

Farmakodinamik Faz

HEDEF-EFEKTÖR ETKİLEŞMELERİ

- **Farmakolojik Etkiler**
- **Terapötik Etkiler**
- **Toksik Etkiler**

Efektör:

Organizmadaki doğal endojen maddeler.

Ör: Ligantlar.

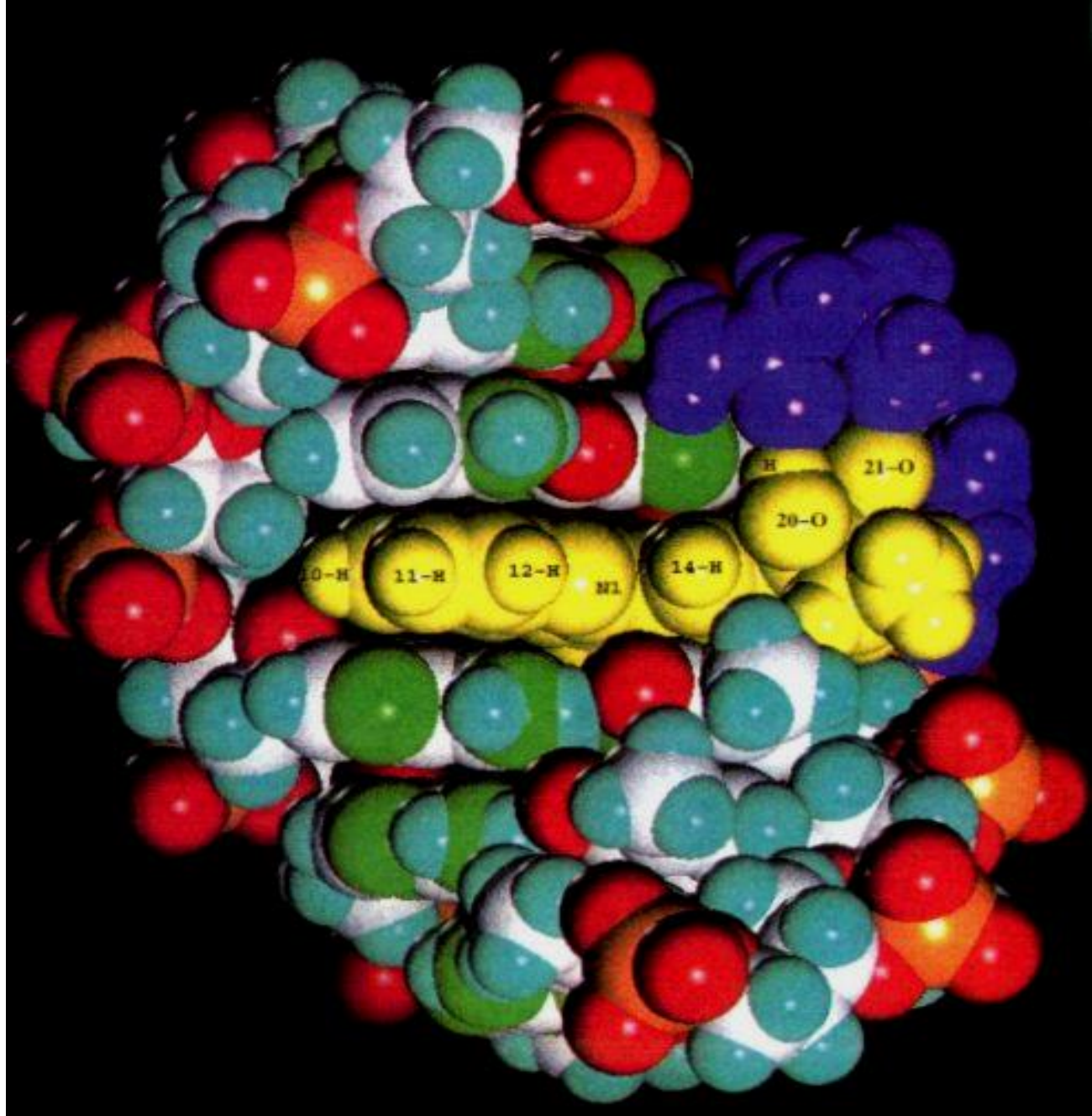
İlaç Etken Maddeleri

Hedef:

Organizmada ligantların etki yaparak yanıt oluşturulan biyopolimerler, makromoleküller.

