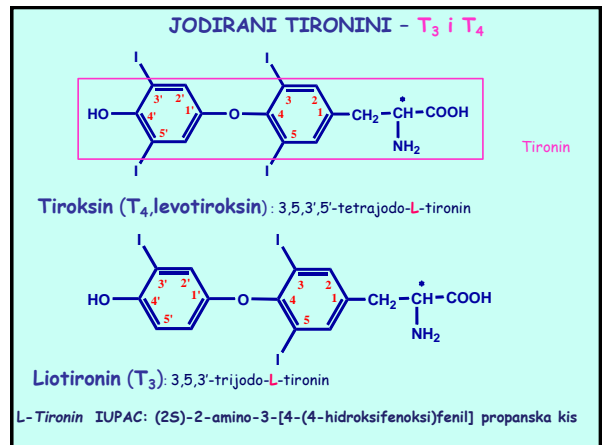
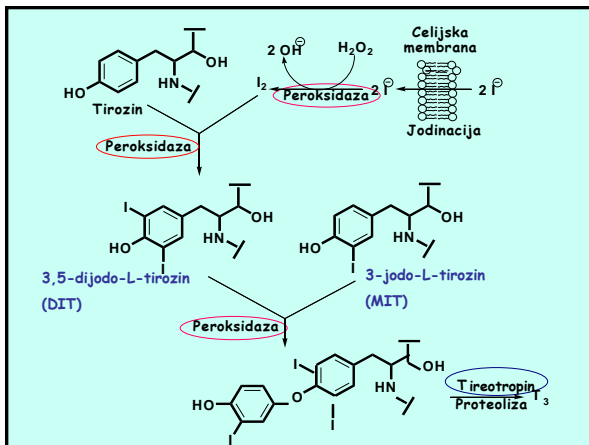
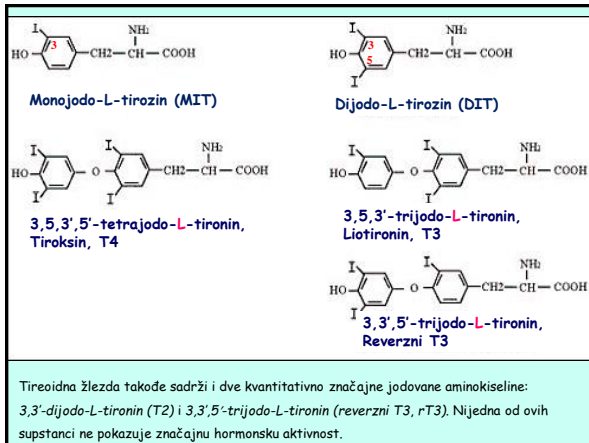


TIROIDNI HORMONI

- Tiroidna žlezda predstavlja jedini organ kod sisara koji je sposoban da veže jod u obliku organskih jedinjenja.
- **Tiroksin (T₄) i trijodotironin (T₃)**
- Oba hormona štitaste žlezde su vitalna za rast i razvoj, kao i za kontrolu esencijalnih funkcija u organizmu kao što su energetski metabolizam i sinteza proteina.
- Prema hemijskom sastavu tiroidni hormoni su jodovane amino-kiseline izvedene iz **L-tirozina**. Oni se skladište u tiroidnoj žlezdi u obliku tireoglobulina.





Hormoni štitne žlezde: T₃ i T₄

T₃ aktivniji. Uvođenjem istog halogena u C3' i C5', povećava se jonizacije fenolne grupe, što dovodi do jačeg vezivanja za TVG (tiroksin-vezujući globulin), koji je primarni nosač tireoidnih hormona u humanoj plazmi.

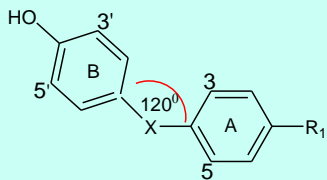
Supstitucionna terapija

Prirodni preparati tireoidnih hormona svinjskog i goveđeg porekla.

