

ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΚΝΣ

Ο σκοπός της φυσιολογικής λειτουργίας του Κ.Ν.Σ εστιάζεται στο να:

- Επιτρέπει στον οργανισμό να αντιδρά στο εξωτερικό περιβάλλον
- Ρυθμίζει τη συμπεριφορά
- Συντονίζει τις δραστηριότητες

Ως διεγερτικά χαρακτηρίζονται οι ενώσεις που διεγείρουν μια αρχικά χαμηλή φυσιολογική δραστηριότητα του Κ.Ν.Σ. Είναι γνωστό ότι σε **μοριακό επίπεδο η κεντρική διέγερση είναι συνδεδεμένη με την κεντρική καταστολή.**

Η διέγερση του ΚΝΣ επιτυγχάνεται Φαρμακευτικά:

- **Με καταστολή κατασταλτικών μηχανισμών**
- **Με ενίσχυση διεγερτικών μηχανισμών**

Δύο είναι οι κατηγορίες φαρμάκων που δρουν διεγείροντας το κεντρικό νευρικό σύστημα:

1] τα ψυχοκινητικά διεγερτικά που προκαλούν διέγερση και ευφορία, μειώνουν το αίσθημα της κόπωσης και αυξάνουν την κινητική δραστηριότητα και 2] τα ψυχωσομιμητικά ή ψευδαισθησιογόνα που προκαλούν έντονες μεταβολές στον τρόπο σκέψης και στη διάθεση ενώ έχουν μικρή δράση στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό.

Στα ψυχοκινητικά περιλαμβάνονται οι **μεθυλο- ξανθίνες, η νικοτίνη, η κοκαΐνη και η αμφεταμίνη ενώ στα** ψευδαισθησιογόνα περιλαμβάνονται το LSD, η τετραϋδρο κανναβινόλη και η φαινκυκλιδίνη ("αγγελόσκονη" *angel dust*).

σπασμών.

Ενώσεις ή παράγοντες που ασκούν γενικότερα διεγερτική δράση είναι:

- **Αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων Η**
- **Αύξηση της πίεσης του CO₂ του αίματος**
- **Χορήγηση CN ιόντων**
- **Εισπνοή αμμωνίας**
- **Φως**

Βασική παρενέργεια όλων σε μεγάλες δόσεις αποτελεί η διέγερση περισσότερων περιοχών του ΚΝΣ και η εμφάνιση.

Τα διεγερτικά φάρμακα με βάση το προκαλούμενο αποτέλεσμα διακρίνονται σε :

- **Αναληπτικά**
- **Διεγέρτες συμπεριφοράς : 1)Αντικαταθλιπτικά, 2) Ψευδαισθησιογόνα**

Ενώ ανάλογα με την περιοχή διέγερσης διακρίνονται σε διεγέρτες του:

- 1) **προμήκους**
- 2) **νωτιαίου μυελού**
- 3) **φλοιού**

ΑΝΑΛΗΠΤΙΚΑ

Έτσι χαρακτηρίζονται τα φάρμακα και οι ενώσεις που διεγείρουν τον προμήκη και το αναπνευστικό κέντρο.

Παραδείγματα-αντιπρόσωποι:

- **Φθοροθύλιο** $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$

Πτητικό υγρό οσμής αιθέρα. Η παρουσία του F επηρεάζει την βιοδραστικότητα και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μέσω των:

- Λιποφιλικότητας
- Δεσμών H
- Στερεοχημείας

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό: το μόριο με κατεργασία με μεταλλικό Na σε αιθανολικό διάλυμα δίνει NaF, που με την προσθήκη PbCl_2 σε περίσσεια, μετατρέπεται σε PbF_2 και η περίσσεια του PbCl_2 ογκομετρείται με EDTA.

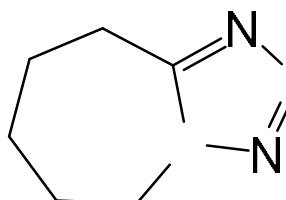
Χρήσεις:

- Προκαλεί τονικοκλονικούς σπασμούς
- Μέσο πρόκλησης σπασμών αντί του ηλεκτροσόκ

Χορήγηση:

- Με εισπνοή

- **Πεντετραζόλιο-Καρδιαζόλη**



Λευκό στερεό, άοσμο, πικρό, διαλυτό σε νερό, αιθανόλη, αιθέρα, χλωροφόρμιο και τετραχλωράνθρακα.

- **Αποτελεί Διεγερτικό του Κ.Ν.Σ**
- Προκαλεί κλονικούς, τονικούς σπασμούς παρόμοιους με τους εκδηλούμενους μετά από διέγερση από ηλεκτρικό ρεύμα
- Προκαλεί αλλαγές διαβατότητας των μεμβρανών λόγω αλλαγών στην συγκέντρωση του εξωνευρωνικού καλίου
- Κατανέμεται ταχύτατα σ' όλο το σώμα
- Μεταβολίζεται σε αδρανείς μεταβολίτες

Χρήση

Στην πειραματική πρόκληση της μικρής επιληψίας για ερευνητικούς σκοπούς.

Σχέση δομής- δράσης

Η προσπάθεια διευκρίνισης των δομικών στοιχείων που απαρτίζουν την φαρμακοφόρο ομάδα του μορίου οδήγησε στην παρακάτω παρατήρηση:

- Απουσία του δακτυλίου του τετραζολίου δίνει κατασταλτική δράση
- Δομική τροποποίηση που βελτιώνει και ξεχωρίζει την αναληπτική δράση από την σπασμογενή αποτελεί η **απουσία του τετραζολικού δακτυλίου**.

Μη ειδικά Αναληπτικά

Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται :

- Δοξαπράμη
- Αιθαμιβάνη
- Νικεταμίδη
- Βεμεγρίδη

Ο χαρακτηρισμός μη ειδικά έχει να κάνει με το γεγονός ότι η διέγερση του κέντρου της αναπνοής δεν είναι αποτέλεσμα εμπλοκής κάποιου συγκεκριμένου βιολογικού στόχου όπως: υποδοχέα, ενζύμου, μακρομορίου-πρωτεΐνης.

Η ασφάλεια της χρήσης τους σχετίζεται με :

Την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση ανάμεσα στη δόση που διεγείρει το κέντρο της αναπνοής και τη δόση που προκαλεί γενική διέγερση-σπασμούς

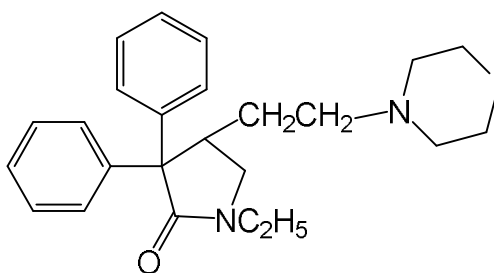
Την σημαντικότερη ομάδα αποτελούν τα παράγωγα υποκατεστημένου αμιδίου, με οδηγό ένωση την νικεταμίδη.

Επομένως χρειαζόμαστε ένα οξύ, το καρβοξύλιο του οποίου μετατρέπεται σε **δαιθυλαμίδιο**. Αντίθετα η παρουσία της $-CONH_2$ οδηγεί σε πολύ ασθενή δράση, μάλλον τοπική αναισθητική δράση.

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται παραδείγματα μορίων δαιθυλ-αμιδίων οξέων αρωματικών, ετεροκυκλικών και άλλων.

Structure	Name	Comments
	Ethamivan (Vandid, Emivan): R = CH ₃ Anacardiol: R = C ₂ H ₅	
	N,N,N',N'-Tetraethylphthalamide (Neospiran)	
	3-Isomer: Nikethamide (Coramine)	Most potent of three isomers
	Cycliton	Synergistic with barbiturates
	Cropropamide	Barbiturate antagonist

Σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αναληπτικής δράσης μετά από αναισθησία, το μόριο που πλεονεκτεί είναι η δοξαπράμη



Δομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την δράση:

Ομοιάζει με τα αντιεπιληπτικά του τύπου των σουκινιμιδίων

Ελάττωση του αριθμού των δακτυλίων συνεχίζει να δίνει ενεργά παράγωγα.

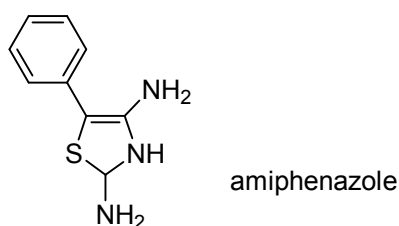
Αντενδείκνυται σε άτομα:

- που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα

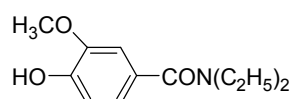
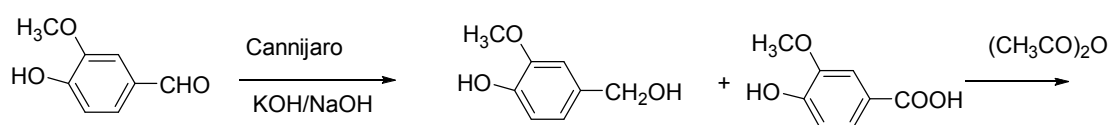
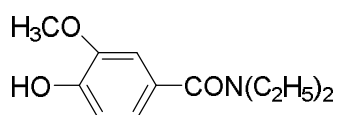
- που βρίσκονται σε αγωγή με συμπαθητικομιμητικά & αναστολείς MAO.

Μεταβολίζεται με διάνοιξη του μορφολινικού δακτυλίου.

- **Η Amiphenazole--Daptazile** βιοϊσοστερές της δοξαπράμης συντέθηκε για να την υποκαταστήσει, σαν διεγερτικό του κέντρου της αναπνοής και αντίδοτο στις δηλητηριάσεις από υπερβολική χρήση βαρβιτουρικών ή οπιοειδών συνδυαστικά με την βεμεγρίδη. Στην πράξη αποτελεί ανταγωνιστή των οπιοειδών.



- **Αιθαμβάνη**



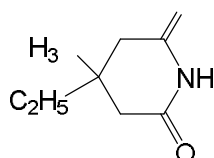
Δράση:

- Αυξάνει τη διέγερση
- Δεν αναστέλλει κατασταλτικούς μηχανισμούς
- Άμεση διέγερση προμήκους
- Έμμεση ενεργοποίηση περιφερικών χημειούποδοχέων

Χρήση

Αποτελεί γενικό αναληπτικό, αντίδοτο σε δηλητηριάσεις από βαρβιτουρικά.

- **Βεμεγρίδη**

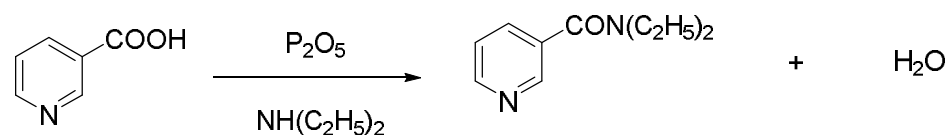
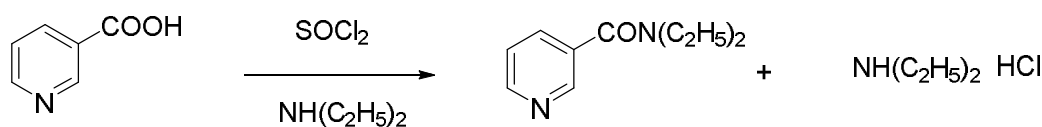
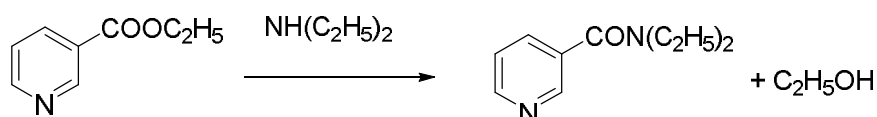


Από την άποψη της δομής παρουσιάζει αναλογία με το γλουταριμίδιο. Ιδιαίτερα σημαντικός για τη δράση είναι ο υποκαταστάτης στη θέση **3**. Είναι καθοριστικός για διέγερση/καταστολή.

Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της καταστολής του Κ.Α από βαρβιτουρικά.

- **Νικεταμίδη**

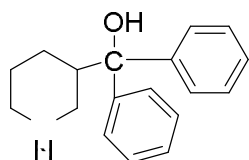
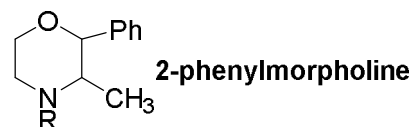
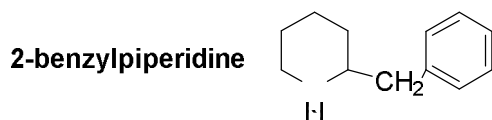
Μη ειδικό αναληπτικό που προκαλεί εκτεταμένη διέγερση στο Κ.Ν.



Είναι ιξώδες υγρό άχρωμο, διαλυτό σε νερό, αιθανόλη και αιθέρα. Αυξάνει τη διέγερση-άμεση διέγερση.

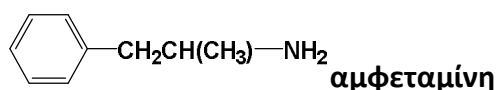
Παρουσιάζει μικρή διάρκεια δράσης λόγω ταχείας αρχικής συγκέντρωσης στο Α.Κ και άμεσης ανακατανομής σε άλλες περιοχές.

Παράγωγα φαιαιθυλαμίνης/αμφεταμίνης με συμπαθομιμητική-αδρενεργική-αναληπτική δράση.



