

4^ο ΕΞΑΜΗΝΟ «Φαρμακευτική Χημεία»

Δ. Χατζηπαύλου

Κεφάλαια-Ενότητες

1. Φαρμακευτική Χημεία

- Ορισμός, περιεχόμενο, στόχοι
- Φάρμακα και ασθένειες

2. Ανακαλύπτοντας νέα φάρμακα

- Παρελθόν, παρόν και μέλλον
- Μέτρηση και έκφραση της δράσης των Φαρμάκων

3. Στόχοι των Φαρμάκων –Στρατηγικές για την ανακάλυψη της “οδηγού ένωσης»

- Μοριακοί μηχανισμοί/μοριακή βιολογία
- Στρατηγικές ή υποθέσεις εργασίας που εφαρμόζονται για την ανεύρεση της οδηγού ένωσης
- Φυσικά προϊόντα
- Combinatorial
- Πεπτιδικές βιβλιοθήκες
- Ανάλυση δεδομένων τραπεζών

Παραδείγματα

4. Προκαταρκτική εξερεύνηση σχέσεων δομής-δράσης

- Ομόλογοι σειρές
- Μοριακές τροποποιήσεις ή ισοστερείς αντικαταστάσεις
- Μετατροπές δακτυλίων
- Δίδυμα φάρμακα
- Στρατηγική στις σχέσεις δομής-δράσης

Παραδείγματα

5. Ποιοτικές και ποσοτικές συσχετίσεις δομής-δράσης

- Ο ειδικός ρόλος των υποκαταστατών

- Ο ρόλος των λειτουργικών ομάδων στις αλληλεπιδράσεις με τον μοριακό στόχο
- QSAR

Παραδείγματα

1. Φαρμακευτική Χημεία

- Ορισμός, περιεχόμενο, στόχοι

«Η Φαρμακοχημεία είναι μία ειδικότητα που βασίζεται στην Χημεία και περιέχει στοιχεία από την Βιολογία, τις Ιατρικές και τις Φαρμακευτικές επιστήμες. Ασχολείται με τον σχεδιασμό, την ανακάλυψη, τη σύνθεση και την ταυτοποίηση βιολογικά δραστικών ενώσεων, την κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους σε μοριακό επίπεδο, την εύρεση σχέσεων δομής-δράσης καθώς και την μελέτη του μεταβολισμού τους» [Eur. J. Med. Chem., 31, 747 (1996)].

Παράλληλα, η σύγχρονη Φαρμακοχημεία συμβαδίζει με τη Χημική Βιολογία, που ορίζεται ως «η χρήση της χημείας για την προαγωγή της κατανόησης της Βιολογίας σε μοριακό επίπεδο» και ως «η αξιοποίηση της βιολογίας για την προαγωγή της χημείας» [Drug Discov. Today, 15, 260 (2010)].

Η ΦΧ αποτελεί μια πολυδιάστατη επιστήμη, που συνδυάζει την οργανική χημεία με τις επιστήμες της ζωής (την βιοχημεία, την φαρμακολογία, την μοριακή βιολογία, την ανοσολογία, την φαρμακοκινητική, την τοξικολογία) αλλά από την άλλη σχετίζεται με την φυσικοχημεία, την κρυσταλλογραφία, την φασματοσκοπία και τις τεχνολογίες των υπολογιστών.

Οι κύριες δραστηριότητες των φαρμακοχημικών, των επιστημόνων που θεραπεύουν την επιστήμη της Φαρμακευτικής Χημείας, καταγράφονται σε επιστημονικά περιοδικά όπως:

Journal of Medicinal Chemistry, European Journal of Medicinal Chemistry, Frontiers in Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry Research κ.ά.

Η ΦΧ ακολουθεί τρία στάδια:

Το στάδιο της ανακάλυψης (**discovery step**) που περιλαμβάνει την ταυτοποίηση και την παραγωγή των νέων δραστικών ενώσεων, αυτών που χαρακτηρίζονται ως οδηγοί ενώσεις. Οι οδηγοί ενώσεις προέρχονται από την συνθετική οργανική χημεία, φυσικές πηγές, ή μέσω μιας βιοτεχνολογικής διαδικασίας.

Το στάδιο της βελτιστοποίησης (**optimization step**) που ασχολείται με την συνθετική τροποποίηση της οδηγού ένωσης με στόχο την βελτίωση της δράσης, της εκλεκτικότητας και της τοξικότητας. Βαρύτητα στο στάδιο αυτό αποτελεί η συσχέτιση της δομής με την δράση (ποιοτικά και ποσοτικά)

Το στάδιο της ανάπτυξης (**development step**) που ασχολείται με την βελτιστοποίηση της συνθετικής οδού (βιομηχανική παραγωγή) και την τροποποίηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ώστε η δραστική ουσία να γίνει κατάλληλη για θεραπευτική-κλινική εφαρμογή. Η τροποποίηση αυτή έχει σαν σκοπό να κάνει την ένωση υδατοδιαλυτή ή να μπορεί να απελευθερωθεί μέσα από ένα φαρμακοτεχνικό σκεύασμα, αλλά και να αποκτήσει τις ιδιότητες εκείνες που θα την βοηθήσουν να αποβληθεί από τον οργανισμό. Στο στάδιο αυτό επίσης καταβάλλεται προσπάθεια βελτίωσης της οσμής, της γεύσης, αποφυγή ερεθισμού και πόνου στην περιοχή της τοπικής εφαρμογής.

Πρωταρχικά η ΦΧ ασχολείται με τις χημικές τροποποιήσεις μικρών μορίων: με την μελέτη της αλληλεπίδρασης του δραστικού μορίου με τον μοριακό του στόχο. Σήμερα ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με μεγάλη επιτυχία. Η πρόοδος της οργανικής χημείας στο συνθετικό πεδίο, τις τεχνικές και την οργανολογία, αλλά και η γνώση των μοριακών στόχων με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της γενετικής μηχανικής αποτελούν τους κύριους λόγους. Ο σχεδιασμός νέων δραστικών μορίων στηρίζεται σε αποτελέσματα που λαμβάνονται από την αλληλεπίδραση του μορίου με τον μοριακό στόχο (υποδοχέας, ένζυμο, νουκλεϊκά οξέα) με την βοήθεια της προσομοίωσης και της μοντελοποίησης.

- Φάρμακα και ασθένειες

Ταξινόμηση των φαρμάκων

Οι προσπάθειες για την απόλυτη ταξινόμηση των φαρμάκων έχουν αποτύχει εφόσον έχει διαπιστωθεί ότι τα φάρμακα με τον έναν ή τον άλλο τρόπο σχετίζονται μεταξύ τους. Διάφορα κριτήρια αξιοποιούνται για τον σκοπό αυτό.

Η προέλευση:

Φάρμακα φυσικής προέλευσης προέρχονται από τρεις πηγές: ορυκτά (θείο, ασβέστιο, νάτριο άλατα τους κ.ά.), ζώα (ορμόνες, ηπατέλαια, στεροειδή κ.ά), φυτά (αλκαλοειδή, γλυκοσίδες, αντικαρκινικά φάρμακα κ.ά).

Σήμερα τα συνθετικά προϊόντα έχουν αντικαταστήσει τα φυτικής προέλευσης.

Μεταξύ των φυσικών και συνθετικών ενώσεων βρίσκονται τα Fermentation Προϊόντα, προϊόντα που λαμβάνονται από ζύμωση: (βιταμίνες, αντιβιοτικά, αμινοξέα) και τα προϊόντα γενετικής μηχανικής (ανασυνδυασμένη ινσουλινη).

Ο μηχανισμός της δράσης :

Φάρμακα που ενεργούν άμεσα στο αίτιο που προκαλεί την ασθένεια (αιτιολογικά) όπως τα χημειοθεραπευτικά, αντιβακτηριακά, αντι-ικά, αντι-μυκητησιακά. Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν εκλεκτική τοξικότητα καταστρέφοντας τον «εισβολέα», χωρίς να επηρεάζεται ο ξενιστής. Στην κατηγορία αυτή μπορούν να συμπεριληφθούν και φάρμακα που χρησιμοποιούνται προληπτικά κατά της πιθανής εμφάνισης νόσου: όπως τα εμβόλια, η ασπιρίνη, τα αντιπηκτικά για την πρόληψη εμφράγματος και οι βιταμίνες και τα αντιοξειδωτικά για την πρόληψη των νευροεκφυλίσεων.

