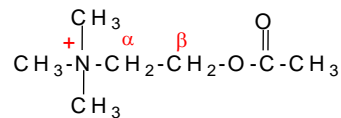
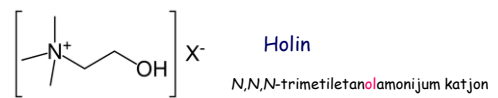
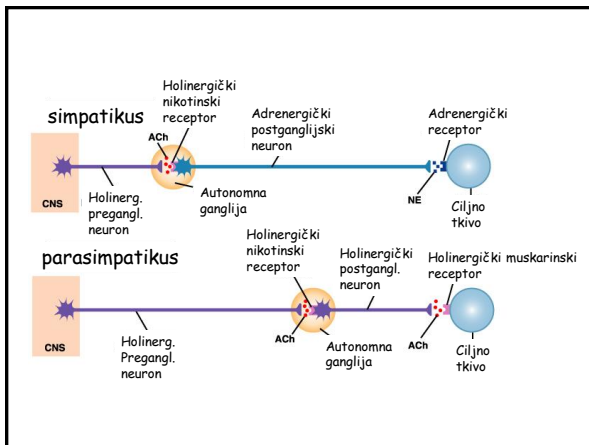


## HOLINERGIČKI; ANTI-HOLINERGIČKI

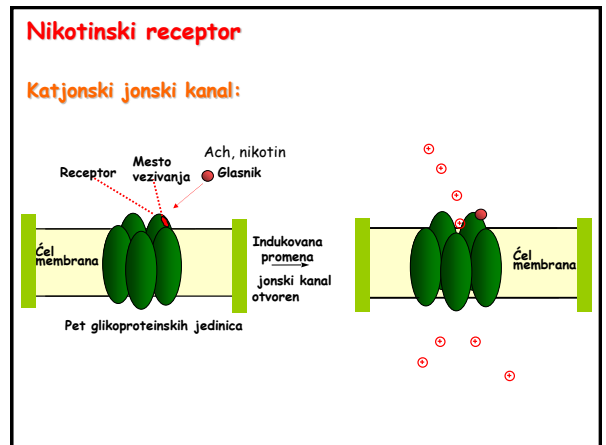
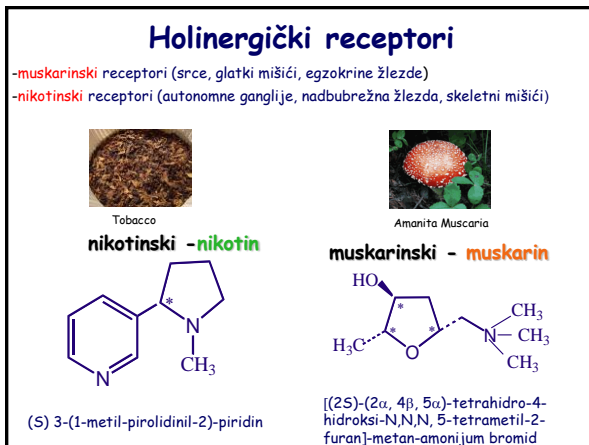
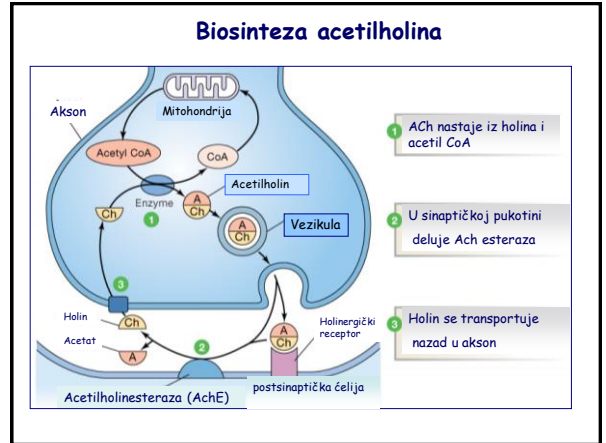
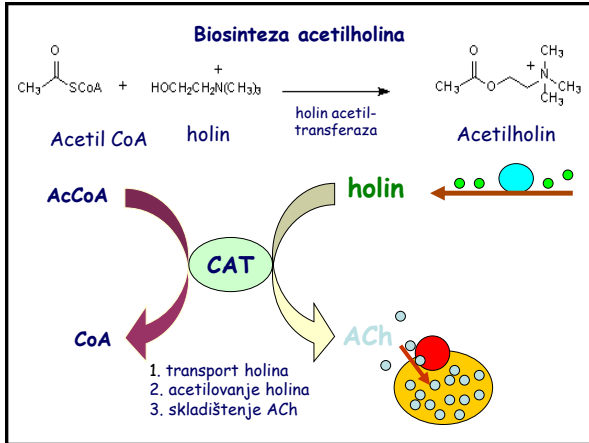
- Autonomni nervni sistem-deo nervnog sistema koji kontroliše visceralne funkcije.
- Parasimpatikus i simpatikus.
- Dva glavna neurotransmitera u autonomnom nervnom sistemu su **acetilholin** i **noradrenalin**.
- Holinergička transmisija:
  - preganglijski neuroni parasimpatikusa i simpatikusa
  - postganglijski neuroni parasimpatikusa
  - neka postinaptička vlakna simpatikusa (znojne i pljuvačne žlezde)
- Parasimpatomimetici, parasimpatolitici

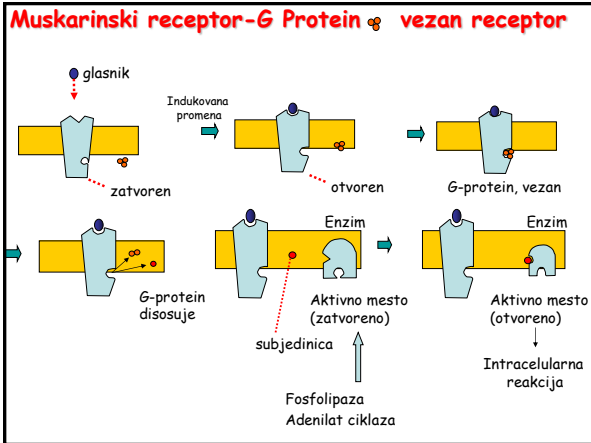


Acetilholin

2-acetoksi-N,N,N-trimetiletanamonijum (hlorid)

Propadanje holinergičkih neurona: Alchajmerova bolest.  
Autoimuna bolest: miastenia gravis.





5 M receptora, samo se 4 funkcionalno i farmakološki razlikuju, tri tipa su dobro opisana

**M1-"nervni"**, u CNS, perifernim neuronima, parijetalnim ćelijama želuca, spora ekscitacija.

Efekti - više funkcije mozga, **memorija, učenje, Alchajmer !!!**

**M2-"srčani"**, smanjenje frekvence rada srca i kontraktilnosti

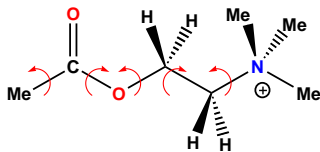
Efekti - **smanjenje snage i kontraktilnosti srčanog mišića**

**M3-"žlezdani"**-sekrecija, kontrakcija visceralnih glatkih mišića (↑peristaltika-kolike), ↑tonus gl. m. mokraćne bešike, bronhokonstrikcija i relaksacija krvnih sudova

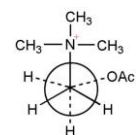
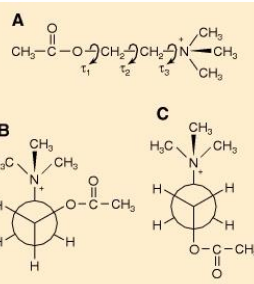
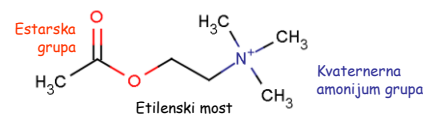
Efekti - kontrakcije i **sekrecija** (pljuvačne žlezde, pankreas, bronhije)

M4 receptori kao i M2 imaju inhibitornu ulogu. M5 su takođe kao M1 i M3 aktivatorni receptori.

