Związki insulinonaśladowcze

Piotr Zabierowski

27.05.2008

Plan prezentacji

1. Cukrzyca – opis choroby, podział
2. Insulina – charakterystyka, funkcja
3. Toksyczność związków wanadu
4. Biologiczne i fizjologiczne funkcje wanadu i cynku
5. Metody badawcze
6. Leczenie cukrzycy przy użyciu związków insulinomimetycznych
7. Mechanizm działania związków insulinonaśladowczych
8. Przykładowe związki wanadu

Cukrzyca

- Cukrzyca (łac. *diabetes mellitus*) to, zgodnie z definicją WHO, grupa chorób metabolicznych. Wyróżnia się dwa typy cukrzycy, choć nie jest to podział adekwatny do charakteru choroby.

Cukrzyca typu 1 (IDDM)

- uszkodzenia komórek Beta wysp Langerhansa trzustki
- Cukrzyca autoimmunologiczna
- Małe stężenie peptydu C
- Kwasica ketonowa
- Markery procesu autoimmunologicznego: przeciwciała przeciwwyspowe, przeciwinsulinowe, przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego

Cukrzyca typu 2 (NIDDM)

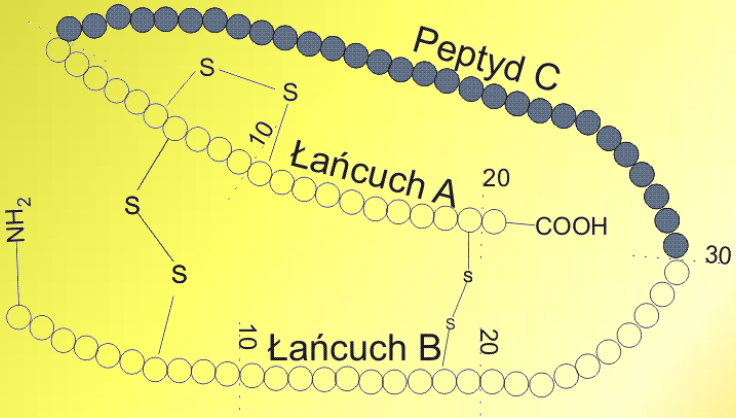
- Najczęściej spotykana
- Przyczyną zaburzone działanie lub wydzielanie insuliny (wynik otyłości, stresującego życia, starzenia oraz innych czynników środowiskowych)
- Insulinoodporność
- Przebieg choroby może być utajony przez wiele lat
- Hiperglikemia
- Podwyższone stężenie peptydu C we krwi
- Powikłania: mikro- i makroangiopatia prowadząca do ślepoty, uszkodzenia nerek, zawału, wylewu, polineuropatia

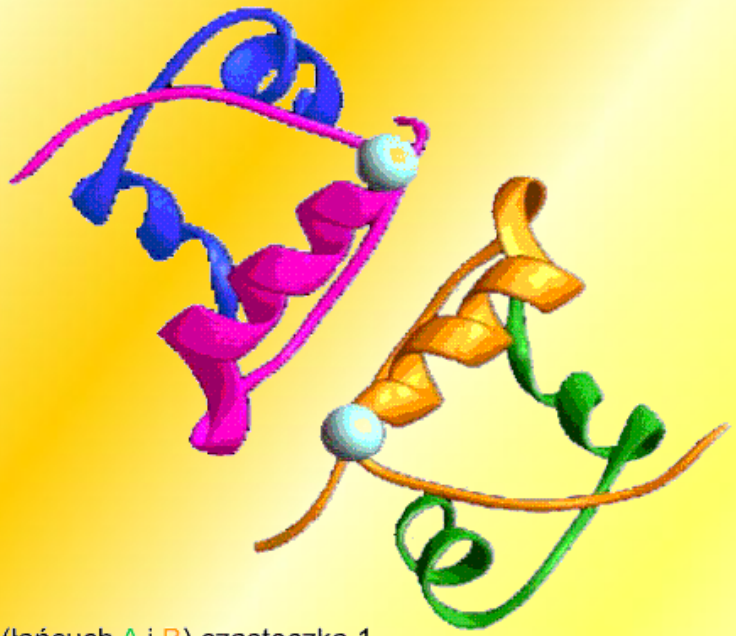
Insulina

Charakterystyka, budowa, funkcje

Funkcje:

Metabolizm glukozy, lipidów





Insulina (łańcuch A i B) cząsteczka 1

Insulina (łańcuch A i B) cząsteczka 2

Jony cynku

Związki insulinonaśladowcze

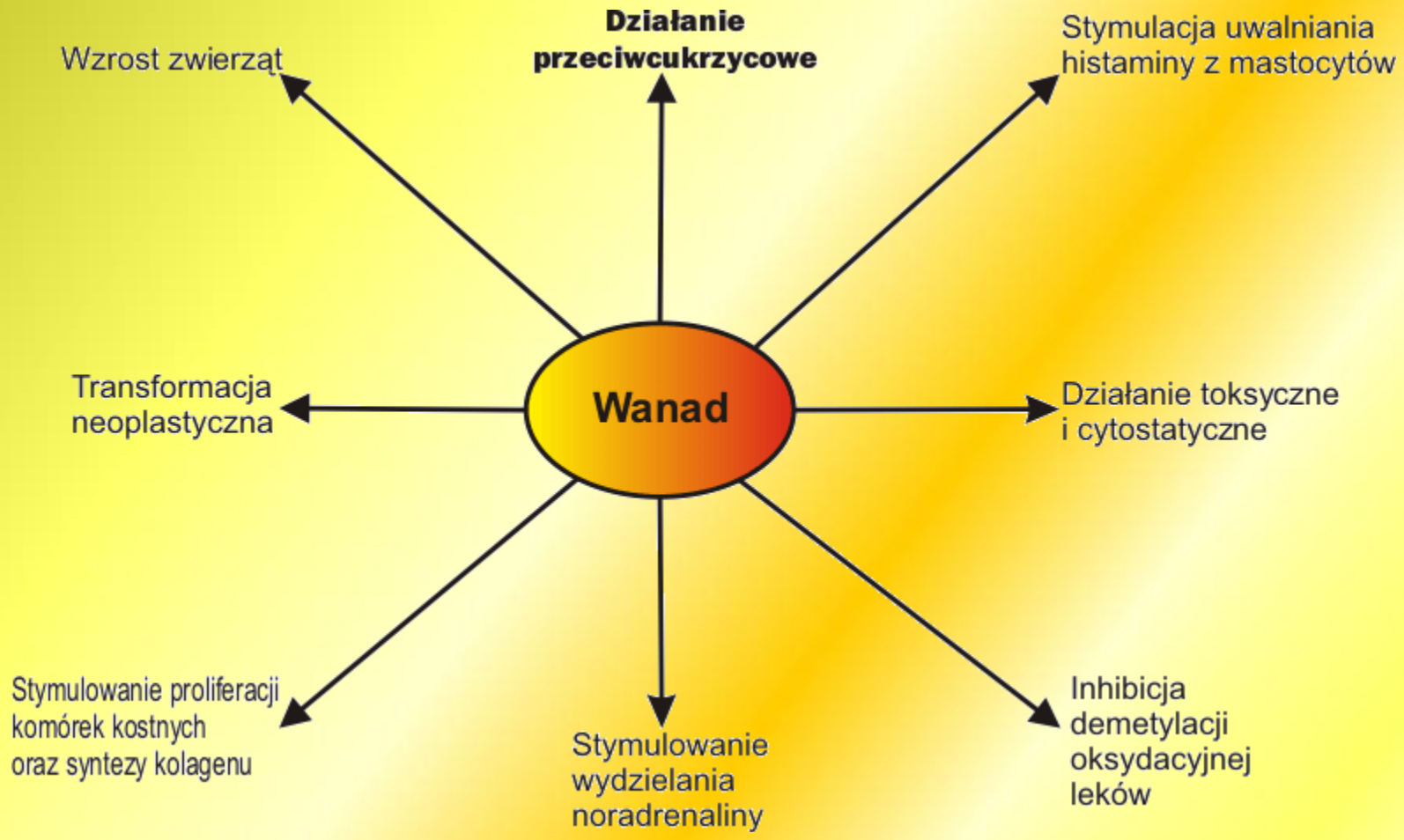
Związki wanadu

- Toksyczność:
  - Po podaniu doustnie 0,1-1% dawki wchłaniane jest w przewodzie pokarmowym
  - Wdychanie oparów bardziej toksyczne od pyłów związków wanadu
  - 60% wanadu wydalane przez nerki w ciągu doby
  - Wchłanialność wzmagana przez cynk