Pipradol

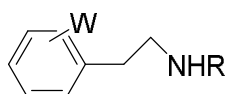
Phenmetrazine (Preludin) R = H
Phendimetrazine (Plegine) R = CH₃



Τα παράγωγα της φαιαιθυλαμίνης συμπεριφέρονται σαν αδρενεργικά υποκαθιστούν την αμφεταμίνη, πλεονεκτώντας ως προς τον εθισμό και την τοξικότητα.

Η δράση λόγω της ασυμμετρίας σχετίζεται με την στερεοϊσομέρεια R, S. Τα περισσότερα δραστικά μόρια βρίσκονται με την R μορφή. Εξαίρεση αποτελεί η αμφεταμίνη (δραστική η S).

SAR - Ποιοτικές συσχετίσεις της δομής με τη δράση για τα παράγωγα της φαιαιθυλαμίνης



NHR: πιπεριδίνη

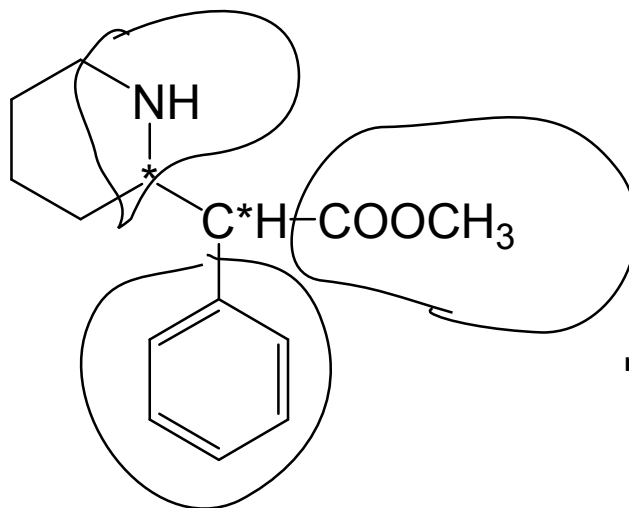
Αντικατάσταση της πιπεριδίνης από :

- 3-τετραϋδροισοκινολυλο-,
- ή 3-μορφολινυλο-,
- ή 2-πυρρολιδινυλο- ομάδα,

συσχετίζεται με την κατά προσέγγιση διατήρηση ή με την ελαφρά μείωση της δράσης

Αντικατάσταση του φαινυλίου :

- από ετεροκυκλικό δακτύλιο μειώνει/εξαφανίζει τη δράση.
- Η παρουσία αλογόνου σαν υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο μειώνει την ένταση της διέγερσης.



Μεθυλοφαινουδάτη

(Ritalin)

ρακεμικό μίγμα *threo*

διαστερεομερών

2R: 2R' *d-threo*

2S: 2S' *l-threo*

η *erythro* μορφή προκαλεί τοξικότητα (υπέρταση)

Δράσεις:

Χαρακτηρίζεται από:

1. κεντρική αντιχολινεργική δράση
2. προκαλεί αύξηση επιπέδων βιογενών αμινών (ντοπαμίνη, σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη)
3. αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης από την πρωτεΐνη μεταφοράς dopamine transporter (DAT)
4. Έχει χαρακτηριστεί ως ανταγωνιστής υποδοχέων κοκαΐνης

Επειδή πρόσφατα προτάθηκε κοινή φαρμακοφόρος για την κοκαΐνη και την μεθυλοφαινουδάτη, η τελευταία αποτελεί ερευνητικό πεδίο στο σπλοστάσιο της αντιμετώπισης του εθισμού από κοκαΐνη.

Η ένταση της δράσης της βρίσκεται ανάμεσα στην αμφεταμίνη και στην καφεΐνη.

Χορηγείται σε περιπτώσεις:

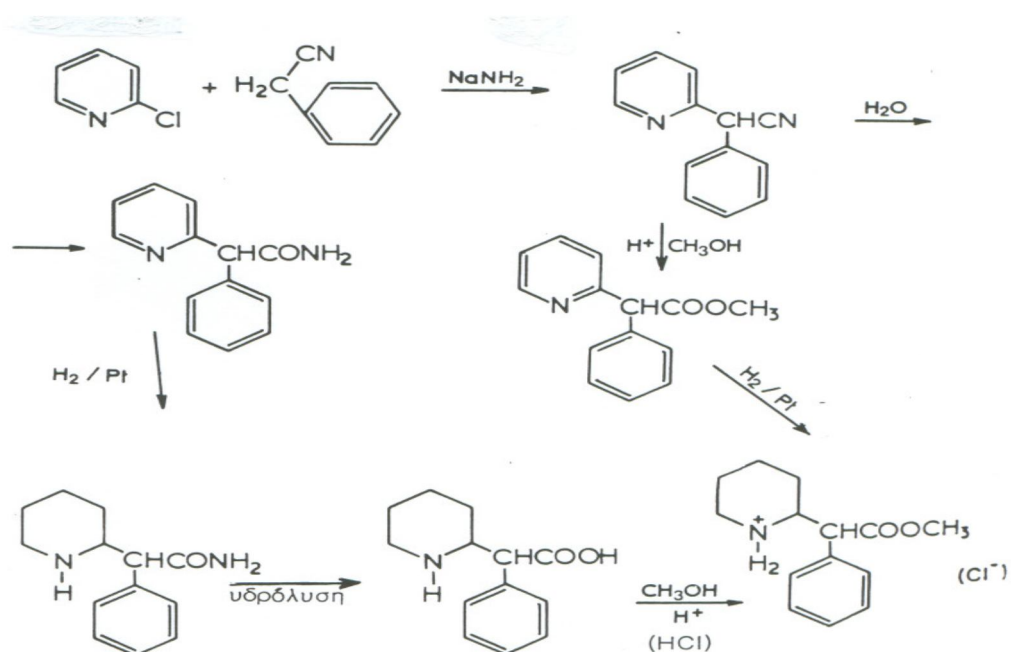
1. Κατάθλιψη
2. Ατονίας

3. Ανάνιψης μετά από ναρκοληψία
4. Γεροντική άτονία
5. Στο σύνδρομο minimal brain disfunction

Ενώ αντενδείκνυται σε:

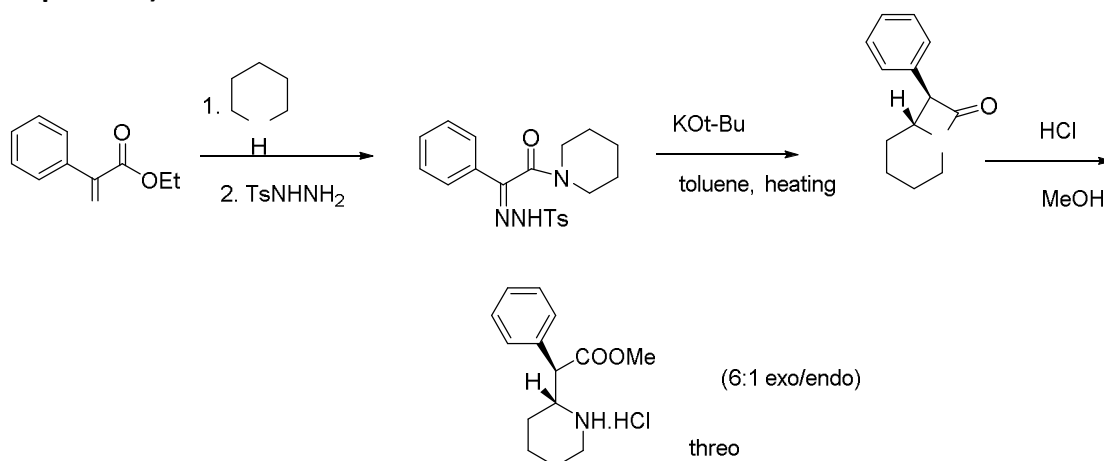
- συγχορήγηση με δικουμαρόλη
- Αναστολείς MAO
- Σε περιπτώσεις άγχους
- Επιληψίας
- Σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών

Σύνθεση του RITALIN (μίγμα ισομερών)

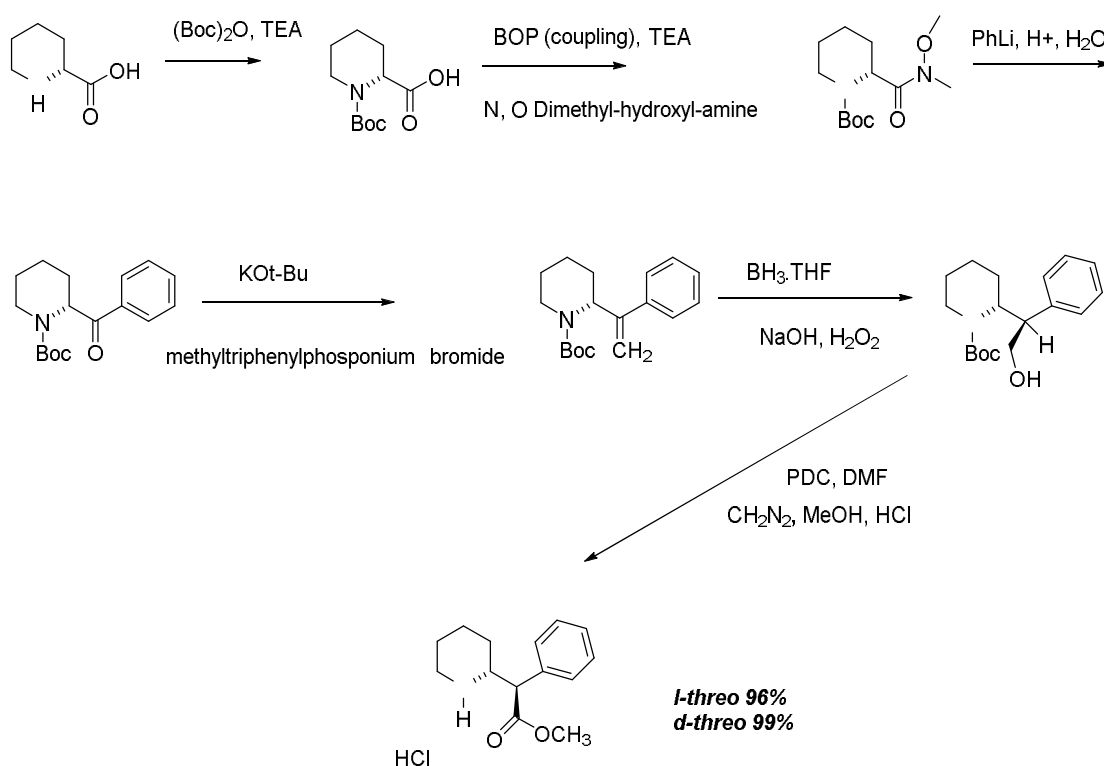


Συνθετικές πορείες ασύμμετρης σύνθεσης μεθυλο-φαινουδάτης

1^η μέθοδος

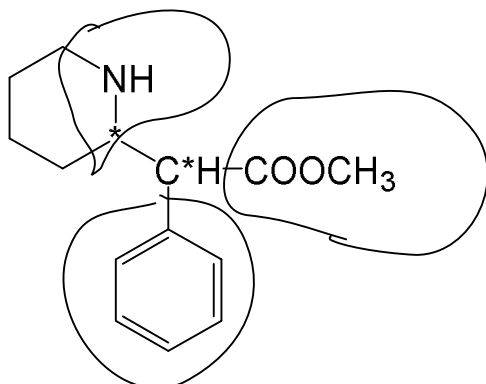


2^η μέθοδος



BOC: *t*-butyl-dicarbonate; BOP: (Benzotriazol-1-yl)oxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate; TEA: triethylamine; DMF: dimethyl formamide; THF: tetrahydrofuran; PDC: pyridinium dichromate.

Ποιοτικές συσχετίσεις της δομής με τη δράση

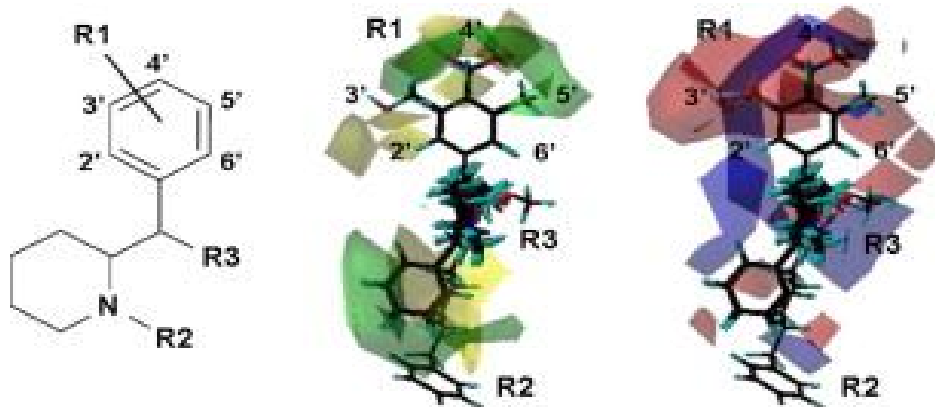


Στη δομή υποδεικνύονται τα στοιχεία της φαρμακοφόρου.

- Η εστεροποιημένη ομάδα
- Η αμινομάδα (σε δακτύλιο)
- Ο αρωματικός δακτύλιος

Μελετούμε το αποτέλεσμα από τις παρακάτω δομικές αλλαγές στις περιοχές αυτές και καταγράφουμε πως επηρεάζεται το βιολογικό αποτέλεσμα.