### Aktivna konformacija acetilholina



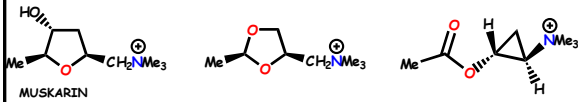
- Slobodna rotacija oko jednostrukih veza
- Veliki broj mogućih konformacija
- Aktivna konformacija nije nužno i najstabilnija !



120°  
80° (torzioni ugao ravni estra i N<sup>+</sup>)

## Aktivna konformacija acetilholina

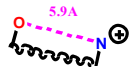
### Rigidni analozi acetilholina



- Rotacija ograničena prstenom
- Smanjen broj mogućih konformacija
- Definiše rastojanje estra i N

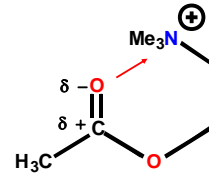


Muskarinski  
receptor



Nikotinski  
receptor

## Nestabilnost acetilholina



- Uticaj susednih grupa
- Povećava elektrofilnost karbonilne grupe
- Povećava se osetljivost prema nukleofilima

ACh-Stabilan samo u kristalnom stanju, nema značaja u terapiji kao lek.

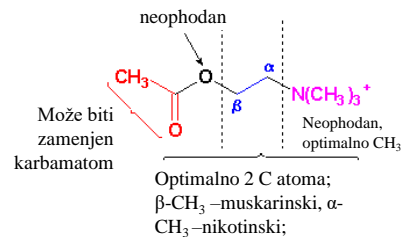
### II Etilenski most

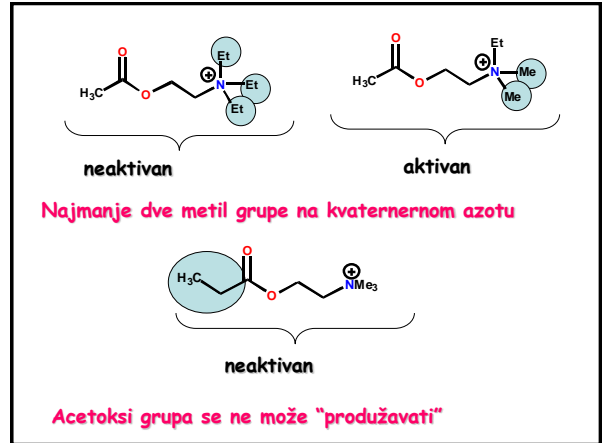
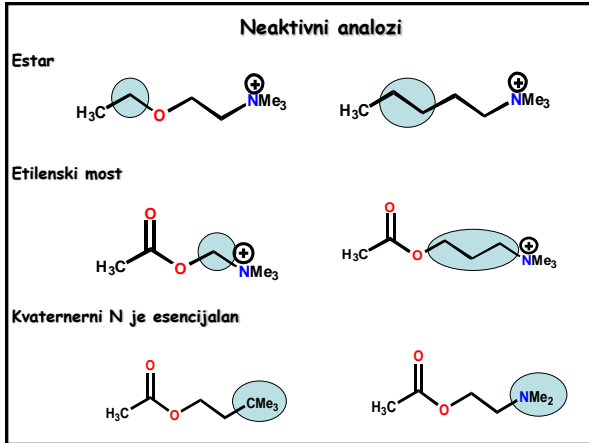


I Acetil grupa

III Amonijum grupa

- I-vezuje se za receptor, zamena sa karbaminskom kis.
- II- izomerizacija  $\beta$ -muskarinsko dejstvo,  $\alpha$ -nikotinsko
- III- hidrosolubilnost, vezivanje za receptor





### SAR acetilholina

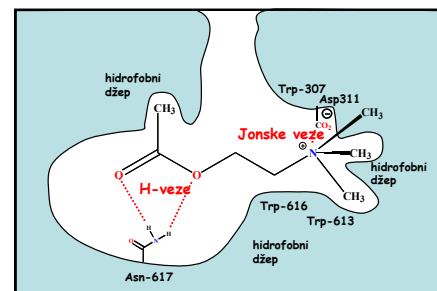


#### Zaključak:

Vezivanje Ach za receptor se odvija preko:

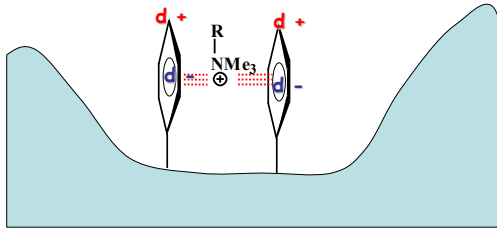
- Metil grupa – "fituju" u hidrofobni džep
- Estra-veže se vodoničnim vezama
- Kvaternernog azota – jonske veze

### Mesto vezivanja (muskarinski receptor)



### Mesto vezivanja (muskarinski receptor)

- Moguća indukovana dipol dipol interakcija između 4° azota i hidrofobnih aromatičnih prstenova na mestu vezivanja
- N<sup>+</sup> indukuje dipol u aromatičnom prstenu



## Holinergici

### Lekovi koji stimulišu parasimpatikus

Holinergici-parasimpatomimetici - agonisti holinergičkih receptora

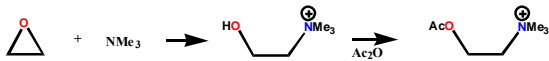
- > direktno dejstvo na receptor
- > indirektno dejstvo na acetilholinesterazu

### Direktni holinergički agonisti

Acetilholin kao agonista

#### Prednost:

- Prirodni glasnik
- Lako se sintetiše



#### Nedostaci:

- Lako podleže hidrolizi u stomaku (kiselo katalizovana)
- Lako hidrolizuje u krvotoku (esteraze)
- Ne pokazuje selektivnost prema tipu receptora
- Ne pokazuje selektivnost između ciljnih organa

### Holinergički agonisti

Sintetisani sa ciljem:

- Stabilnost u kiseloj sredini i na esteraze
- Selektivnost za holinergičke receptore
- Selektivnost između muskarinskih i nikotinskih receptora
- Poznavanje mesta vezivanja
- Odgovarajuće veličine
- Odgovarajuće farmakofore - estar i 4 azot

## Dizajn holinergičkih agonista

### Korišćenje sternih efekata

- Štiti estar od nukleofila i enzima
- Veličina "sternog štita" je značajna
- Dovoljno veliki da zaštiti od hidrolize
- Dovoljno mali da fituje za receptor

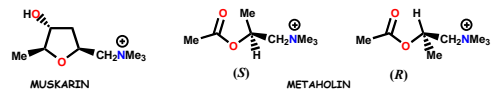
## Dizajn holinergičkih agonista

### Metaholin



### Osobine

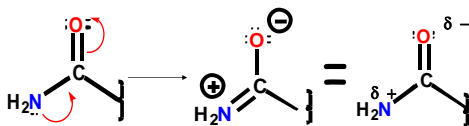
- Tri puta stabilniji od Ach
- Povećanje R (Me) povećava se stabilnost ali smanjuje aktivnost
- Selektivan za muskarinske receptore
- S-enantiomer je aktivniji od R-enantiomera
- Stereohemijski odgovara muskarinu
- Ne koristi se klinički



