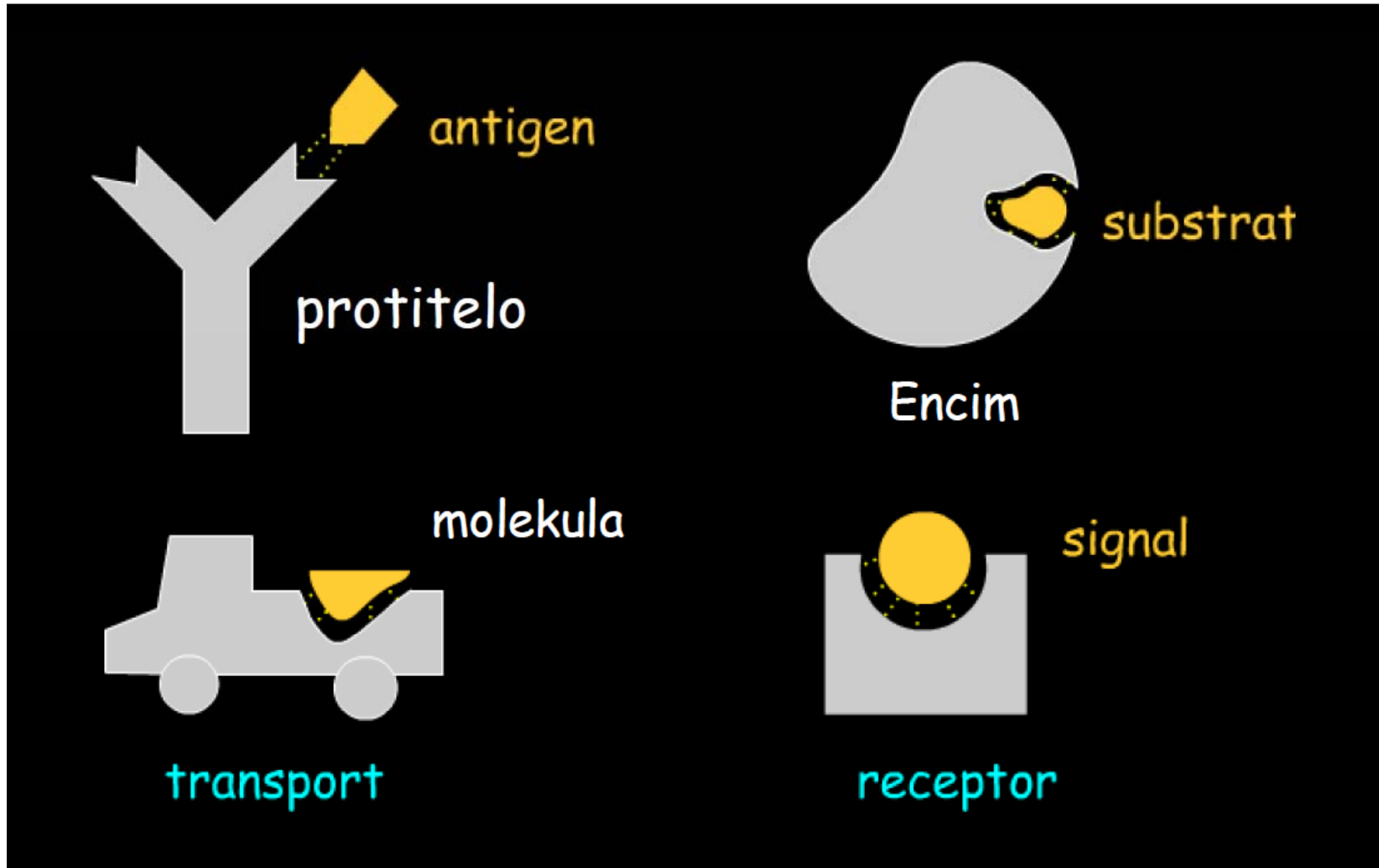


Jäger 1964



Pedersen 1967

Za življenje pomembno prepoznavanje



Kako poteka prepoznavanje učinkovina-receptor?

$$\Delta G = \Delta E_{\text{vdW}} + \Delta G_{\text{desol}} + \Delta E_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{const}}$$

ΔE_{vdW} : van der Waalsova energija; komplementarnost oblike

ΔG_{desol} : energija desolvatacije; merilo hidrofobnosti

ΔE_{elec} : energija elektrostatske interakcije

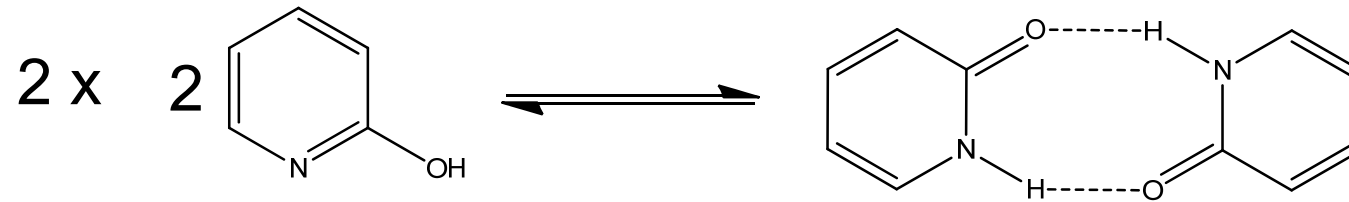
ΔG_{const} : translacijska, rotacijska in vibracijska energija

$$\Delta G_{\text{desol}} = \sum_i N_i \Delta G_i$$

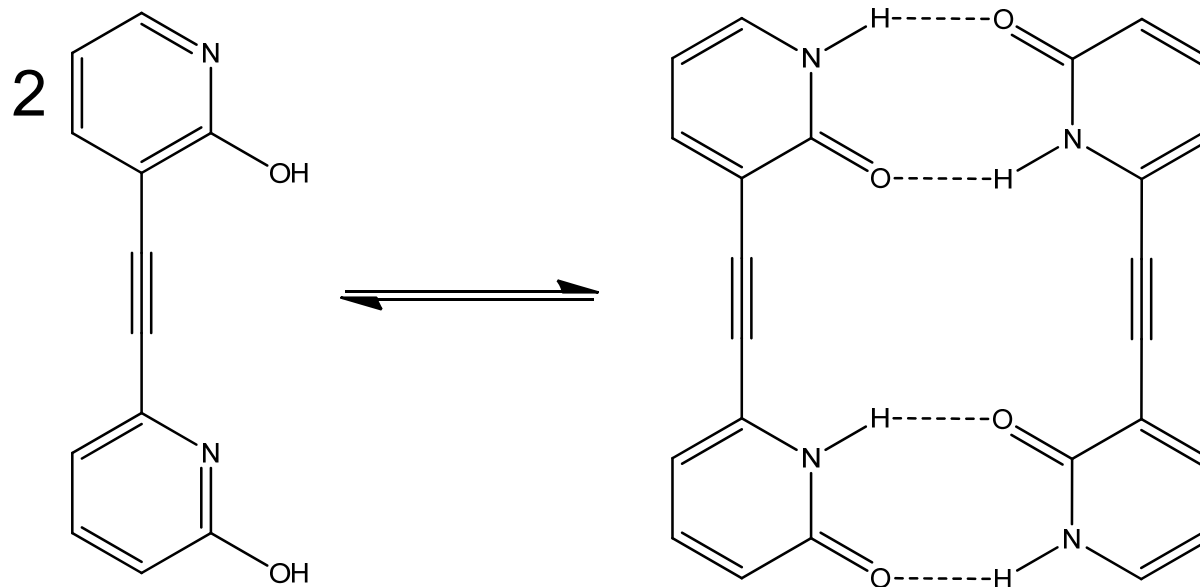
N_i : število atomov tipa i

ΔG_i : Desolvatacijska energija za atom tipa i

Parjenje dveh molekul 2-hidroksipiridina



Katera reakcija je močnejša?



Dva nivoja interakcij/prepoznavanj

učinkovina

Nespecifične interakcije

Celična membrana
Transportni proteini

Ni učinka!

Specifične interakcije

Tarča: encimi, receptorji, NK,
celična membrana, celična stena

Učinek!

