

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Медицинска хемија рецептора

Проф. др Слободан Новокмет

Петнаеста недеља наставе

Зимски семестар 2016/2017. године

Рецептори

- Рецептори су макромолекули, најчешће протеини и гликопротеини који се налазе на површини ћелијских мембрана или у једру.
- Лиганди су ендogene или екзогене хемијске супстанце које се везују за рецептор.
- Део рецептора за који се везује лиганд зове се везивни домен.

Хемијски аспекти везивања лиганда за рецепторе

- Већина лекова се углавном реверзibilно везује за рецепторе.

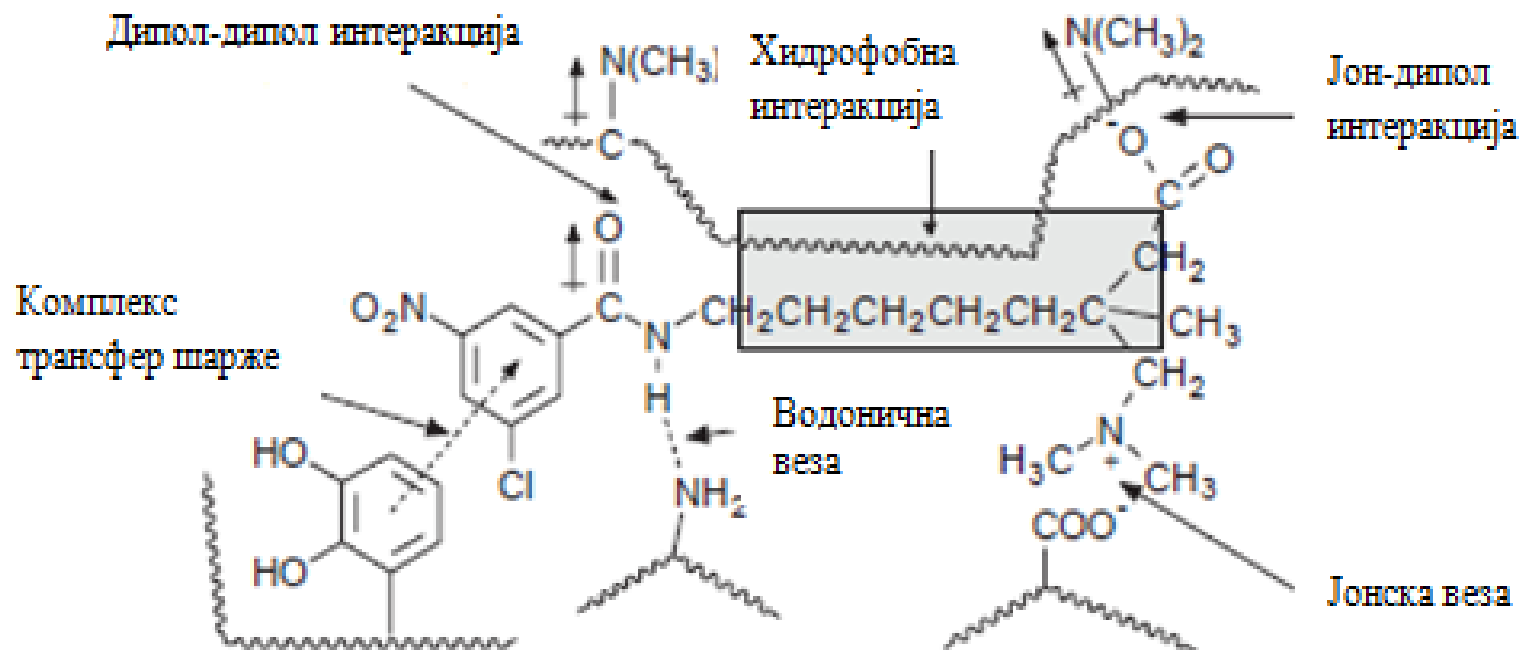


- Везивне интеракције између лиганда и рецептора могу бити:
 - ковалентна веза
 - јонска интеракција
 - све врсте дипол-дипол интеракција
 - водонична веза,
 - трансфер шарже
 - хидрофобне интеракције
 - *van der Waals*-ове интеракције