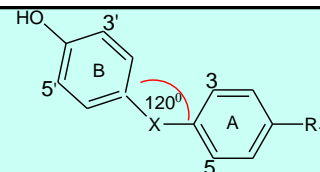
SINTETSKI HORMONI TIROIDNE ŽLEZDE:

- > LEVOTIROKSIN-Na; T₄-Na;
- > LIOTIRONIN-Na; T₃-Na;
- > LIOTRIKS -smeša natrijumovih soli T₄ i T₃, u masenom odnosu 4:1.
- > DEKSTROTIROKSIN - sintetski D (+)-stereoisomer tiroksina - antihiperlipoproteinemik.

ODNOS STRUKTURA-DEJSTVO TIROIDNIH ANALOGA



- R1-kiseline sa 2 i 3 C atoma (alanin), položajni izomeri (R1 u položaju C2) neaktivni
- L-stereoisomeri T₄ i T₃ su aktivniji od D-izomera.
- C3 i C5: eliminisanjem joda-jedinjenja bez hormonske aktivnosti, zamena joda bromom-smanjena hormonska aktivnost, supstitucija C3 i C5 alkil grupama-neaktivni analozi.
- X-uklanjanje kiseoničnog mosta-neaktivna jedinjenja, zamenom atoma kiseonika sumporom ili metilenskom grupom dobijaju se analozi znatne hormonske aktivnosti.



- Supstitucija C3' polarnom hidroksilnom ili nitro grupom-↓ aktivnosti (↓ lipofilnost, intramolekulske vodonične veze sa C4'-hidroksilnom grupom).
- Supstitucija nepolarnim halogenom ili alkil grupom-↑ lipofilnost i aktivnost, C3' i C5' disupst. (↓ aktivnost, veće vezivanje za tireoglobulin).
- Zamena C4' fenolne grupe amino grupom-↓ aktivnosti zbog male sposobnosti amino grupe da gradi vodonične veze.
- Fenolna grupe olakšava oksidaciju molekula, tj. prevođenje u hinonsku strukturu.
- C4'-nesupstituisani derivat ispoljava određenu hormonsku aktivnost.

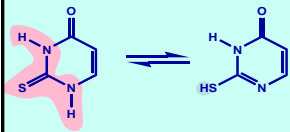
ANTITIREOTICI = TIREOSTATICI

HIPERTIREOIDIZAM - ↑metabolizma, tahikardija, ↑krvnog pritiska.

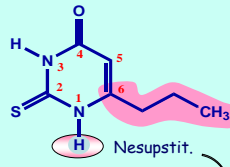
TIOAMIDI - inhibitori enzima *tireoidne peroksidaze*.

R-CS-N: tioamidna ili tiokarbamidna.

N-CS-N: tioureidna grupa.



2-Thiouracil TION \rightleftharpoons TIOL



PROPACIL (PTU)
6-*n*-propil-2-tiouracil
Inhibira dejodinazu

METIMAZOL - FAVISTAN
1-metil-2-merkaptimidazol (MMI)

Karbimazol
pro drug metimazola

RADIOAKTIVNI ^{131}I i ^{125}I

Terapijska alternativa hirurškom lečenju benignne i zloćudne hiperplazije tireoidne žlezde.

Izotop ^{131}I , koji emituje γ -zračenje, koristi se za funkcionalno ispitivanje tireoidne žlezde.

Dovode do destrukcije tireoidnih folikula koji su preuzeli ovaj radioaktivan izotop.

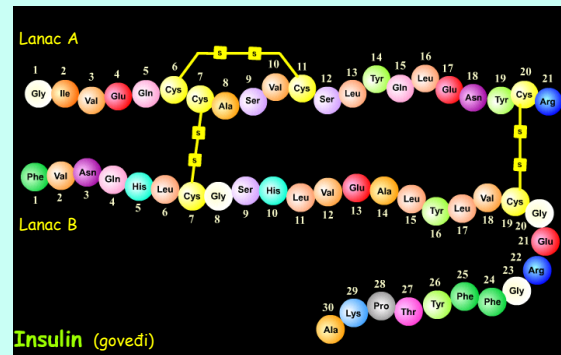
JODIDI, PERHLORATI I PERTEHNETATI

► Afinitet jodida za jodidnu pumpu je ekvivalentan afinitetu tiocijanata, ali mnogo manji od afiniteta većih anjona kao što su perhlorat i pertehnetat.