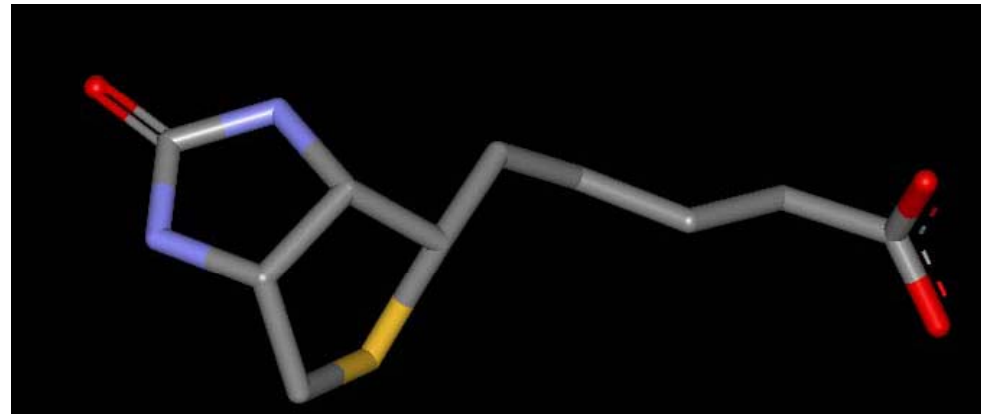
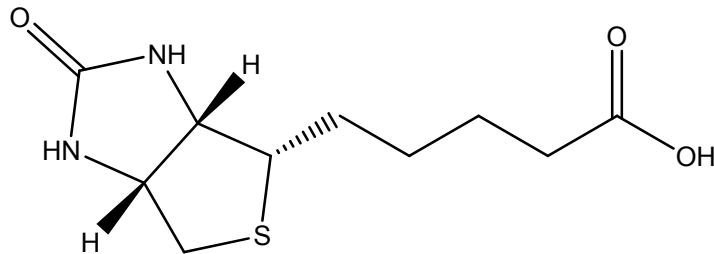
Specifične interakcije

Receptorji/Encimi

- <http://www.youtube.com/watch?v=-01ZlQftmS4&feature=related>
- <http://www.youtube.com/watch?v=ozUmnZY6PC8&feature=related>
- Interakcijska, prostorska komplementarnost – kaj je težje doseči?

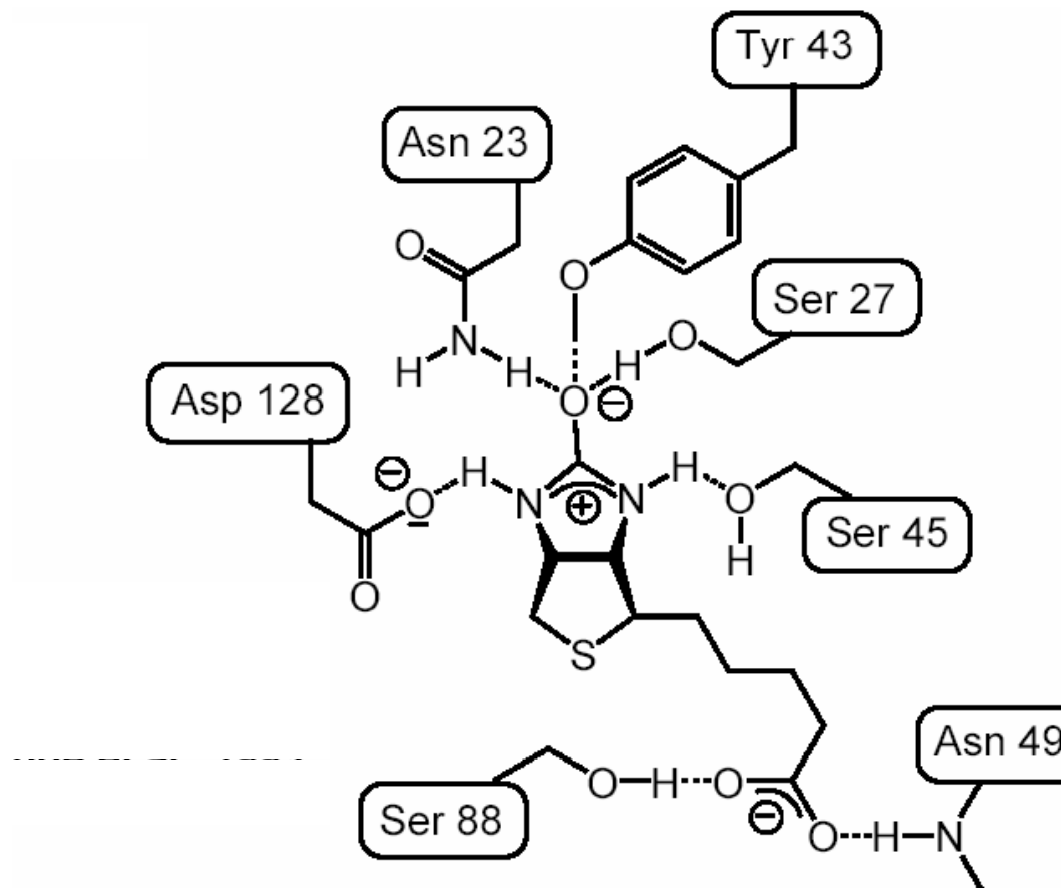
Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; $K_d = 0,01 \text{ pM}$



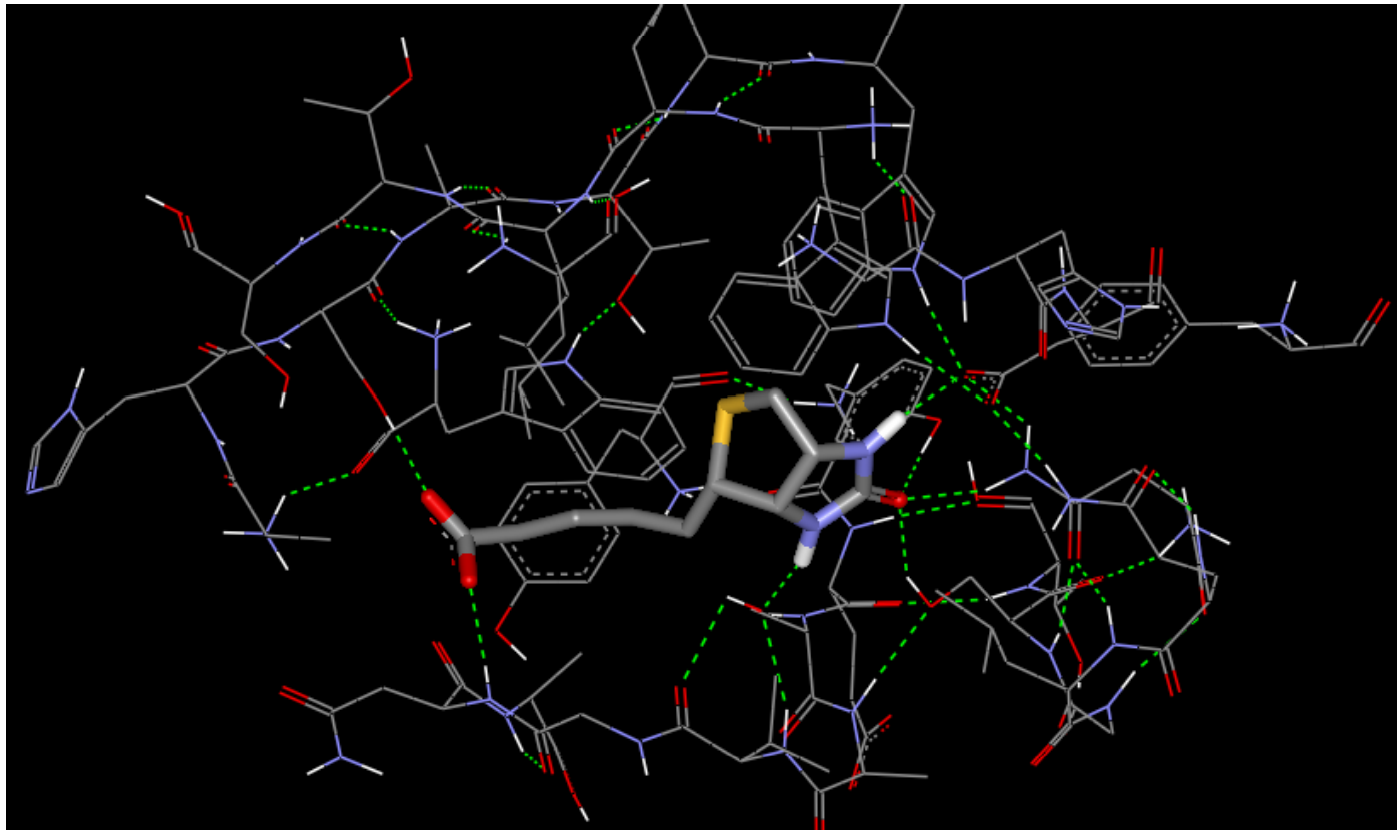
Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; $K_d = 0,1 \text{ pM}$



