

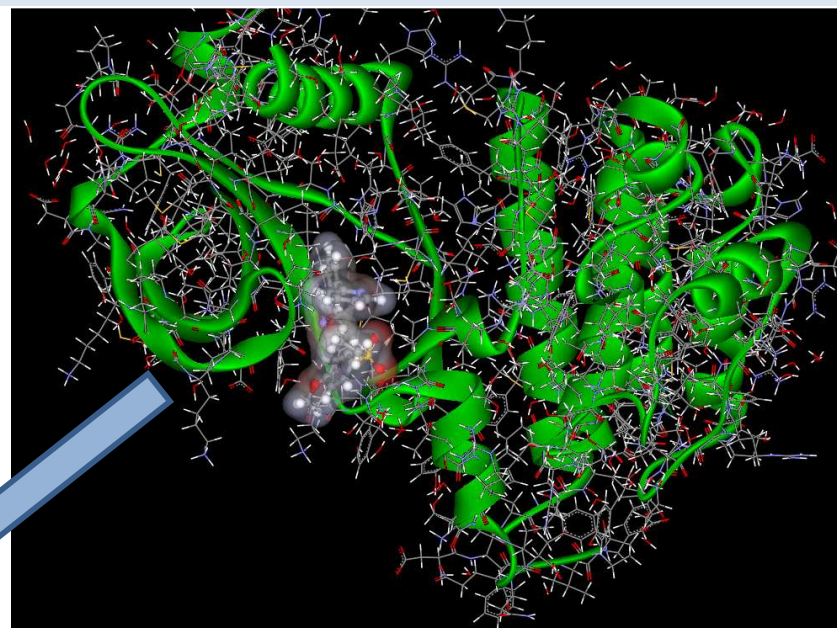
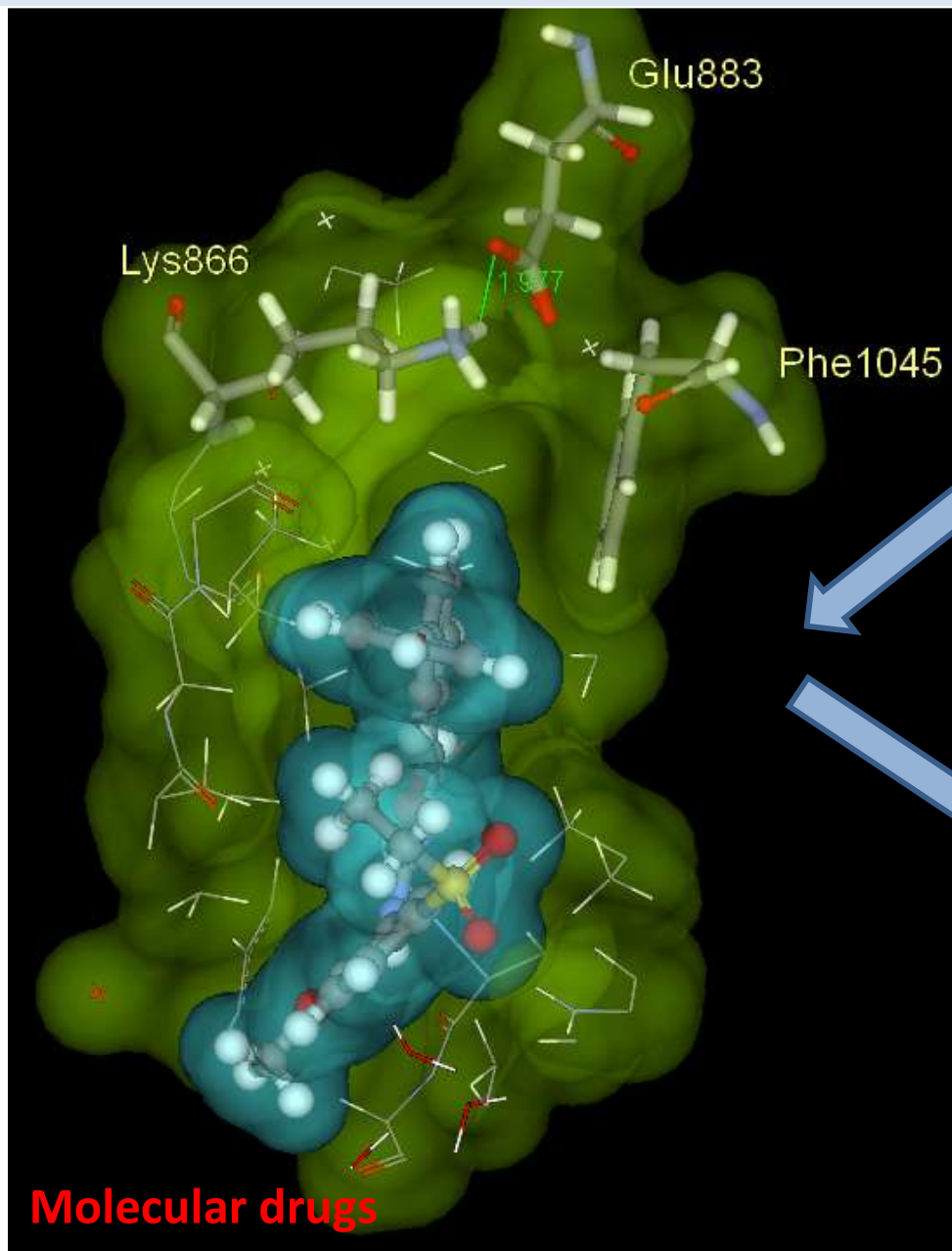
<https://mch.estranky.sk/clanky/-mmch---mch-ii-2024.html>

heslo: bohac

# Medicínska chémia – základné princípy

**Andrej Boháč, 2024**

# VZŤAH MALÁ A VEĽKA MOLEKULA

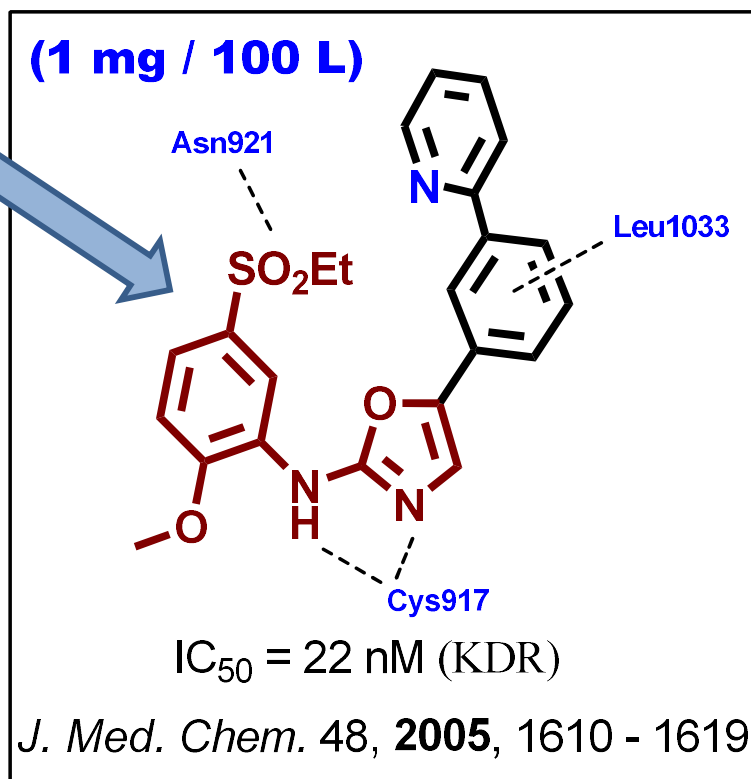


151 527 D  
(1 356 AA)