- Ο Μεθυλεστέρας παρουσιάζει την μέγιστη δράση.
- Αύξηση της απόστασης του N- από τον αρωματικό δακτύλιο αυξάνει τη δράση
- Απαραίτητη η παρουσία του αρωματικού δακτυλίου.
- Για την ο-θέση υπάρχουν στερεοχημικές απαιτήσεις.
- Ο υποκαταστάτης πρέπει να είναι ομοεπίπεδος με το Ph (όχι επάνω ή κάτω από το επίπεδο).
- Είναι επιθυμητή η παρουσία δεκτών e σε m- ή p- υποκατάσταση.
- Συνδυασμός των δύο τελευταίων ιδιοτήτων ενισχύει την αναστολή πρόσδεσης στην DAT.
- Η παρουσία της νάφθυλο ομάδας, οδηγεί σε πολύ καλή δράση («επίθεση» imposition μεγάλης αρωματικής ομάδας στην αντίστοιχη μεγάλη αρυλο περιοχή της DAT
- Παρεμβολή μιας CH₂ ομάδας (βένζυλο αντί φαίνυλο) ελαττώνει την δράση στην DAT
- N-αλκυλίωση: αλλάζει την αρωματικότητα ,μειώνει την δράση
- N-αρυλίωση: η παρουσία βενζυλο ομάδας οδηγεί σε καλύτερη δράση. Αντίθετα η παρουσία της 4-χλωρο βενζυλο ομάδας μειώνει την δράση.
- Μεγάλο ογκώδες αρύλιο σαν υποκαταστάτης στο N μειώνει την δράση
- Ο ρόλος της δευτεροταγούς αμίνης με την μορφή του δακτυλίου: **5μελής>7μελή>8μελή>μορφολινυλο**. Παρατηρείται αναστροφή με αύξηση της δράσης στον 6μελή δακτύλιο της πιπεριδίνης που οδηγεί σε ισχυρότερη δράση.



**Μεθυλοφαινυδάτη και φαινυλο- υποκατεστημένα παράγωγα
προσδεμένα στην DAT. 3D-QSAR**

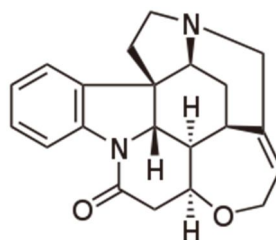
• **Στρυχνίνη**

Αλκαλοειδές από τα σπέρματα *nux vomica* του φυτού *strychnos nux vomica*. Είναι μια πικρή ουσία, λευκή κρυσταλλική, δυσδιάλυτη στο νερό, διαλυτή σε χλωροφόρμιο, λίγο σε αιθανόλη, βενζόλιο, αιθέρα.

Αποτελεί μια νευροτοξίνη και από την άποψη του μηχανισμού δράσης είναι **ανταγωνιστής της γλυκίνης και της ακετυλοχολίνης.**

- Καταστέλλει ανασταλτικούς μηχανισμούς αυξάνοντας την νευρωνική διεγερσιμότητα

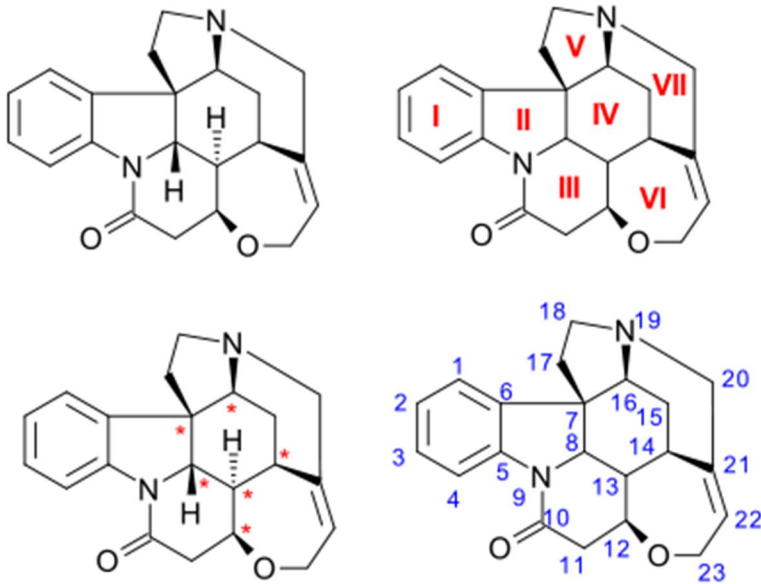
Η γλυκίνη (ο υποδοχέας της γλυκίνης αποτελεί *ligand gated chloride channel*) είναι ο κύριος προσυναπτικός ανασταλτικός μεταβιβαστής στους νευρώνες.



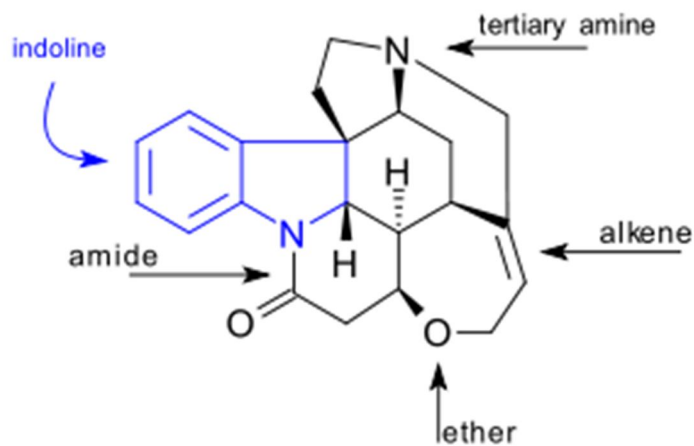
Η στρυχνίνη κατατάσσεται στην κατηγορία των **Smart drugs, νοοτρόπων φαρμάκων.**

Προκαλεί :

- Ισχυρούς σπασμούς κεντρικής αιτιολογίας λόγω ερεθισμού δια μέσου οποιασδήποτε αίσθησης
- Διέγερση νωτιαίου, προμήκους ανάλογα με τη δόση
- Δεν έχει δράση απευθείας στην καρδιά και στο κυκλοφοριακό
- Αύξηση του μυϊκού τόνου κεντρικά



Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζονται οι βιολογικά δραστικές ομάδες που συμμετέχουν στο μόριο, ο συνδυασμός των οποίων υποστηρίζει το βιολογικό αποτέλεσμα και οι οποίες μπορούν να αντικατασταθούν οδηγώντας σε άλλα πιθανά νοοτρόπα μόρια.



Χρήσεις

- Τονωτικό λόγω των:
Πικρής γεύσης, διέγερσης ΓΕΣ, αύξησης τόνου σκελετικών μυών
- Διεγερτικό στους αθλητές **1904 St Louis Olympics, Hicks Wu Dan ομάδα βόλλεϋ γυναικών, 1992 Ολυμπιακοί Βαρκελώνης**
- Κατά της δυσκοιλιότητας.
- Αντίδοτο σε δηλητηριάσεις από Διαζεπάμη, Βαρβιτουρικά (παλαιότερα)
- Εξολόθρευση τρωκτικών
- Πειραματικό πρωτόκολλο για την μελέτη του τρόπου δράσης άλλων φαρμάκων που προκαλούν σπασμούς ή τους αναστέλλουν

Τύχη στον οργανισμό

- Απορρόφηση από ΓΕΣ
- Ταχύτατος μεταβολισμός από τα μικροσωμικά ένζυμα
- Αποβολή από τα ούρα

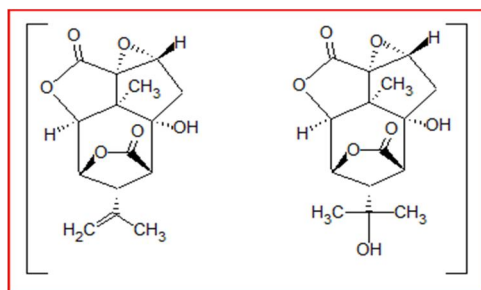
Η Τοξικότητα χαρακτηρίζεται από

- Τετανικούς, βίαιους σπασμούς
- Διακοπή της αναπνοής
- Θάνατο από παράλυση του αναπνευστικού κέντρου λόγω ανοξίας από την παύση αναπνευστικών κινήσεων
- Αύξηση της ευαισθησίας των αισθήσεων

ΠΙΚΡΟΤΟΞΙΝΗ

πικρός + τοξικό

Αποτελεί μοριακή ένωση των διλακτονών πικροτοξινίνης και πικροτίνης. Είναι μια μη αζωτούχος ένωση που απομονώνεται από τα σπέρματα του φυτού *Anamitra cocculus*. Η βιολογικά δραστική είναι η Πικροτοξινίνη που είναι διαλυτή σε αλκάλια, και δεν κατακρημνίζεται από τα οξέα ενώ η Πικροτίνη είναι βιολογικά αδρανής και κατακρημνίζεται από τα οξέα. Στις δομές που παρατίθενται φαίνονται τα δομικά στοιχεία που εμπλέκονται στη δράση: το OH και η γέφυρα O-C(=O) ανάμεσα στα άτομα C3 & C5.



πικροτοξινίνη

πικροτίνη

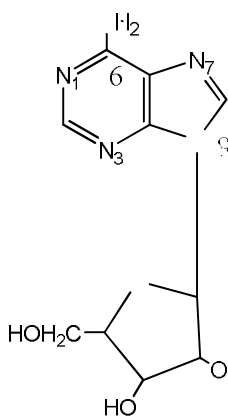
Ανταγωνίζεται το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA) που είναι προσυναπτικός κατασταλτικός νευροδιαβιβαστής και η δράση της είναι βραχεία λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της. Προκαλεί

- Διέγερση όλου του Κ.Ν.Σ
- Κλονικούς σπασμούς
- Πολύ μεγάλη τοξικότητα

Αποτελεί αντίδοτο επιλογής τα βαρβιτουρικά και τα κατασταλτικά και χρησιμοποιείται για την μελέτη της καταστολής του Κ.Ν.Σ.

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ-ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Από το 1982 και με τις μελέτες του Daly, άρχισαν να αντιμετωπίζονται οι υποδοχείς της αδενοσίνης σαν στόχοι φαρμάκων. Η πρόοδος της έρευνας στο πεδίο των πουρινεργικών υποδοχέων, δεν άφησε καμιά αμφιβολία για τον ρόλο του ATP και των άλλων νουκλεοτιδίων να λειτουργούν δηλαδή σαν νευροχυμικές ουσίες και σαν ορμόνες (autacoids) ρυθμίζοντας την λειτουργία της επικοινωνίας από κύτταρο σε κύτταρο.

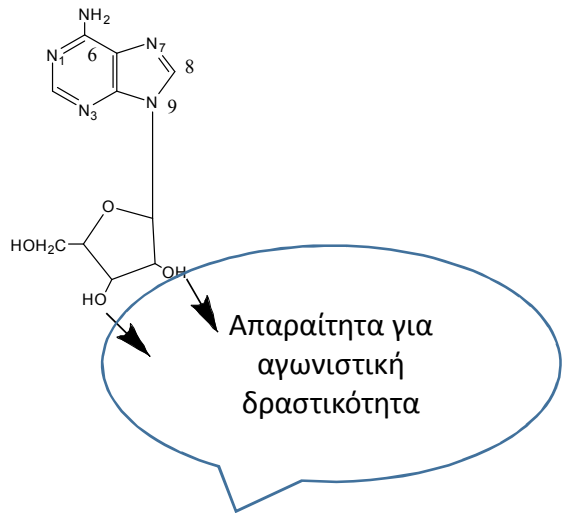


Με την βοήθεια των τεχνικών της μοριακής φαρμακολογίας αναγνωρίστηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση τον διακριτό φυσιολογικό τους ρόλο δύο μεγάλες τάξεις υποδοχέων της αδενοσίνης : η **A₁** και η **A₂**, οι οποίες αποτέλεσαν τα πρότυπα για την μελέτη των αλληλεπιδράσεων υποδοχέα-ligand(μακρομορίου/φαρμάκου).