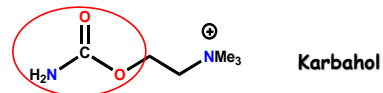
## Dizajn holinergičkih agonista

### Korišćenje elektronskih faktora

- Zamena acetatnog estera karbamatnim
- Stabilizuje se karbonilna grupa



## Dizajn holinergičkih agonista

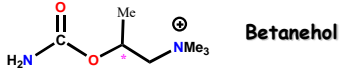


### Osobine

- Otporan na hidrolizu
- Dugo delovanje
- NH<sub>2</sub> i CH<sub>3</sub> iste veličine ("fituju" za hidrofobni džep)
- NH<sub>2</sub> = bioizosteri
- Muskarinska aktivnost = nikotinska aktivnost
- Kod glaukoma

## Dizajn holinergičkih agonista

### Sterni + Elektronski faktori



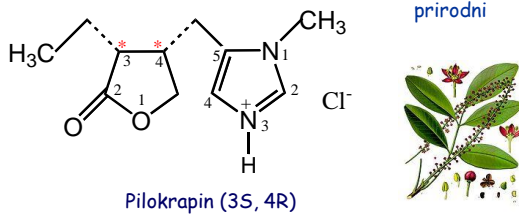
### Osobine

- Veoma stabilan
- Oralno aktivan
- Selektivan za muskarinske receptore
- Stimuliše GI i urinarni trakt posle operacije

## Upotreba holinergičkih agonista

### Muskarinski selektivni agonisti

- Terapija glaukoma
- Stimuliše GI i urinarni trakt posle operacije
- Terapija nekih srčanih oboljenja-smanjuju kontraktilnost i frekvencu srčanog rada



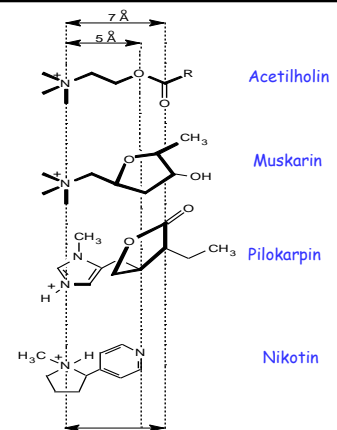
3-etildihidro-4-[(1-metil-1H-imidazol-5il) metil]-2(3H)-furanon

3R,4R - izopilokarpin (inaktivan stereoizomer)

Nestabilan u baznoj sredini-epimerizacija, otvaranje laktona.

Antidot, kod suvoće usta.

## SAR holinergika





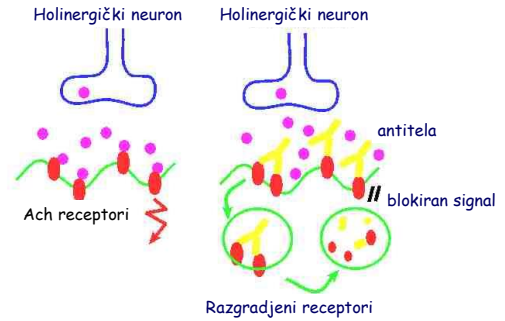
### Indirektni holinergički-inhibitori Ach-esteraze

- > reverzibilni inhibitori enzima
- > ireverzibilni inhibitori enzima

- ✚ kvaternarni alkoholi (vezivanje elektrostatičkim silama)
- ✚ karbamati (kovalentno vezivanje)
- ✚ organofosfati (kovalentno vezivanje, ireverzibilno)

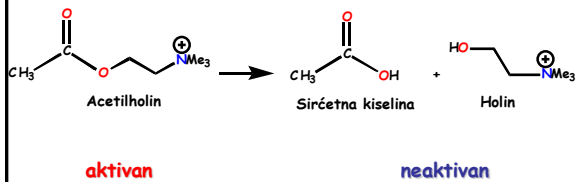
- miastenia gravis
- glaukoma
- lečenje simptoma Alchajmer-ove bolesti
- insekticidi

### Miastenia gravis



### Acetilholinesteraza

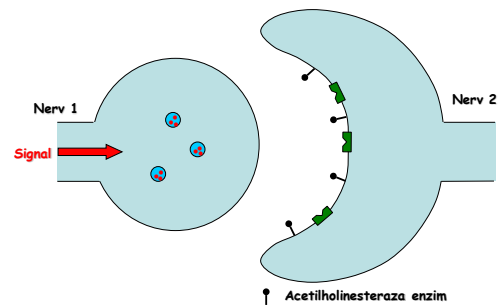
#### Hidroliza

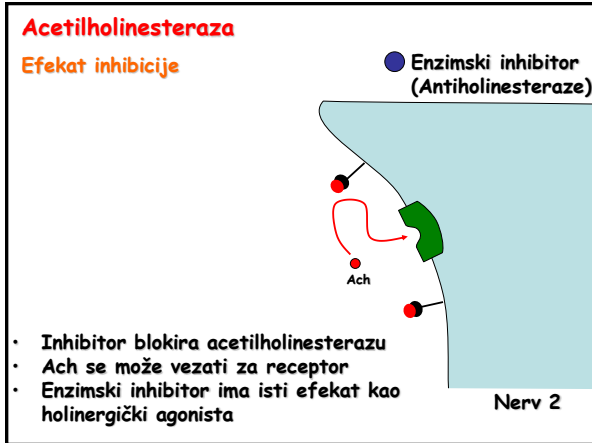


### Acetilholinesteraza

#### Uloga

- Hidrolizuje i deaktivira Ach



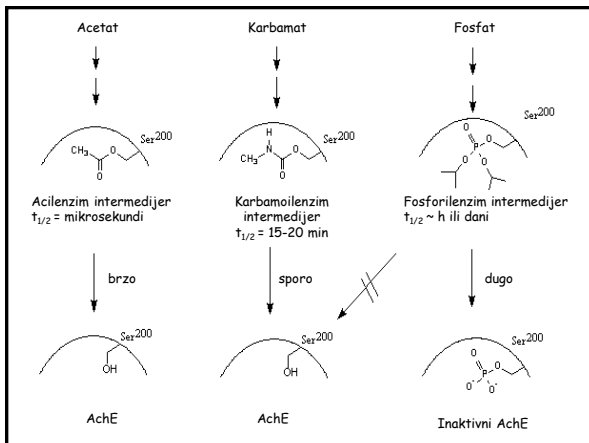


## Reverzibilni inhibitori AchE

- 1) kompleks enzim inhibitor
- 2) disocijacija kompleksa

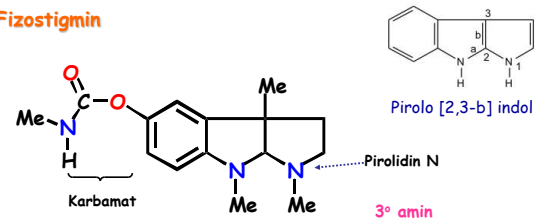
Klinički značajni:

- alkil karbamati  
(estri karbaminske kiseline i alkohola, KARBAHOL i BETANEHOL)
- aril karbamati  
(estri karbaminske kiseline i fenola, FIZOSTIGMIN)



