

MÁSODLAGOS ANYAGCSERETERMÉKEK = SZEKUNDER METABOLITOK



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

Szekunder metabolizmus

Szénforrás szabályozás: katabolit represszió – ha bőségesen van hozzáférhető C-forrás, akkor az elsődleges anyagcsere pörög, nincs termékképzés. →

- glükóz limit (adagolás apránként), vagy
- lassan metabolizálható C-forrás, pl. poliszacharidok (keményítő, dextrin), laktóz, növényi olajok.

Nitrogén szabályozás: változó, de a sok N általában a növekedésnek kedvez → elsődleges anyagcsere

- Az ammónium sók gyakran represszálják a termékképzést, inkább szerves N-forrás (szójaliszt, kukoricaekvív)
- fed batch – adagolással alacsony szinten tartani a koncentrációt.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4

Szekunder metabolitok

Metabolitok: az anyagcsere során keletkező kis méretű közti- és végtermék molekulák.

Az anyagcserét és a metabolitokat két csoportra (elsődleges = primer és másodlagos = szekunder) osztják.

Az elsődleges anyagcsere folyamatai és molekulái közvetlenül részt vesznek a normális növekedésben, létfenntartásban és energiatermelésben (anabolizmus és katabolizmus). Hiányukban az élőlény általában elpusztul.

A másodlagos anyagcsere folyamatai és molekulái nem vesznek részt közvetlenül ezekben a folyamatokban, célszerűségük, hasznosságuk nehezen értelmezhető. Nem létfontosságúak, megjelenésük csak bizonyos életszakaszokban jellemző.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

Szekunder metabolizmus

Foszfor szabályozás:

- befolyásolja mikroba növekedési sebességét, anyagcserejét, szénhidrát égetésének sebességét
 - bizonyos koncentráció felett negatívan szabályoz, (hozzájárul a gyors C égetéshez)
 - túl nagy koncentrációja a szintetáz enzimek képződését gátolja
- alacsony indulási P koncentráció, csak annyi, hogy a szaporodási szakasz végére elfogyjon.

Enzim indukció:

- A kulcsenzimek némelyike indukálható speciális tápanyaggal pl: metionin → cephalosporin



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

5

Szekunder metabolitok

... a másodlagos anyagcsere termékei, amelyek az elsődleges anyagcsere termékeiből kedvezőtlen (pl. tápanyaghiányos) körülmények között, a növekedés késői, korlátozott fázisában képződnek.

A primer és szekunder metabolizmus közötti kapcsolatot a kulcsenzimek, „átjárók” jelentik, mennyiségük és aktivitásuk szabályozza a szekunder metabolitok termelését. → génmanipulációt ezeken érdemes végezni.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

TUMORELLENES BIOTECHNOLÓGIAI HATÓANYAGOK



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

A DNS-RE HATÓ (RÁKELLENEK) METABOLITOK

Közös tulajdonságok:

- citosztatikusak (humán sejtek osztódását gátolják)
 - a DNS-sel lépnek kölcsönhatásba valamilyen módon
 - gyorsan osztódó szövetekre hatnak elsősorban, ezért a daganatokon kívül károsítják:
 - a vérképző szerveket - ivarsejteket
 - hajhagymákat - nyálkahártyákat
 - immunrendszert (az idegsejteket nem!)
 - terápiás indexük (legkisebb mérgező adag/legkisebb hatásos adag) alacsony
- A hatás szerinti csoporton belül 5 fő szerkezeti csoport

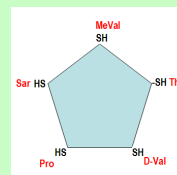
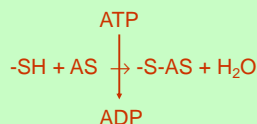