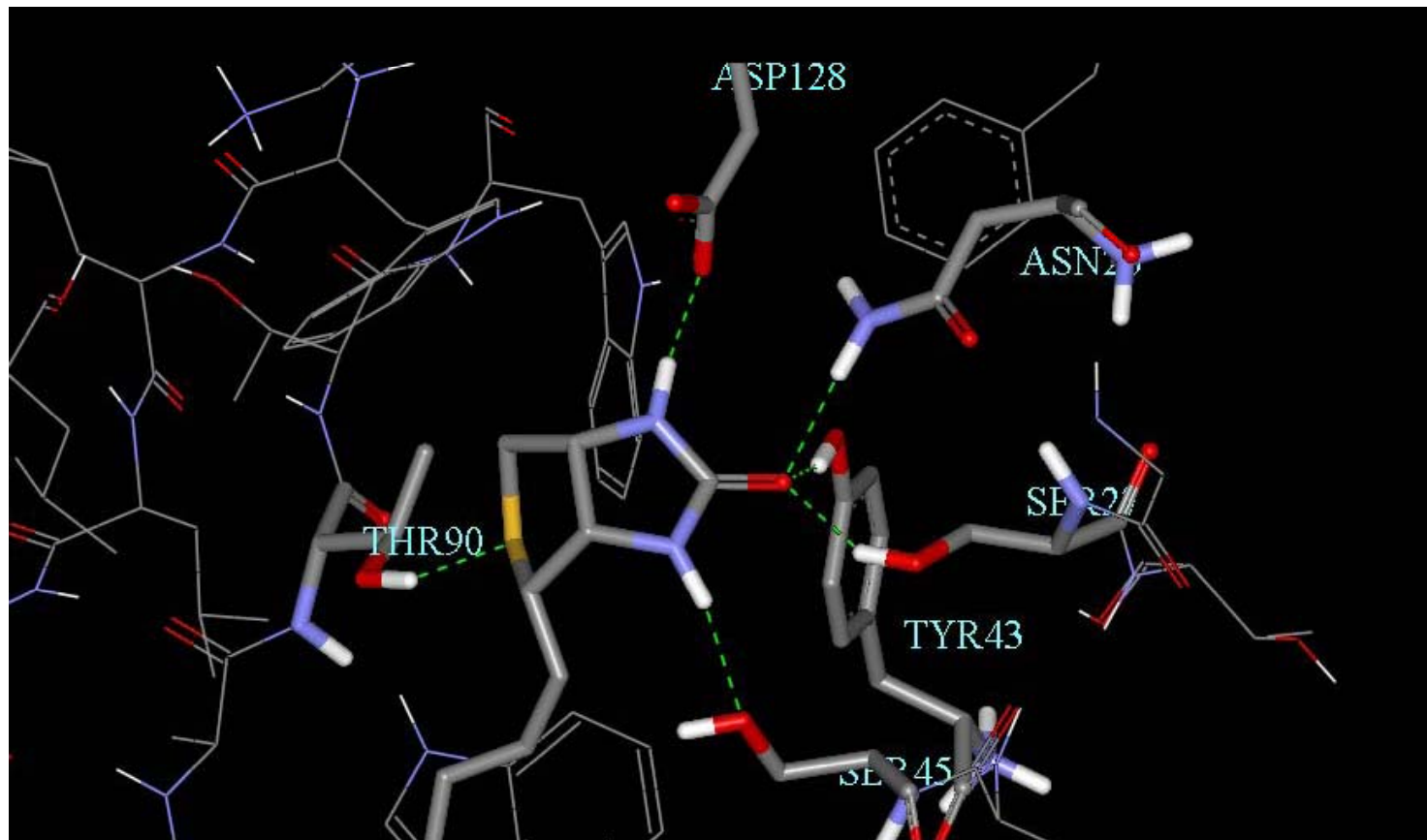
Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; 8 H-vezi!



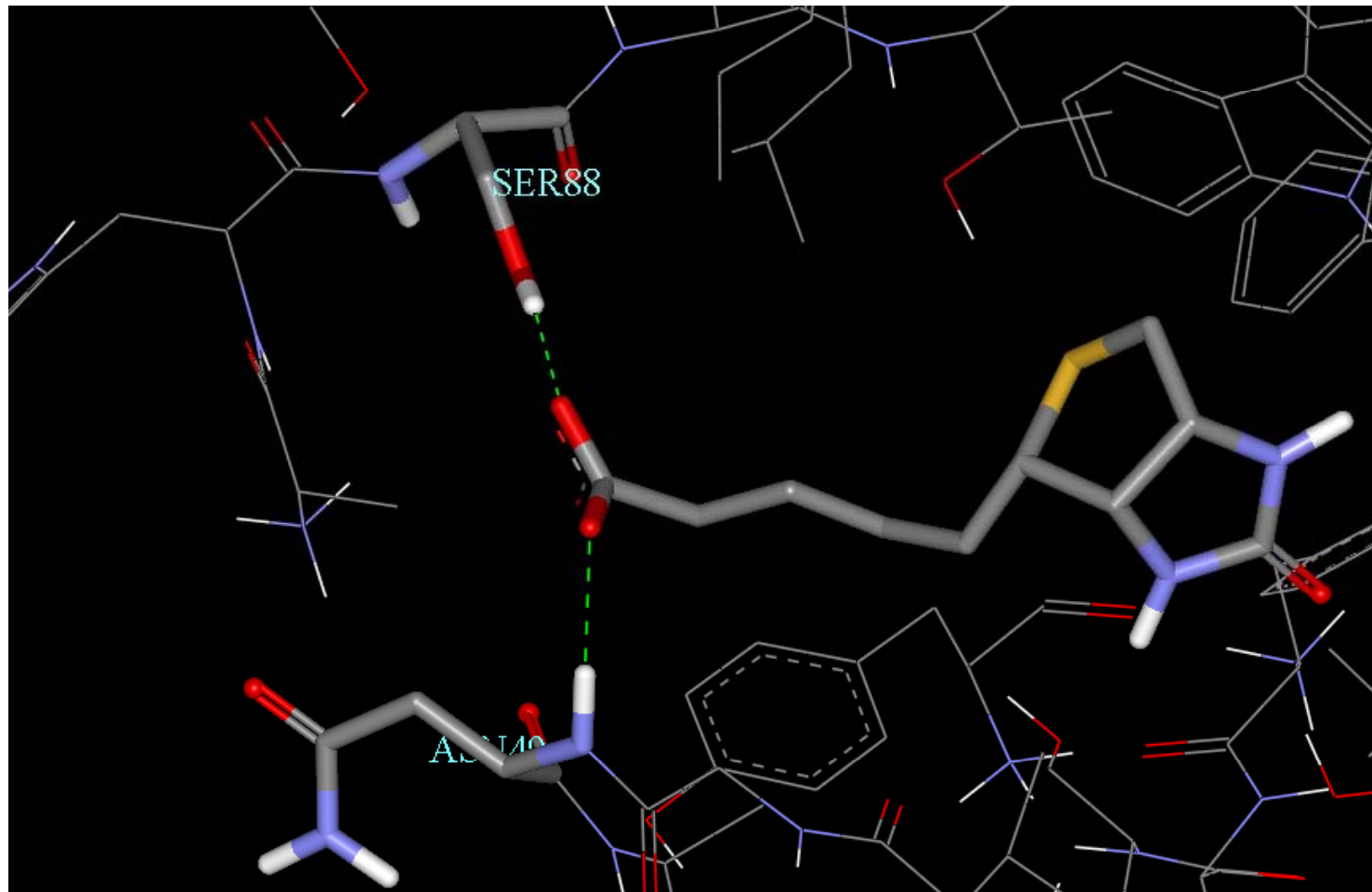
Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; vezava ureidnega dela



