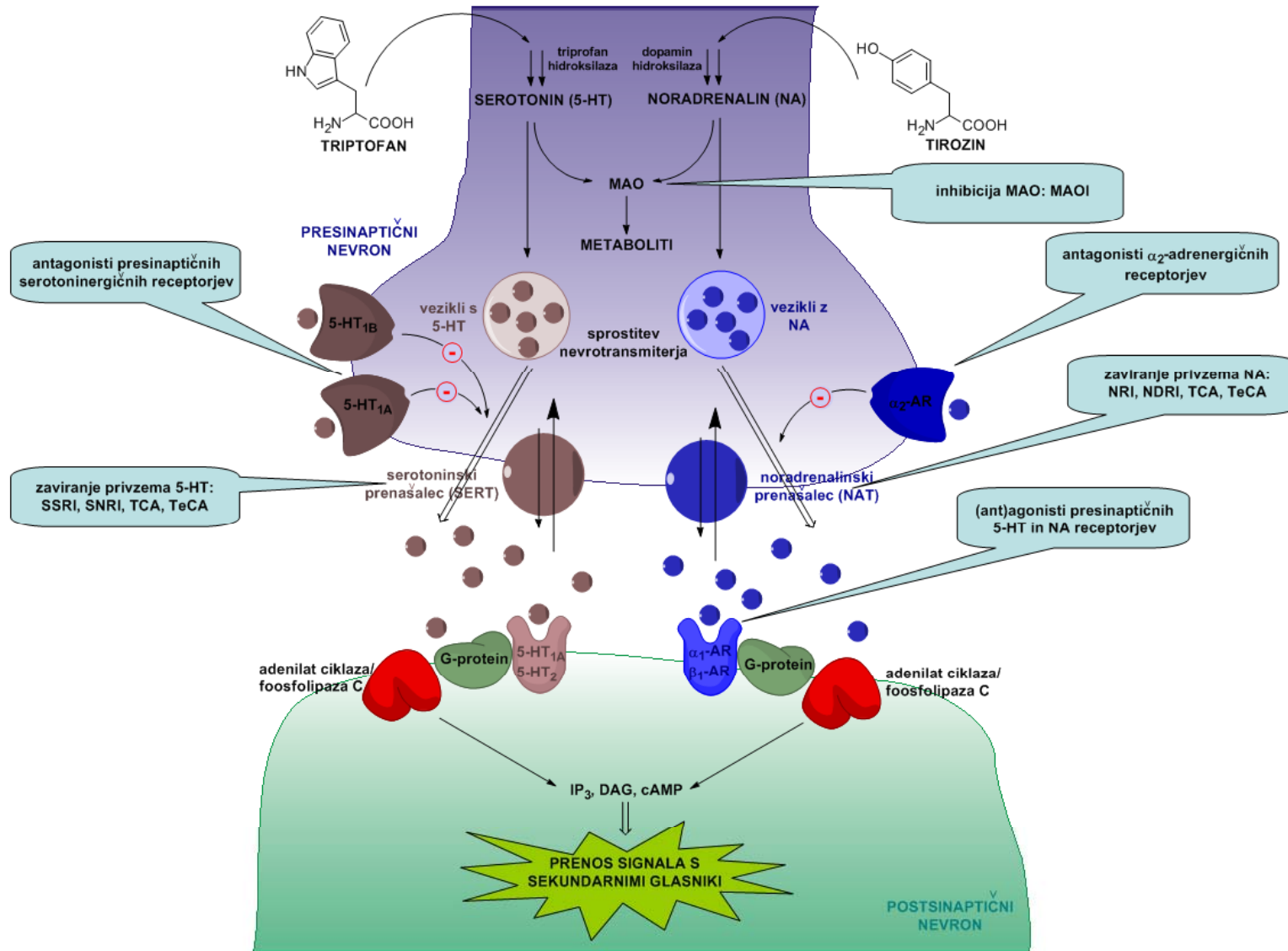


Tarče v sinapsi nukleinske kisline in membrane kot tarče učinkovin

izr. prof. dr. Marko Anderluh

13. december 2012

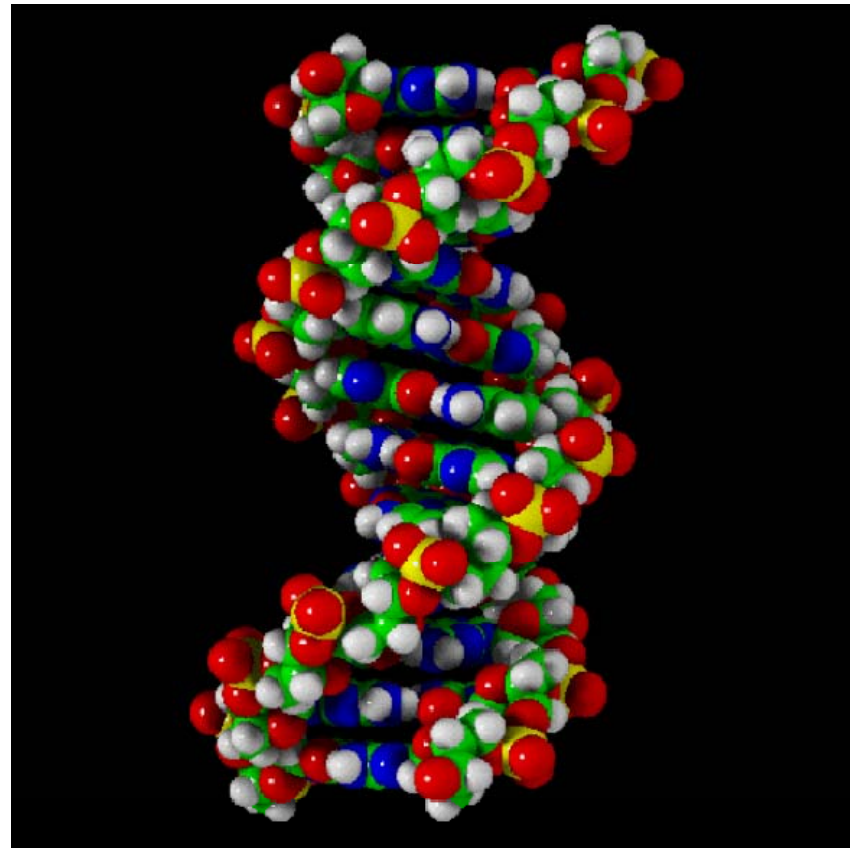
Sinaptični prenos



Nukleinske kisline kot tarča

Nukleinske kisline – DNA

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



Nukleinske kisline kot tarča

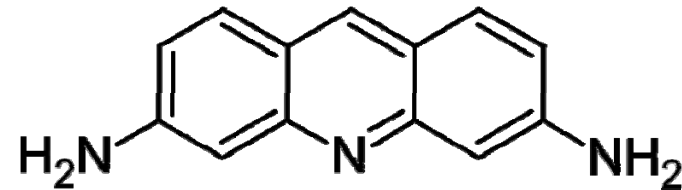
- Interkalatorji
- “chain cutters”
- Zaviralci DNA polimeraze – “chain terminators”
- Zaviralci topoizomeraze
- Alkilanti
- Kontrola genske transkripcije

Nukleinske kisline kot tarča

Interkalatorji

Primer – proflavin

- Splošne lastnosti:
- Protodonorske/akceptorske skupine
- Planarni del
- Razvejana struktura s pozitivnimi naboji