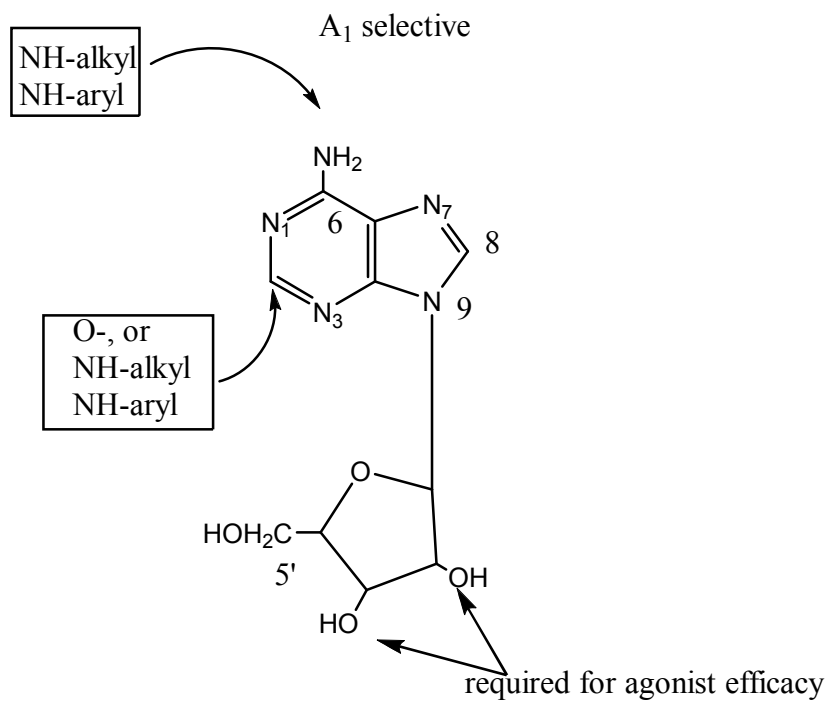
Τα δομικά χαρακτηριστικά του ligand που σχετίζονται με τη δράση του σαν αγωνιστή (ανάλογα αδενοσίνης **1**) ή ανταγωνιστή της αδενοσίνης (παράγωγα θεοφυλλίνης **2**) στο επίπεδο του υποδοχέα, έχουν εντοπιστεί και διευκρινιστεί, βοηθώντας τη σύνθεση μορίων με εκλεκτική/ισχυρή δράση στους **A₁**/ή και **A₂** υποδοχείς. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμασίες δεν είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Οι λόγοι της περιορισμένης επιτυχίας εφαρμογής για θεραπευτικούς σκοπούς αγωνιστών/ανταγωνιστών αδενosίνης σχετίζονται με την ποικιλία και τον μεγάλο αριθμό των στόχων-ιστών, με την έλλειψη εκλεκτικότητας, με την αδυναμία της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας, απορρόφησης και υδατοδιαλυτότητας. Έτσι οι χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές αντιμετωπίζουν την υπέρταση μέσω του ΚΝΣ και των νεφρών, χωρίς όμως να μπορούν να ανταγωνισθούν με επιτυχία τα επιτυχημένα αντιυπερτασικά (με άλλο μηχανισμό δράσης).

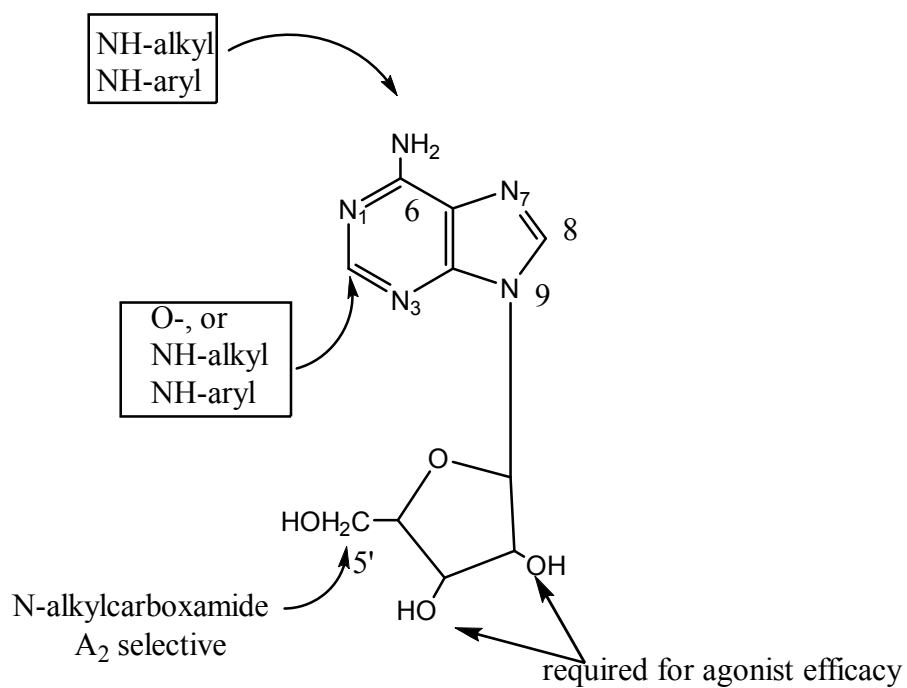
Στο σχήμα δίνονται οι δομικές απαιτήσεις για A1/A2 αγωνιστική δράση.



Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₁



Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₂



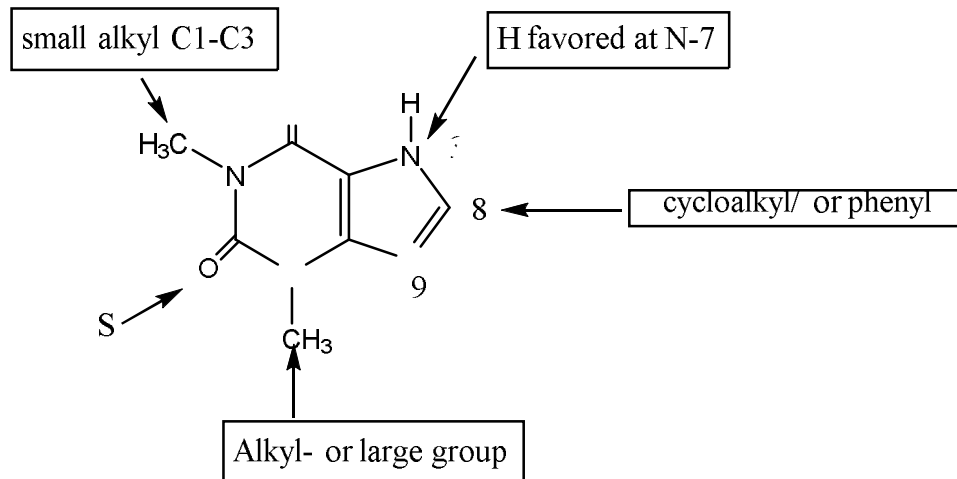
Δομικά στοιχεία αγωνιστικής δράσης A₃

- Υποκατάσταση στον δακτύλιο της αδενίνης
- Τροποποιήσεις στην ομάδα της ριβόζης
- Μη αδενινικά νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Δομικά στοιχεία ανταγωνιστικής δράσης

Πιλοτικό-πρωτότυπο
μόριο

Structure of Theophylline



Για την **A₁** ανταγωνιστική δράση

- ο όγκος του υποκαταστάτη R (C1/C3) είναι σημαντικός,
- Η υποκατάσταση στην θέση 7- δεν είναι προσφιλής.
- Προσφιλής είναι η υποκατάσταση για την θέση 8
- Η υποκατάσταση στη θέση 9- χαρακτηρίζεται ως ανεπιθύμητη και επιζήμια

Για την **A₂** ανταγωνιστική δράση

- ο όγκος του υποκαταστάτη R (C1/C3) δεν είναι σημαντικός για την **A₂** ανταγωνιστική δράση.
- Η **A₂** εκλεκτικότητα προσδιορίζεται από την απουσία του υποκαταστάτη στη θέση 8-
- Η εκλεκτικότητα για τον **A₂** ανταγωνισμό δύσκολα προσεγγίζεται

Για την **A₃** ανταγωνιστική δράση

- Υποκατάσταση στον δακτύλιο της αδενίνης
- Τροποποιήσεις στην ομάδα της ριβόζης
- Μη αδενινικά νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη αποτελούν τους πρωτότυπους ανταγωνιστές της αδενοσίνης. Η καφεΐνη είναι όμως πολύ ασθενής ανταγωνιστής ώστε να θεωρηθεί εκλεκτικό φάρμακο. Καταβάλλεται προσπάθεια ώστε οι ανταγωνιστές δεύτερης γενιάς να έχουν βελτιωμένη και ενισχυμένη ανταγωνιστική δράση ως

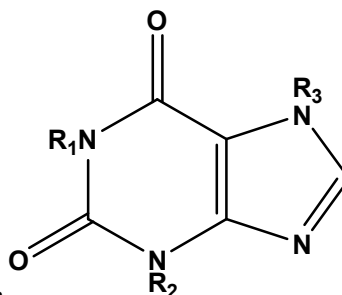
καρδιοτονωτικά, ενισχυτές της γνώσης (cognition enhancers), αντιασθματικά. Εκτός από τα παράγωγα ξανθίνης έχουν συντεθεί τρικυκλικοί ανταγωνιστές, μη ξανθινικά παράγωγα (NXA):

1. τριαζολοκιναζολίνες
2. τριαζολοκινοξαλίνες
3. ιμιδαζοκιναζολίνες

Γενικά για τους ανταγωνιστές της αδενοσίνης οι δομικές απαιτήσεις περιλαμβάνουν:

1. επιπεδότητα
2. αρωματικότητα ή σύστημα πλούσιο σε π-ηλεκτρόνια
3. N-ετεροκυκλικά συμπυκνωμένα συστήματα (6:5)
4. λιπόφιλους υποκαταστάτες (αυξάνουν την συγγένεια με τον υποδοχέα).
5. υδρόφιλους υποκαταστάτες (δεν είναι καλά βιολογικά ανεκτοί). Πολλοί ανταγωνιστές λόγω της υδροφιλικής/υδροφοβίας είναι αδιάλυτοι στο νερό.
6. αύξηση του R (C1/C3) αυξάνει την συγγένεια π.χ. 1,3-διπροπυλ-υποκατάσταση οδηγεί σε βέλτιστη **A1** ανταγωνιστική δράση

Μεθυλο-Ξανθίνες.

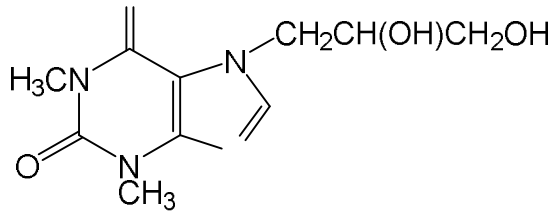


- Καφεΐνη $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
- Θεοφυλλίνη $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
- Θεοβρωμίνη $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

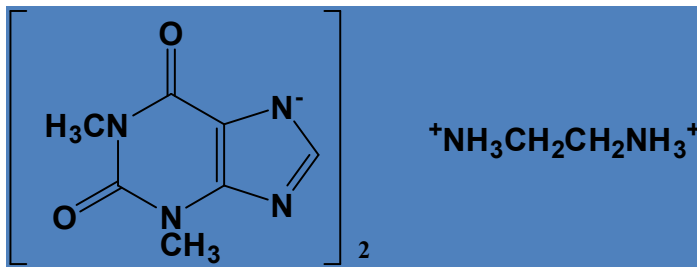
Η διαλυτότητα στο νερό επιτυγχάνεται:

- Για την καφεΐνη, με την παρουσία άλατος με Na των: κινναμωμικού, βενζοϊκού, σαλικυλικού και κιτρικού οξέος.
- Για την θεοφυλλίνη, με την μετατροπή της σε υδατοδιαλυτές ενώσεις όπως: Δυφυλλίνη, Αμινοφυλλίνη, Θεοφυλλινική κολαμίνη, οξυτριφυλλίνη

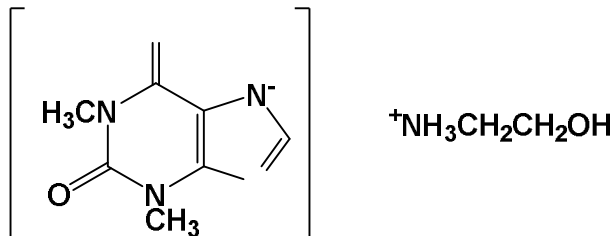
Δυφυλλίνη είναι λιγότερο ερεθιστική στο Γ.Ε.Σ (ανάπτυξη ομοιοπολικού δεσμού ανάμεσα στην θεοφυλλίνη και την διόλη)



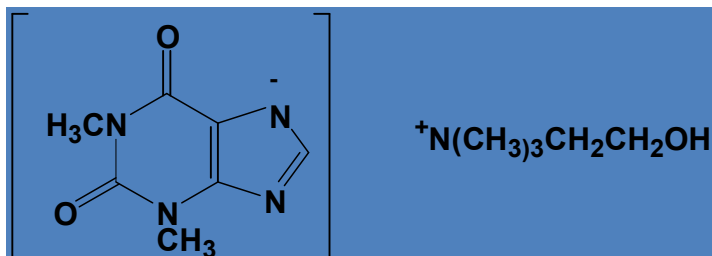
Αμινοφυλλίνη, είναι ασταθής στον αέρα, αποτελεί σύμπλοκο 1:1



Θεοφυλλινική κολαμίνη



Οξυτριφυλλίνη: διαλυτή, απορροφήσιμη, σταθερή, προκαλεί λιγότερο ερεθισμό



Ιδιαίτερα οι δράσεις των μέθυλο-ξανθινών περιλαμβάνουν:

Καφεΐνη

Διεγείρει

- τον φλοιό,
- τον προμήκη (κέντρο αναπνοής & πνευμονογαστρικό),
- τον νωτιαίο μυελό (κινητικά νεύρα & αυτόνομα αντανακλαστικά)
- απομάκρυνση καμάτου, νύστας

Θεοφυλλίνη

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιαγγειακό (θετική ινοτρόπος δράση) απευθείας δράση στο μυοκάρδιο
- Πνευμονογαστρικό βραδυκαρδία
- Αύξηση του κυτταρικού μεταβολισμού
- Αύξηση του πρόουρου
- Αύξηση του έργου του καρδιακού μυ

Με συνεπακόλουθο τις χρήσεις:

Κατά του:

- Ασθματος
- Στηθάγχης
- Βρογχόσπασμου

Επίσης χρησιμοποιείται ο συνδυασμός:

Θεοφυλλίνης-εφεδρίνης- φαινοβαρβιτάλης

Θεοβρωμίνη

Χρησιμοποιείται σαν διουρητικό

Γενικότερα οι μεθυλοξανθίνες προκαλούν

Περιφερική αγγειοδιαστολή και λόγω διέγερσης του αγγειοκινητικού αγγειοσυστολή καθώς και αύξηση της πίεσης από την άμεση δράση και μείωση από την περιφερική δράση.