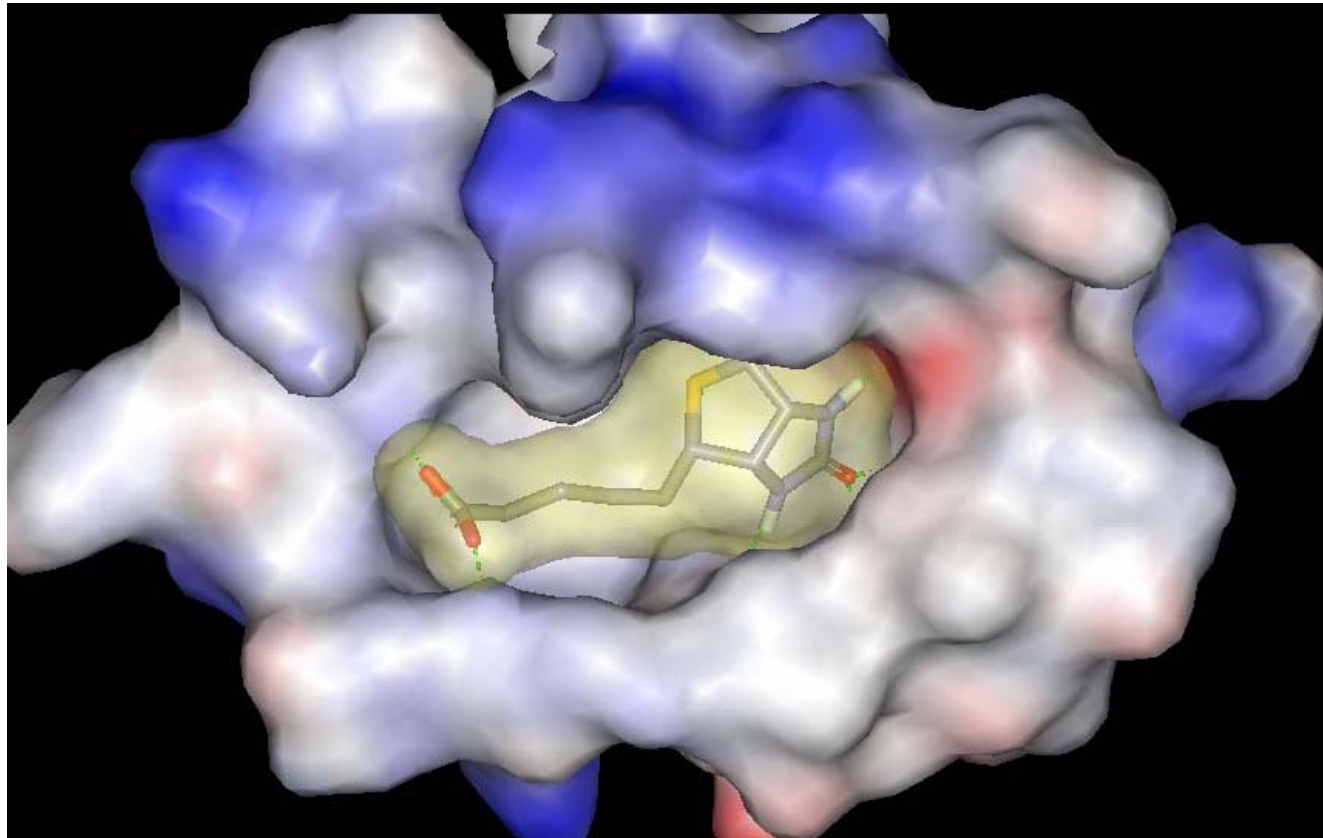
Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; vezava karboksilata



Primer izjemno močnih interakcij

- biotin-streptavidin; izjemna površinska komplementarnost



Specifične interakcije

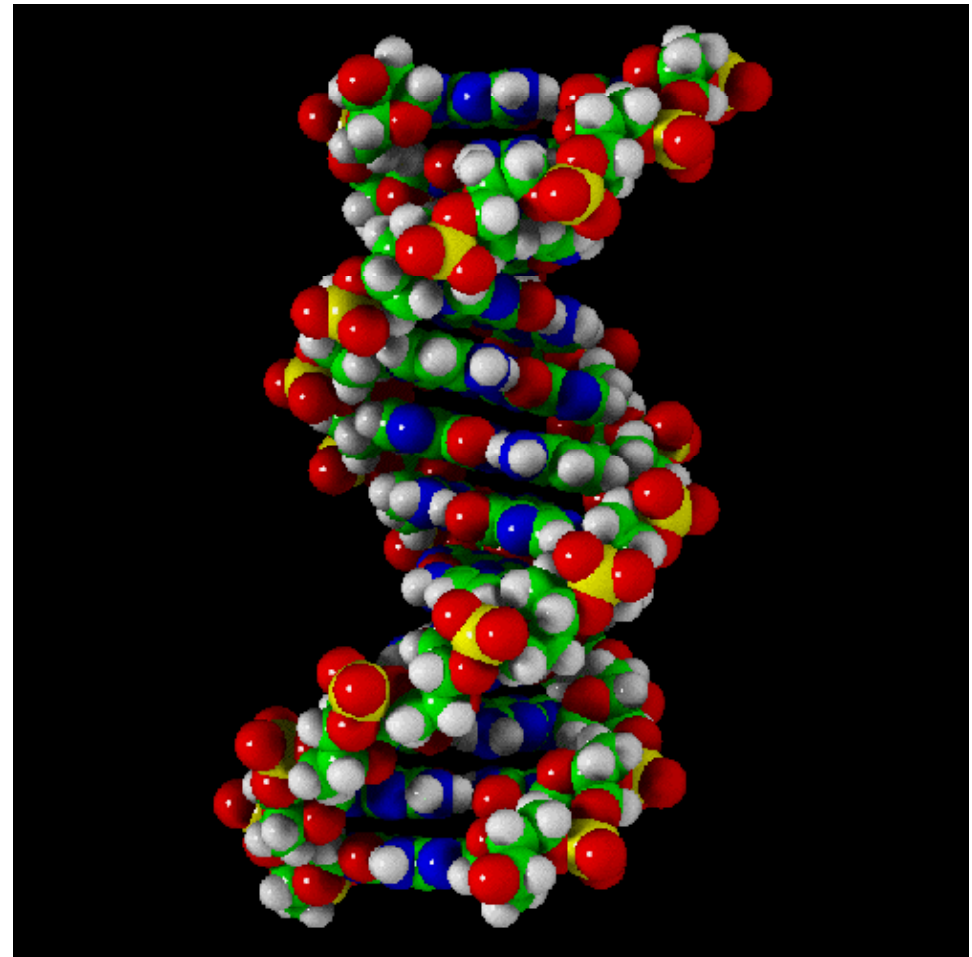
Zaključek

- Tarče: receptorji/encimi
- Prostorska komplementarnost nujna
- Interakcijska komplementarnost močno vpliva na afiniteto, a ni izključujoča
- Vezava ni rigidna; poteče inducirano prileganje “induced fit”

Specifične interakcije

Nukleinske kisline – DNA

- Mali jarek
- Veliki jarek
- Planarno področje
- Površina nabita:
Fosfatne skupine