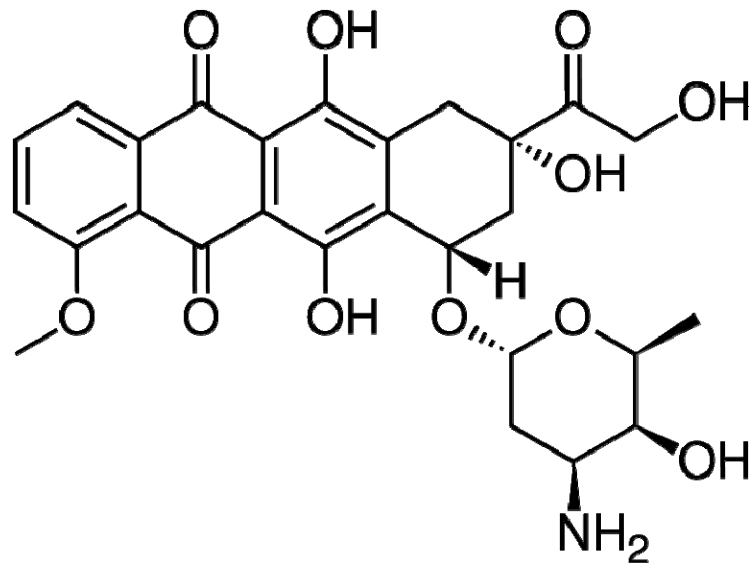
Nukleinske kisline kot tarča

Interkalatorji

Primer – doksorubicin

<http://www.youtube.com/watch?v=E9qsi1uoGQ>

W



Nukleinske kisline kot tarča

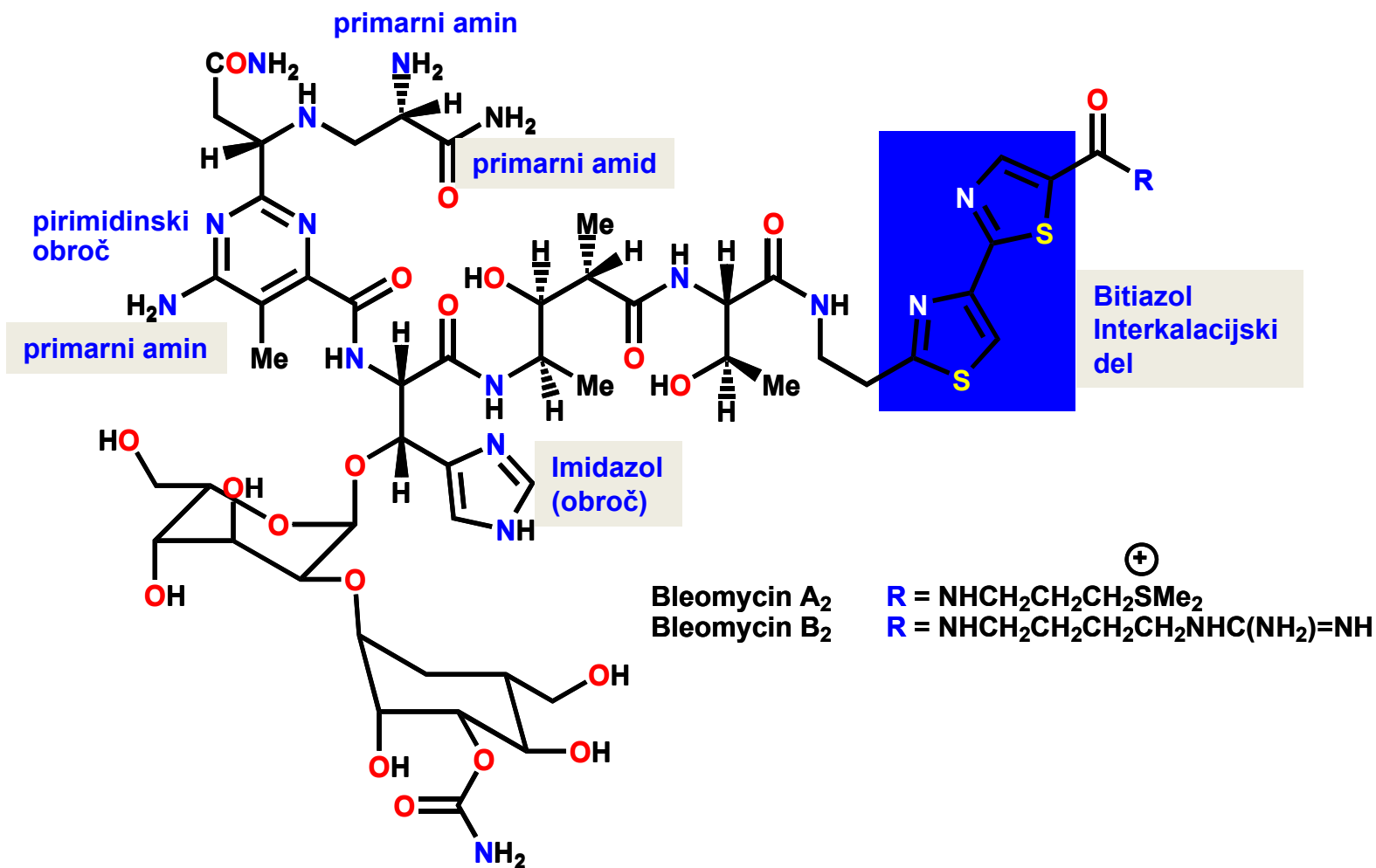
Interkalatorji

Posledice interkalacije:

- Vezava v mali (proflavin) ali veliki jarek (doksorubicin)
- Preprečevanje odvijanja
- Preprečevanje transkripcije (zaviranje RNA polimeraze)
- Preprečevanje podvajanja
- Zaviranje topoizomeraze II

Nukleinske kisline kot tarča

Interkalatorji + "chain cutter" - bleomicin



Nukleinske kisline kot tarča

Interkalatorji + “chain cutter” - bleomicin

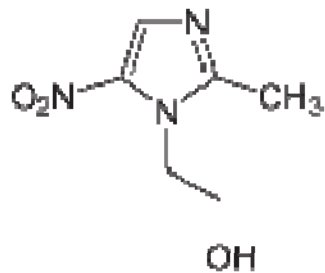
Mehanizem delovanja

- Interkalacija (ditiazol)
- generiranje radikalov: amini kompleksirajo Fe^{2+} , oksidacija do $\rightarrow \text{Fe}^{3+}$
- Fe^{3+} generira hidroksilni radikal (Fentonova reakcija)
- Radikali poškodujejo verigo DNA – cepijo verigo
- Zavirajo DNA ligazo - ni popravljanja napak
- http://www.youtube.com/watch?v=QZeEnbH_bR4&feature=related

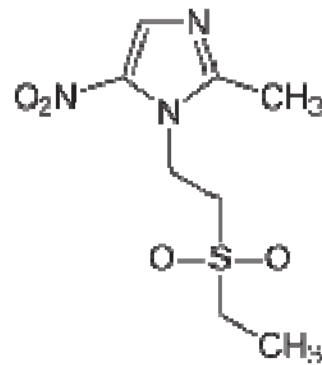
Nukleinske kisline kot tarča

“chain cutters”