► Jodidi dovode do inhibicije sinteze tireoidnih hormona mehanizmom negativne povratne sprege. Pronalaskom organskih antitireoidnih lekova, jodidi se zbog toksičnih efekata više ne koriste u terapiji.

► TcO_4^- i ClO_4^- kompetitivnim mehanizmom inhibiraju preuzimanje jodida.

PEPTIDNI HORMONI PANKREASA INSULIN



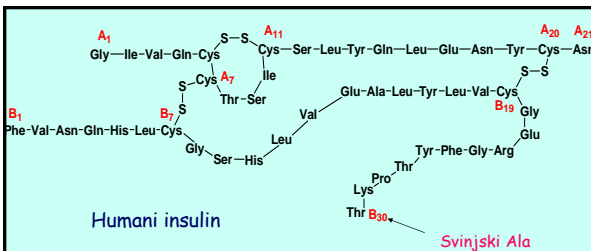
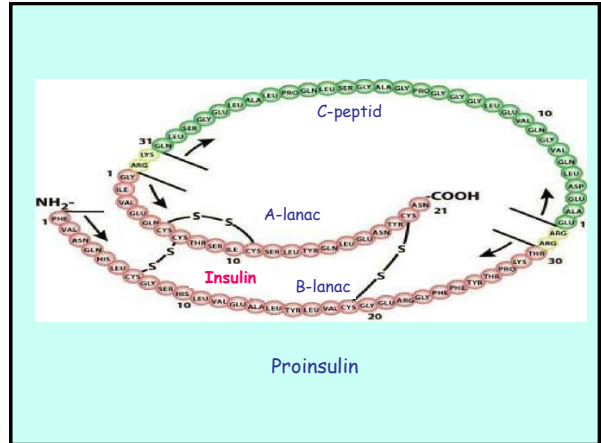
✗ **Preproinsulin** - od 104 aminokiseline, **proinsulin** - monolančani polipeptidni niz od 86 ak (**insulin** i **peptid C**)

✗ Iz proinsulina nastaje insulin, uz odvajanje **C-peptida** i 4 ak.

✗ Humani **C-peptid** sadrži 31 ak, **C-peptid** drugih životinjskih vrsta od 30 do 35 ak.

✗ Preproinsulin i proinsulin imaju zanemarljivu hormonsku aktivnost.

✗ Struktura izolovanih insulina iz 28 životinjskih vrsta se razlikuju u sekvenci i broju ak.

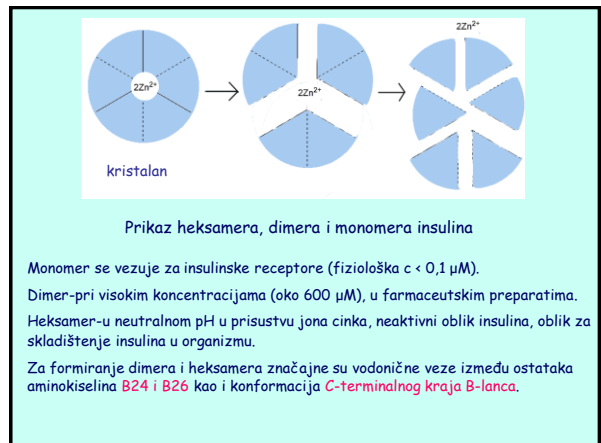


Goveđi: A8 umesto *treonina* se nalazi *alanin*, A10 umesto *izoleucina* je prisutan *valin*.

