

Izravni parasimpatomimetici

Zorc, Branka; Šoronda, Sanja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1999, 55, 91 - 101**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:451387>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Izravni parasimpatomimetici

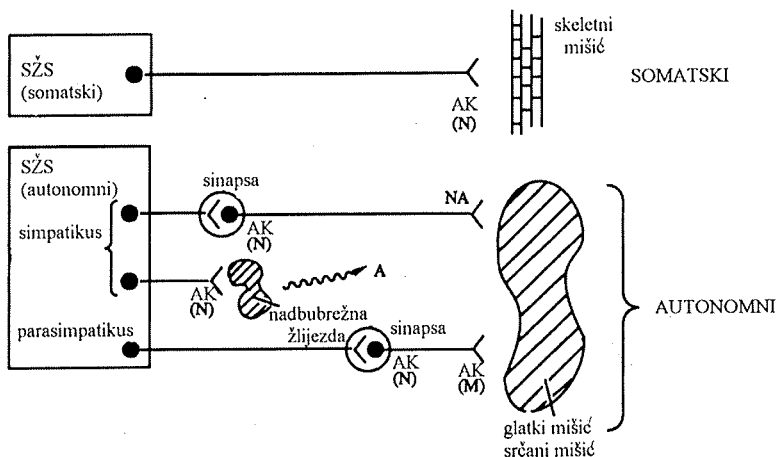
BRANKA ZORC i SANJA ŠORONDA

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

Periferni živčani sustav

Periferni živčani sustav je dio živčanog sustava izvan središnjeg (SŽS), tj. izvan mozga i leđne moždine. Postoje različite podjele perifernog živčanog sustava, a najčešća je na senzoričke i motoričke živce (1). Dok senzorički živci prenose poruke s periferije k centru, motorički prenose s centra na periferiju. Rad cjelokupnog tijela ovisi o radu motoričkog živčanog sustava. Bez njega ne bismo mogli disati, kretati se, probavljati hranu, niti obavljati druge, za život neophodne funkcije.

Motorički živci mogu biti somatski i autonomni (Slika 1). Somatski živci prenose poruke iz SŽS-a na završnu motoričku ploču poprečno-prugastih (skeletalnih) mišića. Ta veza se zove neuromuskularna, a prijenosnik impulsa između živca i mišića je acetilkolin. Na putu od SŽS-a do skeletnog mišića nema sinapsa.

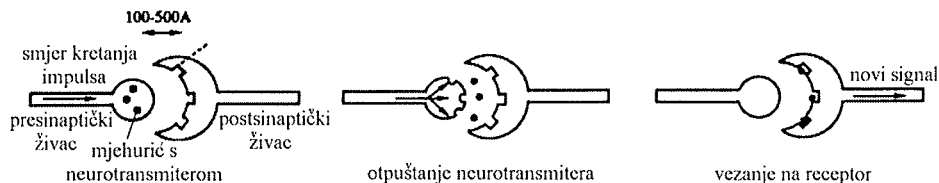


Slika 1. Motorički živci perifernog živčanog sustava. AK – acetilkolin, NA – noradrenalin, A – adrenalin, N – nikotinski receptor, M – muskarinski receptor

Autonomni motorički sustav (autonomni živčani sustav, AŽS) nosi poruke do srca, glatkih mišića i nadbubrežne (adrenalne) žlijezde. Nadzire visceralne funkcije organizma, tj. funkcije koje se uglavnom obavljaju bez utjecaja volje i svijesti (krvni optok, disanje, probava, tjelesna temperatura, izlučivanje mokraće, znojenje, rad endokrinog sustava).

AŽS se može podijeliti na simpatički i parasimpatički (2, 3). Nakon izlaska iz SŽS-a živci simpatikusa se gotovo odmah prekapčaju s drugim živcem (neurotransmiter u sinapsi je acetilkolin) koji stiže do ciljnog organa (neurotransmiter noradrenalin). Jedine su iznimke živci koji dolaze izravno do adrenalne žlijezde. Na njihovim se krajevima izlučuje acetilkolin koji potiče izlučivanje adrenalina iz žlijezde. Taj hormon zatim dopijeva cirkulaciju do receptora za noradrenalin i adrenalin.

Parasimpatički živci napuštaju SŽS (presinaptički živci) i tek kasnije se u sinapsama prekapčaju s drugim živcima (postsinaptički živci) (Slika 2). Postsinaptički živci spajaju se s glatkim mišićem u neuroefektornoj vezi. Jedini neurotransmiter u parasimpatikusu je acetilkolin.

