

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДМЕСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Увод у медицинску хемију

Прва недеља наставе

Увод

Основни циљ медицинске хемије је дизајн (откриће) нових једињења (потенцијалних лекова) за терапијску примену.

Откриће новог лека подразумева:

- дизајн и синтезу лекова
- развој метода и процедура за тестирање деловања лека
- истраживања везана за биолошку и хемијску природу обољења која би се лечила потенцијалним леком
- укључивање специјалиста из различитих области (биологија, биохемија, фармакологија, математика, информатика и медицина)

Историјат

- Још у древним временима човек је користио природне производе у медицинске сврхе. Ови производи животињског, биљног и минералног порекла могу бити јако ефикасни, а неки од њих и врло токсични.
- Први писани подаци о овим лековима су постали доступни широј јавности тек у *XV* веку, што је брзим довело до употребе, али и злоупотребе лекова.
- Захваљујући унапређењу комуникације између медицинског особља током *XVIII* и *XIX* века из примене се искључују недовољно ефикасни или сувише токсични препарати, што је уједно водило и рационалнијој употреби лекова, а касније и развоју нових лекова.

Лекови

- Лекови се дефинишу као хемијске супстанце које се користе да превенирају или лече болести код људи, животиња и биљака. Лекови делују тако што интерагују са биолошким процесима при чему остварују активност, тј. фармаколошки ефекат на организам (нпр. аналгетици).
- Поред корисних ефеката, већина лекова има и штетне биолошке ефекте. Непожељна дејства лекова се означавају као нежељена дејства лекова (нпр. ацетилсалицилна киселина, која се најчешће узима да ублажи главобољу, може да изазове гастричну иритацију или крварење).
- Прекомерна употреба неког лека (нпр. антибиотика) може довести до развоја резистенције на тај лек. Резистенција се јавља када лек више не може ефикасно да контролише медицинско стање, тј. болест.

Развој нових лекова

- Континуиран развој нових лекова је неопходан :
 - ради превазилажења резистенције која се јавља на постојеће лекове;
 - за ефикасније лечење постојећих болести;
 - за лечење нових болести и
 - за постизање безбедности (смањење или спречавање нежељених дејстава).
- Почетак развоја нових лекова зависио је од природних производа изолованих из биљног и животињског материјала, међутим како су знања расла велики број фармаколошки активних једињења је постајао полазна основа за развој нових лекова.

Развој нових лекова

- Једињење које представља полазну основу за синтезу нових лекова се означава као полазно једињење, док се лекови развијени на основу тог једињења називају аналоги.
- Задаци фармацеута и/или медицинског хемичара су развој:
 - нових полазних једињења која имају специфичне медицинске карактеристике
 - ефикаснијих и безбеднијих аналога већ постојећих лекова
- За стварање одговарајућег једињења најчешће је неопходна синтеза и тестирање стотине једињења. Установљено је да ће од 10 000 синтетисаних једињења само једно бити погодно за медицинску употребу.

Рационални дизајн лекова

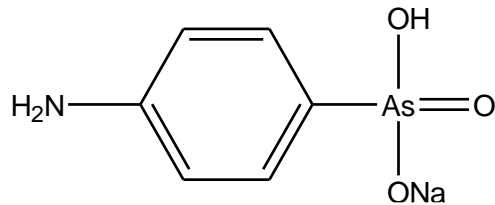
- *Paul Ehrlich* је почетком 20. века уочио да за потенцијални лек је неопходно испитати његову ефикасност и токсичност. Како би упоредио ефикасност различитих једињења он је њихову селективност изражавао у виду *хемотерапијског индекса*.

$$\text{хемотерапијски индекс} = \frac{\text{минимална терапијска доза}}{\text{максимална подношљива доза}}$$

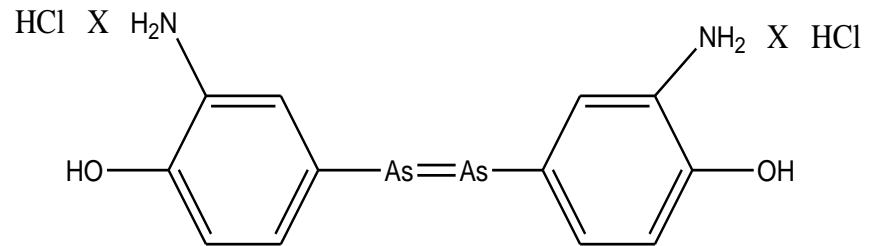
- Одређивањем и прављењем систематичних листа хемотерапијског индекса за 600 једињења *Ehrlich* и *Hata* су 1909. године успели да открију антипротозоик арсфенамин.

Рационални дизајн лекова

- Арсфенамин је веома токсичан али безбеднији од атоксила који се тада користио. Он се користио до средине четрдесетих година двадесетог века када га је заменио пеницилин.



атоксил



арсфенамин

Терапијски индекс

- Данас, *Ehrlich*-ов хемотерапијски индекс је измењен тако да укључује варијабилност индивидуа и назван је *терапијским индексом*. Терапијски индекс се изражава као однос LD_{50} и ED_{50} .

$$\text{терапијски индекс} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

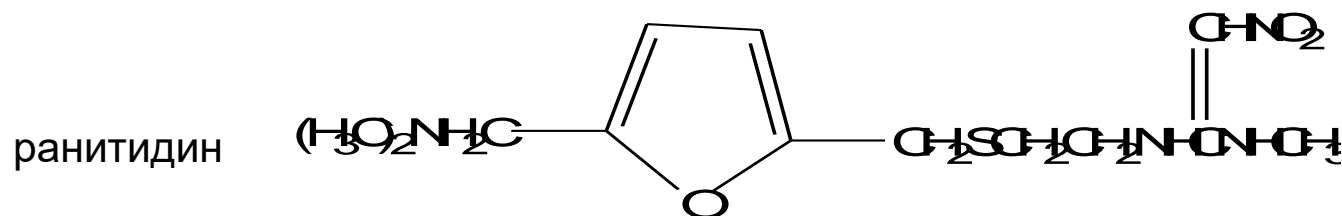
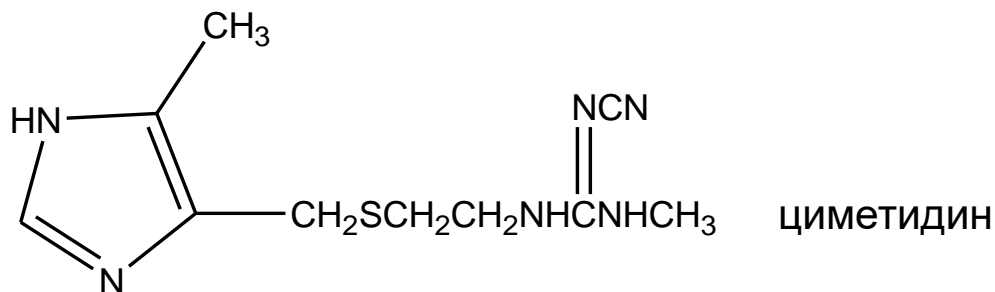
- LD_{50} - средња летална доза (доза која ће довести до леталног исхода код 50% тестираних експерименталних животиња)
- ED_{50} – средња ефективна доза (доза која ће довести до ефикасног терапијског одговора код 50% тестираних експерименталних животиња).
- У теорији, што је терапијски индекс лека већи то значи да лек има шири дозни опсег у којем је безбедан, док се у пракси вредности индекса једино могу користити као водичи.

SAR и QSAR

- Термин *SAR* (однос структуре и активности) се данас користи да опише *Ehrlich*-ов приступ у дизајну лекова, овај приступ подразумева тестирање активности серије структурно сличних једињења.
- Шездесетих година прошлог века *Hansch* и *Fujita* су развили метод којим се одређује квантитативни однос између хемијске структуре и биолошке активности лека, овај метод успешно уклапа квантитативна мерења у *SAR* и назива се *QSAR* (квантитативни однос структуре и активности).
- *SAR* и *QSAR* представљају врло битне делове темеља медицинске хемије.

SAR и QSAR

- Прва од најуспешнијих употреба овог приступа била је за синтезу антиулцерозних лекова, циметидина и ранитидина, седамдесетих година прошлог века.



SAR и QSAR

- SAR и QSAR студије се ослањају на добар одабир почетне основе у истраживању. Некада су и случајна открића имала игра значајну улогу у одабиру почетне основе. Међутим, захваљујући модерним техникама, као што су софтверско моделовање и комбинаторна хемија, које су развијене у периоду од 70-их до 90-их година прошлог века, смањен је број случајних открића.
- Софтверско моделовање је смањило потребу да се синтетише сваки аналог полазног једињења. Такође се често користи да потврди информације добијене из других извора.

Алтрениативни приступ дизајну лекова

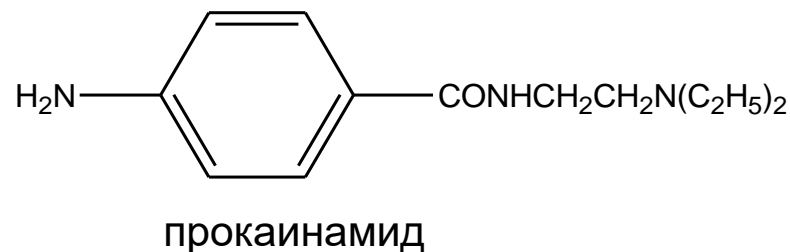
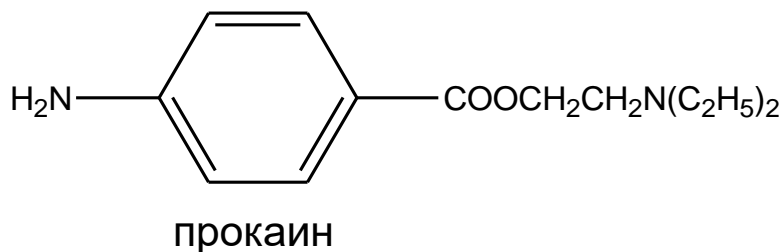
- 1905. године *John Langley* је предложио алтрениативни приступ дизајну лекова. Концепт се заснивао на такозваним рецептивним супстанцама у организму на које могу деловати стимулирајућа једињења која могу изазвати биолошки одговор или нестимулирајућа једињења која могу превенирати биолошки одговор.
- Лиганд је хемијско једињење које се везује за неки протеински ефектор и доводи до низа биохемијских догађаја који индукују биолошке или фармаколошке ефекте.
- Део структуре лиганда који се везује за рецептор назива се фармакофора.

Утицај структурних промена на активност лека

- Током 20. века проширена су знања о лековима, која су омогућила стварање јасне слике о дистрибуцији лека у организму, транспорту кроз ћелијске мембране, начину деловања и метаболизма лекова.
- То је омогућило медицинским хемичарима да уводе нове групе у молекулску структуру лека које утичу на апсорпцију, стабилност у биосистемима, дистрибуцију, метаболизам и излучивање (нпр. увођење сулфонске групе у структуру молекула лека ће повећати његову растворљивост у води. Ово може побољшати његову апсорпцију и/или степен излучивања из организма).

Утицај структурних промена на активност лека

- Због комплексног састава организма увек постоји одређен степен непоузданости у предвиђању ефеката након структурних промена у молекулу лека. Промене постојећих група или увођење нових група може променити природу активности једињења. Због тога су увек неопходна детаљна тестирања како би се утврдиле последице услед модификације структуре.
- Заменом естарске групе амидном групом у прокаину добијен је прокаинамид, при чему је од анестетика добијен антиаритмик.

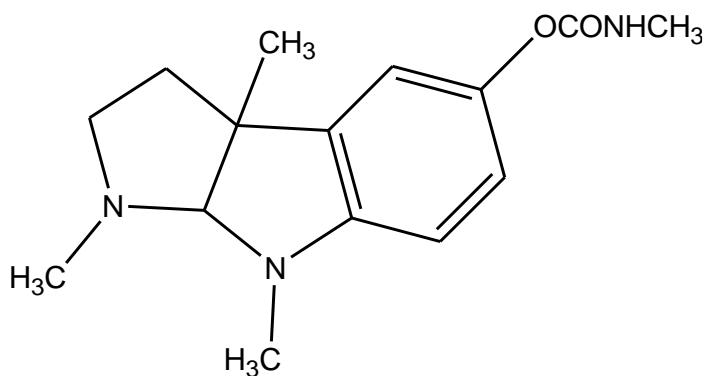


Утицај структурних промена на активност лека

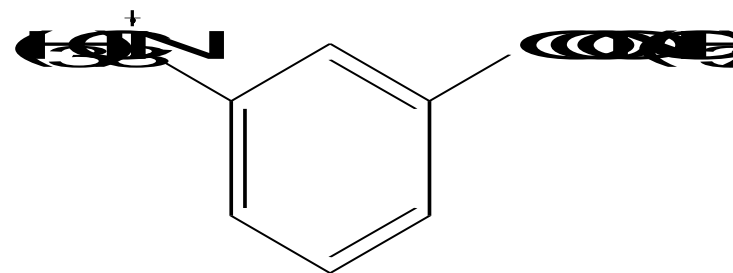
- Увођење или уклањање наелектрисаних група или група које могу да стварају јоне такође може утицати на активност лека. То је због тога што лек да би остварио своје дејство мора да прође кроз неполарну липидну мембрану. Како поларност лека расте тако опада његова могућност да прође кроз мембране.
- Нпр. кватернарне амонијумове соли које су наелектрисане, могу се користити уместо амина како би се смањио пролазак лека кроз биомембране.

Утицај структурних промена на активност лека

- Структура инхибитора ацетилхолинестеразе неостигмина је развијена из физостигмина. Неостигмин садржи кватернарну амонијумову групу, која спречава пролазак кроз крвно-моздану баријеру, што спречава нежељене ефекте на ЦНС.



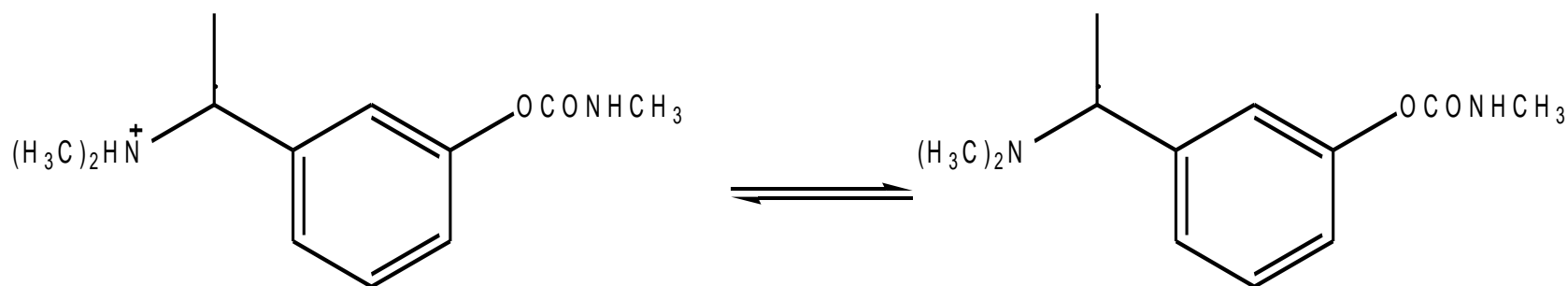
физостигмин



НЕОСТИГМИН

Утицај структурних промена на активност лека

- Миотин, аналог неостигмина, може да формира слободну базу, захваљујући којој може да прође кроз липидне мембране и да изазове нежељена дејства на нивоу ЦНС-а.



Ресурси за откриће нових лекова

- За откриће новог лека неопходно је добро осмишљено истраживање. На почетку су се за добијање лекова користили природни ресурси, као што су животиње, биљке и микроорганизми. Море као ресурс за добијање лекова је почело да се користи тек средином XX века. Природни ресурси су и данас значајни, иако се већина лекова синтетише у лабораторијама.
- Модерна истраживања за откриће новог лека из природног извора подразумевају биолошка тестирања (биоесеји и *screening* програми) потенцијалног са циљем да се утврди његова фармаколошка активност и потенцијал.
- Ови *screening* програми могу бити насумични или фокусирани.

Ресурси за откриће нових лекова

1. Насумични *screening* програми - сва доступна једињења и супстанце се тестирају без обзира на њихову структуру (нпр. насумичним тестирањем тла откривени су стрептомицин и тетрациклински антибиотици). Овакав вид насумичних *screening* програма је и данас у употреби али у доста мањој мери, више се користе фокусирани *screening* програми.
2. Фокусирани *screening* програми - тестирају се једињења са одређеним, специфичним типом структуре.
 - Када се путем *screening* програма идентификује супстанца са фармаколошким ефектом од интереса, једињење одговорно за ову активност се изолује и користи као полазно једињење за синтезу. Добијени аналози се могу поново користити у *screening* тестовима. Селективни *screening* и синтеза аналога се могу понављати све док се не изведе једињење (потенцијални лек) са жељеним фармаколошким профилем које ће се даље испитивати у *in vitro* и *in vivo* студијама.

Ресурси за откриће нових лекова - природни извори

Природни извори - представљају битан извор полазног једињења и нових лекова. Међутим, због велике разноврсности потенцијалних природних ресурса у свету, насумични *screening* тестови често могу да буду спори или без успеха. Из тог

разлога одабир локалних природних извора за *screening* тестове пружа много бољу базу за систематичнији приступ.

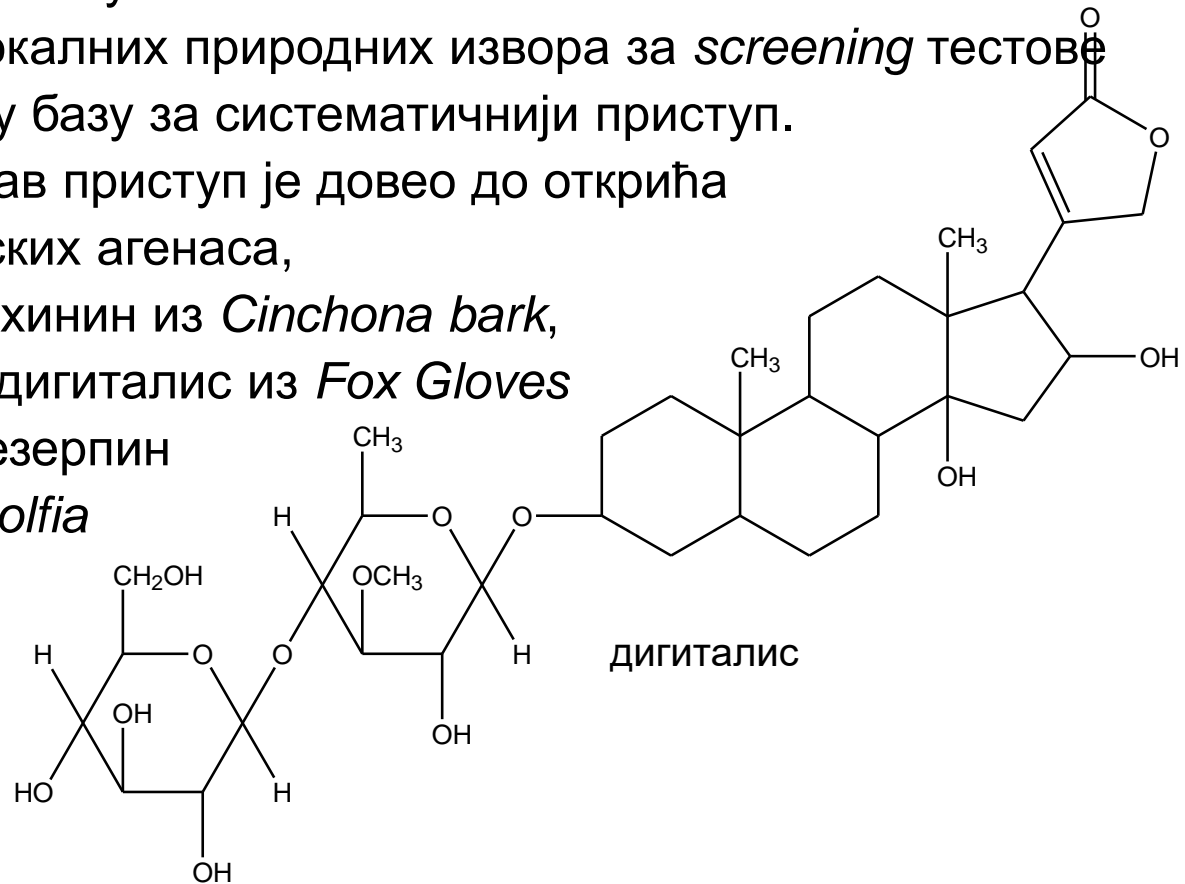
У прошлости овакав приступ је довео до открића значајних терапијских агенаса,

нпр. антималярик хинин из *Cinchona bark*,

кардиостимуланс дигиталис из *Fox Gloves*

и антидепресив резерпин

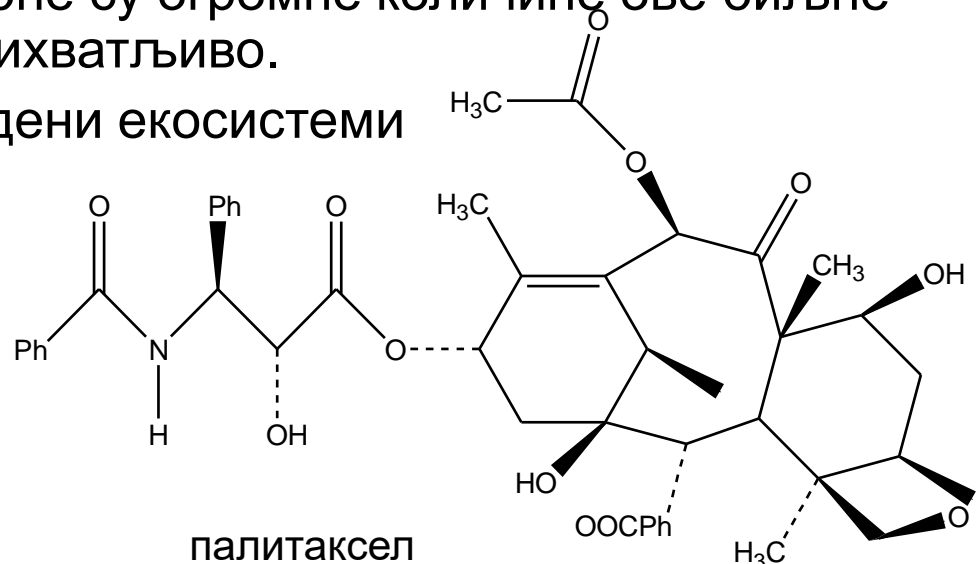
изолован из *Rauwolfia serpentina*.



Ресурси за откриће нових лекова - природни извори

- Након што истраживачи открију да испитивани материјал има активну супстанцу, проблем постаје екстракција, пречишћавање и одређивање фармаколошке активности. Када се биолошки извори користе за синтезу лекова, битно је водити рачуна и о екологији. Нпр. антитуморски агенс паклитаксел је првенствено изолован из коре пацифичке тисе. Да би се изоловала велика количина овог агенса потребне су огромне количине ове биљне врсте што је еколошки неприхватљиво.

Битно је да се копнени и водени екосистеми сачувају од изумирања јер постоји могућност да ће се користити за изоловање нових терапијских агенаса.



Ресурси за откриће нових лекова - синтеза нових лекова

- Најчешћи приступ за дизајн лека помоћу синтезе је да се крене од патологије стадијума болести и да се одреди тачка у којој би лечење било најефикасније.
- Овај приступ омогућава медицинском хемичару да изведе претпоставку структуре полазних (водећих) једињења. Даље, ова једињења се синтетишу да би се њихове фармаколошке активности испитале.
- Након ових испитивања издваја водеће једињење - једињење са одговарајућом фармаколошком активношћу.
- Водеће једињење служи као структурна основа за извођење структурних аналога који се испитују са циљем да се издвоји кандидат за клиничку примену.
- Овај приступ захтева интензиван лабораторијски рад без гаранција за успех.

Класификација лекова

- Лекови се могу класификовати, тј. груписати на основу:
 1. Фармаколошког ефекта
 2. Хемијске структуре
 3. Циљног система
 4. Места деловања

Класификација лекова - фармаколошки ефекат

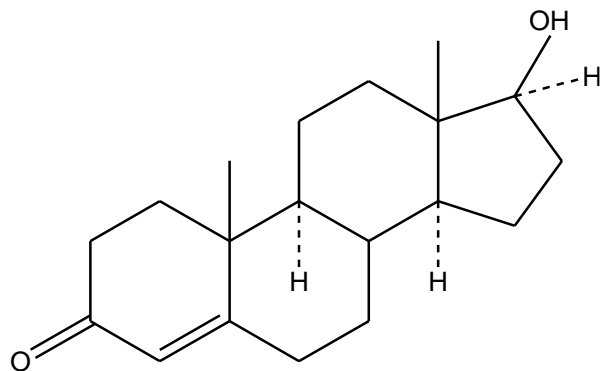
- Лекови могу бити груписани на основу биолошког ефекта који остварују, нпр. аналгетици, антипсихотици, антихипертензивни, антибиотици и сл.
- Овакав вид груписања лекова је користан када је потребно охарактерисати читаву групу лекова која се може користити код неког обољења. Међутим, треба напоменути да се оваквим груписањем добијају велике групе лекова, јер постоје различити приступи за лечење једног обољења. Постоје различити биолошки механизми преко којих лекови делују и остварују ефикасност.
- Већина лекова поседују вишеструка дејства тако да се могу сврстати у више група (нпр. седативи могу бити и антиконвулзиви). Погрешно би било лек класификовати само у једну групу уколико има више потенцијалних места деловања.

Класификација лекова - хемијска структура

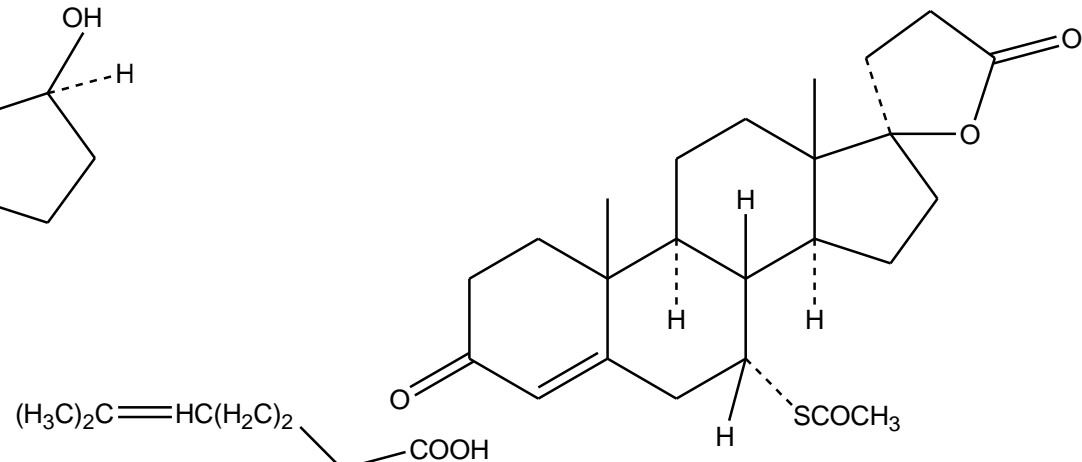
- Бројни лекови који имају сличан структурни „скелет“ се могу груписати заједно, нпр. пеницилини, барбитурати, опијати, стероиди, катехоламини и др.
- У неким случајевима (нпр. пеницилини) ово представља корисну класификацију јер сви имају и исту биолошку активност. Међутим, не морају сва једињења која припадају истој хемијској групи имати исту биолошку активност (нпр. барбитурати могу имати сличну хемијску структуру али другачији ефекат).
- Битно је напоменути да већина лекова делује на различита места у организму и да имају више фармаколошких дејстава.

Класификација лекова - хемијска структура

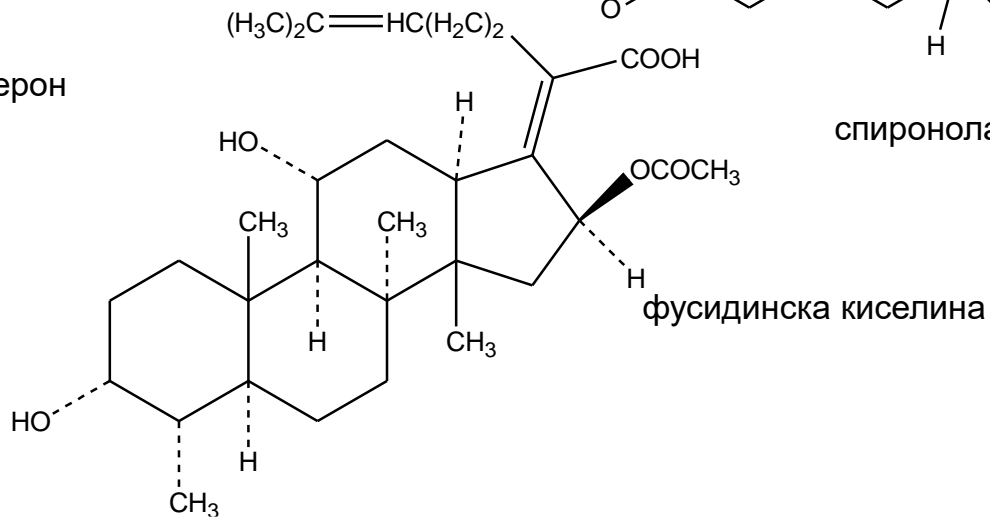
- Стероиди такође припадају истој хемијској групи, али имају различита дејства: хормон (тестостерон), диуретик (спиронолактон) и антибактеријски агенс (фусидинска киселина) - структуре.



тестостерон



спиронолактон



фусидинска киселина

Класификација лекова - на основу циљног система

- У оквиру ове поделе једињења се класификују на основу циљног система у организму - најчешће укључују неуротрансмитере (нпр.: антихистаминици, холинергици).
- Ова класификација је специфичнија у односу на класификацију на основу фармаколошког ефекта, јер је назначен систем са којим лекови интерагују.
- Међутим, сваки систем има више нивоа. На пример, систем хистамина подразумева његову биосинтезу, ослобађање, интеракције са рецепторима, разградњу тако да и антихистаминици могу деловати на било који од ових делова система. Зато се антихистаминици разликују у погледу структуре и механизма дејства.

Класификација лекова - на основу места деловања

- У оквиру ове групе лекови су подељени на основу ензима или рецептора са којим интерагују (нпр. антихолинестеразе, лекови који су инхибитори ензима ацетилхолинестеразе).
- Ова класификација је је специфична јер се на основу ње начин идентификује мета на коју лекови делују. У оквиру ове класификације лекови из исте групе су структурно најсличнији.
- Међутим, селективност и нежељена дејства лекова из исте групе не морају да буду иста.

Дејство лекова

- Поставља се питање како мали молекули, са понекад врло једноставном структуром могу деловати на тако комплексан систем као што је људски организам?
- Сагледавањем биохемијских процеса који се дешавају на нивоу организма, уочава се постојање бројних биохемијских реакција које омогућавају да беспрекорно функционише организма.
- Лекови делују тако што се укључују или мењају биохемијске реакције које се дешавају на нивоу организма и на тај начин постижу ефекат.

Где лекови делују?

- Друго питање које се намеће је на који начин лекови остварују специфично дејство.
- Одговор на ово питање лежи у месту у организму на које делују.
- Циљеви лекова на молекулском нивоу су:
 1. Липиди
 2. Протеини (гликопротеини)
 3. Нуклеинске киселине

Где лекови делују?

- Сходно томе да је ћелија основна јединица грађе сваког живог система логично је да и лекови делују на нивоу ћелија.
- Општа структура ћелије је добро позната, унутрашњост ћелије чини цитоплазма са ћелијским органелама (једро - као најважнија органела састављена од нуклеинских киселина) која је окружена фосфолипидним двослојем.
- Осим фосфолипида у састав мембране улази и велики број протеина. Протеини су локализовани:
 1. на површини ћелијске мембране,
 2. делом на ћелијску мембрану али и делом у ћелијској мембрани (налазе се на површини ћелије и у мембрани али немају своје делове у цитоплазми),
 3. у потпуности пролазе кроз ћелијску мембрану (имају своје делове и у цитоплазми и на површини ћелије) – трансмембрански протеини.