Izolovan 1922, 51 ak, Mr 5,808;

Rekombinantnom DNK tehnologijom na plazmidima *Escherihia coli* ili *Saccharomyces cerevisiae*;

Izoelektrična tačka 5.30 - 5.35.



Asocijati molekula insulina (monomerni, dimerni i heksamerni insulin), kompleksi insulina sa proteinima (protaminom) i/ili Zn^{+2} značajno modifikuju početak dejstva i dužinu trajanja dejstva.

Svi raspoloživi dozirani oblici insulina su kompleksi sa Zn !

Podela: *semilente, lente i ultralente* (dugodelujući).

Protamin-cink insulin: precipitacijom insulina u prisustvu cinka i protamina, početak dejstva 4-6h posle sc aplikacije, trajanja dejstva oko 36 h.

Izofan-insulin: (insulin i protamin u jednakim masenim odnosima) i jonima cinka. Početak dejstva posle 3-4 h, vreme trajanja dejstva 18-28h.

Insulin^{131I}: dijagnostičko sredstvo kojim se određuje gustina insulinskih receptora.

STABILNOST INSULINA

FIZIČKA NESTABILNOST:

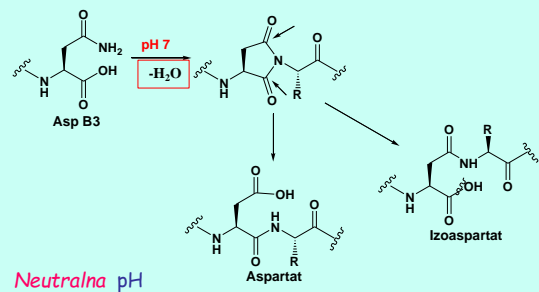
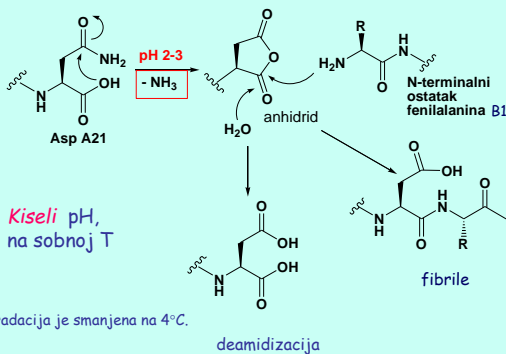
✦ Može da gradi viskozni gel ili nerastvorni precipitat (*fibrile*), nemaju terapijski značaj.

Fibrile se formiraju kada hidrofobni deo molekula insulina (A2, A3, B11, B15) reaguje sa alifatičnim ostacima A13, B6, B14 i B18, koji su kod heksamerne strukture orijentisani prema unutrašnjosti dipeptidnog lanca.

Sprečava se dodatkom fosfatnog pufera.

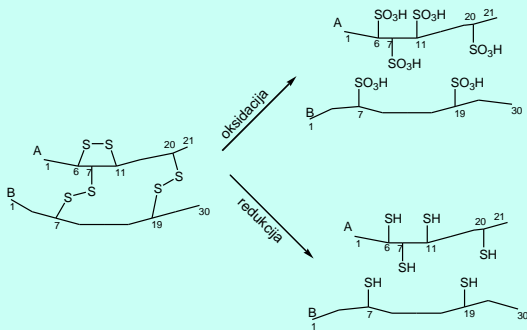
✦ Adsorbuje se na površini ambalaže (kada su koncentracije insulina manje od 5 i.j./ml (0,03 mM), sprečava se dodatkom proteina *albumina*.

HEMIJSKA DEGRADACIJA INSULINA



Molekuli insulina koji sadrže aspartat i izoaspartat podjednako su aktivni kao sam insulin.

Reakcije oksidacije i redukcije insulina



Neaktivni mono-peptidni lanci sa slobodnim sulfonskim ili merkaptid grupama.