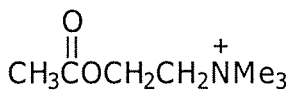


Slika 2. Prijenos signala u sinapsi

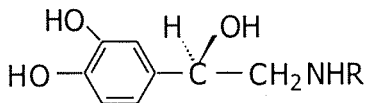
Neurotransmitori su kemijski spojevi koji prenose podražaj na postsinaptičku membranu vežući se na odgovarajući receptor. Činjenica da su to kemijski spojevi daje mogućnost da se dizajniraju spojevi koji aktiviraju receptor, kao i prirodni neurotransmiter (agonisti) ili ga blokiraju (antagonisti).

U SŽS-u postoje različiti neurotransmitori, dok u perifernom živčanom sustavu postoje samo dva: acetilkolin i noradrenalin (adrenalin) (Slika 3). Živci na čijim se krajevima izlučuje acetilkolin nazivaju se kolinergički živci. To su svi preganglijski simpatički i parasimpatički živci, svi postganglijski parasimpatički, postganglijski simpatički za žlijezde znojnice i neke krvne žile i svi somatski motorički živci. Adrenergički živci na završecima oslobađaju noradrenalin i adrenalin. To su svi postganglijski simpatički živci, osim već spomenutih, za žlijezde znojnice i neke krvne žile.

Stimulacija somatskih motoričkih živaca uzrokuje kontrakciju poprečno-prugastih mišića. Stimulacija simpatikusa dovodi do kontrakcije mišića srca i povećanja minutnog volumena srca, do opuštanja glatkih mišića i sma-



acetilkolin



R = H noradrenalin

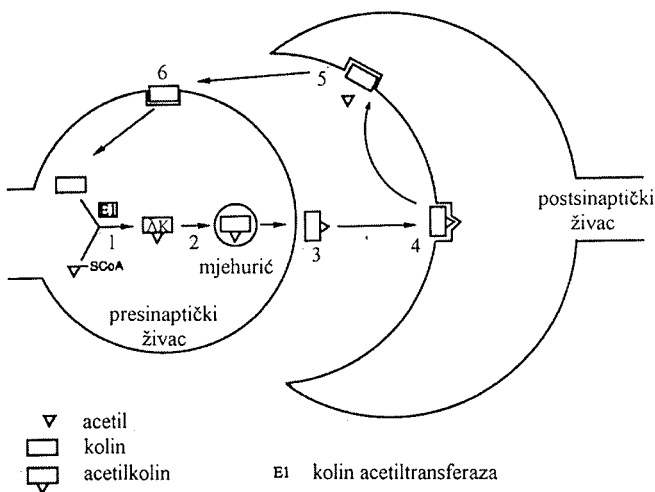
R = Me adrenalin

Slika 3. Neurotransmitori perifernog živčanog sustava (Me = metil)

njenja kontrakcija gastrointestinalnog (GI) i urinarnog trakta, smanjenja salivacije i smanjenja dilatacije perifernih krvnih žila. Stimulacijom adrenalne žijezde izlučuje se adrenalin koji pojačava učinak noradrenalina.

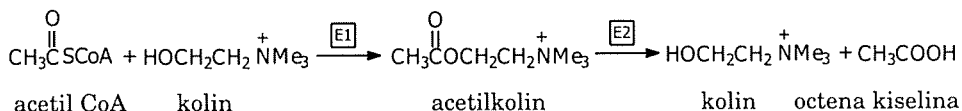
Stimulacija parasimpatikusa dovodi do suprotnih učinaka. Simpatikus i parasimpatikus oponiraju jedan drugom, a kako djeluju istodobno, ukupni učinak ovisi o »jačem«.

Već je spomenuto da je acetilkolin jedini prijenosnik impulsa u parasimpatikusu. Slika 4 prikazuje što se događa u sinapsama, a Slika 5 kemijske jednadže biosinteze i razgradnje acetilkolina.



1. Biosinteza acetilkolina – acetilacija kolina u završecima presinaptičkog živca.
2. Deponiranje acetilkolina u mjehuriće.
3. Signal u presinaptičkom živcu uzrokuje otpuštanje acetilkolina.
4. Acetilkolin prelazi sinaptičku pukotinu, veže se na receptor i stimulira drugi živac.
5. Acetilkolin prelazi na acetilkolinesterazu, enzim na postsinaptičkom živcu koji ga razgrađuje na kolin i octenu kiselinu.
6. Kolin se vraća na receptor na presinaptičkom živcu te transportnim sustavom ulazi u stanicu. Ciklus se ponavlja.