Στους μυς παρατηρείται

- Χάλαση βρόγχων –χοληφόρων από τη δράση στους λείους
- Αύξηση σύσπασης στους σκελετικούς

Στα νεφρά παρατηρείται αύξηση της λειτουργίας και της διούρησης.

Απορρόφηση

- Παρατηρείται ανώμαλη απορρόφηση από το στόμα (μικρή υδατοδιαλυτότητα), ερεθισμός-έμετος
- Παρεντερική απορρόφηση

***Προσοχή στην ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία πρέπει να γίνεται βραδέως

Μεταβολισμός

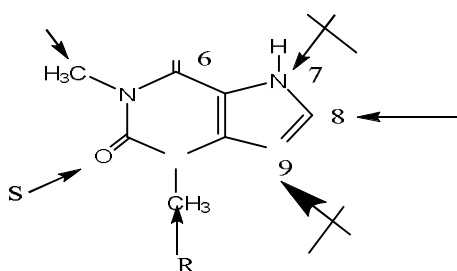
- Οξείδωση στον C-8 οξείδωση → ουρικό οξύ
- Απομεθυλίωση: Δεν είναι ποτέ πλήρης. Μόνο- απομεθυλίωση παρατηρείται (δεν απομεθυλιώνονται ταυτόχρονα όλα τα άζωτα).

Έτσι δεν αντενδείκνυνται στην ουρική αρθρίτιδα.

**Σχέση δομής-δράσης-Στοιχεία που προκύπτουν από την σύγκριση
διαλκυλοξανθινών σαν ανταγωνιστών της αδενοσίνης.**

Συνοπτικά: Οι θέσεις αιχμής είναι τα άζωτα N-1 και N-7.

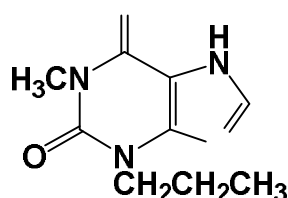
- Για το **N-7** προτιμάται το H του αλκυλο υποκαταστάτη R, όταν το N-7 είναι υποκατεστημένο η δράση οδηγείται σε μείωση,
- Για το **N-1** η απουσία υποκαταστάτη οδηγεί σε μείωση
- Η παρουσία S δεν προσφέρει σε αύξηση. Ωστόσο δεν έχει παρατηρηθεί μείωση στη δράση



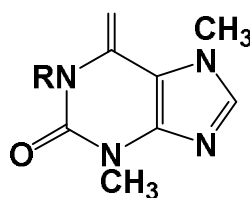
Η δραστηριότητα ακολουθεί τη σειρά:

Θεοφυλλίνη > καφεΐνη > θεοβρωμίνη

Παράγωγα κατά του άσθματος που συντέθηκαν μετά από μελέτη ποσοτικών συσχετίσεων δομής-δράσης (QSAR).



Enprofylline



**R = -(CH₂)₄COCH₃
Pentoxyfylline**

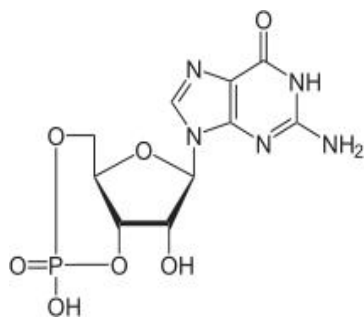
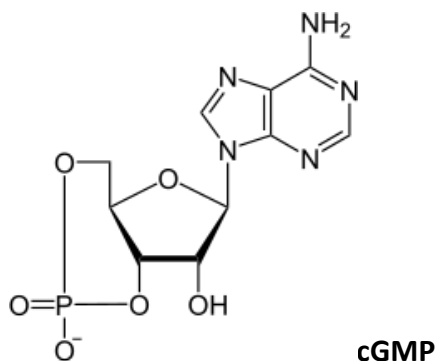
Ενζυματική υδρόλυση των νουκλεϊκών οξέων-Φωσφοδιεστεράσες (PDEs), ο ρόλος τους.

Τα νουκλεϊκά οξέα υφίστανται ενζυματική υδρόλυση στο έντερο των ζώων από νουκλεάσες που εκκρίνονται από το πάγκρεας. Αυτές αλλά και άλλα ένζυμα που υδρολύουν τα νουκλεϊκά οξέα αποτελούν εργαλεία για την ανάλυση της αλληλουχίας των αμινοξέων στα νουκλεοτίδια. Οι φωσφοδιεστερασικές γέφυρες στο DNA και στο RNA προσβάλλονται από δύο τάξεις ενζύμων, χαρακτηριζόμενες ως α και β (ή 3' και

5') ανάλογα από την πλευρά προσβολής της φωσφοδιεστερασικής γέφυρας. Το α ή 3' υδρολύει ειδικά τον εστερικό δεσμό μεταξύ του C3' και της φωσφορικής ομάδας. Το β, '5' υδρολύει την εστερική σύνδεση μεταξύ της φωσφορικής ομάδας και του C5' της φωσφοδιεστερασικής σύνδεσης. Το γνωστότερο της ομάδας α ένζυμο είναι η φωσφοδιεστεράση (PDE) από το δηλητήριο του φιδιού Russell's viper ή του Rattlesnake, που υδρολύει όλους τους 3'δεσμούς είτε αυτοί βρίσκονται στο RNA είτε στο DNA ελευθερώνοντας σχεδόν όλα τις νουκλεοτιδιλο- ομάδες σαν νουκλεοσιδυλο-φωσφορικά. Το ένζυμο χρειάζεται μια ελεύθερη OH ομάδα στο τελικό νουκλεοτίδιο και η υδρόλυση προχωρά σταδιακά από αυτό το άκρο της αλυσίδας. Το ένζυμο αυτό καθώς και όλες οι νουκλεάσες που ξεκινούν να υδρολύουν από την εξωτερική πλευρά της αλυσίδας χαρακτηρίζονται σαν εξωνουκλεάσες. Η ομάδα β απαντάται στην σπλήνα των βοδιών. Είναι εξωνουκλεάση που υδρολύει όλους τους β ή 5' δεσμούς τόσο στο RNA όσο και στο DNA ελευθερώνοντας μόνο νουκλεοσιδυλ- 3'-φωσφορικά, ξεκινώντας από το άκρο της αλυσίδας με το ελεύθερο 5'- OH.

Οι ενδονουκλεάσες δεν χρειάζονται ελεύθερο 3' ή 5' OH στο άκρο της αλυσίδας. Προσβάλλουν ανεξάρτητα 3' ή 5' φωσφοδιεστερασικές συνδέσεις όπου τις συναντήσουν στην αλυσίδα.

cAMP



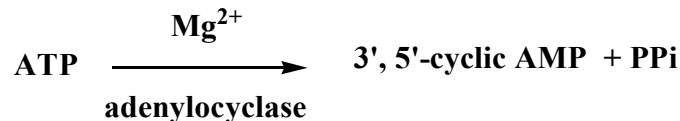
Οι PDEs είναι υδρολάσες και αποτελούν μέλη μιας υπεροικογένειας ισοενζύμων που υποδιαιρείται σε 9 ή πιθανόν 10 υπο-οικογένειες και διακρίνονται με βάση :

1. εξειδίκευση υποστρώματος
2. συγγένεια

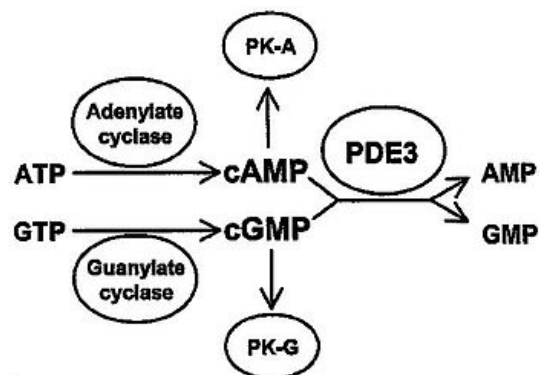
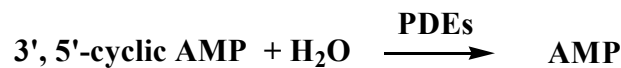
3. ευαισθησία σε co-factors
4. ομοιότητα και ευαισθησία σε ανάλογα φάρμακα

Σχηματικά δίνεται το βιοχημικό μονοπάτι για το ATP και το GTP.

Το cAMP προέρχεται από το ATP με την δράση της αδενυλοκυκλάσης, ενός ενζύμου που εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη στα ευκαρυωτικά κύτταρα, που ενεργοποιείται από την άφιξη συγκεκριμένων μορίων (π.χ. επινεφρίνης), μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και αποτελεί έναν δευτερογενή αγγελιοφόρο.



Η συγκέντρωση του c-AMP αυξάνεται ταχύτατα και πολύ με την προσέγγιση της επινεφρίνης, μειώνεται όμως εξίσου ταχύτατα με την απομάκρυνση ή την καταστροφή της επινεφρίνης. Το ένζυμο που ευθύνεται για την διάσπαση του c-AMP είναι η PDE σύμφωνα με το σχήμα:



Το υπόστρωμα c-AMP/cGMP c-AMP κατευθύνεται σε μια υποδοχή-κοιλότητα βάθους 10 Å με πολύ στενό είσοδο που ανοίγει στο βάθος με τελικό διαθέσιμο όγκο > 300 Å³. Η καταλυτική περιοχή περιλαμβάνει μια βαθιά λιπόφιλη κοιλότητα που αποτελείται από: την M περιοχή όπου συνδέονται τα μέταλλα Mg/Zn, την λιπόφιλη περιοχή (H) έναν πυρήνα-εσωτερικό τμήμα- κοιλότητα Q και ένα σκέπασμα L.

- Αδενοσυλο-3', 5'-κυκλικό μονοφωσφορικό ή cAMP
- Γουανοσυλο-3', 5'-κυκλικό μονοφωσφορικό ή cGMP

Για την βιοχημική δράση κάποιων ορμονών τα cAMP /cGMP διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο, ελέγχουν και ρυθμίζουν τον μυϊκό τόνο και **ανταγωνίζονται μεταξύ τους**.

Και τα δύο αποτελούν δευτερογενείς μεταβιβαστές στο σηματοδοτικό μονοπάτι, ελέγχουν και ρυθμίζουν τον μυϊκό τόνο και μέσω αυτών οι PDEs επεμβαίνουν σε αυτή την ρύθμιση.

Το cGMP ανταγωνίζεται την θετική ινοτρόπο δράση του cAMP και των κατεχολαμινών στην καρδιά. Το cGMP αναστέλλει την αντλία ιόντων ασβεστίου (L-type Ca^{2+} current).

Η δράση των PDEs εξαρτάται από την παρουσία των ιόντων μαγνησίου ενώ σε μερικούς ιστούς η παρουσία των ιόντων ασβεστίου τροποποιεί τη δράση. Το ένζυμο εντοπίζεται στο διαλυτό κυτοσολικό κλάσμα των περισσότερων ιστών και αναστέλλεται από την καφεΐνη και την θεοφυλλίνη. Έτσι φαίνεται να ενισχύεται το αποτέλεσμα της δράσης της επινεφρίνης.

Η ενδοκυτταρική αύξηση του c-AMP αναστέλλει την λειτουργία κυττάρων που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής: λευκοκυττάρων, εωσινοφίλων, σιτευτικών, μονοπύρηνων, μακροφάγων, ουδετεροφίλων, ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα. Επειδή συσχετίστηκαν τα επίπεδα του c-AMP στα κύτταρα της φλεγμονής με την εμφάνιση της, αναπτύσσεται νέα στρατηγική στην αντιμετώπιση του άσθματος μέσω του σχεδιασμού αναστολέων PDEs. Στόχους αποτελούν η PDE-4 (λευκοκυττάρων) και η PDE-7 (T-λευκοκύτταρα).

Ο πιθανός προτεινόμενος μηχανισμός αύξησης της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του c-AMP περιλαμβάνει ενεργοποίηση της κινάσης A (PK-A) που οδηγεί στην φωσφορυλίωση του ελεύθερου OH και μεταφορά του παραγόμενου c-AMP στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα. Η αναστολή των PDEs επιφέρει μείωση της δραστηριότητας των πρωτεϊνικών κινασών και την αναστολή των δραστηριοτήτων τους. Αυτό επιδρά στη φλεγμονή.

Η ρύθμιση των ενδοκυτταρικών επιπέδων του c-AMP επιτυγχάνεται μέσω του ελέγχου της ταχύτητας παράγωγης (αδενυλοκυκλάση) και της ταχύτητας διάσπασης (PDEs III, IV, VII).

