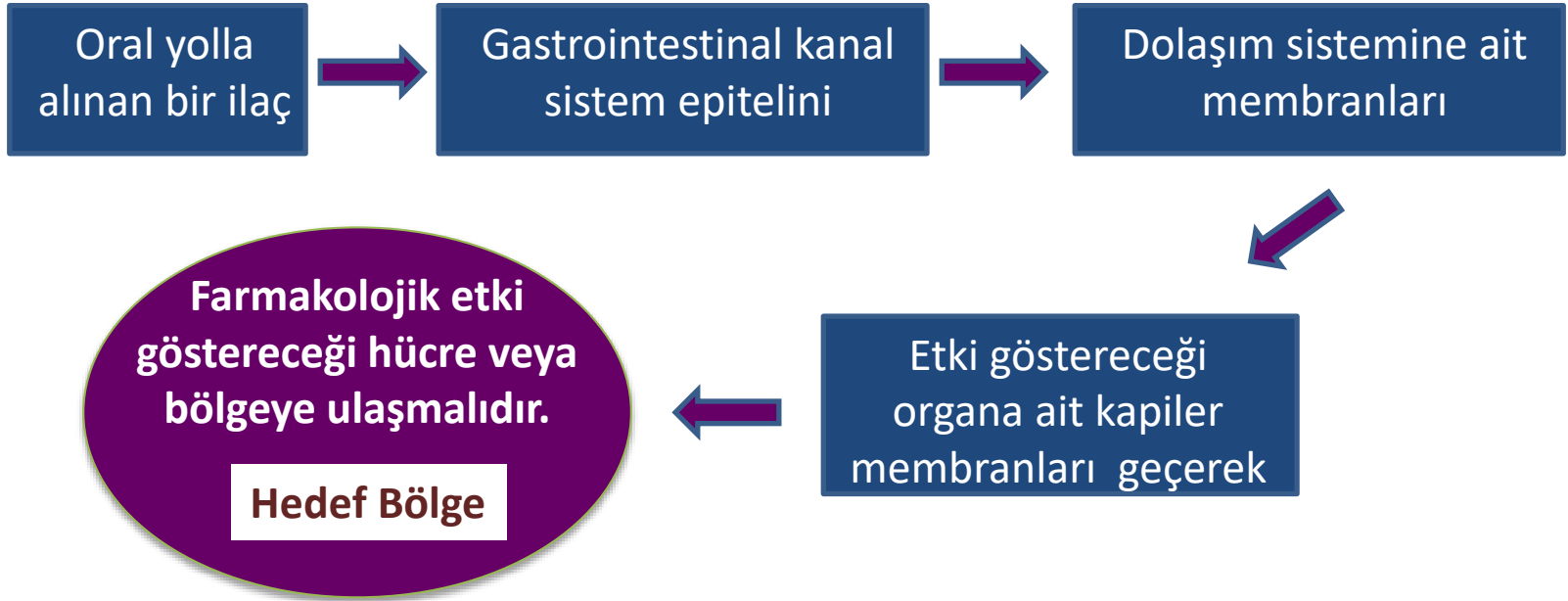




# Transport Sistemleri

# Biyolojik Membranlar

Bir ilacın vücuda uygulandığı yerden absorpsiyonu, dağılımı ve atılımı gibi farmakokinetik olaylar için biyolojik membranlardan geçmesi gerekir.



İlaç bir patojen mikroorganizmaya etkili ise, istenilen etkileri göstermek için patojenin hücre membranına penetre olmalıdır.

# Biyolojik Membranlar

Biyolojik membranlar; **proteinler** ve **lipitler** olmak üzere iki grup molekülden oluşur.

- ❑ **Proteinler**; enzimler veya biyolojik katalizörler gibi davranır ve membrana özel fonksiyonel nitelikler kazandırır.
- ❑ **Lipitler** ise membrana yapısal özellikler sağlar ve membranın geçirgenlik derecesini belirler. Biyolojik membranlardaki lipit moleküllerinin bir ucu hidrofobik, diğer ucu ise hidrofildir.