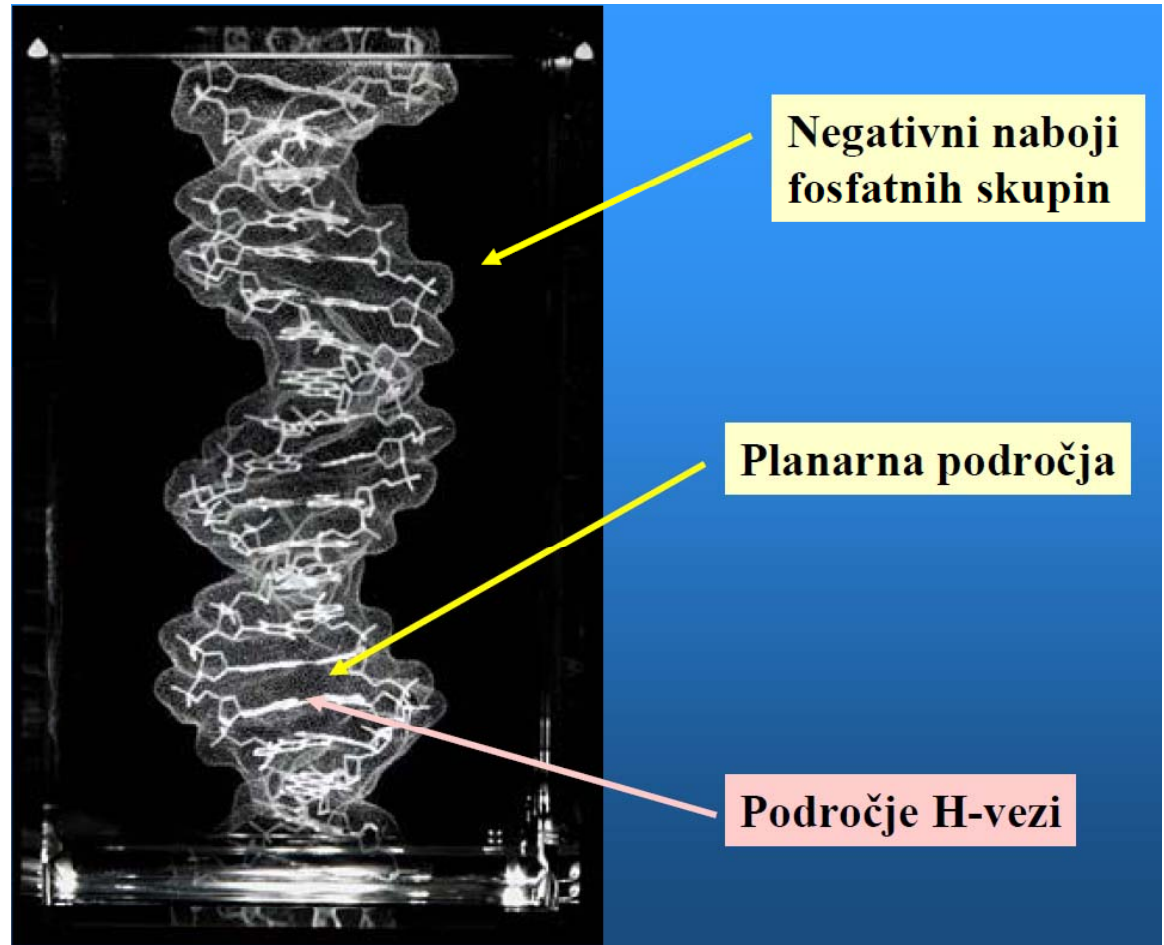


Specifične interakcije

Nukleinske kisline DNA

Interkalatorji

- Kaj so interkalatorji?
- Poseben tip specifičnih interakcij

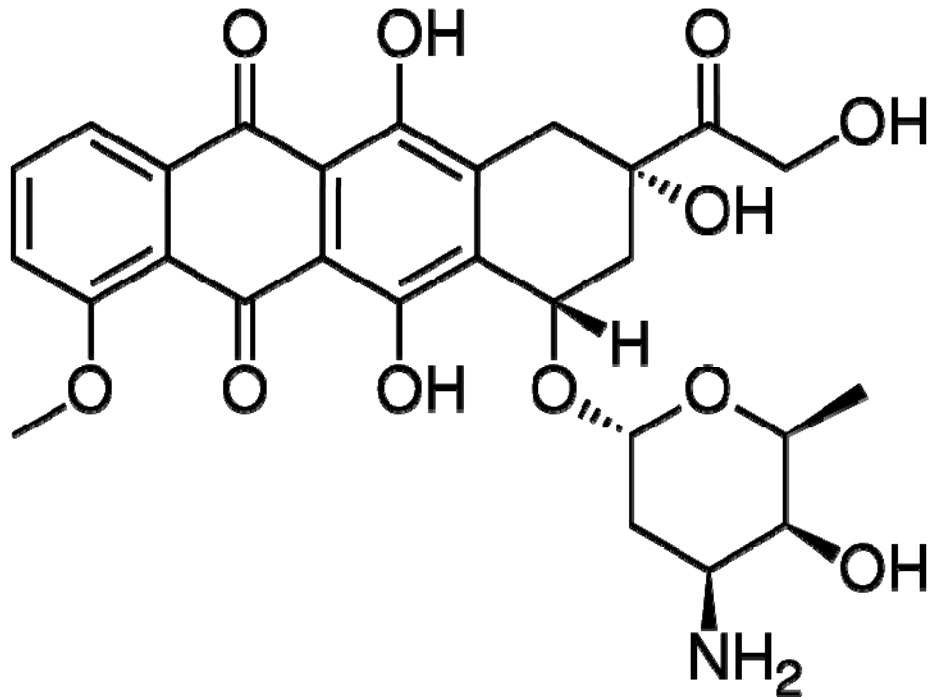


Specifične interakcije

Nukleinske kisline – DNA

Interkalatorji

- Primer – doksorubicin (kemoterapevtik)



Splošne lastnosti:

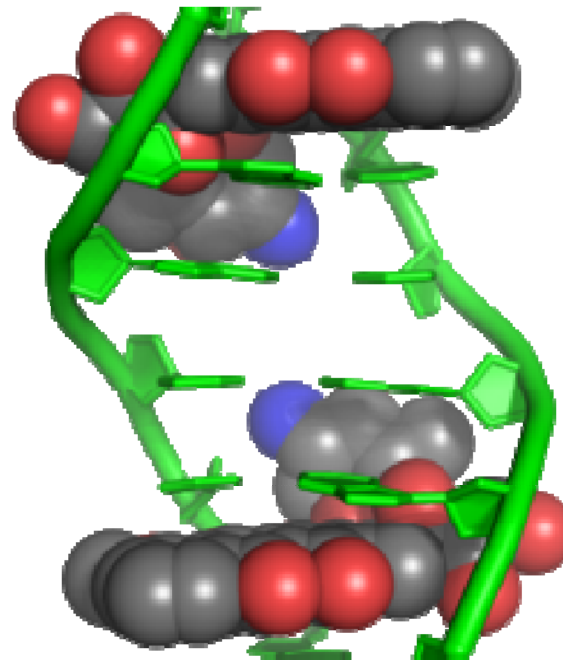
- Protodonorske/akceptorske skupine

- Planarni del
- Razvejana struktura s pozitivnimi naboji

Specifične interakcije

Nukleinske kisline – DNA

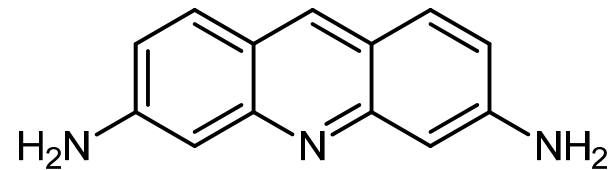
- Doksorubicin + DNA



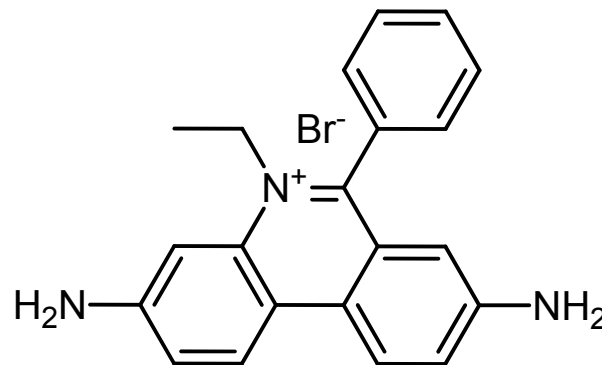
Specifične interakcije

Nukleinske kisline – DNA

- Proflavin (topikalni antiseptik)



