

Peptidomimetici

Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2008, 64, 113 - 121**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:957972>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

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



Peptidomimetici

BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Peptidi i proteini su derivati aminokiselina koji izgrađuju staničnu i izvanstaničnu tvar, usklađuju i ubrzavaju kemijske reakcije u živim bićima, upravljaju djelovanjem gena, prenose informacije, sudjeluju u obrani organizma ili sudjeluju u održavanju homeostaze (1). Ukratko, to su biomakromolekule bez kojih život ne bi bio moguć. Abnormalnosti u njihovoj produkciji često dovode do bolesti pa je zato ključni element za razvoj adekvatne terapije razumijevanje molekularne osnove bolesti. Takve bolesti su npr. gigantizam, akromegalija, nanosomija, dijabetes, hemofilija i kombinirana imunodeficijencija.

Dok se neki peptidi i proteini koji se nalaze u ljudskom organizmu uspješno mogu upotrijebiti kao lijekovi bez ikakve modifikacije, drugi su kao lijekovi neupotrebljivi. Tako se npr. neuropeptidi i peptidni hormoni stvaraju u organizmu samo u slučaju fiziološke potrebe. Nakon što izvrše svoj kratkotrajni, ali snažni učinak, brzo se razgrađuju. Ako se ti isti peptidi upotrijebe kao lijekovi, moraju se primijeniti daleko od mjesta djelovanja i za vrijeme transporta do receptora u doticaju su s različitim enzimima koji ih mogu inaktivirati. Dakle, najvažniji limit za primjenu nativnih peptida kao lijekova je njihova brza razgradnja. Osim toga, molekule peptida su fleksibilne, mogu poprimiti različitu konformaciju pa zbog toga mogu biti prepoznate od više receptora, zbog čega se javljaju nuspojave. Da bi se povećala stabilnost i selektivnost peptida, njihove strukture se modificiraju, a nastali spojevi poznati su pod nazivom peptidomimetici (2). Mnogi peptidomimetici imaju poboljšana farmakodinamička i farmakokinetička svojstva kao što su jače djelovanje, veća selektivnost, metabolička stabilnost, bolja bioraspoloživost ili manja toksičnost.

Razvoj peptidomimetika

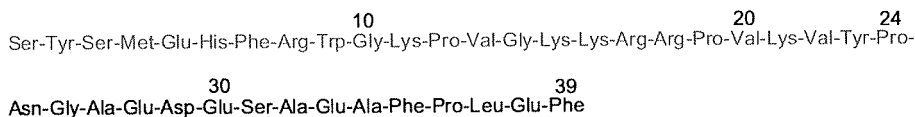
U razvoju peptidomimetika nastoji se dobiti spoj s istim ili sličnim farmakoforom (dio molekule odgovoran za farmakološko ili biološko djelovanje) bez konformacijske fleksibilnosti i labilnih amidnih veza. U tu svrhu molekula endogenog peptida podvrgava se modifikacijama kao što su zamjena, izbacivanje ili ubacivanje pojedinih aminokiselina, zamjena amidnih veza izosteričkim analogima ili uvođenje konformacijskih ograničenja. Svaki analog se farmakološki testira i zatim se odredi odnos strukture i djelovanja (QSAR). Cijeli proces traje dugo i vrlo je skup, iako se ponekad uspijeva primijeniti analogija i tako uštedjeti i vrijeme i novac. Određivanje peptidne konformacije spektroskopski

skim metodama i molekularno modeliranje mogu dati uvid o strukturnim zahtjevima receptora. Informacije o strukturi dobivene na ovaj način kombiniraju se s rezultatima QSAR-a pa se dizajniraju novi, učinkovitiji peptidomimetici. Cijeli ciklus (strukturne modifikacije, sinteza, testiranje) ponavlja se dok se ne dobije spoj zadovoljavajuće jačine djelovanja, selektivnosti, stabilnosti, sigurnosti i načina isporuke (3).

Molekularna biologija omogućila je poznavanje različitih vrsta receptora. Proučavanje kompleksa receptora s ligandom sve je važnije u dizajniranju i razvoju novih lijekova. U novije vrijeme sve veću važnost ima i kombinatorna kemija koja uključuje sintezu i pretraživanje velikog broja spojeva istovremeno. Kombinatorna kemija je potencijalno brza metoda određivanja, je li određeni spoj dobar »vodeći« spoj.