Υποκατάστατα μπορούν να συμπληρώσουν «χαμένες ουσίες» (οι περιπτώσεις των βιταμινών).

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις συμπτωματικές θεραπείες για να εξουδετερώσουν τις απορυθμίσεις που εκδηλώνονται σε μια παθολογική κατάσταση. Αυτά δεν θεραπεύουν αλλά βελτιώνουν την καθημερινότητα του ασθενούς.

Η φύση της ασθένειας

Αυτός ο τρόπος επιλέχθηκε από την WHO το 1968. Με τον τρόπο αυτό τα φάρμακα ταξινομούνται με βάση το σύστημα/ όργανο/ιστό του σώματος επί του οποίου ενεργούν.

Υπάρχουν 17 κύριες κατηγορίες και κάθε ασθένεια καταχωρείται με έναν τριψήφιο αριθμό :

Η χολέρα συμβολίζεται με το 001 ενώ οι εγκεφαλικές δυσλειτουργίες περιλαμβάνονται μεταξύ των 295-299.

Η χημική δομή

Ο τρόπος αυτός ταξινόμησης είναι ιδιαίτερα δημοφιλής σε αυτούς που ασχολούνται με την φαρμακευτική έρευνα. Ο τρόπος αυτός διευκολύνει την ανασκόπηση των ομολόγων και ανάλογων μορίων που προέρχονται από μια οδηγό ένωση και κατευθύνουν τις σχέσεις δομής δράσης.

Στην πράξη το περισσότερο χρήσιμο σύστημα που προκύπτει από τον συνδυασμό των προηγούμενων είναι το σύστημα ATC (anatomic-therapeutic-chemical) με 14 γενικές ομάδες ενώ στην καθημερινή πρακτική αναφέρονται 4 τάξεις:

- Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ (ψυχοτρόπα και νευρολογικά)
- Φαρμακοδυναμικά
- Χημειοθεραπευτικά
- Φάρμακα για τις μεταβολικές νόσους και την λειτουργία των ενδοκρινών αδένων.

2. Ανακαλύπτοντας νέα φάρμακα

- Παρελθόν, παρόν και μέλλον
- Μέτρηση και έκφραση της δράσης των Φαρμάκων

- Παρελθόν, παρόν και μέλλον

Η επιστημονική βιβλιογραφία καταγράφει ότι από την αρχή της ύπαρξης του, ο άνθρωπος, έκανε χρήση των φαρμάκων προκειμένου να αντιμετωπίσει τις ασθένειες. Το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε με εμπειρικό τρόπο, η θεραπευτική του δράση ήταν μυστηριώδης. Οι πρώτες περιοχές ανάπτυξης της φαρμακευτικής γνώσης και άσκησης της τέχνης εντοπίζονται στην Ασία και την Βορειοανατολική Αφρική. Η Κίνα, η Ινδία, η Περσία, η Βαβυλώνα, η Φοινίκη και η Αίγυπτος.

Στην αρχαία Ελλάδα ξεκινά και ολοκληρώνεται η ορθολογική εξέταση των φαρμάκων και η θεραπεία με τούς έλληνες φιλοσόφους να προσπαθούν να βρουν λογικές εξηγήσεις. Για πολλούς αιώνες η αναζήτηση θεραπευτικών ουσιών επικεντρώθηκε στην μελέτη των φυτών που αναπτύσσονταν στους κήπους των μοναστηριών και των εκκλησιαστικών ιδρυμάτων όπου οι ασθενείς εύρισκαν καταφύγιο. Τον 19^ο αιώνα η ανάπτυξη της αναλυτικής και της συνθετικής χημείας σηματοδότησε μια σημαντική αλλαγή: τον καθαρισμό των αλκαλοειδών και την σύνθεση απλών μορίων όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Το 1882 η γαλλική Φαρμακοποιία κατέγραψε 52 δρόγες που χρησιμοποιούταν στην προετοιμασία φαρμάκων. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα κάνουν την εμφάνιση τους τα πρώτα αλογονωμένα φάρμακα όπως το χλωροφόρμιο από τον Σκώτο γυναικολόγο Simpson για την αναισθητική χρήση. Σε συνέχεια ο γερμανός γιατρός Liebrich χρησιμοποίησε την χλωράλη και την βρωμουράλη για να προκαλέσει ύπνωση και καταστολή. Η ανάπτυξη της οργανικής χημείας και εξ αυτής της φαρμακοβιομηχανίας έγινε με την ανατολή του 20^{ου} αιώνα δίνοντας αρκετά συνθετικά φαρμακομόρια όπως την ασπιρίνη, το ακετανιλίδιο, την αμινοπυρίνη, τον νιτρικό εστέρα της αμυλικής αλκοόλης σαν αγγειοδιασταλτικό. Το 1907 με την σύνθεση της σαλβαρσάνης άρχισε η εφαρμογή της χημειοθεραπείας οδηγώντας τον Ehrlich στο Nobel ιατρικής για το 1908. Ο Ehrlich με τις μελέτες του στη θεωρία του υποδοχέα και του ρόλου των δομικών τροποποιήσεων στις δραστικές ενώσεις έβαλε τις βάσεις της σύγχρονης Φαρμακευτικής Χημείας.

Παρόλες τις καταστροφές που προκλήθηκαν στην διάρκεια των δύο μεγάλων πολέμων οι πλέον αναπτυγμένες φαρμακοβιομηχανίες βρίσκονται στην περιοχή της Ruhr. Αντίστοιχα η φαρμακοβιομηχανία της Βασιλείας στην Παγκόσμια έκθεση του

Παρισιού το 1889 παρουσίασε αντισηπτικά, φάρμακα αντιρρευματικά, δακτυλίτιδα και τα αλκαλοειδή της εργοταμίνης. Για πρώτη φορά στην ιστορία της ιατρικής η βιομηχανική έρευνα πρόσθεσε τα αποτελέσματα της σε εκείνα της πανεπιστημιακής έρευνας και άλλων ερευνητικών ινστιτούτων.

Στην πραγματικότητα όμως η ουσιαστική έκρηξη της φαρμακευτικής χημείας εκδηλώνεται την δεκαετία του 1930 με την σύνθεση και την χρήση των σουλφοναμιδικών αντιβακτηριακών φαρμάκων. Αν η δεκαετία του 1940 χαρακτηριστεί ως η δεκαετία των αντιβιοτικών, τότε η δεκαετία του 50 αποτελεί την αντίστοιχη των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Ενώ το 1960 & 1970 αποτελούν την χρυσή εποχή για την θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων του κυκλοφοριακού και της καρδιάς με τους β-ανταγωνιστές, τους ανταγωνιστές των ιόντων ασβεστίου, τα αντι-υπερτασικά κ.ά. φάρμακα. Βέβαια ο καρκίνος συνεχίζει να οδηγεί σε θανάτους με περιορισμένη κατά περιπτώσεις επιτυχίες της χημειοθεραπείας. Έκτοτε η πορεία της ιατρικής προδιαγράφηκε από την φαρμακευτική χημεία οδηγώντας σε αύξηση του προσδόκιμου χρόνου ζωής των ανθρώπων και την βελτίωση της ποιότητας της.

Σήμερα ο σχεδιασμός των φαρμάκων στηρίζεται στην καλή γνώση της βιοχημείας των εμπλεκόμενων βιολογικών συστημάτων.