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

7

A ciklopeptid antibiotikumok bioszintézise

NEM-riboszomális fehérjeszintézis, a peptid egy multienzim komplex (**tiotemplát**) felszínén képződik. Annyi kötőhely van, ahány aminosav kapcsolódik. Minden kötőhely specifikusan felismeri a megfelelő aminosavat, és egy -SH csoporton **tio-észter** formában köti meg (ATP igény, aktiválás), majd az aminosavak között létrejön a peptidkötés.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

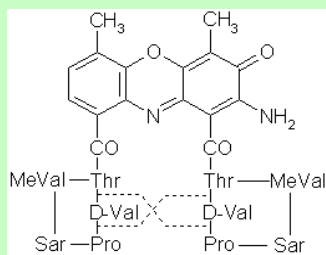
10

AKTINOMICINEK

Szerkezet: fenoxazin-ciklopeptidek, H-hidak stabilizálják
MeVal = metil-valin Sar = szarkozin

Tulajdonságok:

- oxigén-, szabad gyök-fény- és hőérzékeny
- oldhatóság: vízben, alkoholban jó, éterben rossz
- színesek (ez itt vörös)



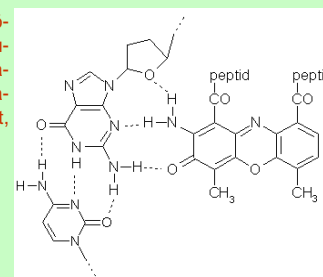
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

8

AKTINOMICINEK 3.

Támadáspont: a DNS-re kötődik, két egymás melletti guanin közé, sok H-híddal. Gátozza a kiírást, kis koncentrációban a mRNS szintézist, nagyobbban a DNS másolást

Az alapváz a guaninokkal párhuzamosan áll ↓



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

11

AKTINOMICINEK 2.

Bioszintézis: a ciklopeptidek tiotempláton képződnek, az alapváz a triptofán bomlástermékeiből indul, két egyforma aromás vegyület dimerje.

Gyártás: fermentáció, de különleges intézkedésekkel. Az anyag nagyon toxikus, pora vagy aeroszolja belélegezve, vagy a bőrön át is ártalmas. Az egész folyamatot, a feldolgozást is beleértve teljesen zárt rendszerben hajtják végre (**CONTAINMENT**). A legvégén, ahol már nem lehet zárni, a dolgozók „ürhajós” védőruhában dolgoznak.

Toxicitás: vörös csontvelő, gyomor és béltünetek, vesekárosítás. Reverzibilis.

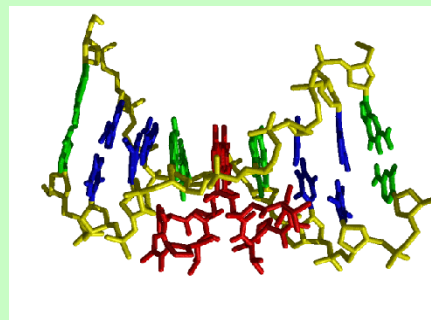


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

9

AKTINOMICINEK 4.

Zöld: G-C pár
Kék: A-T pár
Piros: aktinomycin
Sárga: cukorfoszfát lánc



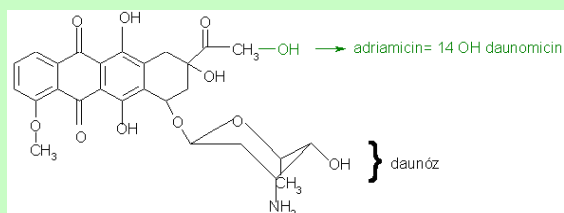
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

12

ANTRACIKLINEK (daunomicin, adriamicin = doxorubicin)

Str. peuceoticus, (1963, 1969)

Szerkezet:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

13

ANTRACIKLINEK 4.

Hatás: a rákötődött antraciklinek sok enzim hozzáférést akadályozzák:

- Polimerázok: gátolja az átírást RNS-re, DNS-re, különösen az rRNS-re
- DN-ázok: a DNS „túl stabil”, nem bontható
- Topoizomerázok: a topoizomerázok a replikáció során elvágják, majd összeligálják a DNS egyik szálát, ezzel is akadályozza a duplikációt.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

ANTRACIKLINEK 2.