# Transport Sistemleri

## İlaçlar

Transsellüler Geçiş

- Pasif difüzyon (A)
- Kolaylaştırılmış difüzyon (B)
- Aktif transport (C)
- Endositoz (pinositoz ve fagositoz) (D)

Biyolojik Membran

Parasellüler Geçiş  
(Porlardan geçiş)

Biyolojik  
Membran

Biyolojik  
Membran

# Pasif (Basit) Difüzyon

➤ Geçişin yönü ve hızı membranın ayırdığı iki ortam arasındaki konsantrasyon farkına bağlıdır.

➤ **Geçiş; ilacın yüksek konsantrasyonlu olduğu taraftan, düşük konsantrasyonlu olduğu tarafa doğru olur.**

➤ Membranın her iki tarafındaki konsantrasyonlar dengeye gelinceye kadar geçiş devam eder.

# Kolaylaştırılmış Difüzyon

Bir taşıyıcının araya girdiği pasif transport mekanizmasıdır.

- Gönderici kuvvet, pasif difüzyonda olduğu gibi iki farklı kompartman arasındaki konsantrasyon farkıdır.
- **Geçiş, ilaç moleküllerinin yüksek konsantrasyonda oldukları taraftan düşük konsantrasyonda oldukları tarafa doğru aktif transportta olduğu gibi bir taşıyıcı aracılığı ile olur.**
- Membrandaki spesifik taşıyıcı proteinlerle etkileşme ile fruktoz gibi düşük membran permeabilitesine sahip hidrofilik bileşiklerin transportu kolaylaştırır.

# Aktif Transport

ilaç moleküllerinin *bir taşıyıcı molekül yardımıyla*, konsantrasyon farkına karşı membrandan geçmesidir.

➤ İlaç molekülü, membranın bir yüzünde **taşıyıcı bir moleküle bağlanarak düşük konsantrasyonlu taraftan yüksek konsantrasyonlu tarafa doğru taşınır** ve enerji gerektirir.

➤ Taşıyıcı, membranın diğer tarafında ilaç molekülünü serbest bırakır ve yeniden ilaç molekülü bağlamak üzere geldiği tarafa geri döner.

Çeşitli şekerler, amino asitler ve suda çözünen bazı vitaminler aktif transport ile absorbe edilir.

# Endositoz; Pinositoz ve Fagositoz

**Endositoz;** Hücre zarından diffüzyon veya aktif taşımayla geçemeyecek büyüklükteki moleküllerin (yüksek molekül ağırlığına sahip) hücre içine alınış yöntemidir. Madde hücreye alınırken aktif taşımada olduğu gibi enerji harcanır. İki şekilde olabilir. Pinositoz (hücrenin içmesi) ve Fagositoz (hücrenin yemesi).



# Endositoz; Pinositoz ve Fagositoz

**Fagositoz:** Katı moleküllerin hücre içerisine alınmasıdır. Bu olay sırasında alınacak molekül hücre zarına temas ettiğinde ilk olarak yalancı ayaklarla (pseudopodia) etrafı sarılır.

Örneğin; bakterilerin lökositler tarafından yutulması ve tutulması fagositoz ile olur.

# Endositoz; Pinositoz ve Fagositoz

**Pinositoz:** Sıvı veya sıvıda çözülmüş moleküllerin alınması. Sıvı maddeler yalancı ayaklarla sarılamadığı için fagositozla hücre içine alınmaz. Bunun yerine hücre zarında minik cepler oluşturularak alınır. Örneğin; Hormonların hücre içine alınması.

# Ekzositoz

Endositozun tersi ekzositozdur. Bu olayda büyük moleküller veya tanecikler membranın yarılması sonucu hücre içinden dışarıya atılır. Gerek endositoz gerekse ekzositoz enerji gerektiren olaylardır.

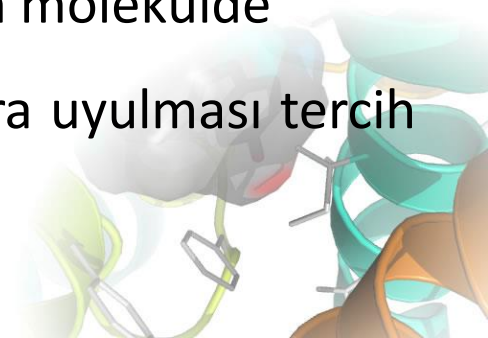


# İzosterizm-Biyozosterizm Kavramları

# İzosterizm ve Biyoizosterizm

Aktivitesi bilinen bir molekülden, moleküler modifikasyonla aktif yeni moleküller elde edilmek istenirse, bu molekülün de aynı reseptör yöresi ile etkileşmesi beklenir ve dolayısıyla değiştirilecek grupların yapıları arasında çok büyük farklılıkların olmaması gerekir. Geliştirilen molekülün fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin de orijinal moleküle benzer olması istenir.

Moleküler modifikasyonla daha etkili, daha az toksik ve seçiciliği daha fazla olan yeni bileşikler elde edebilmek için molekülde rastgele değişiklikler yapmak yerine belli kurallara uyulması tercih edilir.



## ***İzosterik süstitüsyon;***

Molekülde var olan grupların başka gruplarla değiştirilmesidir.

Atom veya atom gruplarının değiştirilmesi belirli kurallara göre yapılır ve değiştirilen grupların **fiziksel, kimyasal ve sterik** özelliklerinin birbirine benzemesi gerekir.

## ***İzosterik süstitüsyon yapılırken dikkat edilmesi gereken noktalar;***

- Büyükük
- Şekil ve bağ açıları
- Elektronik dağılım
- Yaęda çözünlük
- Suda çözünlük
- Kimyasal reaktivite
- Hidrojen baęı yapabilme yeteneęi

# İzosterizm ve Biyoizosterizm

**İzoster:** Benzer **uzaysal ve elektronik özelliklere** sahip atom veya atom gruplarına denir. Uzaysal özellik sterik şekilleri belirler.

Girdikleri yapıya benzer fiziksel, kimyasal ve sterik özellikler kazandıran gruplardır.

**Biyoizoster:** Belirli bir molekülde yer değiştirdikleri zaman aynı esasa dayanan bir farmakolojik etki ortaya çıkaran gruplardır.

- Her izoster özelliğe sahip atom veya atom grubu biyoizoster olmayabilir. Biyoizoster olabilmesi için benzer biyolojik aktiviteyi gerçekleştirecek şekilde etki yapması gerekir.

Biyoizosterler 2 grupta incelenir.

1. Klasik biyoizosterler
2. Nonklasik biyoizosterler

# İzosterizm ve Biyoizosterizm

## I. Klasik Biyoizosterler

**1. Monovalan atom ve gruplar (Monovalan izosterler):** Yapıya tek bağla tutunan atom veya atom grubu

a) -CH<sub>3</sub>      -NH<sub>2</sub>      -OH      -F      -Cl

b) -Cl      -PH<sub>2</sub>      -SH

c) -Br      -Pr (i)

d) -I      -Bu (t)

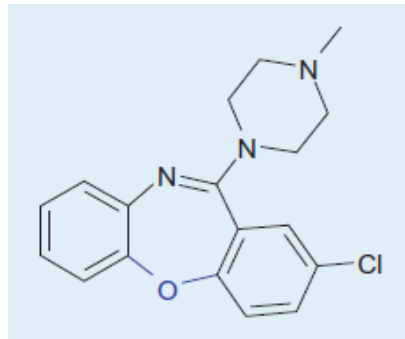
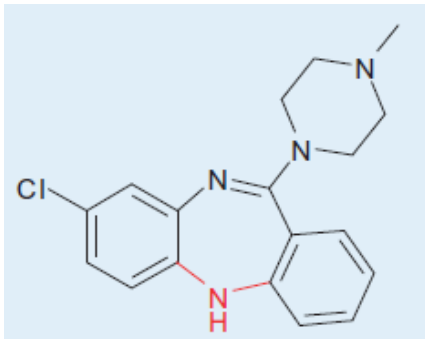


# İzosterizm ve Biyoizosterizm

## 2. Bivalan atom ve gruplar (Bivalan izosterler):

a)  $-\text{CH}_2-$        $-\text{NH}-$        $-\text{O}-$        $-\text{S}-$        $-\text{Se}$

b)  $-\text{COCH}_2-$      $-\text{CONH}-$      $-\text{COO}-$        $-\text{COS}-$

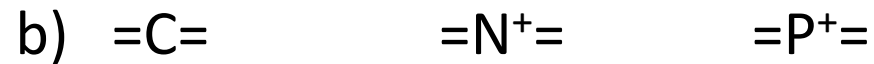


# İzosterizm ve Biyoizosterizm

3. Trivalan atom ve gruplar:



4. Tetravalan atom ve gruplar:



# İzosterizm ve Biyoizosterizm

5. Halka eşdeğerleri:

a)  $-\text{CH}=\text{CH}-$        $-\text{S}-$       (örn:benzen,tiyofen)

b)  $-\text{CH}=\text{}$        $-\text{N}=\text{}$       (örn:benzen,piridin)

## II. Nonklasik Biyoizosterler

Karbonil, karboksil, hidroksil,... vb gruplar için biyoizosterlerdir.

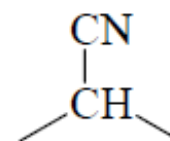
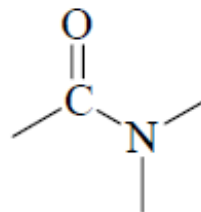
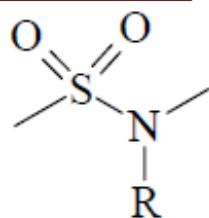
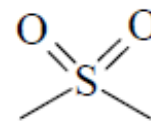
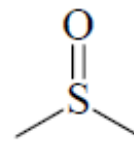
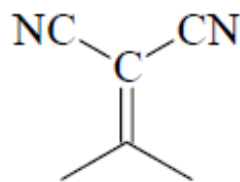
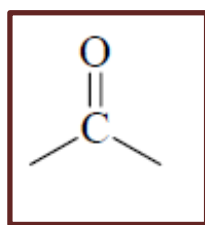
Klasik biyoizosterlerde, değişen gruplar hemen hemen aynı büyüklük, şekil, valans değeri ve aromatiklik gibi özelliklere sahiptirler.

**Nonklasik biyoizosterler:** Aynı sayıda atoma sahip değildirler.

Klasik biyoizosterlerin uyduęu sterik ve elektronik kurullara uymazlar fakat, benzer biyolojik aktivite gösterirler.