Η θεωρία της υπογραφής

Στην αναζήτηση τους οι άνθρωποι για δραστικά φάρμακα πίστεψαν σε σύμβολα/αποτυπώματα/υπογραφές με τα οποία η φύση τους έδειχνε τον δρόμο για την σωστή επιλογή του δραστικού συστατικού. Για παράδειγμα ο κισσός που αγκαλιάζει τα δέντρα και τα «αδυνατίζει» πιθανά να περιέχει συστατικά που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν κατά της παχυσαρκίας, η πικρή γεύση των αγκινάρων πιθανά να χρησίμευαν στην αντιμετώπιση ηπατικών ασθενειών, ενώ τα μούρα θα είναι χρήσιμα στην όραση και ρίζες με σχήμα φαλλού θα είχαν αφροδισιακές ιδιότητες.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ιτιά που βρίσκεται πάντα κοντά σε νερό , που οι ρίζες της χρειάζονται υγρό έδαφος και τα κλαδιά της κρέμονται και εφάπτονται στο νερό. Είναι ένα φιλόξενο δένδρο και συνήθως αυτοί που διαβιούν κοντά σε ιτιές προστατεύονται από πυρετούς. Κατά αναλογία οι ιτιές που φυτρώνουν έχοντας τα πόδια τους μέσα στο νερό θα ήταν χρήσιμα για ασθένειες που προκαλούνται από τα βρεγμένα πόδια.!! Αυτό το αποτύπωμα η υπογραφή της ιτιάς οδήγησε στην ανακάλυψη του φαρμάκου που είναι ακόμη και σήμερα το περισσότερο χρησιμοποιούμενο-η ασπιρίνη.

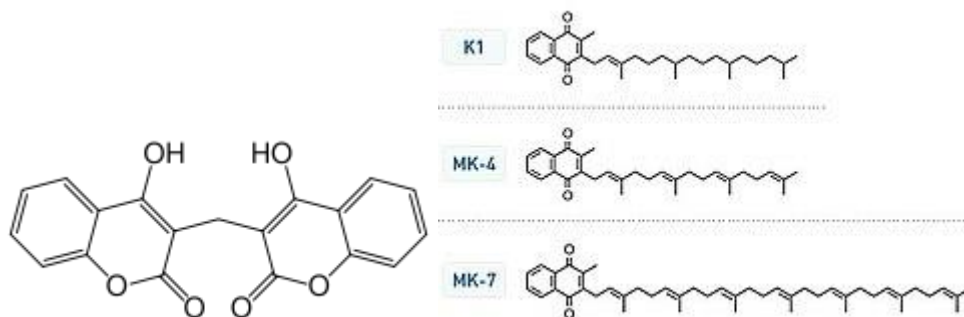
Το 1893 Ο Hoffman συνέθεσε στην φαρμακοβιομηχανία της Bayer το ακετυλοσαλικυλικό οξύ επιτυγχάνοντας την πρώτη σύνθεση σε βιομηχανική κλίμακα. Η ένωση πήρε το όνομα της : το α από την ακέτυλο ομάδα και το σπιρ από το Spirae την λατινική ονομασία της οικογένειας του φυτού meadowsweet - **Σπειραία (Spiraea japonica)** . Μετά τον πρώτο Παγκόσμιο πόλεμο η εταιρεία έχασε τα δικαιώματα της τα οποία δημεύθηκαν. 75 δισεκατομμύρια δισκία ασπιρίνης παρήχθησαν το 1983. Σήμερα οι ιδιότητες της επεκτάθηκαν και σε άλλες θεραπείες (πρόληψη εμφράγματος κ.ά.)

Η θεωρία του τυχαίου.

Παράδειγμα αποτελεί η ανακάλυψη:

A) της δικουμαρόλης.

Η κατανάλωση μαραμένου τριφυλλιού από τις αγελάδες οδήγησε σε γαστρορραγίες εξαιτίας της παραγωγής από το τριφύλλι της δικουμαρόλης από τον διμερισμό της κουμαρίνης με την βοήθεια και της φορμαλδεΐδης. Στη συνέχεια η διουμαρόλη αποδείχτηκε ότι αποτελεί ανταγωνιστή της βιταμίνης K που είναι απαραίτητη για την πήξη του αίματος. Μετά την παρατήρηση αυτή και την έρευνα που ακολούθησε, η δικουμαρόλη χρησιμοποιείται μετεγχειρητικά για την προστασία από θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή ή έμφραγμα των αγγείων.



B) Βιομηχανία των ελαστικών. Antabuse-δισουλφιράμη

Το Δι-(διαιθυλ-καρβαμοϋλο) δισουλφίδιο –Δισουλφιράμη (αντιοξειδωτικό) προσροφημένο στην τροφή και παρόν στην ατμόσφαιρα στα εργοστάσια παραγωγής ελαστικών, παρεμπόδιζε την οξείδωση της αλκοόλης στο ήπαρ οδηγώντας σε παραγωγή ακεταλδεϋδης, που συσσωρευόμενη στο αίμα προκαλούσε δυσφορία, ταχυκαρδία, έμετο. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην αξιοποίηση του μορίου στην αντι-αλκοολική θεραπεία.

Γ) της θεραπείας της λευχαιμίας

Σε ατύχημα σε πλοίο που μετέφερε πολεμικά αέρια (μουστάρδες θείου και αζώτου) στην διάρκεια του πολέμου της Αμερικής με την Ιαπωνία στον Ειρηνικό, η παρακολούθηση της κατάστασης των επιζησάντων έδειξε ότι αυτοί απώλεσαν την φυσική αντοχή τους και τον ανοσοποιητικό μηχανισμό στις βακτηριακές λοιμώξεις και η περαιτέρω μελέτη απέδειξε ότι τα τοξικά αέρια είχαν καταστρέψει τα λευκά αιμοσφαίρια. Η παρατήρηση αυτή αξιοποιήθηκε στην ανακάλυψη φαρμάκων κατά της λευχαιμίας.

Δ) της αντιμετώπισης της Στηθάγχης

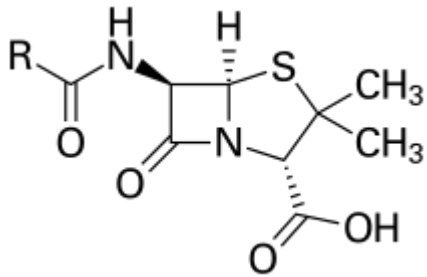
Οι εργαζόμενοι στην βιομηχανία των εκρηκτικών της νιτρογλυκερίνης παραπονιόταν για πονοκεφάλους. Αυτό αποδείχθηκε ότι οφειλόταν στην αγγειοδιαστολή που προκαλούσε η νιτρογλυκερίνη. Στην εκδήλωση της στηθάγχης τα αγγεία είναι ανίκανα να εφοδιάσουν με ικανοποιητική ποσότητα οξυγόνου τον καρδιακό μυ, και αυτό εκδηλώνεται με έντονο πόνο. Η αγγειοδιαστολή όμως που προκαλείται από την νιτρογλυκερίνη αντιμετωπίζει την κατάσταση. Η

νιτρογλυκερίνη άμεσα απορροφάται από τον υπογλώσσιο βλεννογόνο ή το δέρμα οδηγώντας στην ανακούφιση από τον πόνο.

Τα απρόοπτα φάρμακα

Η περίπτωση της πενικιλίνης αποτελεί το καλύτερο παράδειγμα γιατί ανακαλύφθηκε στην προσπάθεια ιατρικά προσανατολισμένης έρευνας που δεν ήταν ειδικά στοχευμένη για τέτοιου είδους ανακάλυψη. Το 1878 ο Pasteur ανέπτυξε την θεωρία του ανταγωνισμού μεταξύ δυο γενών μικροοργανισμών, ώστε η ανάπτυξη του ενός να εμποδίζει την ανάπτυξη του άλλου. Για παράδειγμα παρατήρησε ότι η ανάπτυξη μη παθογόνων αεροβίων βακτηρίων μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου. Τριάντα χρόνια αργότερα ο Roux μαθητής του Pasteur ανέθεσε στον υποψήφιο διδάκτορα του Duchesne την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με θέμα “Contribution to the study of vital competition among microorganisms. Antagonism between moulds and microbes”. Τα πειράματα διεξήχθησαν με μεγάλη προσοχή και έδειξαν την παρουσία και την δράση αντιβιοτικών ουσιών. Η πορεία της έρευνας όμως διακόπηκε με την ολοκλήρωση της διατριβής, λόγω των υποχρεώσεων του Duchesne (στρατιωτικός ιατρός). Ο δε Roux ασχολήθηκε με άλλα ερευνητικά πεδία. Το 1928 όμως ο Fleming δουλεύοντας σαν βακτηριολόγος στο νοσοκομείο St Mary’s, διαπίστωσε ότι σε μια καλλιέργεια μικροβίων που είχε μείνει για καθάρισμα, δεν είχε παρατηρηθεί ανάπτυξη τους εξαιτίας της ανάπτυξης μυκήτων. Διακοπή της ανάπτυξης παρατηρήθηκε και όταν ο Fleming χρησιμοποίησε το διήθημα των μυκήτων από την καλλιέργεια, το οποίο το ονόμασε πενικιλίνη εξαιτίας του ονόματος του περισσότερο συνηθισμένου μύκητα.