Dobijanje insulina

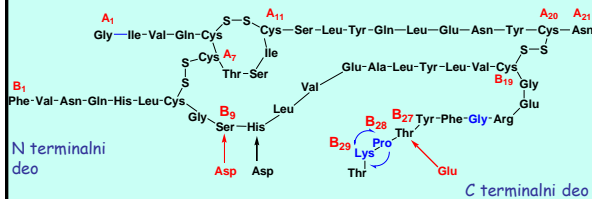
Goveđi i svinjski insulin, dobijeni ekstrakcijom iz pankreasa ovih životinja (4% glukagona, do 40 000 ppm proinsulina). Prečišćavanjem *single peak*, 10 ppm.

Visoko prečišćeni insulini-1 ppm proinsulina.

Sintetski geni za A i B lanac su ubačeni u bakterijsku ćeliju *E. Coli* (proces povezivanja bio nasumičan).

Biotehnološki proces-dobija se **sintetski** molekul humanog **proinsulina**, čijim se enzimskim cepanjem dobija insulin čistoće 97 %.

Strukturno modifikovani humani insulini



Uklanjanje aminokiselina C-terminalnog kraja B-lanca- molekul zadržava dejstvo.

Uklanjanje N-terminalnog Phe B-lanca -zadržava se aktivnost (uklanjanjem osam aminokiselina lanca B-dejstvo potpuno gubi).

Uklanjanje N-terminalnog Gly A-lanca-aktivnost se smanjuje.

Strukturno modifikovani humani insulini

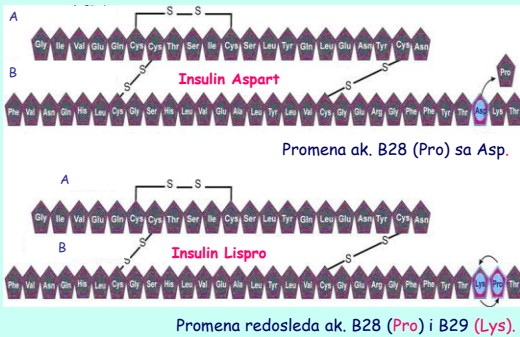
Brzodelujući analozi insulina

Rendgenostrukturalnom analizom su utvrđeni aminokiselinski ostaci uključeni u formiranje dimera i heksamera.

Utvrđeno da je **C-terminalni domen B-lanca** molekula odgovoran za građenje dimera. Hemijskim modifikacijama u molekulu insulina ometa se građenje dimera. Dobijeni su insulinski analozi, koji imaju veoma brz početak dejstva insulina

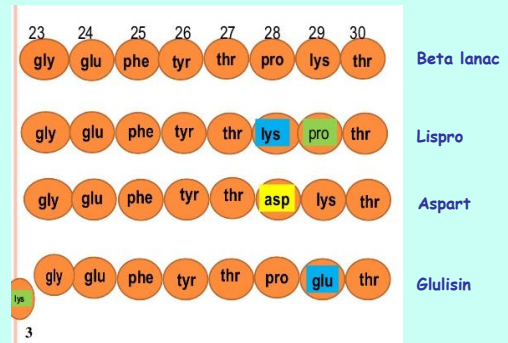
Aktivni analozi koji imaju **brz početak dejstva** su dobijeni i eliminacijom B27-B30 tetrapeptida

Brzodelujući analozi insulina



Prolin-relativno lako formira *cis* amidne veze!

Brzodelujući insulini



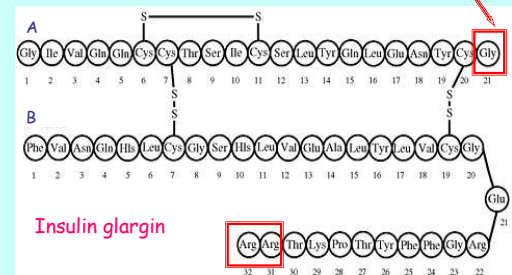
Dugodelujući analozi insulina:

Nemodifikovani insulin je rastvorljiv na fiziološkom pH.