Tulajdonságok:

- vörös kristályos anyag
- hidrokloridját (.HCl) hozzák forgalomba (aminocukor)
- maró, hólyaghúzó anyag
- kémiai módosítással létrehozott származékainak hatása mind gyengébb

Bioszintézis:

A tetraciklinekkel analóg poliketid típusú bioszintézis

Előállítás:

fermentációval



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

14

ANTRACIKLINEK 5.

Hatásspektrum:

leukémia, szarkómák, Hodgkin-kór, neuroblastoma, stb.

Toxicitás:

- az általános + szívelégtelenség (tachycardia, arytmia, stb)
- ha a bőrre kerül, hólyaghúzó hatású (másodfokú égéshez hasonló tünetek: hólyagok stb.)
- az Adriamicin kevésbé toxikus

Felhasználás:

infúzióban, erősen hígítva (mert az érfalat is károsítja)

Terápiás indexe kicsi



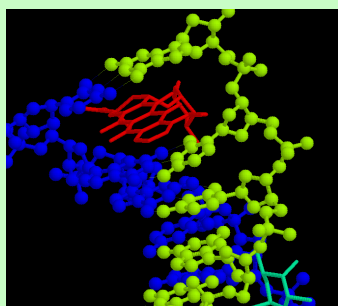
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

17

ANTRACIKLINEK 3.

Hatás:

A DNS láncok közé ékelődik, a cukor a dezoxiribózfoszfát láncokhoz köt. 60-100 bázispáronként talál egy alkalmas kötődési helyet.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

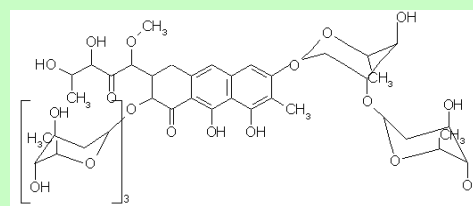
15

CHROMOMICINEK

MITRAMICIN (*Str. argillaceus*, *Str. tanashiensis*, 1962)

OLIVOMICIN (*Str. olivoreticulii*, 1962)

Szerkezet: az aglikon (cukor nélküli rész) = chromomicin + 5 db mikaróz



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

18

CHROMOMICINEK 2.

Tulajdonságok:

- sárga, kristályos anyag - pH = 4 alatt hidrolizál
- kétértékű ionokkal kelátot képez, a vas-kelátja oldhatatlan, ezért biológiailag inaktív, a Ca- és Mg-kelát oldható

Hatásspektrum:

malignus hypercalcaemia ellen → leviszi a kalcium szintet
→ zavarja a vérárvadást is

Toxicitás:

az általános + máj- és veseműködési zavarok

Felhasználás:

infúzióban, erősen higítva



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

19

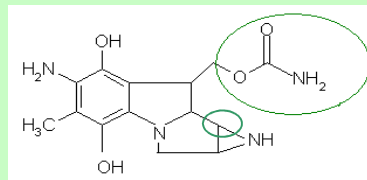
A MITOMICIN AKTIVÁLÁSA

Szöveti enzimek aktiválják, szelektív, kettős alkilezőszerré válik.

Toxicitás: általános + bőrkiütést okoz

Alkalmazás:

emésztőcsatorna rákjai, pikkelysömör, melanómák (veszélyes áttételek) ellen
Intravénás injekcióban



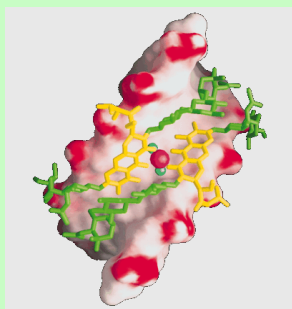
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

22

CHROMOMICINEK 3.