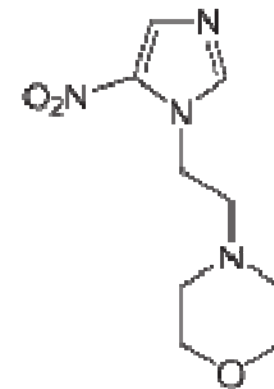
Podobno delujejo



Metronidazole



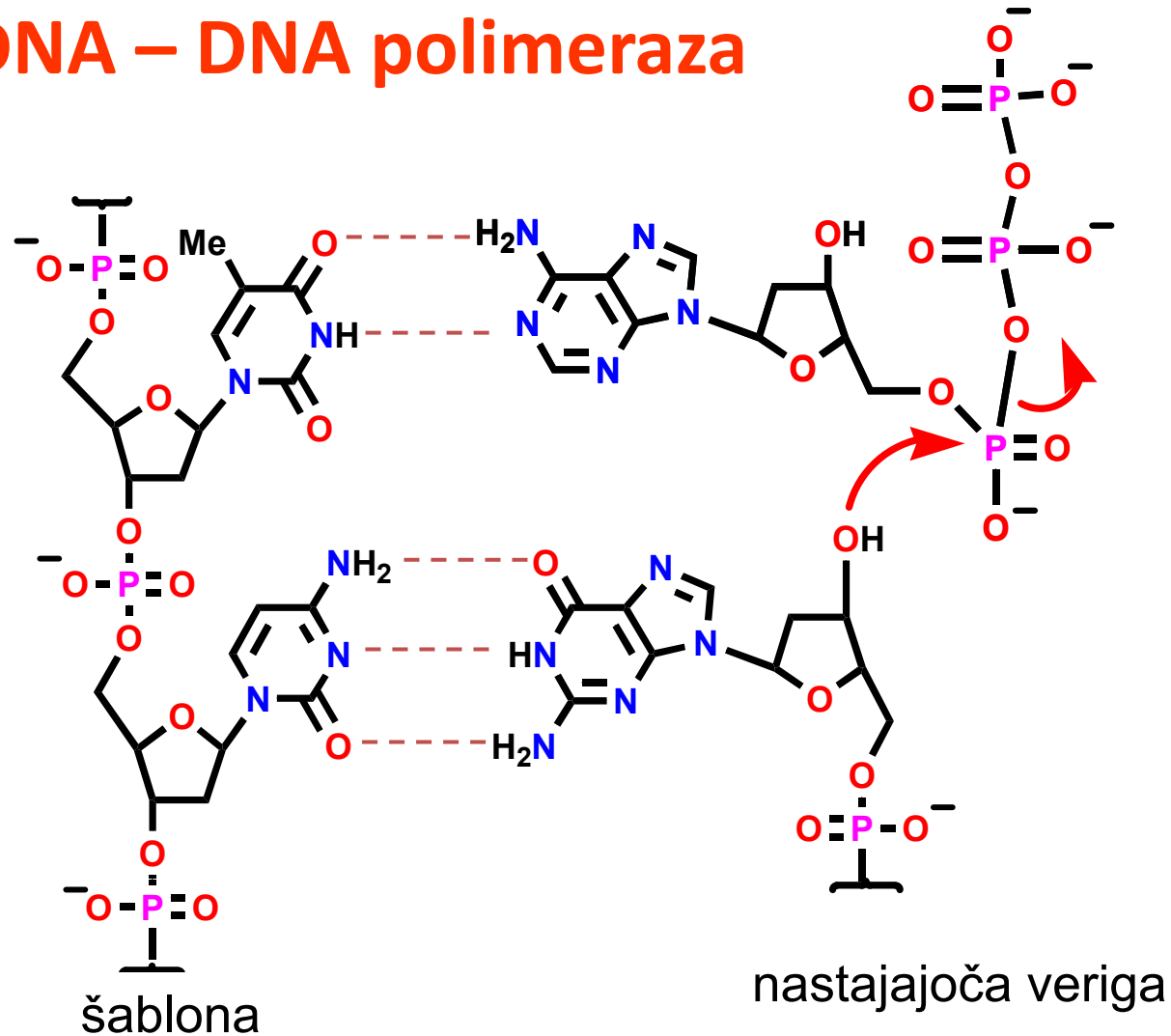
Tinidazole



Nimorazole

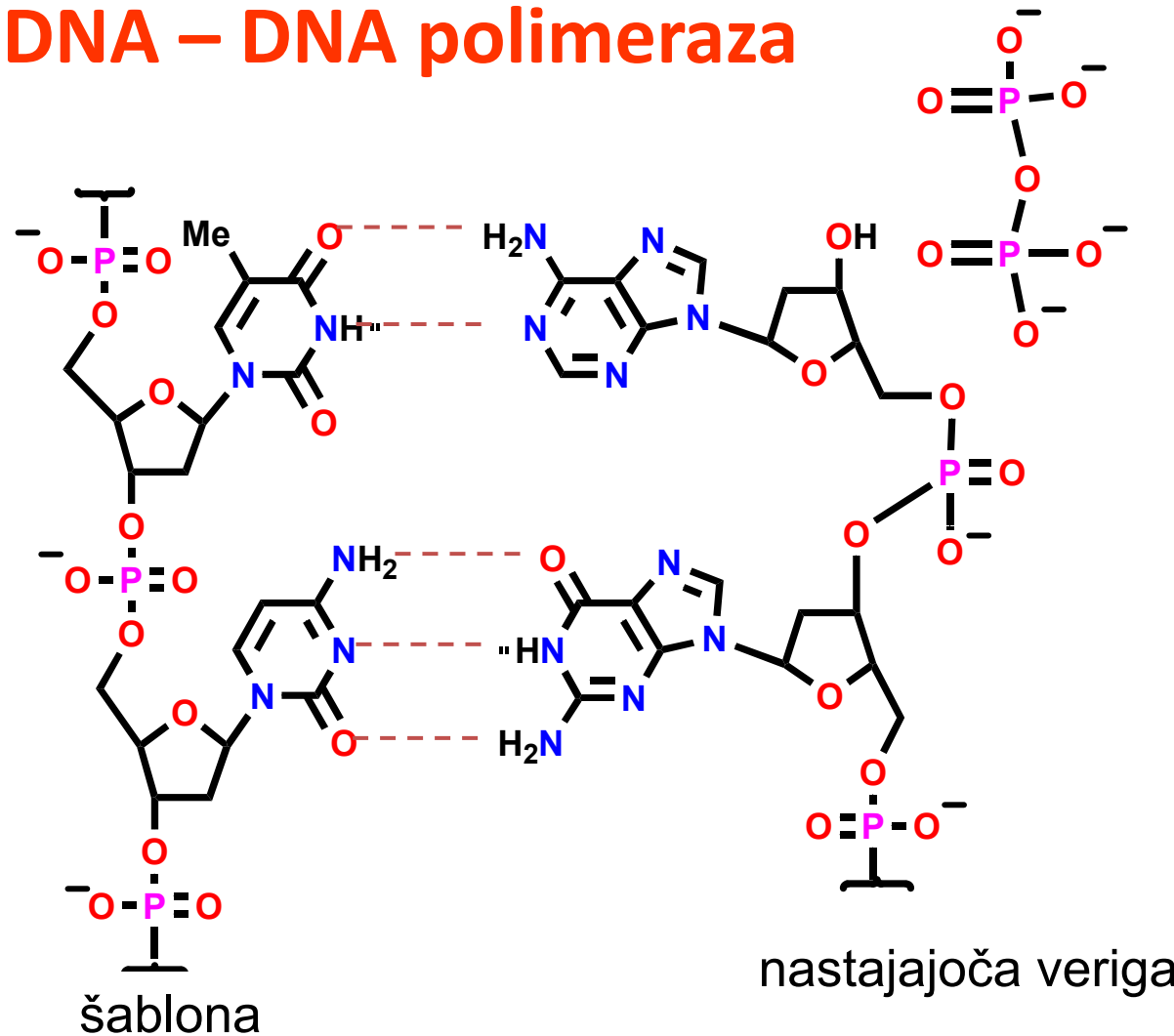
Nukleinske kisline kot tarča

Sinteza DNA – DNA polimeraza



Nukleinske kisline kot tarča

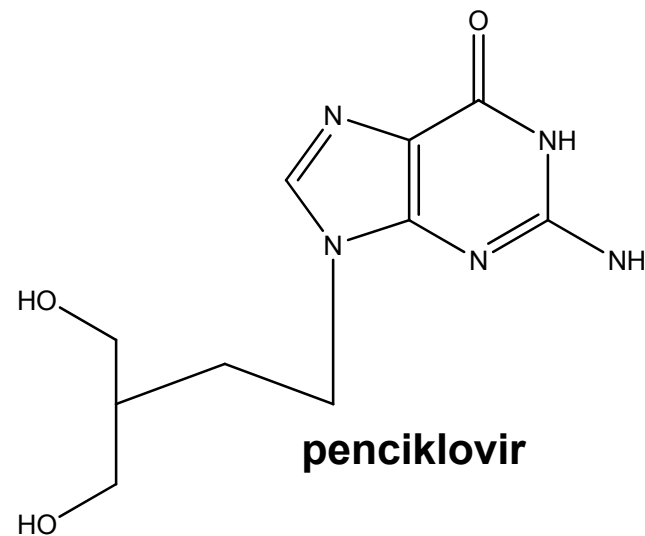
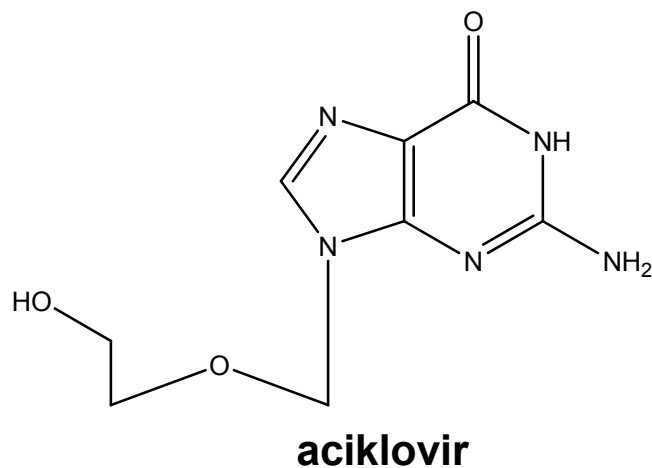
Sinteza DNA – DNA polimeraza



Nukleinske kisline kot tarča

Zaviralci DNA polimeraze – “chain terminators”

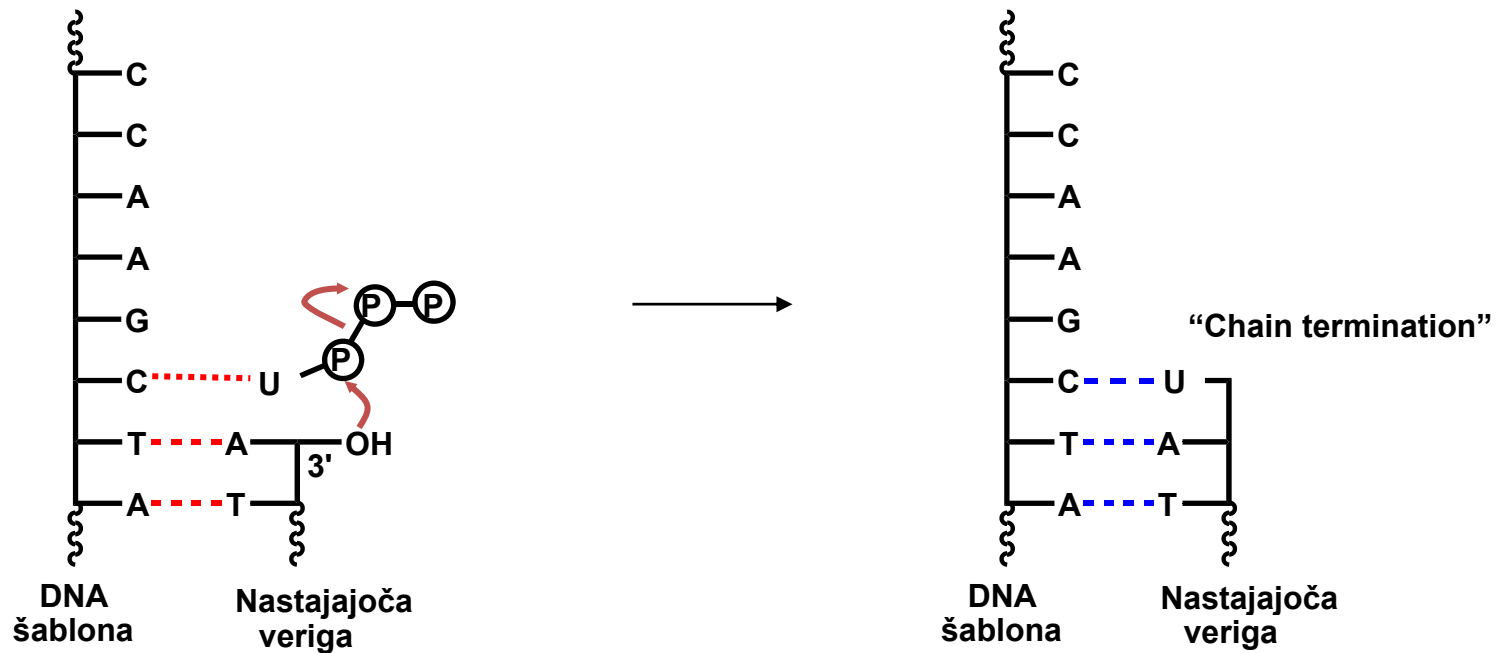
Primer – aciklovir, penciklovir



Nukleinske kisline kot tarča

Zaviralci DNA polimeraze – “chain terminators”

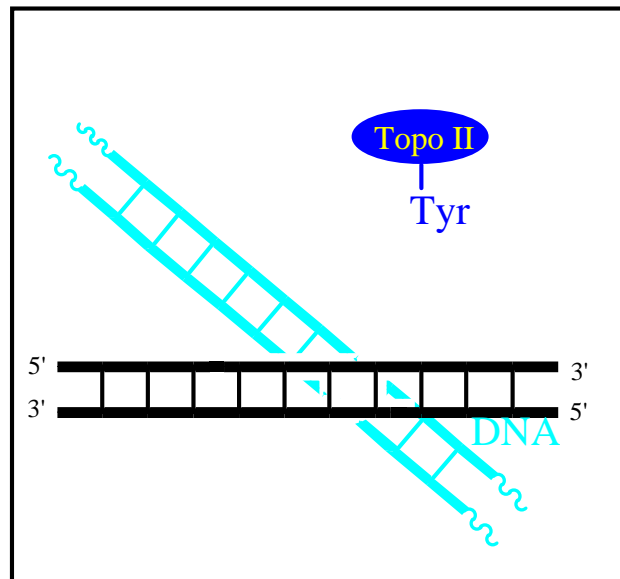
Mehanizem



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

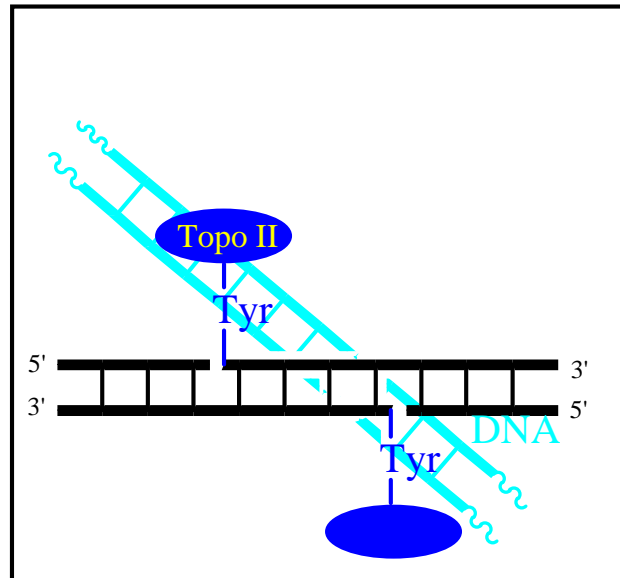
Sprošča napetost DNA zaradi supernavitosti



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

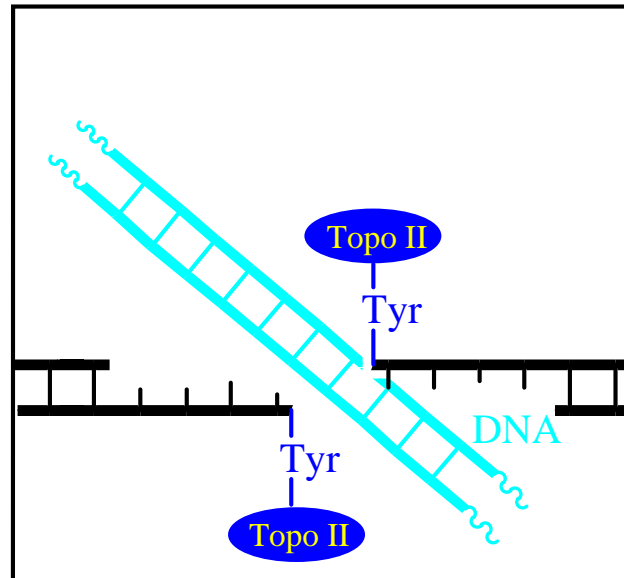
Vezava na DNA s tirozinskimi ostanki, DNA vijačnica se prekine na 2 mestih