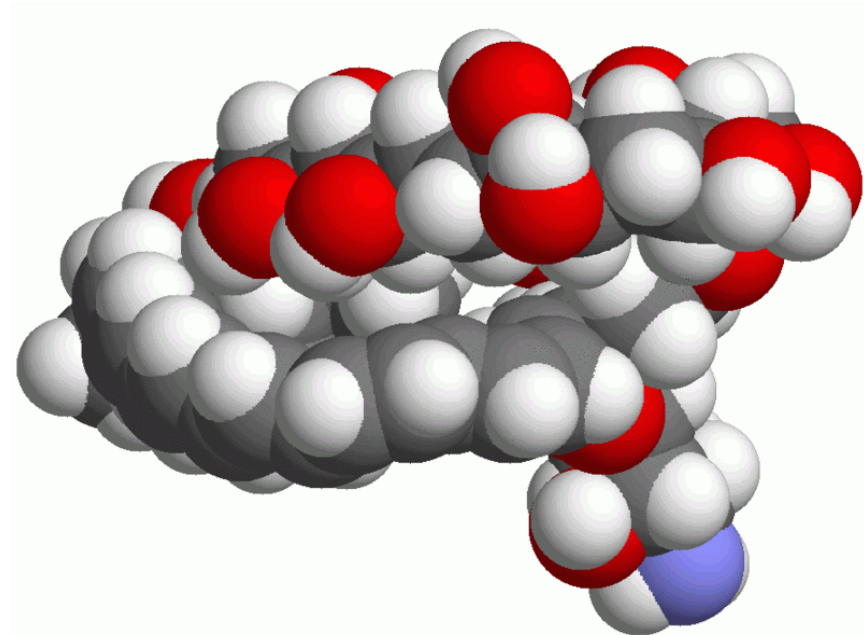
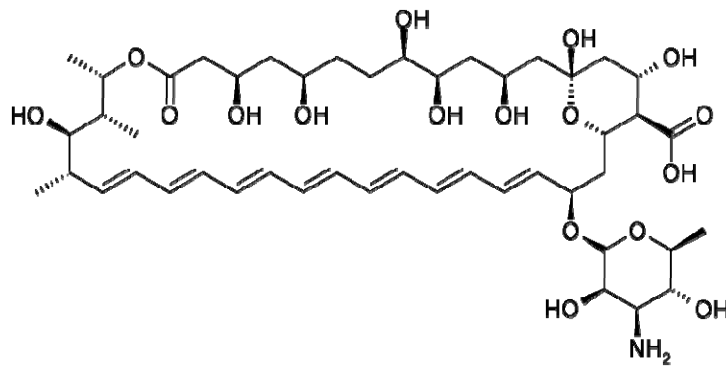
- Etidijev bromid (sredstvo za označevanje DNA)



Specifične interakcije

Celična membrana

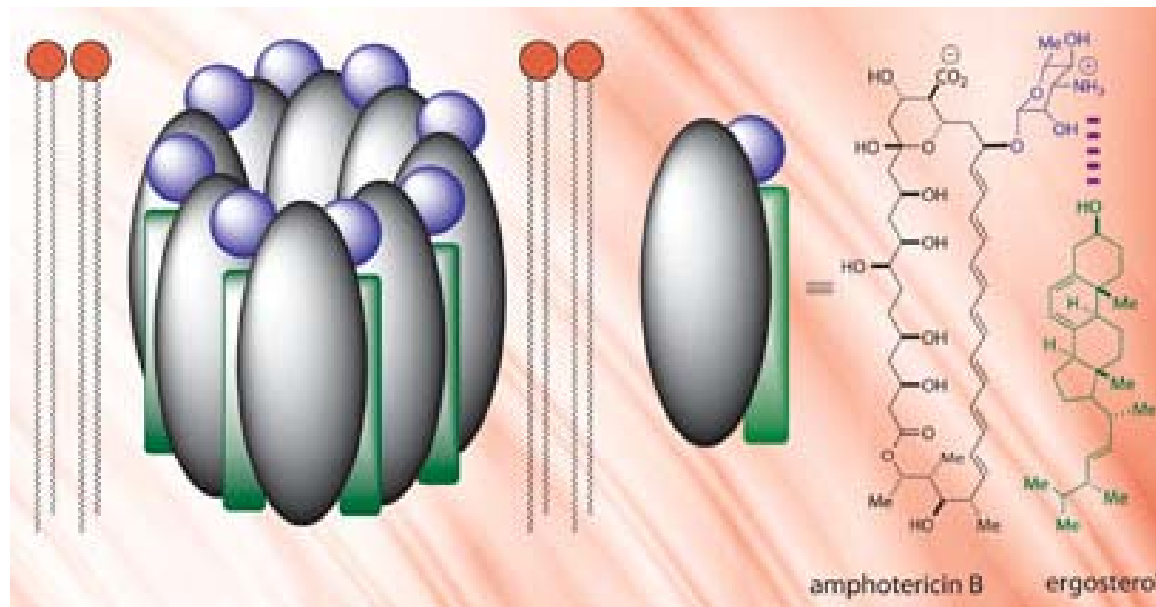
- Primer – amfotericin B



Specifične interakcije

Celična membrana

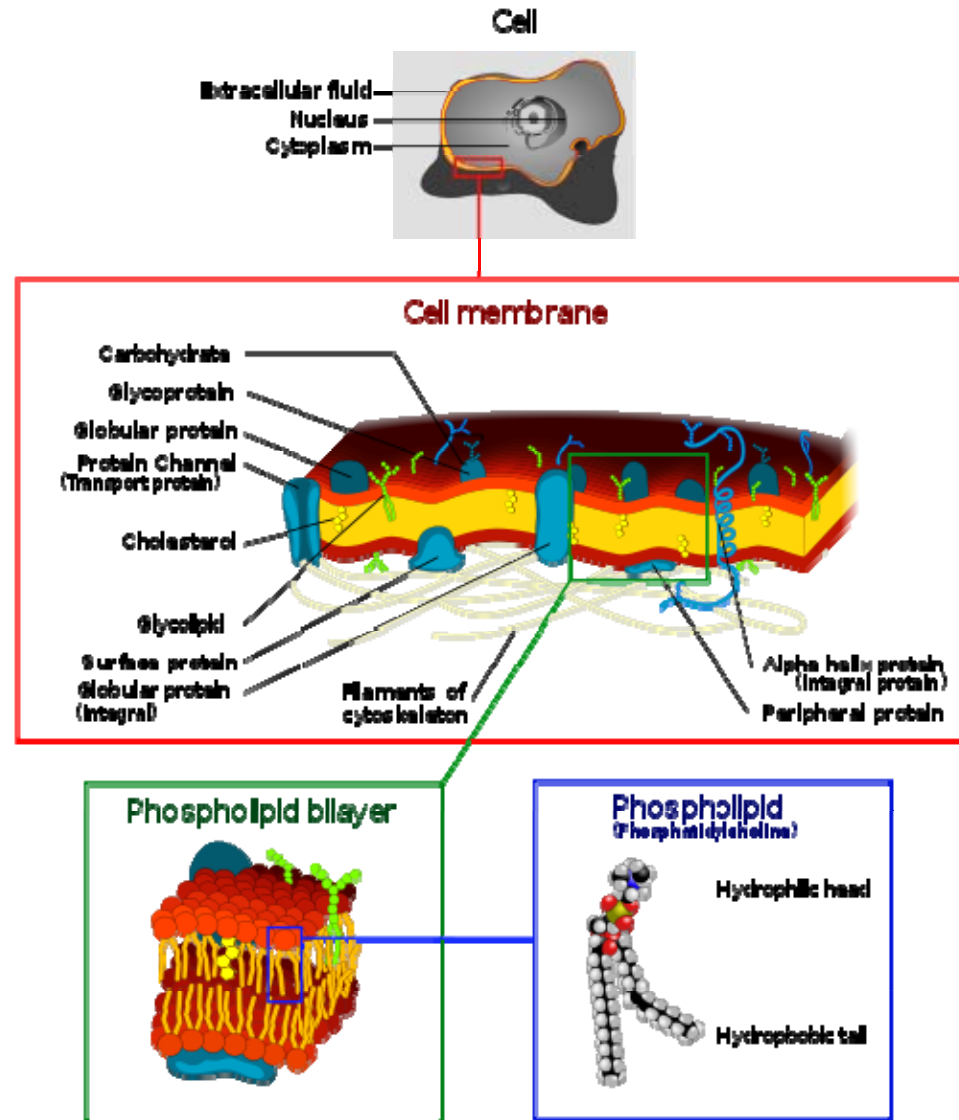
- Primer – amfotericin B



Nespecifične interakcije

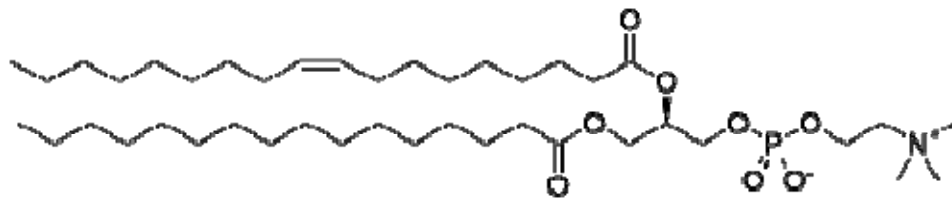
Celična membrana

- Nastanek s samozdruževanjem:
http://www.youtube.com/watch?v=ckLQ_5UH7K0



Nespecifične interakcije

Celična membrana – sestava:
palmitiloleilfosfatidilholin



- Zelo lipofilne učinkovine
- Večina učinkovin – amfifilne, bazičen center
- logP kot napovednik vezave na membrano?

