

Farmakodinamik Özellikler

ilaç-Hedef Etkileşmeleri (Efektör-Hedef Etkileşimleri)

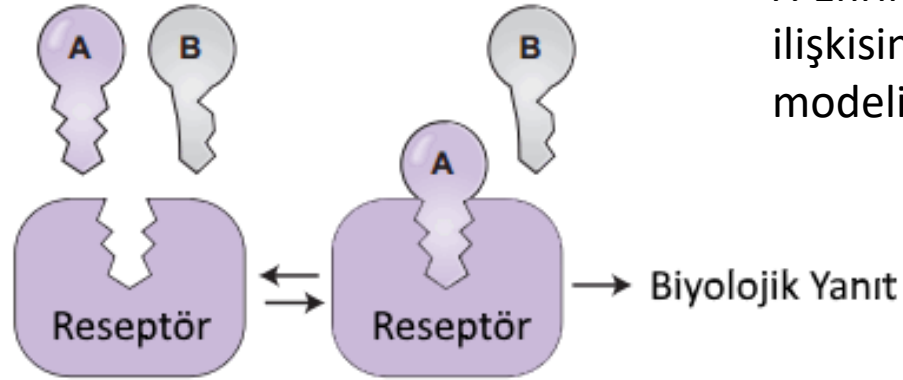


"ilaçlar bağlanmadığı sürece etki göstermez"

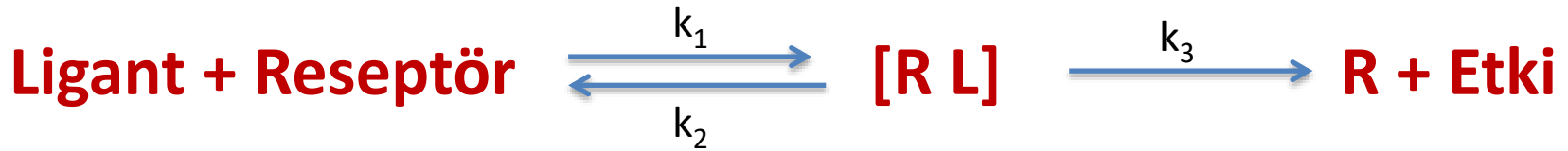
Paul Ehrlich
1854 - 1915

*Principium Chemotherapie
"Corpora non agunt,
nisi fixata"
P Ehrlich*

İlaç-Hedef Etkileşimleri



P. Ehrlich; ilaç-reseptör ilişkisini anahtar-kilit modeline benzetmiştir.



Reseptör



Hedef

k_1 : İlacın reseptöre bağlanma hızı

k_2 : İlacın reseptörden ayrılma hızı


k_3 : Etki oluşum hız sabiti

- Enzimler
- Nükleik asitler
- İyon kanalları
- Hücre membranı

Bu iki basamaklı işlemde bir denge söz konusudur. Her iki basamağı ve sonuçta oluşan cevabın gücü ilaç-reseptör bağlanmasının cinsi ve gücü ile ilaçla reseptörün üç boyutlu uyumları büyük ölçüde etkiler

Efektör-Hedef Etkileşimleri

- ❁ Efektör, hedefin aktif yüzeyi ile **anahtar-kilit** örneği ya da **el-eldiven** örneği şeklinde etkileşme
- ❁ Efektör ile hedef arasında yük taşıyan gruplar karşılıklı uyumu
- ❁ Efektör ile hedef arasında uygun kimyasal bağların oluşması

- 
- İlaç molekülünün reseptörle etkileşmesi enzim-substrat veya haptent-antikör etkileşmesine benzer.
 - İlaç-reseptör etkileşmesinin enzim-substrat etkileşmesinden farkı genellikle geri dönüşlü olması ve ilacın kimyasal yapısında değişiklik olmamasıdır.

İlaç-Reseptör Etkileşmeleri

Reseptörlerin iki önemli fonksiyonu vardır.