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

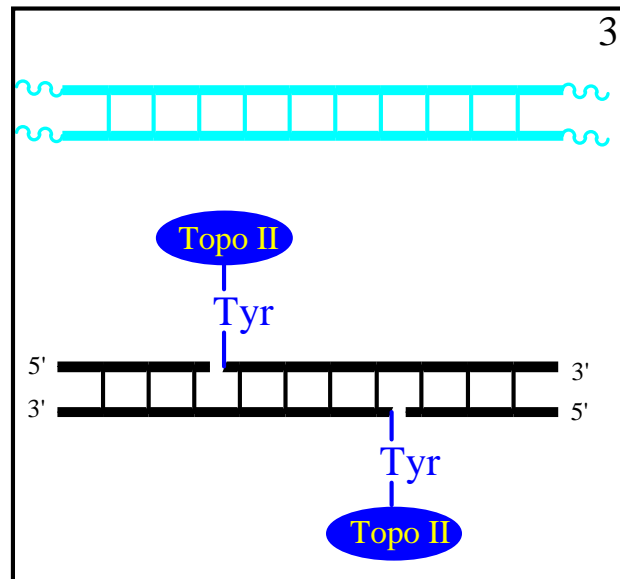
Prehod ene verige DNA skozi pretrgano drugo vijačnico



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

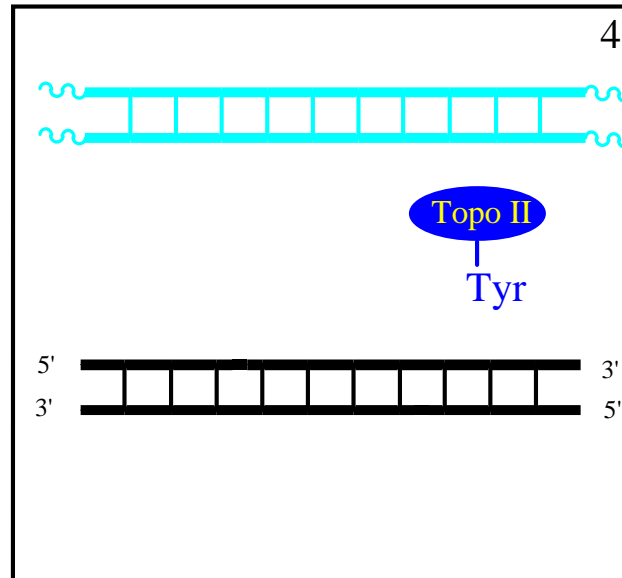
Sprostitev napetosti



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

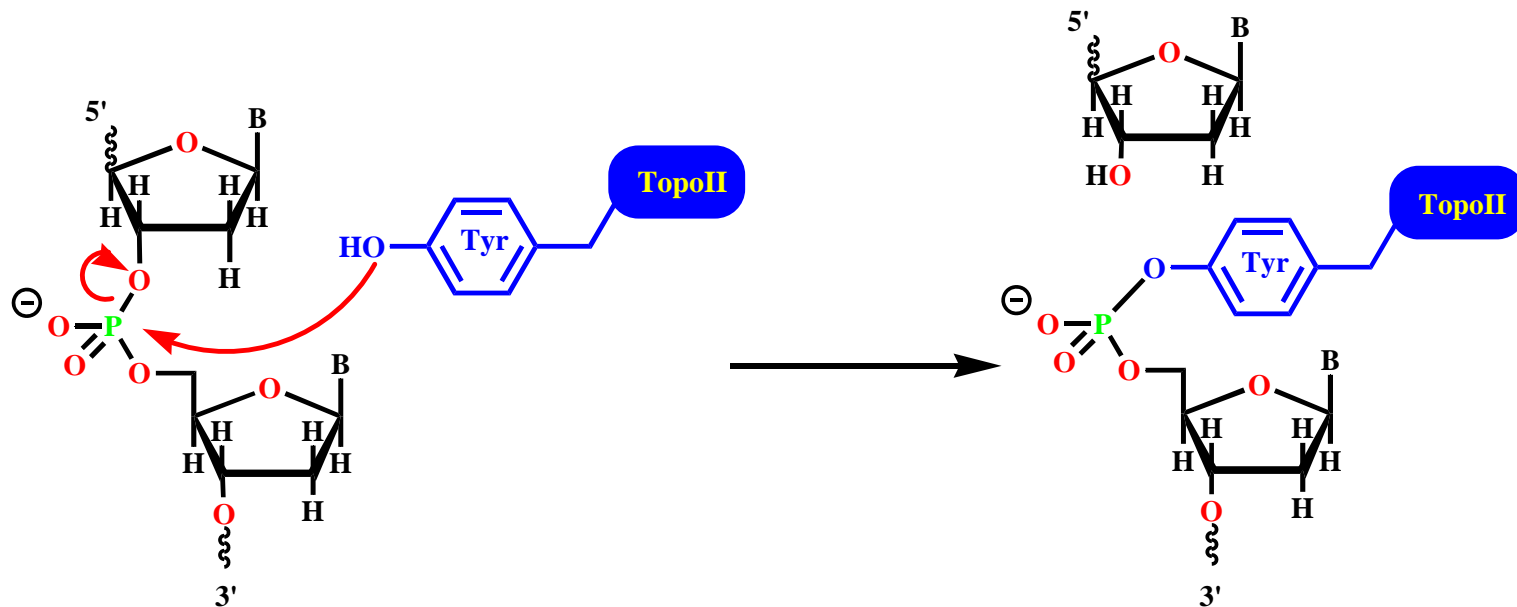
Cepitev kovalentne vezi z DNA



Nukleinske kisline kot tarča

Topoizomeraza

Mehanizem prekinitve verige DNA

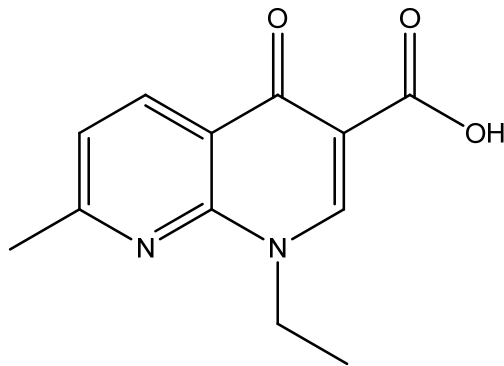


Nukleinske kisline kot tarča

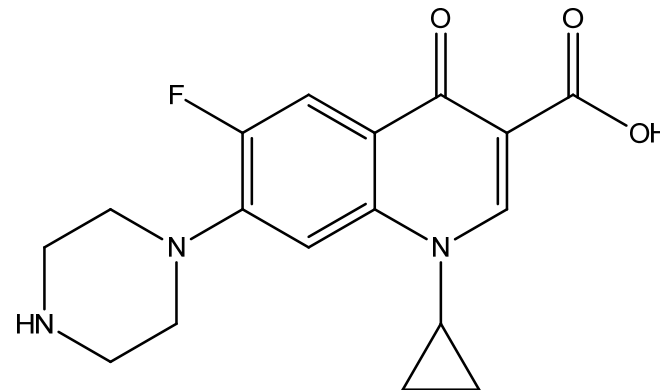
Zaviralci topoizomeraze

Primer – kinoloni

- Stabilizirajo kompleks bakterijska topoizomeraza/giraza-DNA
- Protibakterijske učinkovine



nalidiksna kislina

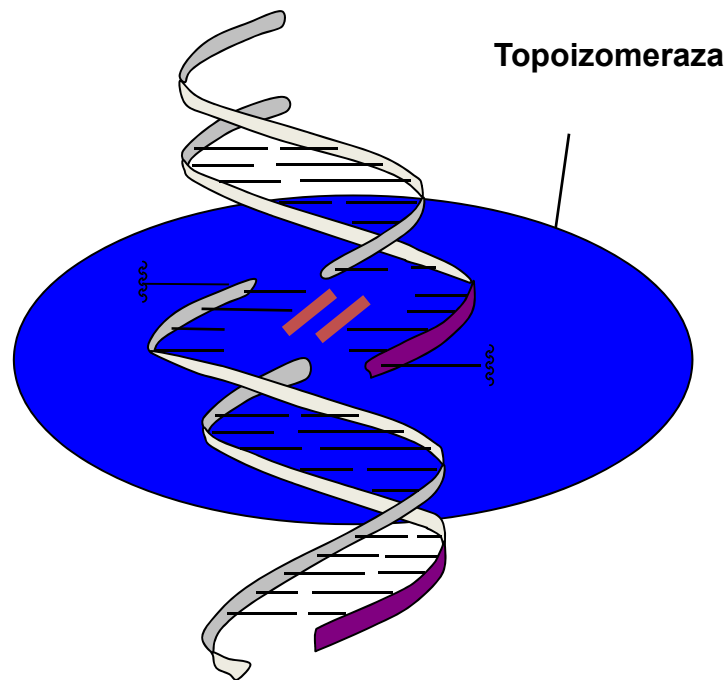


ciprofloksacin

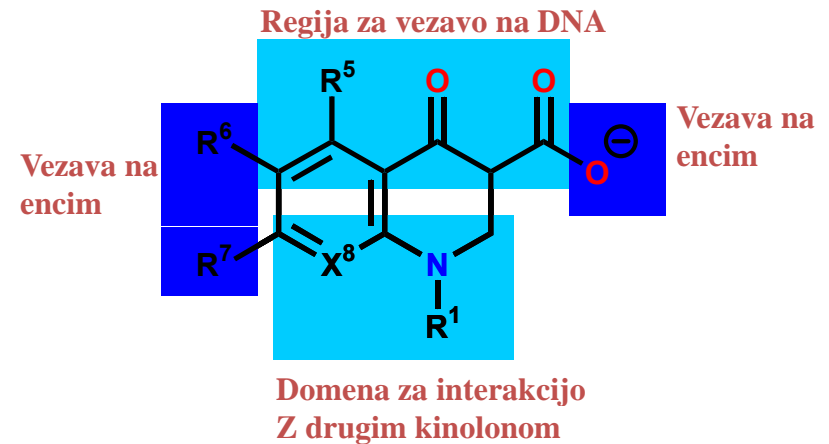
Nukleinske kisline kot tarča

Zaviralci topoizomeraze (brez interkalacije)