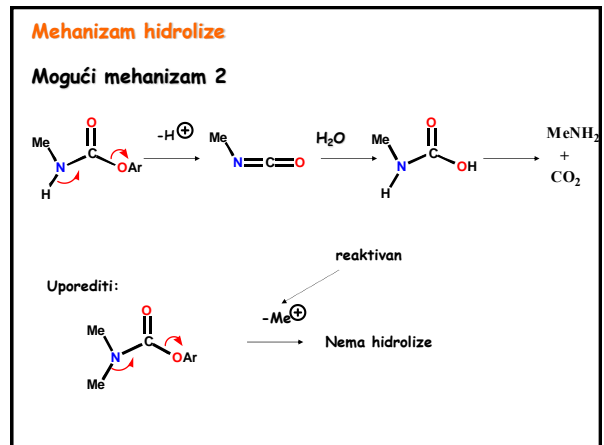
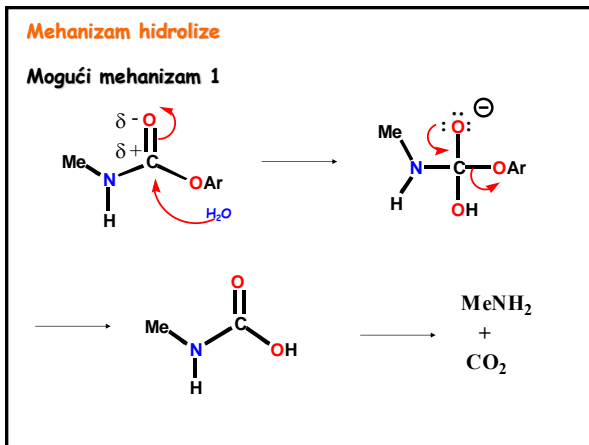
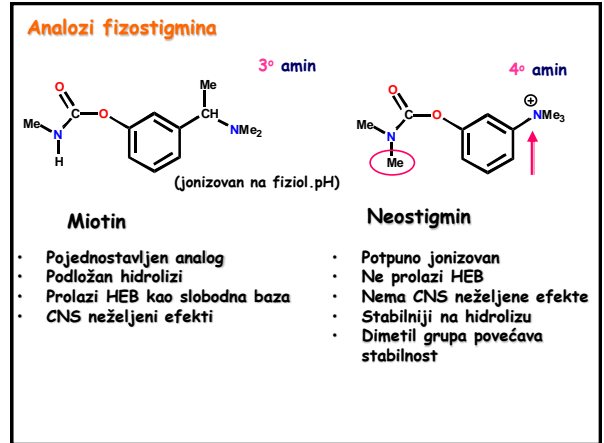
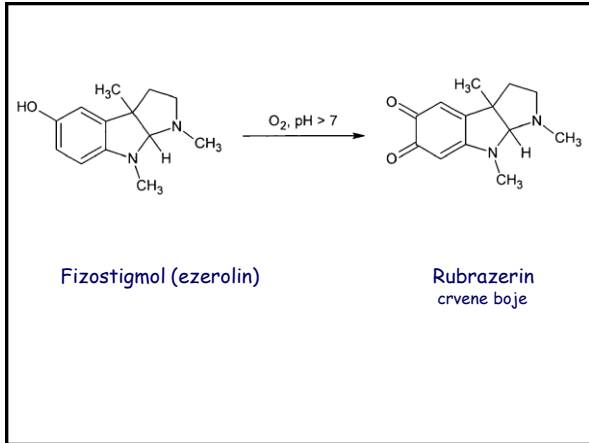
## Reverzibilni inhibitori acetilholinesteraze

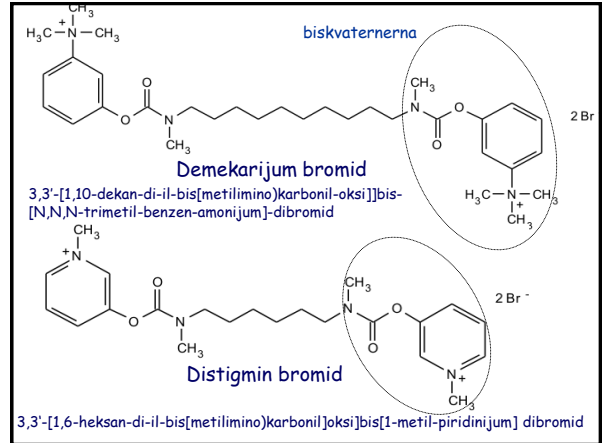
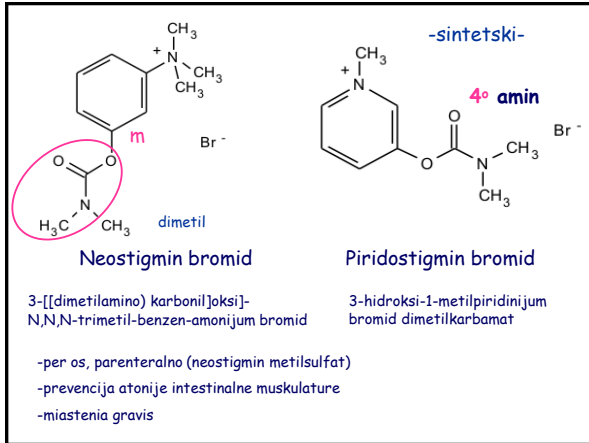
### Fizostigmin



(3aS-cis) 1,2,3,3a,8,8a-heksahidro-1,3a,8 - trimetil pirololo[2,3-b] indol -5-ol-metilkarbamat

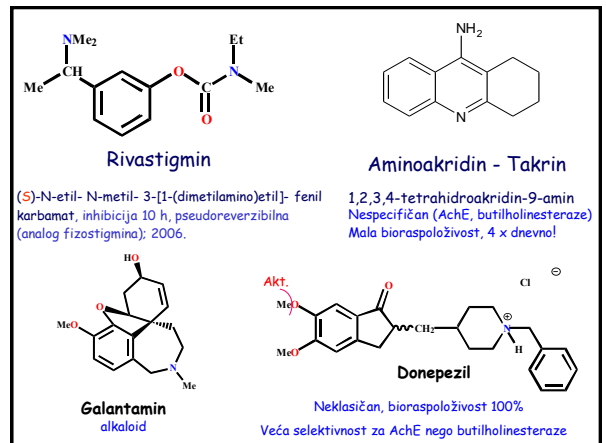
- Prirodni proizvod
- Karbamat značajan za dejstvo (ekivalent estru Ach)
- Aromatični prsten je značajan
- Pirolidinski N značajan (jonizovan na fiziološkom pH)
- Pirolidinski N je ekvivalentan 4 N Ach





### Inhibitori acetilholinesteraze-centralno selektivni

- Deluju u CNS
- Moraju proći HEB
- U terapiji Alzheimer-ove bolesti
- Inhibiraju hidrolizu Ach i povećavaju aktivnost na preostalim receptorima

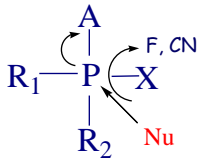


### Ireverzibilni inhibitori AchE

Grade jake kovalentne veze.

Insekticidi i bojni otrovi, toksikološki značaj.

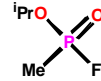
Derivati fosforne i pirofosforne kiseline.