Támadáspont:

Komplexet képez a DNS-sel: két DNS spirál, Mg²⁺, + mitramicin dimer →
Az aglikon a guaninhoz, a cukrok a foszfátlánchoz kötődnek,
Gátolja a transzkripciót DNS-re és RNS-re egyaránt, de a reverz transzkriptázokat nem

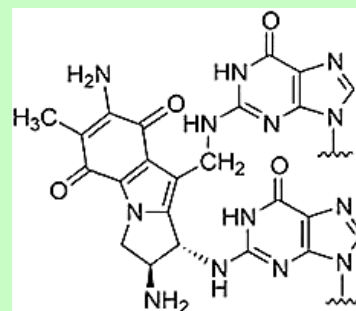


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

20

A MITOMICIN KÖTÖDÉSE

A DNS két, külön szálon fekvő guaninjával reagál, kovalens kereszt kötéseket hoz létre.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

23

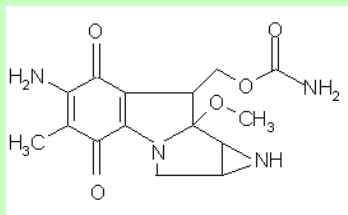
MITOZÁNOK

MITOMICIN C (*Str. caespitosus*, 1956)

Szerkezet: (ezt hozzák forgalomba, de ez még nem aktív)

Tulajdonságok:

- vörös, kristályos anyag
- bomlékony, oxidáló hatásra, fényre érzékeny
- alkoholban jól oldódik, vízben alig



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

21

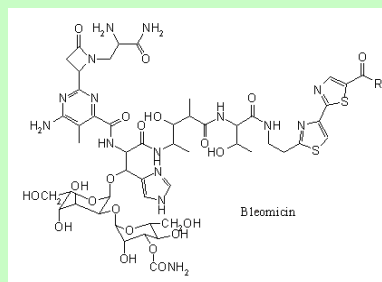
BLEOMICINEK

Str. verticillus, 1956

Szerkezet: szokatlan aminosav-származékokból áll

Tulajdonságok:

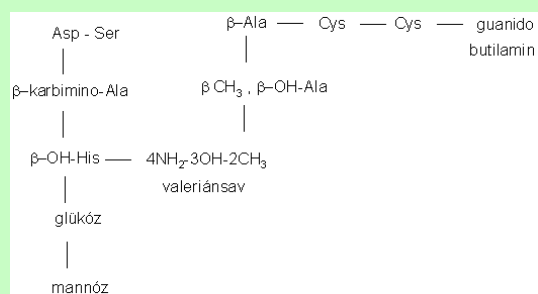
- krémszínű kristályok
- higroszkópos
- vízben jól oldódik
- redox érzékeny (SH vegyületek, H₂O₂, aszkorbinsav, nehézfém-ionok inaktíválják)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

24

BLEOMICINEK 2.

Bioszintézis:

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

25

SQUALAMIN 2.

Bioszintézis:

epealkoholokhoz hasonló, poliamin módosítással, prekursorként szerepelhetnek a szteroidalkoholok.

Előállítás: szintetikusHatás:

Közvetlenül gátolja az endothel (érfal) sejtek aktivációját, mozgását és szaporodását, így a tumor vérellátását csökkenti (a tumornak a gyors szaporodáshoz megfelelő vérellátással kell rendelkeznie) mikroba-, tumor-, angiogenezis- (érfal regeneráció, különböző növekedési faktorok hatására) gátló hatású



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

28

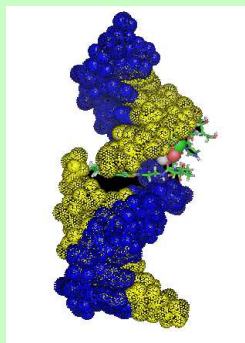
BLEOMICINEK 3.