Primer – kinoloni



— Molekula kinolona



Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti

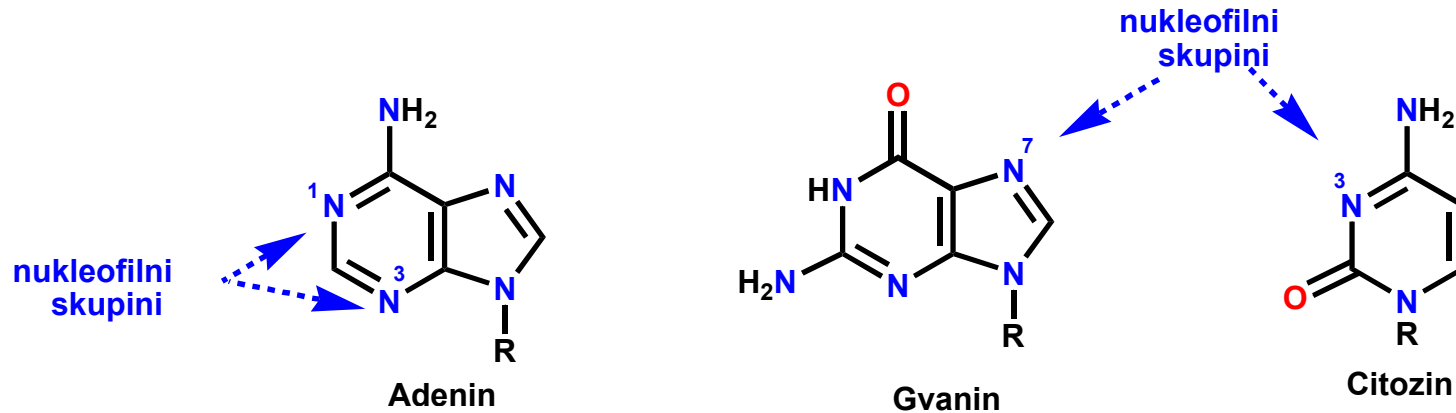
Lastnosti

- Močno elektrofilne spojine
- reakcija z nukleofilnimi skupinami DNA (7-N of gvanina)
- preprečujejo replikacijo in transkripcijo
- protitumorne učinkovine (protivnetne)
- toksični!

Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti

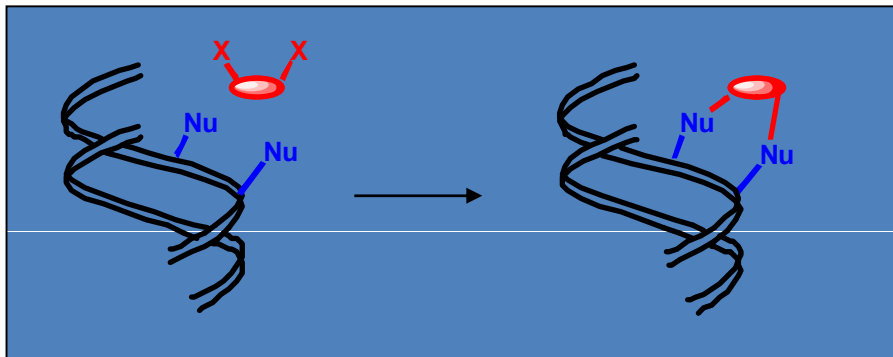
- Nukleofilne skupine?



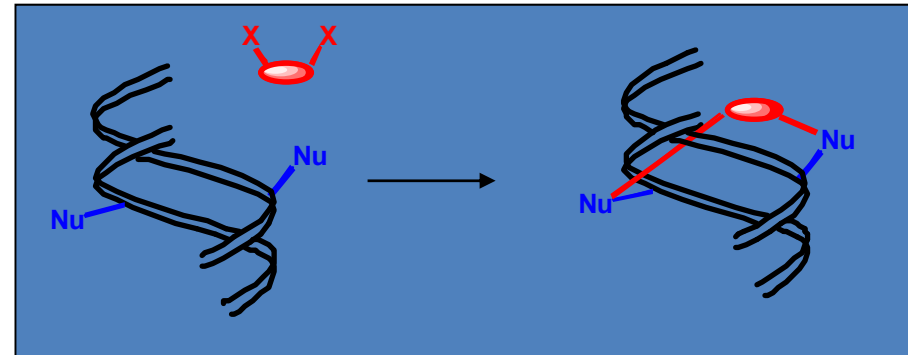
Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti

- Mehanizem: kovalentna vezava med bazama iste ali druge vijačnice



Med nukleofiloma iste verige

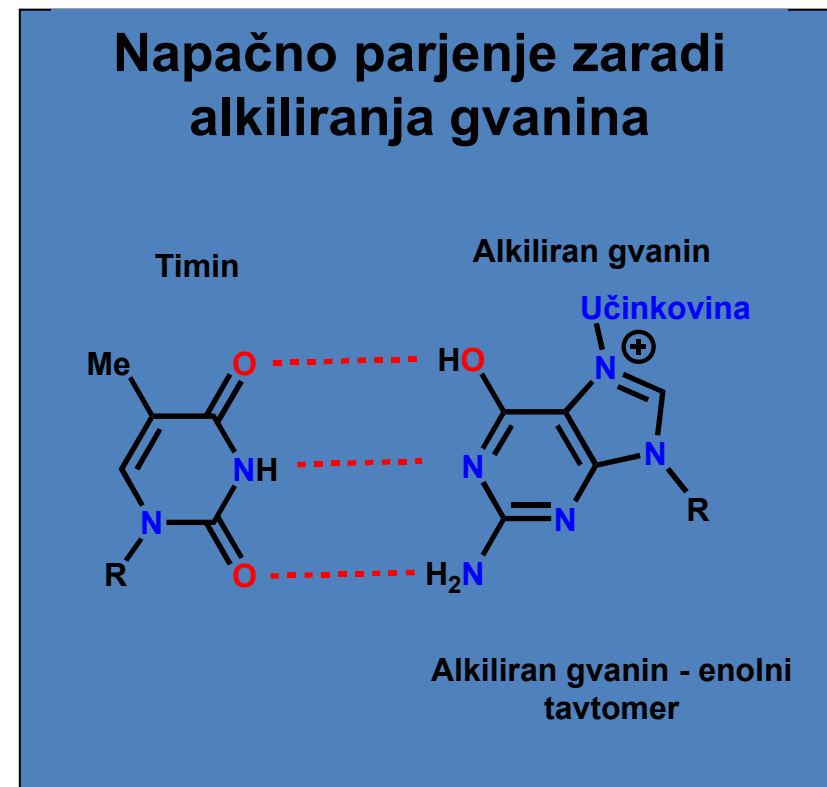
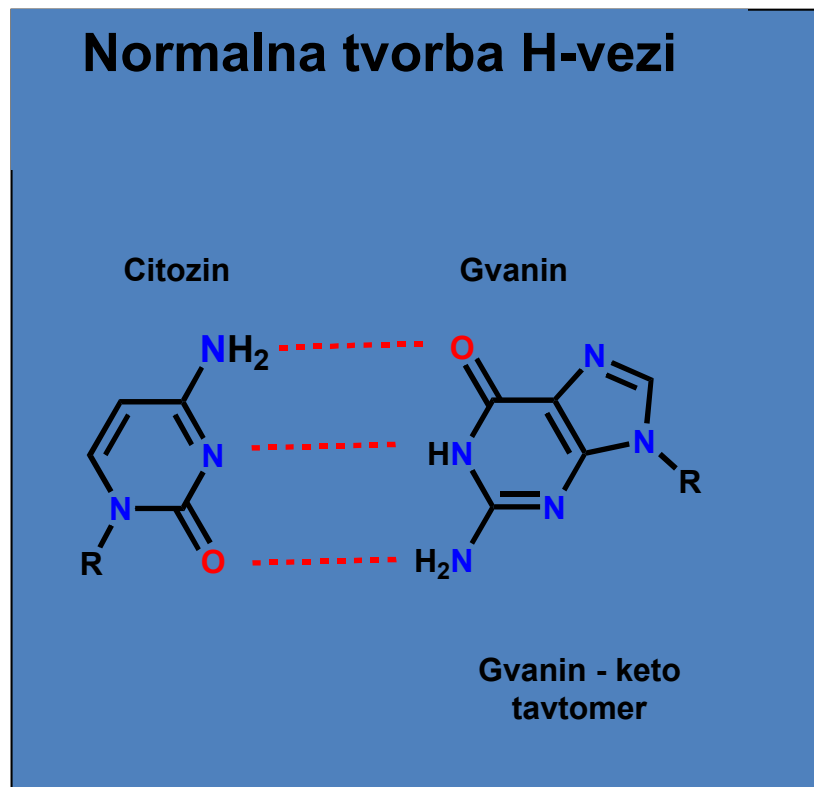


Med nukleofiloma različnih verig

Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti

- Posledice alkiliranja



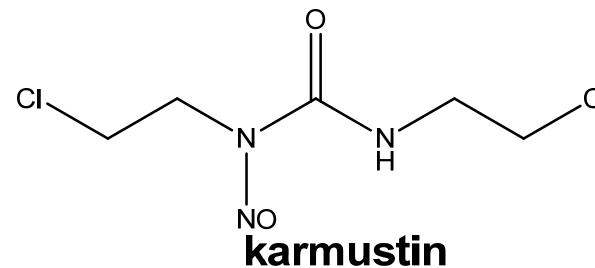
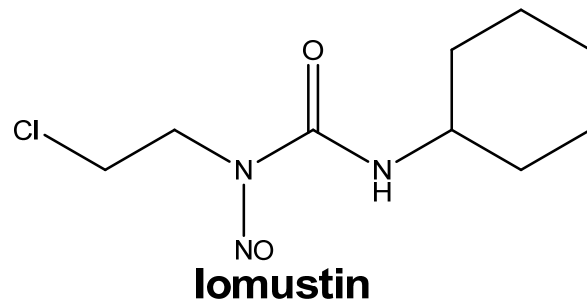
Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti - primeri