Yapı-etki ilişkilerinin (SAR) rasyonel tanımlanması, efektör-hedef veya ligant-reseptör etkileşmelerinin incelenmeğe başlanması ile başlamıştır.

Anahtar- Kilit Örneği



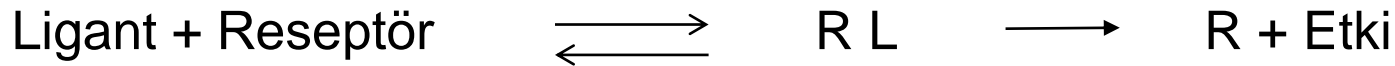
EFEKTÖR:

Hedefin etkili yüzeyini işgal eden, hedefi olumlu ya da olumsuz etkileyen doğal endojen maddeler veya ilaçlar.

RESEPTÖR

*****Hücre membran yüzeyinde, sitoplazma ve/veya çekirdeğinde yer alan ve bir seri olay sonucu belirli bir biyolojik yanıt oluşturabilen proteinler olarak tanımlanmaktadır.**

Bir çok kaynakta reseptör terimi, organizmada efektörlere afinite gösteren ve efektörlerle etkileşerek biyolojik yanıt oluşturabilen yapılar olarak da kullanılmaktadır.



Hedeflerin yapılarının aydınlatılması:

- **X-ışınları kristalografi çalışmaları ile reseptörlerin,**
- **NMR verileri ile enzim-substrat etkileşmelerinin,**
- **Rekombinant DNA teknolojisi ve klonlama çalışmaları, reseptör ve enzimlerin primer yapıları aydınlatılır.**