Hatás:

- Beilleszkedik a DNS kettős spirál kisebbik hajlatába
- Gátolja a timidin beépülését a DNS-be
- Jelenlétében a DNS fragmentálódik

Alkalmazás:

- csak parenterálisan
- nincs immunosuppresszív hatása, mert a nyirokszövetek enzimeit lebontják



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

26

SQUALAMIN 3.

Hatásspektrum:

Gliómák (agydaganat), kóros érfalnövekedés okozta betegségek (rák, diabeteszes retinopátia (vak-ság-hoz vezethet), fibrodysplasia ossificans progressiva (genetikai betegség: a nagyobb izmokban folytatódik a csontok képzése ez mozgáskorlátozottsághoz vezet), tüdőrák, petefészekrák, egyéb tumorok, melanóma, emlő-, agyi tumorok

Felhasználás/Alkalmazás:

Kemoterapikumokkal (pl. Cytoxin) kombinálva



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

29

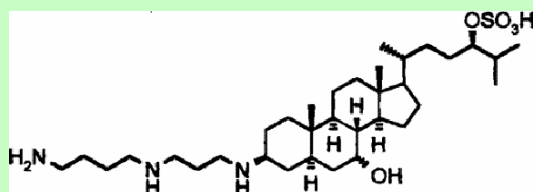
SQUALAMIN

1992-ben izolálták a *Squalus acanthias* (cápa fajta) májából

Tulajdonságok:

vízoldható, ellenálló molekula, nem bomlékony

Szerkezet: szteránváz, ikerionos



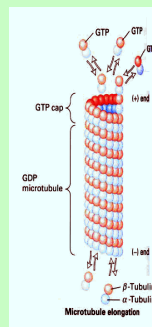
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

27

MIKROTUBULUSOKRA HATÓ TUMORELLENES SZEREK

A mikrotubulus kb. 25 nm vastag üreges képződmény, egy jobbmenetes rövidmenetű és egy balmenetes hosszúmenetű helixből áll. Alapegysége, a tubulin nem egységes, megkülönböztetünk α - és β -tubulint, ezek heterodimer párt alkotnak. Molekulásúlya kb. 50 kD

A polimerizáció-depolimerizáció egyidejűleg folyik, kémiaiag GTP és Mg^{2+} szükséges hozzá. 37°C körül a polimerizáció, míg alacsonyabb hőmérsékleten a depolimerizáció a jellemző.

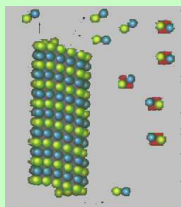
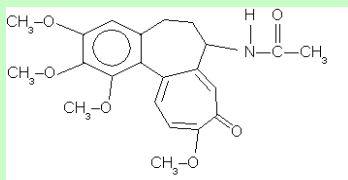


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

30

A MT POLIMERIZÁCIÓT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK

Colchicin: őszi kikericsből (*Colchicum autumnale*) izolálható antimitotikum; a MT polimerizációt gátolja. Gyógyszer, de tumorok ellen nem alkalmazzák túlságosan erős mellékhatásai miatt. Kis adagokban köszvény és reuma ellen adják. In vitro kísérletekben bevált inhibitor. Ültetvényeken termesztik, magját extrahálják.



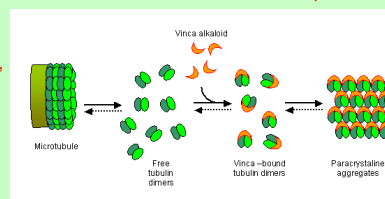
31

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A VINCA ALKALOIDOK HATÁSA

A vinca alkaloidok sejtspecifikus ágensek, melyek az osztódó sejteket blokkolják a mitózis folyamatában (metafázisban).

Specifikusan képesek a tubulinhoz kötődni, a heterodimer tubulin béta egységével irreverzibilisen asszociátumot képeznek. Ettől a dimerek összekapcsolódva nem spirált alkotnak, hanem „kikristályosodnak”. Húzófonalak hiányában a sejt osztódása megáll.

