

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Г04 - Медицинска хемија и дизајн лекова 2

Дизајн лекова заснован на структури и приступу активног аналога

Проф. др Слободан Новокмет

Тринаеста недеља наставе

Зимски семестар школске 2016 / 2017. године

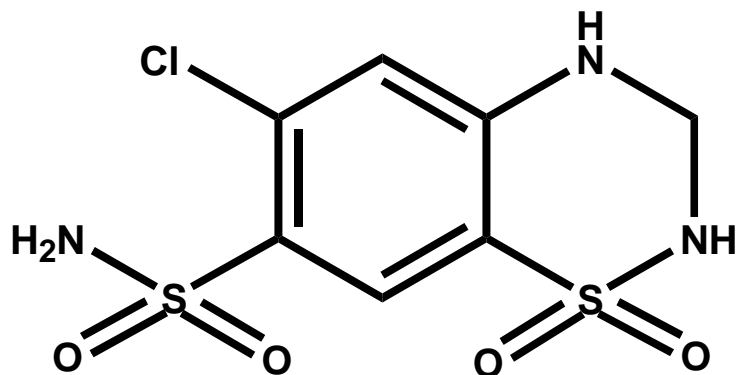
Дизајнирање нових лекова засновано на структури

- ▶ Почетна основа за откриће нових лекова представља познати ("стари") лек.
- ▶ Разлози (фармаколошки захтеви)
 - ⇒ Развој бољих дозних облика.
 - ⇒ Побољшање апсорпције.
 - ⇒ Повећање дужине деловања.
 - ⇒ Повећање јачине деловања.
 - ⇒ Смањен број дневних доза у терапији.
 - ⇒ Избегавање појаве нежељених дејстава.

Пионирски лекови

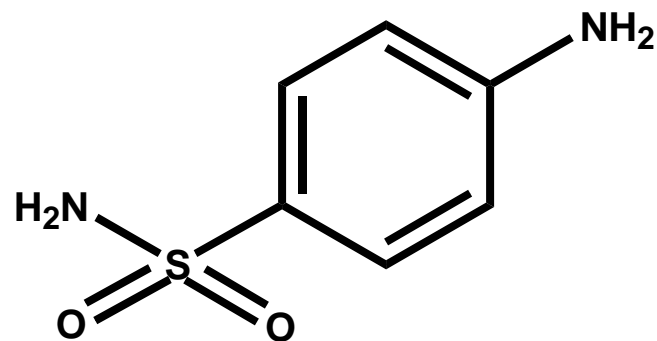
- ▶ "Пионирски" лек или "први из групе" лекова представља најважнији тип синтетичког лека.
 - ▶ Користи се за дизајнирање синтезе аналога постојећег лека.
 - ▶ Његов значај се огледа у поређењу његових нежељених дејстава са нежељеним дејствима постојећег лека који је у употреби.
- ⇒ Пример је откриће сулфонамидних диуретика, педесетих година двадесетог века, које је проистекло на основу уоченог ефекта да бактерицид, сулфанил-амид, повећава алкалност урина јер инхибира ензим - карбоанхидразу.

Вештачки (синтетички) лекови



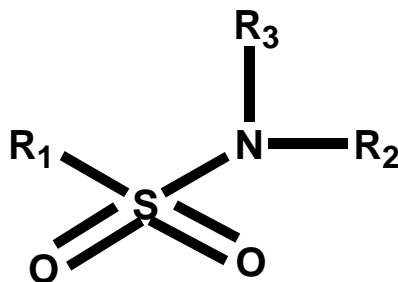
Хидрохлортиазид

Диуретик



Сулфаниламид

Бактерицид



Фармакофора тиазидних диуретика

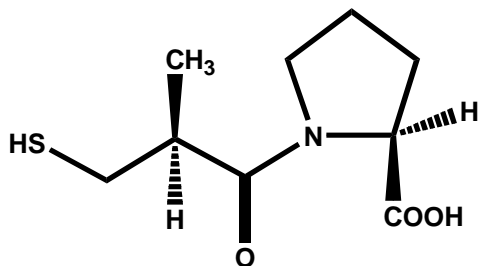
Вештачки (синтетички) лекови

- ⇒ Ово, као и друга открића нису била последица дизајнирања са циљем постизања њихове нове индикације већ су била случајна.
- ⇒ Захваљајући овим пионирским открићима започет је нов приступ у дизајнирању аналога лекова и побољшању њихових фармаколошких особина.

Физиолошки циљеви (мете)

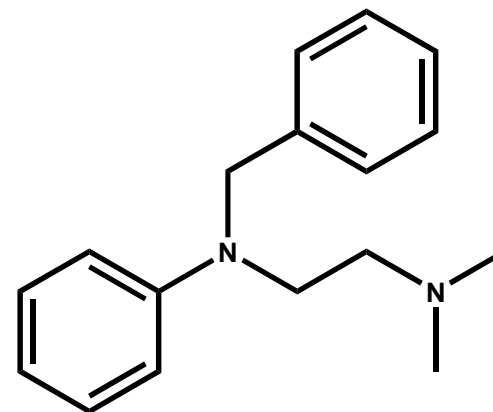
- ▶ Синтеза пионирског лека може да буде резултат дизајнирања заснованог на структури лиганда (нпр. са циљем инхибиције неког ензима или рецептора за биогени амин).
- ▶ Примери таквог приступа су синтеза првог:
 - *ACE*-инхибитора - каптоприла.
 - Антагонисте хистаминских H_1 -рецептора - фенбензамина.
 - Бета-блокатора - пронеталола.
 - Антагонисте хистаминских H_2 -рецептора - циметидина.

Пионирски лекови



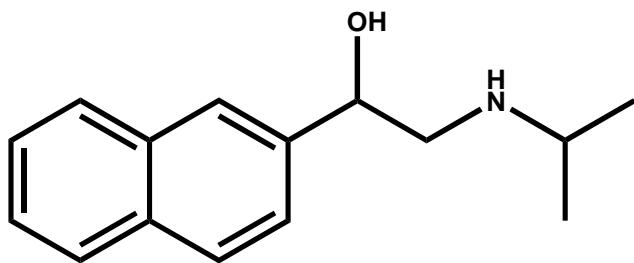
Каптоприл

ACE-инхибитор



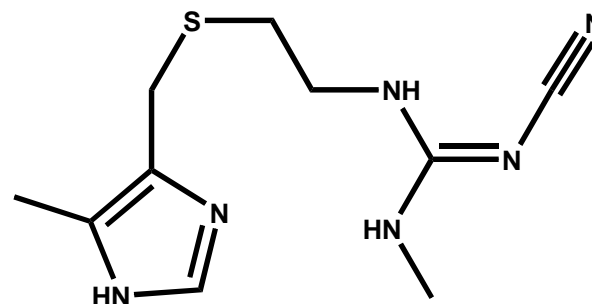
Фенбензамин

Хистамински H_1 -антагониста



Пронеталол

Неселективни бета-блокатор



Циметидин

Хистамински H_2 -антагониста

Физиолошки циљеви (мете)

- ▷ Бројни физиолошки циљеви (мете) се користе за одређивање и дефинисање дејства нових потенцијалних молекула лекова - **молекул сличан леку**.
- ▷ То се постиже захваљујући великом броју доступних података из области биохемије и биологије ћелија и могућности њиховог коришћења.

Физиолошки циљеви (мете)

▼ Недостаци

- Усклађивање дефинисаног физиолошког циља према целокупној физиологији организма (код експерименталних животиња).
 - Немогућност да ће се на основу циља одредити исход лечења болести.
 - Многи физиолошки циљеви немају специфичан секундарни гласник.
- Због наведених разлога приступа се Ха-Те-Ес-методи (*HTS* од енгл. - *High Throughput Screening*) и бази података која садржи хемијске информације о познатим лековима.

Дизајнирање лекова засновано на структури

- ⇒ Када су познате неопходне информације о молекулској структури физиолошког циља (мете) као што је кристална структура ензима која садржи прецизну геометрију активних места, онда се дизајнирање лека заснива на синтези молекула који се "уклапа" у тим активним местима.
- ⇒ То је идеалан случај и није чест.
- ⇒ У реалности говоримо о "дизајнирању лека заснованом на асистенцији познате структуре" нпр. откриће новог инхибитора ренина - алискирен.

Дизајнирање лекова засновано на структури

- !! Нова открића лекова представљају ризичан процес.
- !! Временски период је 10-20 година при чему не постоје гаранције да ће нов лек адекватно утицати на процес болести, бити безбедан и да неће изазивати нежељена дејства.

Дизајнирање лека засновано на структури аналога

- ⇒ Предност синтезе аналога неког познатог, постојећег, лека заснива се на чињеници да је предвиђен терапијски ефекат аналога **ПОЗНАТ**.
- ⇒ Због ове чињенице на тржишту се појављује велики број аналога у врло кратком временском периоду (2-3 године).
- ⇒ Сви аналози морају да прођу кроз фазе претклиничког испитивања у циљу дефинисања безбедности и клиничких студија у циљу доказивања њихове предности у терапији.

Дизајнирање лека засновано на аналогу

- ⇒ Синтеза аналога се усмерава у циљу њихове безбедне примене код широке популације пацијената без изазивања нежељених дејстава.
- ⇒ Свака примена новог аналога има историјски значај јер предтсваља подешавање одређене терапије.

Дефиниција аналога

"Лек чија је структура слична у односу на други лек али чије хемјске и биолошке особине могу бити потпуно различите"

IUPAC-ово тумачење за медицинску хемију

Директни аналози

- Под појмом аналог често се подразумева аналог лека који има сличне хемијске и/или фармаколошке особине са другим леком.
- Када аналози имају идентичну структуру онда се они називају директни аналози.
- Већина аналога има врло малу сличност у погледу структуре фармакофоре.
- У случајевима када је тешко препознати праву хемијску сличност за дизајнирање аналога примењује се метода односа структуре и деловања (*SAR* од енгл.- *Structure-Activity Relationship*).

Структурни и фармаколошки аналози

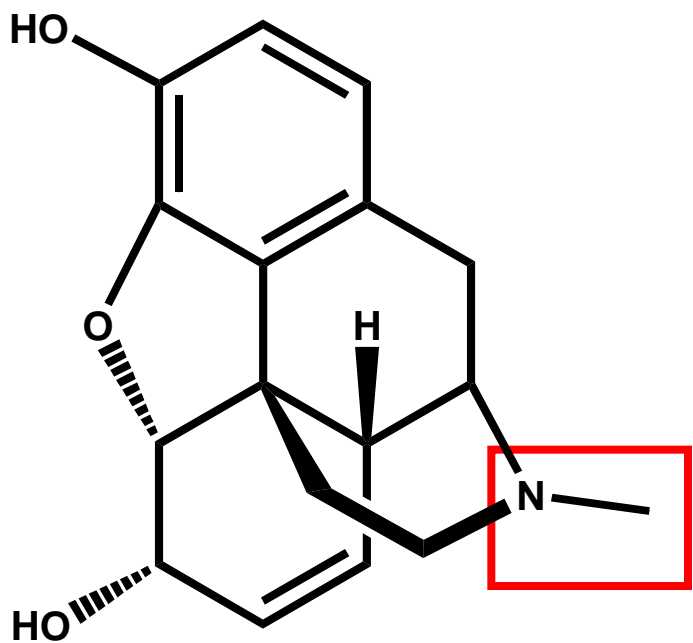
- У *SAR* методологији општа структура (фармакофора) пролази кроз серију поновљених испитивања односа структуре и деловања.
- Овом методом дефинише се општа структура (фармакофора) која се уклапа у различитим структурним и фармаколошким аналозима.

Структурни аналози

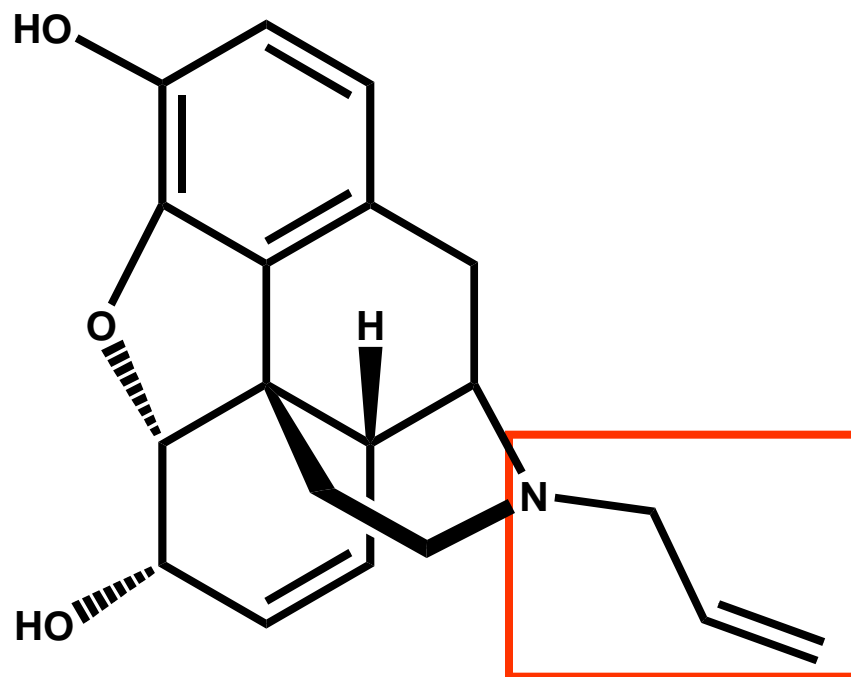
- ▷ Структурни аналози су молекули лекова који имају сличну хемијску структуру али различите фармаколошке особине.
- ▷ Они су најчешће добијени са намером да буду структурни и фармаколошки аналози али су неочекивано показали другачије фармаколошко дејство (активност).

Структурни аналози

- Пример: заменом метил-групе, алилном групом, у N-положају морфина добијен је антагониста морфина, N-алилнорморфин (налофин).



Морфин



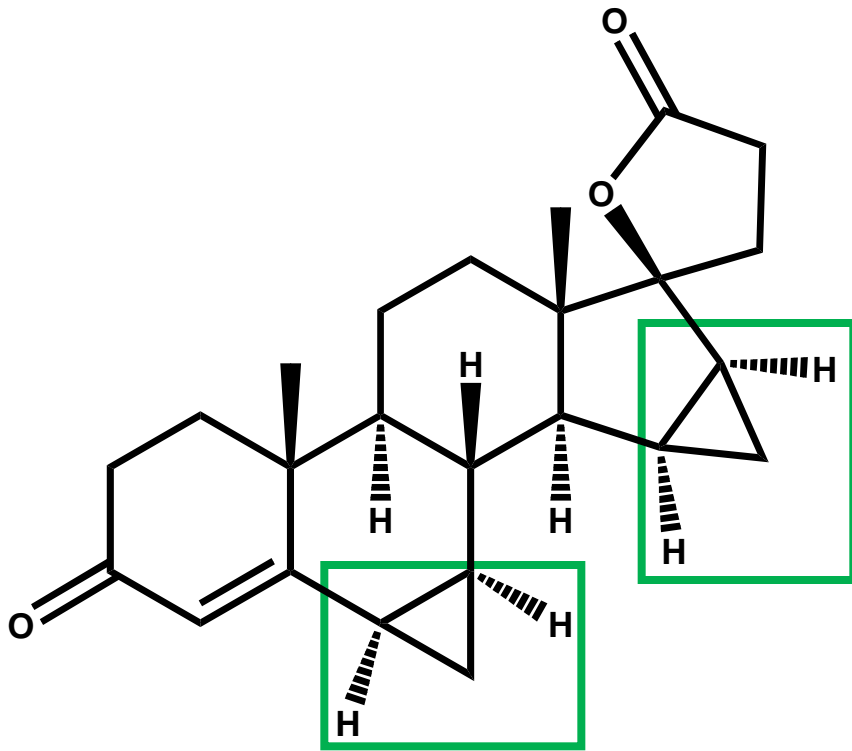
Налофин

Структурни аналози

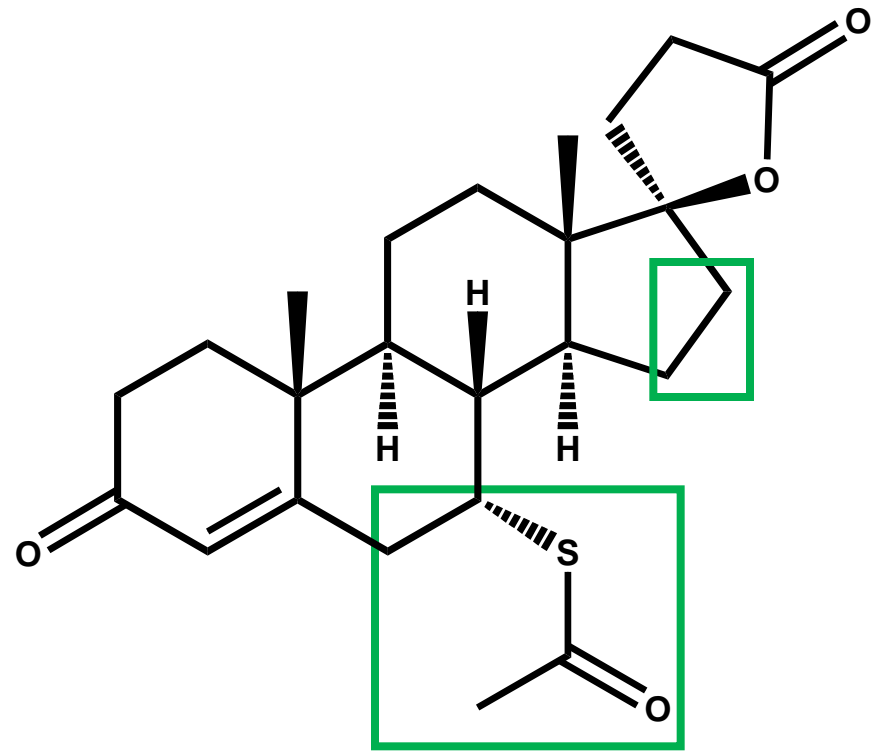
- !! Једноставна модификација (промена) структуре лека може да "из корена" промени његову биолошку активност уз истовремено очување дела првобитне активности.

Структурни аналози

- Пример: добијање дроспиренона (оралног контрацептивног средства) почевши од спиронолактона (диуретика).



Дроспиренон



Спиронолактон

Фармаколошки аналози

- ▶ Лекови који имају слична фармаколошка деловања без одређених, јасних, хемијских или структурних сличности.
- ▶ То значи да различите фармакофоре објашњавају исто фармаколошко деловање лекова који се разлукују по структури.
- ☑ Дизајнирање оваквих аналога се одвија помоћу скрининг метода или рачунара.
- ⇒ Дефиниција модела за фармакофору: *"Тродимензионални распоред атома (или група атома) одговорних за биолошку активност молекула лека."*

Дефиниција фармакофоре у дизајну лекова заснованом на приступу активног аналога

- Дефинише се тако да обједини већу групу (серију) активних молекула.
- Таквим дефинисањем се избегавају грешке приликом коришћења самог појма.
- Појам фармакофоре се у овом смислу користи за функционалне групе или типске структурне скелете (нпр., флавонови, фенотиазини, стероиди).
- Зато се уместо **фармакофоре** користи израз **фармакофорни елемент**.

Фармакофорни елемент

- ⇒ **Фармакофорни елемент(и)** су структурни делови молекула који су одговорни за индуковање биолошког одговора након интеракције са протеинском (биолошком) метом.
- ⇒ Не пружају информације о интензитету интеракције (потентности или јачини) нити о природи интеракције (нпр.: типа агониста-антагониста, супстрат-инхибитор).
- ⇒ То значи да се системском *3D* претрагом, која је заснована на познатим подацима фармакофорног елемента, могу одабрати молекули – **кандидати**, али не и подаци који се односе на њихов афинитет или природу њихове активности.

Идентификација фармакофоре

⇒ Пет рачунарских метода за извођење фармакофорних модела:

1. Мапирање активног места рецептора или самог рецептора приступом активног аналога;
2. Конформациона анализа и хеометријска метода;
3. Приступ дужинске геометрије;
4. Идентификација фармакофоре засноване на молекулском електростатичком потенцијалу;
5. *3D QSAR* методе.

Идентификација фармакофоре мапирањем рецептора

- Примењује се са циљем извођења важних стереоелектронских података о селективности и јачини дејства лиганата.
- То је компаративна студија односа структуре и дејства одговарајуће групе лиганда (молекула) и користи се када нису познати структурни подаци о протеинској мети - **приступ активног аналога.**

Приступ активног аналога

- Прикупљени фармаколошки подаци свих једињења укључених у студију указују на најчешћи механизам дејства везивног места протеинског ефектора.
- Ова процена није увек тачна јер се ради о различитим хемијским једињењима.
- "Лиганд-протеин" интеракције су сложене природе и подразумевају конформационе промене у структури.
- Машинско (компјутерско) извођење фармакофоре је модел који треба да се потврди експериментално - основни недостатак методе.

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога - принцип методе

- I. Одређивање тренажне групе молекула *SAR*-методом.
 - ⇒ Одређивање функционалних група које учествују у препознавању приликом грађења комплекса "лиганд-протеин".
- II. Провера хипотезе са функционалним групама различитих конгенеричких серија (фармакофора) или са претпостављеним везивним местима дате протеинске мете (протеинског модела).

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога - принцип методе

- Провера хипотезе се врши одређивањем да ли постоји једна или више геометријских позиција функционалних група или везивних места а које су најшешће за дату тренажну групу (серију) молекула.
- Добијена геометријска претпоставка постаје "кандидат" за фармакофору или модел места везивања у протеинској мети.
- Добијени модел се консолидује електростатичким прорачунима и успостављају се површине електростатичког потенцијала.

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога - методологија

- I. Одабир одговарајуће групе једињења - тренажна група
- II. Одређивање структуре сваког молекула (једињења) и постепено подешавање оптималне геометрије
- III. Суперпозиционирање молекула, што води до моделовања фармакофоре
- IV. Побољшање и експлоатација модела фармакофоре.

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога

Одабир одговарајуће групе једињења - тренажна група

- Одабир и проучавање групе једињења који су активни за дати рецептор.
- Испитивање њихових инактивних аналога.

Генерисање молекулске структуре (конструкција молекула)

- Једноставно одређивање могуће је методом преклапања са фармакофорским делом молекула, употребом крутих система за одређивање флексибилних аналога.
- Проучавање постојећих конформација се обавља системском анализом.

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога

Суперпозиционирање молекула

- Ручним или аутоматским подешавањем ротације и транслације крутог тела.
- Флексибилним подешавање минимизацијом стерне енергије.
- Подешавањем молекулског поља "*MEP*" методом (од енгл.- *Molecular Electronic Potentials*).

Побољшање и експлоатација модела фармакофоре

- Употребом суперподешених конформера дефинишу се одговарајуће *van der Waals*-ове површине датог молекула.
- Генерисање запремине простора или зоне приступачне за све лиганде.
- Одређивање биолошких ефекта индуковани лигандима, поређењем две различите мапе при чему се прорачунава зона која није приступачна за агонисте већ за анатагонисте.

Идентификација фармакофоре употребом приступа активног аналога

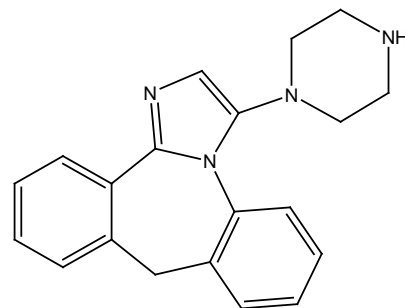
Побољшање и експлоатација модела фармакофоре

- На исти начин се дефинише и активност тј. неактивност ензимских инхибитора.
- Модел мора да буде погодан за све испитиване лиганде као и да се сви лиганди везују за исто везивно место.
- Модел се доказује кроз синтезу и / или претрагу базе података о другим молекулима који могу да се уклопе у претпостављену фармакофору.

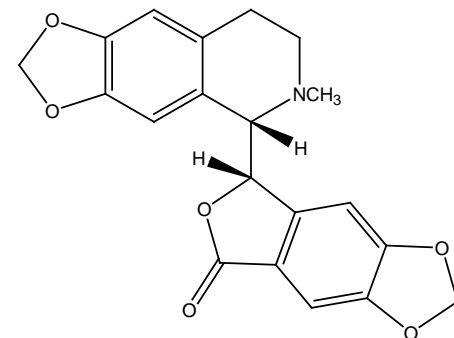
Примена (пример)

- Фармакофоре претпостављене за непептидне трансмитере као што су катехол амини и сертонин су у супротности једни према другима.
- Катјонска места су лоцирана 5 ангстрема од ароматичног прстена или sp^2 -хибридизованог хетероатома.
- Модели су дати на основу билошки реалног неуротрансмитера.
- Већина је арилетиламинског типа као резултат декарбоксилације ароматичних аминокиселина.

⇒ Антагонисти GABA_A-рецептора (питразепин и бицукулин) садрже структурне елементе који мимикују (опонашају) GABA-неуротрансмитер и нису уочљиви на први поглед.



питразепин



бицукулин