Prvi stupanj u razvoju peptidomimetika je pronalaženje dijela peptida odgovornog za farmakološki učinak. To se postiže sintezom dva seta strukturnih analoga. Prvi set sadrži peptide koji imaju kraći peptidni lanac od biološki aktivnog peptida. Na taj način doznaje se minimum sekvence za potpuno ili parcijalno djelovanje. U drugom setu analoga svaka pojedina aminokiselina sistematski se zamjenjuje alaninom. Taj postupak je poznat pod nazivom *alanin scan*, a pomoću njega se određuje važnost parametara kao što su stereokemija, steričke zapreke, naboj i hidrofobnost svakog pojedinog mjesta u peptidu, odnosno utvrđuju se kritični elementi peptida bitni za vezanje na receptor. Rezultati pomažu da se procijeni koja je pozicija peptida pogodna za modifikaciju. Vrlo često je samo mali broj aminokiselina (4–8) ključan za prepoznavanje receptora, a ostatak služi kao okvir za fiksiranje farmakofora u određeni prostor (3).

Primjer peptida u kojem je samo skraćivanjem peptidnog lanca dobivena klinički primjenjiva ljekovita tvar je kortikotropin (engl. *adrenocorticotrophin*, ACTH) (slika 1). ACTH je hormon prednjeg režnja hipofize koji stimulira sintezu i izlučivanje kortikosteroida iz nadbubrežne žlijezde (4). Sadrži 39 aminokiselina, ali se može reducirati na tetrakozaktid ACTH(1–24)-NH₂ uz gubitak djelovanja od 25%. Samo su prve 24 aminokiseline odgovorne za farmakološko djelovanje ACTH, a ostatak peptidnog lanca osigurava strukturnu i metaboličku stabilnost. Sintetski tetrakozaktid se upotrebljava u liječenju upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis i astma, ali se njegov značaj umanjio uvođenjem kortikosteroida u terapiju.



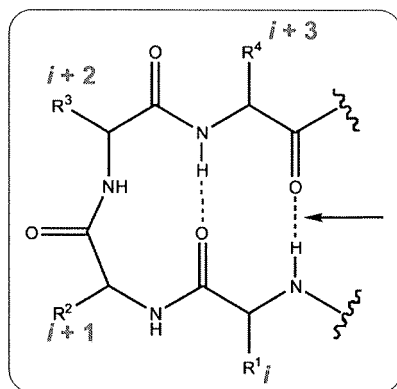
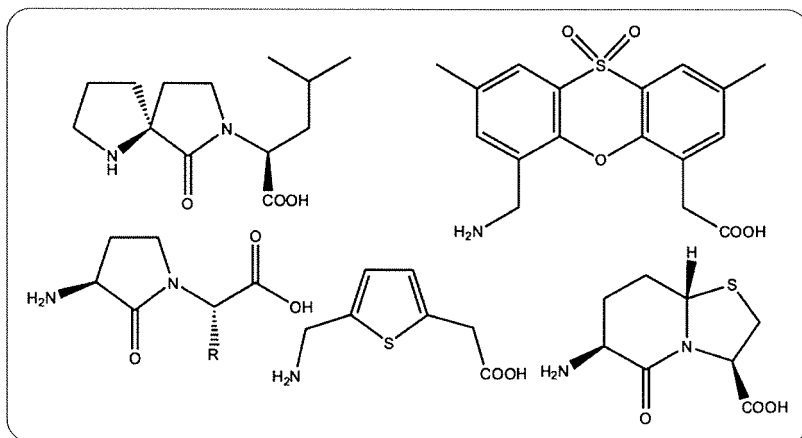
Slika 1. Adrenokortikotropin (ACTH)

Lokalna ograničenja

Peptidi su fleksibilne molekule koje u otopini mogu poprimiti veliki broj konformacija, ali kada se vežu na receptor konformacija je dobro definirana. Konformacija peptida se može stabilizirati uvođenjem mostova između pojedinih dijelova molekule.

Prolin je jedina prirodna ciklička aminokiselina, u kojoj je N-C α veza dio piroldinskog prstena. Uvođenjem dodatne funkcionalne skupine kao što je C α -metil u prolin nastaju peptidomimetici s manjim brojem konformacija, jer α -metilacija snažno ometa rotaciju. Drugi jednostavni način modulacije lokalne konformacije je uvođenje D-aminokiseline. To je vrlo popularan način, jer se promjenom konfiguracije zavaraju enzimi i peptid je stabilniji. Neke aminokiseline pogodne su za stvaranje intramolekulskih premoštenja. Tako npr. u Phe i Tyr moguće je premoštenje između N i C δ atoma pri čemu nastaju nove aminokiseline koje se označavaju s Tic, odnosno HO-Tic.

