

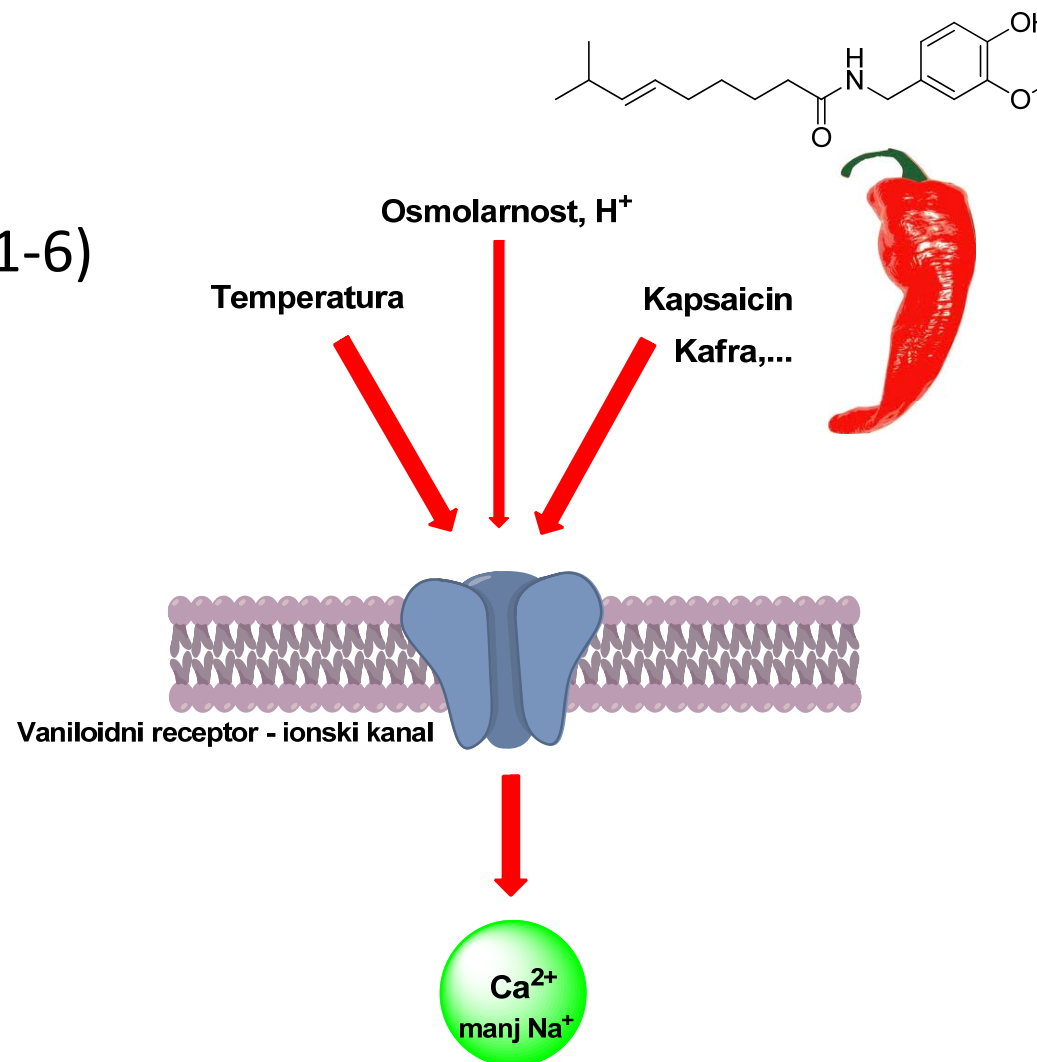
Opioidni receptorji  
Endogeni opioidi  
Morfin, analogi

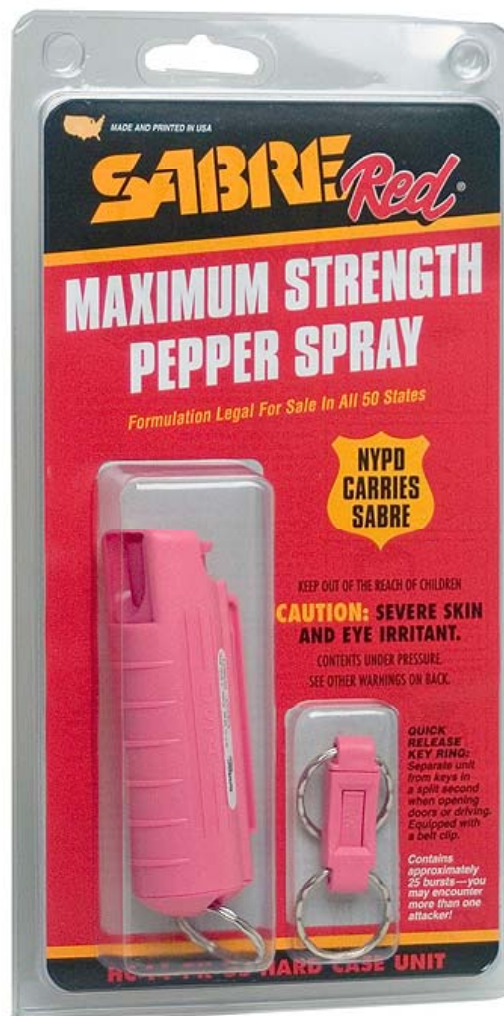
Izr. prof. dr. Marko Anderluh

7. marec 2013

# Nocicepcija

- Rojstvo bolečine
- Različni TRPC
- Vaniloidni receptorji (VR1-6)





# Nocicepcija

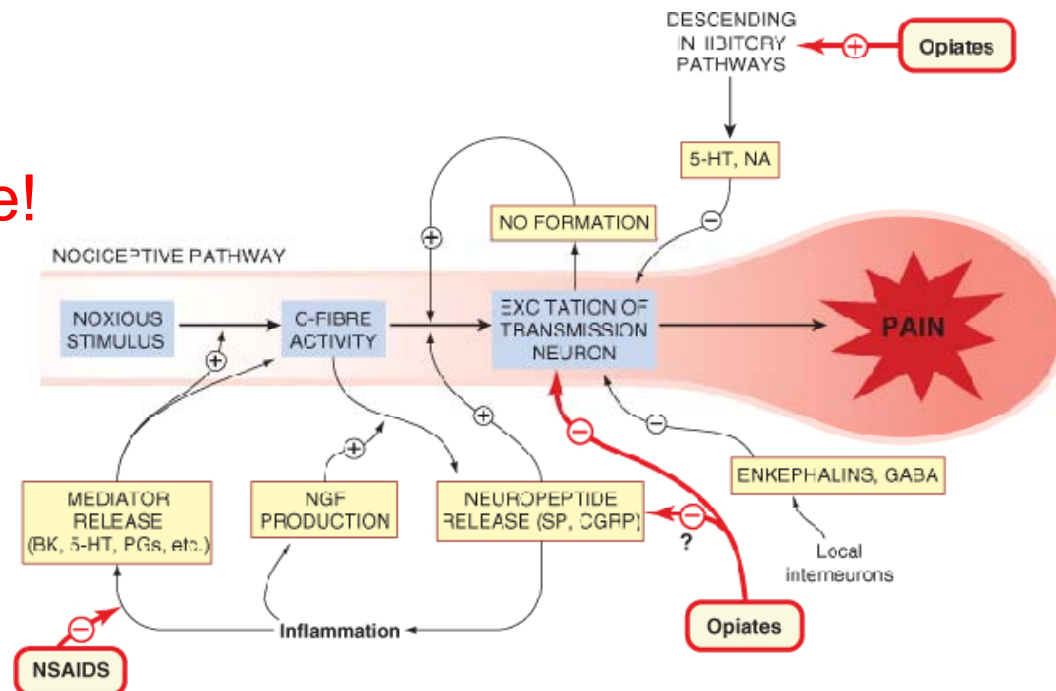
- Nocicepcija  $\neq$  bolečina!
- nocicépcija -e ž sprejemanje in zaznavanje bolečinskih dražljajev
- [http://www.georgiapainphysicians.com/l2\\_edu\\_pharma\\_mod\\_1\\_slides.htm](http://www.georgiapainphysicians.com/l2_edu_pharma_mod_1_slides.htm)



# Endogena analgezija

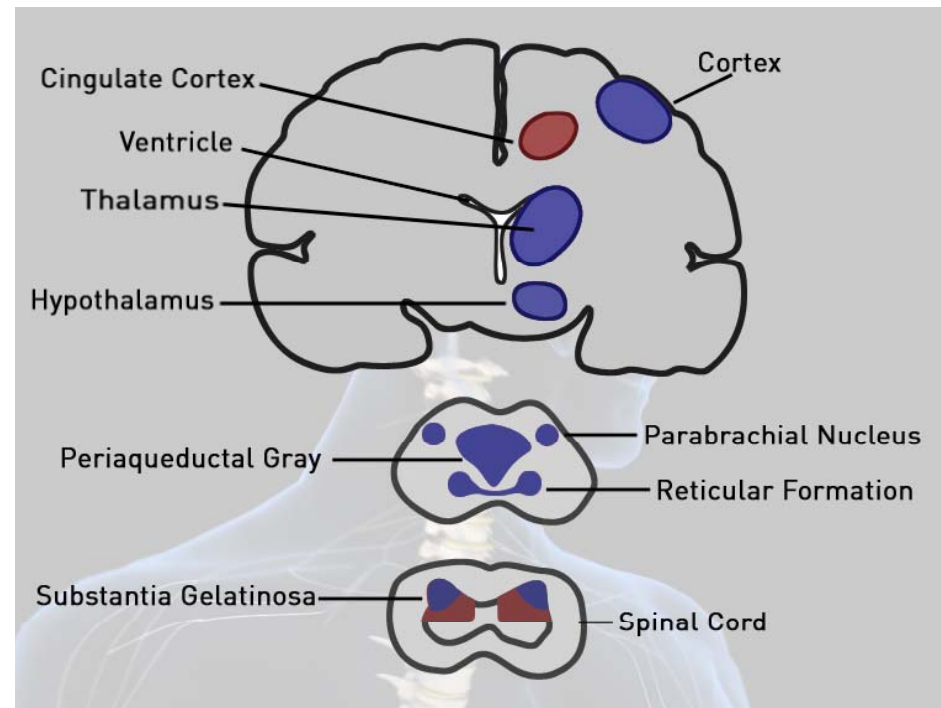
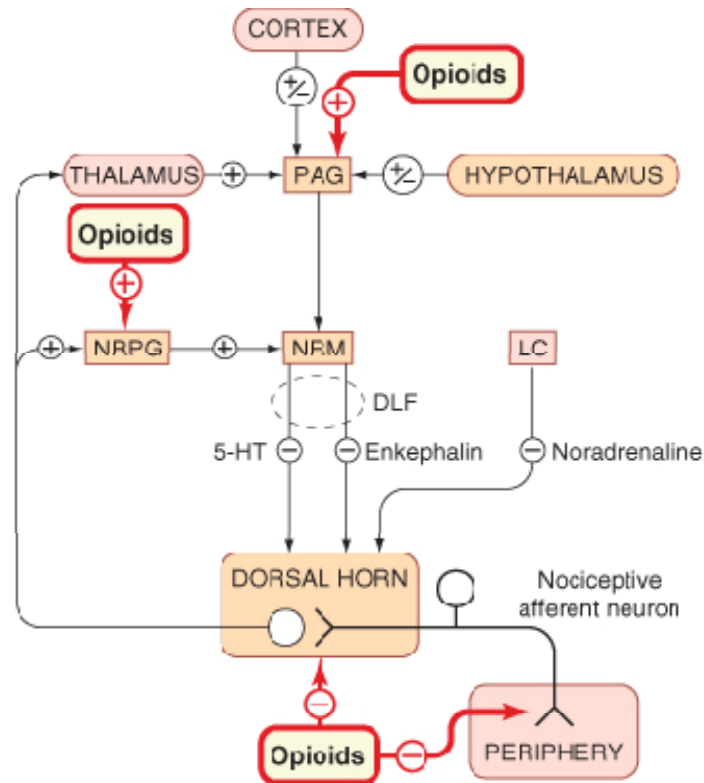
- Aferentna nociceptivna pot
- Endogeni opioidi – sproščanje iz presinaptičnih celic, inhibitorni prenašalci
- Fiziološka vloga?