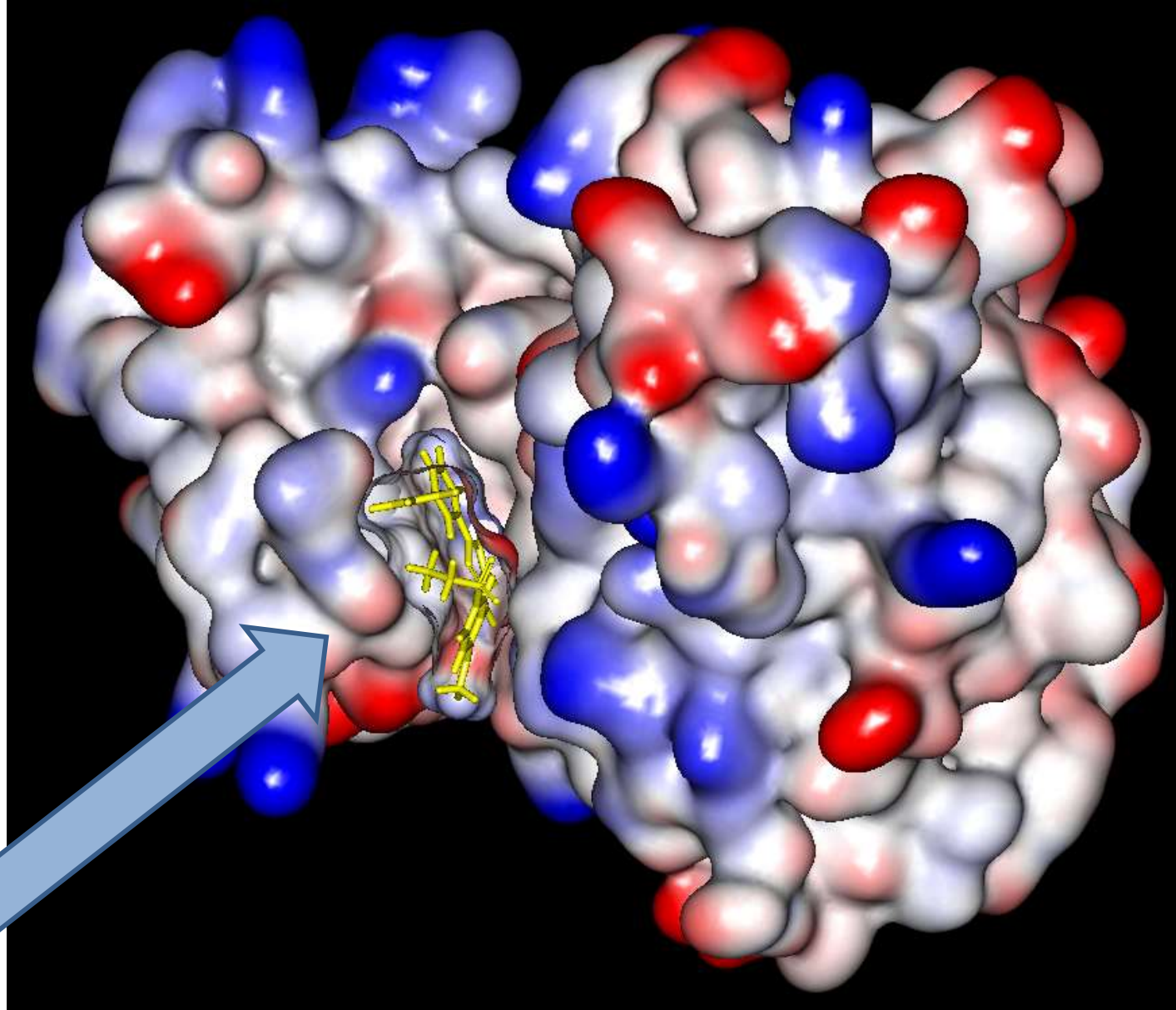
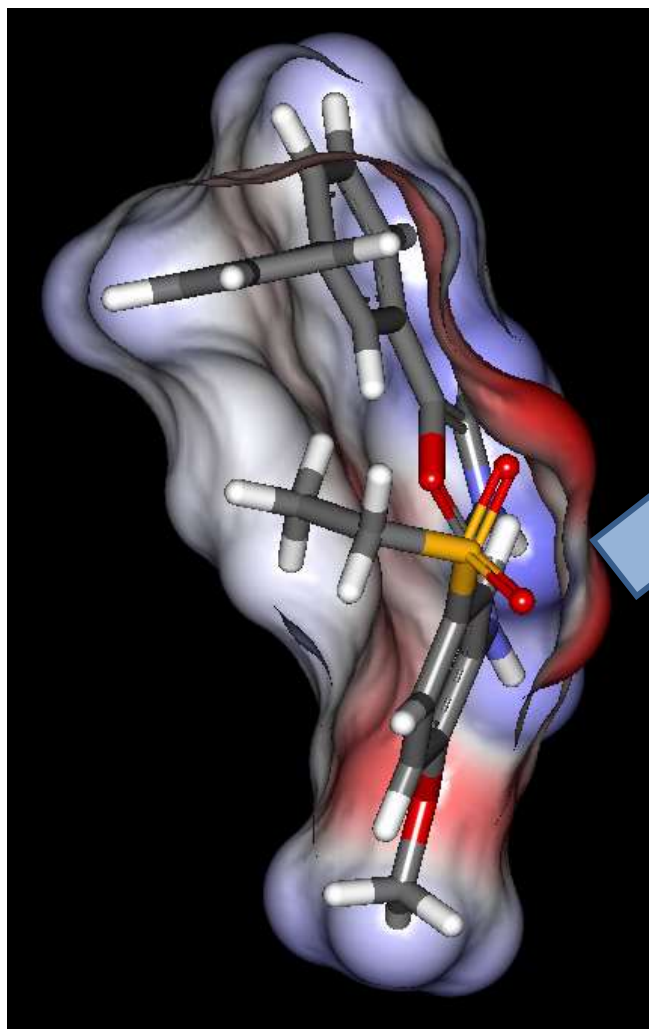
348

:

1 (0.3%)



436 D



## Stereoelektronická kompatibilita

*(a set of requirements in space and  
in a charge distribution)*



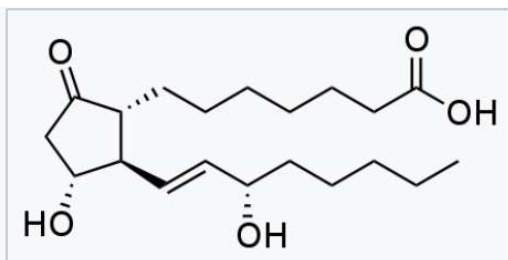
# ZÁPÁL

➤ **zápal je** telu vlastná biologická odpoveď potrebná **na ochranu**, alebo **opravu** ľudského organizmu. Zápal je **spôsobený infekciou** mikroorganizmami, **podráždením**, **poškodením** kostí, nervov, **nesprávnou funkciou imunitného** systému... Zápal však **musí byť pod kontrolou**, inak sa rozvinie do **akútnej**, či **chronickej podoby** spojenej s viacerými známymi a vážnymi ochoreniami od **kardiovaskulárnych** k **artróze**, **psoriáze** a **degeneratívnym ochoreniam** napr. **skleróza multiplex ...**

➤ **zápal sa prejavuje** začervenaním, **lokálnou horúčnosťou**, **opuchom**, **bolesťou**, stratou mobility v zasiahnutej časti organizmu. Silnejšie **rozvinutý zápal** môže sprevádzať horúčka, zimnica, únava, bolesť hlavy, strata chuti do jedla.

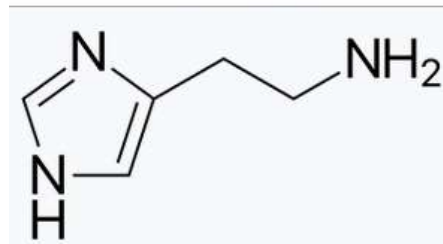
➤ **zápal sa dá zmierniť liekmi**, ale žiadny liek nie je zatiaľ ideálny

➤ **mechanizmus zápalu**: patogénna **baktéria** produkuje látky, ktoré **aktivujú receptory** na povrchu **somatických** (telu vlastných) **buniek** => čím nastane **produkcia** prozápalových proteínov - **cytokínov** (napr. **TNF-alfa** (tumor necrosis factor alpha), **IL-1** (interleukín-1), ktoré vyvolajú produkciu **PGs** (prostaglandínov), **histamínu**, **bradykinínu** (oligopeptid, 9 AAs), **leukotriénov...**

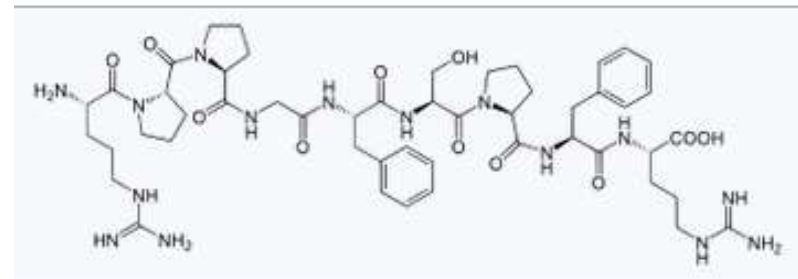


Prostaglandin E1

Histamine



Bradykinin

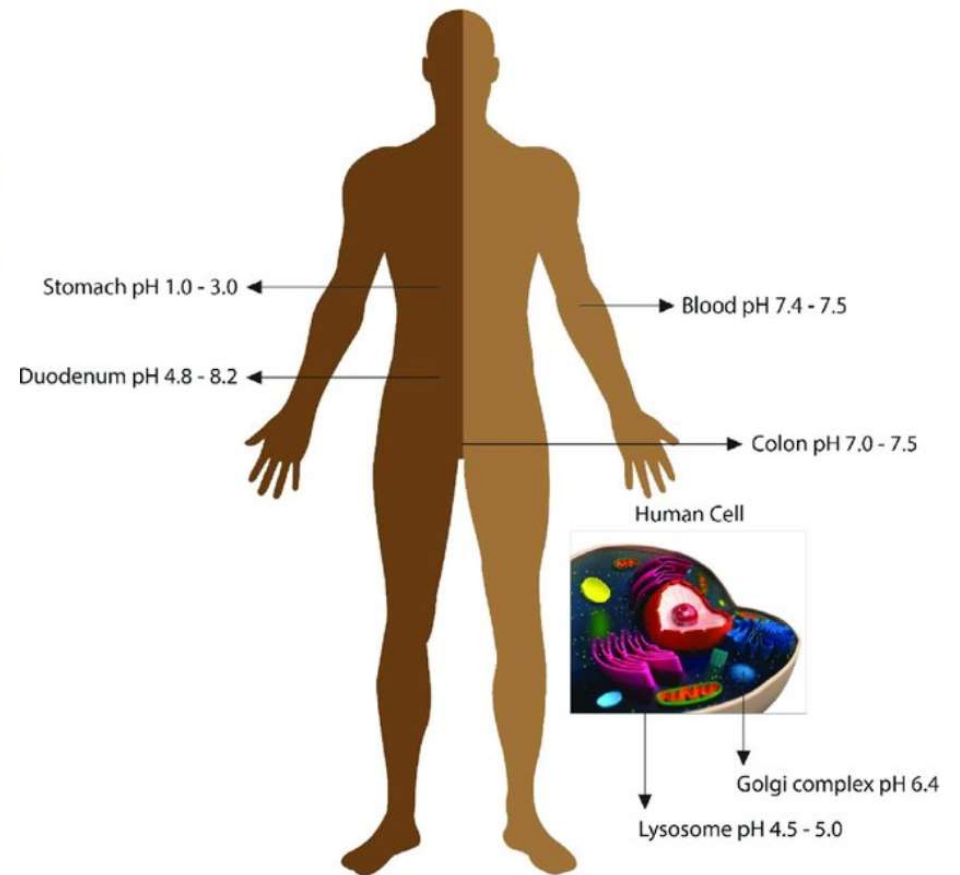
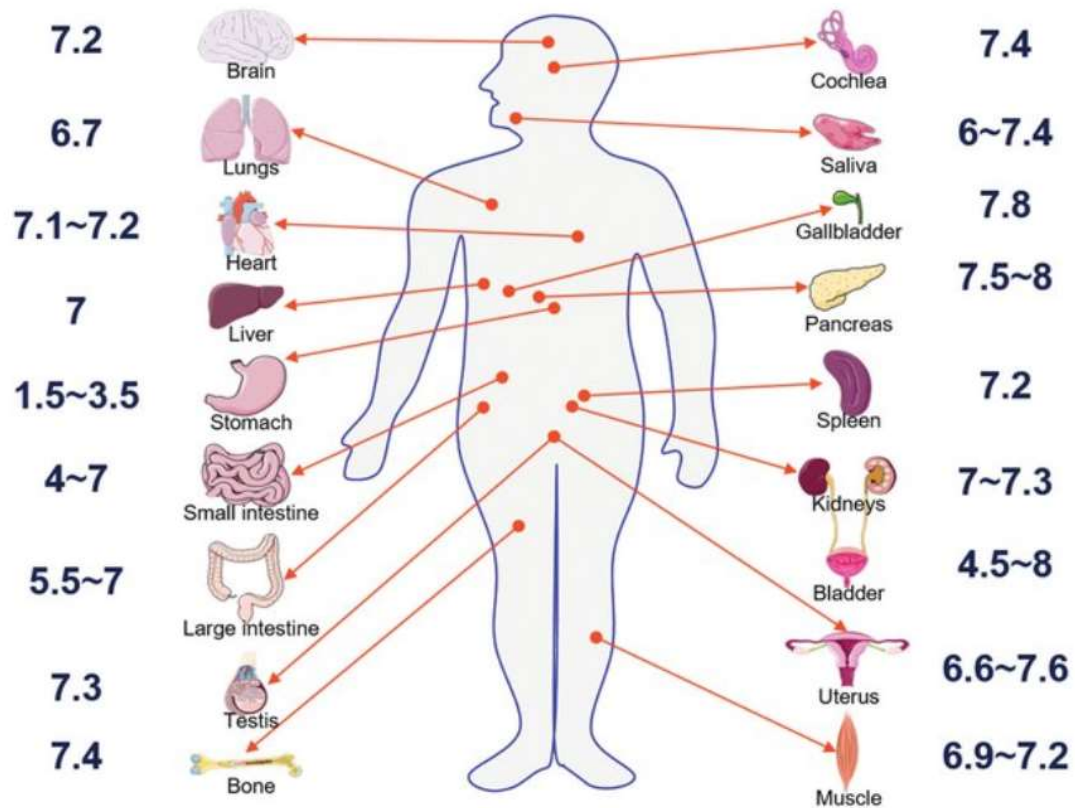