Nespecifične interakcije

Celična membrana

Primer – lokalni anestetiki

- Tarčno mesto delovanja?

Nespecifične interakcije

Serumski albumin

- serumski glikoprotein
- vzdržuje osmotski pritisk
- antioksidant
- vezava endogenih snovi/ksenobiotikov

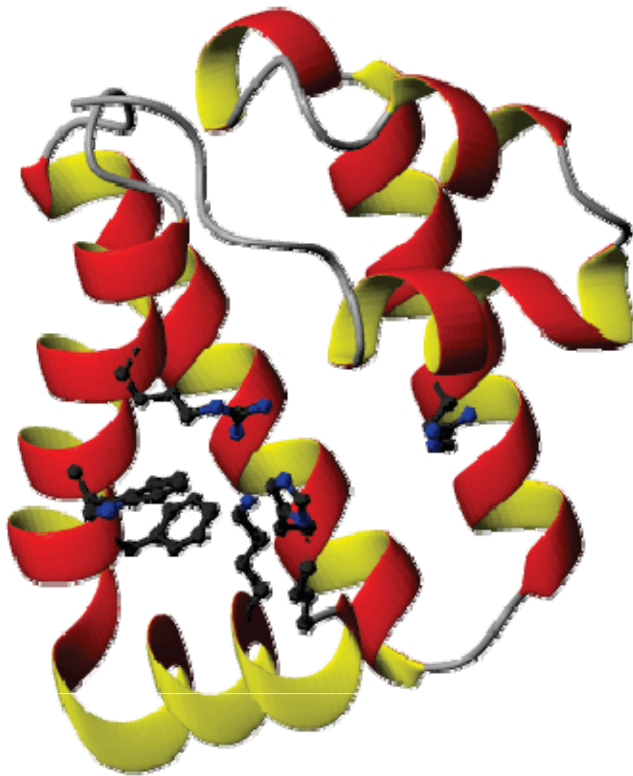
Nespecifične interakcije

Serumski albumin

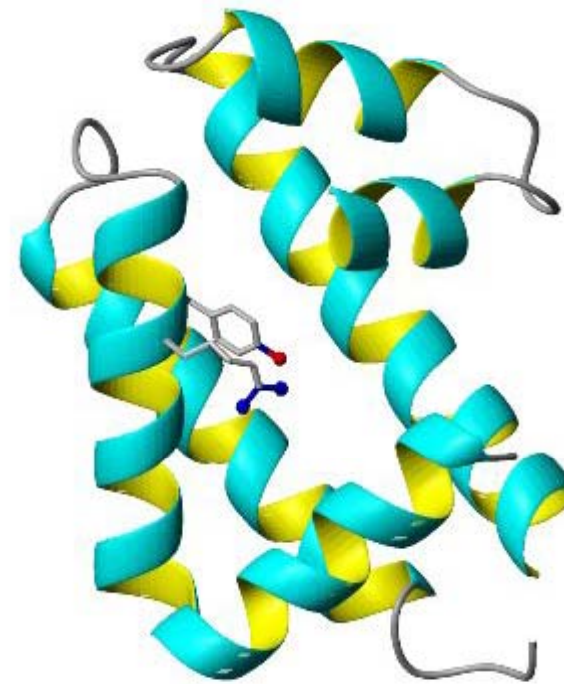
- 3.4 to 5.4 g/dL – visoka vezavna kapaciteta
- vezava kislih netopnih učinkovin, lipofilnih snovi (steroidni hormoni, maščobnih kislin), kationov (težkih kovin)