- Αιτία της «ανακάλυψης» ήταν η κακή συνήθεια του να αφήνει στον νεροχύτη για καιρό άπλυτα σκεύη.



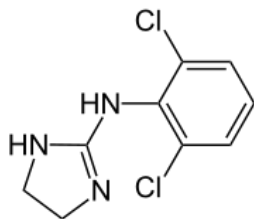
Δομή

Μη αναμενόμενα φάρμακα

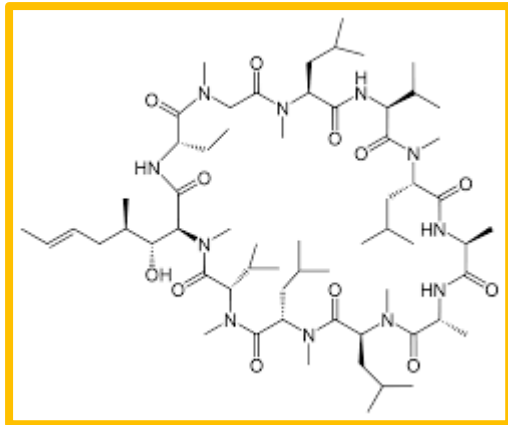
Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις ουσιών που παρουσίασαν ιδιότητες διαφορετικές από αυτές που παρουσίασαν και μελετήθηκαν αρχικά ώστε στη συνέχεια αυτές οι ιδιότητες να οδηγήσουν την χρήση τους σε άλλες ασθένειες.

Για παράδειγμα οι β-αποκλειστές/ανταγωνιστές που συντέθηκαν για να αντιμετωπισθεί ο πόνος από την στηθάγχη. Η παρατήρηση του καρδιολόγου Pritchard έδειξε ότι οι ενώσεις αυτές εκδηλώνουν ισχυρή αντι-υπερτασική δράση και αυτή είναι η εφαρμογή τους τώρα.

Αντίστοιχα η κλονιδίνη που φτιάχτηκε σαν α-αγωνιστής για ρινική αποσυμφόρση με την μορφή σταγόνων, αποδείχθηκε ότι ήταν ισχυρό αντι-υπερτασικό και σαν τέτοιο χρησιμοποιήθηκε .



Άλλα παραδείγματα: το αντιφυματικό φάρμακο ισονιαζίδη, το αντιψυχωτικό χλώροπρομαζίνη, το υπογλυκαιμικό παράγωγο της σουλφονυλ-ουρίας καρβουταμίδη (στη διάρκεια θεραπείας ασθενών με τυφοειδή πυρετό, αυτοί που έπαιρναν το φάρμακο εμφάνισαν υπογλυκαιμικά επεισόδια), το αντιεπιληπτικό φάρμακο αμινογλουτεθιμίδη που βρίσκει αντικαρκινική εφαρμογή και η κυκλοσπορίνη Α με την ανοσοκατασταλτική της δράση.



Κυκλοσπορίνη A: πολυπεπτίδιο που εκκρινόταν, από μικροοργανισμούς του εδάφους περιοχής της Νορβηγίας, με την ανοσοκατασταλτική της δράση

Σύγχρονες προσεγγίσεις και ελπίδες για το μέλλον

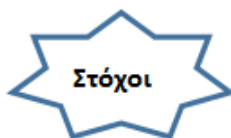
Η σύγχρονη έρευνα στην φαρμακευτική χημεία ερευνά την επίδραση των οργανικών μορίων στην λειτουργία του οργανισμού, εκτιμώντας την αύξηση και την μείωση του. Έτσι μελετά με ποιο τρόπο η μείωση θα τροποποιήσει την λειτουργία –συμπεριφορά των κυτταρικών λειτουργιών (εξουδετέρωση, αναστολή, ενεργοποίηση/ απενεργοποίηση μεταβιβαστών, ενζύμων, υποδοχέων). Ενώ η μελέτη της αύξησης σχετίζεται με την σύνθεση ενδογενών κυτταρικών ενώσεων με την παρέμβαση των γονιδίων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν:

- **Την γενετική μηχανική**, τροποποιώντας το γονιδίωμα ενός μονοκύτταρου οργανισμού ώστε να παραχθεί μια ουσία «ξένη» που θα βοηθήσει θεραπευτικά τους ασθενείς. Ανάλογο παράδειγμα αποτελεί η παραγωγή της ινσουλίνης ή της αυξητικής ορμόνης από την *Escherichia coli*. Οι φόβοι από την ανάπτυξη μεταλλαγμένων βακτηρίων δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη.
- **Σωματική γονιδιακή θεραπεία**, όπου χρησιμοποιείται ένας ιός (αδενοϊός ή ρετροϊός) σαν μεταφορέας για να εισαγάγει ένα υγιές γονίδιο εκεί όπου υπάρχει «ένα προβληματικό» γονίδιο που ευθύνεται για την εκδήλωση μιας παθολογικής κατάστασης. Επιτυχημένες προσπάθειες σχετίζονται με την αντιμετώπιση των μελανωμάτων.

Η στρατηγική της σπερματικής γονιδιακής θεραπείας διαφοροποιείται. Σχετίζεται με την αντικατάσταση ενός γονιδίου στον γαμέτη. Για την περίπτωση αυτή υπάρχουν απαγορεύσεις και όρια δεοντολογίας και βιοηθικής.

- Μέτρηση και έκφραση της δράσης των Φαρμάκων

Για το σχεδιασμό βελτιωμένων ή πρωτότυπων χημικών δομών που θα βρουν θεραπευτική δράση είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση, η περιγραφή και ο προσδιορισμός της περιεκτικότητας της δραστικής ουσίας σε κάθε βήμα από την αρχική εφαρμογή της μέχρι την ολοκλήρωση της δράσης/αποτελέσματος.



- ένζυμα
- Υποδοχείς,
- μεταβίβαση σημάτων,
- μεμβρανικοί διάλυτοι ιόντων,
- πρωτεΐνες G,
- ενδοκυττάρια μεγαλομόρια,
- τυρόσινο-κινάση

Στόχοι των Φαρμάκων –

Στόχο των φαρμάκων/
βιοδραστικών μορίων αποτελούν οι
πρωτεΐνες

- Πρωτεΐνες που «επιπλέουν»
στο κυτταρόπλασμα

- Πρωτεΐνες που
« παρεμβάλλονται » στη κυτταρική
μεμβράνη

Η δράση του φαρμάκου μπορεί να εκφράζεται μέσω της αναστολής της δράσης ενός ενζύμου υποκαθιστώντας πιθανά το φυσιολογικό υπόστρωμα του. Πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό ή σε ρυθμιστικά βιοχημικά μονοπάτια (MAO, Ακέτυλοχολινεστεράση κλπ) αποτελούν στόχους για πολλά φάρμακα. Αυτές οι ενώσεις αλληλεπιδρούν με το ενδογενές υπόστρωμα του ενζύμου ώστε να ανασταλεί η καταλυτική δράση της πρωτεΐνης. Σε άλλες περιπτώσεις τα φάρμακα συμπεριφέρονται ως αγωνιστές/ανταγωνιστές υποδοχέων. Νουκλεϊκά οξέα είναι υποδοχείς σημαντικών φαρμάκων παράδειγμα αποτελούν αυτά που εκδηλώνουν αντικαρκινική δράση. Τα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών αποτελούν στόχους

φαρμάκων όπως τα γενικά αναισθητικά τα οποία αλληλεπιδρούν και τροποποιούν την δομή και την λειτουργία των λιπιδίων.