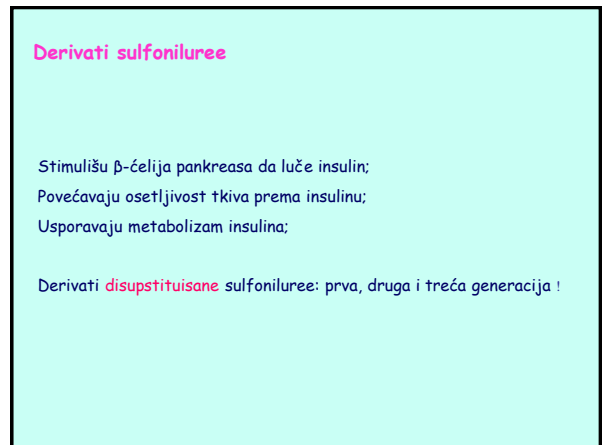
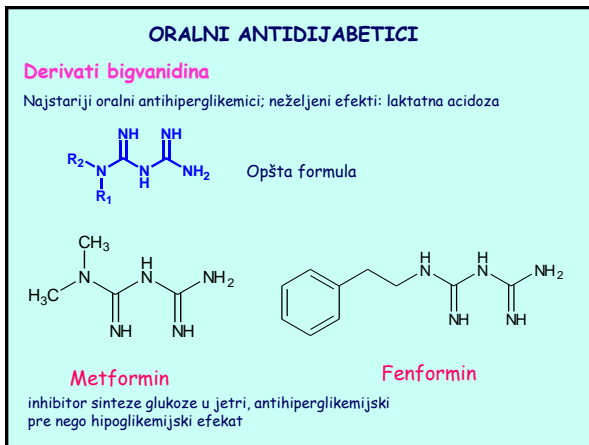
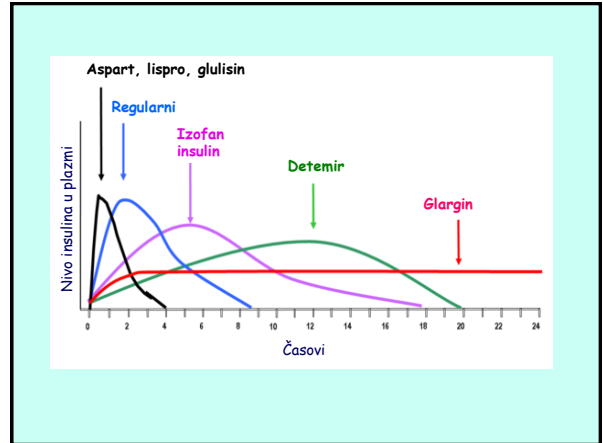
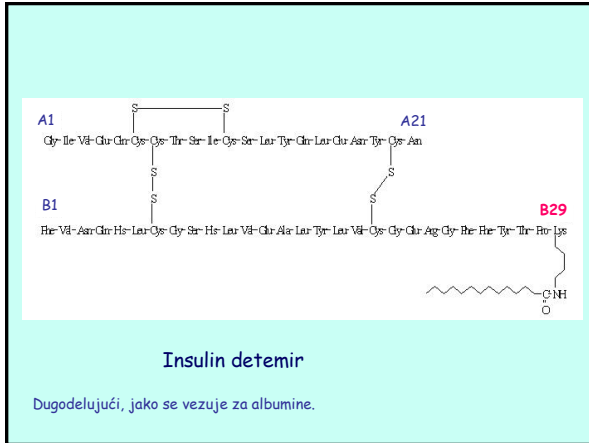
- o Uvođenjem B27-Arg (bazna ak) i B30-Thr-NH₂- insulin koji je rastvorljiv u kiseloj sredini i manje rastvoran na višim vrednostima pH (fiziološkom pH).
- o Zamena A21-Asp (neutralna ak) sa Arg (promene izoelektrične tačke)-insulin rastvorljiv u kiseloj sredini, kristališe pri višim vrednostima pH.
- o Strukturna modifikacija B29 ostatka lizina (bočna amino grupa lizina gradi amid sa palmitinskom kiselinom, povećana lipofilnost). Dobijeni insulin je dva puta aktivniji od prirodnog i ima sedam puta duže biološko poluvreme eliminacije, zbog vezivanja za albumine plazme (insulin detemir).