## Modulacija bolečine!



# Endogena analgezija

- Enkefalinergični sistem
- Descendentna inhibitorna pot (“vratar” ascendentne poti) – direktno, indirektno



# Endogena analgezija

Posledice:

- zmanjšanje bolečine brez izgube zavesti
- zvišanje praga bolečine
- spremenjeno zaznavanje bolečine

# Mehanizem delovanja

Vezava na štiri tipe opioidnih receptorjev, agonistično delovanje endogenim opioidom:

- $\mu$
- $\kappa$
- $\delta$
- ORL – nociceptinski receptor
  
- (+ podtipi posameznih receptorjev  $\mu_1, \mu_2$ ;  $\delta_1, \delta_2$ ;  $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$ )



# Mehanizem delovanja

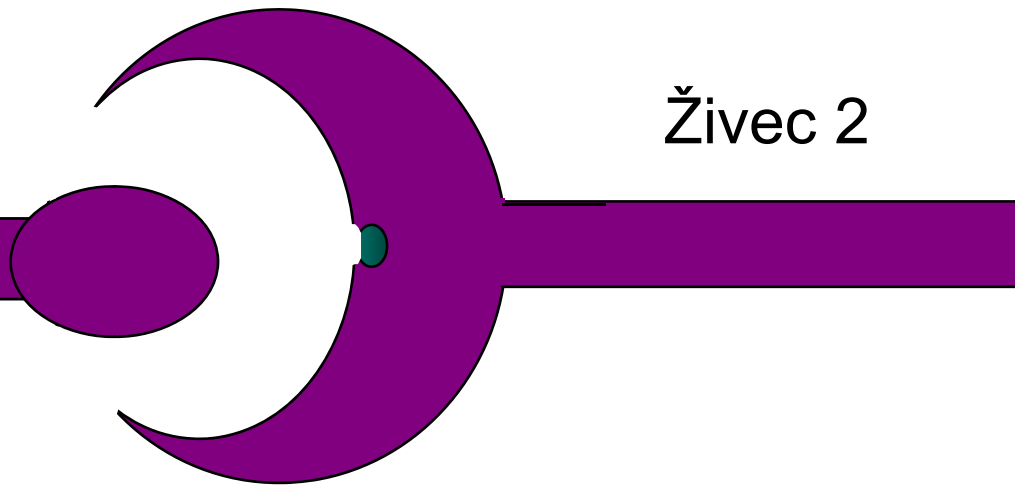
Učinki:

- inhibicija eksocitoze neurotransmitorjev (glutamata) v sinaptično špranjo in/ali
- hiperpolarizacija postsinaptičnih nevronov