Η πρόσδεση των φαρμάκων με τους υποδοχείς εμπλέκει όλους τους γνωστούς τρόπους αλληλεπίδρασης: ιονικές αλληλεπιδράσεις, δεσμούς υδρογόνου, υδρόφοβες, δυνάμεις Van der Waals και ομοιοπολικές. Η πρόσδεση με ομοιοπολικούς δεσμούς οδηγεί σε παρατεταμένη δράση η οποία είναι μη αντιστρεπτή.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα φάρμακα μπαίνοντας στον οργανισμό δεσμεύονται από τις μεταφορικές πρωτεΐνες όπως η αλβουμίνη του πλάσματος παρεμποδίζοντας έτσι την εκδήλωση της δράσης

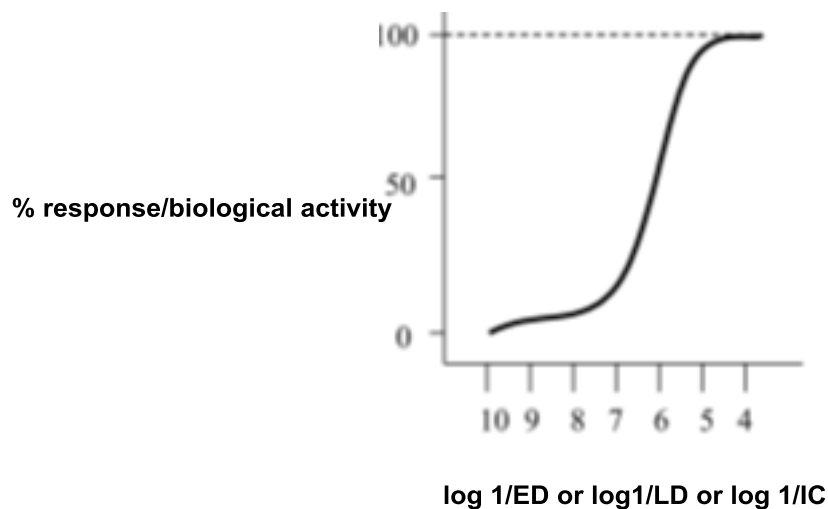
Η μέτρηση της δράσης γίνεται κινητικά, μέσα από την κινητική ανάλυση της αλληλεπίδρασης του συμπλοκοποιητή (φαρμάκου) με την πρωτεΐνη-στόχο (υποδοχέα, ένζυμο κλπ) που ακολουθεί την αντίδραση:

Φάρμακο + πρωτεΐνη-στόχο \rightarrow \leftarrow Σύμπλοκο φαρμάκου με την πρωτεΐνη-στόχο.

Η σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης χαρακτηρίζεται ως σταθερά διάστασης K_d .

Η σχέση της δόσης με την δράση μπορεί να είναι γραμμική, ή καμπύλη με μέγιστο ή ελάχιστο ή σιγμοειδής. Επίσης πολλές φορές η απόκριση του πληθυσμού είναι διαφορετική στην ίδια δόση. Η δράση των φαρμάκων δεν είναι ποτέ η ίδια για όλους τους ασθενείς. Το % ποσοστό των ανθρώπων που εκδηλώνουν συγκεκριμένη δράση, εκφρασμένο στην λογαριθμική κλίμακα σαν συνάρτηση της δόσης, $\log \text{mg/kg}$, δίνει την σιγμοειδή καμπύλη δόσης-δράσης.

Η δόση που προκαλεί συγκεκριμένη δράση στο 50% των συμμετεχόντων είναι γνωστή ως μέση δραστική δόση ED_{50} / median effective dose. Στην περίπτωση που ο θάνατος αποτελεί την δράση τότε η δόση χαρακτηρίζεται ως μέση θανατηφόρος δόση LD_{50} . Ο λόγος LD_{50}/ED_{50} αποτελεί τον θεραπευτικό δείκτη. Ο δείκτης αυτός έχει περιορισμένη χρησιμότητα αφού τα αποτελέσματα δεν μπορούν να μεταφερθούν με αξιοπιστία από το ένα είδος στο άλλο.



Σχήμα

3. Στόχοι των Φαρμάκων –Στρατηγικές για την ανακάλυψη της «οδηγού ένωσης»

- Μοριακοί μηχανισμοί/μοριακή βιολογία

Για να γίνει κατανοητή η δράση ενός φαρμάκου είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την επίδραση του στο βιολογικό σύστημα λαμβανομένης υπόψη της πολυπλοκότητας του.

Ξεκινώντας από τα περισσότερο πολύπλοκα στα απλούστερα η αλληλουχία περιγράφεται ως εξής: οργανισμός, οργανωμένα κύτταρα (ιστοί και όργανα), κύτταρα, υποκυτταρικές δομές και βιομόρια. Τα αποτελέσματα που προκαλούνται από την εφαρμογή ενός φαρμάκου μπορούν να αναγνωρισθούν μόνο από την τροποποίηση μιας λειτουργίας ή διαδικασίας που σχετίζεται με την διατήρηση της ζωής του ζώντος οργανισμού. Εξάλλου όλα τα φάρμακα δρουν προκαλώντας αλλαγές σε κάποιες γνωστές φυσιολογικές λειτουργίες ή διαδικασίες.

Τα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν ή να ελαττώσουν την κανονική λειτουργία των ιστών ή των οργάνων αλλά δεν προσθέτουν νέες λειτουργίες. Επομένως η δράση του φαρμάκου εκφράζεται συνήθως με σχετικούς όρους- σε σχέση δηλαδή με τις

υπάρχουσες «φυσιολογικές συνθήκες», που υπάρχουν την στιγμή της χορήγησης του.

Η δράση μπορεί να είναι ειδική στοχεύοντας απευθείας στο αίτιο που είναι υπεύθυνο για την εκδήλωση της ασθένειας) ή μη ειδική, στοχεύοντας σε ένα σύμπτωμα μιας ασθένειας, όπως ο πυρετός. Υπάρχει μια σαφής διαφορά ανάμεσα στο αποτέλεσμα της δράσης και στο τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται η δράση (ο μηχανισμός). Αυτή η διαφορά προσδιορίζει ουσιαστικά τον σκοπό για τον οποίο μπορεί ένα φάρμακο να χρησιμοποιηθεί.

- Στο ερώτημα:

«πώς μπορεί να γίνει διάκριση των ιδιοτήτων των φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο»,

η απάντηση δίνεται από την διευκρίνιση της δομής του προσδέτη (ligand), είτε είναι το φάρμακο, ή η ορμόνη ή ο νευρομεταβιβαστής. Επίσης για την ειδική δράση του φαρμάκου και την απόκριση θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η μοριακή δομή της περιοχής πρόσδεσης του φαρμακομορίου. Οι μακρομοριακές λειτουργικές δομές που αποτελούν τους μοριακούς στόχους για την δράση των φαρμάκων διακρίνονται σε υποδοχείς, ένζυμα, λειτουργικές πρωτεΐνες, μεταφορικές πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Αλληλεπιδράσεις-συνδέσεις των φαρμάκων με την αλβουμίνη του ορού, ή με άλλα στοιχεία των ιστών μπορούν επίσης να λαμβάνουν χώρα. Το αποτέλεσμα αυτών των συνδέσεων μπορεί να παρεμποδίσει την σύνδεση των φαρμακομορίων με τον πραγματικό τους στόχο, με την περιοχή της δράσης τους. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν δευτερεύουσα σημασία για την φαρμακοδυναμική συμπεριφορά του φαρμάκου. Έτσι θα επηρεασθεί η διάρκεια της δράσης ή η ταχύτητα της. Η αλβουμίνη δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι είναι ένας υποδοχέας αλλά μια περιοχή δέσμευσης.