Dugodelujući analozi insulina:

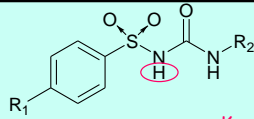
Zamenjen Asp koji je osetljiv na kis. sredinu. Sprečena deaminacija i dimerizacija Asp21.



Promena izoelektrične tačke sa 5,4 na 6,7; rastvorljiviji u slabo kiseloj sredini; manje rastvoran na fiziološkom pH.



I generacija

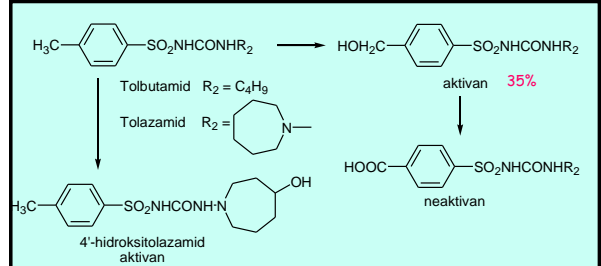


Tolbutamid	-CH ₃	-C ₆ H ₉	pKa oko 5 Vezuju se za proteine plazme Doziranje 1xdn
Hlorpropamid	-Cl	-C ₃ H ₇	
Tolazamid	-CH ₃		
Acetoheksamid	-COCH ₃		

R1- utiče na dužinu antihiperglikemičnog dejstva, najčešće samo jedan (obično para) supstituent.

R2-voluminozni supstituent, alkil ili cikloalkil, od 3C- do 6C-atoma.

Biotransformacija ovih lekova značajno utiče na dužinu dejstva.

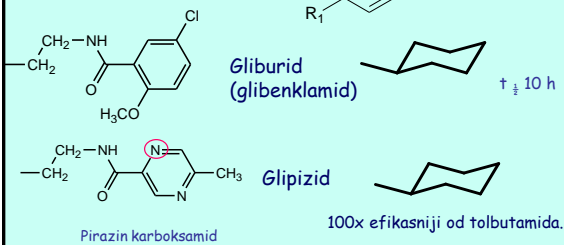
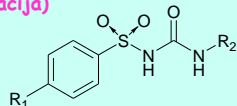


Zbog različitih primarnih metabolita imaju različitu aktivnost !

Tolbutamid je najmanje aktivan derivat sulfoniluree, tolazamid je aktivniji i sa dužim biološkim poluvremenom eliminacije.

Acil grupa acetoheksamida se vrlo brzo redukuje, nastaje aktivni metabolit koji je 2,5 puta aktivniji od acetoheksamida.

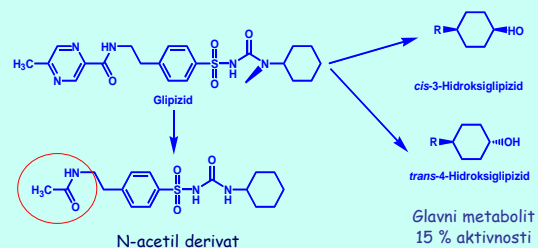
Noviji sulfonamidi (II generacija)



R1 voluminozniji u odnosu na prvu generaciju.

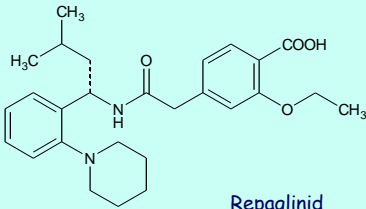
Dejstvo brže nastupa, primenjuju se manje doze leka (1x dn).

Metabolizam glipizida



Karakteristične su zajedničke reakcije biotransformacije gliburida i glipizida koje se odvijaju na cikloheksil radikal.

Glinidi



Repaglinid

Hemijski su *peptidomimetici*.