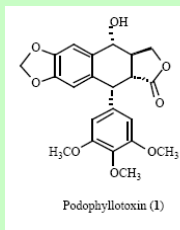


34

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

PODOFILLOTOXIN

Podofillotoxin: a amerikai mandragora (*Podophyllum peltatum*) rizómájában található lignán



Kompetitív a tubulinkötésben a kolhicin-nel, de nem pontosan ugyanoda köt, inkább szterikus átfedés van.

Egyéb hatásai: hánytató, bőrizgató, szemölcsirtó



32

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A VINCA ALKALOIDOK ALKALMAZÁSA

Alkalmazás: limfómák, tüdőrák, áttételes tumorok esetén.

Mellékhatások: az általános, + a vinkrisztin esetében idegrendszeri tünetek.

A gyógyászati alkalmazásuk során főleg intravénásan, infúzióban adagolják (szulfátsók formájában). Jelentős szövetirritáló hatásuk van.

Metabolizmusuk főleg a májban megy végbe. Számos metabolitját azonosították, mindegyiknek csökkent a biológiai aktivitása.

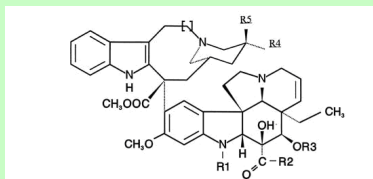
Kiürülés: kb. 24 óra alatt, a vinchristin eliminációja lassabb. Adagját testfelületre számolják ki (mg/m²)

35

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

VINCA ALKALOIDOK

Rózsameténgből (*Cathartus roseus*, régi nevén *Vinca roseus*) származó **vinchristin**, **vinblastin**, és ezek szintetikus származékai; MT polimerizációt gátló antimitotikus szerek.



| | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | [] |
|--------------|-----------------|------------------|--------------------|---------------------------------|----|-----|
| vinchristine | CHO | OCH ₃ | OCOCH ₃ | CH ₂ CH ₃ | OH | - |
| vinblastine | CH ₃ | OCH ₃ | OCOCH ₃ | CH ₂ CH ₃ | OH | - |

33

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A VINCA ALKALOIDOK ELŐÁLLÍTÁSA

A vinblastin és vinchristin mennyisége a *Cathartus roseus*-ban kicsi, mindössze 0,0005%, ezért az extrahált termék ára magas.

Más utak:

Növényi szövettenyésztés: kalluszban és szuszpenzióban is működik, de rossz kihozattalal.

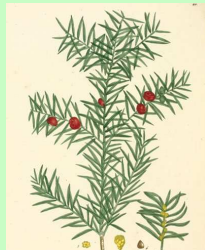
Alegység kapcsolás: A vinblastin két monomer egységből épül fel, a catharantinból és a vindolinból. A vindolin koncentrációja a *C. roseus*-ban kb. 0,2%, jóval nagyobb, mint a catharantiné. Tehát célszerű a vindolint a növényből extrahálni, és catharantint szövettenyésztésben előállítani, majd ezeket enzi-mes, vagy kémiai úton összekapcsolni.

36

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

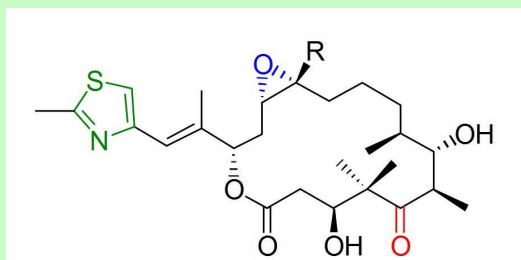
TAXOL

Taxol: az oregoni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből izolálható; MT stabilizáló antimitotikum)

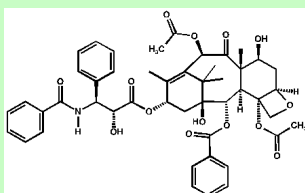


EPOTILON(ok)

EPOxy + TlazoL + ketON = EPOTILON



A TAXOL TULAJDONSÁGAI



Vízben rosszul oldódik, szerves oldószerekben jól. A szerkezetbe ezért emulzióban viszik be.

