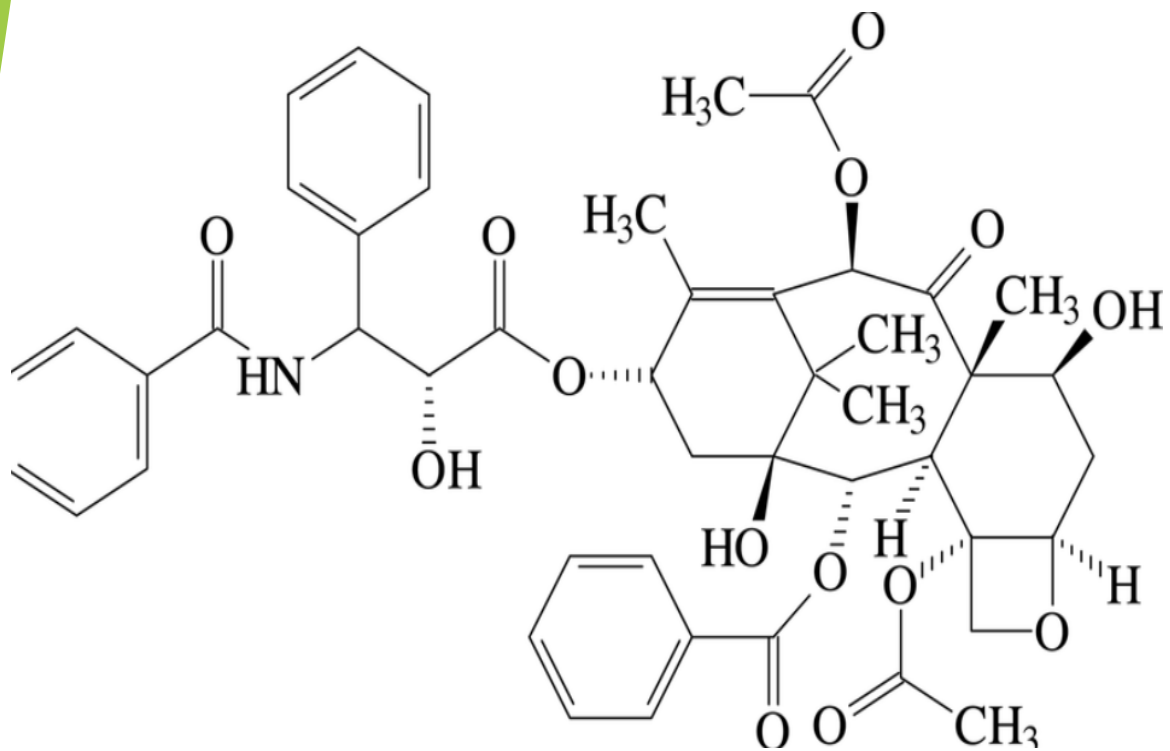
تولید بیوتکنولوژیکی داروی شیمی درمانی تاکسول





◄ مقدمه (تاریخچه، ساختار، عملکرد و کاربردها)

◄ روش های سنتز تاکسول: ❶سنتز طبیعی

سنتز شیمیایی ❷

سنتز نیمه سنتزی ❸

سنتز توسط قارچ های اندوفیت ❹

سنتز توسط بیوترانسفورماسیون میکروبی ❺

تشخیص سلول سرطانی از سلول نرمال

Contact inhibition

یک پروسه طبیعی که در طی آن رشد سلولی متوقف می شود وقتی که دو یا بیش از دو سلول در تماس با یکدیگر قرار می گیرند خصوصیتی که سلول های سرطانی ندارد.

درمان انواع سرطان ها:

پرتودرمانی، جراحی، داروهای شیمی درمانی

مکانیسم عمل داروهای شیمی درمانی:

- ممانعت از سنتز اسید فولیک (تری متو تروکسات)
- القای آپوپتوزیز (دوکسوروبیسین)
- ورود به ساختار DNA (Intercaltor)(آدریامایسین)
- ممانعت از پلیمریزاسیون میکروتوبول ها (کلشی سین)

تشخیص سلول سرطانی از سلول نرمال

مشکلات استفاده از داروهای شیمی درمانی:

مقاومت شیمی درمانی (تکثیر بیش از حد و افزایش بیان پروتئین های دفعی، افزایش بیان پروتئین های ضد آپوپتوزیزی، کاهش بیان پروتئین های آپوپتوزیزی