Živec 1



Bolečinski Signal



Živec 2

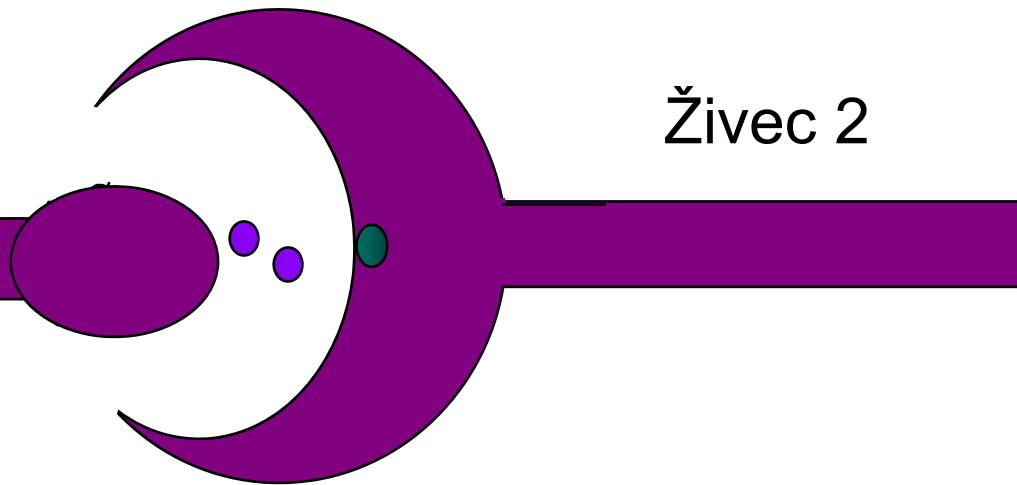
CŽS

nocicepcija

Živec 1



Bolečinski signal



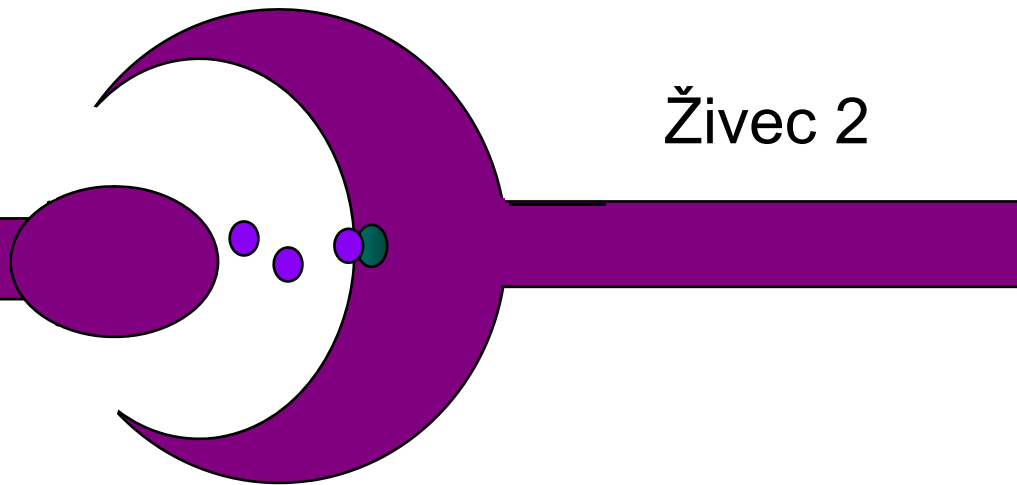
Živec 2

CŽS

Živec 1

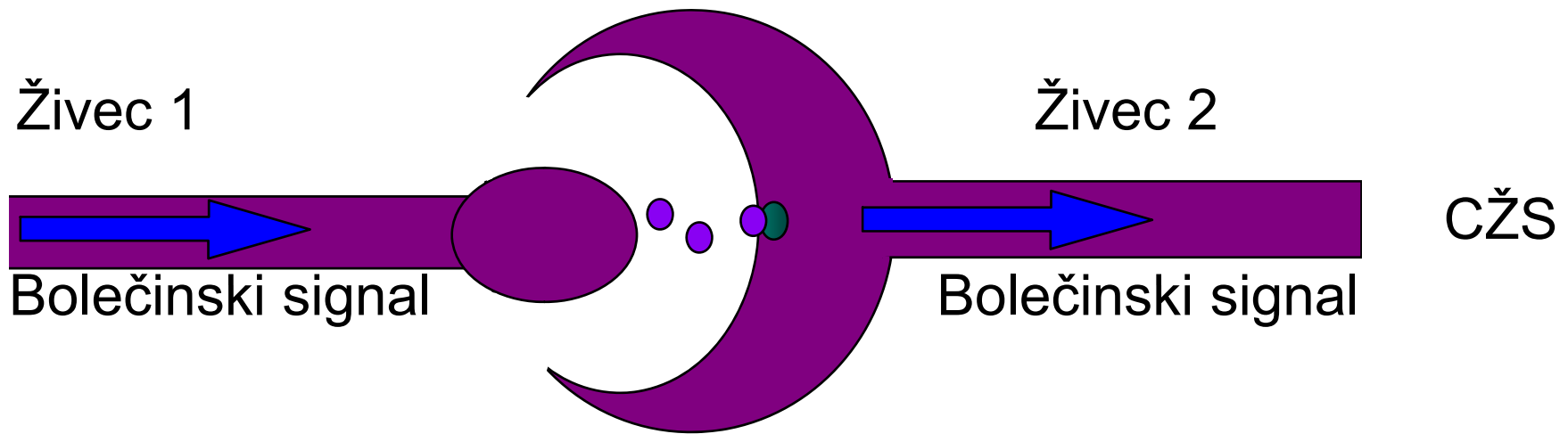


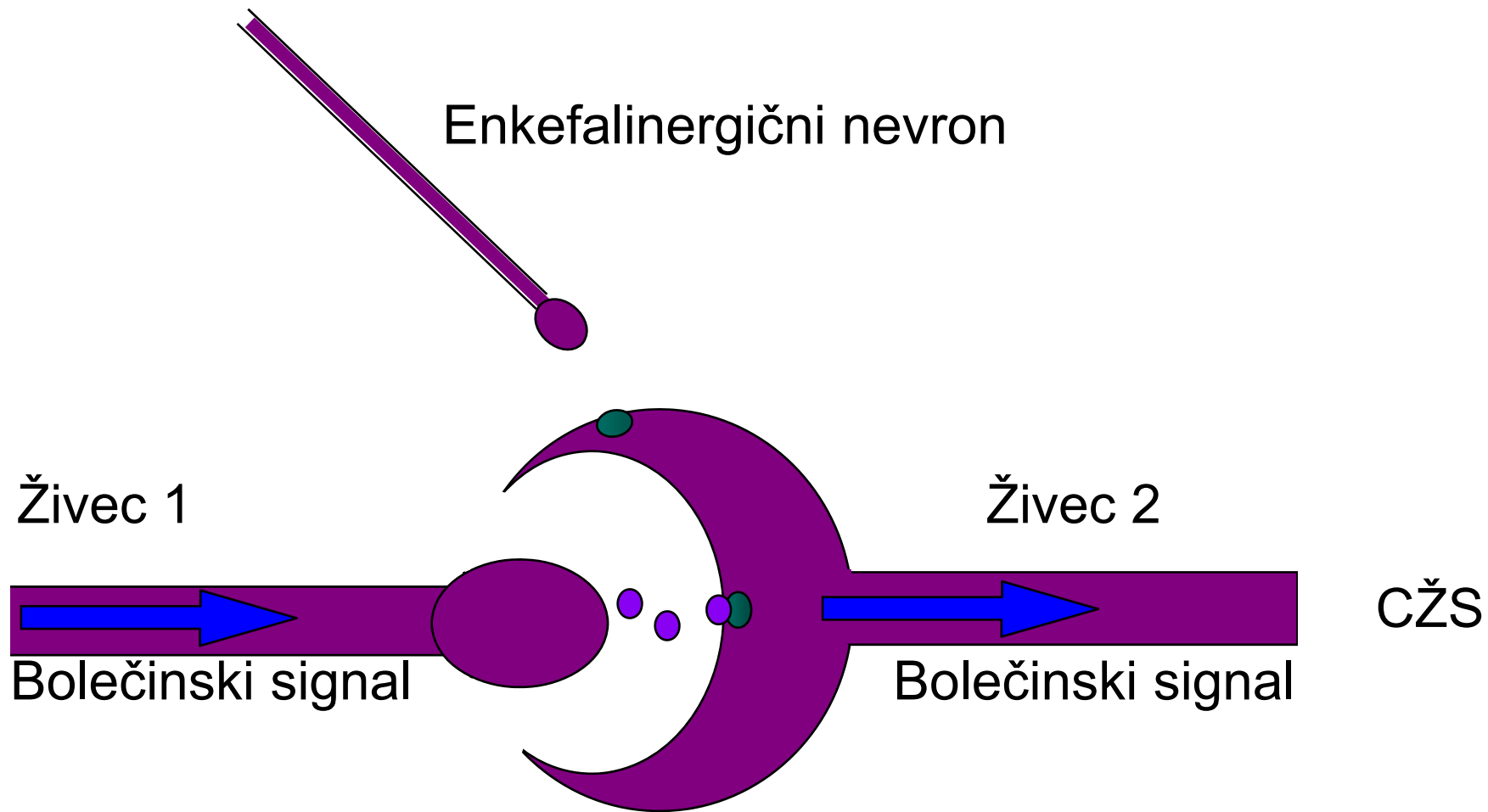
Bolečinski signal

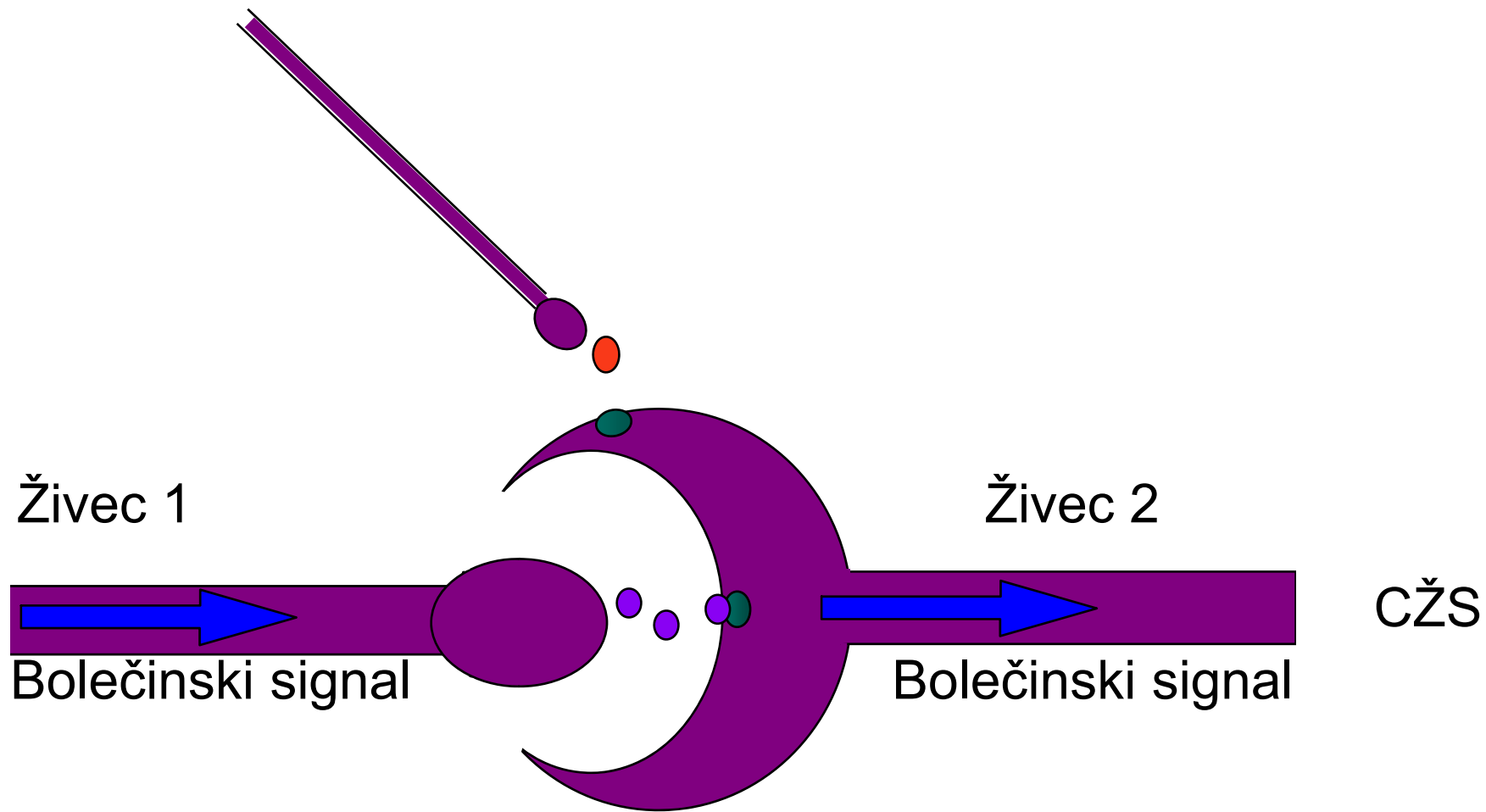


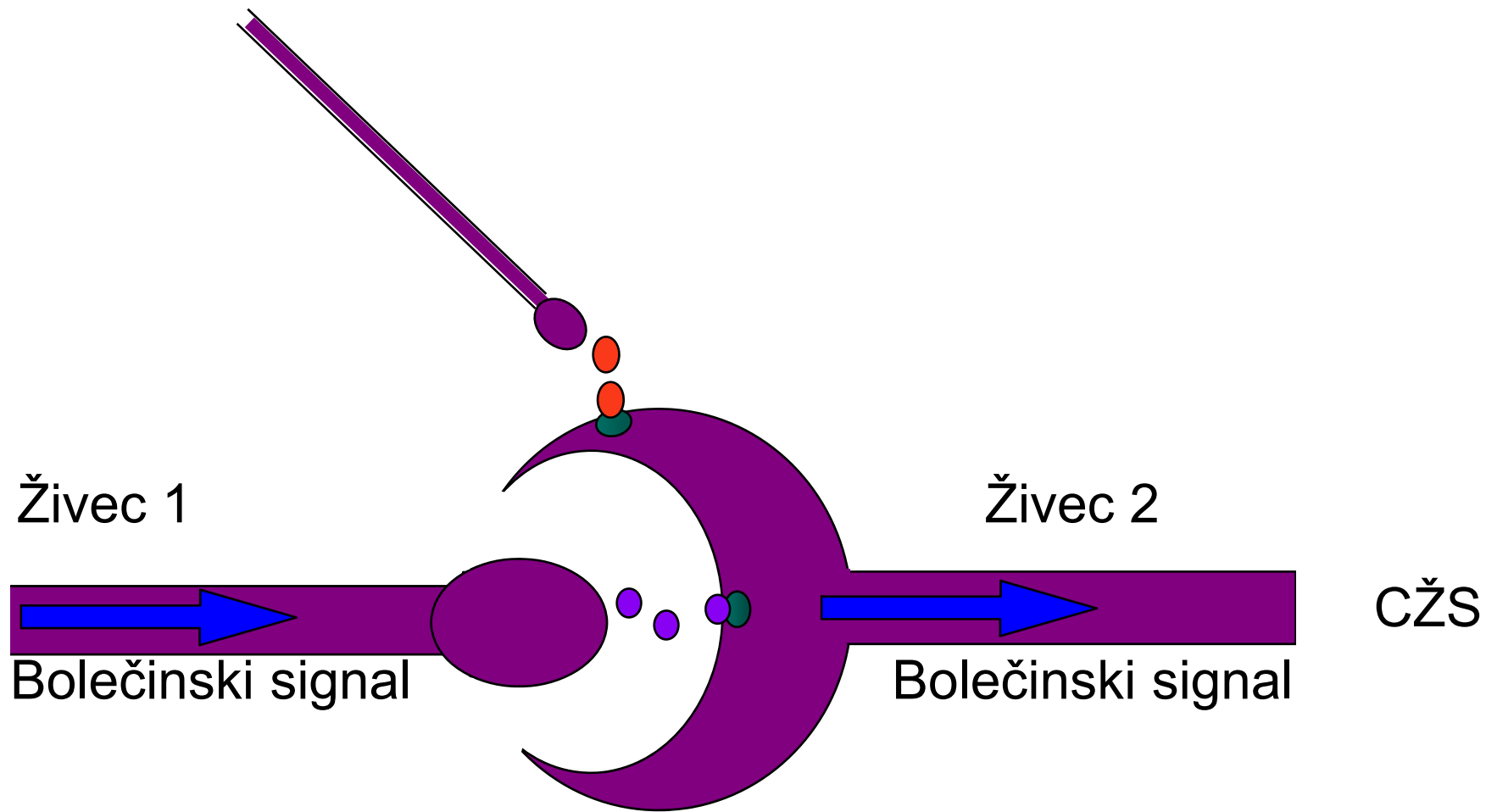
Živec 2

CŽS

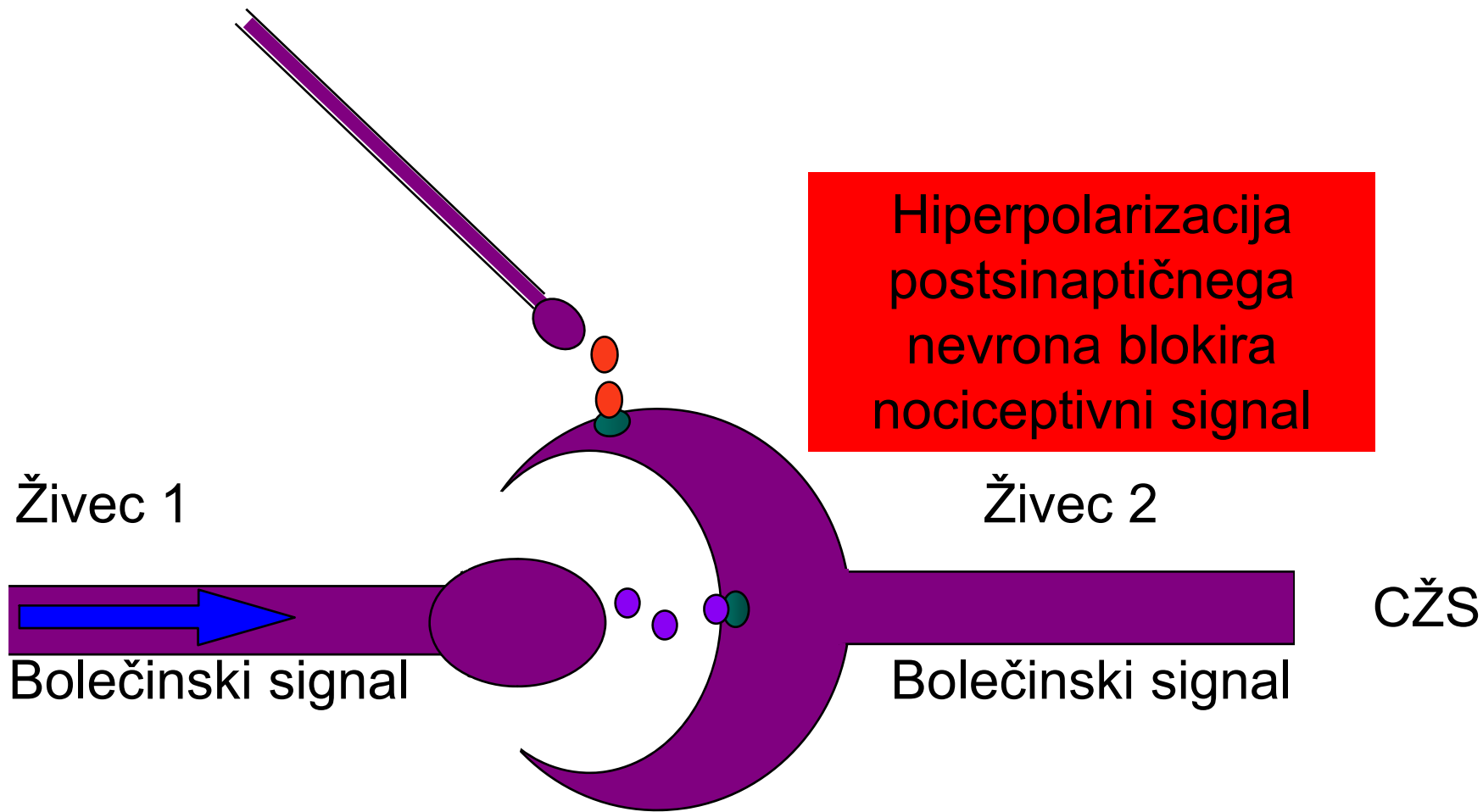








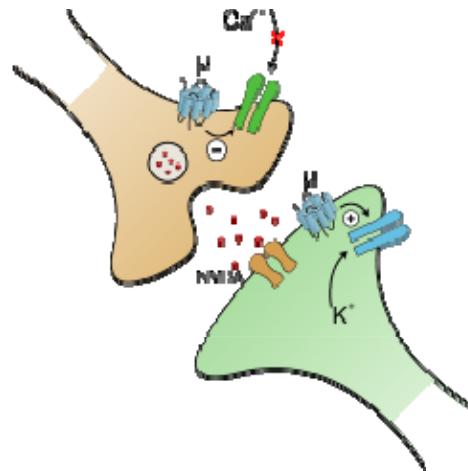




# Opioidni receptorji

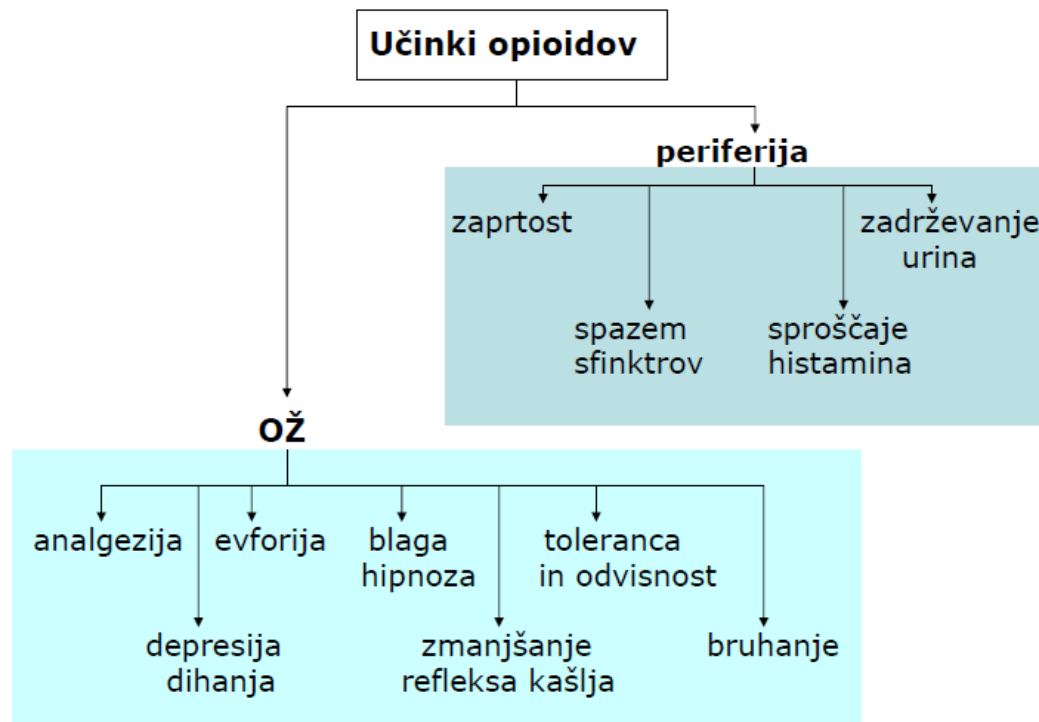
Sklopljeni s proteinom G, posredujejo tri vrste učinkov:

- Presinaptično: inhibirajo odpiranje napetostnih kalcijevih kanalčkov
- Postsinaptično: inhibirajo adenilat ciklazo, odpirajo kalijeve kanalčke



# Fiziološki učinki opioidov

- Glede na mesto delovanja



# Fiziološki učinki opioidov

- Glede na receptor

## Glavni učinki povezani z opioidnimi receptorji

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
• analgezija			
supraskinalna	+++	-	-
spinalna	++	++	+
periferna	++	-	++
• depresija dihanja	+++	++	-
• mioza	++	-	+
• zmanjšana motiliteta GIT	++	++	+
• evforija	+++	-	-
• disforija	-	-	+++
• sedacija	++	-	++