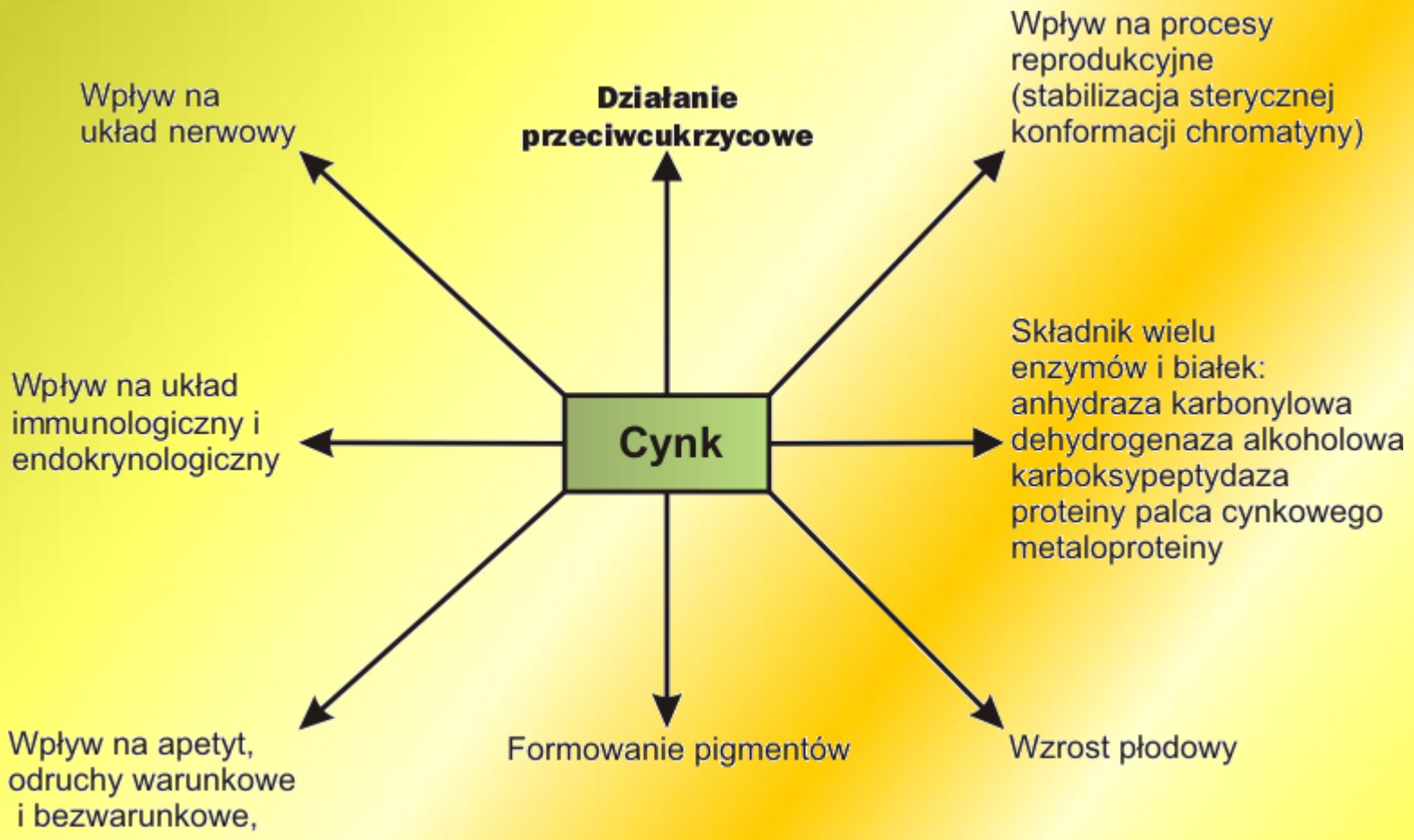
- V_2O_5 – najbardziej toksyczny związek wanadu

  Objawy zatrucia:
  - Podrażnienie i opuchlizna błon śluzowych, ból w klatce piersiowej, stany astmatyczne (ustąpienie objawów po ok. 2 tygodniach).
  - Poważne zatrucia: bóle brzucha, biegunka, zielono-czarne zabarwienie tylniej części języka.
  - Bardzo ostre zatrucie: depresja, drgawki, szum w uszach.

