

Farmakolojik aktiviteye etkisi

İlaç tasarımında önemli olan en karalı konformerin değil, ilaç-reseptör kompleksindeki aktif konformerin tasarımıdır

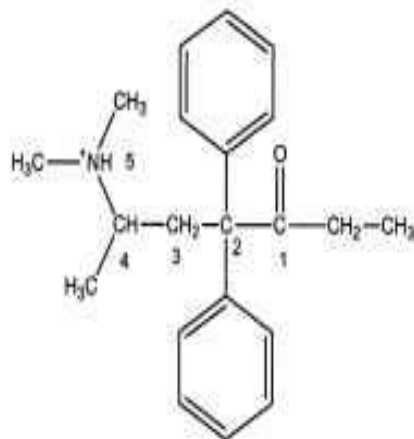
Bu yaklaşım için esnek ilaç moleküllerinin konformasyonel rijit analoglarının sentez edilmesi gerekir

Rijit analoglar moleküle yeni büyük grupların veya bağların eklenmesiyle gerçekleştirilir

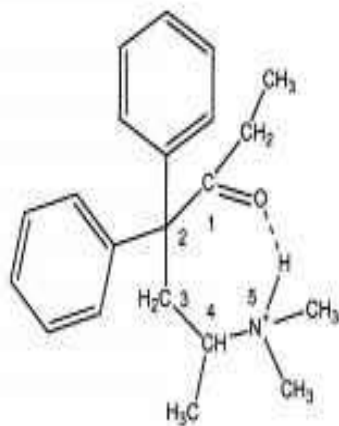
Ancak yeni molekülün fizikokimyasal özelliklerinde ortaya çıkabilecek değişikliklerin aktivitede farklılıklara neden olabileceği de unutulmamalıdır

Metadon, bazik azot ve karbonil grupları arasında molekül içi dipol-dipol etkileşmeler sonucu çözültü halinde kısmi halkalı bir yapı oluşturur

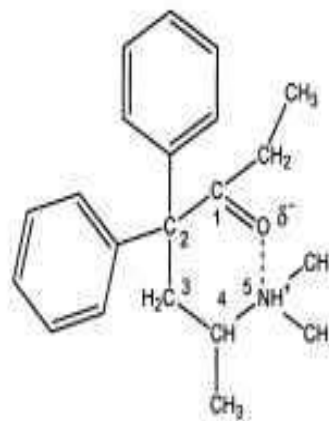
Bu konformasyon morfin, meperidin gibi güçlü analjeziklerin daha rijit konformasyonları ile büyük yakınlık gösterir ve muhtemelen bu konformerleri analjezik reseptörler ile etkileşerek aktivite gösterir



Methadone

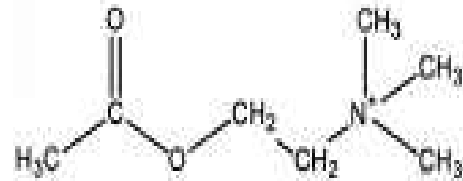


Methadone stabilized by hydrogen bonding

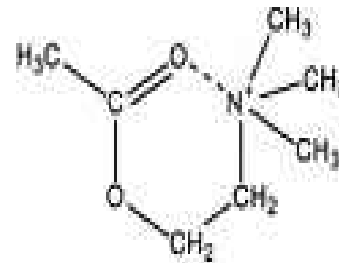


Methadone stabilized by dipolar interactions

- **Asetilkolin**, **histamin** gibi etkin biyomoleküllerin farklı biyolojik etkilere neden olan farklı reseptörlerle etkileşimleri konformasyonel esnekliklerine bağlıdır
- **Asetilkolin**, **nikotinik** ve **muskarinik reseptörler** ile etkileşir
- Asetilkolin'in muskarinik reseptörler ile geniş yaygın konformeri (extended), nikotinik reseptörler ile daha az yaygın bükük konformerinin (quasi-ring) etkileştiği öne sürülmektedir



Extended



Quasi-ring

Acetylcholine

Konformasyon tayini

İlaç aktivitesi üzerinde önemli faktörlerin belirlenmesi ve yeni aktif ilaç moleküllerinin tasarımı için ilaç molekülünün konformasyonunun anlaşılması önemlidir

X-Işınları kristallografisi, konformerlerin saptanmasında kullanılan en kesin yöntemdir