• fizična odvisnost	+++	-	+

# Fiziološki učinki opioidov

- podobnosti med  $\mu$  in  $\delta$
- veliki kontrasti med  $\mu/\delta$  in  $\kappa$
- večina klinično uporabnih opioidov selektivna za  $\mu$  (podobnosti z morfinom)
- zdravila, ki relativno selektivna pri standardnih dozah: pri dovolj visokih dozah še na druge receptorje - lahko spremembe v farmakološkem odgovoru

# Toleranca na opioide

- Pogosta aplikacija opioidov:  $G_i$ -proteini, inhibirajo adenilat ciklazo
- Adaptacija: +ekspresija adenilat ciklaze (več celičnega cAMP), -ekspresija G-proteinov => zmanjšan odziv po vezavi opioida, večji odmerek za enaka učinek = **TOLERANCA!**
- Po prenehanju jemanja opioida => prekomerna produkcija cAMP na "normalne" dražljaje – hipersenzibilnost
- **Neenakomerna toleranca na vse učinke!**

# Odtegnitveni sindrom

- Odtegnitveni (abstinenčni) sindrom; neželeni fiziološki učinki dokler kompenzatorne spremembe niso odpravljene (odvisnost)
- Prenehanje jemanja ali antagonist/delni antagonist
- količina cAMP $\uparrow$  - sproščanje endogenih zalog kalcija - krčenje celic
- stanje podobno gripi: vročina, potenje, piloerekcija, slabost, dilatacija zenice, driska, nespečnost