Modifikacije mogu poboljšati stabilnost sekundarne strukture peptida (β -okret, α -uzvojnica, β -nabrana ploča) (5). Većina struktura imitira β -okret koji je prisutan u mnogim biološki aktivnim peptidima (slika 2). Zavoju u β -okretu izgrađuju četiri aminokiselinska ostatka koji se označavaju s i , $i + 1$, $i + 2$ i $i + 3$, pri čemu dolazi do promjene smjera peptidnog lanca. Kod ovih modifikacija najčešće se zamjenjuje $i + 1$ i $i + 2$ položaj sa strukturom koja može biti peptidnog i nepeptidnog karaktera (slika 3) (2).

Slika 2. β -okretSlika 3. Mimetici β -okret

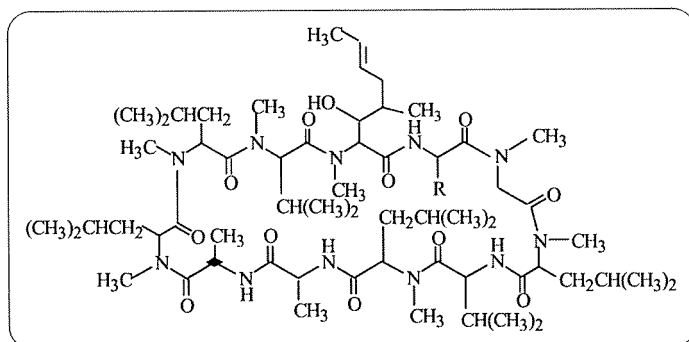
Izosteri amidne veze

Kratki nemodificirani linearni peptidi imaju vrijeme poluživota u plazmi nekoliko minuta i ako se ne daju kontinuirano infuzijom potrebno ih je stabilizirati protiv proteolize. To se može postići uvođenjem neprirodne aminokiseline (najčešće aminokiseline D-konfiguracije ili uvođenjem metila na atom dušika ili u α -položaj) ili zamjenom amidne veze s izosterom na mjestu osjetljivom na hidrolizu. Skoro svaki surogat za amidnu vezu (osim esterske) povećava otpornost na enzimsku razgradnju. Mogući izosteri za CONH vezu su NHCO (retro-inverso), CH_2NH (reducirani amid), CH_2S (metilen tioeter), CH_2SO (metilen sulfoksid), CH_2O (metilen eter), CH_2CH_2 (etilen ili karba), CSNH (tioamid), $E\text{-CH=CH}$ (*trans*-olefin), COCH_2 (keto metilen) i NHNRCO (aza). Većinu tih modifikacija prati promjena geometrije molekule, distribucije elektrona, hidrofilnosti, odnosno lipofilnosti, lokalne i globalne promjene dipolnog momenta, način stvaranja vodikovih veza. Zbog svega toga peptidomimetik prestaje biti supstrat za peptidaze, može imati veću selektivnost prema određenom receptoru, drugačije farmakološko djelovanje ili drugačija farmakokinetička svojstva. Međutim, izosteri amidne veze mogu dovesti do gubitka farmakološkog djelovanja (6).

Najčešće korišteni izoster je retro-inverso modifikacija, jer se pomoću nje postiže zaštita od enzimskog cijepanja, a amidna geometrija i topologija bočnog ogranka se bitno ne mijenja.

Ciklički peptidi

Uvođenje kovalentne veze koja povezuje udaljene dijelove peptida najlakše se postiže stvaranjem peptidne veze između C-terminalne i N-terminalne aminokiseline ili između bočnih ogranka, pri čemu nastaje prstenasta struktura. Prsten se može zatvoriti i stvaranjem disulfidne veze između cisteinskih ostataka. Ciklizacija smanjuje stupanj slobode i makrociklička molekula poprima više definiranu konformaciju od ekvivalentne linearne sekvence. Ciklička struktura pojavljuje se u mnogim nativnim peptidima kao što su oksitocin, vazopresin, somatostatin i ciklosporin A (CsA) (7). Ciklosporin A je ciklički undekapeptid kojeg proizvodi gljivica *Tolypocladium inflatum*, a upotrebljava se kao imunosupresiv (slika 4). CsA sadrži jednu nekodirajuću aminokiselinu, a 7 od 11 amidnih veza su N-metilirane, što povećava njegovu otpornost na peptidaze.