- Οι υποδοχείς (**receptors**) είναι πρωτεΐνες που εντοπίζονται κύρια στην

κυτταρική μεμβράνη ή στον πυρήνα των κυττάρων. Με το όρο προσδέτης (ligand) χαρακτηρίζεται κάθε χημική ένωση, ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης, η οποία έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά και να προσδέεται στον υποδοχέα. Η περιοχή

της πρωτεΐνης που προσδέεται με τον προσδέτη αποτελεί την περιοχή πρόσδεσης (binding domain). Η αλληλεπίδραση του προσδέτη με τον υποδοχέα είτε αναστέλλει είτε διεγείρει τη δραστηριότητα του, με αποτέλεσμα μια φυσιολογική απόκριση, χαρακτηριστική για τη δραστηριότητα του φαρμάκου. Για παράδειγμα, κάποιες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-υποδοχέα προκαλούν διάνοιξη ή κλείσιμο διαύλων ιόντων (ion channels). Κάποιες άλλες αλληλεπιδράσεις οδηγούν στην απελευθέρωση των λεγόμενων δεύτερων αγγελιοφόρων (second messengers), που προκαλεί αλληλουχία βιοχημικών αντιδράσεων με αποτέλεσμα συγκεκριμένη φυσιολογική απόκριση. Η φυσιολογική απόκριση είναι το αποτέλεσμα του μηχανισμού με τον οποίο το μήνυμα που μεταφέρεται από τον προσδέτη μετατρέπεται σε δράση με την πρόσδεση του στον υποδοχέα. Η διαδικασία αυτή αποτελεί την μεταγωγή σήματος (signal transduction).

Οι δυνάμεις που εμπλέκονται στον σχηματισμό συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα περιλαμβάνουν ομοιοπολικό δεσμό, ιοντικές αλληλεπιδράσεις, αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου, δεσμό υδρογόνου, αλληλεπίδραση μεταφοράς φορτίου, υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, δυνάμεις van der Waals. Οι παραπάνω δεσμοί σχηματίζονται αυθόρμητα ανάμεσα στο φάρμακο και στον υποδοχέα όταν το φάρμακο φτάσει σε κατάλληλη απόσταση από τον υποδοχέα. Η πρόσδεση πολλών φαρμάκων στους υποδοχείς τους χαρακτηρίζεται ως ασθενής με αποτέλεσμα το φαινόμενο να είναι αντιστρεπτό. Η πρόσδεση ενός φαρμάκου στον υποδοχέα εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο εξωκυττάριο υγρό, τόσο η ισορροπία μετατοπίζεται προς τα αριστερά και το σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα διασπάται.

Η πρόσδεση του φαρμάκου στον υποδοχέα οδηγεί είτε σε αναστολή της δραστηριότητας του υποδοχέα είτε σε διέγερση. Τα φάρμακα που προσδέονται σε έναν υποδοχέα και προκαλούν παρόμοια απόκριση με αυτή που προκαλούν οι ενδογενείς προσδέτες ονομάζονται **αγωνιστές** με δομές που είναι ανάλογες με των τελευταίων. Αυτό όμως δεν ισχύει πάντα. Τα φάρμακα που δεν προκαλούν απόκριση όταν προσδέονται στον υποδοχέα ονομάζονται **ανταγωνιστές**.

Παραδείγματα υποδοχέων που αποτελούν μοριακούς στόχους για την δράση φαρμάκων είναι:

α) Οι προσδέτες ιοντικών καναλιών, οι υποδοχείς με «εσωτερική» ενζυμική δράση (υποδοχείς συνδεδεμένοι με κινάση τυροσίνης, ή με την γουανυλική κυκλάση), υποδοχείς συνδεδεμένοι με JAKs & STATs, υποδοχείς συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες. ενδοκυτταρικοί υποδοχείς

β) Ενδοκυτταρικοί υποδοχείς,

Άλλοι μοριακοί στόχοι είναι :

1) ιοντικά κανάλια νατρίου ή καλίου, ή ασβεστίου ή χλωρίου, ενώ φάρμακα μπορούν να δρουν μέσω μεταφορέων, μέσω αναστολής ενζύμων, ή επιδρώντας στην συναπτική μεταγωγή.

Μελλοντικό στόχο στην φαρμακοθεραπεία αποτελεί η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Τα ολιγονουκλεοτίδια προσφέρουν ελκυστική και ισχυρή εναλλακτική θεραπεία σε σύγκριση με τα συμβατικά φάρμακα. Οι αντι-ιικές ιδιότητες των αντι-αγγελιοφόρων ολιγονουκλεοτιδίων, η χαμηλή τους τοξικότητα και καλές φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες προσφέρουν την ευκαιρία του σχεδιασμού αληθινά ισοτυπικών φαρμακολογικών εργαλείων.

- Στρατηγικές ή υποθέσεις εργασίας που εφαρμόζονται για την ανεύρεση της οδηγού ένωσης

Thus, in the strategy everything is very simple, but not necessarily very easy

Carl von Clausewitz

Αναφέρονται 4 είδη στρατηγικών:

α) βελτίωση υπαρχόντων φαρμάκων, β) συστηματικός έλεγχος-εξέταση, γ) εκμετάλλευση της βιολογικής πληροφορίας, δ)ορθολογικός σχεδιασμός.

α) βελτίωση υπαρχόντων φαρμάκων, ξεκινώντας από ήδη δραστικά μόρια να γίνονται χημικές τροποποιήσεις και να προκύπτουν νέα μόρια με στόχο την ενίσχυση της δράσης, την εξειδίκευση, τη βελτίωση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του μορίου, όπως η μεταβολική του σταθερότητα και η βιοδιαθεσιμότητα, ή φαρμακοτεχνικές μορφές που είναι καλύτερα διαχειρίσιμες από τους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό και από τον ασθενή. Στην φαρμακοβιομηχανία κίνητρο γιαυτή την προσέγγιση αποτελούν ο ανταγωνισμός και οι οικονομικοί παράγοντες. Αυτή η προσέγγιση οδηγεί σε φάρμακα «αντίγραφα» τα

me too drugs. Η εταιρεία στην οποία ανήκει το αρχικό φάρμακο προσπαθεί με αδιάκοπες τροποποιήσεις να δίνει νέα ανάλογα ώστε να διατηρεί την ηγεμονία της. Έτσι αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην φαρμακοβιομηχανία και αφορά φαρμακομόρια με ιδιαίτερη διείσδυση και αναγνωρισιμότητα στην κοινωνία και στην φαρμακευτική αγορά (το παράδειγμα της καπτοπρίλης γνωστού αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης).

Ενδιαφέρουσα περίπτωση αποτελεί το γεγονός ότι κατά τον κλινικό-φαρμακολογικό έλεγχο ενός me too drug, μπορεί να προκύψει μια πραγματικά νέα ένωση.

- Φυσικά προϊόντα

Οι άνθρωποι έχουν χρησιμοποιήσει φυσικά προϊόντα για φαρμακευτικούς σκοπούς από τα αρχαία χρόνια, και περίπου τα τέσσερα πέμπτα του σημερινού παγκόσμιου πληθυσμού εξακολουθούν να το κάνουν και σήμερα. Αν και αυτά τα προϊόντα χρησιμοποιούνται παραδοσιακά με τη μορφή φαρμακευτικών φυτών ή μυκήτων, βελτιωμένες εκδόσεις αυτών των φαρμάκων έχουν γίνει πιο πρόσφατα διαθέσιμα με απομόνωση των δραστικών συστατικών από το φυτό ή το μύκητα.

- Combinatorial

Η Συνδυαστική Χημεία χρησιμοποιεί τεχνικές παράλληλης σύνθεσης για την ενίσχυση της σύνθεσης νέων μορίων και χρησιμοποιεί σαν εργαλεία την οργανική, την ιατρική και τη φυσική χημεία, την μηχανική και την ρομποτική, την πολυλογιστική χημεία, την πληροφορική και την τεχνολογία σάρωσης.