# Kako izgleda...





# Endogeni opioidi

- Ligandi za opioidne receptorje

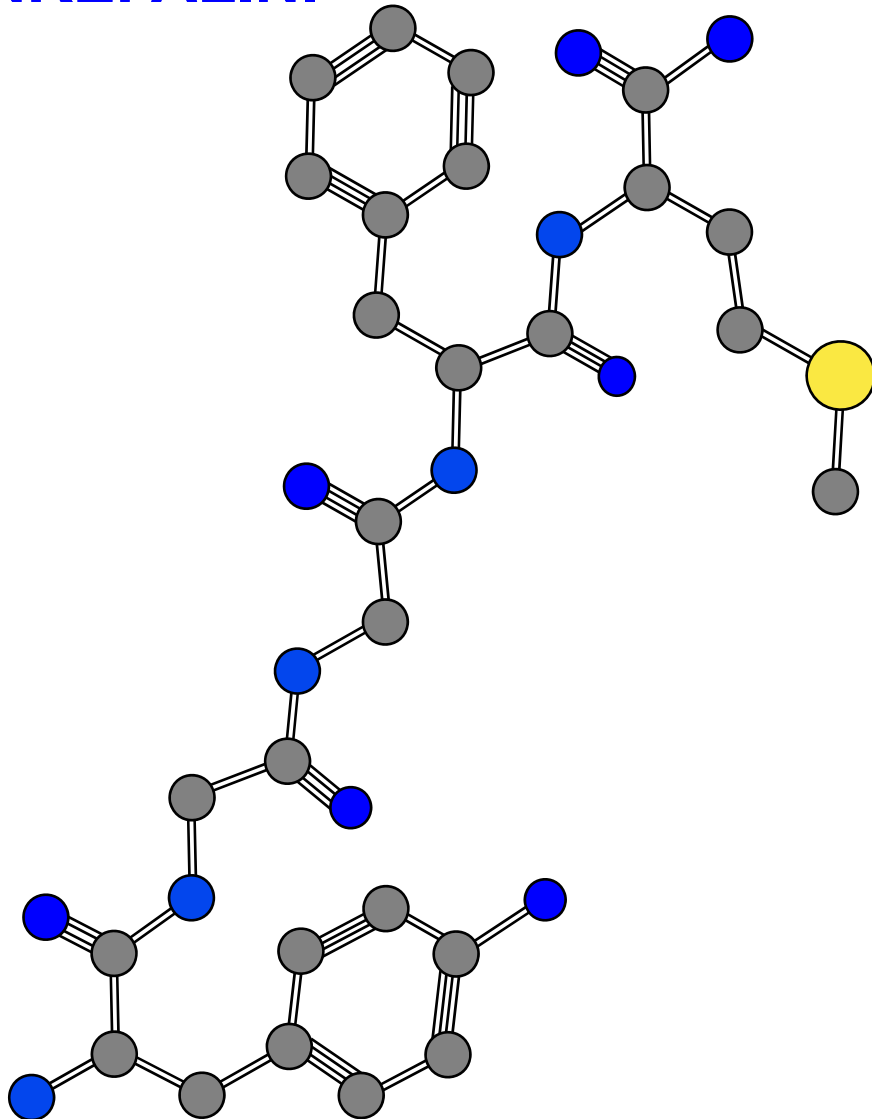
Opioid peptides																		
Leu-enkephalin	Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu													
Dynorphin A	Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu	Arg	Arg	Ile	Arg	Pro	-ys	Leu	Lys	Trp	Asp	Asn	Gln	
Met-enkephalin	Tyr	Gly	Gly	Phe	Met													
β-Endorphin	Tyr	Gly	Gly	Phe	Met	Thr	Ser	Glu	Lys	Ser	Gln	Thr	Pro	Leu	Val	Thr	Leu	+9 residues
Nociceptin	Phe	Gly	Gly	Phe	Thr	Gly	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Gln	
Tachykinins																		
Substance P	Arg	Pro	Lys	Pro	Gln	Gln	Phe	Phe	Gly	Leu	Met	NH <sub>2</sub>	} Mammalian					
Neurokinin A		His	Lys	Thr	Asp	Ser	Phe	Val	Gly	Leu	Met	NH <sub>2</sub>						
Neurokinin B		Asp	Met	His	Asp	Phe	Phe	Val	Gly	Leu	Met	NH <sub>2</sub>						
Eleodoian	pGlu	Pro	Ser	Lys	Asp	Ala	Phe	Ile	Gly	Leu	Met	NH <sub>2</sub>	} Amphibian					
Physalaemin	pGlu	Ala	Asp	Pro	Asn	Lys	Phe	Phe	Gly	Leu	Met	NH <sub>2</sub>						

# Endogeni opioidi

## Selektivnost delovanja

- $\mu$ .....endorfini >enkefalini>dinorfini
- $\delta$ .....enkefalini>endorfini in dinorfini
- $\kappa$ .....dinorfini >>endorfini in enkefalini
- ORL....nociceptin

## ENKEFALINI



Met-Enkefalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

Leu-Enkefalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

Enkefalin – (grš. Kaphale = v glavi)

Vezava predvsem na  $\delta$ , manj na  $\mu$ ,  $\kappa$

Biosinteza iz nekativnih prekurzorjev: proenkefalini,  
prodinorfini,...

Hitra bioinaktivacija *in vivo* (peroralno neaktivni) – hidroliza med  
Tyr in Gly



## SAR

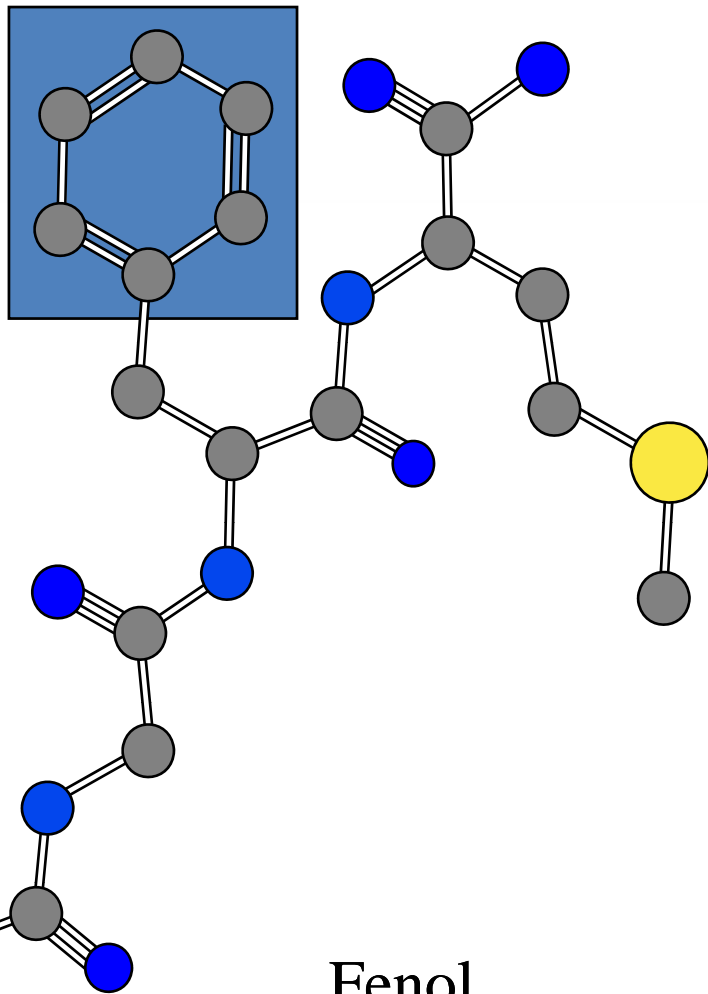
Tyr ključen za učinek (fenolni obroč + N)

Fenilni obroč Tyr ekvivalent fenilnemu obroču morfina

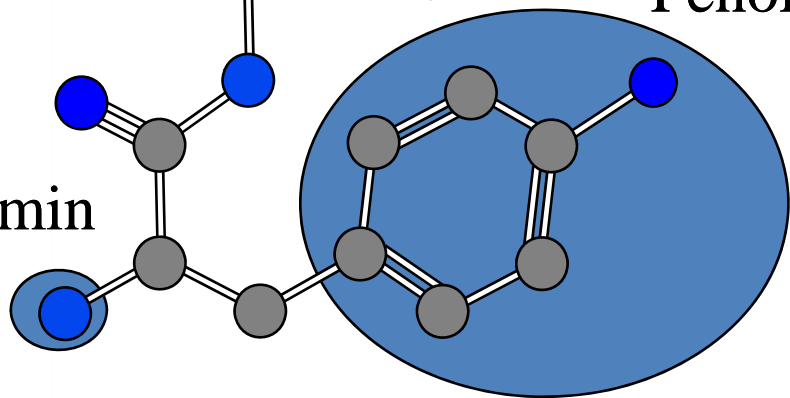
Fenilni obroč Tyr ekvivalent fenilnemu obroču morfina

Fenilni obroč Phe – dodatna interakcija

Dodatna Interakcija

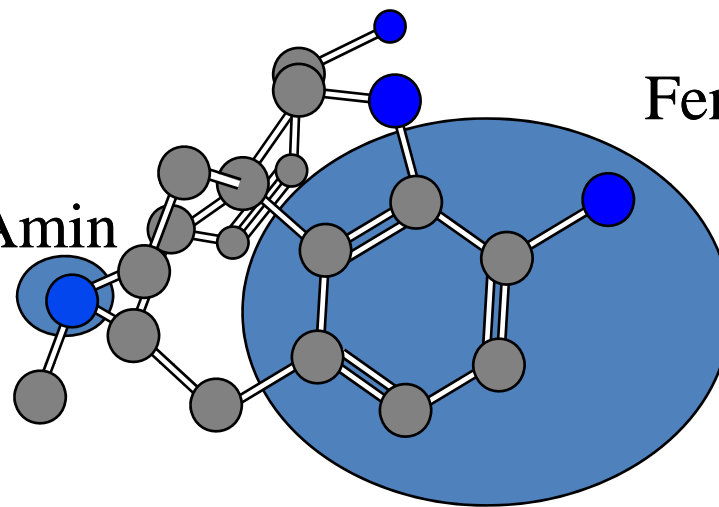


Amin



Fenol

Amin



Fenol

# Narkotiki, opioidi, opiat?

## Narkotiki – definicija

- *Narkotikos* (gr.) – omamljiv, opojen: kar povzroča odrevenelost z odsotnostjo psihomotorične aktivnosti in odzivnosti ob jasni zavesti
- Prvotno pomeni vsako zdravilo, ki povzroča spanje, narkozo (anestezijo)
- Termin povezan z opijem, opiat in opioidi (polsintezni in sintezni)
- Bolj ustrezno: opioidi in opiat

# Opiati

Opiati = alkaloidi iz glavice maka

- morfin (16%)
- kodein (4%)