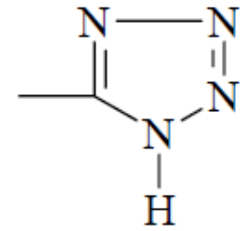
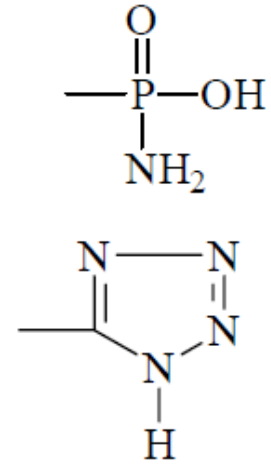
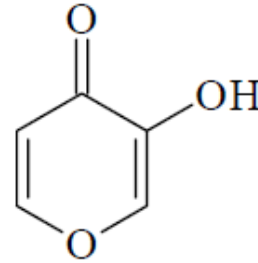
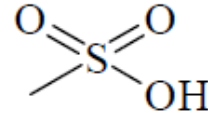
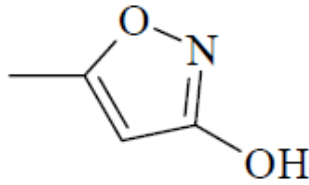
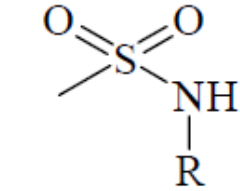
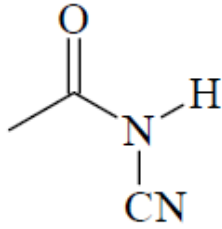
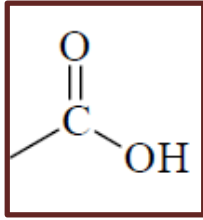
# İzosterizm ve Biyoizosterizm

Karbonil grubu



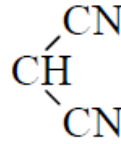
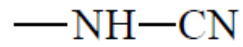
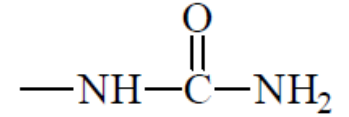
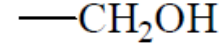
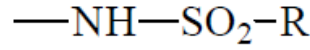
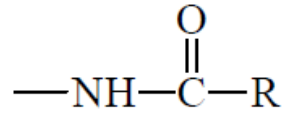
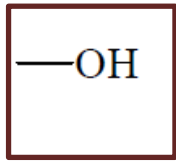
# İzosterizm ve Biyoizosterizm

Karboksil grubu



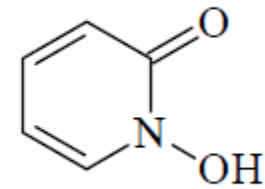
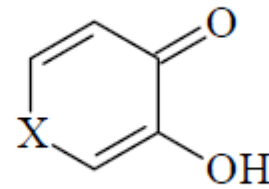
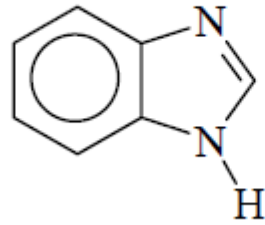
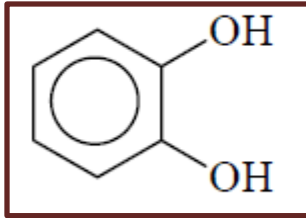
# İzosterizm ve Biyoizosterizm

Hidroksil grubu



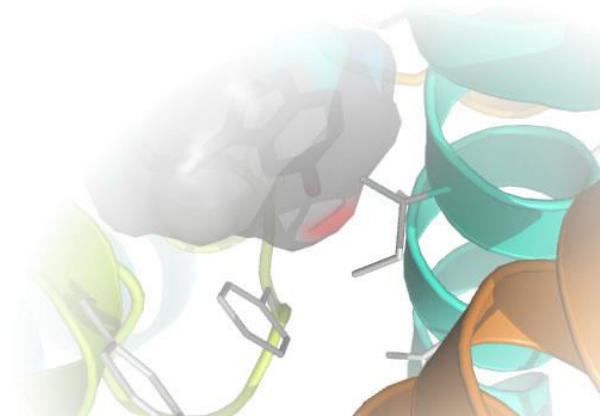
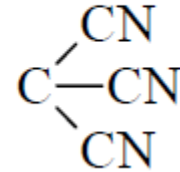
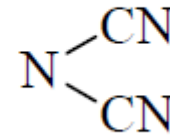
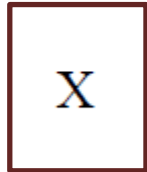
# İzosterizm ve Biyoizosterizm