Везивне интеракције

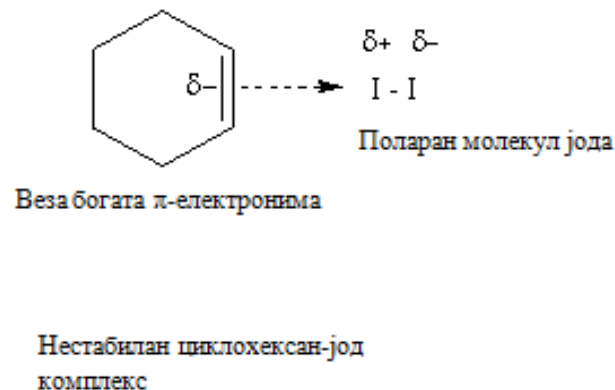
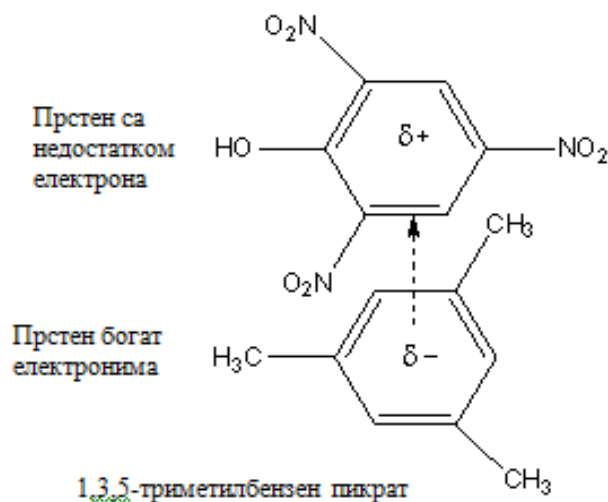
- Ковалентна веза је најјача веза која настаје између лиганда и рецептора и обично је иреверзибилна. Међутим, она ретко настаје између лека и рецептора; изузетак представља примена цитостатика и инхибиција одређених ензима.
- Јонске и електростатичке интеракције представљају важан облик везивања између лиганда и рецептора, ако имамо у виду чињеницу да су многе функционалне групе рецептора у јонизованом облику при физиолошкој pH вредности. Јонске интеракције су најчешће реверзибилног типа.
- Електростатичка привлачења у виду јон-дипол привлачних сила, дипол-дипол интеракција и водоничне везе, обично граде слабије везе у односу на јонске. Ипак, оне су значајне јер често настају између лека и рецептора.

Схематски приказ најчешћих везивних интеракција између лека и рецептора



Везивне интеракције

- Комплекси трансфер шарже се могу образовати када се електрон-донорска група налази у близини електрон-акцепторске групе.
- Донор може пренети део свог наелектрисања акцептору, а као резултат тога једна супстанца постаје парцијално позитивно наелектрисана у односу на другу, и гради се слаба електростатичка веза.
- Донорске групе су најчешће оне које су богате π -електронима и оне које имају слободне електронске парове.



Везивне интеракције

- Хидрофобне интеракције представљају веома слабе везивне интеракције које настају када су неполарни делови молекула груписани због слабе растворљивости у води.
- Успостављање хидрофобних интеракција доводи до пада енергије система и добијања стабилније структуре.

Класификација рецептора

- Рецептори се на основу своје функције групишу у четири суперфамилије рецептора.
- Подврсте рецептора унутар једне суперфамилије имају исту општу структуру и механизам деловања.
- Међутим, поједини чланови суперфамилије могу имати разлике у аминокиселинској секвенци одређеног региона а тиме и у величини својих интраћелијских и екстраћелијских домена.

Дизајн лекова агониста - почетни корак

- Агонисти врло често имају структуре које су сличне ендогеним лигандима.
- Почетни корак у дизајну нових агониста је употреба структуре ендогеног лиганда или делова структуре тог лиганда (фармакофоре) који интерагују са рецептором.
- Информације о структури ендогеног лиганда добијају се из студије његовог везивања за рецептор коришћењем рендтген кристалографије, нуклеарне магнетне резонанце или технике компјутеризованог молекулског моделовања.

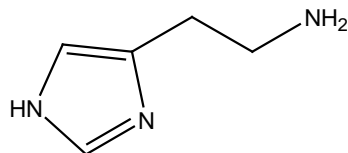
Агонисти - сличност са ендогеним лигандима

Рецептор:

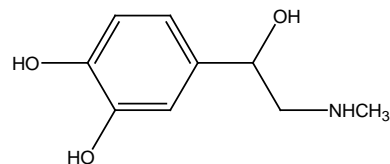
Хистамински

β -адренергички

Ендогени
лиганд:

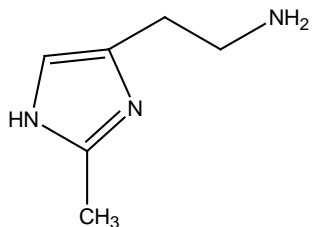


Хистамин

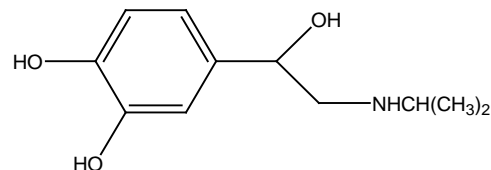


Адреналин

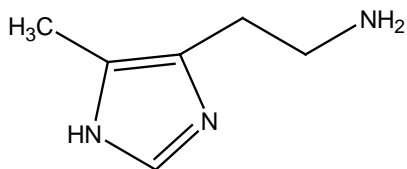
Агонисти:



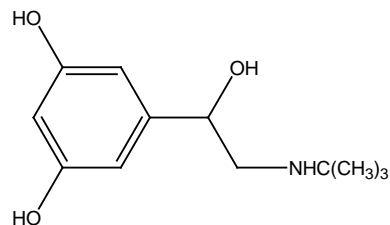
2-метилхистамин



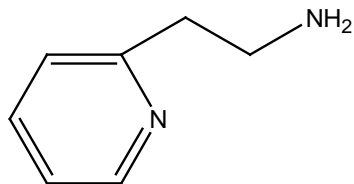
Изопреналин



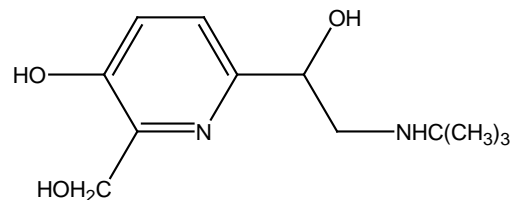
4-метилхистамин



Тербуталин



2-(2-пиридил)етиламин



Пирбутерол

Приступ у дизајну лекова агониста

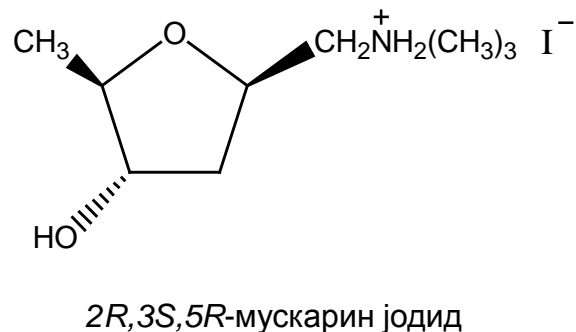
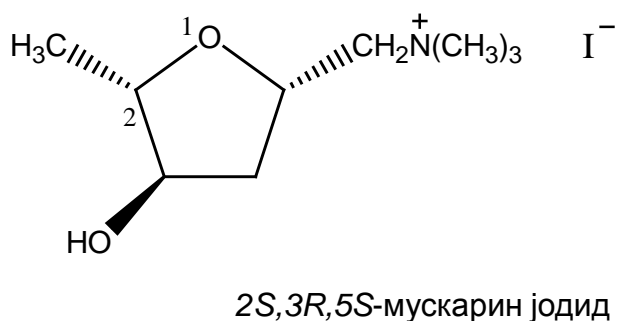
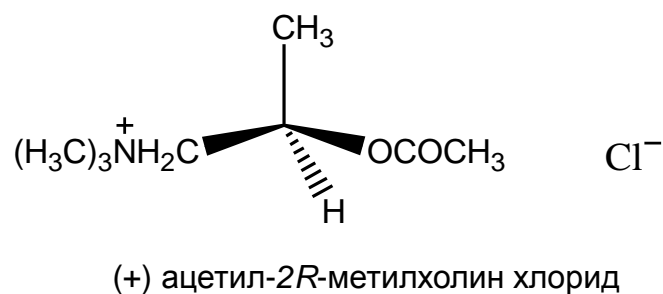
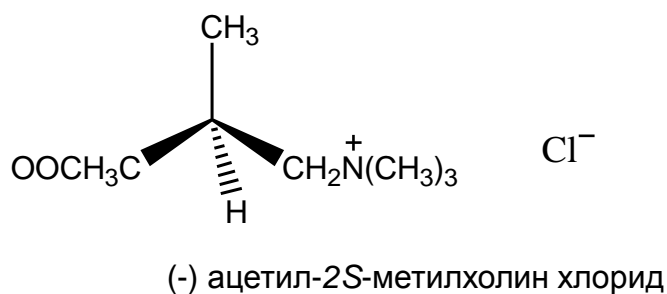
- Најчешћи приступ у дизајну нових лекова јесте спровођење *SAR* студије употребом серије једињења са структурама сличним ендогеним лигандима или њихових фармакофора.
- Сматра се да ће нови агониста бити ефикасан уколико његова структура садржи исте везивне групе као и ендогени лиганд.
- Функционалне групе које учествују у везивању ендогеног лиганда за рецептор одговорне су за контролу везивања за рецептор али и за ослобађање лиганда са рецептора након што рецептор прими сигналну поруку.