Slika 4. Sinapsa s acetilkinom kao neurotransmitorom



Slika 5. Biosinteza i razgradnja acetilkolina
(E1 = kolin acetiltransferaza, E2 = acetilkoliesteraza)

U tom ciklusu postoji nekoliko faza u koje se mogu uključiti lijekovi, a najznačajniji je utjecaj na kolinergičke receptore i acetilkolinesterazu. Prvi lijekovi pripadaju izravnim parasimpatomimeticima ili parasimpatoliticima, a drugi neizravnim parasimpatomimeticima. Učinci parasimpatomimetika i parasimpatolitika na pojedine organe prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1.

Učinci parasimpatomimetika i parasimpatolitika na pojedine organe

Organ	Parasimpatomimetici	Parasimpatolitici
pupila oka	suženje	proširenje
žlijezde slinovnice	↑ sekrecija	↓ sekrecija
žlijezde znojnice	↑ sekrecija	↓ sekrecija
bronhiole	konstrukcija	dilatacija
srce	↓ frekvencije	↑ frekvencije
crijeva	↑ kontrakcija	↓ kontrakcija

Izravni parasimpatomimetici

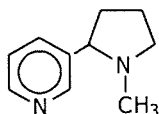
Izravni su parasimpatomimetici agonisti kolinergičkih receptora, tj. tvari koje se vežu na isti receptor kao i prirodni neurotransmitor acetilkolin. Iako je sintetski lako dostupan, sam acetilkolin se ne upotrebljava u liječenju iz sljedećih razloga:

- Lako se hidrolizira u kiseloj sredini želuca.
- U krvi podliježe i kemijskoj i enzimskoj hidrolizi.
- Neselektivan je, tj. veže se na sve receptore za acetilkolin.

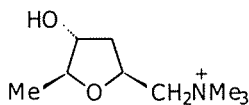
Kao izravni parasimpatomimetici upotrebljavaju se lijekovite tvari koje su stabilnije i selektivnije od acetilkolina. Selektivnost se može postići zahvaljujući činjenici da se lijekovite tvari različito distribuiraju u različite dijelove tijela i da se kolinergički receptori ipak razlikuju u različitim dijelovima tijela. Ta je razlika tako malena da ih prirodni neurotransmitor praktički ne razlikuje, ali razlikuju sintetske lijekovite tvari (1).

Kao prvo, pronađeno je da dva različita spoja, nikotin i muskarin, djeluju kao agonisti acetilkolina, ali pokazuju različite farmakološke učinke (Slika 6).

Dokazano je da se nikotin veže na receptore u sinapsama između dva živca i u sinapsama u neuromuskularnoj vezi, a muskarin u sinapsama neu-



nikotin

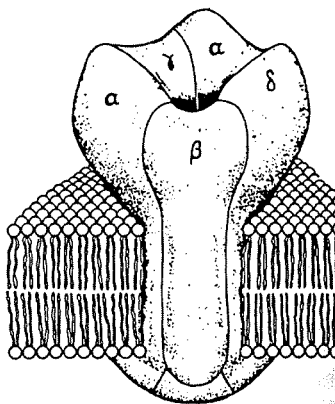


muskarin

Slika 6. Strukturne formule nikotina i muskarina

roefektorne veze glatkih i srčanih mišića. Po njima su i receptori dobili naziv nikotinski i muskarinski receptori.

Nikotinski receptori su uspješno izolirani iz električne raže (*Torpedo marmorata*) pa se o njihovoj strukturi i funkcioniranju zna mnogo (1). Pojavljuju se u parovima povezani disulfidnim mostom. Nikotinski receptor je proteinski kompleks građen od pet podjedinica koje označavamo grčkim slovima (Slika 7). Dvije jednake podjedinice (α podjedinice) mjesto su vezanja acetilkolina. Centar cilindra djeluje kao ionski kanal za natrij. Kada je acetilkolin vezan »vrata« kanala su otvorena, a kada je nevezan zatvorena su. Do sada je već određen redoslijed aminokiselina na svim podjedinicama.