Dušikovi iperiti

Nitrozo ureje

-vezava G-G ali C-C

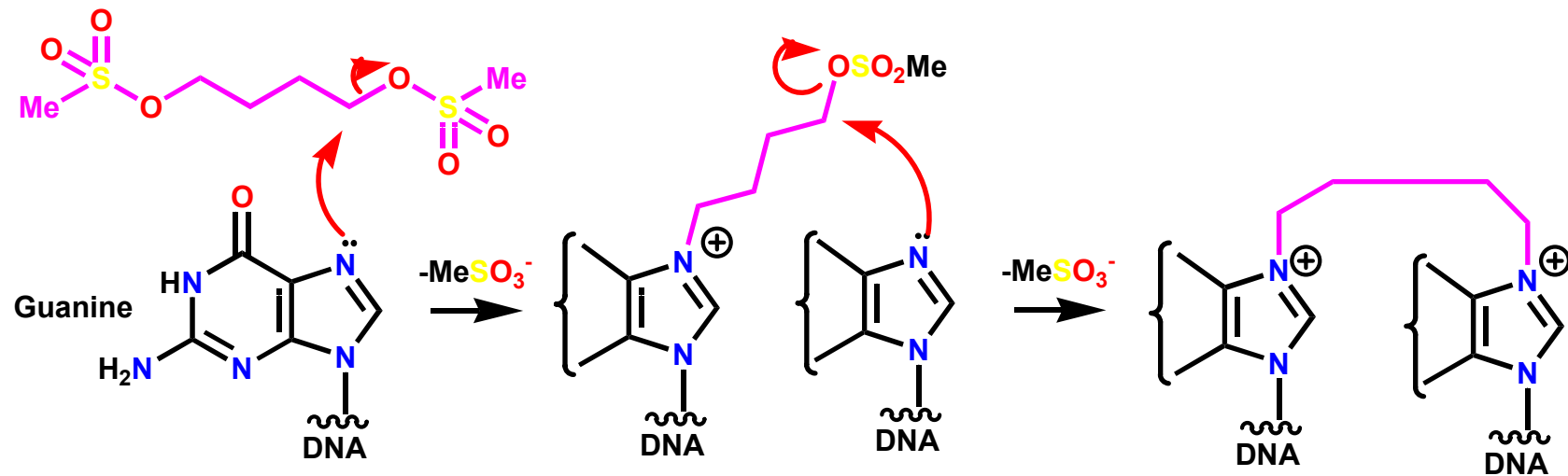


Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti - primeri

Busulfan

Mehanizem

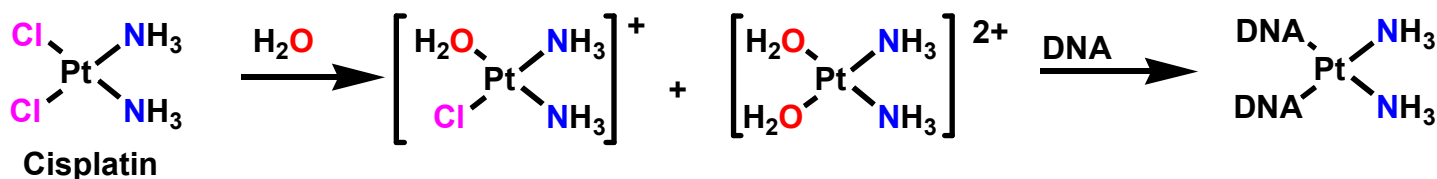


Nukleinske kisline kot tarča

Alkilanti - primeri

Cisplatin

- Predzdravilo, nereaktivna molekula
- Substitucija klorov s H₂O
- Nastane reaktivna zvrst; med gvanozini iste verige

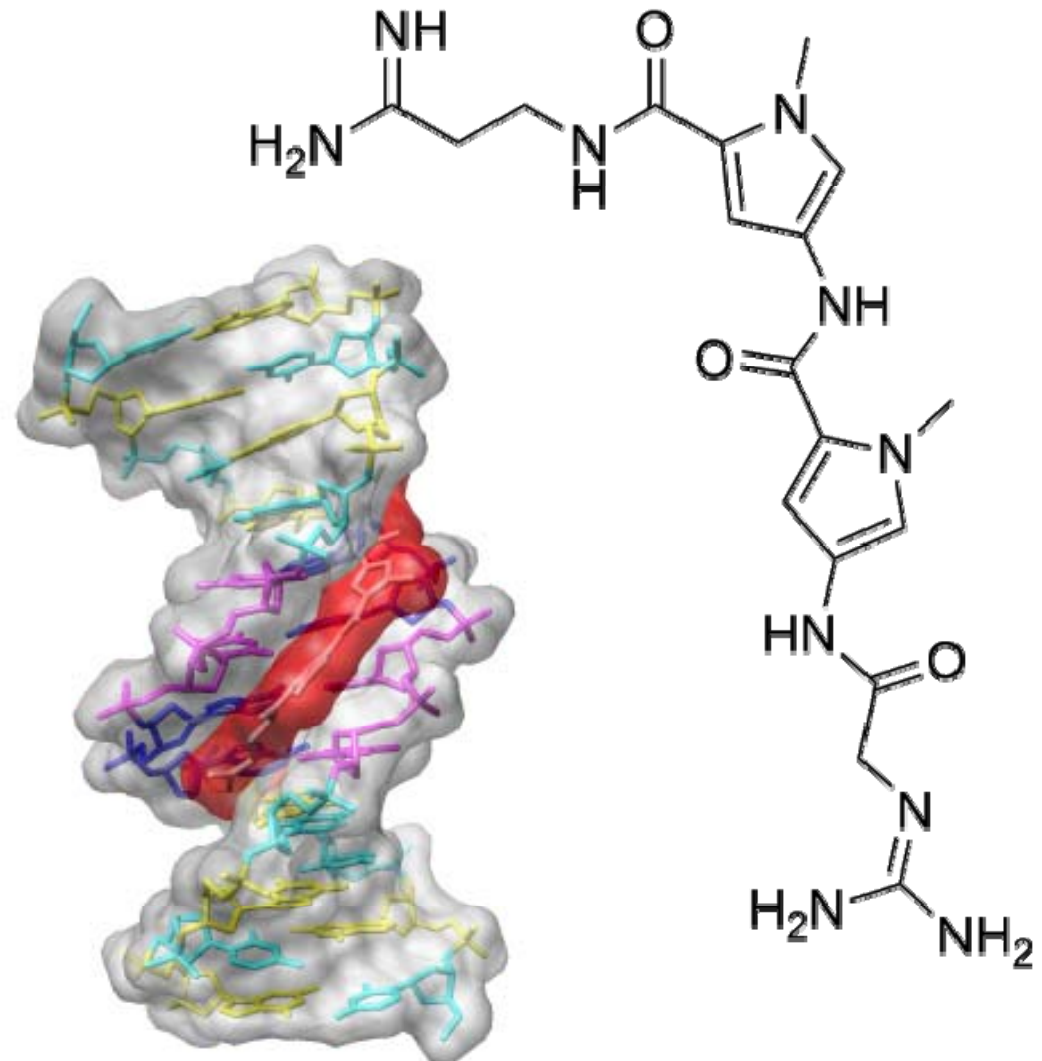


Nukleinske kisline kot tarča

Vezava v mali jarek

Netropsin

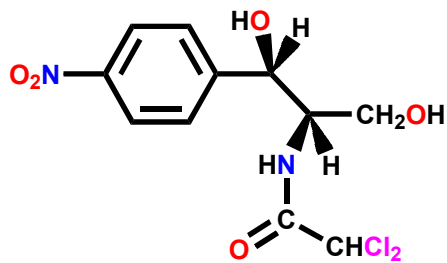
- Iz *Streptomyces netropsis*



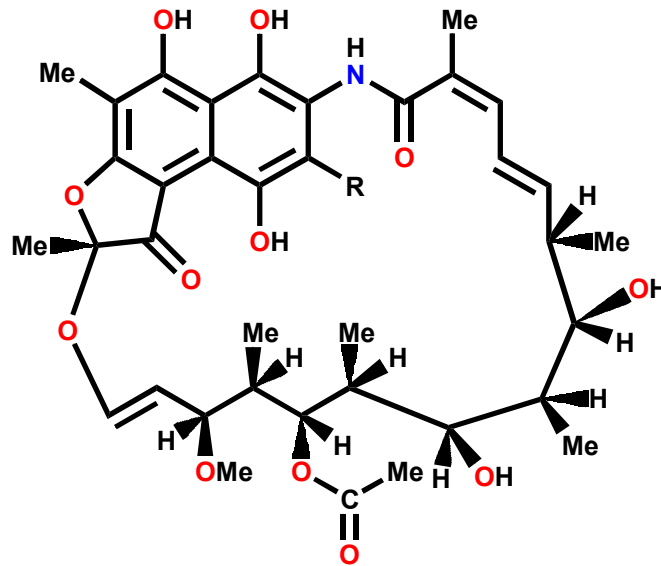
Nukleinske kisline kot tarča

RNA

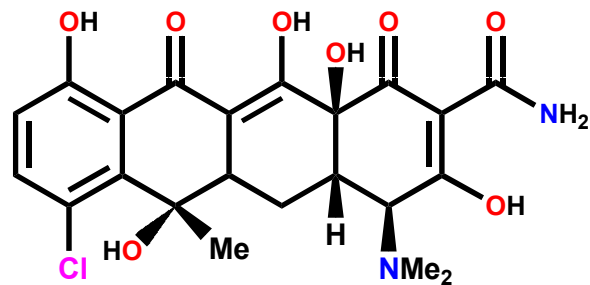
Številni antibiotiki – vezava na rRNA



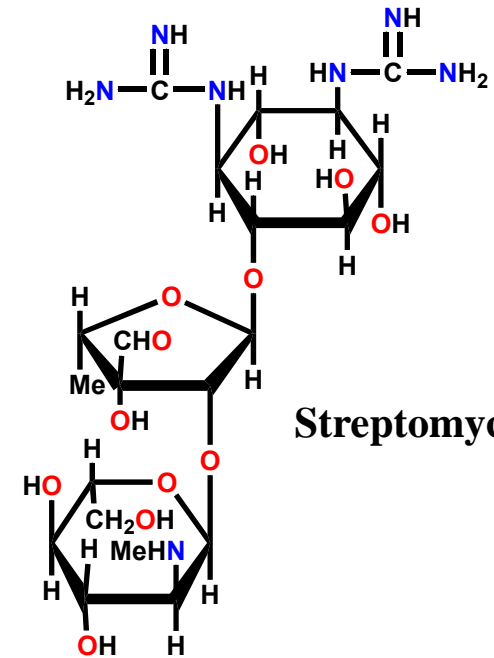
Chloramphenicol
(vs typhoid)



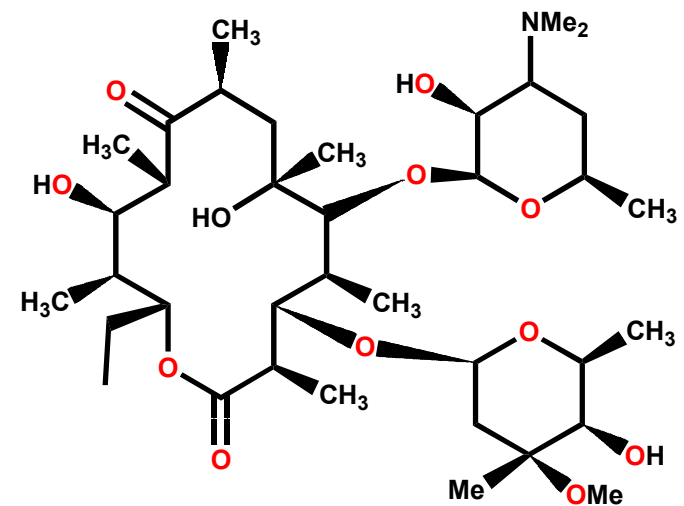
Rifamycins



Chlortetracycline
(Aureomycin)