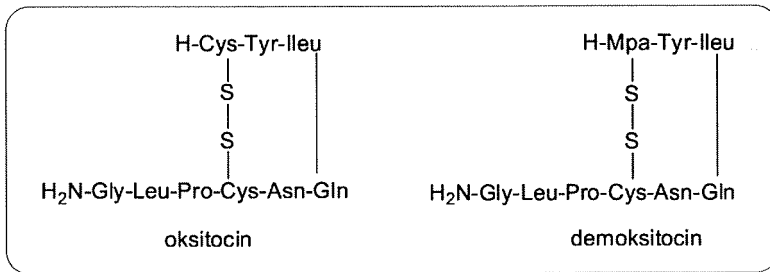


Slika 4. Ciklosporin A

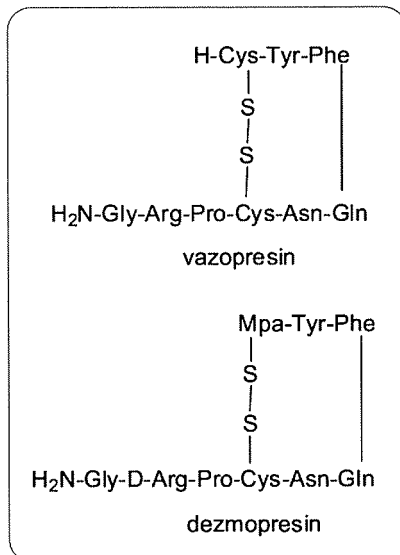
Peptidomimetici oksitocina i vazopresina

Oksitocin i vazopresin su ciklički nonapeptidi, hormoni stražnjeg režnja hipofize. Oksitocin je uterotonik, uterostiptik, galaktokinetik, a vazopresin antidiuretski hormon (povećava propusnost distalnih tubula za vodu) i vazokonstriktor (8).

Zamjenom jednog cisteina s β -merkaptopropionskom kiselinom (Mpa, $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) dobiveni su demoksitocin i desmopresin (slike 5 i 6). U desmopresinu je još Arg zamijenjen s D-Arg. Oba peptidomimetika imaju jače djelovanje i dulje vrijeme poluživota u plazmi nego prirodni hormoni. Demoksitocin se koristi kao zamjena za oksitocin u indukciji poroda, a desmopresin u terapiji *diabetes insipidus* (nastaje zbog manjka vazopresina, pa zakazuje renalna reapsorpcija vode), poliurije, u dijagnostici dijabetesa i funkcije bubrega te predoperativno kod hemofilicara (povećava koncentraciju faktora VIII).



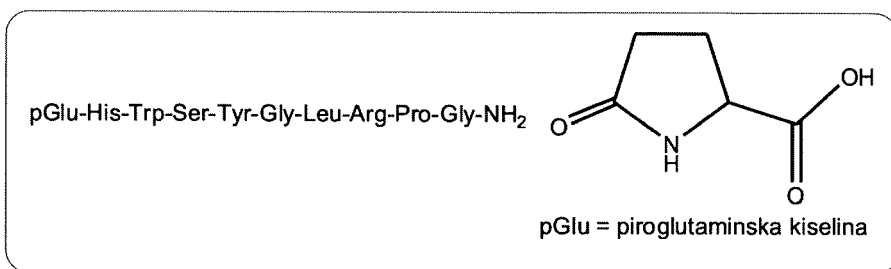
Slika 5. Oksitocin i demoksitocin



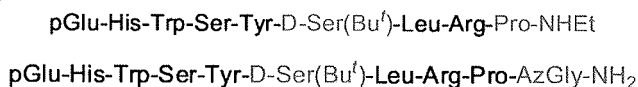
Slika 6. Vazopresin i desmopresin

Peptidomimetici faktora oslobađanja gonadotropina

Faktor oslobađanja gonadotropina ili faktor oslobađanja luteinizacijskog hormona (engl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH ili *luteinising hormone releasing hormone* LHRH) je dekaeptid hipotalamusa koji stimulira oslobađanje gonotropnih hormona luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone*, LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (engl. *follicle stimulating hormone*, FSH) iz adenohipofize, koji dalje stimuliraju gonade na izlučivanje spolnih hormona (slika 7). Sve tri hormonske razine povezane su mehanizmom povratne sprege i mogu se upotrijebiti u terapiji neplodnosti ili u kontracepciji. Sintetizirano je i farmakološki ispitano nekoliko tisuća analoga LHRH, a samo su dva klinički važna – buserelin i goserelin (slika 8).