Slika 7. Nikotinski receptor

Muskarinski receptori su znatno manje istraženi jer se teže izoliraju. No zna se da se razlikuju receptori u različitim dijelovima tijela. Do sada su poznate tri podvrste (M1, M2, M3), a pretpostavlja se da ih postoji još. M2 receptori su npr. smješteni u srčanim mišićima i u dijelovima mozga. Pretpostavlja se da kontroliraju sintezu sekundarnih prijenosnika.

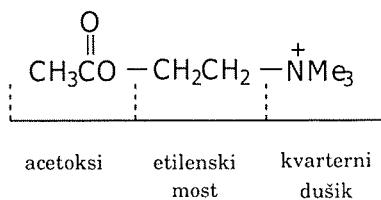
Zbog mnogobrojnih nuzdjelovanja nikotin i muskarin se ne mogu upotrebljavati kao lijekovi. Stoga se nastojalo pronaći nove tvari koje bi bile selektivnije i s manje nepoželjnih učinaka. Prva je faza u svakom istraživanju de-

taljno proučavanje »vodećeg« spoja. U ovom slučaju detaljno je proučen odnos strukture i djelovanja acetilkolina (SAR). Rezultati takvih istraživanja pomogli su da se odredi kako izgleda mjesto vezanja na kolinergičkom receptoru te koje promjene na molekuli acetilkolina imaju smisla.

Acetilkolin – struktura, odnos strukture i djelovanja (SAR) i vezanje na receptor

Za djelovanje je bitan (Slika 8):

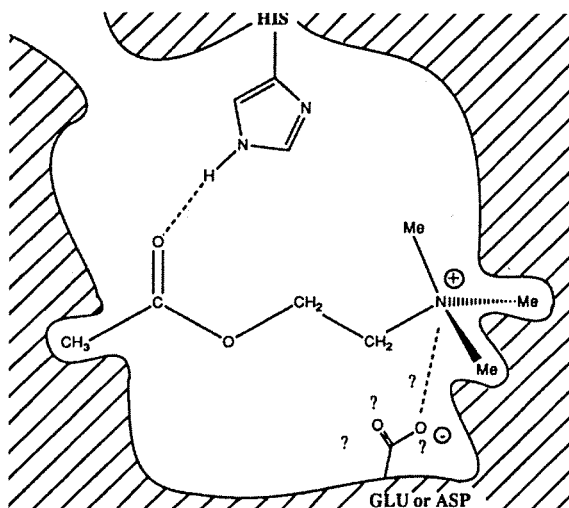
- pozitivno nabijeni dušikov atom,
- esterska skupina,
- udaljenost između dušika i esterske skupine,
- ukupna veličina molekule (molekula ne smije biti puno veća),
- etilenski most između estera i dušikovog atoma ne smije se povećati,
- na dušiku moraju biti dvije metilne skupine; treća skupina može biti veća, ali dvije ne smiju,
- veća esterska skupina dovodi do gubitka djelovanja.



Slika 8. Acetilkolin

Pri vezanje acetilkolina uspostavlja se vodikova veza između esterske skupine i histidinskog ostatka (Slika 9). Pretpostavlja se da postoji i mali hidrofobni džep u koji stane metilna skupina iz estera, te dva hidrofobna džepa u koje se smještaju dva od tri metilna supstituenta iz kvarterne skupine. Treći metil se ne veže i može se zamijeniti nekom drugom skupinom. Nabijeni dušikov atom veže se na anionski dio na receptoru, vjerojatno ostatak glutaminske ili asparaginske kiseline. Međutim, ta ionska interakcija nije sa sigurnošću dokazana (1).

Prvo su proučavane konformacije acetilkolina s pretpostavkom da acetilkolin zauzima najstabilniju konformaciju pri vezanju s receptorskim mjestom. Međutim to je netočna pretpostavka jer ne postoji velika razlika u energiji između pojedinih konformacija acetilkolina. Kako acetilkolin nema konformacijskih ograničenja nemoguće je pomoću njega odrediti izgled veznog mjesta. Trodimenzijski model receptorskog veznog mjesta izrađen je pomoću konformacijski ograničenih analoga acetilkolina, npr. muskarina i ciklopropanskog derivata u kojima je dio molekule zbog prstena fiksiran. Budući da se te molekule vežu na muskarinske receptore kao i sam acetilko-

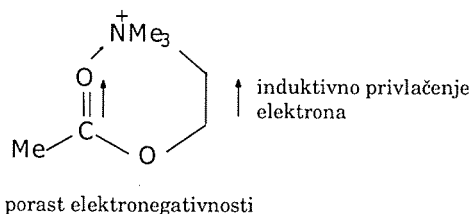


Slika 9. Muskarinsko receptorsko mjesto

lin, pretpostavlja se da je aktivna konformacija acetilkolina zvjezdasta (*gauche* – sinklinalna), a ne *anti* ili zasjenjena konformacija. Poznavanje trodimenzijskog izgleda receptorskog mjesta važno je za dizajniranje kolinergičkih agonista.