### Organofosfati kao nervni gasovi



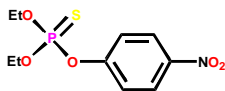
Diflos  
(Diizopropil fluorofosfonat)



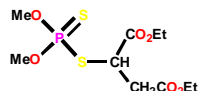
Sarin

- Bojni otrovi
- Ireverzibilno inhibiraju acetilholinesterazu
- Permanentna aktivacija holinergičkih receptora Ach
- Rezultat-smrt

### Organofosfati kao insekticidi



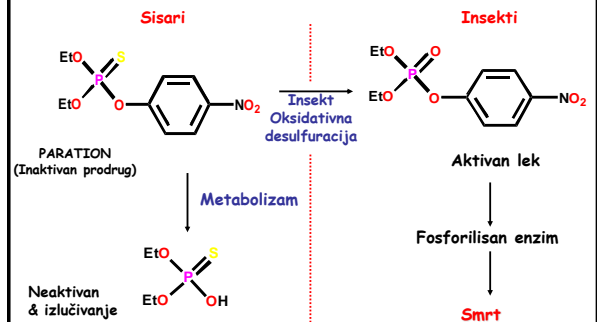
Paration



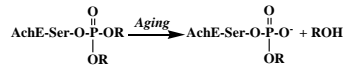
Malation

- Relativno bezopasni za sisare
- Pro drug (kod insekata)
- Biotransformacijom-toksični metaboliti (kod insekata)

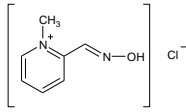
### Organofosfati kao insekticidi



Velika stabilnost fosforilisanog enzima se objašnjava hemijskom stabilizacijom fosfatne veze koja se dešava tokom vremena (raskidanje OR veze). Ovaj proces je poznat pod nazivom *aging* (starenje).



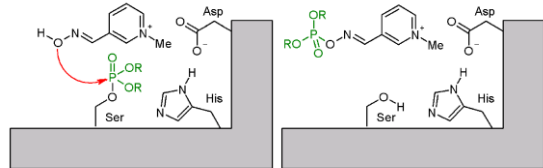
Fosfor je manje elektrofilan (rezonantna stabilizacija)



pralidoksim HCl      antidot

2-piridin aldoksim metil hlorid  
2-[[Hidroksimino]metil]-1-metilpiridinijum hlorid

### Antidot kod trovanja organofosforinim jedinjenjima



Pralidoksim je efikasan samo ako se koristi nekoliko sati posle trovanja (pre nego što se završi *aging* proces).

## Antiholinergici

### Parasimpatolitici

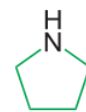
Kompetitivni inhibitori delovanja Ach na muskarinske receptore.

Ne deluju na nikotinske receptore!

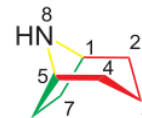
Midrijatici, spazmolitici, antisekretorno delovanje.

Neželjena dejstva antiholinergika: zamagljen vid, retencija urina, suvoća usta.

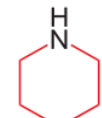
### Prirodni-alkaloidi Belladonne (tropanski alkaloidi)



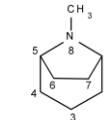
Pirolidin



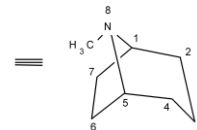
Nortropan



Piperidin

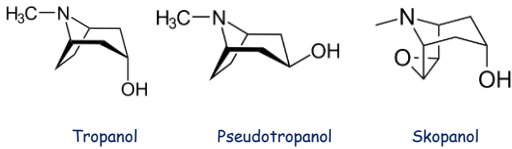


Tropan



8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1] oktan

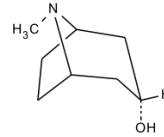
Struktura aminoalkohola koji ulaze u sastav tropanskih alkaloida



Prirodni-alkaloidi Belladonne  
(atropin, skopolamin)

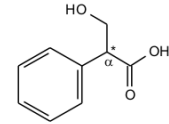
Ravan simetrije

R ili S



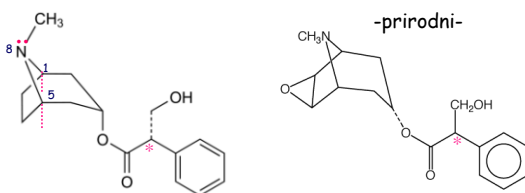
Tropanol (3a)

(1 $\alpha$ H, 5 $\alpha$ H) N-metil-8-azabicyklo[3,2,1]-oktan-3 $\alpha$ -ol



Tropa kiselina

$\alpha$  (hidroksimetil) benzensirćetna kiselina



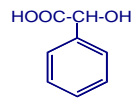
Atropin, ( $\pm$ ) hioscijamin

1 $\alpha$ H, 5 $\alpha$ H-tropan-3 $\alpha$ -ol-( $\pm$ )-tropat

Skopolamin

6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoksi-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H-tropan-3 $\alpha$ -ol (-) tropat

( $\pm$ ) atrosčin

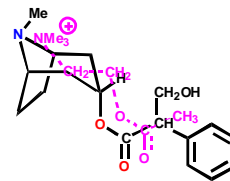


Homatropin  
zadržava dejstvo

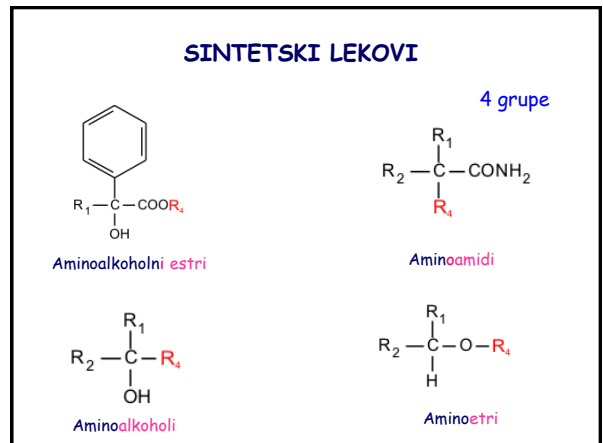
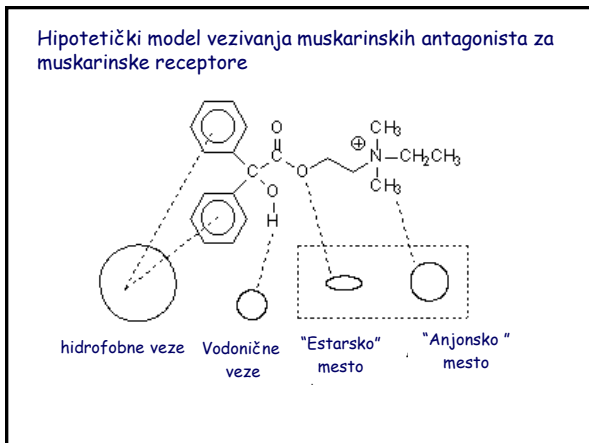
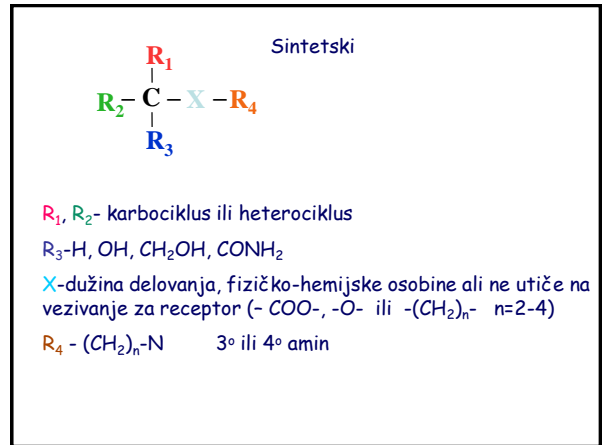
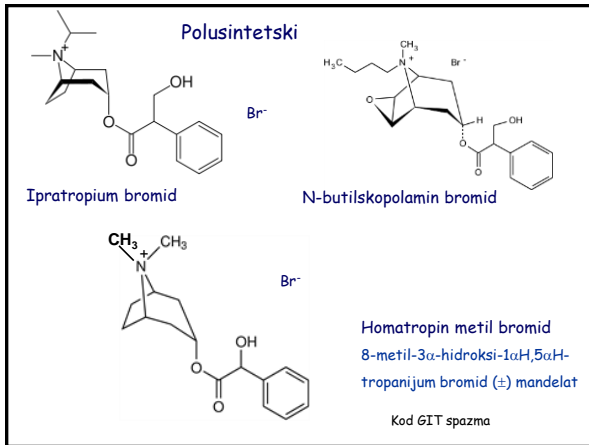
Bademova kiselina

Nespecifična blokada autonomnih funkcija!