Streptomycin



Erythromycin

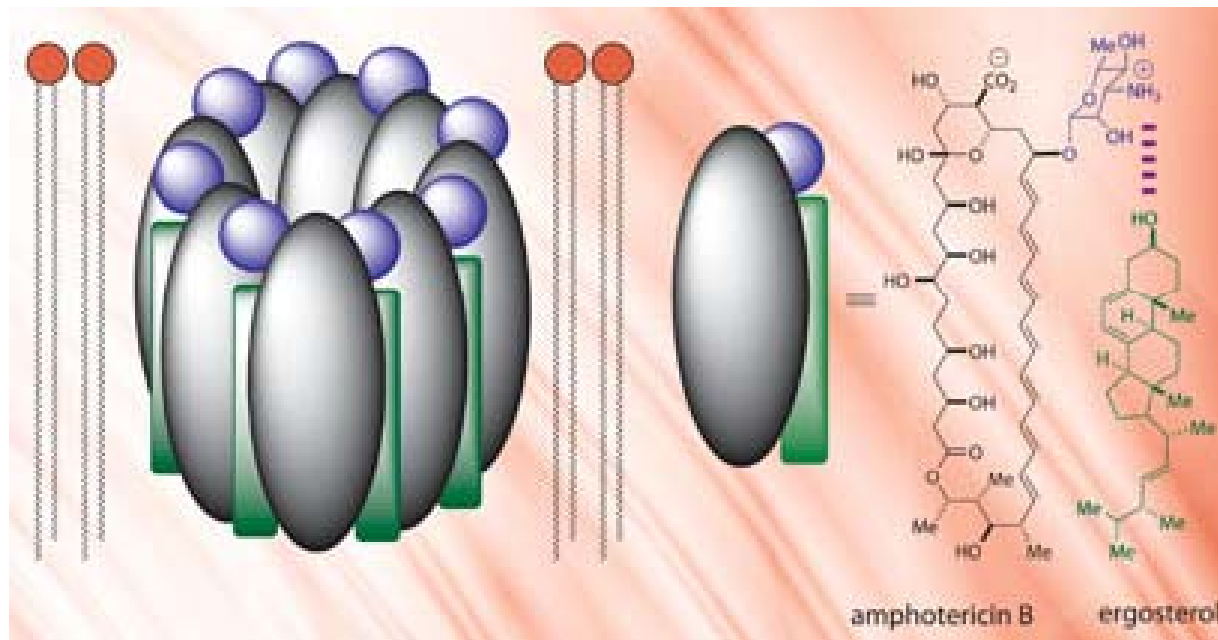
Celična membrana kot tarča

Mehanizem delovanja

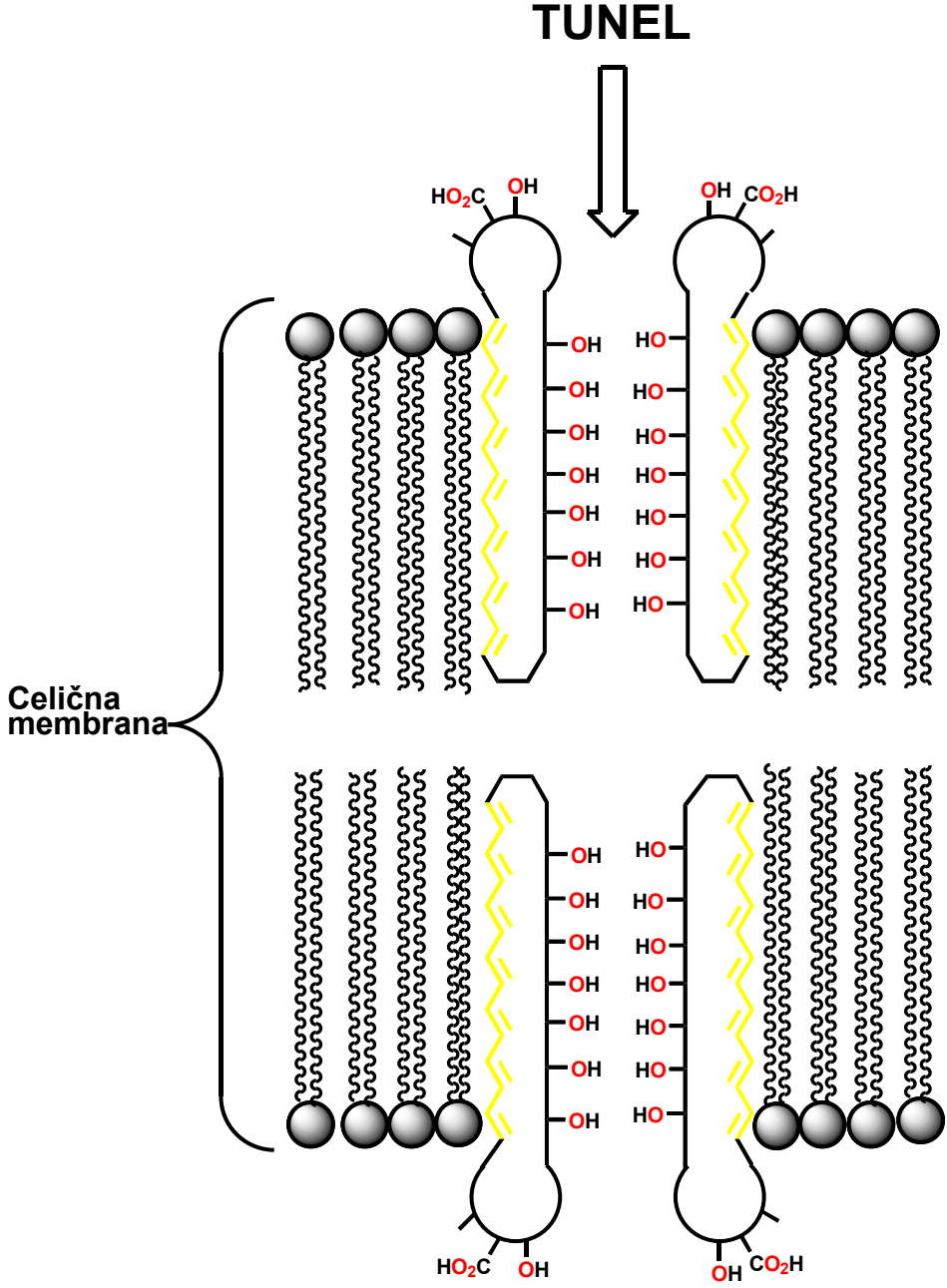
- Tvorba hidrofilnih kanalov
- ionofori

Celična membrana kot tarča

Tvorba hidrofилnih kanalov - amfotericin B antimikotik



amfotericin B

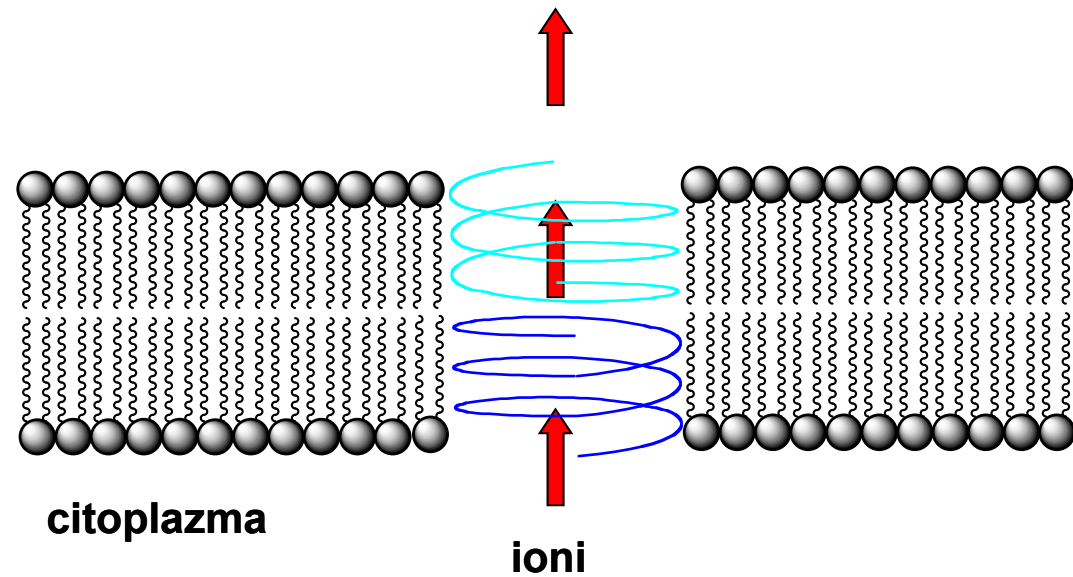
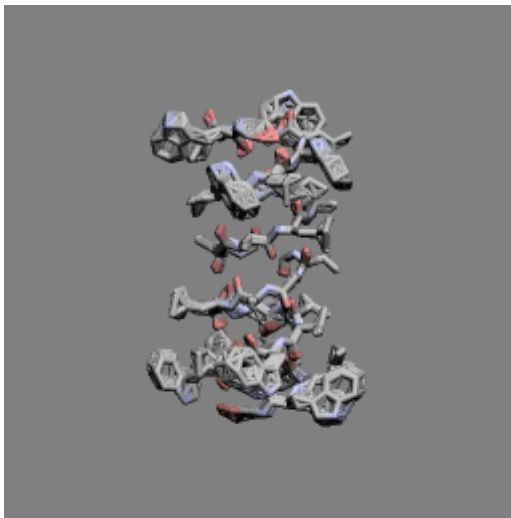