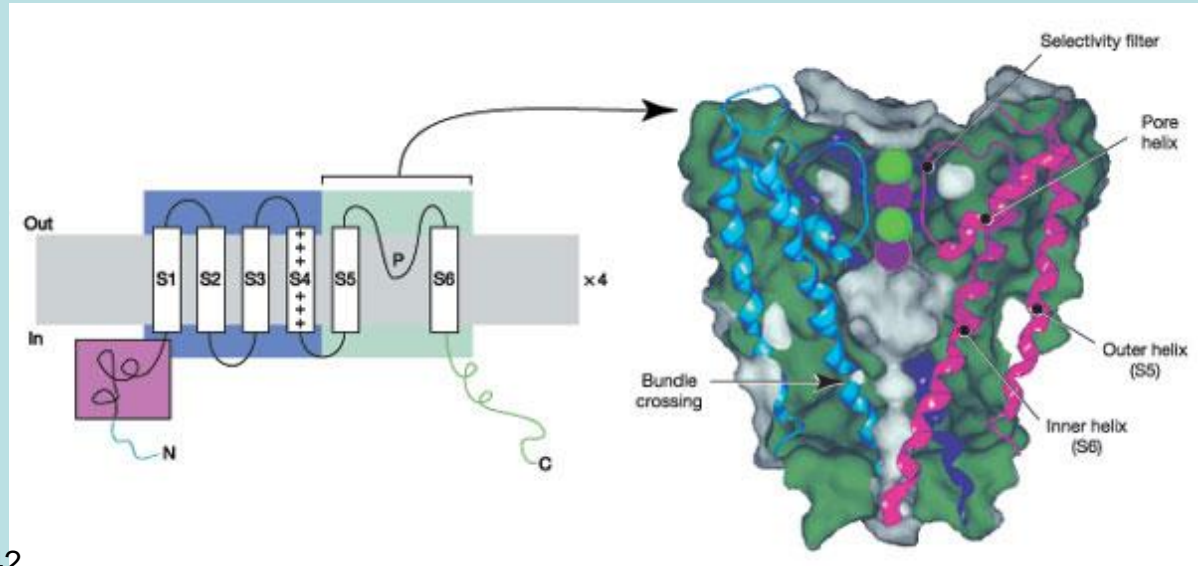
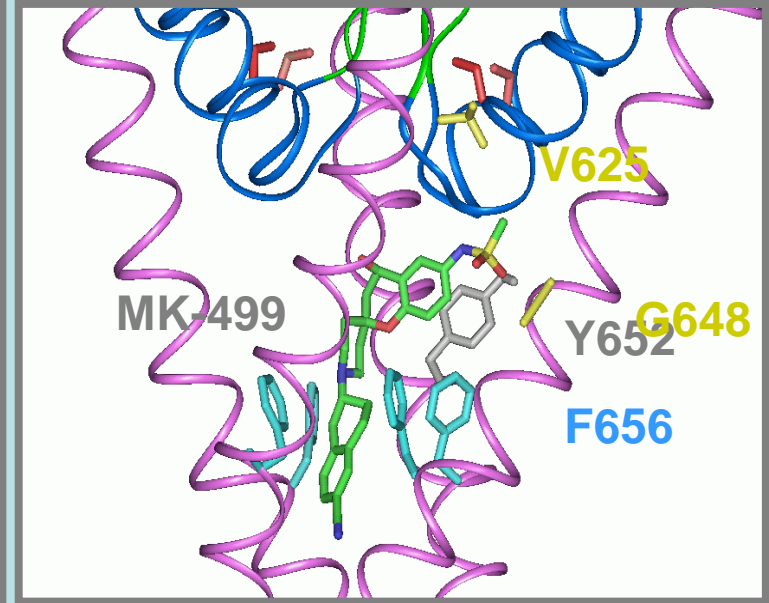
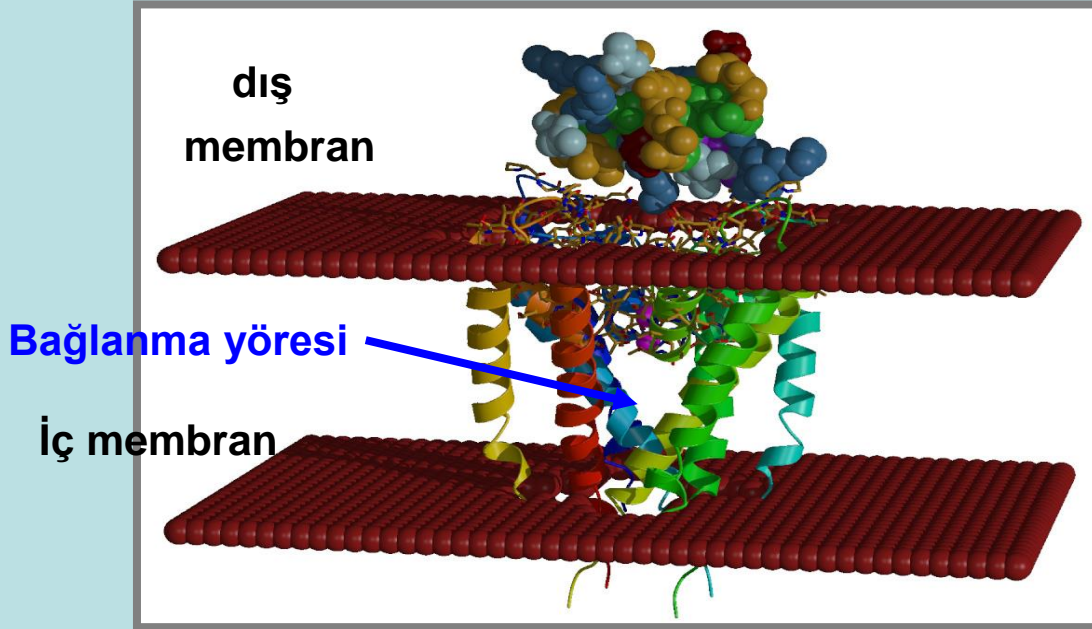
Efektörlerin etkileştiği hedefler

Hedef	Bulunduğu Yer	Örnek
Reseptör	Hücre Yüzeyi	β -Adrenoreseptör
Reseptör	İntraselüler	Periferal Benzodiazepin Reseptörü (Mitokondriyal)
Enzim	Hücre Yüzeyi / İntraselüler	Anjiyotensin-Dönüştürücü Enzim
Hormon Yanıtlayıcı Eleman	Nükleik Asit	Retinoid Reseptörler
Oligonükleotid	Sitoplazma	NPY-Y1
Öksüz Reseptör	Sitoplazma	COUP-TF