Nestabilnost acetilkolina

Kao što je spomenuto, acetilkolin je sklon hidrolizi. Razlog nestabilnosti može se objasniti na jednoj od konformacija (Slika 10).



Slika 10. Utjecaj susjedne skupine na elektrofilnost

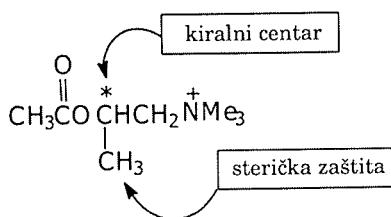
Pozitivno nabijen dušikov atom oduzima elektrone karbonilnom kisiku. Kisik to nadoknađuje odvlačeći elektrone susjednom atomu ugljika, koji postaje skloniji nukleofilnom napadu. Voda je slab nukleofil, ali relativno lako hidrolizira ovako aktiviranu karbonilnu skupinu.

Dizajniranje analoga acetilkolina

Da bi se povećala stabilnost na hidrolizu moguća su dva pristupa:

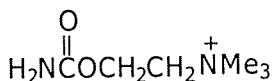
- sterička zaštita,
- elektronska stabilizacija.

Sterička zaštita može se objasniti na primjeru **metakolina** (Slika 11). Taj analog acetilkolina sadrži dodatnu metilnu skupinu na etilenskom mostu koja ometa pristup nukleofila i esteraze te time usporava i kemijsku i enzimsku hidrolizu. Veći supstituent ne može se primijeniti jer on ometa i vezanje na kolinergički receptor. Metakolin pokazuje i dobru selektivnost za muskarinske receptore (4).



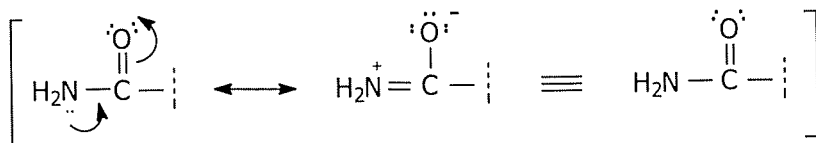
Slika 11. Metakolin

Elektronska stabilizacija može se objasniti na primjeru **karbakola** (Slika 12). U njemu je metilna skupina zamijenjena NH_2 , skupinom koja je približno jednake veličine.



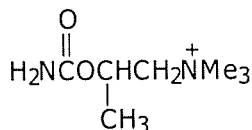
Slika 12. Karbakol

Otpornost na hidrolizu pripisuje se rezonantnoj strukturi karbamatne skupine (delokalizacija slobodnog elektronskog para s atoma dušika) (Slika 13). Karbakol pokazuje vrlo slabu selektivnost za muskarinske i nikotinske receptore. Budući da se upotrebljava samo lokalno u liječenju glaukoma, njegova neselektivnost ne čini problem.



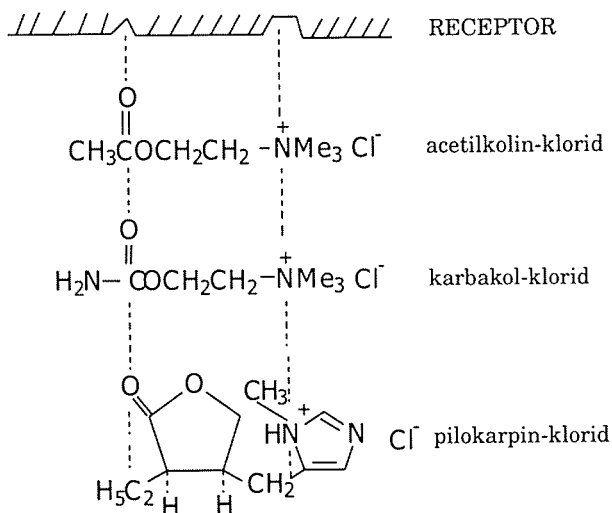
Slika 13. Rezonantne strukture karbamatne skupine karbakola

Kombinacija steričkog i elektronskog učinka došla je do izražaja kod **betanekola** koji je dobiven uvođenjem metilne skupine na karbakol (Slika 14). Betanekol djeluje selektivno i stabilan je na hidrolizu. Upotrebljava se za stimulaciju kontrakcije GI trakta i mokraćnog mjehura nakon operacije.