Biologiczne i fizjologiczne funkcje wanadu



Biologiczne i fizjologiczne funkcje cynku



Metody badania związków insulinonaśladowczych

- IR: drganie rozciągające V=O od grupy VO^{2+} i VO_3^-
- UV/VIS: kompleksy o symetrii piramidy kwadratowej (C_{4v}) wykazują trzy przejścia (d-d)
- EPR: paramagnetyczny jon VO^{2+} (I=7/2)
- Pomiary momentu magnetycznego próbki
- ESEEM - Electron Spin-Echo Envelope Modulation
- NMR: ^{51}V NMR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR – badanie konformacji w rozpuszczalnikach kompleksów zawierających jony VO_3^-
- Cykliczna woltamperometria
- Spektroskopia dichroizmu kołowego
- Metody radioizotopowe: ^{48}V ($t_{1/2}$=15,97 dnia) i ^{65}Zn ($t_{1/2}$=244,26 dnia)

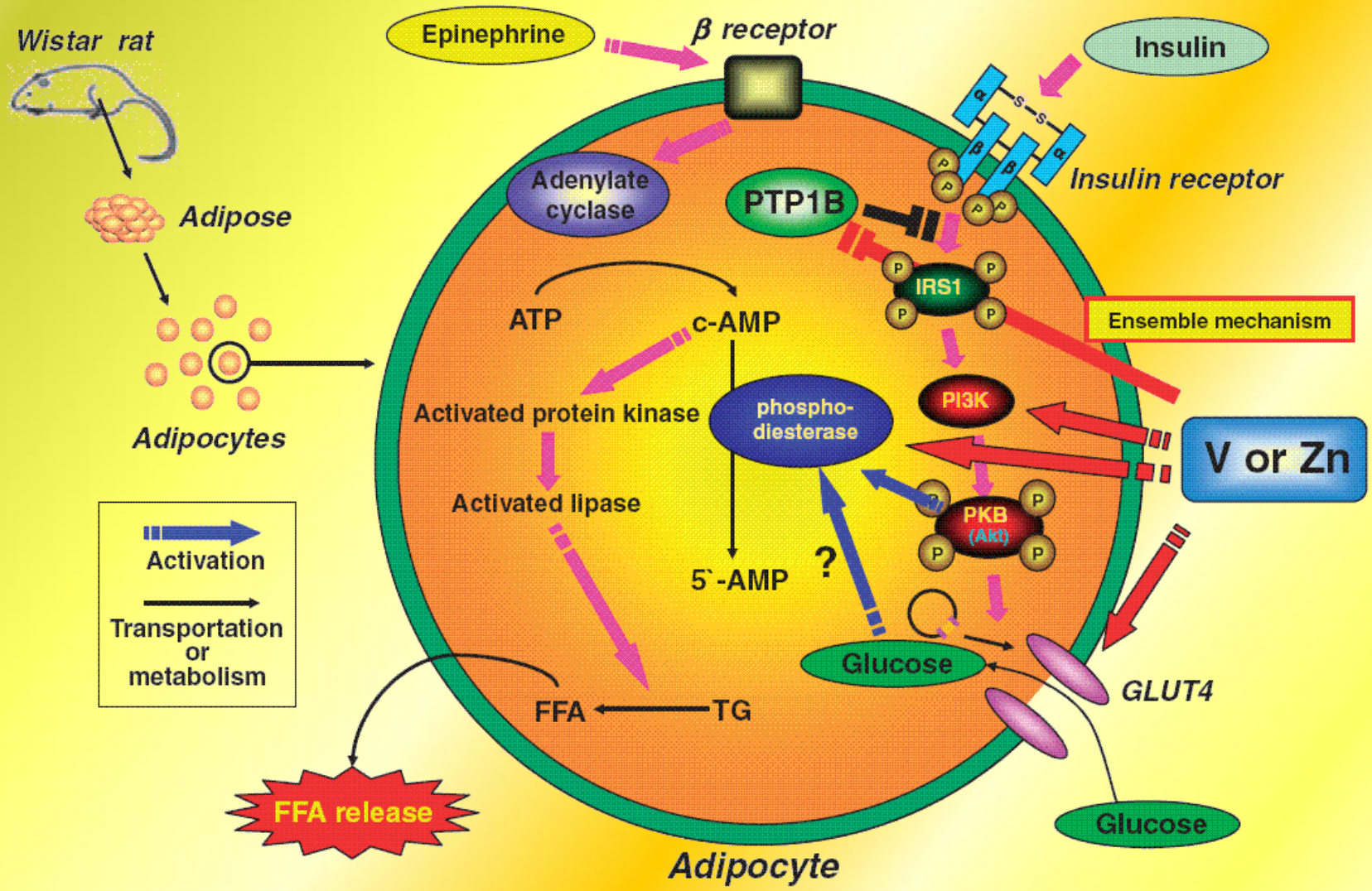
Leczenie cukrzyków kompleksami wanadu i cynku