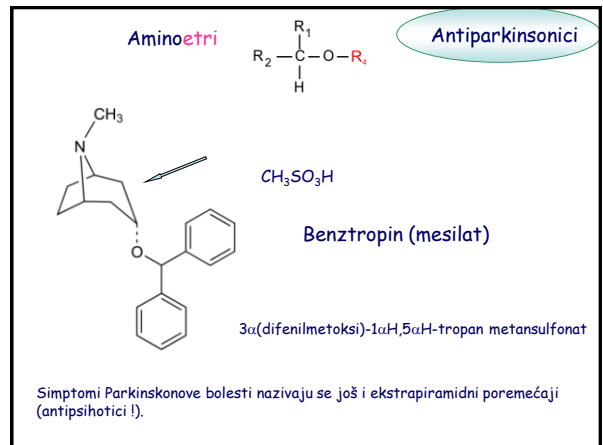
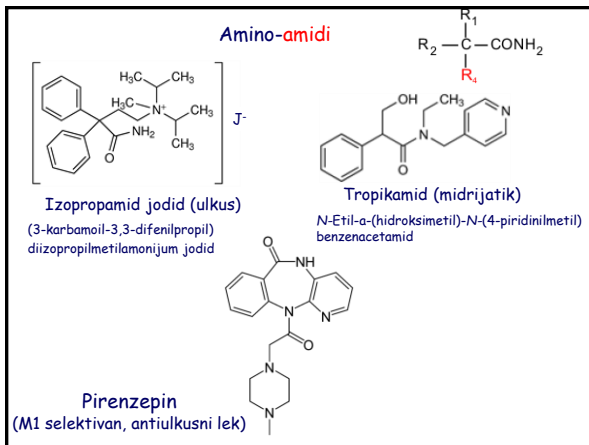
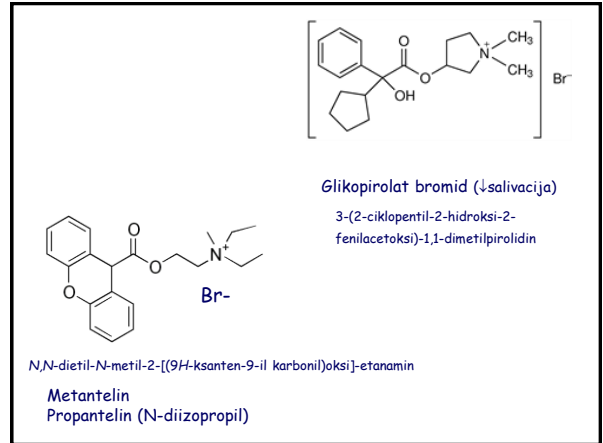
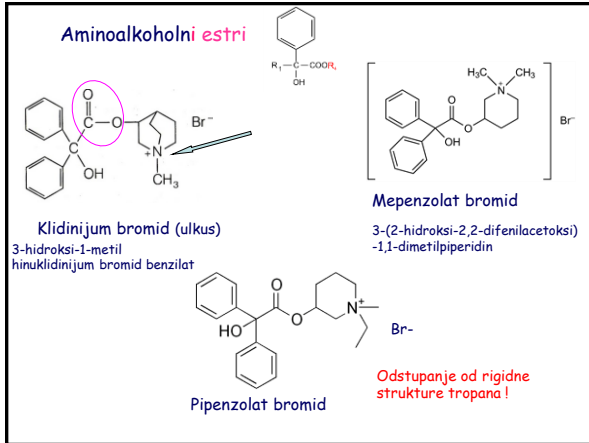
Poređenje atropina i acetilholina

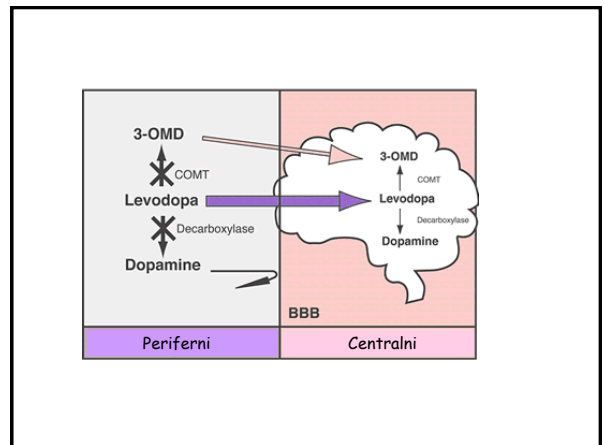
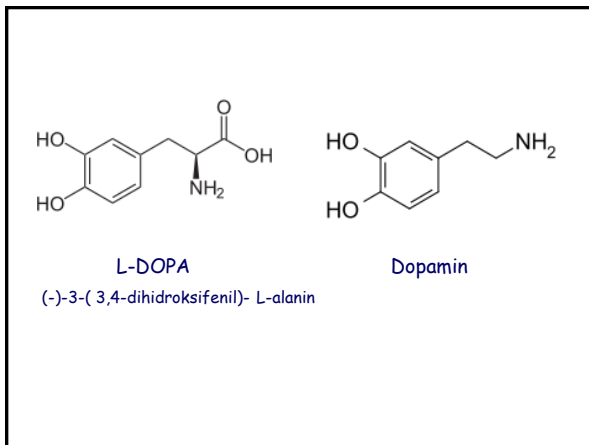
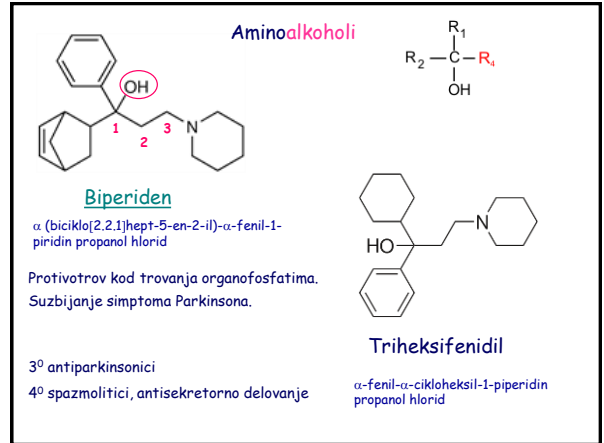
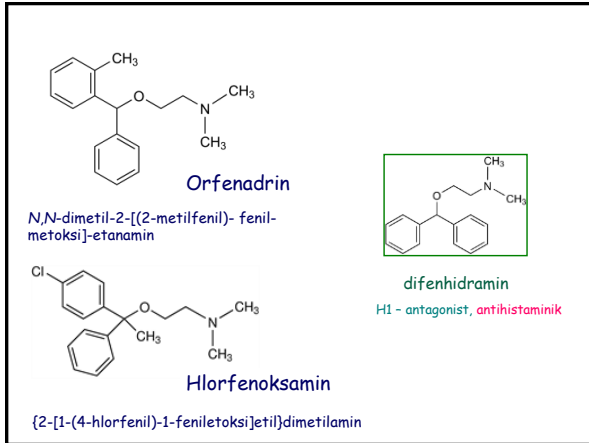


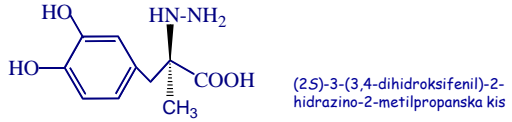
- Slično rastojanje izmedju estra i N
- N u atropinu je jonizovan
- Amin i estar se vezuju za receptor (jonske i H-veze)
- Aromatični prsten atropina se vezuje za receptor (vdW)
- Atropin se vezuje jače od Ach





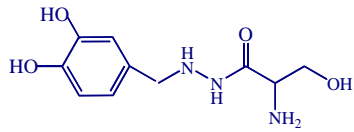




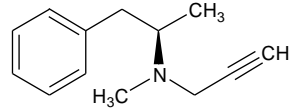


(2S)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-hidrazino-2-metilpropanska kis

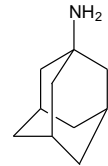
**Karbidopa**  
hidrazid α-metildopa

**Benserazid**

Ne prolaze HEB !