Opioidi = spojine, ki imajo enak farmakološki učinek kot morfin

Antična Grčija

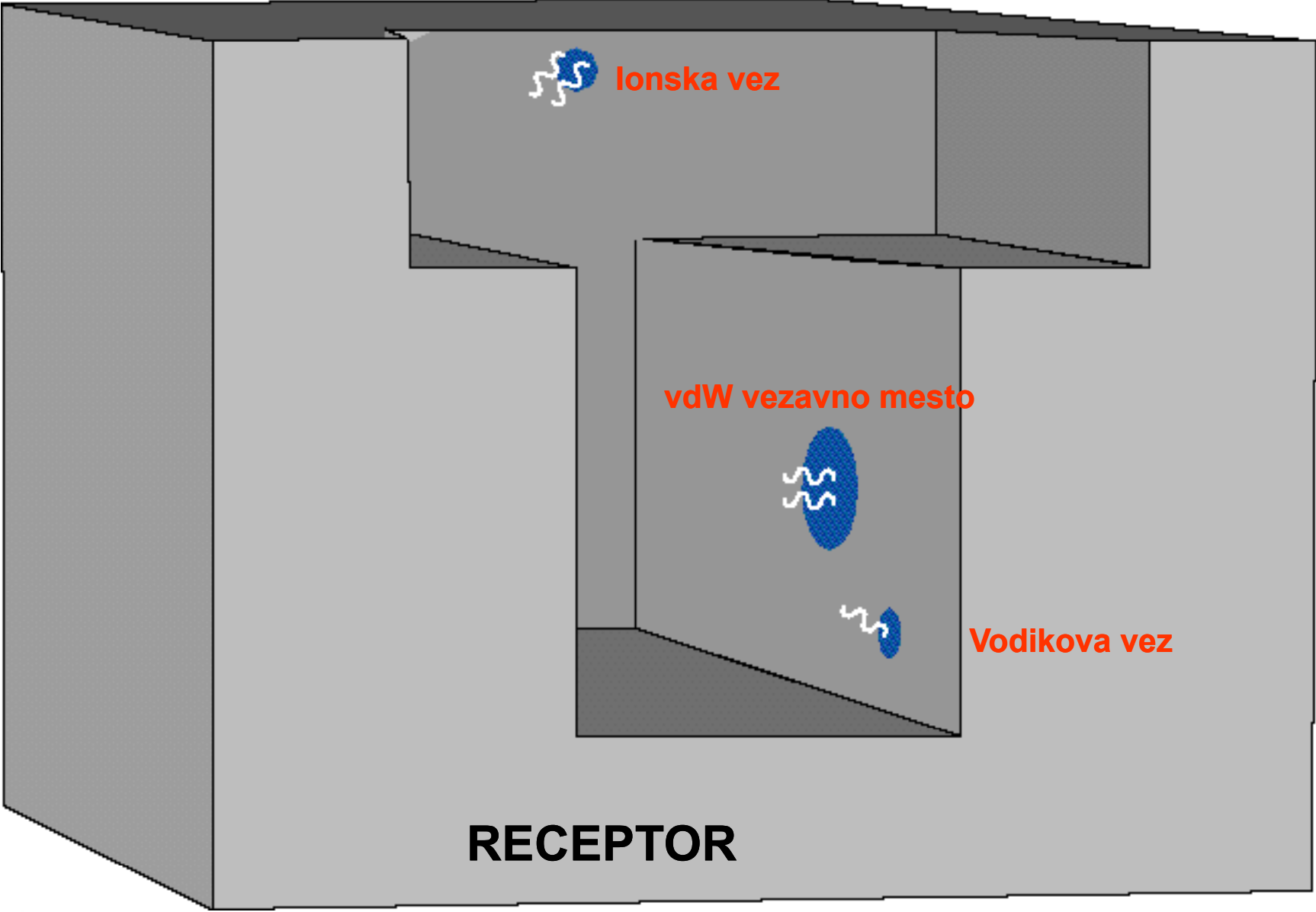
- Thanatos
- Hypnos
- Morpheus

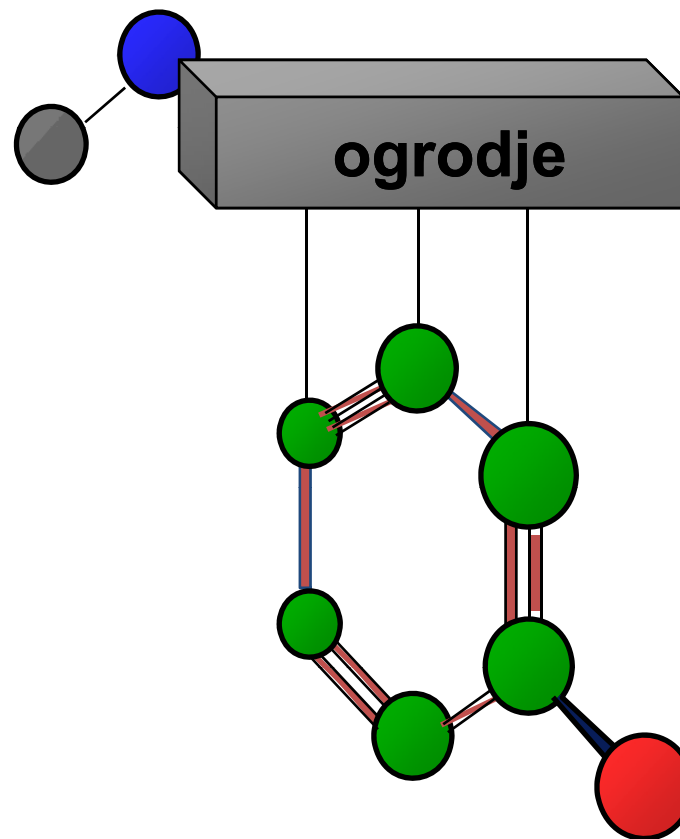
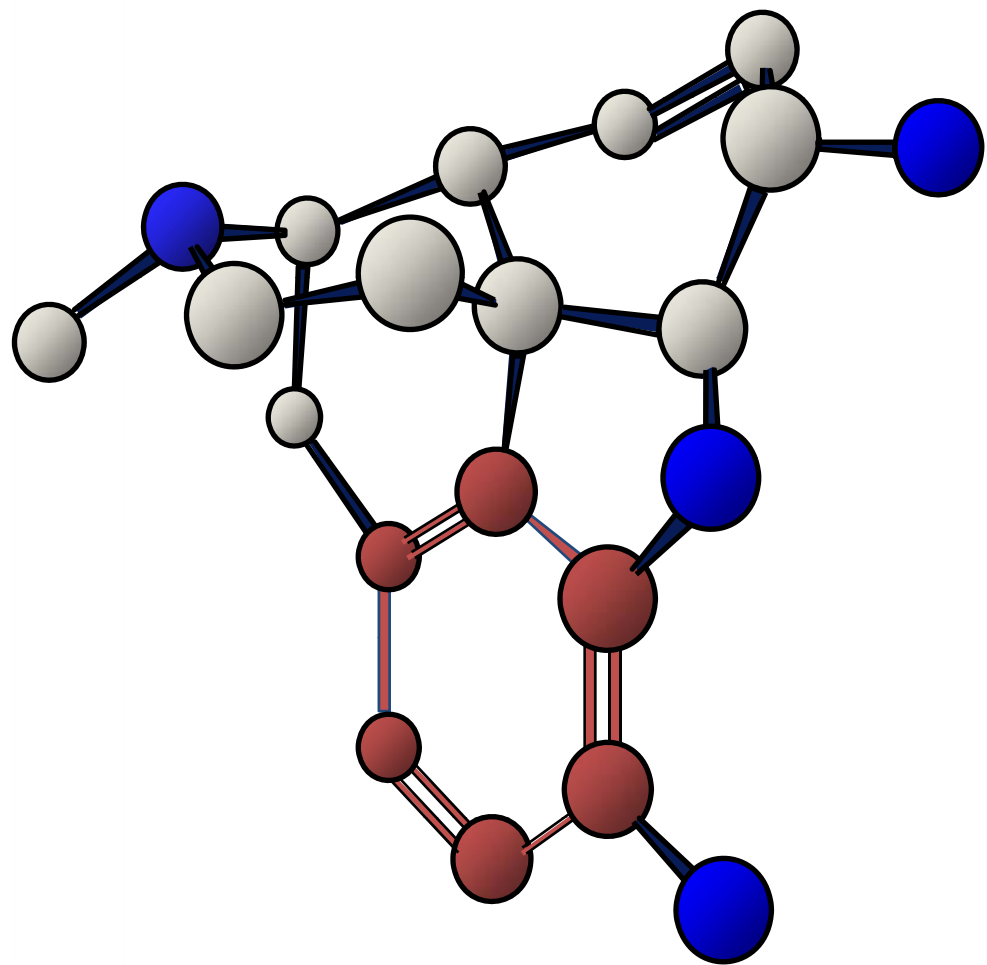