- Belli endojen maddeleri ve ilaç moleküllerini (ligant) tanımaları ve bunlara seçici bir afinite göstermeleri
- Ligantın reseptöre bağlanmasıyla oluşan kimyasal sinyali amplifiye ederek biyolojik sinyale çevirmeleri (**sinyal transdüksiyonu**)



İlaç-Reseptör Etkileşimlerinde Kimyasal Bağlar

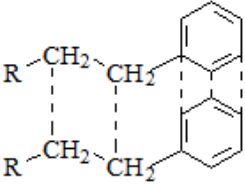
İlaç-Reseptör Etkileşimlerinde Kimyasal Bağlar

- ❁ İlaç aktivitesinin mekanizmasını anlayabilmek ve daha aktif ilaç moleküllerine ulaşabilmek için, **ilaç-reseptör etkileşmesinde rol oynayan güçleri** bilmek çok önemlidir.
- ❁ İlaç-reseptör kompleksini sağlayan bağlar, enzim-substrat ve basit moleküller arasındaki etkileşmelerde gerçekleşen bağlarla aynıdır.
- ❁ İlaç molekülünün bağlanmasıyla reseptörde **konformasyonel değişiklikler** meydana gelmekte ve reseptör aktive olmaktadır.
- ❁ Reseptör konformasyonundaki değişiklik iki molekül arasındaki **bağların gücüne** bağlıdır.

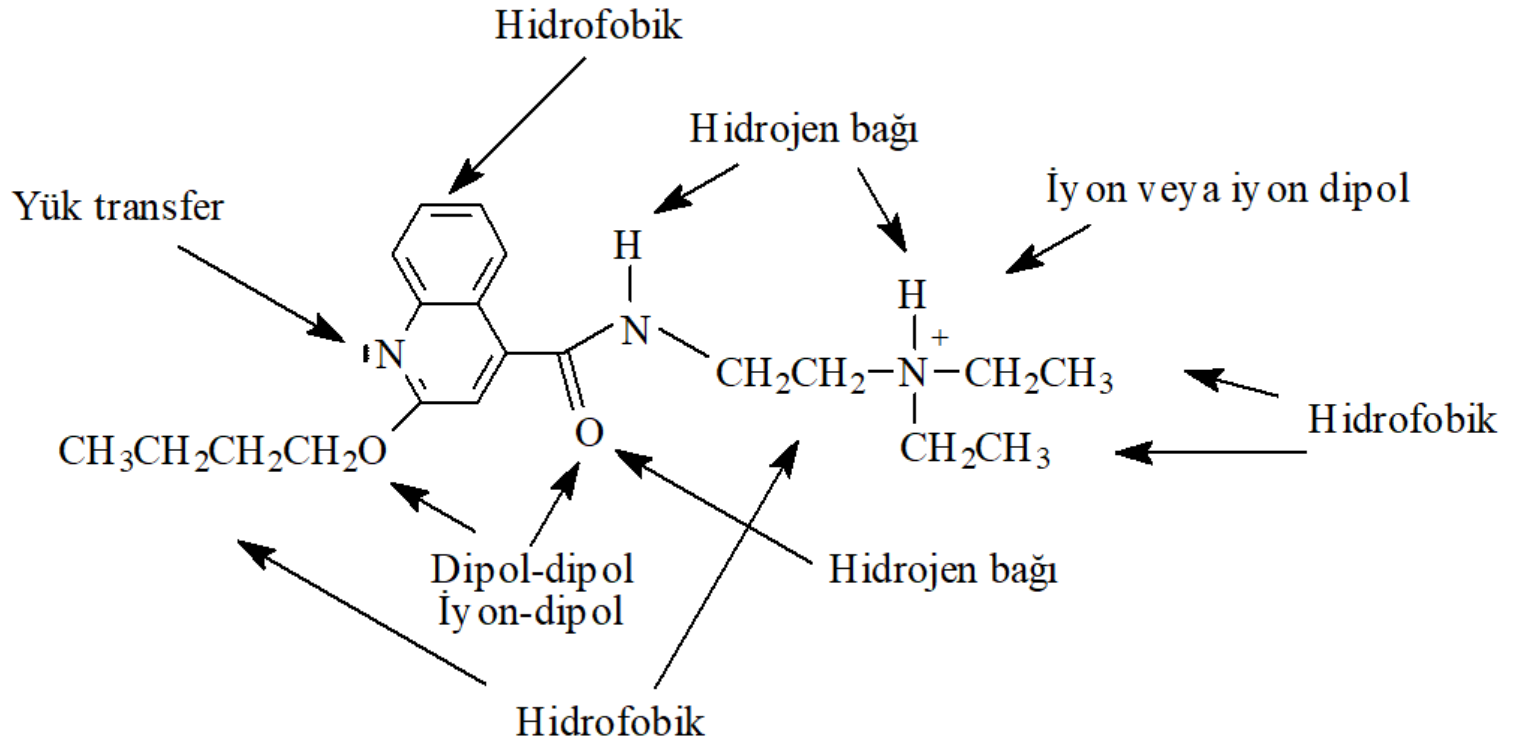
İlaç-Reseptör Etkileşimlerinde Kimyasal Bağlar