Приступ у дизајну лекова агониста

- Другим речима, везивне групе контролишу колико дуго ће лиганд бити везан за рецептор.
- Природа везивних група није једини структурни фактор који утиче на активност агонисте.
- Лек мора такође имати и одговарајућу величину и облик да би се везао за рецептор и активирао га.
- Конформација потенцијалног агонисте утиче на његов облик и треба је такође размотрити.

Дизајн лекова агониста

- На пример, дејство холинергичког агонисте (-) ацетил-2*S*-метилхолин хлорида на танко црево заморца је око 24 пута веће у односу на његов *R*(+) аналог, док (-) 2*S*,3*R*,5*S*-мускарин јодид има око 400 пута већу активност од (+)2*R*,3*S*,5*R*-мускарин јодида.



Дизајн лекова антагониста - почетни корак

- Антагонисти инактивирају рецепторе и на тај начин смањују дејство ендогеног лиганда.
- Могу бити компетитивни и некомпетитивни, у зависности од врсте везивања за рецептор.
- Структуре антагониста обично имају веома мало сличности са ендогеним лигандима.
- Због тога се у дизајну нових антагониста као почетни корак не може узети структура ендогеног лиганда, већ би идеално било узети структуру рецептора.

Дизајн лекова антагониста - почетни корак

- Међутим, често је веома тешко идентификовати структуру рецептора и његове стереохемијске особине, па се из тог разлога углавном користе структуре и стереохемијске особине ендогеног лиганда или било ког познатог агонисте или антагонисте за тај рецептор.
- С обзиром да антагонисти имају јачи афинитет за рецептор у односу на ендогене лиганде, везивне групе које су одабране за нови молекул лека су често групе које граде јаче везе са рецептором.

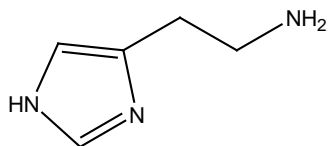
Дизајн лекова антагониста

- Као и код дизајна агониста, тако и приликом дизајнирања новог антагонисте треба размотрити величину, облик молекула и конформацију тог лека и његовог везивног места, јер сви поменути параметри имају значајан утицај на активност самог лека.
- Молекулско моделовање може бити од користи у дизајну новог антагонисте уколико су доступне детаљне информације о структури везивног домена рецептора.

Антагонисти - сличност са ендогеним лигандима

Рецептор: α -адренергички

Ендогени
лиганд:

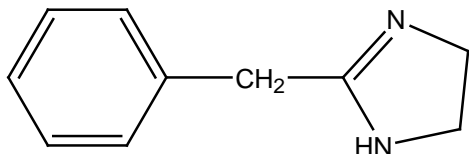


Адреналин

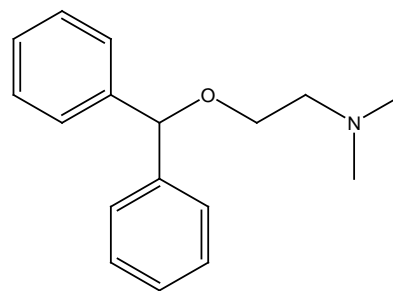
H_1 -хистамински



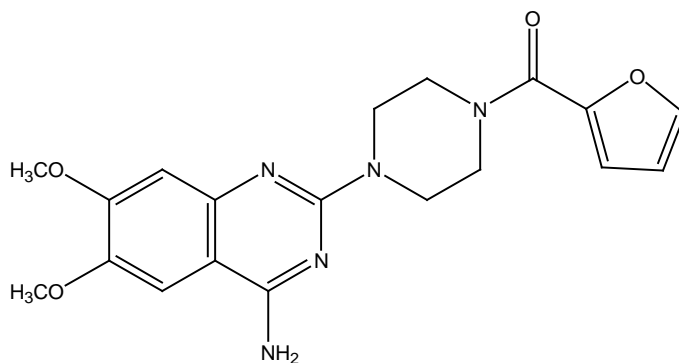
Антагонисти:



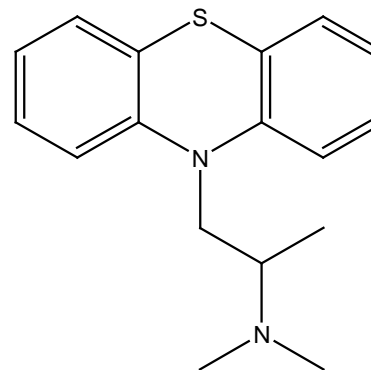
Толазолин



Дифенхидрамин



Празосин



Прометазин