Slika 7. Faktor oslobađanja gonadotropina (GnRH, faktor oslobađanja luteinizacijskog hormona, LHRH)



Slika 8. Buserelin i goserelin

Buserelin i goserelin upotrebljavaju se u terapiji uznapredovalog karcinoma prostate (2,9). Većina karcinoma prostate ovisna je o androgenim hormonima pa kontinuirana primjena agonista LHRH inhibira androgenu stimulaciju prostate. Hormonska terapija nije kurativna, samo produljuje život i kvalitetu života pacijenta.

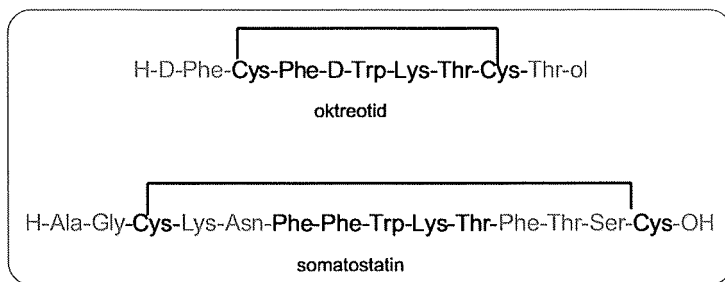
Peptidomimetici somatostatina

Humani hormon rasta (engl. *human growth hormone*, hGH) peptidni je hormon kojeg izlučuje adenohipofiza. Nedovoljna sekrecija hormona rasta u djetinjstvu dovodi do nanosomije. Poremećaj treba na vrijeme prepoznati i što prije započeti s primjenom hormona rasta. hGH je protein od 191 aminokiseline, prevelik da bi se kemijski sintetizirao. Do otkrića rDNA tehnologije izolirao se iz hipofize *post-mortem*.

Prekomjerna produkcija hormona rasta dovodi do povećanog rasta i do gigantizma. Najčešći uzrok gigantizma je tumor hipofize, a terapija se provodi operativno, radioizoto-

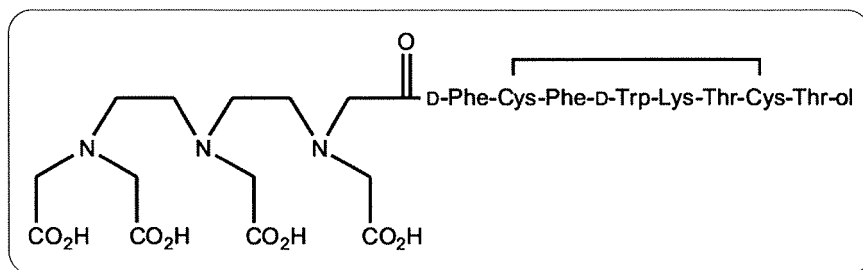
pima i lijekovima. Ako je produkcija hormona jako povećana nakon puberteta javlja se akromegalija. Ukoliko se ne liječi, oboljeli najčešće umiru od kardiovaskularnih bolesti (10).

Somatostatin je ciklički tetradeka-peptid hipotalamusa koji inhibira oslobađanje hormona rasta iz adenohipofize, suprimira produkciju hormona pankreasa, sudjeluje u regulaciji sekrecije u želucu, a u SŽS djeluje kao neurotransmiter. Zbog potencijalne terapijske vrijednosti somatostatina, sintetiziran je veliki broj njegovih strukturnih analoga. Uvođenjem D-aminokiseline i zamjenom disulfidne veze nereducirajućim etilenskim mostom značajno je produljeno vrijeme poluživota (od manje od dvije minute na 3 sata). Najvažniji analog kod kojeg je povećana specifičnost i produljeno vrijeme djelovanja je oktreetid (slika 9). Peptidni lanac je skraćen sa 14 na 8 aminokiselina, zadržan je farmakofor Phe-Trp-Lys-Thr i uvedena je D-aminokiselina.

