**Scheikunde Magic Bullet Vwo456**

**´Magische kogels´**

We hebben gezien dat dankzij pegylering en een juiste fosfolipiden/cholesterol-mix we hele stabiele liposomen kunnen maken met de noodzakelijke lange levensduur. Tegelijkertijd willen we echter een lekke structuur op de plaats van bestemming, medicijnen moeten afgegeven worden uiteraard. Eén van de manieren om dit dilemma te benaderen is door functionele eiwitten te koppelen aan het liposoom.

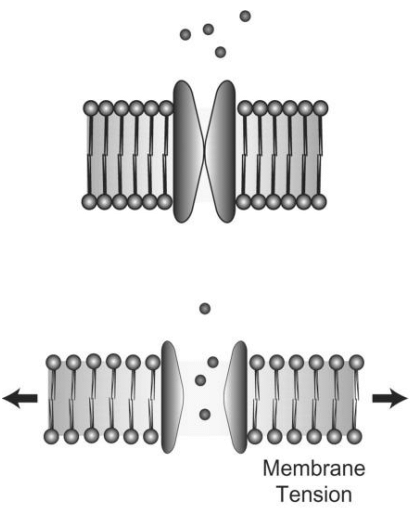
Dit kunnen membraaneiwitten zijn die ingebouwd worden in de lipidedubbellaag. Het kunnen ook eiwitten zijn die echt aan de buitenzijde van de liposomen gebonden worden.

Deze eiwitten dienen ervoor om op de plaats van bestemming van het getransporteerde medicijn te zorgen voor medicijnafgifte doordat zij reageren op een stimulus vanuit het doel-weefsel.

Je maakt kennis met een tweetal strategieën die zijn ontwikkeld om met behulp van eiwitten en liposomen, medicijnen op een specifieke plek af te leveren.

**I Mechanosensitive channel proteins**

Mechanosensitive channel proteins zijn membraaneiwitten die onder invloed van spanning in het celmembraan kanalen vormen waardoor kleine moleculen het celmembraan kunnen passeren. Deze spanning in het celmembraan kan ontstaan door optredende osmotische druk.

  
*Onder invloed van spanning in het celmembraan passeren kleine moleculen/ionen het celmembraan via kanaaleiwitten.*

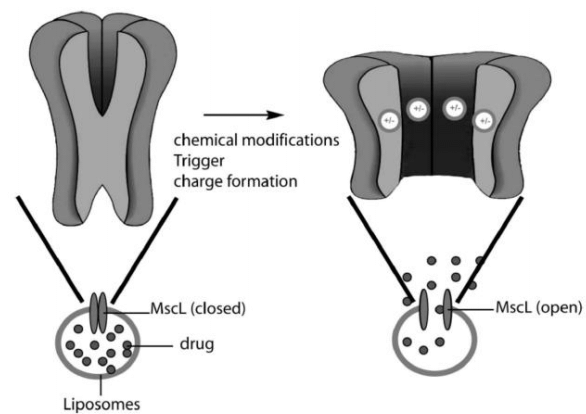
Deze zogenaamde kanaal- of porie-eiwitten zouden te gebruiken zijn om in tumorweefsel medicijnen vanuit de liposomen door te laten.

Maak nu vraag **016**, deze staat op de website.

Nadere details over deze eiwitten vind je op:

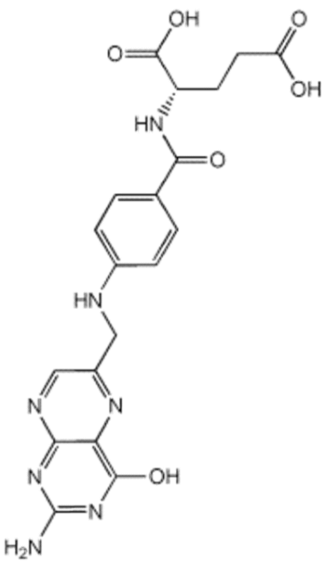
<http://www.proteopedia.org/wiki/index.php/Mechanosensitive_channels:_opening_and_closing>. Deze link staat ook op de website.