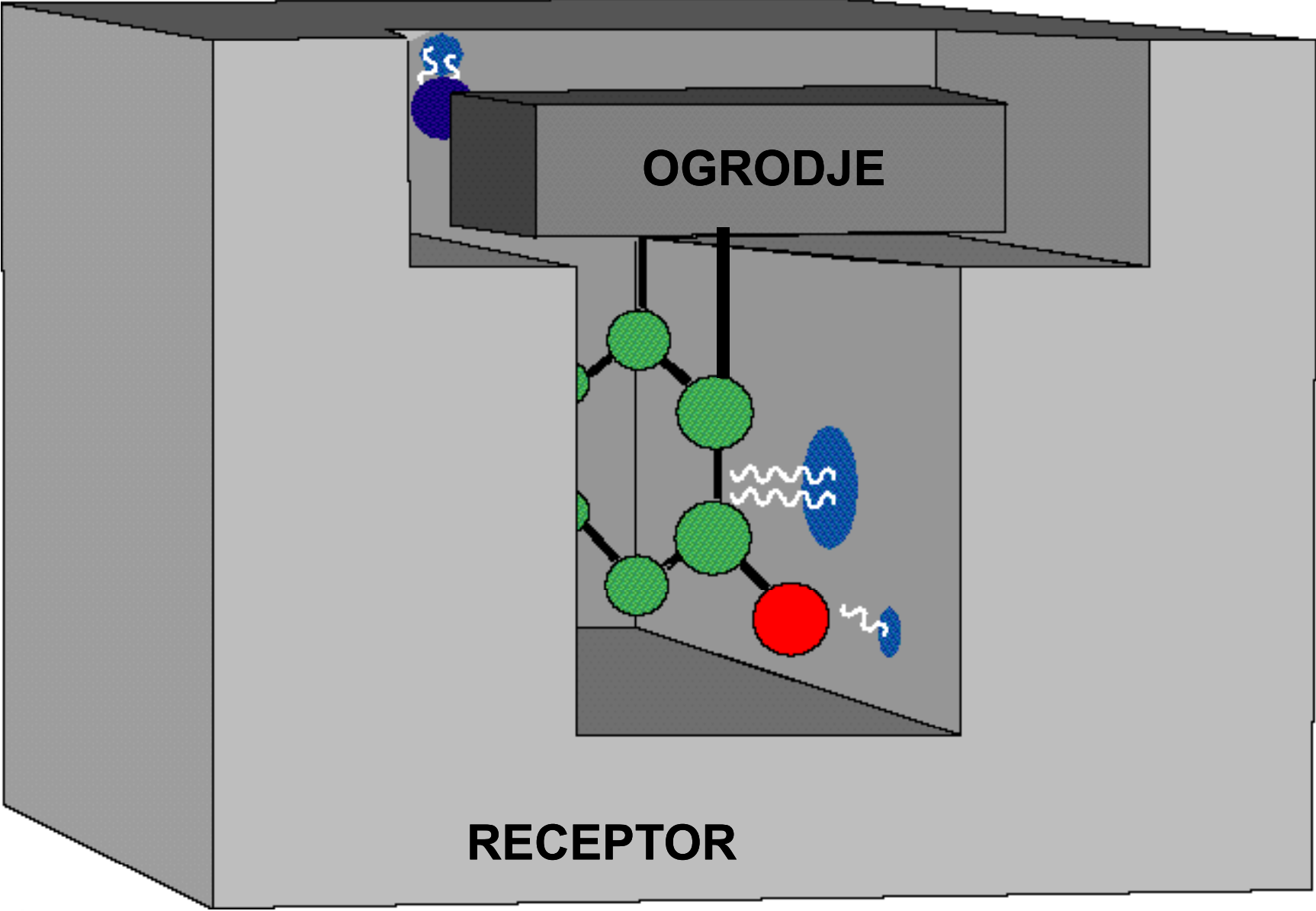


# Morfin

- Predvsem  $\mu$ -agonist
- 5-stereogenih centrov
- Konformacija optimalna za vezavo







# Derivati morfina - opioidi

## Agonisti:

- Dihidromorfin ( $\uparrow$ učinek)
- 6-acetilmorfin (6x)
- 3-acetilmorfin ( $\downarrow$ učinek)
- 3,6-diacetilmorfin (heroin, 2x)
- Kodein (20% učinka per os)
- 6-oksिमorfin (2,5 x)
- *N*-fenetilmorfin (14x)

## Antagonisti:

- Nalokson (polni antagonist)
- Naltrekson (polni antagonist)
- Nalorfin (delni agonist)

# Selektivnost

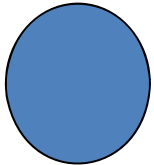
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Endogenous peptides</b>			
$\beta$ -endorphin	+++	+++	+++
Leu-enkephalin	+	+++	-
Met-enkephalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++
<b>Opiate drugs</b>			
<i>Pure agonists</i>			
Morphine, codeine	+++	+	+
Methadone	+++	-	-
Pethidine	++	+	+
Etorphine	+++	+++	+++
Fentanyl	+++	+	-
<i>Partial/mixed agonists</i>			
Pentazocine	+	+	++
Nalorphine	++	-	(++)
Buprenorphine	(+++)	-	++
<i>Antagonists</i>			
Naloxone	+++	+	++
Naltrexone	+++	+	+++