Alkalmazása: petefészek-, méh- és emlődaganatok, agyi tumorok, tüdőrák.

Hatása: sztöchiometrikusan kapcsolódik a beépült tubulinhoz, azaz nem a mikrotubulusok felépülését, hanem lebomlását akadályozza. Kombinálható a polimerizációgátlókkal.

EPOTILON(ok)

1987-ben fedezték fel, egy talajbaktérium, a *Sorangium cellulosum* (*Myxobacteria*) termeli. (De heterológ expresszióval más törzsekkel is lehet termeltetni.)

Erős citotoxikus hatása van az eukariótákra – a *Mucor* fajokra és az állati sejtekre.

Makrolakton = nagy (16 tagú) gyűrű, lakton = a gyűrű intramolekuláris észterkötéssel zárul.

A TAXOL ELŐÁLLÍTÁSA

A természetes források nagyon korlátozottak, mert a tiszafa igen lassan nő (több száz év), és a kérgében nagyon kis mennyiségben (50-150 mg/kg) fordul elő a taxol, a tűlevelében még kevesebb, 15-50 mg/kg van. Egy beteg kezeléséhez három öreg tiszafát kellene feldolgozni.

Alternatív eljárások:

- > félszintézis más taxánváz anyagokból
- > totálszintézis: megoldható, de drága (négy C*)
- > tűlevelek extrakciója (megújul, nem kell a fát kivágni)
- > növényi szövettenyésztés

HATÁS

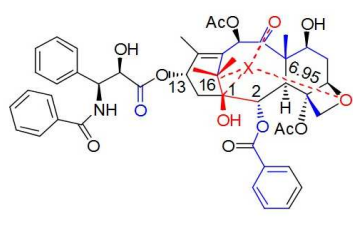
A hatásmechanizmus teljesen analóg a Taxollal.

A már beépült tubulinhoz kapcsolódik, a mikrotubulusok lebomlását akadályozza. Ezzel megállítja a mitotikus sejtosztódást, a sejtciklus megakad, a sejtek elpusztulnak.

Ugyanazon a ponton kötődnek, kompetitíven leszorítják egymást.

A két molekula hasonlósága ábrán is bemutatható:

SZERKEZETANALÓGIA



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

43

BIOSZINTÉZIS

A *Sorangium cellulosum* 2:1 arányban termeli az A és B molekulát.

Sok lépésű bioszintézis, három fő szakaszának moduljai (gén/enzimcsoport):

- Egy nem-riboszomális peptid szintetáz (ciszteinből és Ac-CoA-ból létrehozza a tiazol gyűrűt)
- Kilenc poliketid szintetáz egység (létrehozza a szénláncot)
- Egy citokróm P450 monooxygenáz (epoxidálás)

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

46

HATÁS

Az azonos hatásmechanizmus mellett az epitolonoknak több előnye is van a Taxollal szemben:

- Jobb a vízoldhatóságuk, ezért nem kell segédanyagokat alkalmazni
- Egyszerűbb a szerkezetük, könnyebb előállítani és származékot képezni.
- Kevésbé károsítja a makrofág sejteket
- Kisebbségi koncentrációban hatékony →
- Több taxol-rezisztens tumor sejtvonal ellen is hatásos

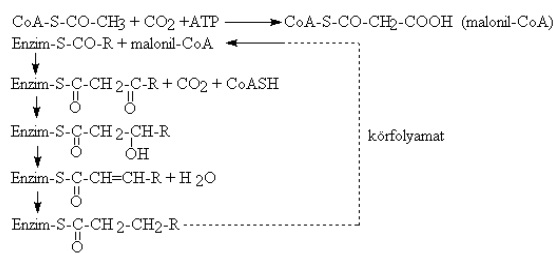
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