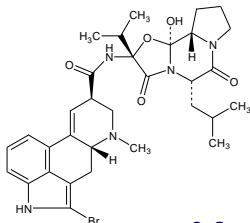
**Selegilin**

(αR)-N,N,α-Dimetil-N-2-propinilbenzenetamin

**Amantadin**

Triciklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-1-amin

Agonisti dopaminskih receptora

**2-Bromokriptin**

**NEUROMUSKULARNI BLOKATORI**

**ANTAGONISTI NIKOTINSKIH RECEPTORA**

## NIKOTINSKI RECEPTORI

### ▪ Lokacija:

- autonomne ganglije
- neuromuskularne sinapse

### ANTAGONISTI NIKOTINSKIH RECEPTORA

#### Mehanizam delovanja

- inhibicija sinteze Ach
- inhibicija oslobađanja Ach (botulintoksin)
- interferencija sa postsinaptičkim delovanjem Ach (najznačajniji)

### 1) Ganglijski blokatori (centralni)

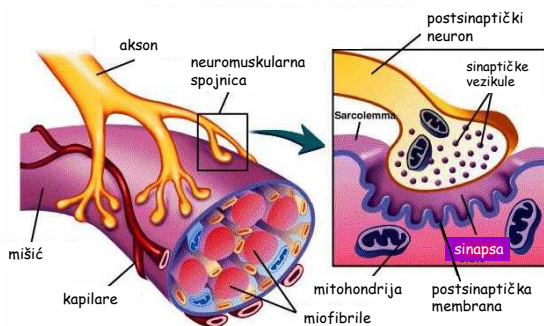
### 2) Neuromuskularni blokatori (periferni)

#### ▪ Dejstvo neuromuskularnih blokatora:

- nivo završne motorne pločice
- blokada transmisije sa nerava na motornu pločicu mišića

Centralni miorelaksansi kao što je hlorzoksazon koriste se u drugačije svrhe - kod bolova u mišićima, ukočenosti i kod bolova zbog trauma.

## Neuromuskularna sinapsa



Postsinaptička membrana je mišićno vlakno !

## NEUROMUSKULARNI BLOKATORI

### 1. Nedepolarizujući neuromuskularni blokatori - kompetitivni relaksanti

Tip kurarea (dugodelujući: tubokurarin, atrakurijum, pankuronijum, vekuronijum...; 4<sup>o</sup>, slabo se resorbuju, iv)

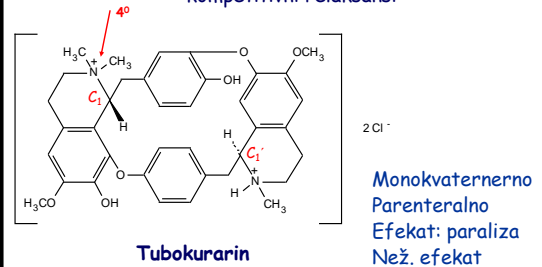
### 2. Depolarizujući relaksanti

Tip suksametonijuma (kratkodelujući: suksametonijum, dekametonijum)

### SAR Neuromuskularnih blokatora

- 4 amonijum grupa (i depol. i nedepol.)
- alkil radikali na kvaternernoj amonijum grupi određuju distribuciju pozitivnog naelektrisanja i vezivanje za receptor
- nedepolarizujući su voluminozniji i rigidniji od depolarizujućih
- depolarizujući imaju fleksibilniju strukturu
- sterne smetnje: L-tubokurarin je manje aktivan od d-tubokurarina
- kurariformna distanca

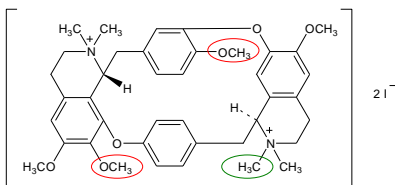
### Nedepolarizujući neuromuskularni blokatori - kompetitivni relaksansi



Kurariformna razdaljina 1,15 nm - rastojanje između dva azota!  
Ako je veće-PAM, manje-blokatori ganglija.

U psihijatriji (elektrokonvulzivna terapija), onset 5 min (40 min).

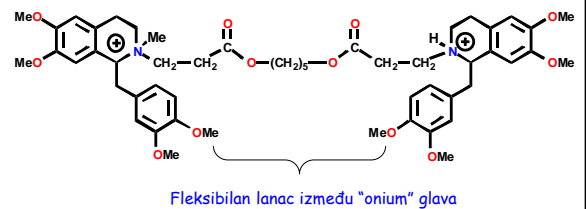
- polusintetski -



6,6',7',12'-tetrametoksi-2,2',2'-tetrametilubokuraranium dijodid

**Neuromuskularna ploča nema lipofilni omotač!**

### Nedepolarizujući neuromuskularni blokatori derivati tetrahidroizohinolina - sintetski -

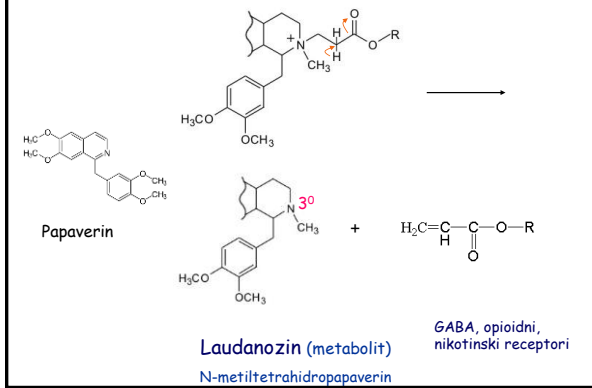
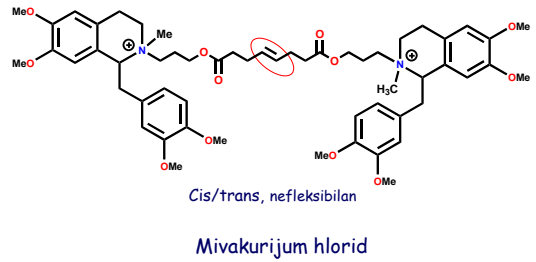
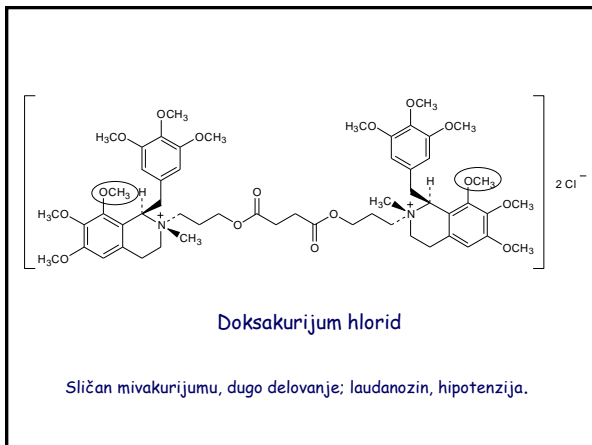
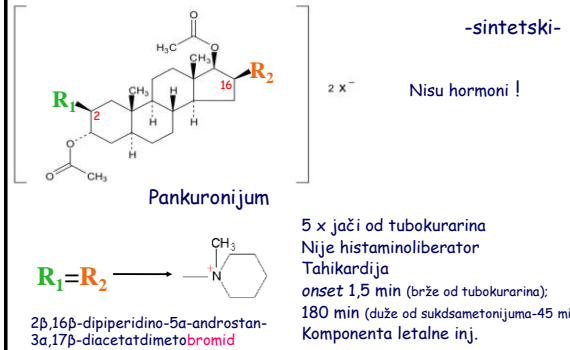