# Protizápalové lieky - aspirín



- **objavený:** 1897
- **uvedený ako liek:** 1899 (Bayer, Aspirin) ako prvý syntetický liek (ca 125 r. starý). Vyvinul ho F. Hoffmann, ako menej dráždivý liek (oproti kys. salicylovej) pre jeho artritídou trpiaceho otca.
- **trieda liečiva:** **NSAID** (**Non-steroidal antiinflammatory drug(s)**)
- **pôsobí proti:** bolesti (**analgetikum**), zápalu (**antiflogistikum**) horúčke (**antipyretikum**) a zrážaniu krvi (**antikoagulans**) (prevencia infarktu a mŕtvice)
- **liečivá s podobným účinkom:** ibuprofen, naproxen, celecoxib, clopidogrel
- **iné:** kys. acetylsalicylovú obsahuje **kôra vrby**, ktorej účinky proti bolesti opísal grécky liečiteľ **Hippocrates** už v r. 500 (pr. n. l.), pravidelne ho užíva > 100 000 000 ľudí, jeho ročná produkcia je > 40 000 ton
- **aktívna forma:** **kys. acetylsalicylová** sa v žalúdku (pH: 1 - 3) **rozkladá na kys. salicylovú** (KS), ktorá dráždi sliznicu žalúdka a spôsobuje krvácanie žalúdka (má **erozívny gastrický efekt**). Samotná **KS** sa používa ako liečivo len topicky proti bradaviciam a zatvrdnutej koži, či mazoľom (masť *Kerasal*).

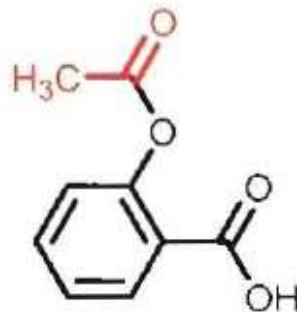
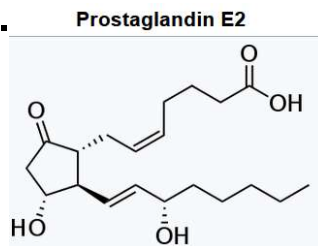
# Hodnoty pH v ľudských orgánoch



# aspirín

➤ **mechanizmus účinku aspirínu:** liečivo inhibuje enzým **cyklooxygenázu (COX)** zodpovedný za syntézu bunkových regulátorov - prostaglandínov. **Prostaglandíny (PGs)** sú molekuly **podporujúce zápal** a zodpovedné aj za **zvýšený prenos bolesti**. **PGE2** izoforma **v žalúdku** zabezpečuje aj **tvorbu ochranného slizu** pre jeho stenu (inhibícia tvorby PGE2 je preto v žalúdku nevhodná, je to **antitarget**).

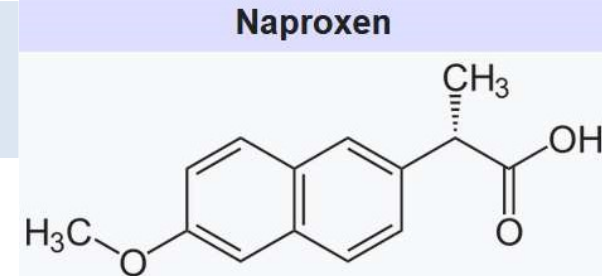
Od r. 1950 sa aspirín (*Aspirin*®) začal masívne používať **proti bolesti** čo umožnilo objaviť aj jeho **antikoagulačné** vlastnosti (proti zrážanlivosti krvi). Liečivo *Aspirin Protect*® uvoľňuje aspirín až v čreve, teda mimo ohrozenia žalúdka. Antikoagulačný efekt aspirínu je spôsobený **irreverzibilnou inhibíciou COX 1 enzýmu v krvných doštičkách** vplyvom **prenosu acetylu na dôležitý AA zvyšok Ser v COX** enzýme. Dospelé doštičky majú  $t_{1/2}$  (polčas života) 2 týždne, nestíhajú syntetizovať nový COX enzým a aspirín preto **účinne blokuje ich schopnosť tvorby zrazenín**. Aspirín sa takto užíva denne v dávke 100 mg. Pred plánovanou operáciou je ho nutné vysadiť.



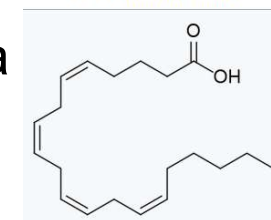
# naproxen (NPX)

- **objavený:** začiatkom 70. rokov
- **uvadený ako liek:** 1976 (firma Syntex)
- **trieda liečiva:** NSAID
- **pôsobí proti:** bolesti, slabšej horúčke a zápalom
- **liečivá s podobným účinkom:** aspirín, ibuprofen, celecoxib
- **iné:** Naproxen bol vyvinutý ako bezpečnejšia forma voči aspirínu, NPX **nespôsobuje erozívny gastrický efekt** (na rozdiel od aspirínu, fenylobutazolidu, indometacinu, piroxicamu). V snahe získať ďalšie NSAID bez negatívneho vplyvu na žalúdok bol vyvinutý **ibuprofen** silnejší liek proti bolesti ako aspirín so zníženým **GIST** dráždením bez hepatotoxicity aj pri dávke > 1 g / deň. **Naproxen** má však **2 x silnejší účinok ako ibuprofen**, ako aj **5 x dlhší polčas života ( $t_{1/2}$ : 12 - 17 h)** čo umožňuje zobrať tabletku raz denne (**a quality of patient life**). Predaj NPX presiahol **1 000 000 000 USD** ročne kvôli lepšej účinnosti a bezpečnosti voči aspirínu. **Ibuprofen a naproxen sú teraz najpredávanejšie NSAID lieky.**

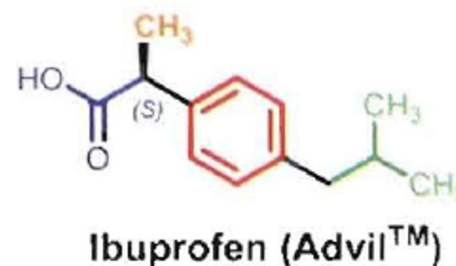
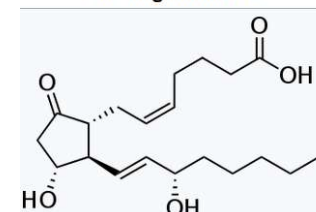
- **mechanizmus účinku:** NPX sa viaže do aktívneho miesta enzýmu COX a **kompetitívne inhibuje** prístup **endogénneho ligandu** (kys. arachidónovej, AA) do COX enzýmu, čím bráni premene AA na prostaglandíny (PGs).