- 1990 r. – rozpoczęcie badań mających na celu znalezienie związków do doustnego przyjmowania; pierwszy kompleks wanadu z cysteiną i estrem metylowym; testowany na zwierzętach

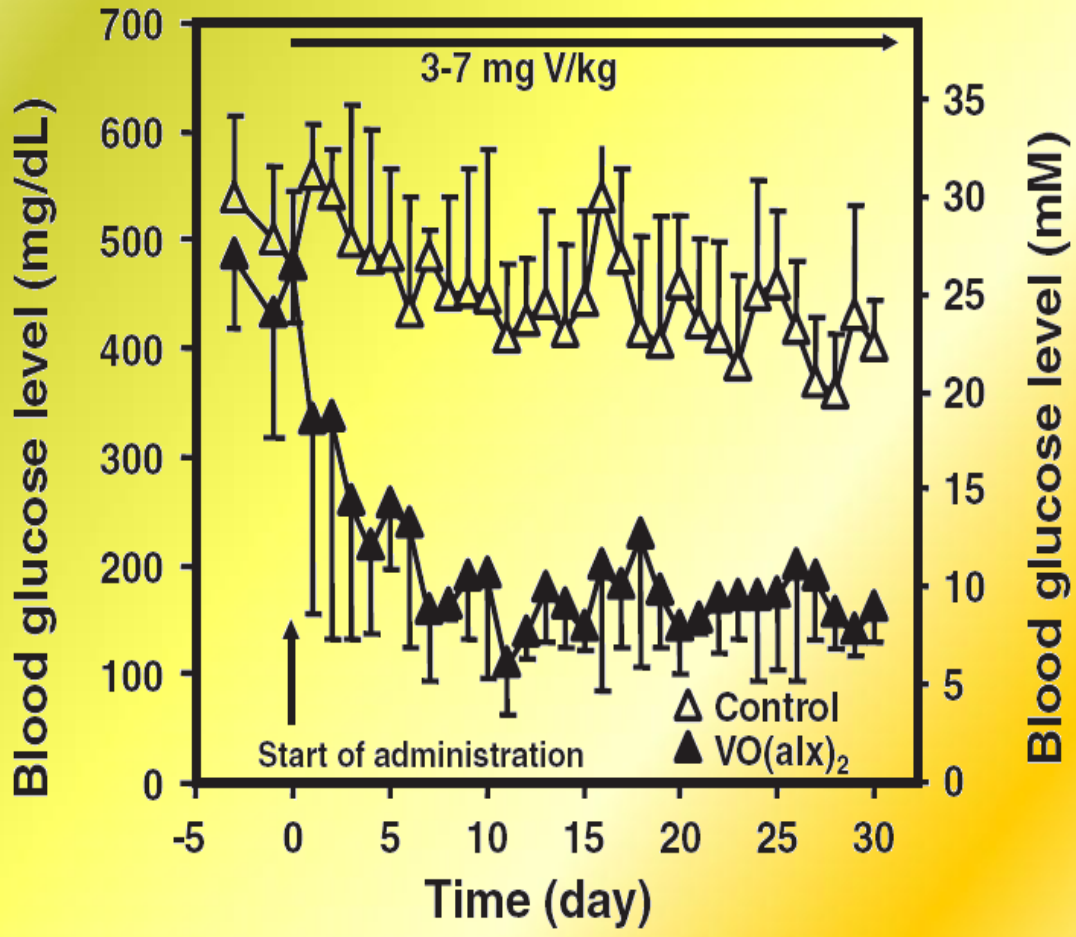
- Poszukiwane cechy: wysoka biodostępność, niska masa cząsteczkowa, neutralny ładunek, duża stabilność w obecności wielu białek i biomolekuł, odpowiednia stała trwałości, odpowiedni współczynnik podziału, jak najmniejsza toksyczność