عوامل ایجاد کننده احتمالی سرطان ها: **Internal** و **external**

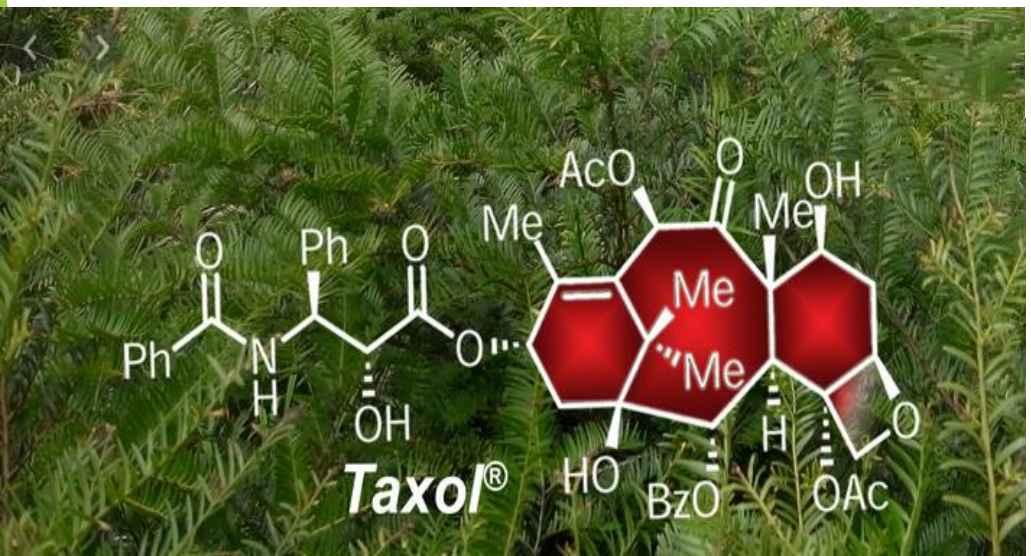
تاکسول

۱۹۶۳: گیاه سرخدار (*Taxus brevifolia*)

۱۹۷۱: تعیین ساختار شیمیایی (دی ترپنوئید حلقوی پلی اکسیژنه)

ساختار شیمیایی دارو: هسته **baccatin III**

زنجیره جانبی یک مشتق فنیل آلانینی



تاییدیه تاکسول به عنوان داروی شیمی درمانی (**FDA** و **NCI**) در سال ۱۹۹۲

مکانیسم عمل تاکسول: *ممانعت از دپلیمریزاسیون میکروتوبول ها

*القای آسترهای میکروتوبولی

*القای آپوپتوزیز

کاربردهای داروی تاکسول

*درمان انواع سرطان ها (تخمدان، سینه، پستان، ریه، مثانه و سر و گردن، پروستات)

*درمان بیماری های آرتریت روماتوئید، آلزایمر و مالاریا

*ابزار تحقیقاتی برای مطالعه میکروتوبول ها

*داروی تاکسول (ویال تزریقی بصورت وریدی و با توجه به ساختار ترپنی آن اتانول، توین ۲۰ و ۸۰ و روغن کرچک جهت افزایش حلالیت اضافه می کنند.

سنتز تاکسول از طریق روش سنتز طبیعی

استخراج مستقیم از منابع گیاهی (گونه های *T. brevifolia*، *T. baccata*، *T. globasa*): راندمان (۰/۰۰۰۰۱ تا ۰/۰۲ درصد وزنی/حجمی)

بررسی منابع آلترناتیو:

1. راندمان پایین (۳۰۰۰ درخت معادل ۷ تن برای دست یابی به ۱ کیلوگرم، قیمت تمام شده به ازای هر میلی گرم ۵۰۰ دلار)
2. منابع تولیدی محدود
3. نابودی اکوسیستم های گیاهی
4. رشد کند گیاه

سنتز تاکسول از طریق روش شیمیایی

پیچیدگی ساختار شیمیایی

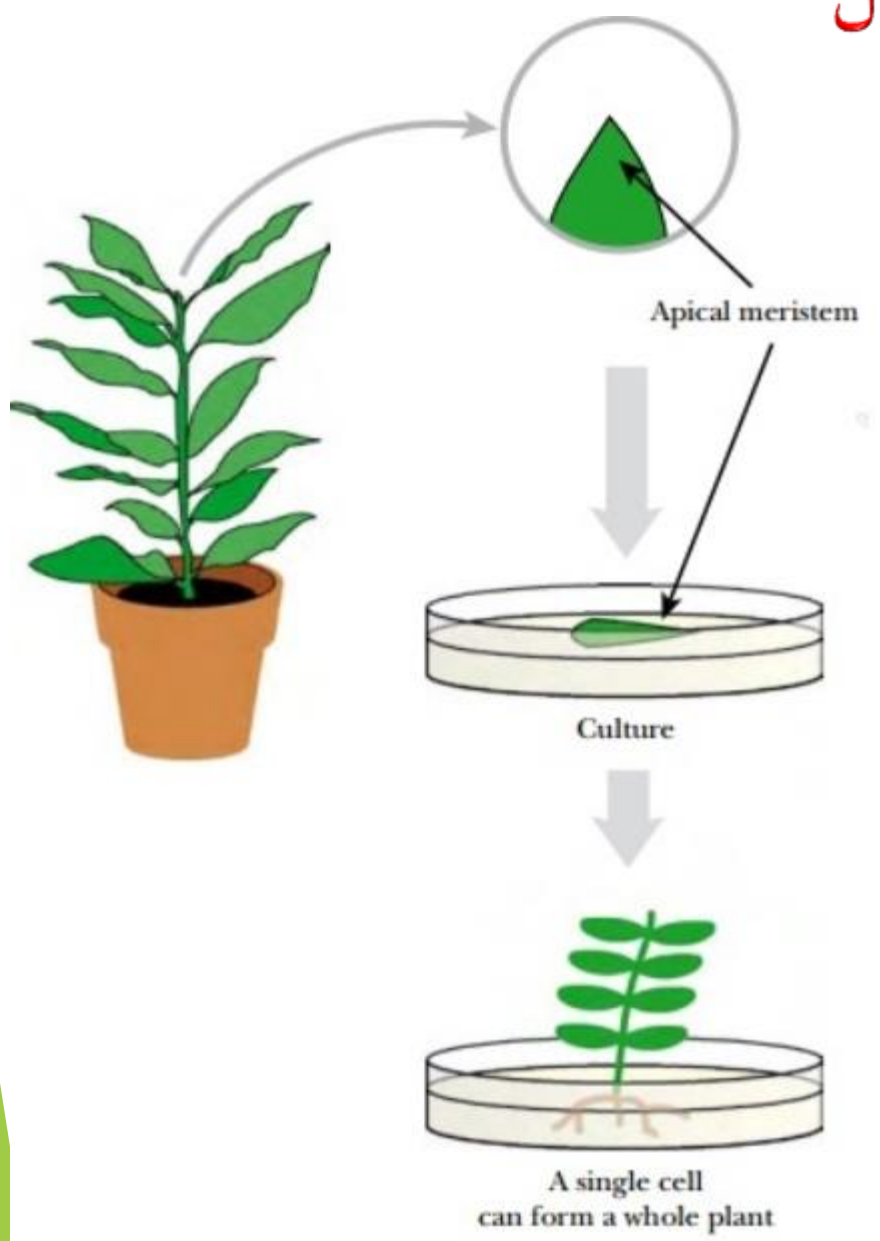
مراحل سنتز طولانی

راندمان پایین

سنتز از طریق کشت سلول/بافت

کشت بافت (عدم موفقیت به دلایل وجود بیش از ۱۲ ژن و ۱۶ آنزیم، بازده پایین، بیومس کم تولیدی و غیره)

سنتز از طریق کشت سلول



- نیاز به اضافه نمودن محرک های مختلف
- رشد بسیار کند سلول گیاهی
- غیرقابل پیش بینی بودن فرآیندهای متابولیکی
- ایجاد محصولات جانبی ناخواسته
- بازده پایین
- نرخ و هزینه بالای کشت سلول

سنتز توسط قارچ های اندوفیت



Taxomyces andreane (1993)

Aspergillus niger

Fusarium solani

Neurospora crassa

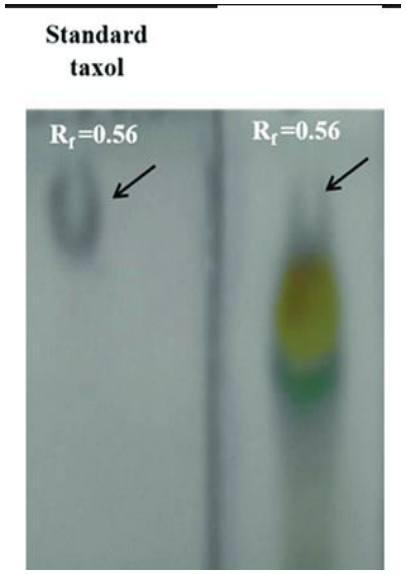
Fusarium ventricosum

Alternaria sp.