Arachidonic acid



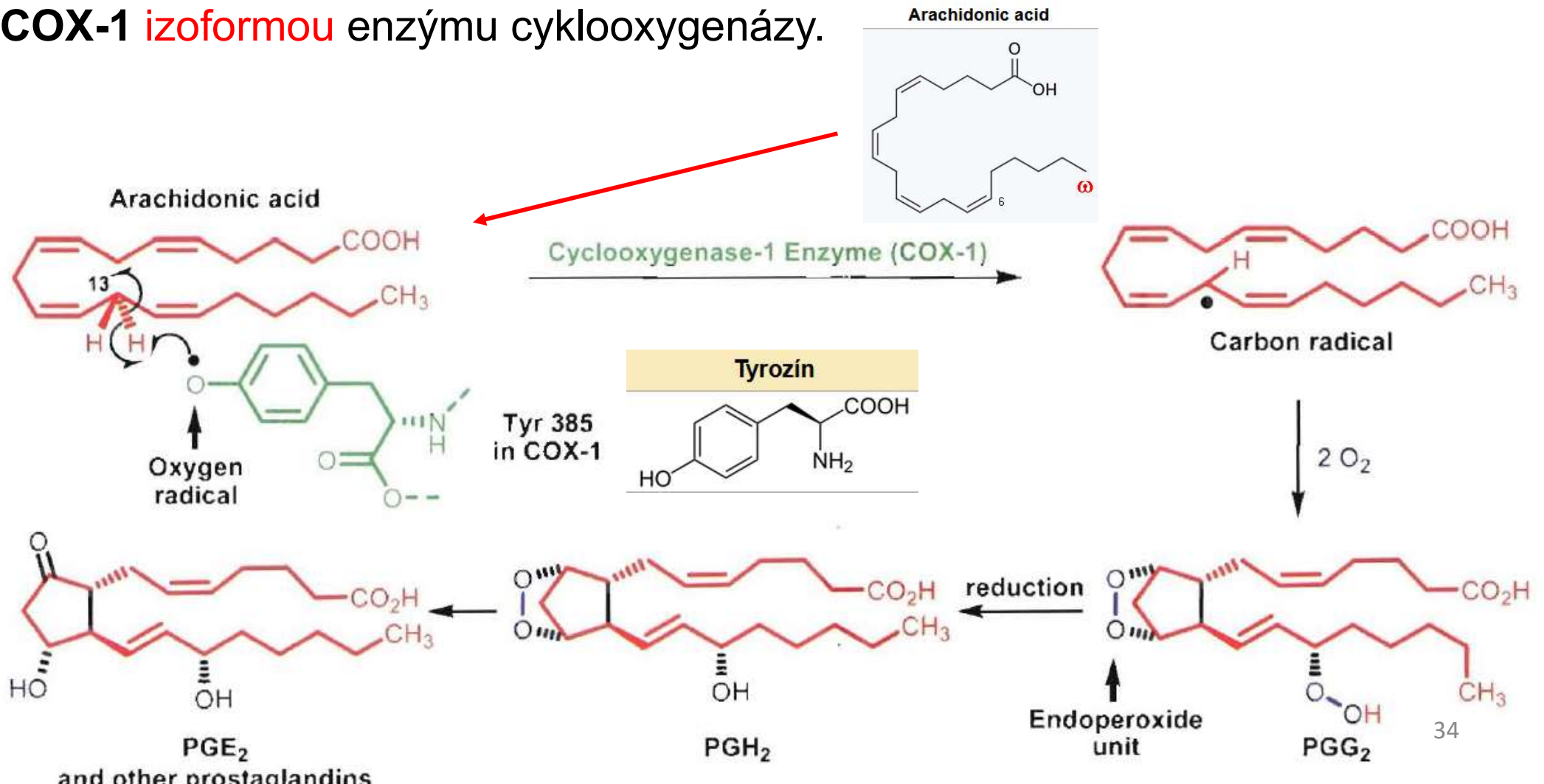
Prostaglandin E2





# Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

➤ NSAID inhibujú enzým **cyklooxygenázu (COX)**, ktorý riadi **syntézu** niekoľkých kľúčových **prostaglandínov (PGs)** sprostredkujúcich zápal napr. PGE<sub>2</sub>. PGs sa syntetizujú v bunkových membránach z **arachidónovej kyseliny** (AA, C<sub>20</sub> mastná, omega-6 nenasýtená, karboxylová kys.) cez oxygenačné medziprodukty PGG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>. Reakcia je katalyzovaná napr. **COX-1 izoformou** enzýmu cyklooxygenázy.



# Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

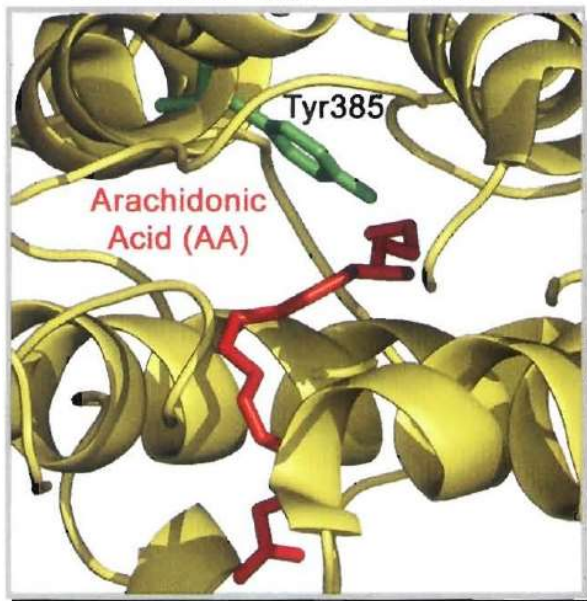
➤ syntéza PGs v **COX** sa inhibuje **ibuprofénom** alebo **naproxénom**, ktoré sa silne viažu na aktívne miesto COX (blízko Tyr385) a zabraňujú tak vstupu

(natívneho substrátu)

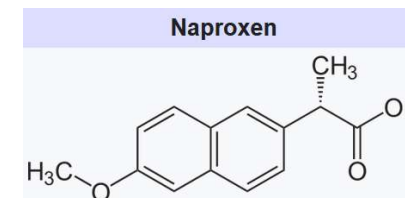
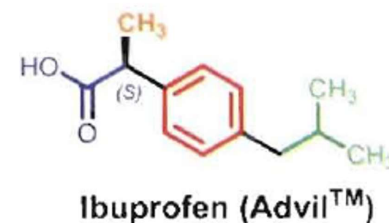
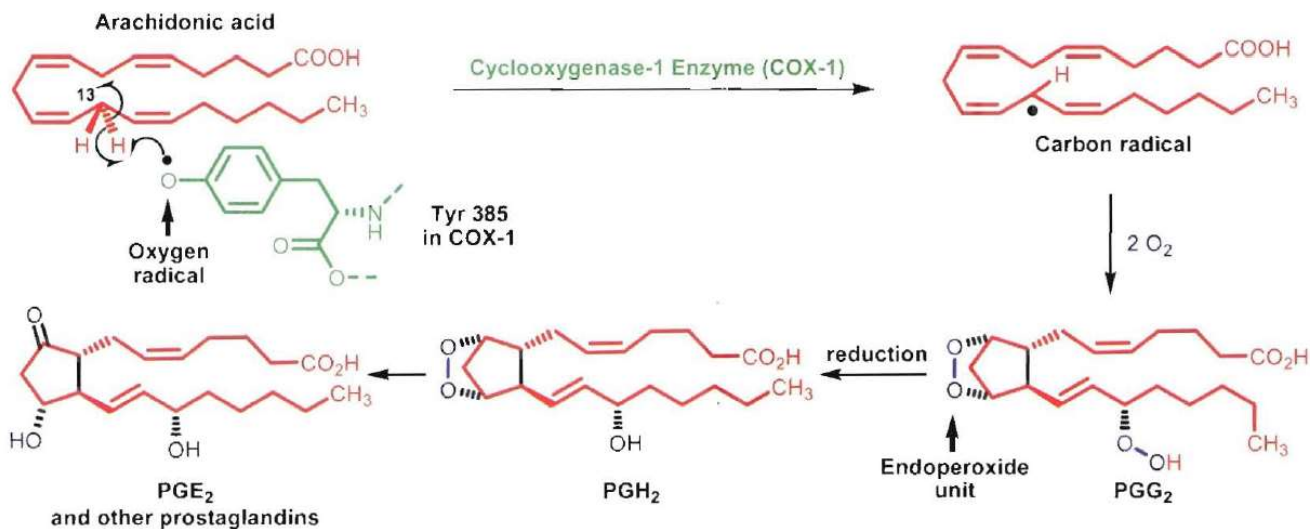
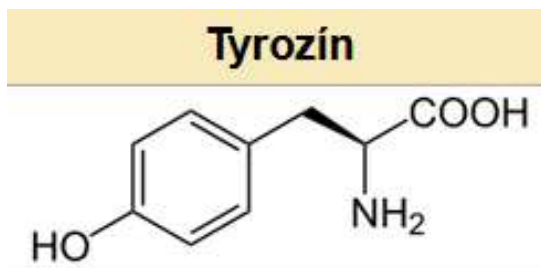
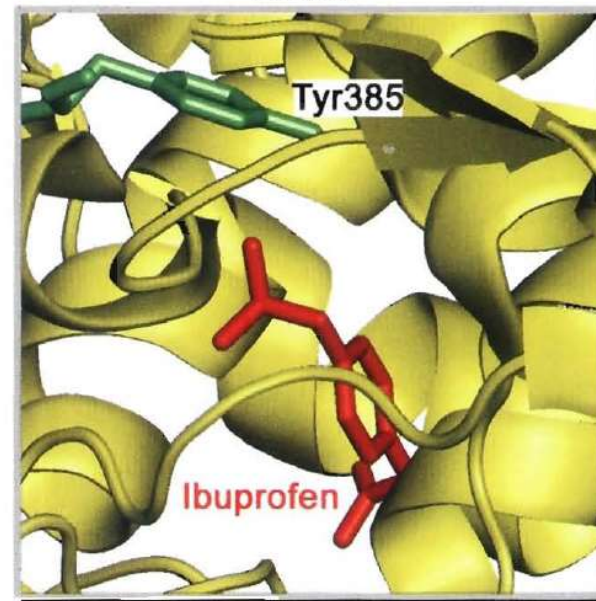
**arachidónovej kys.**

do COX enzýmu.