Kateşol grubu



X = O, NR

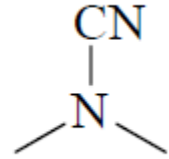
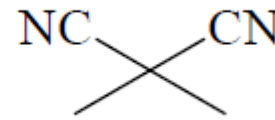
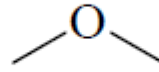
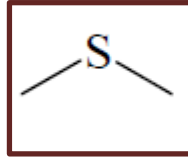
Halojen



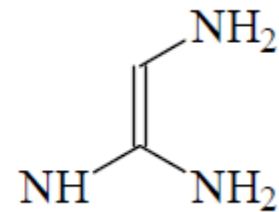
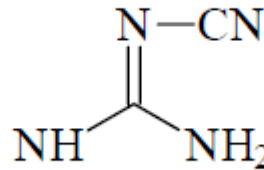
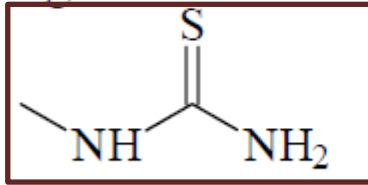


# İzosterizm ve Biyoizosterizm

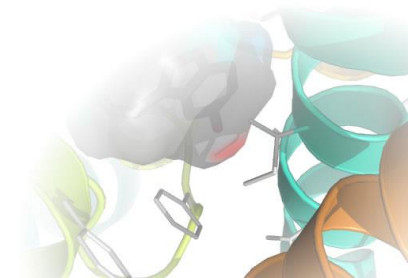
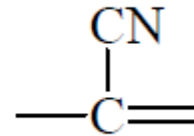
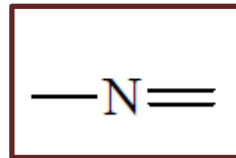
Tiyoeter grubu



Tiyoüre grubu

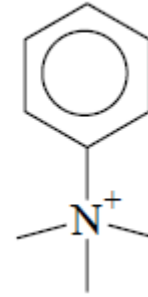
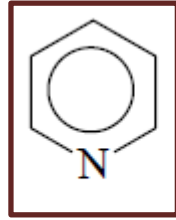


Azometin

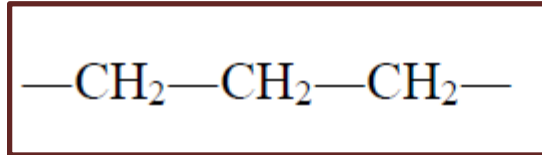


# İzosterizm ve Biyoizosterizm

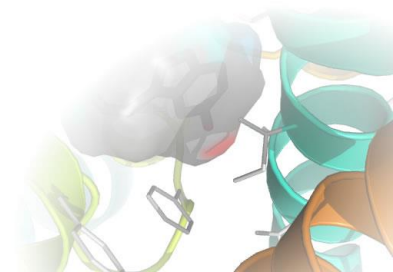
Piridin



Mesafe grubu (Hacim arttırıcı)



Hidrojen





# Ligant-Hedef-Reseptör Kavramları

## **Hedef:**

Reseptörler, enzimler, nükleik asitler, iyon kanalları, hücre membranı

## **Efektör:**

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

## **Ligant:**

Proteine veya diğer bir kimyasal bileşiğe bağlanan küçük molekül, iyon ya da atom grubu; ligand.

# HEDEF

## Reseptör

Hormonlar, nöromediyatörler gibi etkin endojen maddelere ve ilaçlara seçici afinite göstererek onları bağlayan ve böylece fizyolojik etkiyi başlatan hücrenel biyomakromoleküllerdir.

Hücre membranının yüzeyinde, ya da sitoplazma ve/veya çekirdeğinde yer alan ve bir seri olay sonucu belirli bir biyolojik yanıt oluşturabilen proteinler olarak da tanımlanabilir.

Endojen madde veya ilaç molekülü taşıdıkları fonksiyonel gruplarla reaksiyona giren spesifik bölgeler (reseptör bölgeleri) içerir.



**Anahtar – Kilit Uyum**