Een onderzoeksgroep in Groningen is er onder leiding van A. Koçer in geslaagd om MscL zo te ‘verbouwen’ dat het eiwit pH-gevoelig werd. Bij pH=6,5 (de pH rond een tumor) was het eiwit geopend doordat het oorspronkelijk hydrofobe kanaal geladen werd, bij normale fysiologisch pH gesloten. Bovendien zijn zij er in geslaagd om deze pH-gevoeligheid aan- en uit te kunnen zetten met UV-straling. Op deze wijze zouden met cytostatica gevulde liposomen hun medicijn selectief af kunnen geven rondom tumorweefsel.

  
*Bij pH=6,5 wordt hydrofobe kanaal in gemodificeerd MscL geladen en opent zich*

*Bij spanning in het celmembraan veranderd de tertiaire structuur van het membraaneiwit zodanig dat in de porie, groepen met gelijke lading tegenover elkaar komen te zitten.*

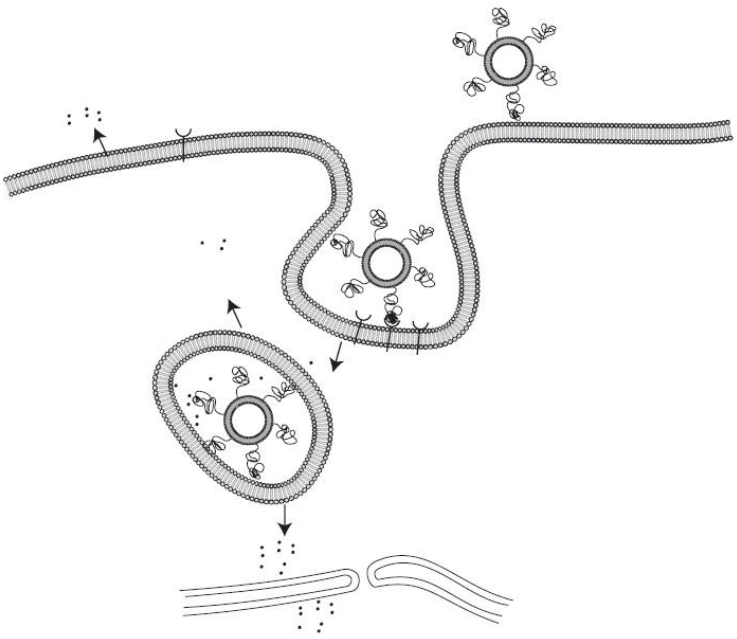
**II Selective ligand-receptor interaction**

  
*Structuurformule van foliumzuur*

Een andere strategie om selectieve medicijnafgifte mogelijk te maken is met behulp van zogenaamde selectieve targeting. Hierbij wordt aan het liposoom een zijgroep gekoppeld die kan binden aan een receptor (een membraaneiwit) die oververtegenwoordigd is in het celmembraan van kwaadaardige cellen.

Een voorbeeld is foliumzuur-receptor-targeting. Foliumzuur-receptoreiwitten worden in bepaalde typen tumorweefsel (o.a. eierstok-, borsten longkanker) in hoge mate geproduceerd door overexpressie van het gen voor deze receptor.

Bij de productie van liposomen wordt gebruik gemaakt van gepegyleerde fosfolipiden waaraan een foliumzuur is gebonden. Deze liposomen zullen in tumorweefsel hechten aan de foliumzuurreceptoren op de tumorcellen. Via endocytose zal het liposoom door de cel worden opgenomen en zal het ingepakte medicijn zijn werk kunnen doen.



*Met foliumzuur gelabelde liposomen binden aan receptor op tumorcel. Endocytose wordt geïnduceerd en medicijn komt vrij in cel.*

Vragen: