Mit vilen newen Kreutern vnd Jigten/in dreyhundert vber andere außgangene Edition gemehret.

Auch Distillierens Bereytschafft vnd Bericht/allerley köstliche Wasser zubrennen/abziehen/halten/vnd zugebrauchen/ꝛc.

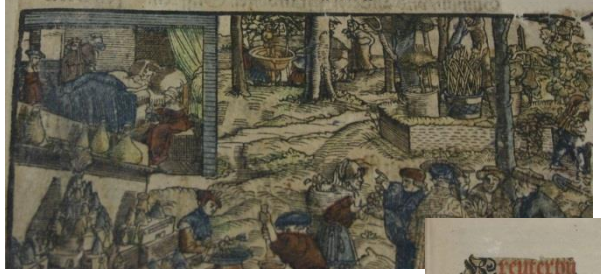
Item der fürnembsten Gethier/Vögel vnd Fische/Metallen/Edel gesteinen/gebreuchlich in Gummi/vnd gestandenen Säften/beschreibung/vnd nutzung.

Mit dreien fleissigen vollkomenlichen Registern.

¶ Gemeynen Jmhalt dises büchs stadet zu an der andern seiten dises blats.

¶ Alles von Newem widerumb ersehen/vnd gebessert.

Wie Röm. Keyserlicher Maiestat Gnaden vnd Priuilegio auff acht Jar.



Kreuteron Bäumen/Gewächsen/vnd Gewurtzen/Erdschwämmen/vnd erschöpfet der Geschlechtung/sampt jrem nutz Krafft vnd Wirckung.

Mit vilen newen Kreutern vnd Jigten in dreyhundert vber andere außgangene Edition gemehret.

Auch Distillierens Bereytschafft vnd Bericht/allerley köstliche Wasser zubrennen/abziehen/halten/vnd zugebrauchen/ꝛc.

Item der fürnembsten Gethier/Vögel vnd Fische/Metallen/Edel gesteinen/gebreuchlich in Gummi/vnd gestandenen Säften/beschreibung/vnd nutzung.

Mit dreien fleissigen vollkomenlichen Registern.

¶ Gemeynen Jmhalt dises büchs stadet zu an der andern seiten dises blats.

¶ Alles von Newem widerumb ersehen/vnd gebessert.

Wie Röm. Keyserlicher Maiestat Gnaden vnd Priuilegio auff acht Jar.

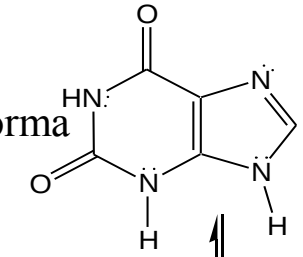
Gedruckt zu Franckfort am Meyn/Bei Christian Egenolffs Erben/ Jm Jar M. D. L. X.

A pillangóktól a folsavon és a metotrexáton át a programozott sejthalálig

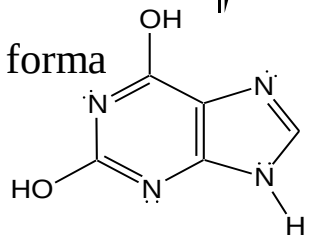
Kezdeti lépések (*Hopkins* 1889-95):
Lepkék szárnyából sárga és narancsvörös pigmentet izolált:
megállapította hogy ezek hidroxipurinokhoz hasonló vegyületek

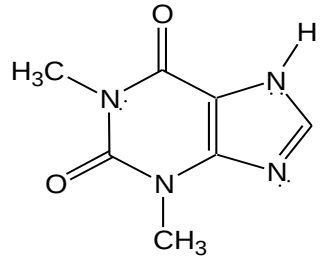
pl. xantin

laktám forma



laktim forma

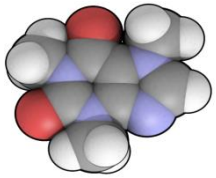




teofilin
(koffein, teobromin)

Purinváz: 2 gyűrű:

pirimidin + imidazol



gondok:

- **kevés** pigment / lepke
- a pigmentek szerves oldószerben **nem oldódnak**
- az izolátum hevítésre **bomlik** ⇒ elszenesedik
- kvantitatív analízis során rossz adatokat kapott a **tökéletlen égés** miatt

kérdés: miért gondolhatta Hopkins 1890 körül, hogy amit izolált az egy hidroxipurin származék lehet?

Talán azért mert addigra az orvoslás kapcsán ekkor már jól ismerték ezt a vegyületcsaládot:

- vizelet (cukorbetegség, köszvény [húgykő])

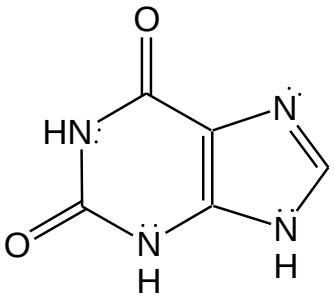
- a húgysavkoncentráció köszvényes beteg vizeletében magas
sok húgysav van még a hüllő és madárürülékben (guanóban)
(*Fourcroz*, 1805) ami a lőporgyártás miatt volt fontos

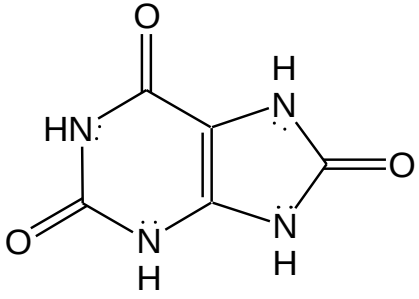
Húgysav szerkezetvizsgálata: *Wöhler* és *Liebig*, 1838

Húgysav szerkezetbizonyítása: *Medikus*, 1875

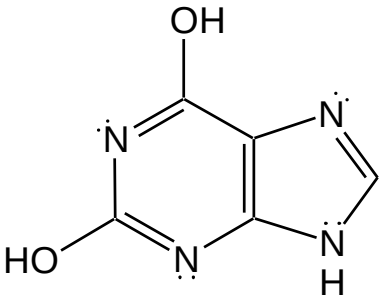
Purinvázas vegyületek:

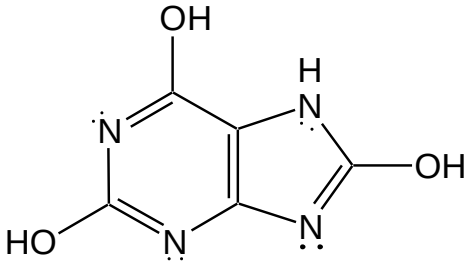
laktám forma:





laktim forma:





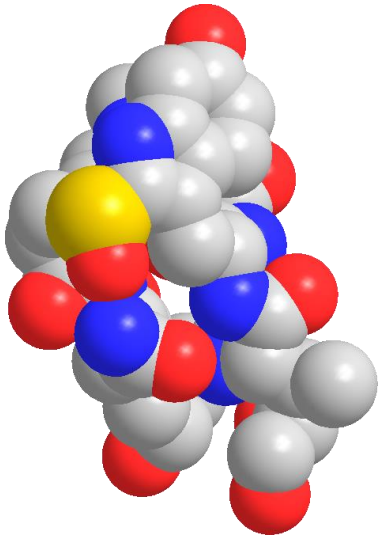
xantin

húgysav

amely szerves oldószerekben alig oldódik

legrégebben ismert purinvázas vegyület

(*Scheele* és *Bergman*, 1776)



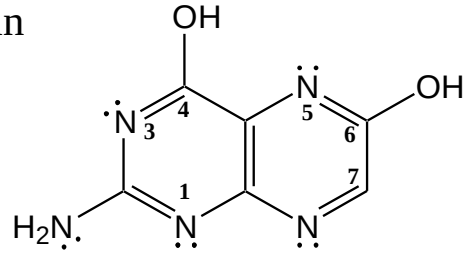
Purinvázas vegyületek:

A pteridin-pigmentek helyes szerkezet-meghatározása *Wieland* (1924) nevéhez füződik.

(Aki mellesleg izolálta az **antamanidot** az amanitin antitoxinját
az α-amanitin egy halálos méreg (LD_{50} oral 0.1mg/kg),
az amanita phalloides gomba hatóanyaga
egy RNS polimeráz II inhibitor (ciklopeptid 8 as.)