Στη πράξη στηρίζεται στη ταυτόχρονη σύνθεση μεγάλων πληθυσμών αναλόγων σε αντίθεση με την κλασική φαρμακευτική χημεία που ασχολείται ουσιωδώς μόνο με ένα μόριο τη φορά. Αντί να φτιάχνεται ένα συγκεκριμένο ανάλογο που μετά απομονώνεται και καθαρίζεται, δημιουργείται τεράστια ποσότητα πληροφορίας, που στοχεύει στη δημιουργία εμπορικών βάσεων δεδομένων μεμονωμένων αναλόγων, σε μορφές που θα διευκολύνουν τους ερευνητές να ανατρέξουν στις βάσεις δεδομένων με διάφορους τρόπους. Οι ενώσεις επιλέγονται για σύνθεση η οποία μεγιστοποιεί την παρουσία λειτουργικών ομάδων ή χαρακτηριστικών που υποτίθεται πως είναι υπεύθυνα για την δράση. Οι συνδυαστικές πιθανότητες αυτής της στρατηγικής ακόμα και για απλά συστήματα μπορεί να οδηγήσουν σε υπερβολικά μεγάλο αριθμό ενώσεων. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου αποτελεί η δυνατότητα αυτοματοποίησης.

- Πεπτιδικές βιβλιοθήκες

Βιοδραστικά πεπτίδια αποτελούν συχνά την βάση για την ανακάλυψη νέων φαρμακομορίων ενώ αποτελούν ταυτόχρονα πολύτιμα εργαλεία για την αρχική διερεύνηση του βιοχημικού μηχανισμού διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Ωστόσο ο πεπτιδικός τους χαρακτήρας οδηγεί σε προβλήματα όπως: η χαμηλή

βιοδιαθεσιμότητα από τη γαστρεντερική οδό, η χαμηλή συγκέντρωση στο ΚΝΣ λόγω δυσκολίας να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η χαμηλή μεταβολική σταθερότητα διασπώμενα από τις πρωτεάσες, η μεγάλη ευκαμψία τους που τους επιτρέπει να συνδέονται με περισσότερους στόχους. Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών έχει αναπτυχθεί ο πεπτιδομιμητικός σχεδιασμός που οδηγεί σε μόρια με μειωμένο πεπτιδικό χαρακτήρα που μπορεί να προέρχονται από μη φυσικά αμινοξέα και που μιμούνται τη βιολογική δράση. Κατά την διαδικασία γίνεται διερεύνηση σχέσεων δομής-δράσης σειράς πεπτιδικών αναλόγων για να εντοπισθεί το τμήμα του πεπτιδίου που κρίνεται απαραίτητο για τη δράση. Ακολουθούν εκείνες οι αλλαγές που θα αυξήσουν τη σταθερότητα, θα μειώσουν την ευκαμψία και θα αυξήσουν τη λιποφιλία των μορίων.

- Αξιοποίηση ανεπιθύμητων ή δευτερευουσών δράσεων γνωστών φαρμάκων.- Μελέτη του μεταβολισμού γνωστών φαρμάκων
- ✓ Πολλά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα παρουσιάζουν και δευτερεύουσες δράσεις λόγω αλληλεπιδράσεων τους με άλλους στόχους.
- ✓ Πολλές από αυτές μπορούν να αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες
- ✓ Με την κατάλληλη τροποποίηση της δομής αυτές μπορούν να αποτελέσουν κύρια δράση για έναν μοριακό στόχο
- ✓ Πολλές φορές η κλινική παρατήρηση δευτερευουσών δράσεων σε περιπτώσεις φαρμάκων που δεν ήταν ακόμη γνωστός ο μηχανισμός δράσης, βοήθησε στην ανακάλυψη νέων δραστικών μορίων.

Ανάλυση δεδομένων τραπεζών

- Pubchem
- EMBL/EBI Databases
- Reaxys
- Scifinder-N
- ChemIDplus - chemical information
- ChemSpider

Παραδείγματα

Αναφέρονται στις διαφάνειες του μαθήματος

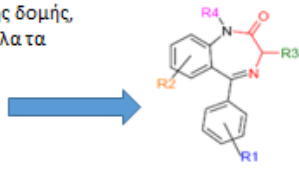
- Παλιά φάρμακα..... σε νέους στόχους (Repurposing/Repositioning)
- **Ο μεταβολισμός εργαλείο για τη σύνθεση-ανακάλυψη νέων φαρμάκων**

Βιβλιοθήκες ενώσεων-Προέλευση

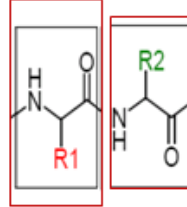
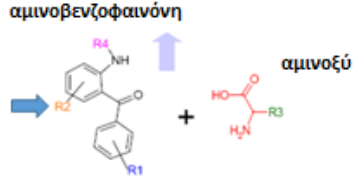
- Δομικά υπόβαθρα (scaffold)

- Κορμού (backbone)

Πυρήνας της δομής,
Κοινός σε όλα τα
παράγωγα



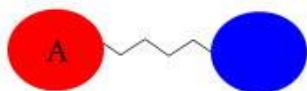
Το δομικό
υπόβαθρο
μπορεί να
αποτελείται
από πολλές
δομικές
μονάδες



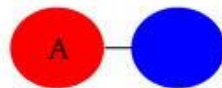
4. Προκαταρκτική εξερεύνηση σχέσεων δομής-δράσης

- Ομόλογοι σειρές
- Μοριακές τροποποιήσεις ή ισοστερείς αντικαταστάσεις
- Μετατροπές δακτυλίων
- Δίδυμα φάρμακα

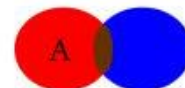
Ο σύνδεσμος δυο φαρμακοφόρων ομάδων χαρακτηρίζει τα δίδυμα ή διμερή φάρμακα. Τα δίδυμα φάρμακα μπορούν να χαρακτηρισθούν και ως υβριδικά. Ο συνδυασμός δυο δραστικών ενώσεων σε ένα μόριο μπορεί να αυξήσει τα σημεία σύνδεσης με το βιολογικό στόχο (ους) και να οδηγήσει σε πλειοτρόπες ή συμπληρωματικές δράσεις. Οι νέες ενώσεις έχουν διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά από τις αρχικές ενώσεις. Η σύνδεση τους μπορεί να γίνει μέσω ενός συνδέτη (linker), ή όχι ή με επικάλυψη.



Linker Mode



No linker Mode



Overlap Mode

- Στρατηγική στις σχέσεις δομής-δράσης

Η πρώτη αναφορά ότι η βιολογική δράση μίας ουσίας είναι συνάρτηση της χημικής δομής της, έγινε από τους Crum-Brown και Fraser, το 1869. Συνεπακόλουθο της ιδέας αυτής είναι ο σχεδιασμός βιοδραστικών ενώσεων οι οποίες προορίζονται για συγκεκριμένες ασθένειες. Η μελέτη μεταξύ της δομής και της δράσης, ξεκίνησε χρόνια πριν, με τον Μεντελέγιεφ που βασίστηκε για τη μελέτη στον περιοδικό πίνακα των στοιχείων.

Οι ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης, QSAR, χρησιμοποιούνται για τη συσχέτιση των δομικών ή φυσικοχημικών χαρακτηριστικών των μορίων με τη βιολογική τους δράση. Οι φυσικοχημικές παράμετροι που καθορίζουν τη δράση του μορίου, διακρίνονται σε υδρόφοβες, στερεικές και ηλεκτρονιακές παραμέτρους.

Το QSAR βασίζεται στη θεώρηση ότι οι διαφορές στις δομικές ιδιότητες των μορίων, που μπορούν πειραματικά να μετρηθούν ή να υπολογιστούν, βρίσκονται σε αντιστοιχία με τις διαφορές που παρατηρούνται στις βιολογικές ή χημικές ιδιότητές τους. Είναι μία μέθοδος, η οποία έχει να κάνει με την αναγνώριση και περιγραφή σημαντικών δομικών χαρακτηριστικών των χημικών ενώσεων, τα οποία είναι σχετικά με την ερμηνεία της ποικιλότητας, που μπορεί κανείς να διακρίνει στις βιολογικές και χημικές ιδιότητές τους.