# Vezavna mesta na opioidnem $\mu$ -receptorju

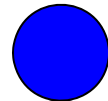
H-vez



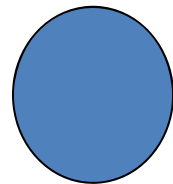
Hidrofobna regija



Ionska vez

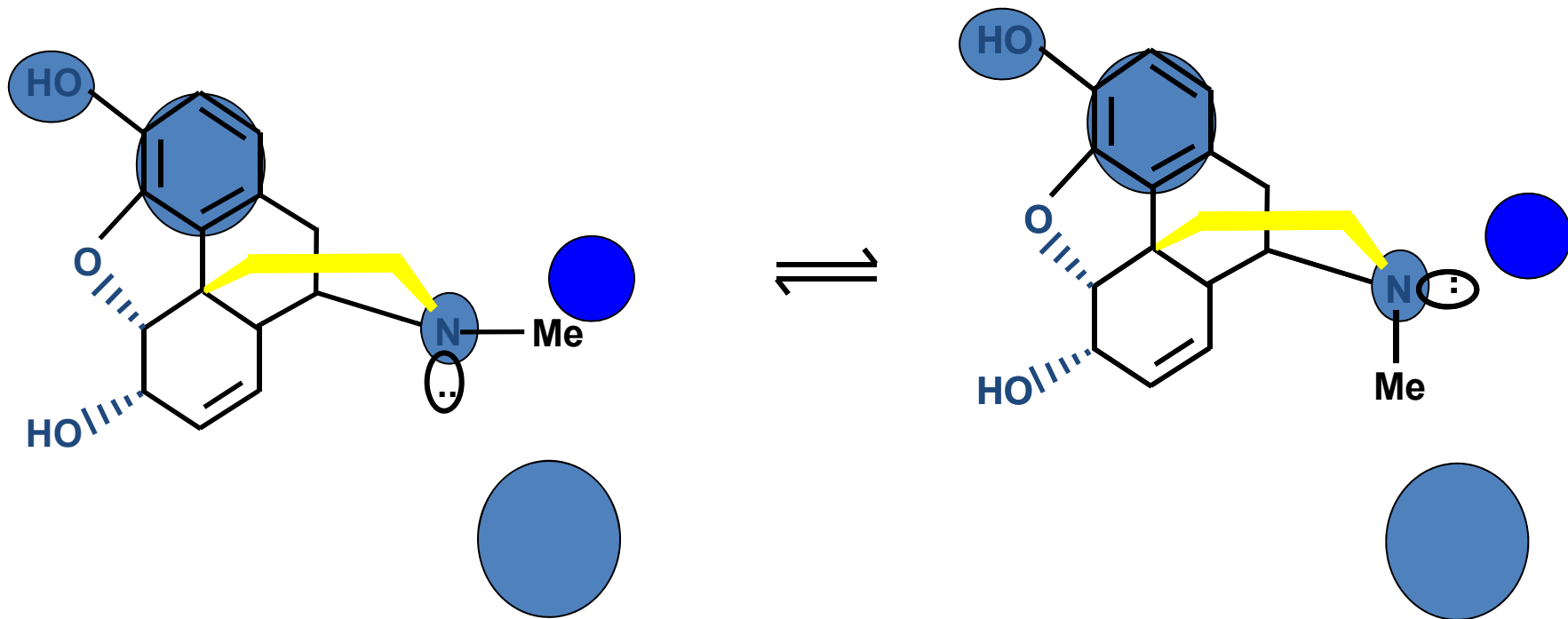


Dodatna hidrofobna regija - antagonisti



Dodatna hidrofobna regija - agonisti

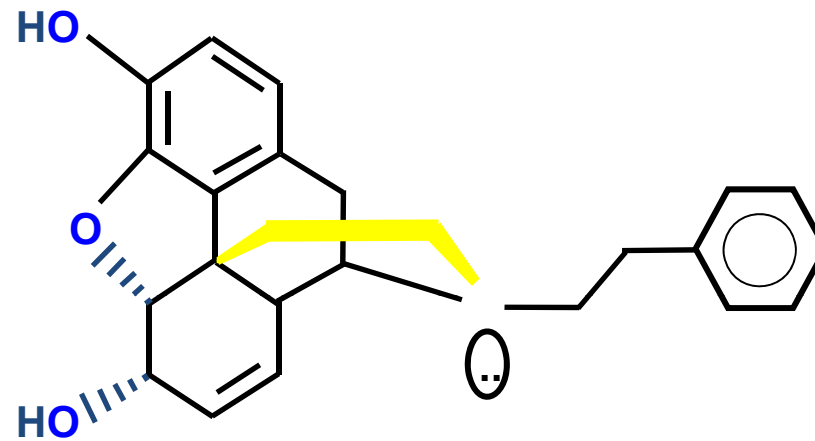
## Vezava morfina



**Morfin ne izkorišča dodatnih hidrofobnih regij**

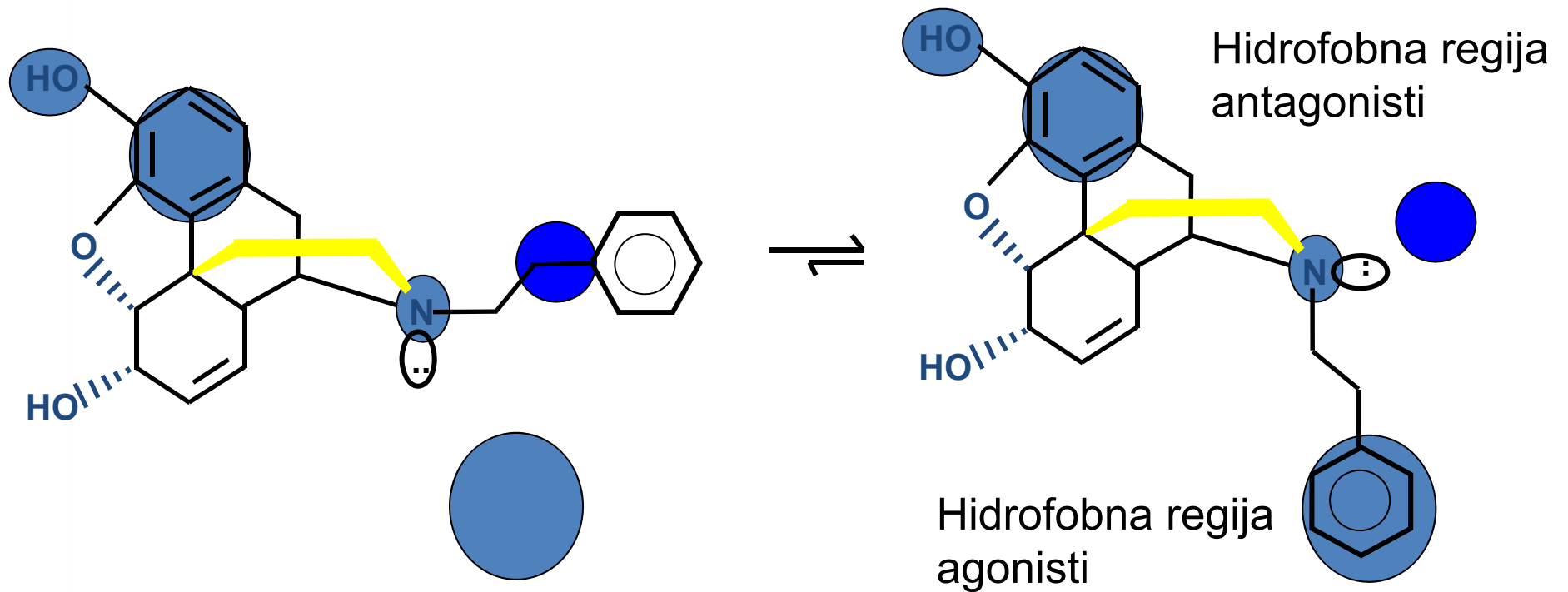


## Vezava *N*-fenetilmorfina



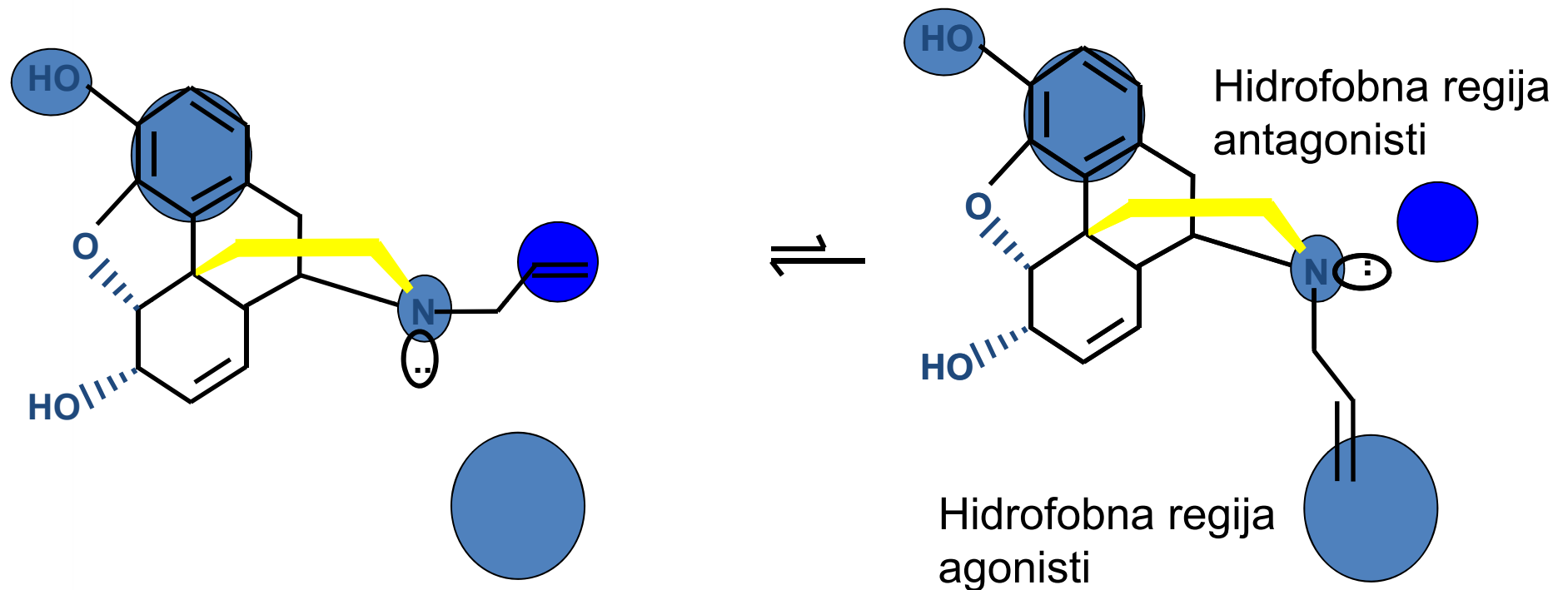
**polni agonist z močnejším účinkom**

# Vezava *N*-fenetilmorfina



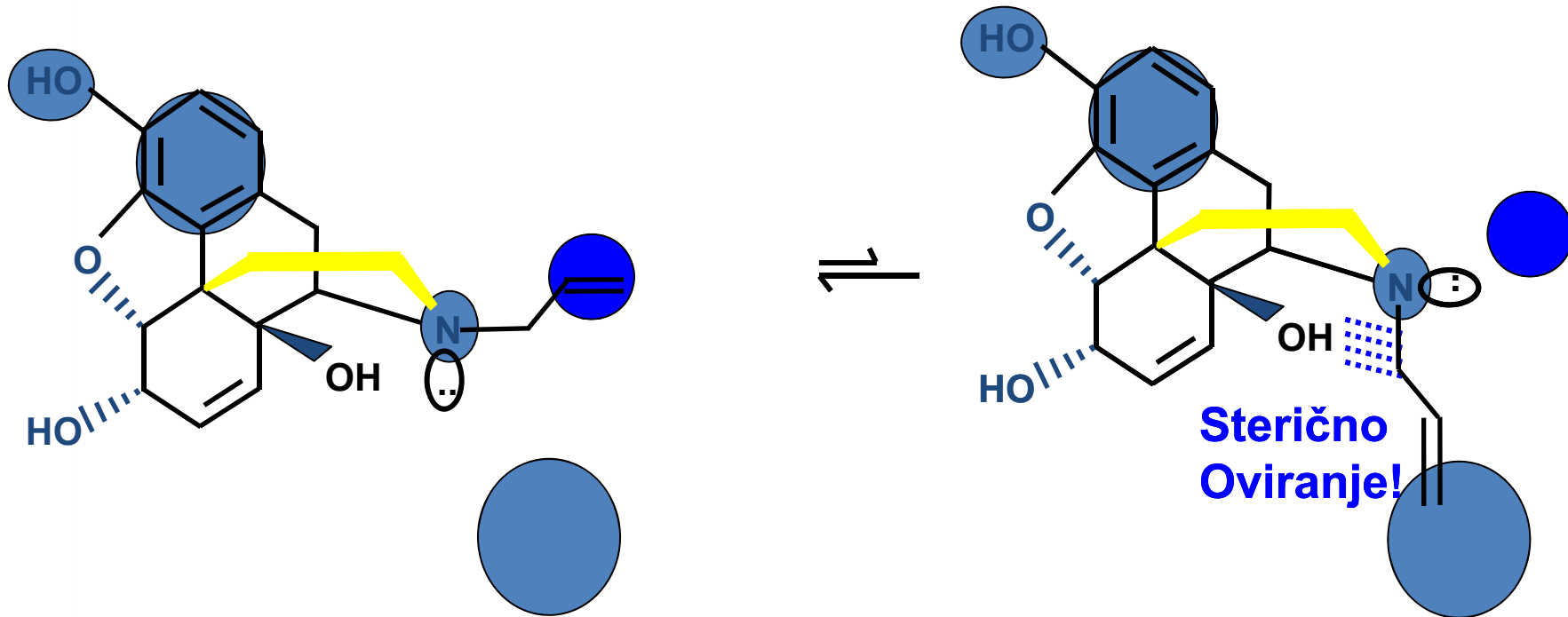
**Fenilni obroč - zaradi steričnih ovir interakcija  
le z agonistično regijo**

## Vezava *N*-alilmorfina (nalorfina)

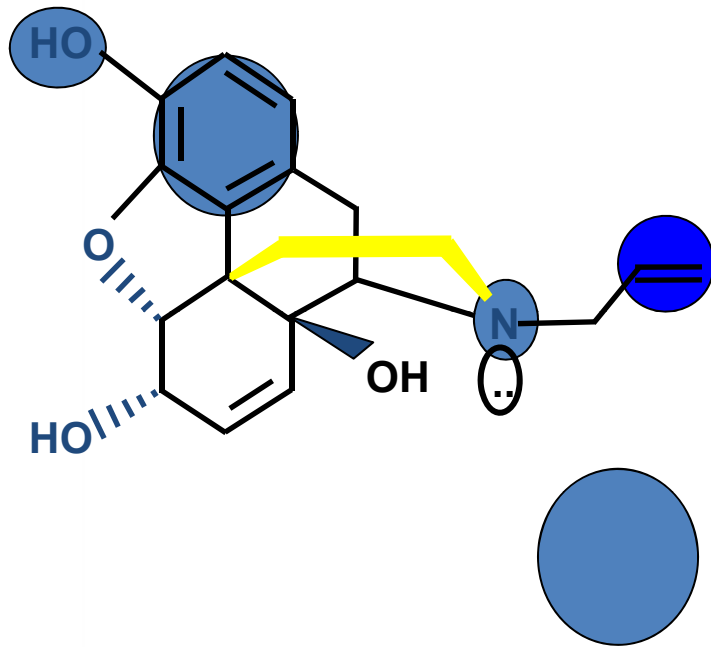


- Alilna skupina – močna vezava na antagonistično regijo
- Alilna skupina – šibka vezava na agonistično regijo
- Antagonist/šibki agonist (delni agonist)

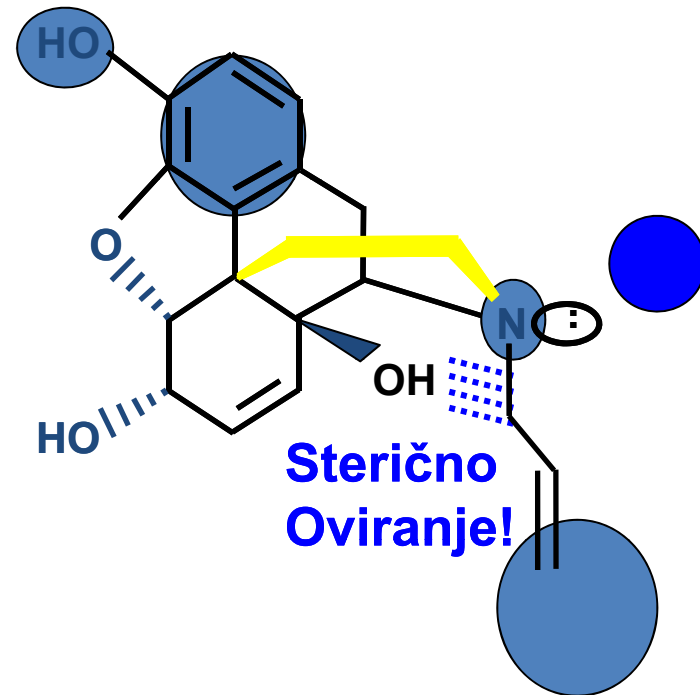
# Vpliv 14-OH skupine - nalokson



# Vpliv 14-OH skupine - nalokson



**polni antagonist**



# Opiati in doping



## Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry, Oxford University press, 4th ed., 2009:

- 24 poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5. (6.) izdaja:

- 19. (24.) poglavje