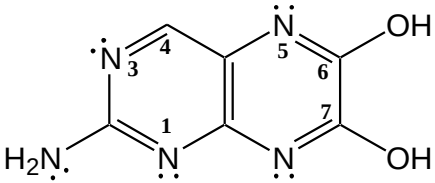
a pteridin-pigmentek két legelterjedtebb alkotóeleme:

1, xantopterin



2-amino-4,6-dihidroxipteridin

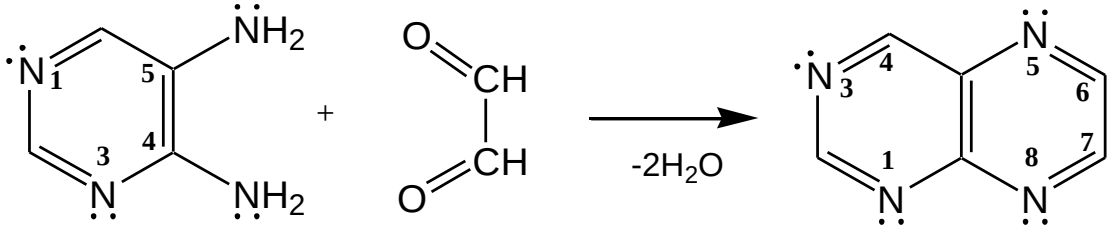
2, leukopterin



(2-amino-6,7-dihidroxipteridin)

Kiderült, hogy a pteridinek általánosan elterjedt vegyületek

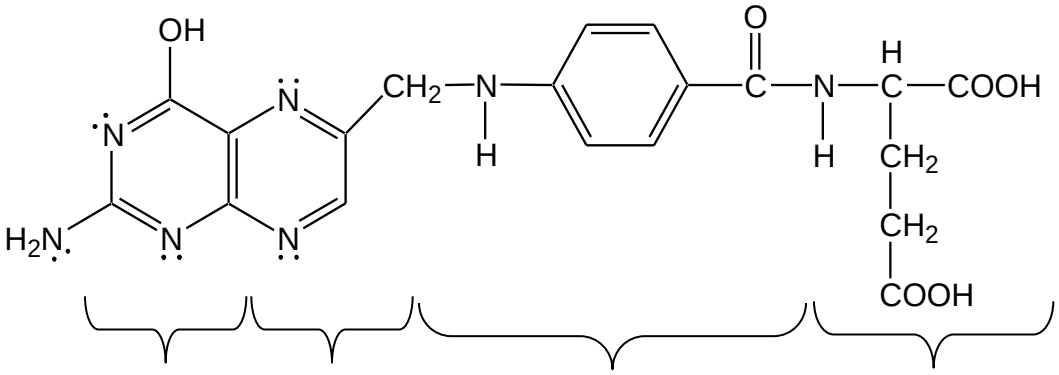
A pteridin kémiai szintézise (Jones, 1948):



4,5 - diaminopirimidin + glioxál (alkoholos oldata) pteridin

alkoholból kristályosítva
fakósárga vegyület
op.=140 °C

Pteridin származékok: pteroil-glutaminsav :
B_{10} vitamin, folsav
narancssárga krist. vegy., hevítésre bomlik



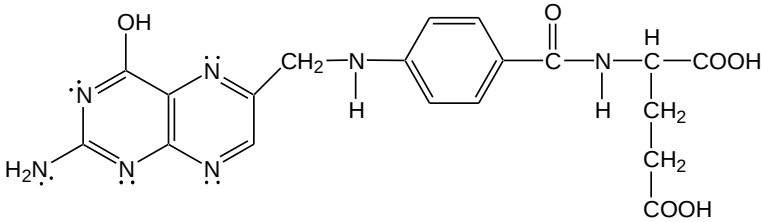
pirimidin pirazin aminobenzoesav glutaminsav

Peterson (1940-41) izolálta először
májból, majd élesztőből,

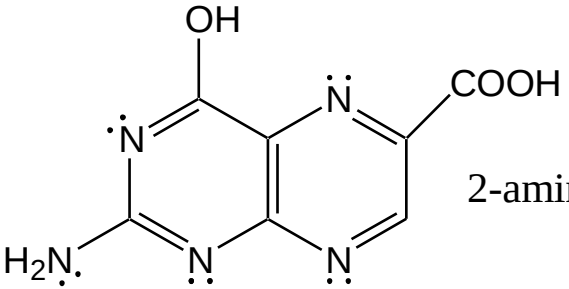
később spenótból
és más növények leveléből.