Mucor sp.

Micrococcus taxus باکتری اندوفیت

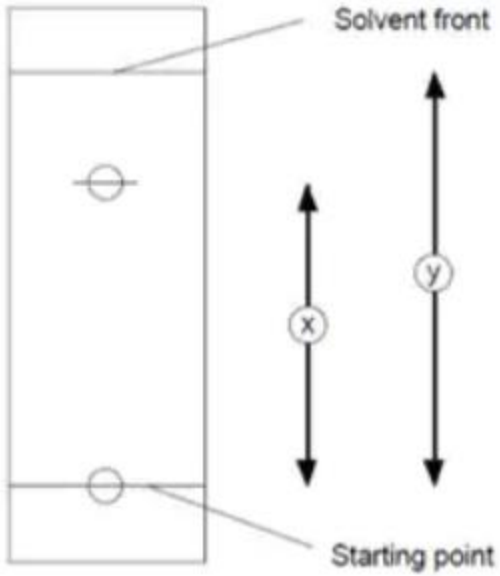
غربا گری قارچ ها و باکتری های اندوفیت تولید کننده تاکسول



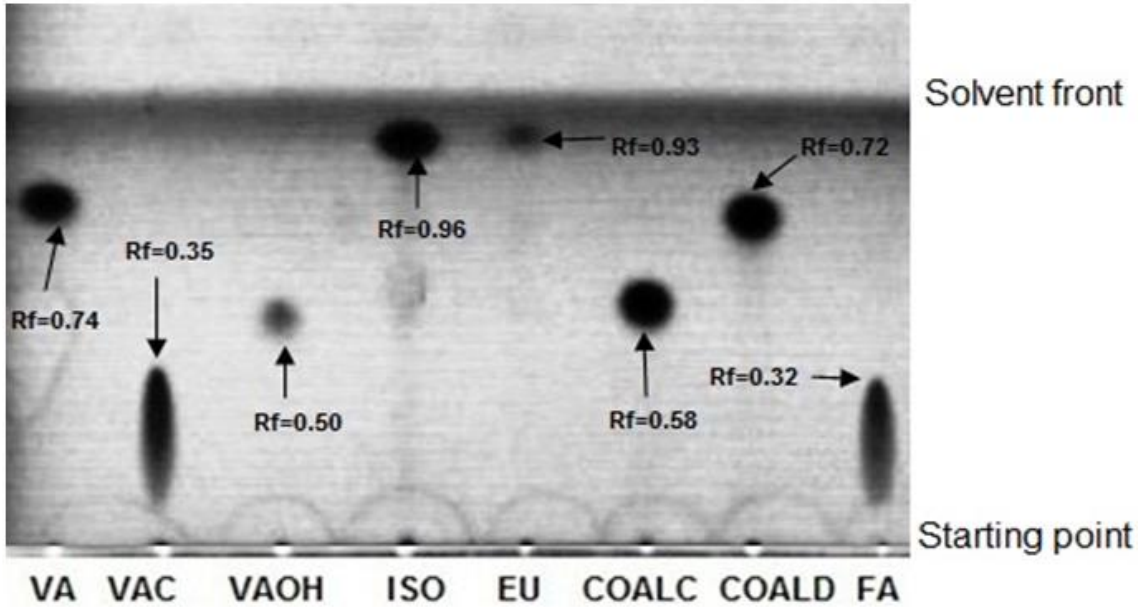
غربال گری اولیه: PCR و TLC

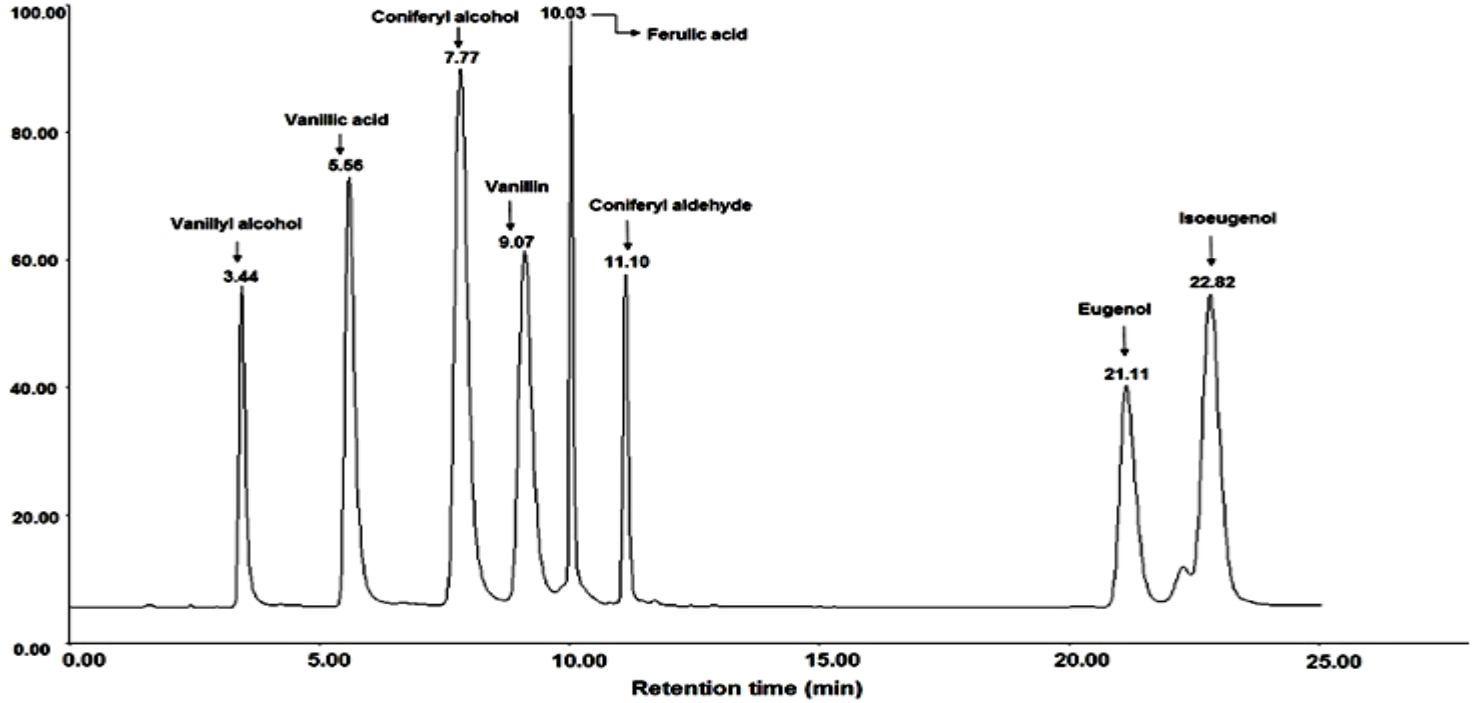
غربال گری ثانویه: HPLC

مشکلات: تهیه بیومس بالا، بازده بسیار پایین، مشخص نبودن مسیرهای متابولیکی



$$R_f = \frac{\text{distance moved by solute}}{\text{distance moved by solvent}} = \frac{x}{y}$$


Solvent front
Rf=0.93
Rf=0.72
Rf=0.96
Rf=0.35
Rf=0.74
Rf=0.50
Rf=0.58
Rf=0.32
Starting point
VA VAC VAOH ISO EU COALC COALD FA


100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
Coniferyl alcohol
7.77
10.03
Ferulic acid
Vanillic acid
5.56
Vanillin
9.07
Coniferyl aldehyde
11.10
Vanillyl alcohol
3.44
Isoeugenol
22.82
Eugenol
21.11
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
Retention time (min)

روش ساخت نیمه سنتزی تاکسول

پیش ساز مناسب+ زنجیره جانبی مناسب= تاکسول

برگ های سوزنی شکل (باکاتین IIIو 10DAB III)

روش های جداسازی: کاتالیست های شیمیایی و بیوکاتالیست ها (موراکسلا، (Nocardioides spp.