A. Arachidonic Acid in the Active Site of Cyclooxygenase-1 Enzyme<sup>2</sup>

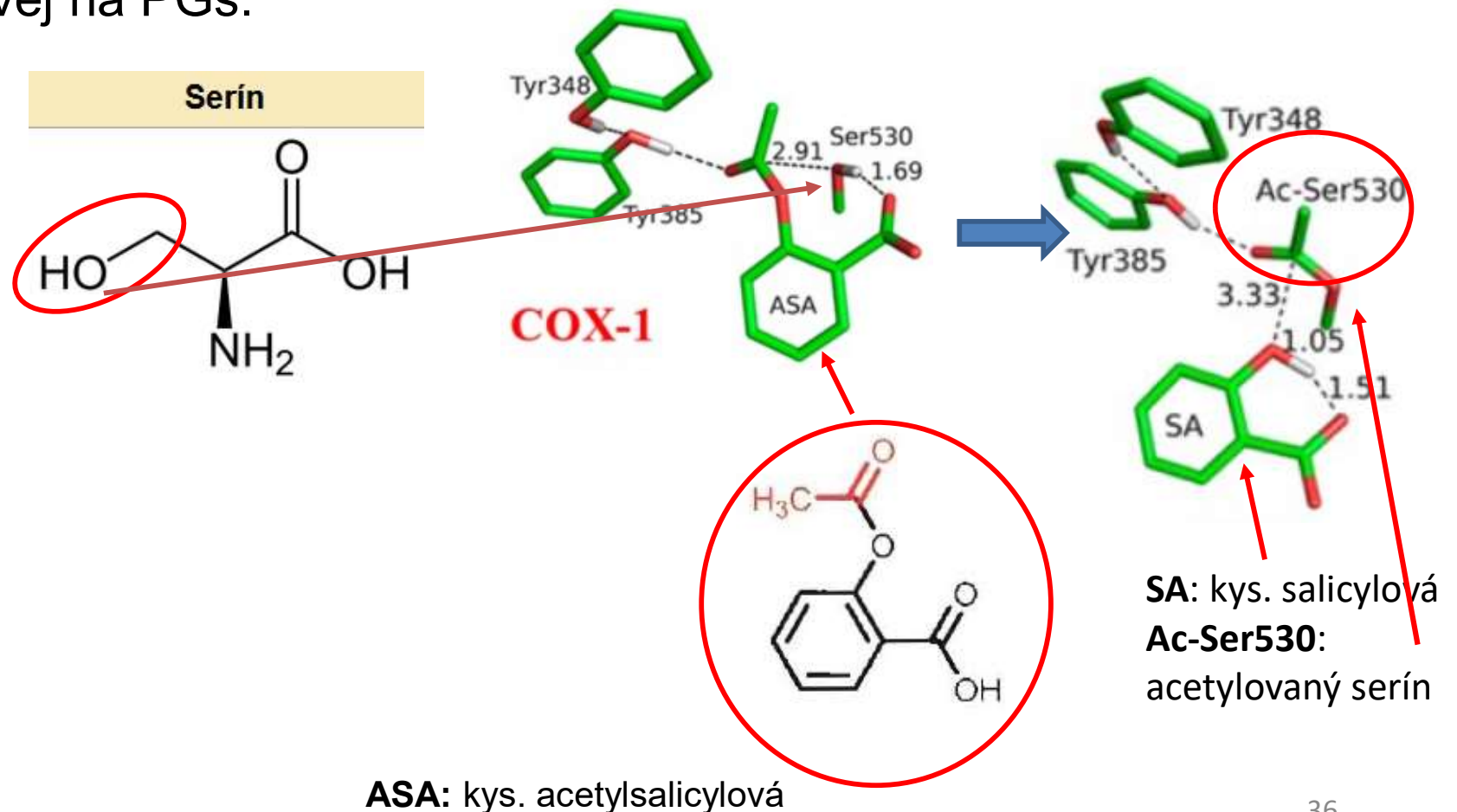


B. Ibuprofen in the Active Site of Cyclooxygenase-1 Enzyme<sup>3</sup>



# Ako fungujú protizápalové NSAID liečivá?

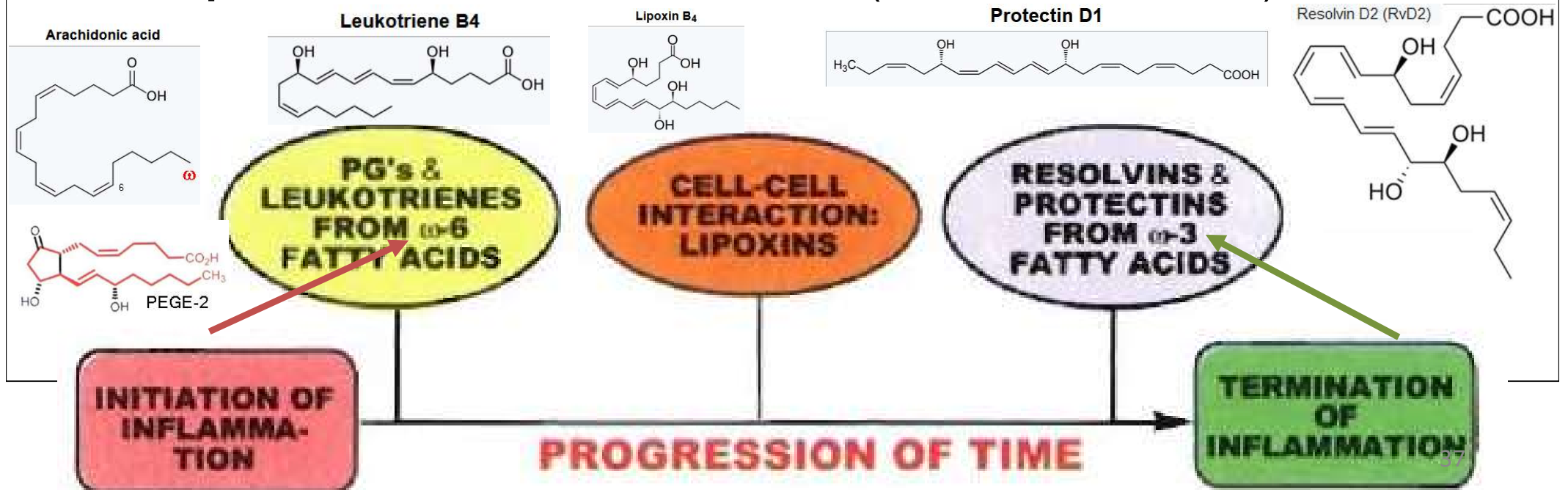
➤ NSAIDs (ibuprofen, naproxen) súťažia (**kompetitívnou inhibíciou**) o aktívne miesto v COX enzýme s **endogénnym** (telu vlastným) **substrátom** kys. arachidónovou (AA). **Kyselina acetylsalicylová inhibuje COX enzým iným mechanizmom. Prenáša acetyl na Ser530** (blízko COX dôležitého Tyr385), čím **zmení aktívne miesto COX** a znemožní katalyzovať enzymatickú premenu kys. arachidónovej na PGs.





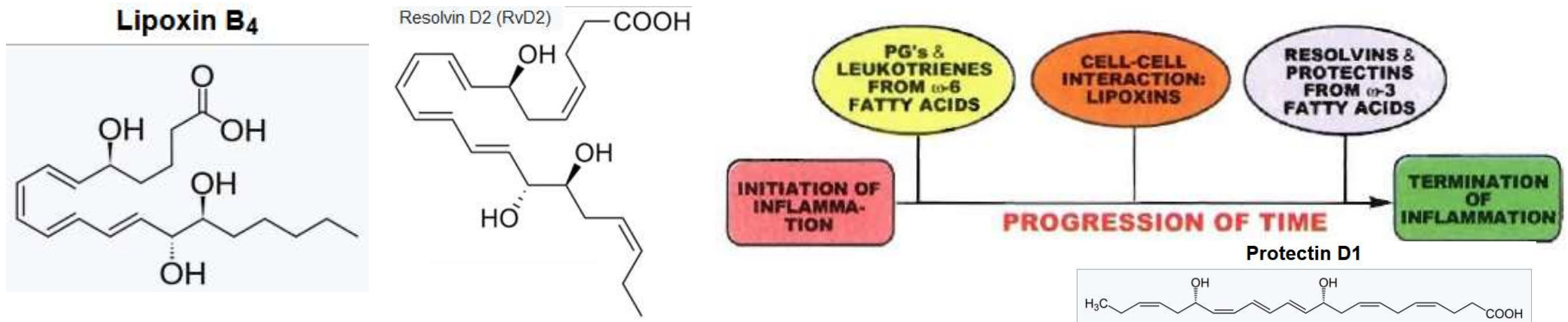
# Iné endogénne zápalové molekuly

➤ počas zápalu dochádza k produkcii viacerých lokálnych, krátko žijúcich, **prozápalových látok** (umocňujúcich zápal, sú to lokálne, rýchlo sa rozpadajúce hormóny) napr. **prozápalové prostaglandíny** napr. **PGE2** a rôzne **leukotriény** napr. **LTB4**. Leukotriény regulujú lokálny prietok krvi, a imunitnú odpoveď pritiažením bielych krviniek (cez LTB4) k infikovanému miestu (alebo tkanivu) a tiež zvyšujú **permeabilitu** (priepustnosť) krvných ciev. Leukotriény vznikajú tiež z arachidónovej kys. (AA) ale pomocou enzýmu **5-LOX** (5-lipoxygenáza). Neskôr sa v zápalovom mieste uvoľňujú **protizápalové ochranné látky** (napr. **lipoxíny, protektíny, resolvíny**) aby utlmili zápal a normalizovali homeostázu (vnútornú rovnováhu).

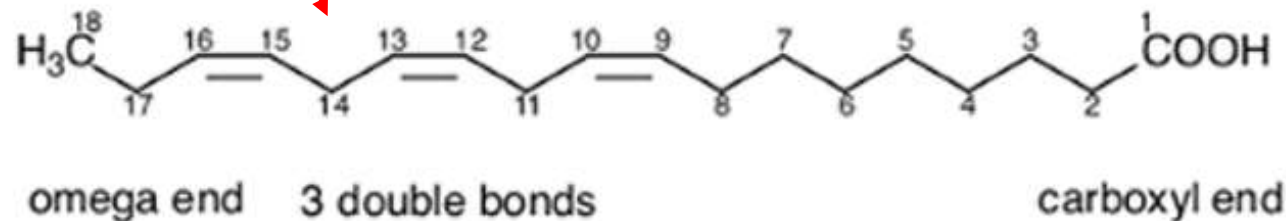




# Iné endogénne protizápalové molekuly

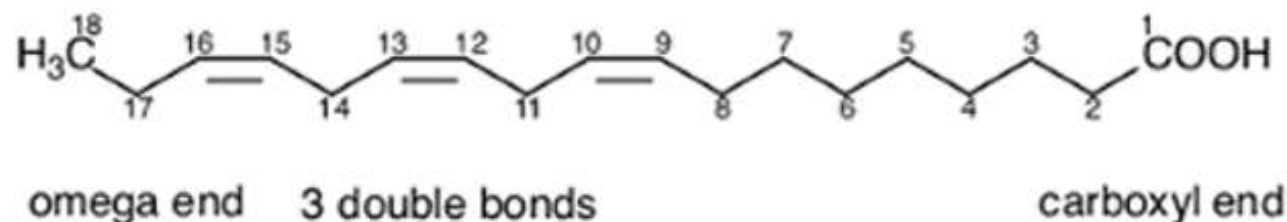


➤ **Inhibítory zápalu:** **lipoxíny** vznikajú z AA cez COX, **resolvíny** a **protektíny** zas z **omega-3 mastných kyselín** pomáhajú znižovať zápal (napr. z *alfa*-linolénovej kys. **ALA**). Omega-3 sú **esenciálne** (musia byť dodané napr. stravou), číslica 3 označuje **polohu násobnej väzby od konca (omega) mastného reťazca**. Omega-3 majú vysoké **zastúpenie v mozgu** (pomáhajú učiť sa a vhodne sa správať!). Ich dobrým nutričným zdrojom sú napr. **plody mora**. **Eskimáci** konzumujúci veľa **mastných rýb** sú menej náchylní na zápalovú artritídu a ochorenia srdca.