Innen kapta a nevét
(*folium* = növénylevél)

Szerkezetbizonyítás:
(*Angier* és *Waller* 1945-48)



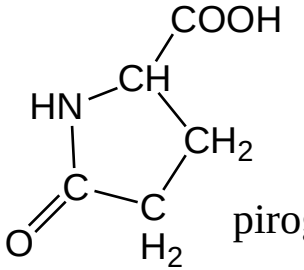
A. folsav lúgos hidrolízise O_2 áramban:



2-amino 4-hidroxipteridin-6-karbonsav

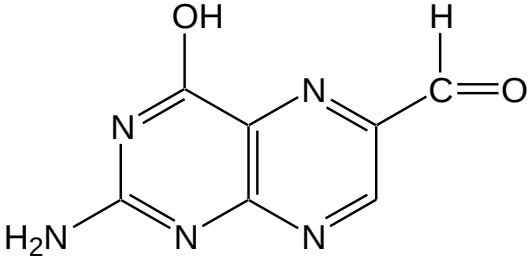
B. erélyes savas hidrolízis (pH= 4, T= 120°C):

L-glutaminsav $\xrightarrow{-H_2O}$



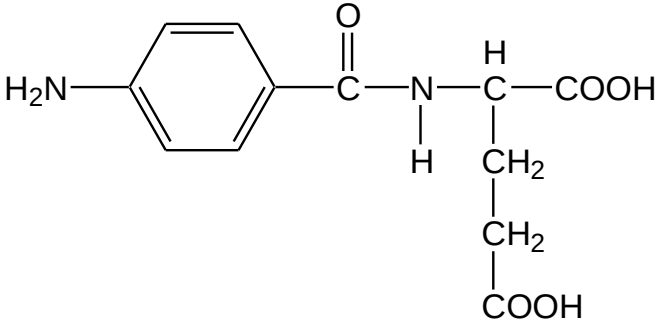
piroglutaminsav

C. H_2SO_3 /kénessav (T= 32 °C):



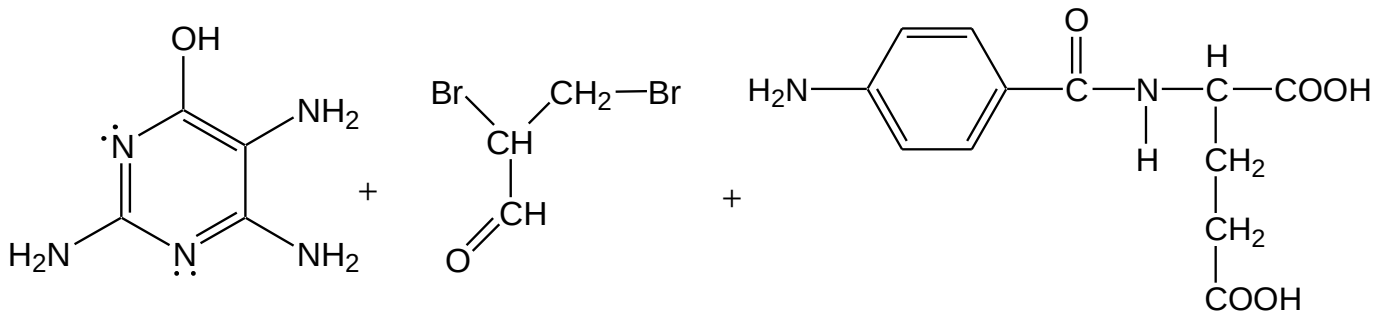
2-amino 4-hidroxi 6-formilpteridin

+



N-(4-aminobenzoil)-L-glutaminsav

A folsav kémiai szintézise:



2,4,5-triamino 6-hidroxipirimidin

2,3-dibrómpropanal
α,β -dibróm propionaldehid

N-(4-aminobenzoil) -L-glutaminsav

↓ -2HBr
- H_2O
- 2H

vizes / alkoholos oldat (pH 4), spontán dehidrogéneződik

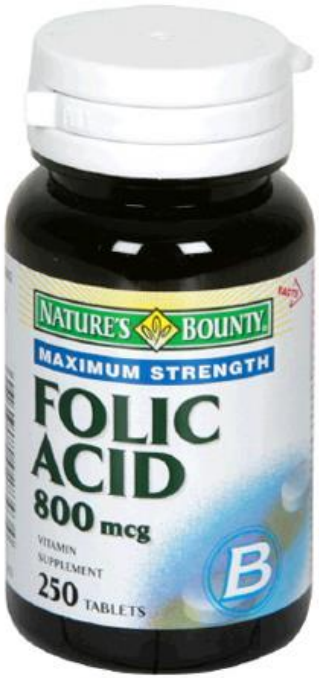
≈20% hozammal kapjuk
≈a nyers pteroilglutaminsav (folsav)

↓ ismételt átcsapás (lúgos oldat, pH beállítása)

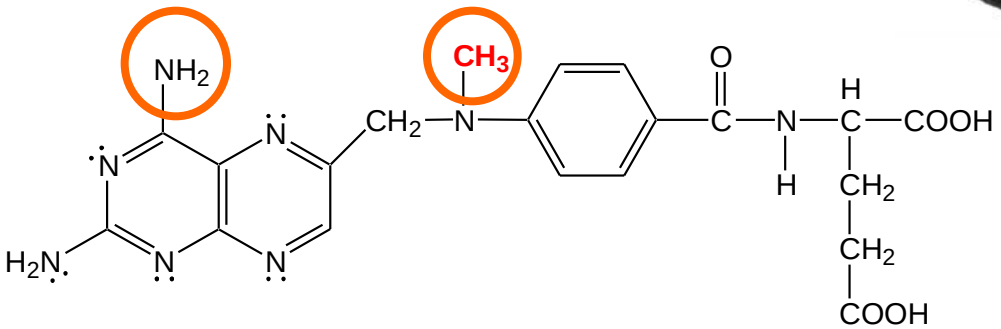
tiszta folsav

A folsav biológiai jelentősége:

- C1 anyagcserében metilcsoport-hordozó
- nukleotidok szintézisénél fontos



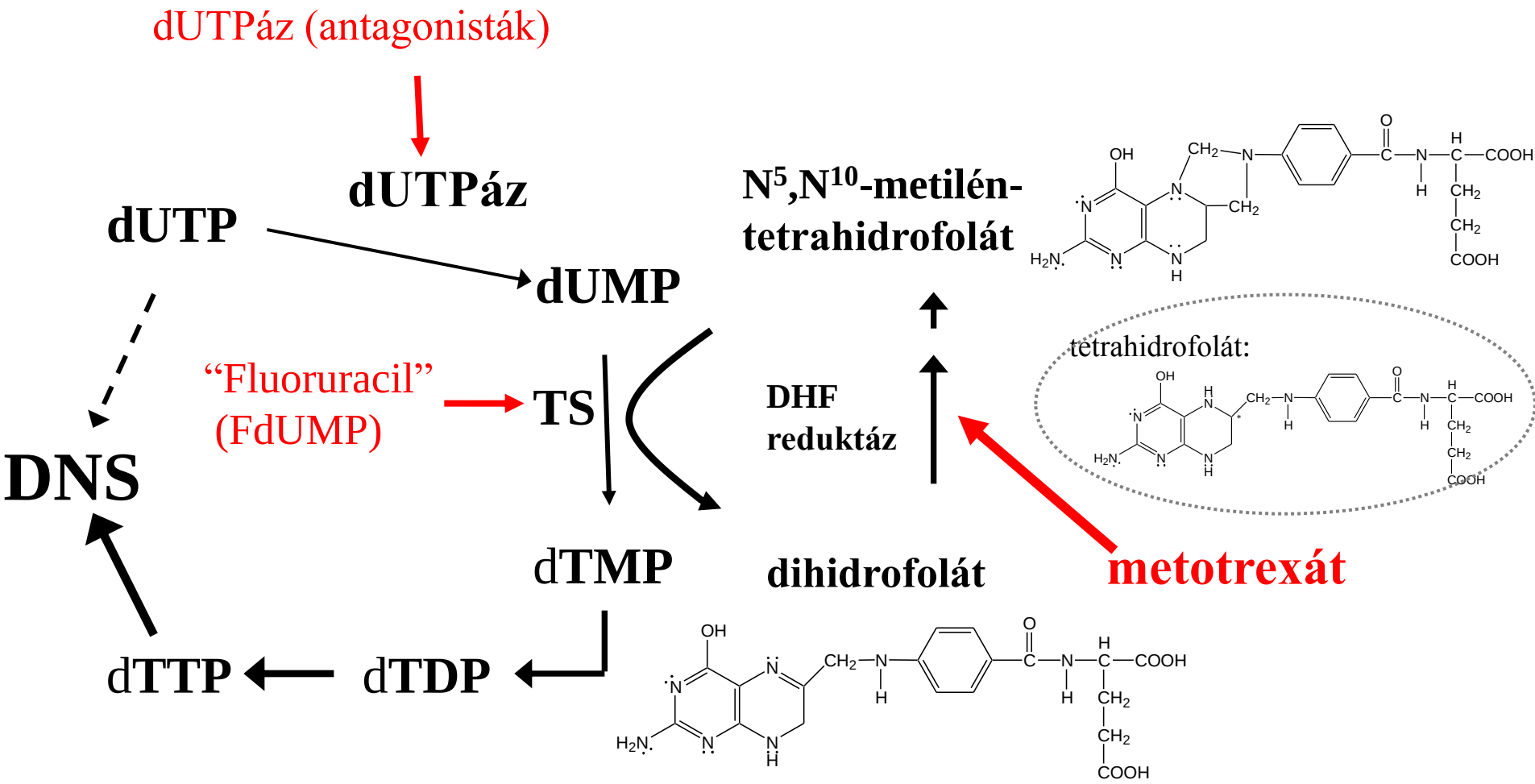
Metotrexát



- Enzimgátló (dihidrofolát-reduktáz)
- Csökken a tetrahidrofolát (THF) szint
- ezáltal a DNS szintézist gátolja: erre leginkább a gyorsan osztódó (pl. rákos) sejtek a legérzékenyebbek

Programozott sejthalál előidézhető:

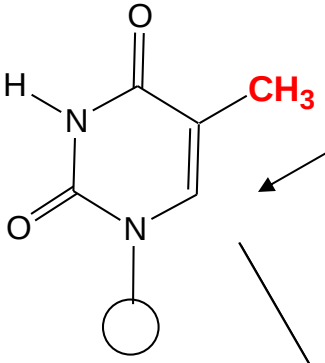
- a dUTP szint növelésével (dTTP szint csökkentésével)
-antagonisták segítségével : - dUTPáz antagonisták
- fluoruracil, metotrexát



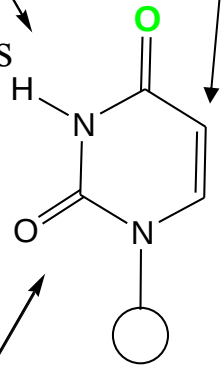
DNS javító mechanizmusok:

A DNS polimeráz beépíti a DNS-be a **dUTP/dTTP** -t ezek relatív koncentrációjának függvényében