44

POLIKETID BIOSZINTÉZIS

= a zsírsavszintézis reakciói:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

47

IN VITRO HATÉKONYSÁG
IC50 értékek (nM)

| Cancer Cell Line | Epo A | Epo B | Taxol |
|--|--------------|-------------|-------------|
| A549 (Lung) | 2.67 | 0.19 | 3.75 |
| T-24 (Bladder) | 3.77 | 0.25 | 4.40 |
| MCF-7 (Breast) | 1.49 | 0.42 | 2.53 |
| MCF-7/ADR (Breast, MRM/MDR) | 27.50 | 2.92 | 9105 |
| PC-3M (Prostate) | 4.27 | 3.8 | 6.71 |
| HCT-116 (Colon) | 2.51 | 0.42 | 1.96 |
| A-431 (Epidermoid) | 2.35 | 0.26 | 1.66 |
| KB-31 (Epidermoid, parental) | 2.10 | 0.71 | 2.90 |
| KB-8511 (Epidermoid, MDR) | 1.90 | 0.89 | 994 |
| 1A9 (Ovarian, parental) | 2.00 | 0.06 | 5.11 |
| 1A9PTX-10 (Ovarian, tubulin mutation) | - | 18.4 | 82.5 |

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

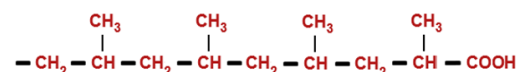
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

45

POLIKETID BIOSZINTÉZIS

A szekunder metabolizmusnál nem mindig megy végig a redukció, hanem valamelyik lépcsőn megáll (=O, -OH, C=C).

Ha Ac-CoA helyett propionil-CoA épül be, abból köztiterméként metil-malonil-CoA lesz, ami összeépülve metil-csoportokat eredményez a szénláncban („szögcső” szerkezet):



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

48

EPOTILON BIOSZINTÉZIS

Az epotilonok esetében a 16 C-atomos lánc öt metilmalonil-CoA-ból és három malonil-CoA-ból épül össze. A létrejövő nyolc ketocsoportból kettő egyáltalán nem redukálódik, háromból -OH csoport lesz, egy esetben áll meg a folyamat kettős kötésnél, és csak két esetben jut el a telített szénláncig →

A poliketid bioszintézis nem egyedülálló, sok más szekunder metabolit is e lépések kombinációjával jön létre (tetraciklinek, eritromicin, rifamicin, stb).



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

49

EPOTILONOK

Az in vivo kísérletek (egér, klinikai) eredményei nem olyan jók, mint a sejtvonalakkal mérték. Prostatata tumor esetében jó eredmények. Nagyon kicsi a terápiás index (káros dózis/hatásos dózis), problémás az adagolás. Több származékot állítottak elő és vizsgálnak, ezek közül néhány a klinikai II és III fázisban van.

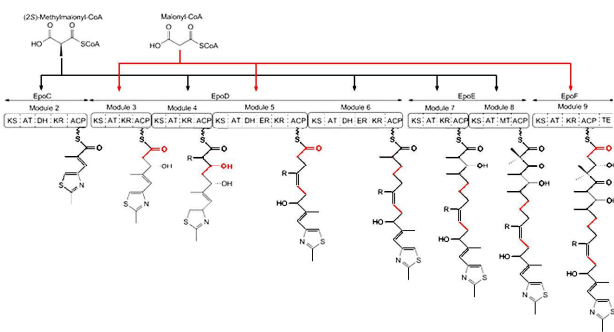
Jó helyettesítője/kiegészítője a taxolnak, de még dolgozni kell rajta.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

52

EPOTILON BIOSZINTÉZIS



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

50

EPOTILON BIOSZINTÉZIS