Slika 14. Betanekol

U skupinu izravnih parasimpatomimetika ubraja se i **pilokarpin**, alkaloid iz biljaka roda *Pilocarpus*, porodice *Rutaceae* (*P. jaborandi* Holmes, *P. microphyllus* Staph., *P. pennatifolius* Lemaire, *P. racemosus* Vahl) koji se uglavnom upotrebljava kao miotik. Na Slici 15 uspoređene su strukture pilokarpina i karbakola sa strukturom acetilkolina.



Slika 15. Usporedba strukturnih formula acetilkolina i njegovih agonista

Klinička upotreba kolinergičkih agonista

Muskarinski agonisti:

- liječenje glaukoma,
- aktivacija GI i urinarnog trakta nakon operacije,
- liječenje nekih srčanih nedostataka smanjenjem srčane mišićne aktivnosti i minutnog volumena srca.

Nikotinski agonisti:

- liječenje miastenije gravis (autoimuna bolest u kojoj organizam proizvodi antitijela protiv vlastitih acetilkolinskih receptora).

Popis izravnih parasimpatomimetika registriranih u Hrvatskoj dan je u Tablici 2 (5).

Tablica 2.

Nazivi lijekovitih tvari i registriranih lijekova iz skupine izravnih parasimpatomimetika

Ljekovita tvar	Registrirani lijek
karbakol	Isopto Carbachol
nikotin	Nicotinell TTS
pilokarpin	Pilokarpin

Direct Cholinergic Agonists

by B. Zorc and S. Šoronda

S u m m a r y – The peripheral nervous system is that part of the nervous system which is outside the central nervous system (CNS). It consists of sensory and motor nerves. The sensory nerves take messages from the body to the CNS and the motor nerves take messages from the CNS to various parts of the body such as skeletal muscle, smooth muscle, cardiac muscle, and glands. The motor nerves have been divided into the somatic and autonomic motor nervous system. The first system carry messages to the skeletal muscles through the neuromuscular junction. The neurotransmitter at this junction is acetylcholine. The autonomic motor nervous system can be divided into sympathetic and parasympathetic groups of nerves which oppose each other. There are two neurotransmitters in the sympathetic system (acetylcholine and noradrenaline) and only one neurotransmitter in parasympathetic system (acetylcholine). Since neurotransmitters are chemicals it is possible to design and synthesize organic compounds which can mimic (agonists) or block (antagonists) the natural neurotransmitters. There are two types of cholinergic agonists: direct cholinergic agonists or direct parasympathomimetics which bind to the same receptors as acetylcholine and indirect parasympathomimetics or anticholinesterase agents which act as acetylcholinesterase blockers and prolong the action of natural neurotransmitter. This paper deals with acetylcholine and agonists at the both cholinergic receptors (nicotinic and muscarinic). Acetylcholine is not in use as a drug because it is nonselective and unstable to hydrolysis. The most important acetylcholine analogues are methacholine, bethanechol and carbachol. The first two drugs contains an extra methyl group on the ethylene bridge which is a shield (steric hindrance) for the carbonyl group. In bethanechol and carbachol acetyl group is replaced by carbamate group. In this way the chemical and enzymatic stability is greatly increased. Alkaloid pilocarpine is also a direct cholinergic agonist.

Muscarinic agonists are used in the treatment of glaucoma, the treatment of certain heart defects by decreasing heart muscle activity and heart rate and for »switching

on« the gastrointestinal and urinary tract after surgery. Nicotinic agonists are used in myasthenia gravis.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

(Primljeno 29.10.1998.)

Literatura - References

1. G. L. *Patrick*, An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 1995.
2. E. *Mutschler*, H. *Derendorf*, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. D. R. *Laurence*, P. N. *Bennett*, Klinička farmakologija, Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb, 1982.
4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
5. L. *Bencarić*, Registar lijekova u Hrvatskoj, 40. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1997.