The chemical structure of  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), 18:3n-3. ALA has 18 carbon atoms (C) and 3 double bonds, the first of which is located 3 carbon atoms from the terminal methyl group (omega [ $\omega$ ] end).

# omega-3 mastné kyseliny



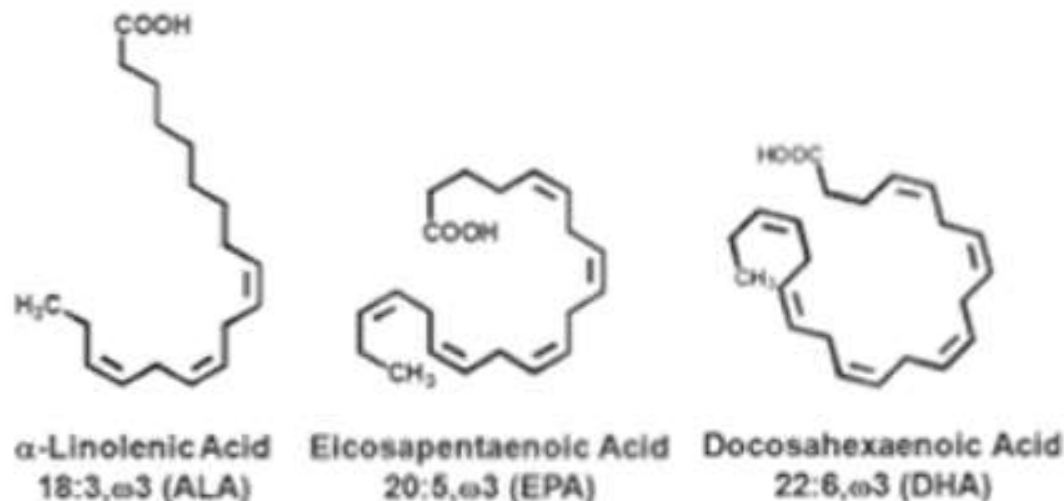
The chemical structure of  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), 18:3n-3. ALA has 18 carbon atoms (C) and 3 double bonds, the first of which is located 3 carbon atoms from the terminal methyl group (omega [ $\omega$ ] end).

**funkcie omega-3 mast. kys.:** majú protizápalové účinky, odbúravajú nadmerné množstvo tuku v pečeni, znižujú prejavy depresie (úzkosti), zmierňujú príznaky autoimunitných ochorení, znižujú riziko vzniku rakoviny (spojenej so zápalom), blahodarný účinok pre plod (vývoj jeho mozgu a zraku), pozitívne účinky na kardiovaskulárne ochorenia, upravujú hladinu cholesterolu a krvný tlak.

**zdroje:** orechy a semienka (chia a ľanové semienka, vlašské orechy, dyňové semienka...), ryby (losos, ančovičky (sardely), sardinky, makrely, slede, tuniak, halibut...), oleje (ľanový, arašidový, sójový, repkový olej), sója, pšeničné klíčky, avokádo...

# omega-3 mastné kyseliny (cis!)

kys. alfa linolénová (**ALA**), kys. eikozapentaénová (**EPA**), kys. dokozahexaénová (**DHA**)



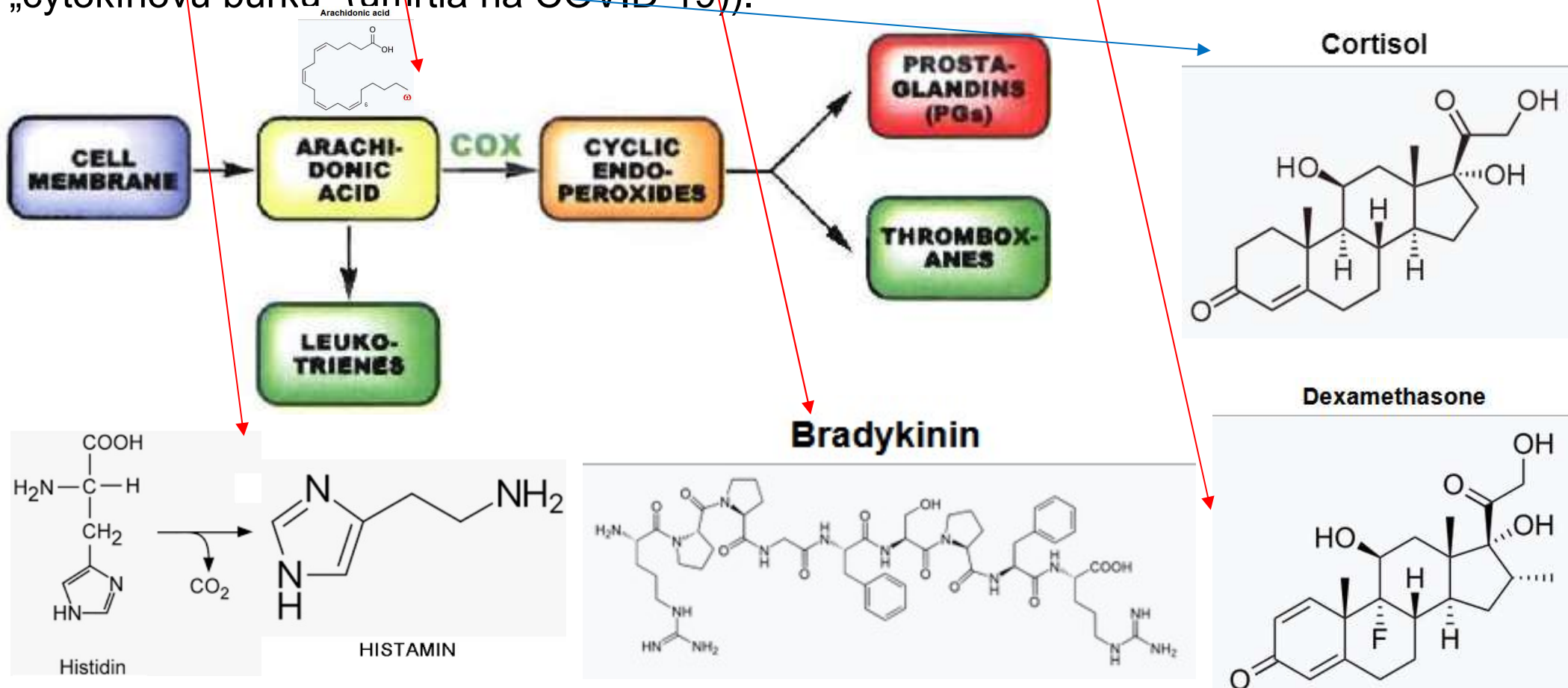
dietary omega-3 fatty acids.

polyunsaturated fatty acids (PUFA)

Na Slovensku je pomer konzumácie **omega-3 / omega-6** mastných kyselín 1 / (25 až 50). **Eskimáci**, ktorí nejedia margaríny, ale veľa rýb, majú tento **pomer 1 : 1** a takmer vôbec neumierajú na srdcové ochorenia. Naopak, Indovia, väčšinou vegetariáni, ktorí jedia veľa zeleniny a nejedia mäso, zomierajú na ochorenia srdca veľmi často. Skoro všetku potravu totiž pripravujú **na margarínoch**. Pomer omega-3 a omega-6 mastných kyselín majú na úrovni ako u nás. Preto radšej ako stužené (umelé) rastlinné tuky treba jesť maslo, olivový, repkový či ľanový olej.