Συγγενείς ομάδες ενζύμων:

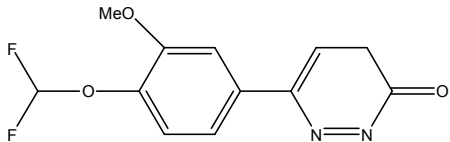
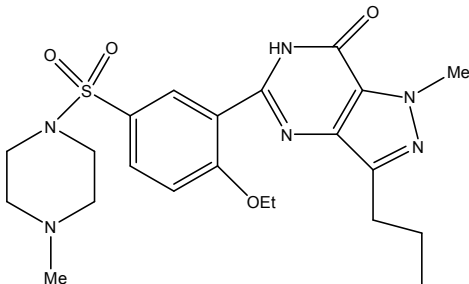
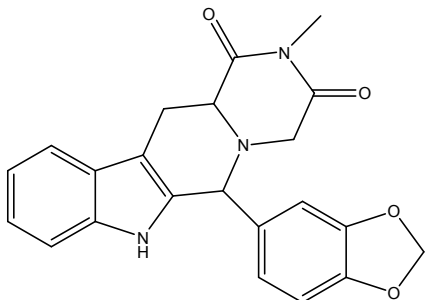
- ▶ Φωσφολιπάσες C & D,
- ▶ Αυτοταξίνη,
- ▶ σφιγγομυελισίνη,
- ▶ DNases, RNases,
- ▶ Ενδονουκλεάσες

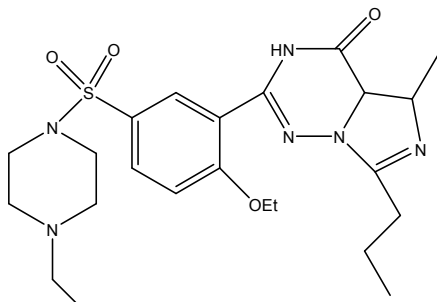
Οι PDEs αποτελούν στόχο στον σχεδιασμό φαρμάκων για την αντιμετώπιση των:

- ▶ Καρδιακής ανεπάρκειας
- ▶ Κατάθλιψης
- ▶ Άσθματος
- ▶ Φλεγμονής
- ▶ Στυτικής δυσλειτουργίας.

Πιθανοί μηχανισμοί εκδήλωσης της αντιφλεγμονώδους δράσης των αναστολέων των PDEs

1. αναστολή απελευθέρωσης μεταβιβαστών φλεγμονής/κυτοκινών
2. αναστολή ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων και της μετανάστευσης τους
3. αναστολή στην έκφραση και ρύθμιση των κυττάρων
4. επαγωγή της απόπτωσης και των κυτοκινών
5. διέγερση στην απελευθέρωση των ενδογενών στεροειδών και κατεχολαμινών.

Αναστολείς PDEs σε χρήση	Ισομορφή PDEs
motapizone	III
rolipram	IV
Zardaverine 	II, IV
Sildenafil (Viagra) δομή 	V
zaprinast	V
Tadalafil (cialis) Lilly 	Ανάλογα μόρια έχουν εντοπισθεί σε συμπληρώματα διατροφής

<p>Vardenafil (levitra) Bayer</p> 	<p>Ανάλογα μόρια έχουν εντοπισθεί σε συμπληρώματα διατροφής</p>
---	---

Φωσφοδιεστεράση – 4

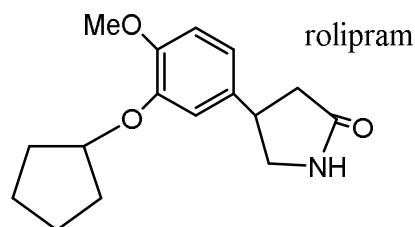
- ▶ Η Φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4) είναι ένα από τα κύρια υδρολυτικά ένζυμα που απενεργοποιούν το κυκλικό AMP στα φλεγμονώδη και ανοσορρυθμιστικά κύτταρα.
- ▶ Η ευρύτητα των φλεγμονωδών μηχανισμών, που βρίσκονται υπό τον έλεγχο της PDE4, την καθιστά ελκυστικό θεραπευτικό στόχο.

Η ομάδα της φωσφοδιεστεράσης-4 έχει βρεθεί να έχει τη μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το cAMP. Στη θεραπευτική πράξη σήμερα, μόνο οι c-AMP PDE-4 αναστολείς είναι εκλεκτικοί.

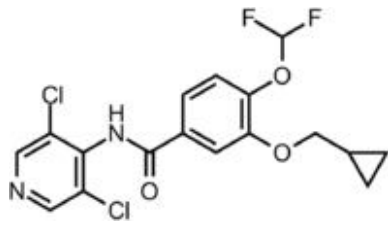
- ▶ Οι αναστολείς της PDE4 παρουσιάζουν σε in vitro και in vivo μελέτες ευρεία αντι-φλεγμονώδη δραστηριότητα, μείωση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών και χημειοκινών από φλεγμονώδη κύτταρα, μείωση της παραγωγής οξειδωτικών μορίων.
- ▶ Χρήση κατά της ΧΑΠ

Η ενεργός περιοχή του ενζύμου είναι μεγάλη 440Å³, δίνοντας την δυνατότητα σε διάφορους αναστολείς να επιδείξουν διαφορετικό τρόπο σύζευξης με το ενεργό κέντρο.

- ▶ Χαρακτηριστικοί αντιπρόσωποι: rolipram και ανάλογα (με βασικό μειονέκτημα τον έμετο),
- ▶ nitraquazone και ξανθίνες σαν αντιασθματικά και αντιφλεγμονώδη

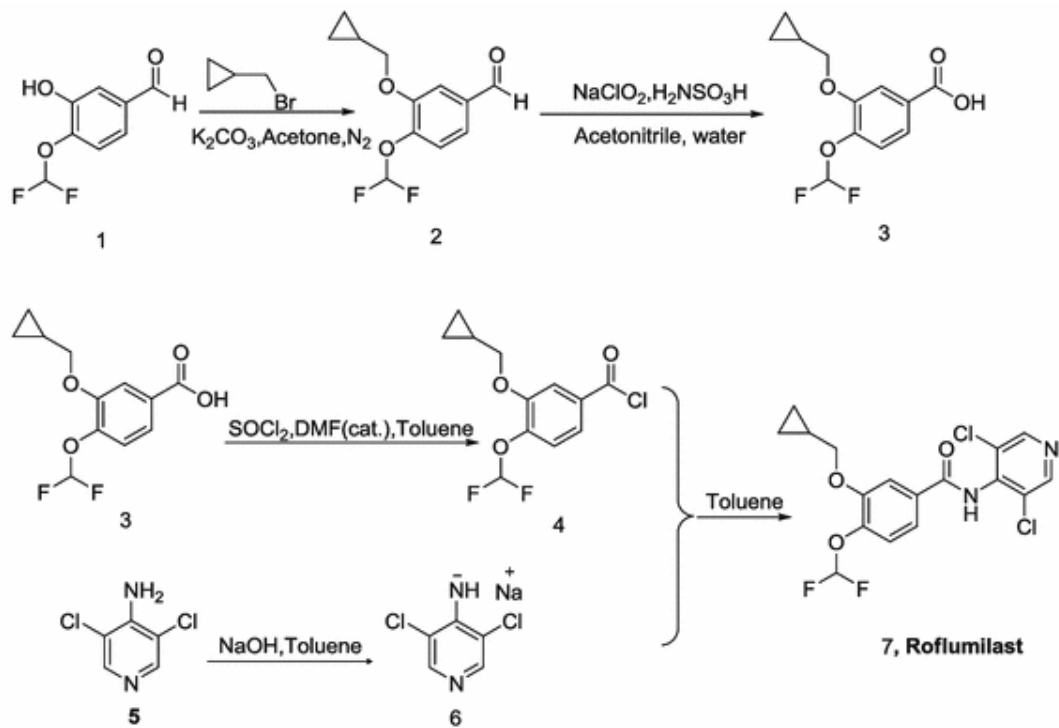


Δεύτερης γενιάς αναστολείς είναι το cilomilast και το roflumilast,

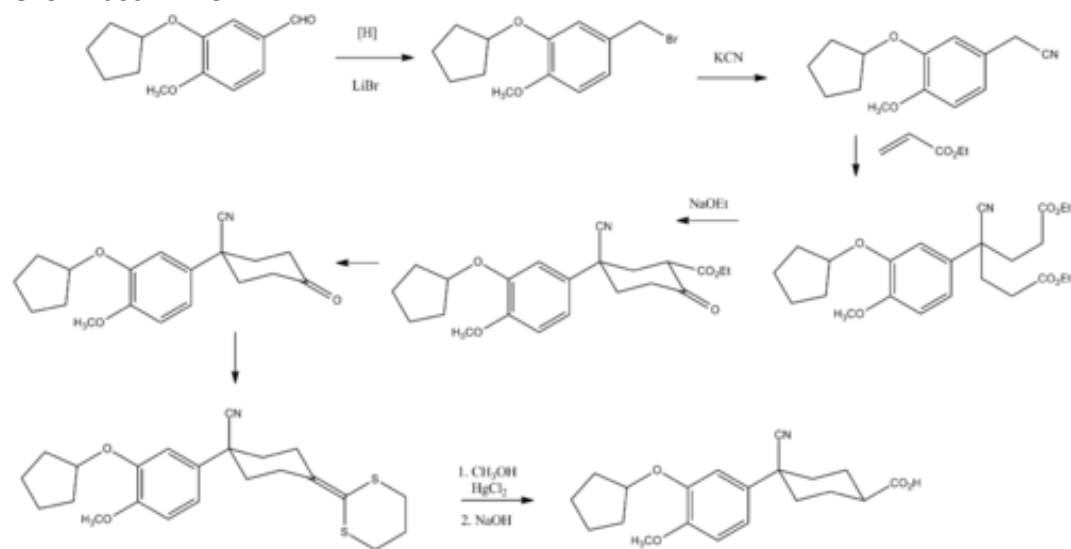


Roflumilast (Daxas, Daliresp)

που θεωρείται πιο εκλεκτικό και με μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος

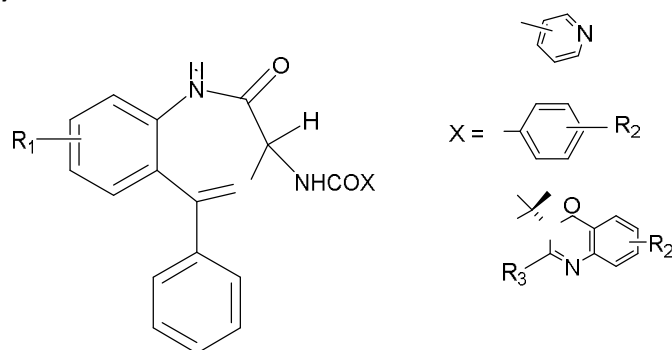


Cilomilast-Ariflo



GlaxoSmithKline Pharmaceuticals

Αναστολείς PDEs 4 από την παρατήρηση της δράσης της διαζεπάμης Βενζοδιαζεπίνες



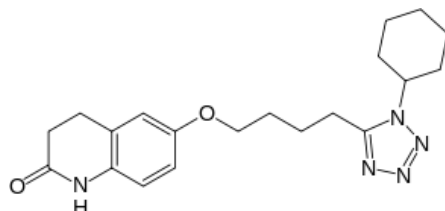
Παράγωγα ξανθινών, μη εκλεκτικοί αναστολείς των PDEs I-IV.

- ▶ Η βιολογική δράση των μεθυλοξανθινών αναφέρεται ότι πιθανά να οφείλεται στον ανταγωνισμό: α) των A1 & A2 υποδοχέων της αδενοσίνης αλλά και 2) στην αναστολή των PDEs I-IV.
- ▶ Η 8-φαινυλο και η 8-κυκλοπεντυλο διμεθυλο-ξανθίνες ιδιαίτερα βρέθηκε να παρουσιάζουν συγκρίσιμη αναστολή προς την rolipram (PDE IV) η οποία είναι μικρή
- ▶ Η εκλεκτικότητα στη δράση **A1**/PDEs καθορίζεται από τον όγκο του υποκαταστάτη στη θέση 8

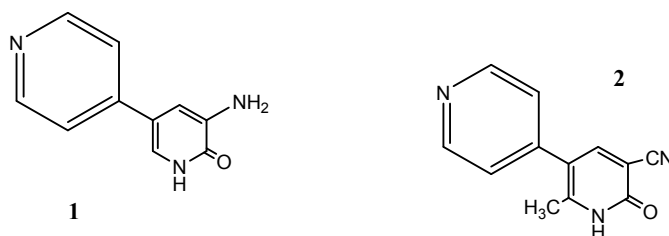
- ▶ Οι ξανθίνες φαίνεται να επηρεάζουν τον μηχανισμό της φλεγμονής μέσω της PDE IV αναστολής

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III

Εκπρόσωπος η **Cilostazol**- παράγωγο κινολίνης, προκαλεί αγγειοδιαστολή, έχει αντιπηκτική δράση, αναστέλλει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων

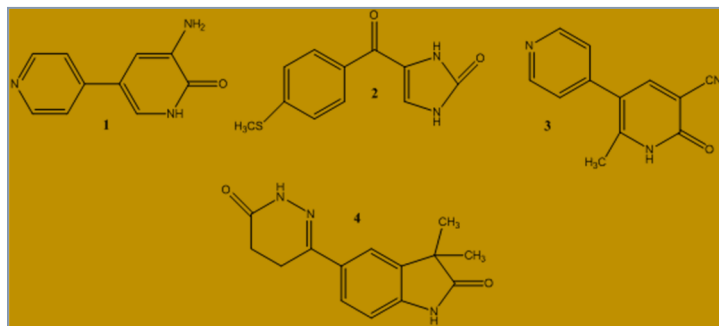


Αναστολείς PDE III- Διπυριδινικά παράγωγα

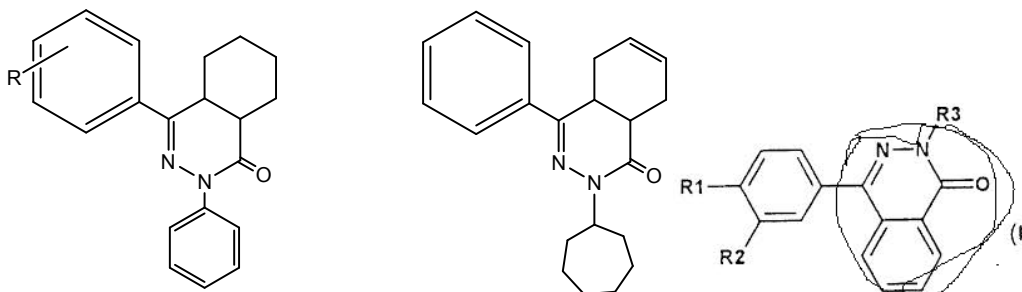


Χρησιμοποιούνται για μικρού χρόνου θεραπεία σοβαρών καρδιακών παθήσεων. Χαρακτηριστικοί αντιπρόσωποι η αμρινόνη (1) και η μιλρινόνη (2) που προκαλούν θετική ινοτρόπο δράση. Χρησιμοποιούνται για την αγγειοδιασταλτική τους δράση. Μιμούνται δομικά και ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά του υποστρώματος c-AMP και του ενζύμου στην ενεργή περιοχή.