Nespecifične interakcije

Serumski albumin



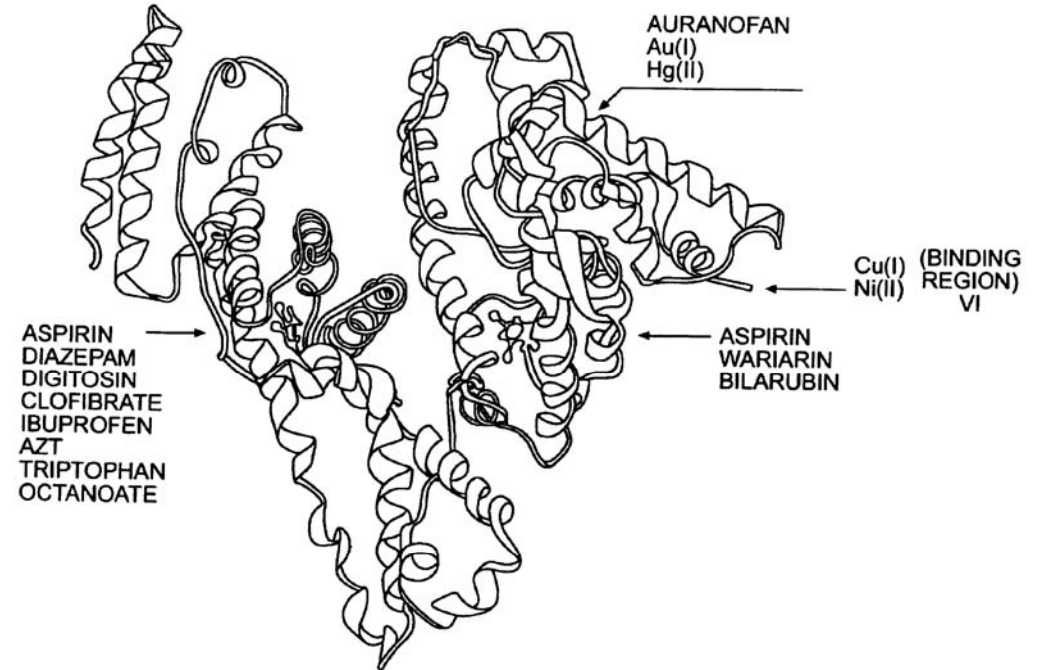
Vežavno mesto 1



Vežavno mesto 2

Nespecifične interakcije

Serumski albumin



75% Zn^{2+} se transportira s HSA

Nespecifične interakcije

Serumski albumin

Vezava številnih učinkovin – primeri

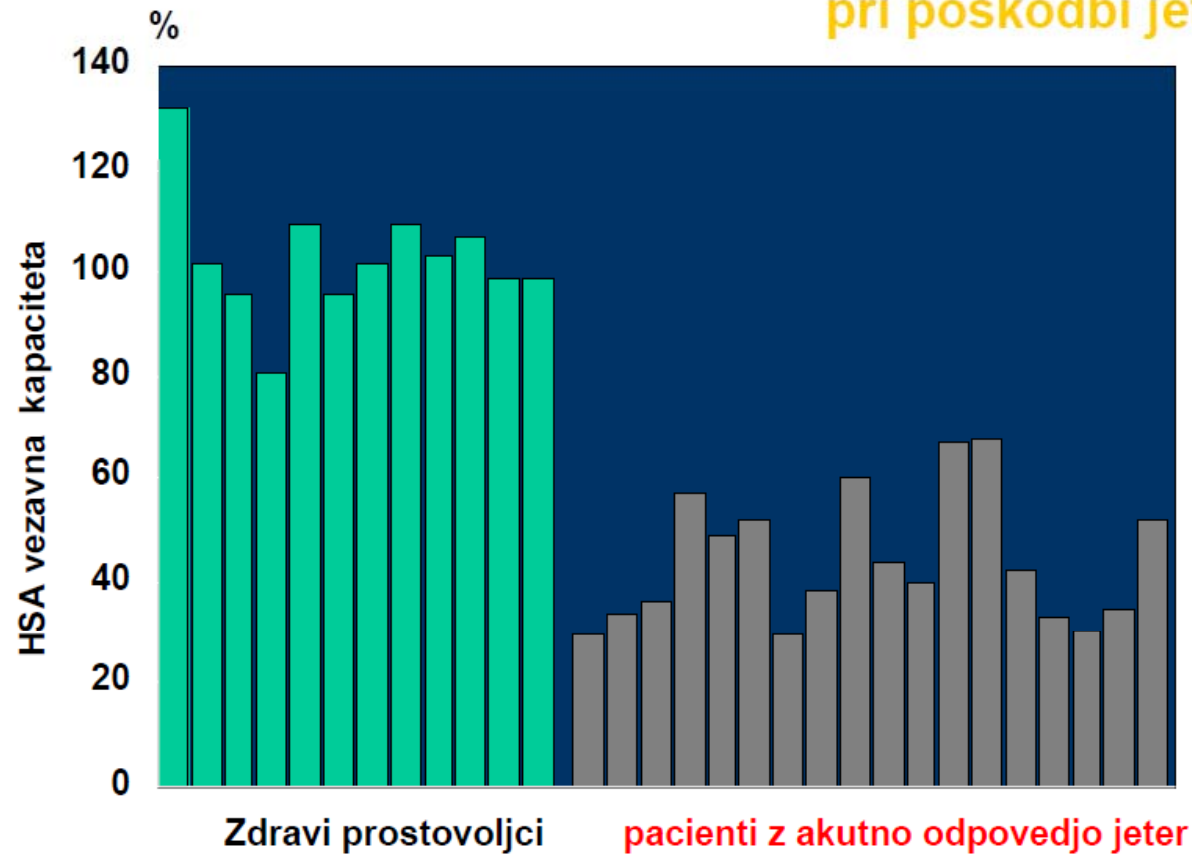
Kd za steroide; 10^{-4} do 10^{-6} mol/L

- Nizka E interakcij
- Vezavno mesto veliko – odsotnost strukturne komplementarnosti
- mol. vode ostanejo vezane – ni porasta entropije

Nespecifične interakcije

Serumski albumin

HSA vezavna kapaciteta
pri poškodbi jeter



Okvara jeter?

Nespecifične interakcije

Plazemski transportni proteini

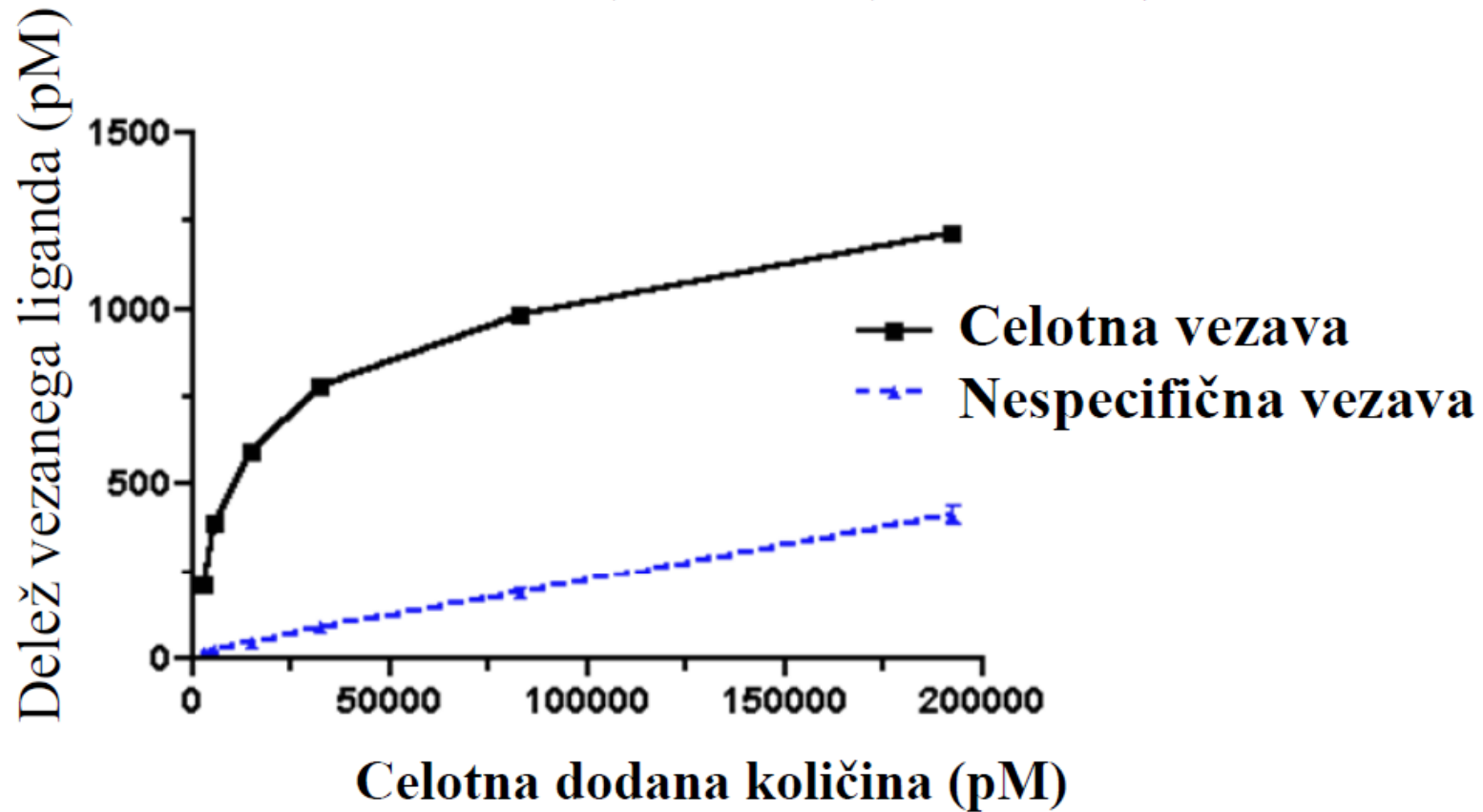
- α 1-kisli glikoprotein (0,6-1,2 g/L) – bazične, lipofilne spojine
- lipoproteini – holesterol, trigliceridi
- imunoglobulini
- fibrinogen

Posledice:

- manjša dostopnost proste oblike
- Interakcije med učinkovinami – izpodrivanje z vezavnih mest na TP

Specifične - nespecifične interakcije

Splošne lastnosti



Izjemno velika kapaciteta

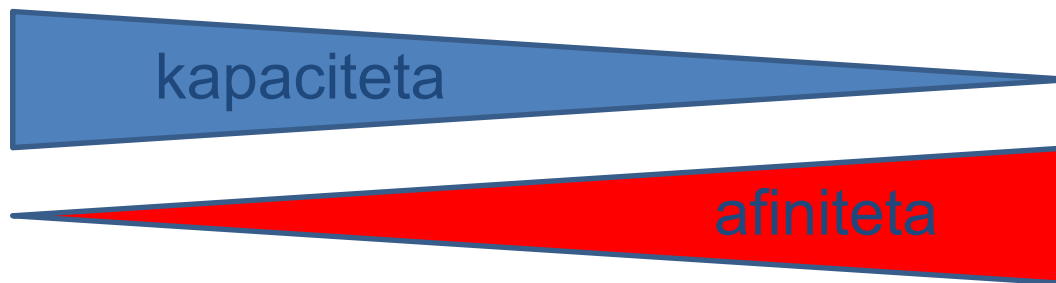
Pomembno!

- Medmolekuskó prepoznavanje – spontano
- Strukturna (3D) in interakcijska komplementarnost

**Učinkovina –
transportni protein**

Visoka
kapaciteta

Nizka
afiniteta



**Učinkovina –
receptor**

Nizka
kapaciteta

Visoka
afiniteta