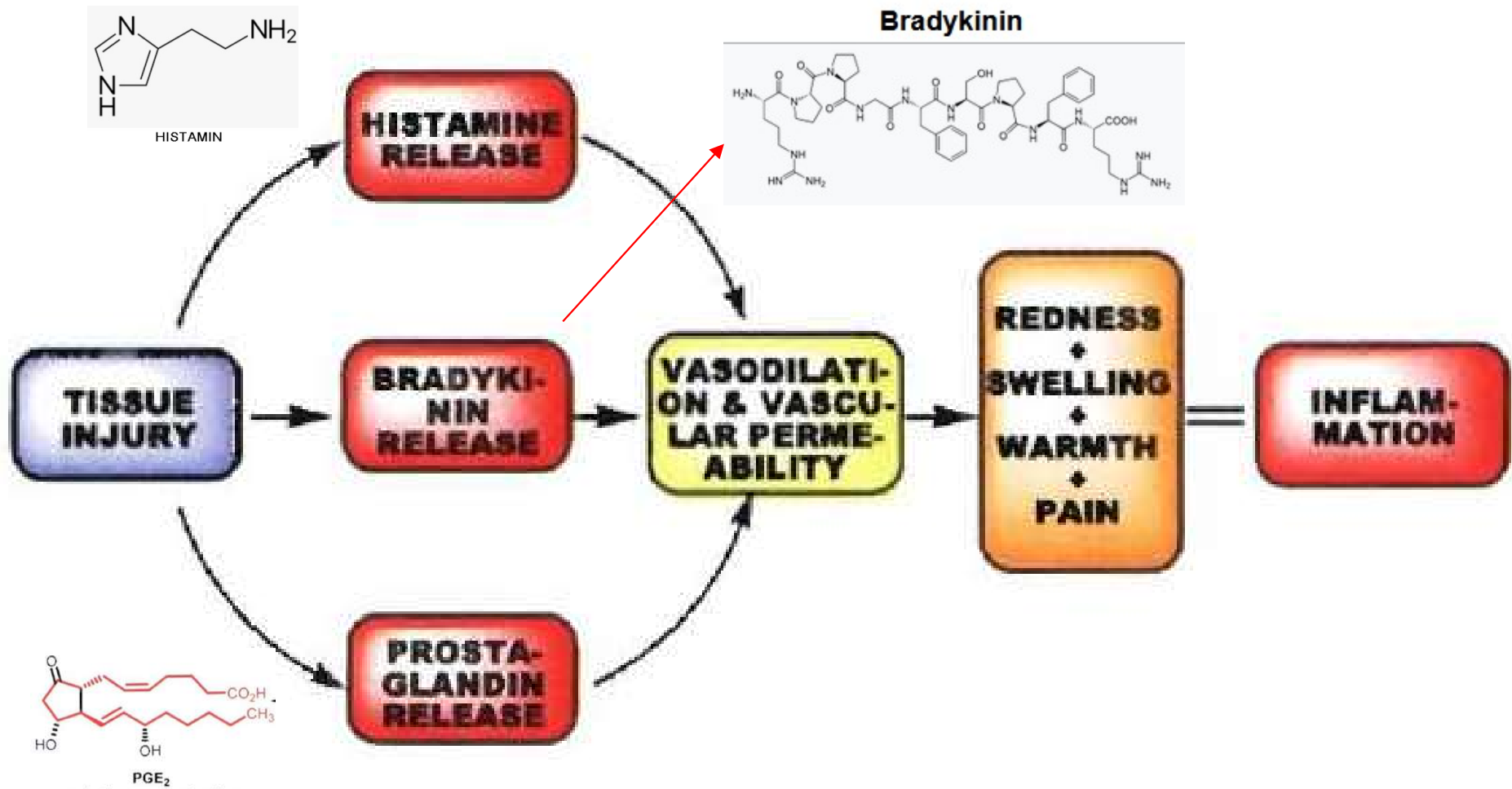
# ZÁPAL

➤ biosyntéza **prozápalových** prostaglandínov **PGs** a **leukotriénov** prebieha z **arachidónovej kys. (AA)** pomocou COX a 5LOX enzýmov (cyklo- a lipooxygenáz). AA sa získava enzymatickým štiepením membránových lipidov. Uvoľnenie **prozápalového histamínu** spôsobuje lokálne zvýšenie **permeability** krvných ciev, **stimuluje** produkciu **prostaglandínov**, **bradykinínu** a **zosilňuje ich prozápalový efekt** (lokálne zvýšený prietok krvi, opuch, prehrievanie, červenanie, bolesť). **Protizápalový steroid kortizol** **blokuje uvoľňovanie AA z membrán** (napr. **dexamethazón** tlmí zápalovú „cytokínovú búrku“ (úmrtia na COVID-19)).





# ZÁPAL



➤ **Prostagladíny** (**mediátory bolesti**) zvyšujú citlivosť nervových zakončení na bradykinín, čo zosilňuje signál bolesti.



# ZÁPAL

➤ **sprostredkovatelia imunitnej odpovede priťahujú imunitné biele krvinky** na miesto zápalu a potom tieto **ničia patogény**, pričom, ako vedľajší účinok, **produkurujú poškodenie tkaniva a ďalší zápal**. V zdravom organizme je **imunitná a zápalová odpoveď pod kontrolou** a sama sa nakoniec utlmí. Ak zlyhá táto regulácia, alebo je potlačená ako výsledok starnutia, môže sa to prejavíť napr. na vzniku chronických ochorení ako sú: **reumatoidná artritída** (zápal kĺbov), **osteoartritída** (zápal kostí).

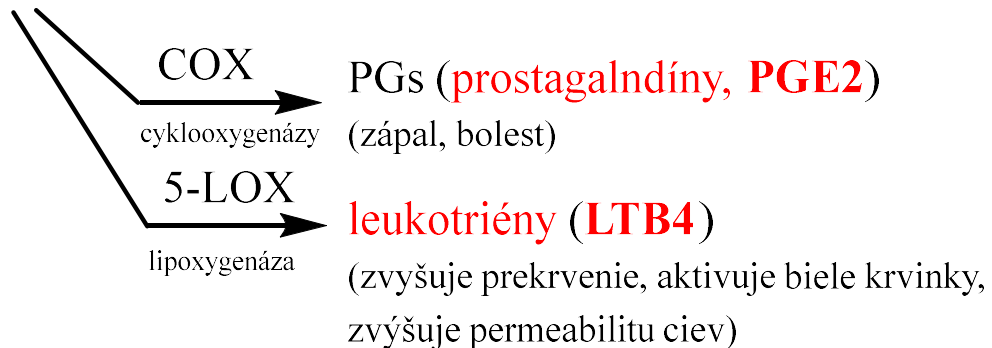
➤ **Reumatoidná artritída** sa lieči podávaním monoklonálnych **protilátok** (imunoglobulínov) zameraných **na TNF-alfa receptor** tak, aby sa zabránilo jeho väzbe na prozápalový ligand **TNF-alfa** (*tumor necrosis factor alpha* / faktor nádorovej nekrózy alfa) a **prerušila sa tak zápalová signalizácia**.

➤ **NF-κB** (nukleárny faktor kappa B) (**antitarget**) po intracelulárnej produkcii migruje do jadra kde aktivuje prozápalové gény napr. COX. Tento faktor je okrem zápalu spojený aj s imunitou a jeho **potlačenie môže vyvolať infekciu**.

# ZÁPALOVÉ a PROTIZÁPALOVÉ molekuly

## PRO-ZÁPALOVÉ

**AA:** arachidónová kyselina ( $\omega 6$ ) prekursor!



**BRADIKINÍN**

**HISTAMÍN** (zvyšuje tvorbu PEGs a bradikinínu, opuch, bolesť, scervenanie, prekrvenie, zvyšuje permeabilitu ciev)

**CYTOKÍNY** (interleukíny: **IL4, 6, 10, 11, 13**)

**TNF $\alpha$  receptor**

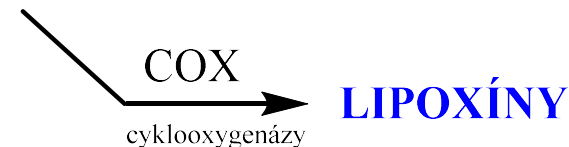
## PROTIZÁPALOVÉ

**Kortizol** (steroid, znižuje dostupnosť AA, zvyšuje konc. glukózy pri strese, spúšťa produkciu cholesterolu, v mozgu riadi poznávanie, náladu, učenie, reguluje stres **dexametazón** tlmí cytokínovú búrku)

**Kortizón** (tehotenstvo, stres)

**Glukokortikoidy**

**AA:** arachidónová kyselina ( $\omega 6$ ) prekursor!



**PUFA** polynenasýtené kyseliny ( $\omega 3$ )



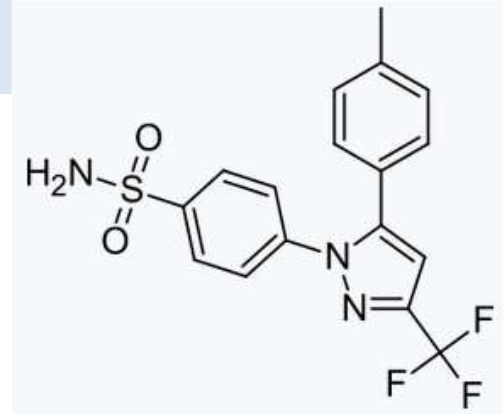
# celecoxib

- **objavený:** 1996
- **uvedený ako liek:** 1999 (Pfizer)
- **trieda liečiva:** NSAID (**selektívny COX-2 inhibítor**)
- **pôsobí proti:** osteoartritíde, reumatoidnej artritíde, akútnej bolesti (e.g. bolestivá menštruácia)
- **liečivá s podobným účinkom:** staršie lieky: aspirín, ibuprofén, naproxén
- **iné:** užíva > 23 000 000 ľudí ročne
- **mechanizmus účinku:** inhibuje biosyntézu prostaglandínov z kys. arachidónovej (AA) pomocou inhibície **COX 2** enzýmu.

Existujú dve **izoformy** COX enzýmu (**COX-1 a COX-2**) s podobným katalytickým účinkom na premenu AA kys. na PGs, **líšiac sa** primárnou **sekvenciou** aminokyselín (60 % identita), ako aj **ich frekvenciou výskytu v tkanivách a fyziologickou funkciou.**

**COX-1** je základným COX enzýmom a nachádza **v mnohých tkanivách** napr. **v žalúdku**, kde vplýva na sekréciu kyseliny a ochranného slizu) je preto **antitarget** (pri inhibícii COX-1 hrozí tvorba erozívnych vredov žalúdku, krvácanie, infekcia...) **COX-2** je menej frekventovaný, jeho zastúpenie sa zvyšuje **na miestach zápalu**, aj v niektorých **tumoroch**, alebo v súvislosti s rastom a **poranením**. Glukokortikosteroidy a protizápalové cytokíny (napr. IL-4,6,10,11,13) utlmujú tvorbu COX-2.

Celecoxib



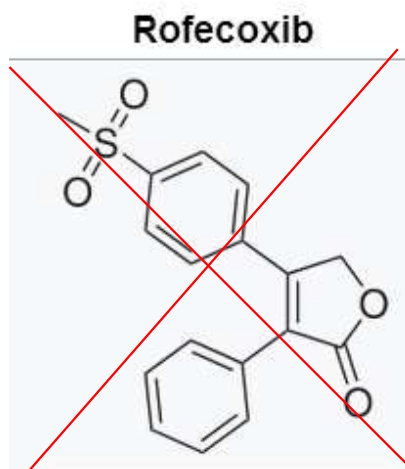
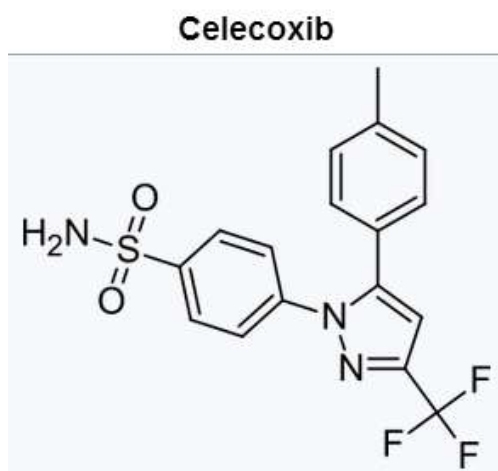


# celecoxib

Oba COX enzýmy majú podobné AA **väzobné miesto** s rozdielom, že **COX-2** ho má o niečo väčšie a mierne inak tvarované. **COX-2 nie je prítomný v žalúdku ale súvisí so zápalom.** Selektívna inhibícia COX-2 je preto farmaceuticky veľmi významná.