Εκτός της αμρινόνης (1) & μιλρινόνης (3) αναφέρονται η ενοξιμόνη (2), και η ινδολιδάνη (4) που δεν έχουν διπυριδινικά χαρακτηριστικά. **Ενοξιμόνη:** η χρήση της συνδυάζεται με ολιγουρία & θρομβοφλεβίτιδα στο σημείο της εφαρμογής της ένεσης



Φθαλαζινόνες, αναστολείς PDEs III/IV



1. Κύριο δομικό χαρακτηριστικό αποτελεί το κατεχολικό αιθερικό οξυγόνο στην θέση 3- (**R**). Είναι απαραίτητο για την σύζευξη μέσω δεσμών H, με το ένζυμο.
2. Οι υποκαταστάτες στη θέση 3- κάνουν υδρόφοβη σύνδεση αποκλειστικά
3. Στην 4-θέση είναι ανεκτές μόνο μικρές λιπόφιλες και όχι πολικές ομάδες (προτιμητέα η μεθοξυ –ομάδα)

Οι περιγεγραμμένοι δακτύλιοι υποδεικνύουν την φαρμακοφόρο.

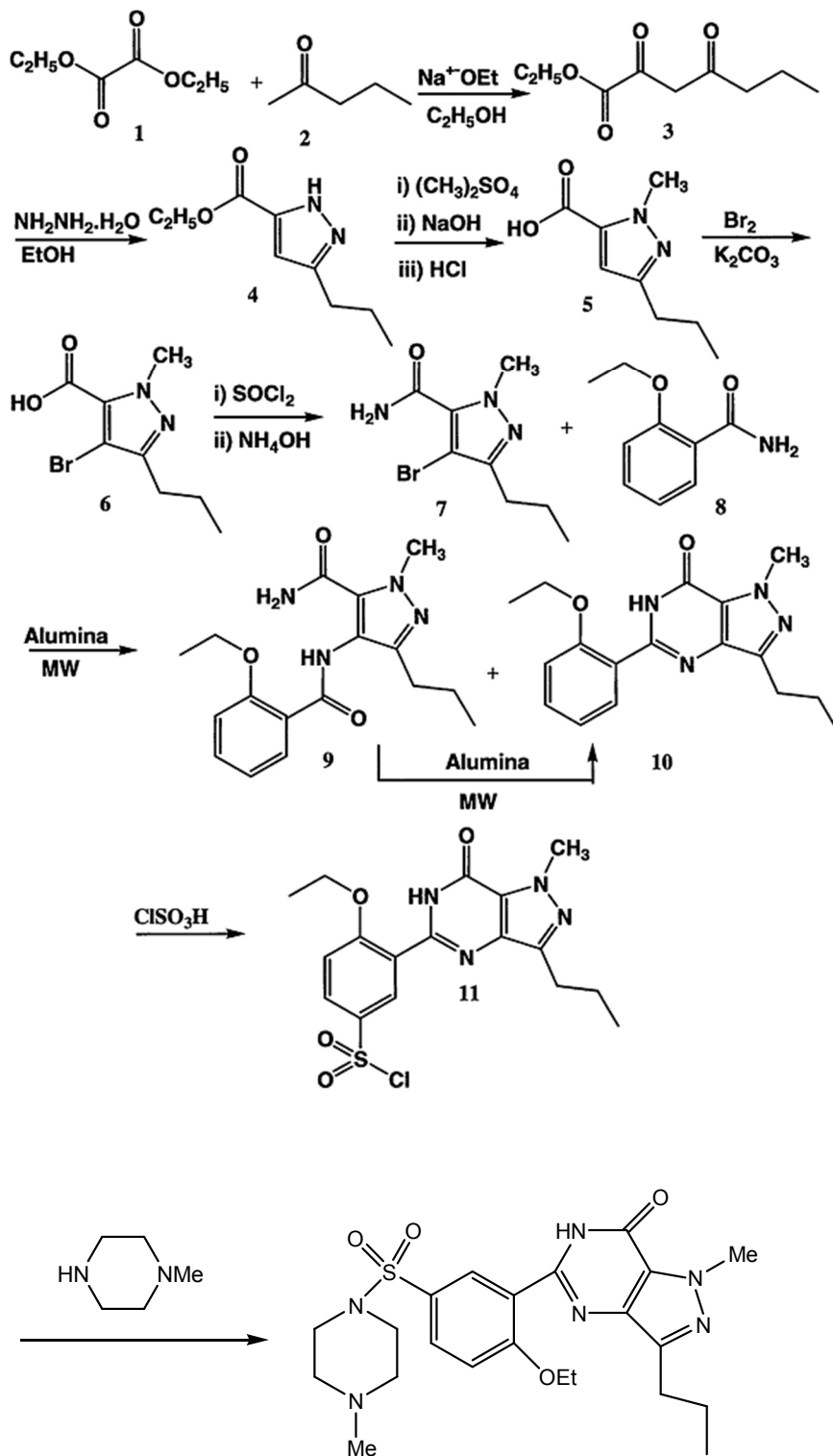
Αναστολείς PDEs V

Στοχεύουν στην:

- ▶ Στυτική δυσλειτουργία
- ▶ Πνευμονική υπέρταση

Κατά την διαδικασία της σύσης απελευθερώνεται NO. Με την απελευθέρωση του NO ενεργοποιείται η γουανόσυλο-κυκλάση αυξάνοντας τα επίπεδα του cGMP. Ακολουθεί ενεργοποίηση μιας κινάσης που ρυθμίζει την επαναπρόσληψη των Ca²⁺. Παρατηρείται χάλαση των λείων μυικών ινών των αγγείων-αγγειοδιαστολή που συνοδεύεται από αύξηση της ροής του αίματος και διάταση.

Σύνθεση Viagra και αναλόγων

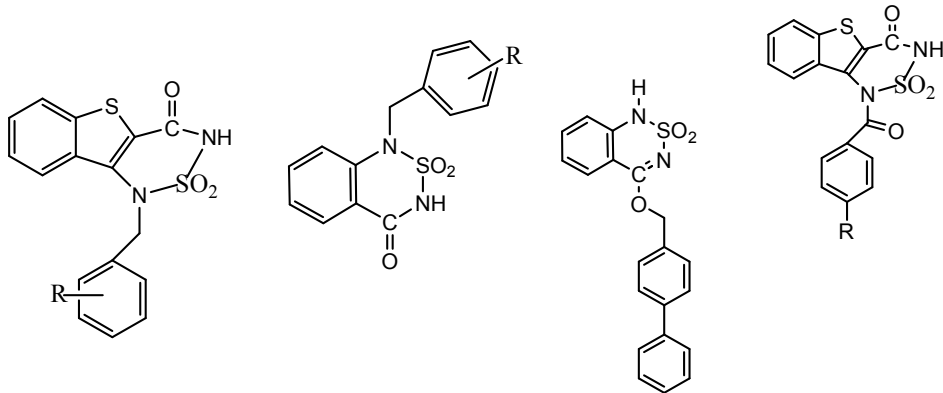


Αναστολείς PDEs VII

Δομικά χαρακτηριστικά

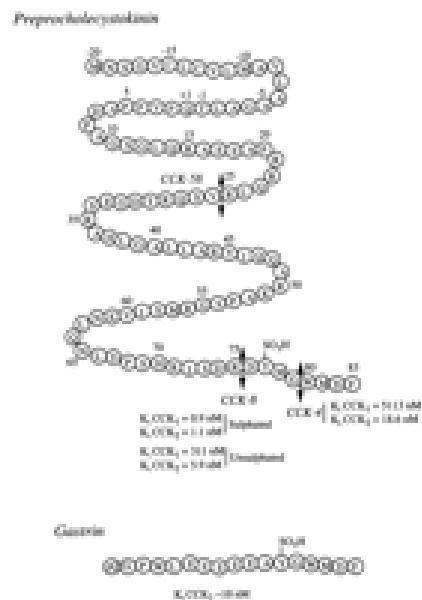
1. Μόνο-υποκατάσταση (m- ογκώδεις υποκαταστάτες).
2. Η p-υποκατάσταση οδηγεί σε PDE III αναστολή.
3. Λιποφιλότητα

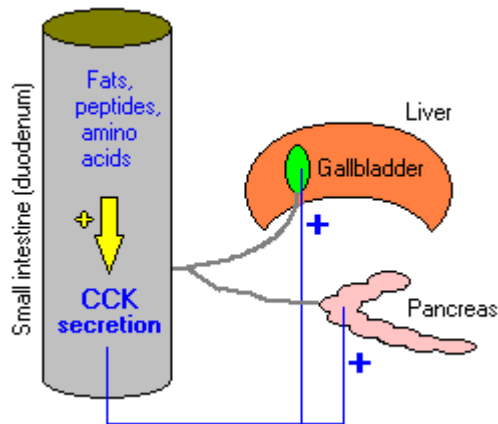
4. Σύνδεση μεταξύ του ετεροκυκλικού συστήματος και του N₁.



Αγωνιστές/Ανταγωνιστές του υποδοχέα της χοληκυστοκινίνης CCK (παγκρεοζυμίνης)

Η CCK ανακαλύφθηκε το 1928 σαν μια ορμόνη του ΓΣ. Το 1966 όταν απομονώθηκε από τα εκχυλίσματα του λεπτού εντέρου χοίρου, ταυτοποιήθηκε σαν ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 33 αμινοξέα. Αργότερα εντοπίστηκε στο ΚΝΣ. Σήμερα θεωρείται σαν το περισσότερο διαδεδομένο στο ΚΝΣ νευροπεπτίδιο





Ο ρόλος της CCK:

I. Στο ΓΣ

- Σχετίζεται με την πρόσληψη της τροφής
- Ρυθμίζει την κινητικότητα
- Τις συσπάσεις του χοληδόχου πόρου
- Τις εκκρίσεις των παγκρεατικών ενζύμων
- Την έκκριση των γαστρικών υγρών
- Το άδειασμα της στομαχικής κοιλότητας

II. Στο ΚΝΣ

- Δημιουργία και εμφάνιση άγχους
- Αίσθημα κορεσμού
- Αναλγησία
- Θερμορύθμιση
- Μνήμη
- Μάθηση
- ύπνος

Συν-εντοπίζεται με την ντοπαμίνη και άλλους νευρομεταβιβαστές με αποτέλεσμα την εμπλοκή της σε διάφορες νευροψυχιατρικές ανωμαλίες, Σχιζοφρένια, Κατάθλιψη και Φαρμακο-εξάρτηση.

Υποδοχείς CCK

Οι υποδοχείς της CCK είναι G πρωτεΐνες (GPCR):

- CCK_A (ΓΣ) ή CCK₁
- CCK_B (ΚΝΣ) ή CCK₂

Η ταξινόμηση/διάκριση έγινε με βάση την συγγένεια τους με τους ενδογενείς αγωνιστές της CCK και την γαστρίνη με την οποία μοιράζεται την ίδια COOH τελική πεπτιδική (πενταπεπτίδιο) αλληλουχία. Κατά 48% μοιράζονται την ίδια αλληλουχία αμινοξέων.

CCK₁ αγωνιστές/ ανταγωνιστές

CCK₁ αγωνιστές

Βρίσκουν χρήση σαν μέσα πρόκλησης κορεσμού στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

CCK₁ ανταγωνιστές

Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση παγκρεατικών δυσλειτουργιών και του παγκρεατικού καρκίνου.

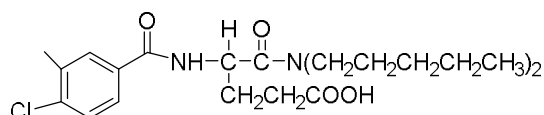
CCK₂ ανταγωνιστές

Αξιοποιούνται για τον Έλεγχο του άγχους, των Γαστρικών εκκρίσεων και για την αντιμετώπιση της ανοτοχής στα φάρμακα.