- Bu bağların deneysel olarak tayini güç, fakat basit moleküller arasında gerçekleşen bağlarla aynı olduğu biliniyor.
- Bu bağlar [L-R] kompleksini oluşturabilecek kadar güçlü olmalı, ama sinyal iletdikten sonra ligant reseptörü kolayca terk edebilmelidir. Çünkü, genellikle ligant konsantrasyonu düştüğü zaman ilacın reseptör yöresini terk etmesi istenir.
- Bu nedenle pekçok ilaç reseptöre geri-dönüslü bağlanır.
- Bu geri dönüslü bağların oluşabilmesi için, ilaç ve reseptör molekülünde bağ yapacak grupların arasındaki mesafe optimum bir değere ulaşmalıdır.
- Bağın enerjisi azaldıkça etkileşme için gerekli mesafe de azalır. Yani moleküllerin birbirine daha çok yaklaşması ve daha çok uymaları gerekir.
- Geri-dönüslü bağlar, kovalan bağlardan daha zayıf olmalarına rağmen daha çok görülür.
- İlaç-reseptör arasında birden fazla sayıda aynı veya farklı bağlar oluşur.

İlaç-Reseptör Etkileşmesinde Bağlar

Bağ Tipi	Örnek	Etkileşme enerjisi (kcal/mol)
Kovalan bağ	$\text{CH}_3\text{-OH}$	40-110
Kuvvetlendirilmiş iyonik bağ	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}-\text{R}' \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	10
İyonik bağ	$\text{R}_4\text{N}^+ \cdots \text{I}^-$	5
Hidrojen bağı	$-\text{OH} \cdots \text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$	1-7
İyon-dipol bağı	$\text{R}_4\text{N}^+ \cdots \text{:NR}_3$	1-7
Dipol-dipol bağı	$\begin{array}{c} \text{O} \delta^- \\ \\ -\text{C} \delta^+ \cdots \text{:NR}_3 \end{array}$	1-7
Yük transfer etkileşmeleri	$-\text{OH} \cdots \begin{array}{c} \diagup \text{C} \\ \\ \diagdown \text{C} \end{array}$	1-7
Hidrofobik etkileşmeler		1
Van der Waals etkileşmeleri	$\begin{array}{c} \\ \diagdown \text{C} \cdots \text{C} \diagup \\ \end{array}$	0.5-1

İlaç-Reseptör Etkileşmesinde Bağlar



Dibucain molekülünün olası bir reseptörle yapabileceği bağlar