Efektör-Hedef Etkileşmeleri

- Efektör hedefin aktif yüzeyi ile anahtar-kilit örneği şeklinde etkileşecek
- Efektör ile hedef arasında yük taşıyan gruplar karşılıklı uyum içinde olacak
- Efektör ile hedef arasında uygun kimyasal bağlar oluşacak

hERG 'e inhibitörlerin bağlanması:

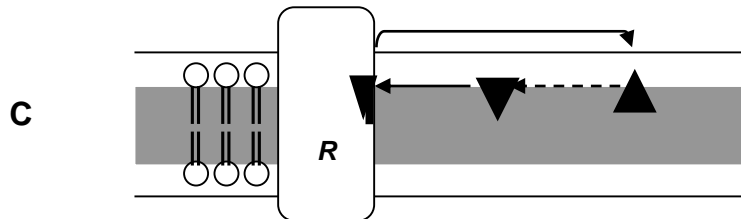
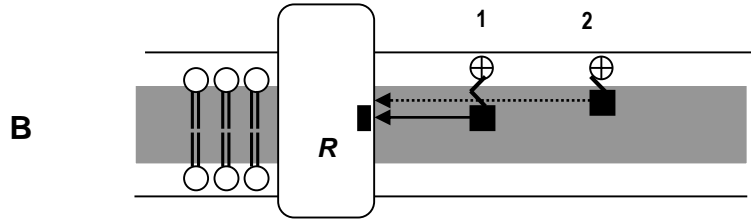
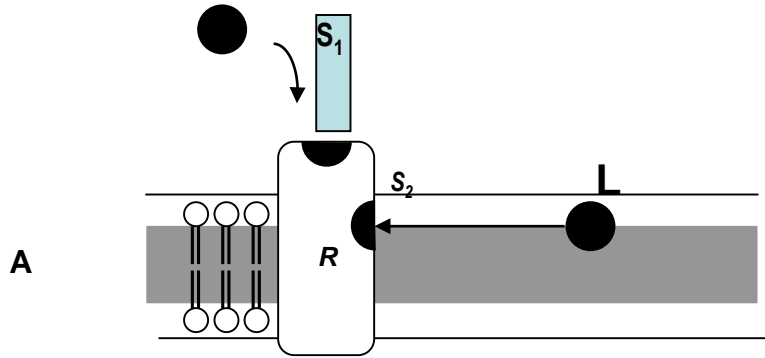


G.Yellen *Nature* **2002**, 419, 35-42

D. Rampe et al., *J. Med.Chem.* **2003**, 46, 1-6

J.S.Mitcheson et al, *PNAS*, 2000, 97(22), 12329-33

- Biyolojik etki gösteren bileşiklerin taşıdığı fonksiyonel grupların, uzaysal özelliklerinin bağlanma yöresi ile belirli bir uyum içinde olması gerekmektedir.
- Uyum ne kadar fazla olursa ilacın reseptöre afinitesi ve biyolojik aktivitesi artmaktadır.



A) Reseptör R deki bağlanma yöresi S1 ve S2' ye ligant L , ya sulu fazdan doğrudan difüzyon ile veya membran içinde dağılıma uğradıktan sonra bağlanma yöresine **difüzyonu** sonucu ulaşır.

B) Lipit tabakasının yapısı lipofilik ve özellikle amfoter ilaçların **belirli bir derinliğe kadar penetre olmalarını** kısıtlarlar; ilaç X yeterli derinlikte bulunduğundan dolayı rahatlıkla bağlanma yöresi ile etkileşir, yeterli derinliğe ulaşamayan ilaç Y ise yeterli derecede etkileşemez.

C) **İlacın konformasyonu** membran tarafından da düzenlenir. Bu konformasyon sıvı fazdaki konformasyonundan farklı da olabilir. Burada ilaç X etkili iken ilaç Y' nin etkisi bulunmamaktadır .