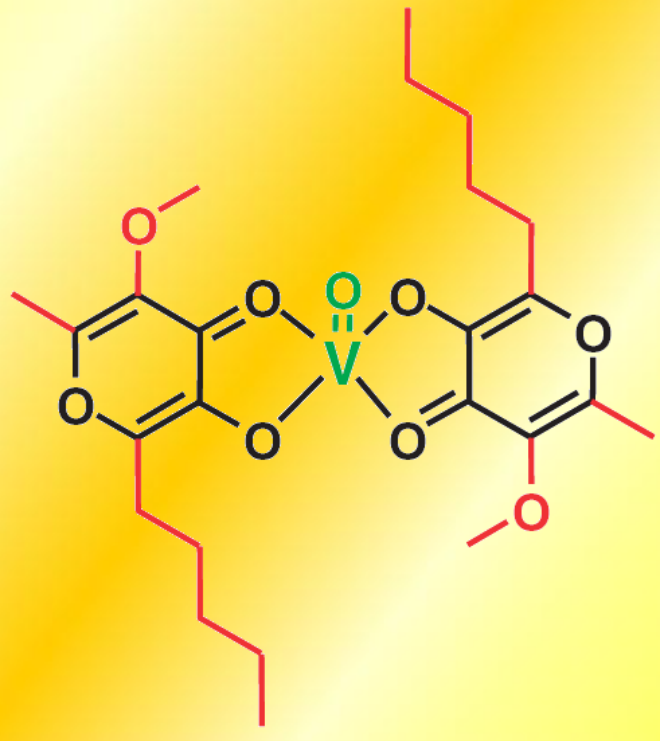
- Działanie potencjalnych leków sprawdzane jest *in vitro,* w tym celu izoluje się szczurze komórki tłuszczowe – adypocyty i traktuje epinefryną,

Mechanizm działania związków insulinomimetycznych



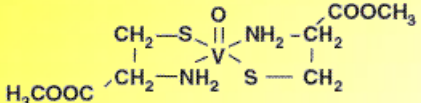
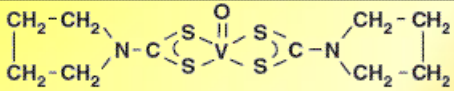
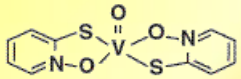
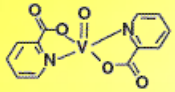
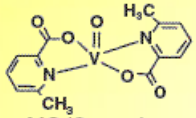
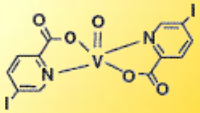
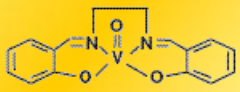
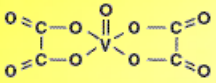
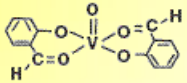
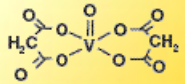
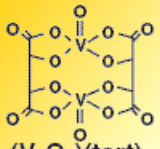
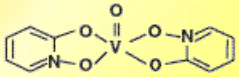
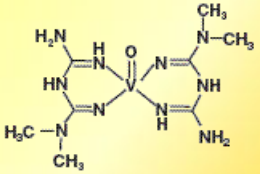
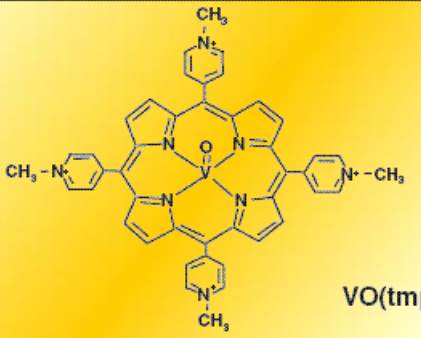
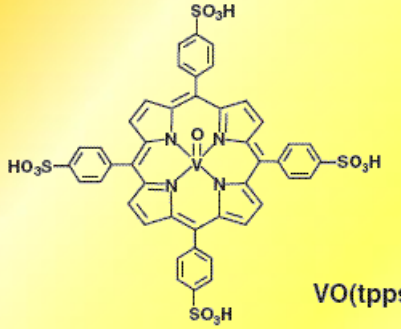
Hipoglikemiczny efekt działania [$VO(alx)_2$]





Bis(aliksyno)oksowanad(IV)

Insulinonaśladowcze kompleksy wanadu

N_2S_2	 $VO(cysm)_2$
S_4	 $VO(pdc)_2$
S_2O_2	 $VO(opt)_2$
N_2O_2	 $VO(pic)_2$  $VO(6mpa)_2$  $VO(5ipa)_2$  $VO(salen)$
O_4	 $VO(ox)_2$  $VO(sa)_2$  $VO(ma)_2$  $VO(mal)_2$  $(V_2O_2)(tart)_2$  $VO(opd)_2$
N_4	 $VO(metf)_2$  $VO(tmpyp)$  $VO(tpps)$