timin

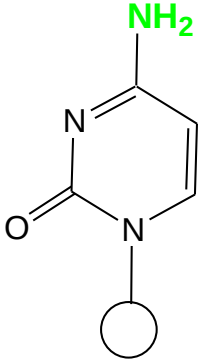


„ártatlan” helyettesítés



*„**B**ase **E**xcision **R**epair”*

Uracil eliminálása a DNS-ből



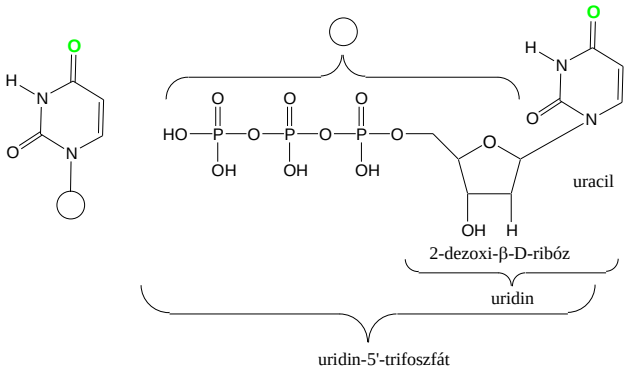
citozin

uracil

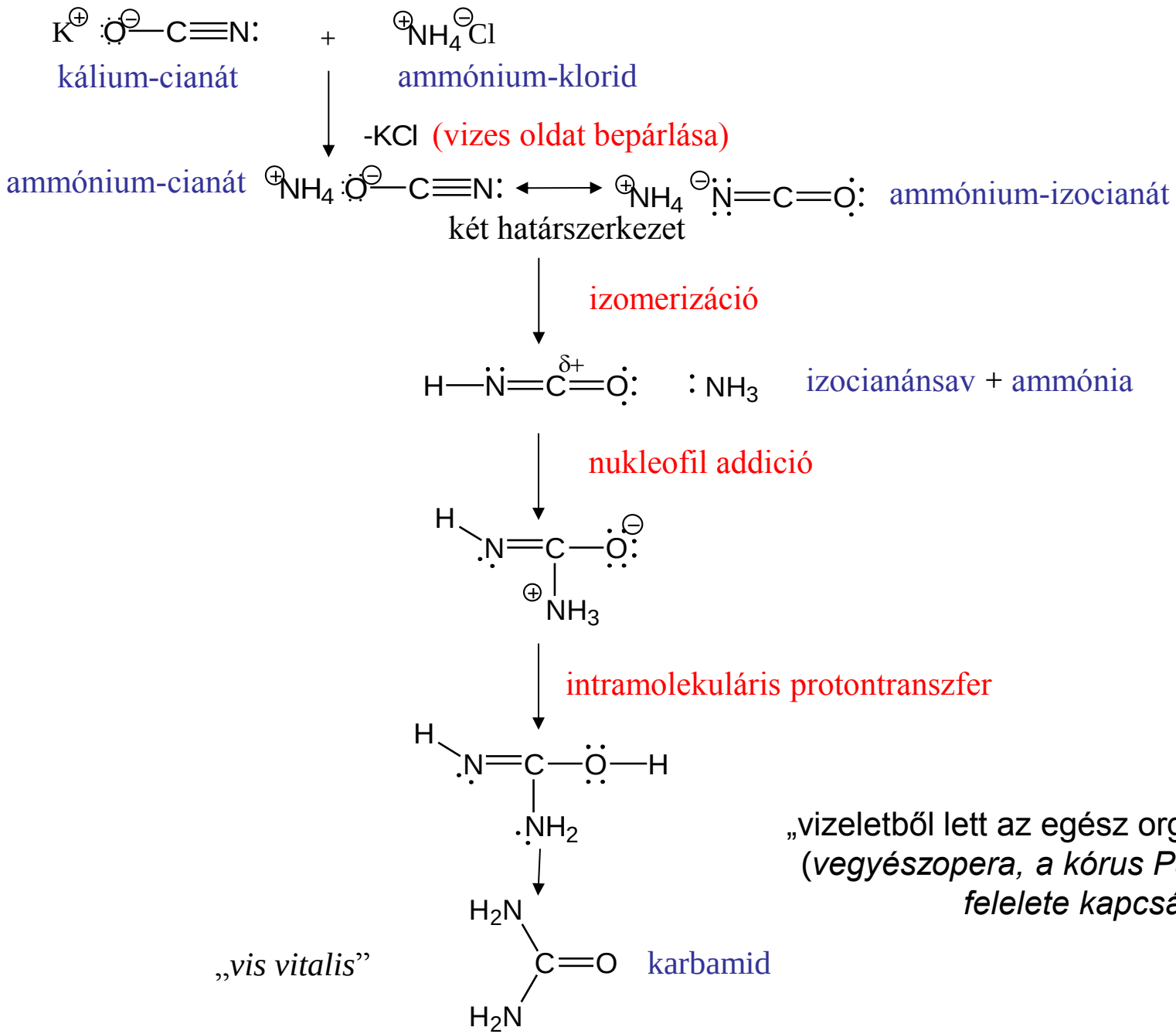
oxidativ dezaminálás

mutagén

500/nap/genom



1828: Wöhler és az életerő (*vis vitalis)* igaz története



„vizeletből lett az egész organikus kémia”
(*vegyészopera, a kórus Pancser Etelka felelete kapcsán*)