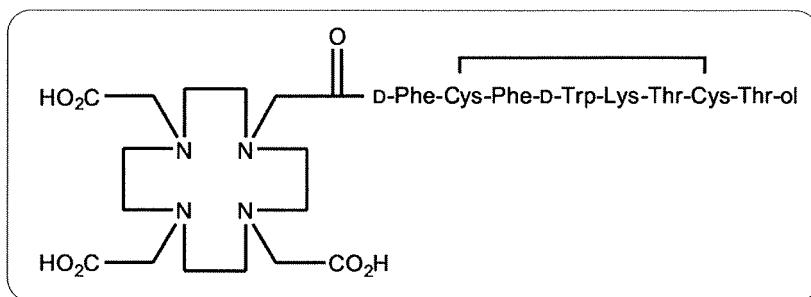


Slika 9. Oktreetid i somatostatin

Oktreetid se upotrebljava u terapiji akromegalije i karcinoidnih tumora (neoplazme difuznog endokrinog sustava; većina primarnih tumora stvara se u gastrointestinalnom traktu i izlučuje veliku količinu serotonina). Derivat oktreetida s kelirajućom skupinom, oktreeskan, tvori stabilne komplekse s radioaktivnim metalima ^{99m}Tc i ^{111}In (slika 10) (2). Kompleksi s tim γ -emiterima koriste se za lokalizaciju tumora s receptorima za somatostatin. Kompleksi EDTA derivata oktreetida s β -emiterima (npr. s ^{90}Y) mogu se upotrijebiti u ciljanoj terapiji karcinoma (slika 11).



Slika 10. Oktreeskan



Slika 11. EDTA derivat oktreotida

Registrirani peptidomimetici

U tablici 1 dan je prikaz registriranih peptidomimetika, indikacije za njihovu primjenu i način njihove upotrebe.

Tablica 1. Upotreba i način primjene peptidomimetika

Peptidomimetik	Registrirani lijek	Upotreba	Način primjene	Literatura
buserelin	Suprefact	karcinom prostate	subkutano intranazalno	11
goserelin	Zoladex	karcinom prostate karcinom dojki endometriozna	subkutano	12
desmopresin	DDAVP Stimate Minirin	diabetes insipidus hemofilija A trombocitopenija	intranazalno intravenski	13
oktreoskan	OctreoScan	scintigrafska lokalizacija neuroendokrinih tumora	injekcijski	14
oktreotid	Sandostatin	akromegalija karcinoidni tumori	subkutano intravenski	15

Peptidomimetics

by B. Zorc

S u m m a r y

Peptidomimetics are modified naturally occurring peptides with improved pharmacodynamic and pharmacokinetic properties such as increased bioactivity, selectivity, metabolic stability and lower toxicity. Modifications include substitution, deletion or insertion of amino acid residues, replacement of amide bonds with isosteric analogues and introduction of conformational constraints. There are three crucial steps in a peptidomimetic development: structural modification, synthesis and testing. The cycle repeats until the compound of desired activity, selectivity, stability, safety and delivery characteristics is obtained. Demoxytocin, desmopressin, buserelin, goserelin and octreotide are peptidomimetics that have found their place in modern therapy.

Literatura References

1. M. Krsnik-Rasol, *Od molekule do organizma*, Školska knjiga, Zagreb 1995.
2. C. M. Bladon, *Pharmaceutical Chemistry, Therapeutic Aspects of Biomacromolecules*, J. Wiley & Sons, Ltd., Baffins Lane, Chichester 2002.
3. A. S. Dutta, *Design and therapeutic potential of peptides*, *Adv. Drug Res.* 21 (1991) 145–286.
4. C. Guyton, *Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti*, Medicinska naklada, Zagreb 1995.
5. L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb 1991.
6. M. Goodman S. Ro, *Peptidomimetics for drug design*, in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th ed., Vol. 1, M. E. Wolff (ed.), Wiley, New York 1995.
7. W. O. Foye, T. L. Lemke, D. A. Williams, *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1995.
8. E. Mutschler, H. Derendorf, *Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1995.
9. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković, *Medicinska farmakologija*, Medicinska naklada, Zagreb 2001.
10. J. Ayuk, M. C. Sheppard, *Growth hormone and its disorders*, *Postgrad. Med. J.* 82 (2006) 24–30.
11. <http://www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Hormonaltherapies/Individualhormonaltherapies/Buserelin>, datum pristupa: 28.2.2008.
12. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/goserel.htm>, datum pristupa: 28.2.2008.
13. <http://en.wikipedia.org/wiki/Desmopressin>, datum pristupa: 28.2.2008.
14. Oktreoskan <http://www.msit.com/qap/oct.html>, datum pristupa: 28.2.2008.
15. <http://www.toxi.ch/upload/pdf/OctreotidD.pdf>, datum pristupa: 28.2.2008.