Celična membrana kot tarča

Ionofori – 1.definicija

- Gramicidin – tvorba umetnih ionskih kanalov

Val-Gly-Ala-Leu-Ala-Val-Val-Val-Trp-Leu-Trp-Leu-Trp-NH-CH₂-CH₂-OH

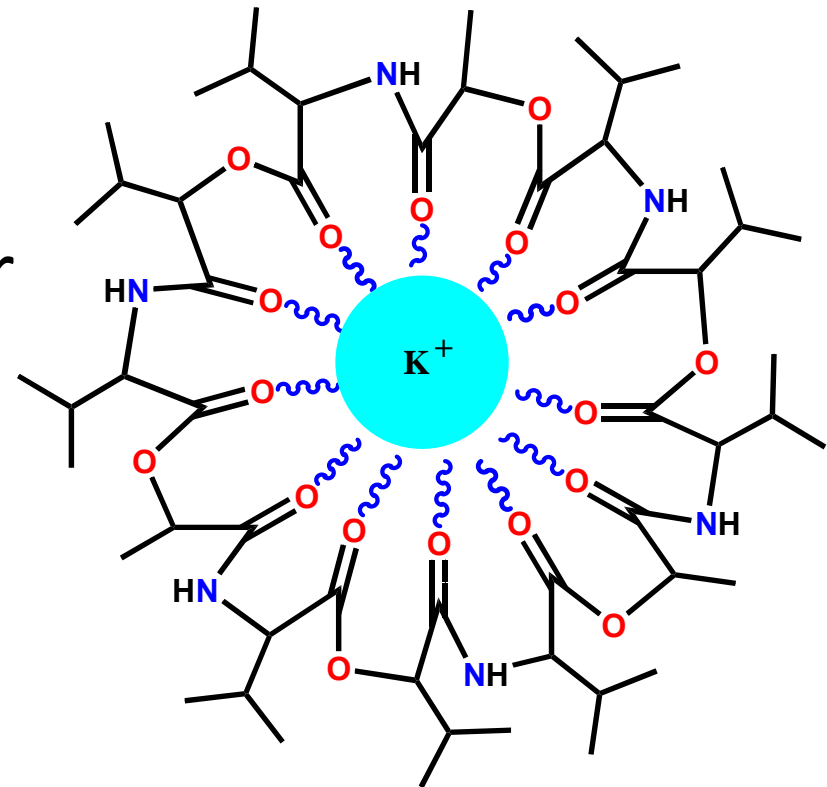


Celična membrana kot tarča

Ionofori – 2.definicija

Valinomycin

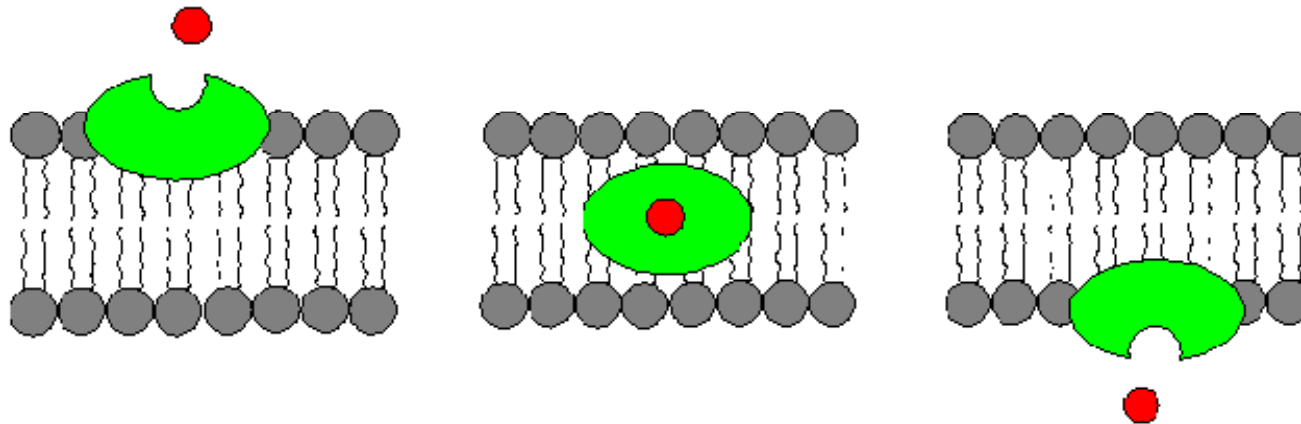
- Številni valinski ostanki
- podobno kot kronski eter
- Selektiven za K^+



Celična membrana kot tarča

Ionofori – 2.definicija

- Valinomycin – mehanizem delovanja



Celična membrana kot tarča

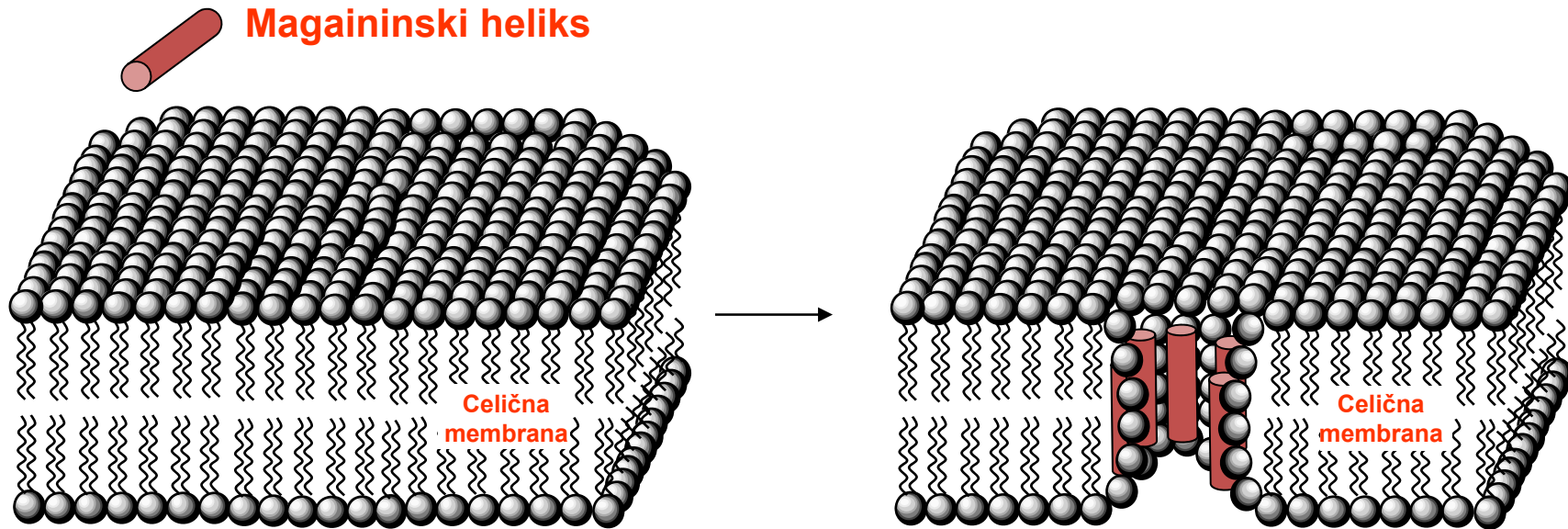
Xenopus



Celična membrana kot tarča

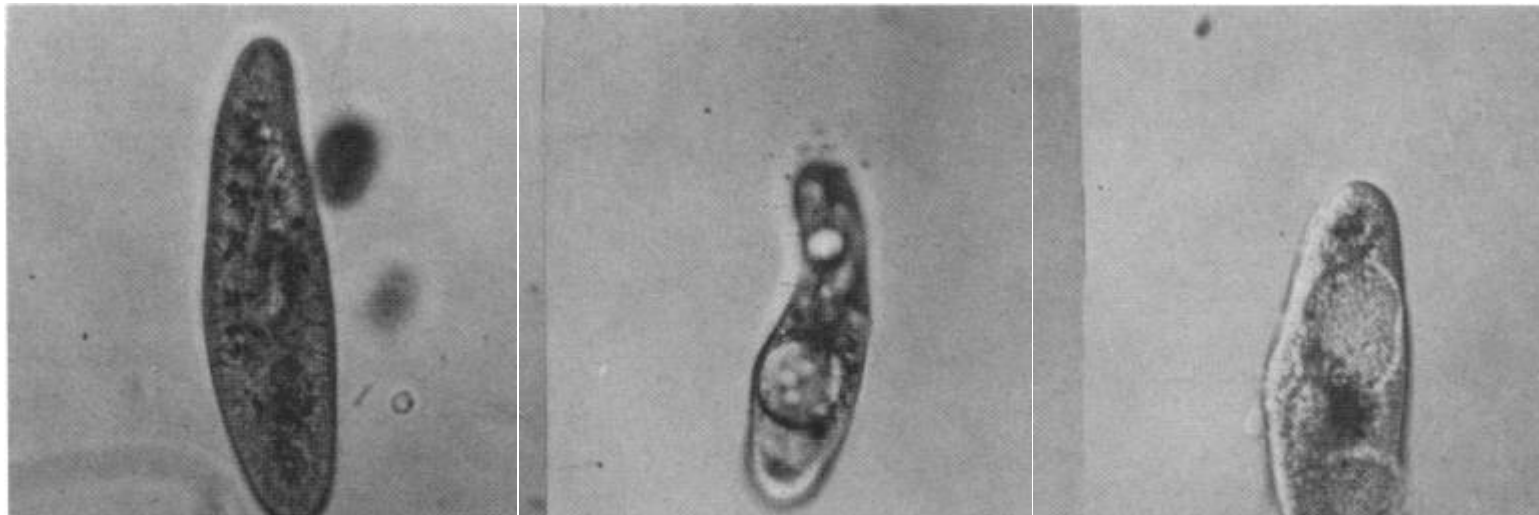
Magainin

- iz *Xenopus species*
- 23 AK dolgi peptidi – tvorijo “črvine”



Celična membrana kot tarča

Magainin



Celična membrana kot tarča

Bombina maxima



bombinini

Žabe kot vir učinkovin

MLADINA

Politika | Ekonomija | Svet | Družba | Mnenja | Kultura | Napovednik | Foto | Trgovina

Išči

Srbski narkomani ližejo in molzejo krastače

Antonio Vidali | 18. 8. 2006

Tednik poroča, da je v Srbiji največji hit postala nova droga, ki jo v glavnem konzumirajo odvisniki, ki so že imeli stik s psihoaktivnimi snowmi. Novo mamilo imenovano "em" je dostopno in petkrat močnejše od LSD-ja, pridobiva pa se enostavno z lizanjem ali molzenjem žabjih žlez.

Nedeljni telegraf še poroča, da sta v Srbiji dve vrsti žab; Bufo viridis ali žaba krastača in Bufo bufo oz. navadna žaba. Obe vrsti žab v svojih žlezah proizvajata bufotenin, psihoaktivno substanco, ki je petkrat močnejša od sintetičnega mamila LSD.

Žabe naj bi se lahko molzlo dvakrat dnevno, pridobljena snov pa naj bi se lahko hranila tudi v hladilniku. Kot piše hrvaški Jutarnji list, ki je povzel pisanje srbskega Nedelnjega telegrafa, je žabja droga v Srbiji posebno popularna med intelektualci, saj naj bi se uporabnik poleg vizualnih in zvočnih halucinacij v omami spraševal tudi o tem kdo je, kaj je, kaj je njegova pot in podobno.

Komentirajo lahko le registrirani uporabniki

Število komentarjev

0

Komentiraj

Arhiv

Shrani&Deli



Zadnja številka



Kolumne

Intervju

Izjave

Rolanje

Konzum

Foto

Žabe kot vir učinkovin

Bufo viridis

- 5-metoksidimetiltriptamin (5-MeO-DMT)

- 5-hidroksidimetiltriptamin (bufotenin)

Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry,
Oxford University press, 4. izdaja:

- 6., 9. in 10. poglavje