Το QSAR αποτελεί μία διαδικασία εξερεύνησης δεδομένων ή ένα εργαλείο που μπορεί να διεισδύσει μέσα σε σχέσεις δομής-δράσης. Μία σχέση QSAR, δηλαδή μία ποσοτική σχέση δομής-δράσης, είναι μία πολύπλοκη μαθηματική σχέση μεταξύ συνδυασμών δισδιάστατων ή και τρισδιάστατων φυσικοχημικών ιδιοτήτων και της βιολογικής δραστηριότητας. Η ολοκληρωμένη ανάλυση των στατιστικών σχέσεων, που προέρχονται από το QSAR, μεταξύ της μοριακής δομής και των ποικίλων ιδιοτήτων, διευκολύνει την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο σχετίζονται η χημική δομή με τη βιολογική δράση αλλά μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ποιες από τις υποψήφιες χημικές ενώσεις έχουν εκτιμητέα βιολογική δράση. Το QSAR, πέρα από το ότι δίνει τη δυνατότητα να περιγράψει κανείς με αριθμούς τη σχετική σπουδαιότητα των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων των ενώσεων στη βιολογική τους δράση, δίνει τη δυνατότητα και για μία σημαντική πρόβλεψη. Συντελεί στην πρόβλεψη της δράσης ενώσεων, οι οποίες είτε είναι καινούριες είτε δεν έχουν ακόμη συντεθεί, αλλά μόνο σχεδιαστεί. Δηλαδή για χημικά μόρια που δεν έχουν ακόμη πλήρως μελετηθεί, είναι δυνατό με τη μέθοδο της ανεύρεσης, εξέτασης, ανάλυσης και περιγραφής, με μαθηματικούς όρους σχέσεων- ιδιοτήτων να προβλέψουμε σίγουρα τη βιολογική τους δραστηριότητα.

Η στρατηγική που ακολουθείται, περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

1. Προσδιορισμός της ομάδας των χημικών μορίων που θα δοκιμαστούν.

Το πρώτο βήμα είναι να διαλέξει κανείς τις χημικές δομές, τις οποίες θα αναλύσει-επεξεργαστεί, ώστε να εξαχθεί η εξίσωση QSAR.

2. Εισαγωγή των δεδομένων της βιολογικής δραστηριότητας για κάθε ένα από τα χημικά μόρια που εξετάζονται.

3. Υπολογισμός φυσικοχημικών παραμέτρων. Σε μία QSAR ανάλυση, υπολογίζει κανείς μία μεγάλη ποικιλία από ηλεκτρονικές, θερμοδυναμικές, κβαντομηχανικές, τοπολογικές, φυσικοχημικές παραμέτρους κ.α.

4. Ανάλυση και επεξεργασία δεδομένων , γραφική απεικόνιση.

5. Εξαγωγή QSAR εξίσωσης. Εφόσον έχει γίνει η σχετική επεξεργασία και έχουν προσδιοριστεί οι “εξαρτώμενες” και οι “μη εξαρτώμενες” παράμετροι, το τρέχον υπολογιστικό πρόγραμμα, μέσω διαφόρων κάθε φορά στατιστικών μεθόδων, οδηγεί στην εισαγωγή της QSAR εξίσωσης.

6. Εκτίμηση της αξιοπιστίας της QSAR εξίσωσης. Υπάρχουν τεχνικές μέσω των οποίων μπορεί να διαπιστωθεί ποια από τα δεδομένα θα πρέπει να τίθενται εντός ή εκτός των ορίων ανάλυσης. Μπορεί κανείς επίσης να κάνει γραφική ανάλυση και διασταυρωτικό έλεγχο (cross validation), για να εκτιμηθεί η αξιοπιστία του QSAR που προκύπτει.

7. Ανάλυση της εξίσωσης. Προσδιορίζονται οι σημαντικότερες φυσικοχημικές παράμετροι-ιδιότητες που θα ληφθούν υπ’ όψιν καθώς επίσης και τα σημεία εκείνα στο χημικό μόριο, τα οποία ευθύνονται για κάθε μία από τις προβλεπόμενες βιολογικές δραστηριότητες.

8. Πρόβλεψη της δραστηριότητας. Εφόσον έχουμε την QSAR εξίσωση, μπορούμε πλέον να τη χρησιμοποιήσουμε για να προβλέψουμε τη βιολογική δραστηριότητα διαφόρων ενώσεων. Σχεδιάζοντας μία “υποψήφια” χημική δομή, η υπολογιστική επεξεργασία με βάση την QSAR εξίσωση, δίνει το βαθμό της προβλεπόμενης δραστηριότητας.

9. Μελλοντική χρήση της εξίσωσης QSAR. Αφού έχει ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη QSAR ανάλυση, για τις χημικές ενώσεις που επεξεργάστηκαν, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά με ασφάλεια για άλλες χημικές δομές.

Έτσι, από τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, προκύπτουν οι ποσοτικές σχέσεις μεταξύ των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και της βιολογικής δράσης των ενώσεων που μελετούμε, οι οποίες μας κατευθύνουν στον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμάκων. Προσδιορίζοντας τη χημική δομή που καθορίζει μία συγκεκριμένη δράση, μπορούμε να καταλήξουμε σε συμπεράσματα που αφορούν στη φαρμακολογική συμπεριφορά ενώσεων με παραπλήσια χημική δομή.

Παραδείγματα

5. Ποιοτικές και ποσοτικές συσχετίσεις δομής-δράσης

- Ο ειδικός ρόλος των υποκαταστατών
- Ο ρόλος των λειτουργικών ομάδων στις αλληλεπιδράσεις με τον μοριακό στόχο
- QSAR

Παραδείγματα

Σύνδεση αλβουμίνης (βόειος) με ουδέτερα μόρια

$$\log 1/C = 0.62 (\pm 0.11) \log P + 2.16 (\pm 0.23) ,$$



$$n = 20, r^2 = 0.897, s = 0.111$$

Οξειδοεδουκτάσεις

$$\text{Log } 1/K_i = 1.22 \log P - 1.80 \sigma_m + 4.87,$$

$$n = 14, r^2 = 0.970, s = 0.316$$

Τρανσφεράσεις

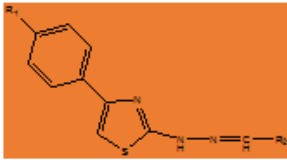
$$\text{Log } K_{rel} = 0.21 \log P - 0.33 \sigma - 0.31,$$
$$n = 6, \quad r^2 = 0.992, \quad s = 0.043$$

παπαΐνη

$$\text{Log } 1/Km = 7.73 F + 0.56 MR_4 + 1.14 \pi_3 + 2.00,$$
$$n = 37, \quad r^2 = 0.872, \quad s = 0.383$$

Λυάσεις

$$\text{Log } 1/K_i = 0.80 \sigma + 0.27 \log P + 0.33,$$
$$n = 16, \quad r^2 = 0.937, \quad s = 0.168$$



$$\text{Log(CPE)\%} = -0.155(0.049)\text{CMR} + 0.310(0.057)\text{CLogP} + 1.659(0.569)$$

CPE αφορά αντιφλεγμονώδη δράση Carrageenin Paw Edema

$$n = 10, r = 0.984, r^2 = 0.968, q^2 = 0.942, s = 0.045, F_{2,7} = 109.75, \alpha = 0.01$$

Το αρνητικό πρόσημο(-) στο συντελεστή του CMR δηλώνει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει για τη δράση του μορίου και συγκεκριμένα αύξηση του όγκου συνδέεται με μείωση της αναστολής της φλεγμονής.

Στο κλασικό QSAR χρησιμοποιείται η πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (**Multiple Linear Regression Analysis**), που επιτρέπει τη συσχέτιση μίας εξαρτημένης μεταβλητής με περισσότερες ανεξάρτητες μεταβλητές.

- Τα απαραίτητα στατιστικά στοιχεία, που πρέπει να συνοδεύουν την εξίσωση παλινδρόμησης είναι **[Leo, A. et al., 1971]**:
- **n**, ο αριθμός των δεδομένων- ενώσεων
- **DF**, n-K, οι βαθμοί ελευθερίας όπου K ο αριθμός των μεταβλητών
- **r**, ο συντελεστής συσχέτισης, που πρέπει να τείνει στη μονάδα και λαμβάνει τιμές από -1 έως 1.
- **r²**, το ποσοστό των περιπτώσεων που ερμηνεύει η εξίσωση x100. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή για το r² τόσο λιγότερο η συσχέτιση οφείλεται στην τύχη.