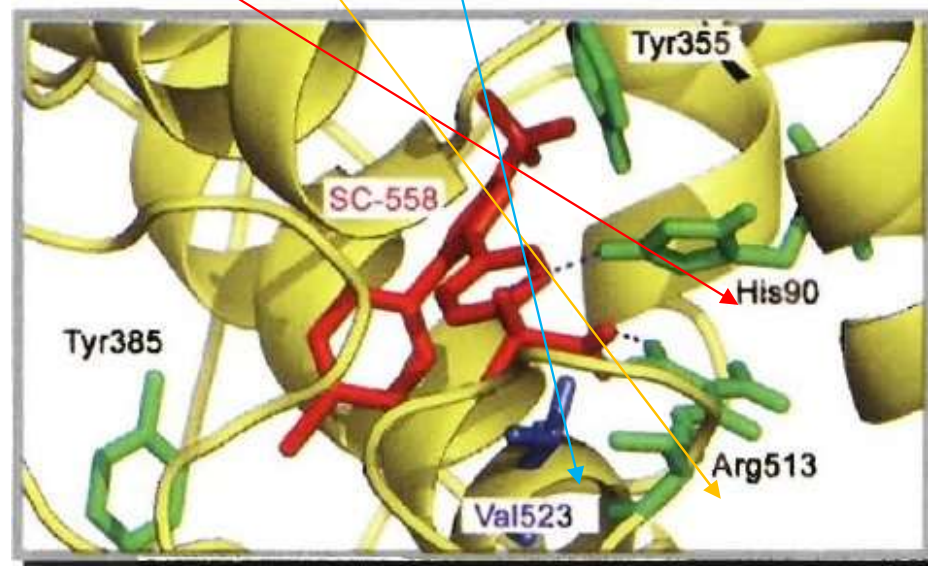
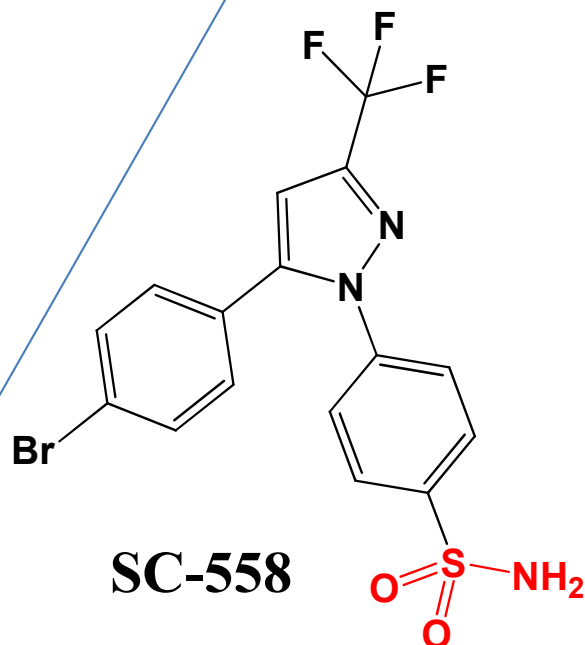
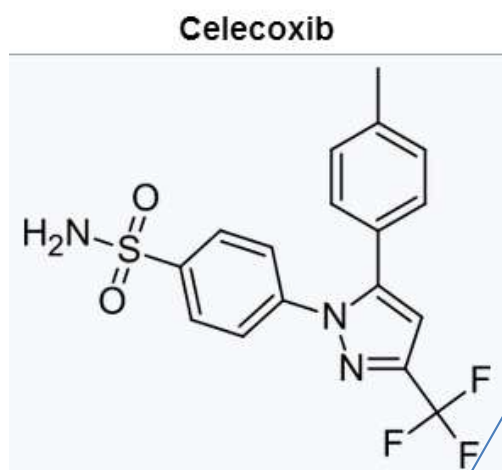
**Celecoxib** (Pfizer) je **COX2 selektívne pôsobiaci NSAID.** Používa sa u **pacientov s osteoartritídou**, ktorí netolerujú aspirín alebo iné neselektívne COX inhibítory.

Merck v 1999 zaviedol **rofecoxib**, ale tento **liek bol menej bezpečný** (v 2004 bol liek stiahnutý z trhu kvôli výskytu ca **139 000 infarktov** z toho **35 % smrteľných (ca 49 000)**).

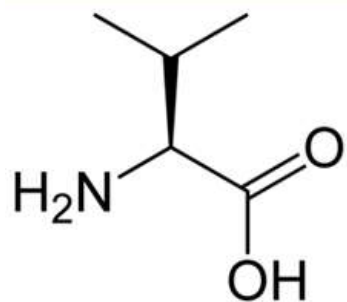


# celecoxib

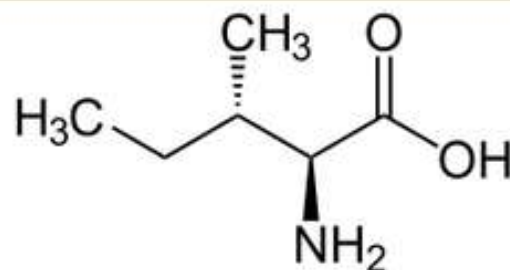
➤ **COX2 selektivita:** látka veľmi podobná celecoxibu (**SC-558**, má Br namiesto Me) má opísanú štruktúru v PDB: 1CX2, dokazujúcu, že sa jej **sulfónamidová skupina viaže do COX2 aktívneho vrecka cez His90 / Arg513 / Val523**, ktoré však nie sú prítomné v **COX-1**. Namiesto Val523 (s iPr-) z COX-2, COX-1 obsahuje ako jeho náhradu objemný Ile (s iBu-) a **celecoxib sa kvôli tomu do COX-1 nedostane**.



Valín

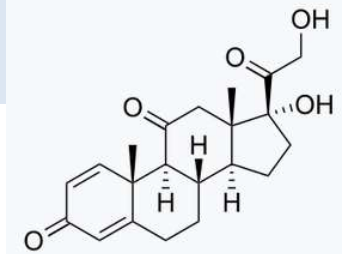


Izoleucín



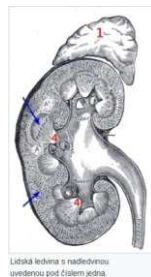
# Prednison (kortikosteroid)

Prednisone



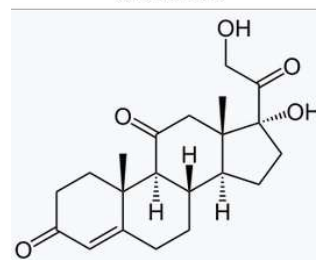
- **objavený:** začiatkom 50. rokov (1950)
- **uvedený ako liek:** 1955 (Schering, Pharma and Upjohn)
- **trieda liečiva:** antiflogistikum, imunosupresívum, adrenokortikosteroid
- **pôsobí proti:** zápalu (astma, Crohnova choroba (chronický zápal čreva), reuma, alergie, leukémia, mnohopočetný myelom (rakovina krvi)), na akútne zápalové stavy, ochorenia kože, ako **silný imunosupresant** pôsobí na **prevenciu odvrhnutia transplantátov**, neprechádza cez **BBB** a nenarúša mentálne funkcie, dlhodobo sa nesmie podávať (napr. pre rozvoj osteoporózy)
- **liečivá s podobným účinkom:** cortisone, cortisol, fluticasone...
- **iné:** **kôra nadobličiek** (*adrenal glands*) predstavuje párové endokrinné žľazy nevyhnutné k životu, ktoré produkujú **pohlavné hormóny a kortikosteroidy** napr. **kortizón** (uvoľňuje sa počas tehotenstva, pri strese, **potláča imunitný systém, znižuje zápal**), **kortizol** (kortikoid, má širší účinok, ako kortizón, pripravuje organizmus na **záťaž, zvyšuje hladinu glukózy** v krvi (! diabetes) a má **protizápalový účinok**), syntetizuje sa z **cholesterolu, je dôležitý v mozgu** na udržiavanie neurónov, poznávania, regulácie stresu a nálady.

Hexenschuss

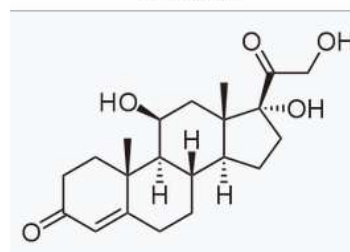


Lidská kôra a nadoblička uvedenou poľ časlem jedna

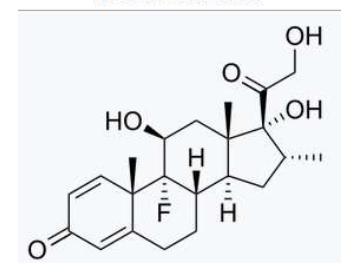
Cortisone



Cortisol



Dexamethasone



# prednison

➤ **iné:** **Korzitol** pôsobí na dva receptory: GR (glukokortikoidový) a MR (mineralokortikoidový - **antitarget**). MR receptor **súvisí** so zadržiavaním Na<sup>+</sup> iónov v tele, čo spôsobuje **zvyšovanie tlaku krvi**. Preto sa hľadali analógy, ktoré by nemali tento nepriaznivý účinok, ale udržali by si protizápalový efekt. Našiel sa **prednison**, ktorý má **dlhšie trvajúci protizápalový účinok a menšiu schopnosť zadržiavať Na<sup>+</sup> ióny**.

➤ **mechanizmus účinku:** **prednizón** redukuje imunitnú odpoveď sprostredkovanú B- a T-bunkami, **dexametazón** je jeho vylepšený analóg so **silnejším účinkom a dlhším polčasom života**. Mechanizmus protizápalového účinku **glukokortikoidov** nie je celkom pochopený, tieto látky spúšťajú prepis viacerých génov (napr. **inhibujú fosfolipázu PLA2**, ktorá napomáha **uvolňovaniu arachidónovej kys.** z ktorej vznikajú cez enzýmy COX a 5-LOX prozápalové prostaglandíny a leukotriény). **Znižuje** tiež produkciu prozápalového **TNF-alfa**.