Metaglinidi (glinidi) ubrzavaju stimulaciju insulinske sekrecije (*sekretagog*).

Antihiperglukemijsko dejstvo repaglinida nastupa *brže* nego kod ostalih antihiperglukemijskih lekova ali, za razliku od ostalih antidiijabetika, deluje *kraćkotrajno*.

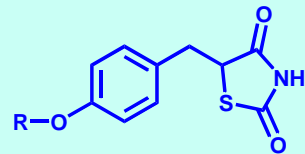
Kontrola postprandijalne hiperglukemije.

Glitazoni

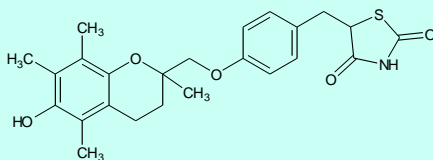
Derivati tiazolidindiona su alternativno poznati pod nazivom *glitazoni*.

Povećavaju osetljivost ciljnih tkiva na insulin i tako smanjuju koncentraciju glukoze u krvi, inhibiraju *glukoneogenezu*.

Efikasni su samo ako je očuvana biosinteza i sekrecija insulina u organizmu.



Opšta formula glitazona



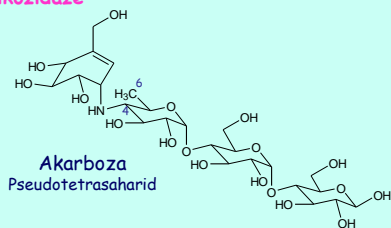
Troglitazon

(5-[[4-[(3,4-Dihidro-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil-2H -1-benzopian-2-il) metil]-2,4-tiazolidindion

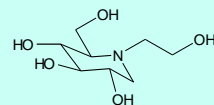
Tiazolidinoni se zbog neželjenih hepatotoksičnih efekata *ne koriste u kliničkoj praksi*.

Očekuju se pouzdane dodatne kliničke studije o njihovoj efikasnosti i toksičnosti.

Inhibitori α -glikozidaze



Akarboza
Pseudotetrasaharid



Miglitol

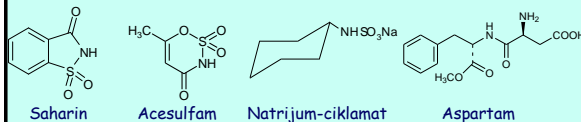
(1,5-Dideoksi-1,5-[(2-hidroksietil)imino]-D-glucitol)

VEŠTAČKI ZASLAĐIVAČI

Nisu lekovi, a primenjuju se u dijetetskoj ishrani, jer imaju sladak ukus, nemaju energetske vrednosti i ne zahtevaju prisustvo insulina u metaboličkim reakcijama.

SAR

- ❖ najmanje dve grupe sa elektronegativnim supstituentima,
- ❖ aktivan H-atom koji ima protogene osobine,
- ❖ u konformacionom pogledu mora biti zastupljena kosa konformacija
- ❖ rastojanje između ova dva centra mora biti oko 3Å



Saharin: 1,2-benzisotiazol-3(2H)-on 1,1-di-oksido (o-sulfobenzamid), 500 puta slađi od saharoze, Na ili K soli.

Acesulfam: 6-metil-1,2,3-oksotiazin-4(3H)-on 2,2-dioksido. Ima kisele osobine, gradi stabilnu kalijumovu so koja je dobro rastvorljiva u vodi.

Natrijum-ciklamat (Natrijum-cikloheksilsulfamat) se dobro rastvara u vodi termolabilan je, oko 30 puta slađi od saharoze. Koristi se Na i Ca so cikloheksil-sulfaminske kiseline, u smeši sa saharinom 1:4.

Aspartam je dipeptidni estar: N-L-α-aspartil-L-fenilalanin-1-metil estar (APM), oko 160 puta slađi u odnosu na saharozu, termolabilan je. Smatra se veštačkim zaslađivačem sa najmanje izraženim neželjenim efektima. Koristi se levoaktivni stereoisomer.