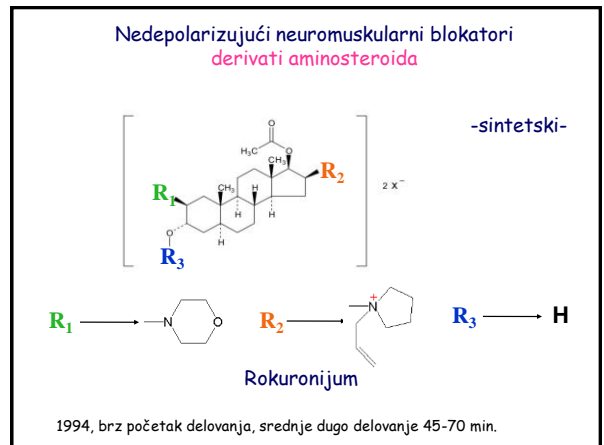
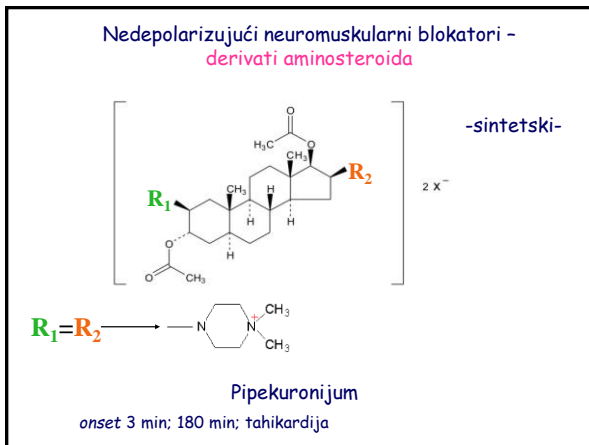
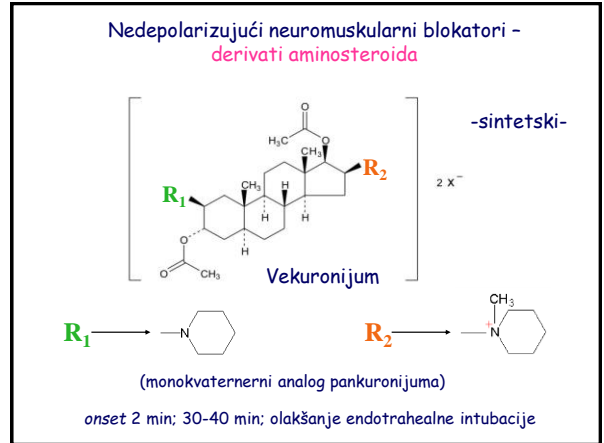
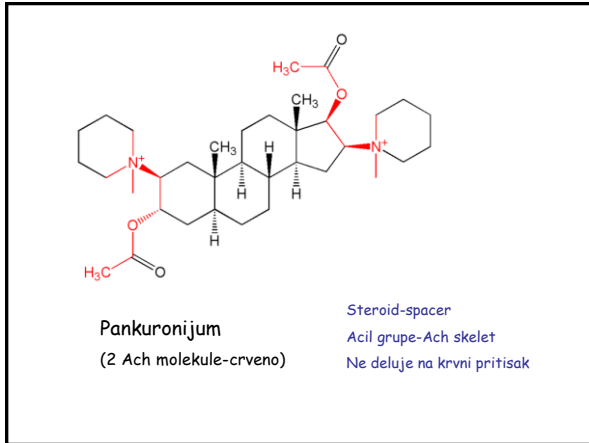
1974, 2,5x jači od tubokurarina; onset 1,5 min; do 30 min.

Inhibitori Ach esteraze ↓ delovanje!



## Šema Hofmanove eliminacije (neenzimska)

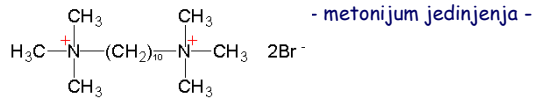
Nedepolarizujuči neuromuskularni blokatori -  
derivati tetrahidroizoholininaKratkodelujuči, *onset* 1,5 min; do 15 min. Hipotenzija.Nedepolarizujuči neuromuskularni blokatori  
derivati aminosteroida



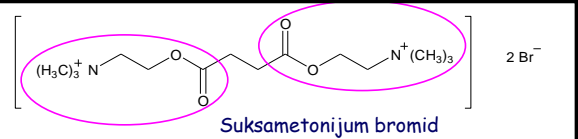
## Depolarizujući relaksanti

Agonisti holinergičkih receptora, dovode dodugotrajne depolarizacije.  
ACh ne dovodi do bloka.  
Ova blokada se ne otklanja inhibitorima ACh esteraze, **naprotiv!**

**Kontraindikacija: myasthenia gravis!**



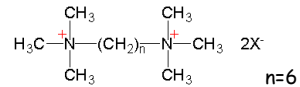
Dekametonijski bromid



Suksametonijum bromid

Sukcinilholin: estar ćilibarne kiseline i holina

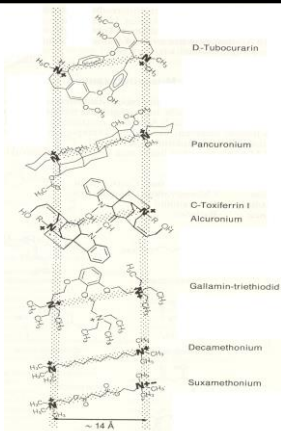
Než. ef: agonisti  $M_2$ -bradikardija, ↑ intraokul. p.



Heksametonijum (6CH<sub>2</sub>, dejstvo **na autonomne ganglije**)

Ne deluje na muskarinske receptore u organima ni na nikotinske na neuromuskularnoj spojnici).

Kurariformna  
distanca

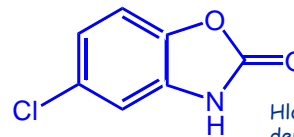


## CENTRALNI MIORELAKSANSI

Mehanizam delovanja nije poznat.

Pretpostavlja se da deluju depresivno na CNS i tako dovode do relaksacije muskulature.

Primena: kod bolnih mišićnih spazmi i nekih reumatskih bolesti.



Hlorzoksazon  
derivat benzoksazol-2-ona

Hlorzoksazon + acetaminofen=Parafon; hepatotoksičan!



Botulin toksin- Proizvod bakterija *Clostridium botulinum*.

Najotrovnije jedinjenje poznato čovečanstvu.

Sprečava oslobađanje acetilholina iz nervnih završetaka prema mišiću.

Oko 200 g čistog, kristalnog botulin toksina dovoljna da ubije sve ljude na svetu !!!

Izuzetno male koncentracije služe kao lek kod određenih patoloških spazama mišića.

U kozmetičke svrhe - injektovanjem male količine u facijalne mišiće postiže se prividno i privremeno smanjenje bora.