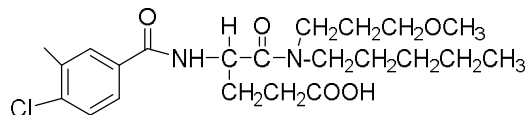
CCK₁ Ανταγωνιστές παράγωγα αμινοξέων

1. παράγωγα του γλουταμινικού οξέος

- Proglumide (αντιμετώπιση των ελκών)
- Benzotript (βενζοϋλο-τρυπτοφάνη)
- Lorglumide
- Loxiglumide



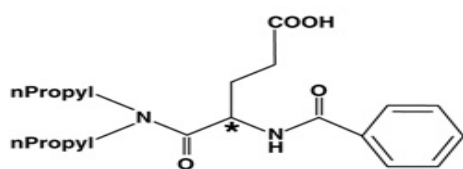
DL-Lorglumide



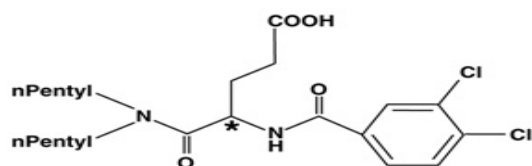
DL-Loxiglumide

Παρατίθεται αριθμός και δομές ανταγωνιστών CCK₁/CCK₂

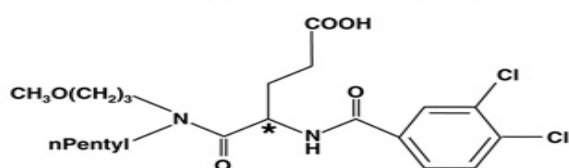
CCK1R Antagonists



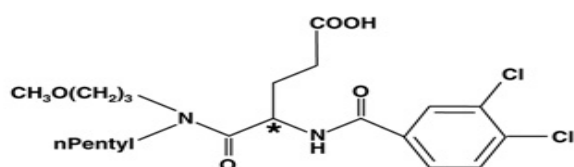
Proglumide
[*(D,L)]



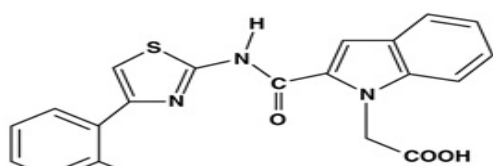
Lorglumide (CR 1409)
[*(D,L)]



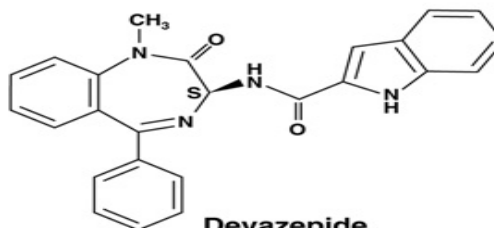
Loxiglumide (CR 1505)
[*(D,L)]



Dexloxiglumide (CR 2017)
[*(D)]

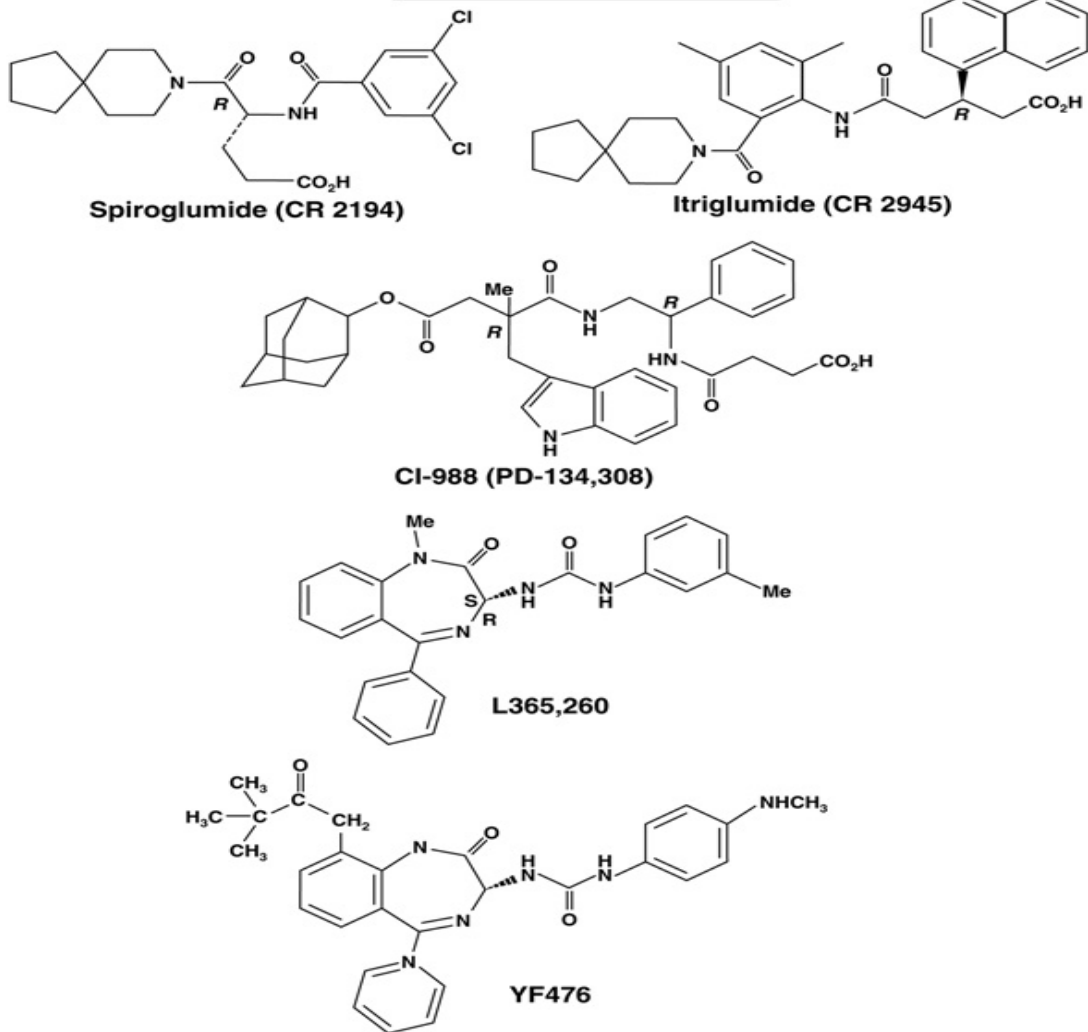


SR-27897
(Lintitript)



Devazepide
(L-364,718 or MK-329)

CCK2R Antagonists

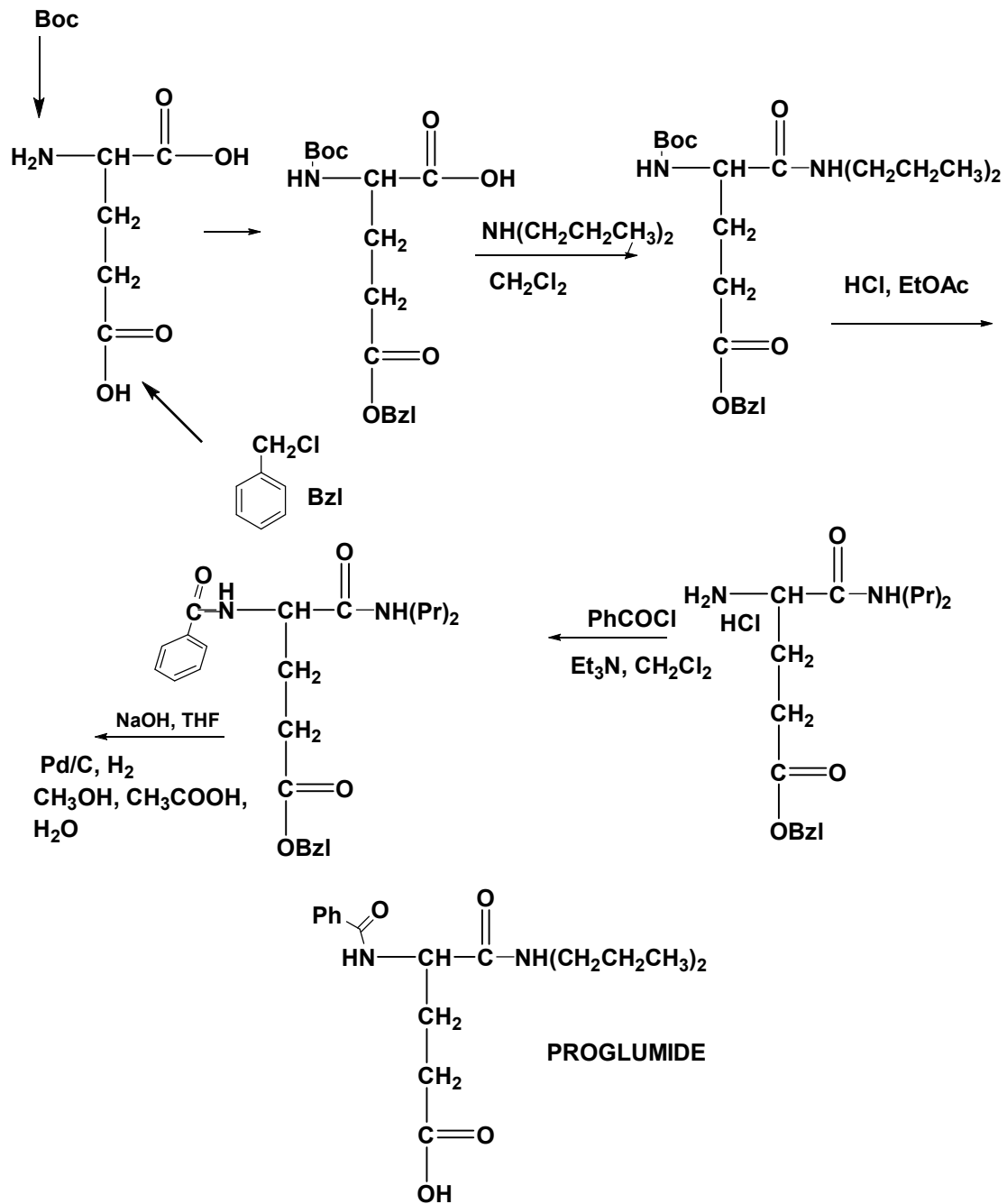


Σύνθεση proglumide

Η μέθοδος που παρατίθεται είναι γενική και μπορεί να εφαρμοσθεί για οποιοδήποτε παράγωγο του γλουταμινικού οξέος.

- Αναστέλλει την κινητικότητα του ΓΣ και τις γαστρικές εκκρίσεις
- Επάγει την αναλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή
- Αγωνιστής για τον δ-οπιοειδή υποδοχέα
- Αναστρέφει την αντοχή στα οπιοειδή
- Ανακουφίζει από τον νευροπαθητικό πόνο

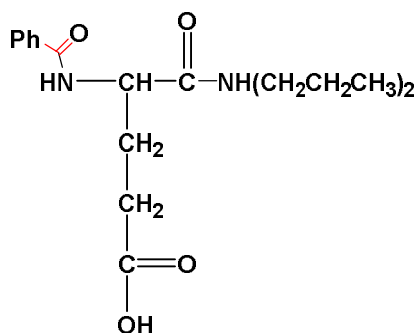
Αποτελεί ρακεμικό μίγμα.



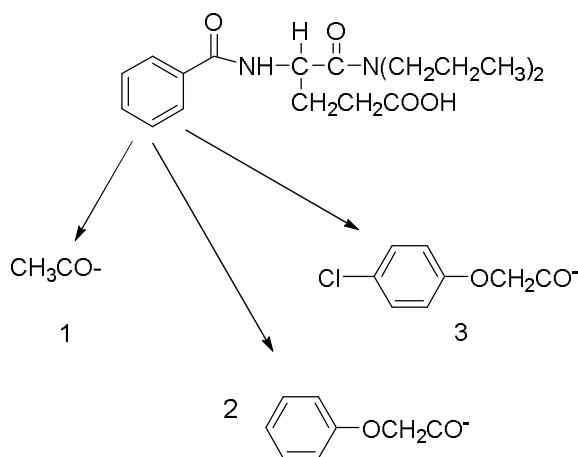
Απαραίτητα δομικά στοιχεία:

Ως απαραίτητες για τη δράση χαρακτηρίζονται η ταυτόχρονη παρουσία των ομάδων:

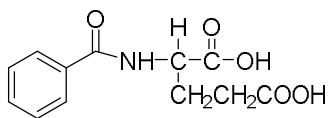
- Βενζοΐλο και διπροπυλο-αμιδικής



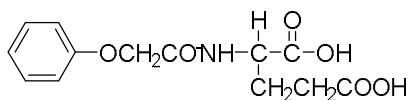
Αλλαγές (αύξηση/μείωση) που παρατηρούνται στην δράση από τις δομικές αλλαγές 1, 2, 3, 4 και 5.



- Η αλλαγή **(1)** (αντικατάσταση του αρωματικού δακτυλίου από την μέθυλο-ομάδα) οδηγεί σε μείωση κατά 40%
- Οι αλλαγές **(2)** & **(3)** οδηγούν σε αύξηση μέχρι 75%
- Η αλλαγή **(4)** οδηγεί σε μείωση της δράσης κατά 13%
- Η αλλαγή **(5)** οδηγεί σε μείωση της δράσης κατά 5%



4



5

Δομικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη δράση

- 3,4-διχλωρο-υποκατάσταση επί της βενζόυλο ομάδας
- Αντικατάσταση της CH₂ από O⁻ (μετατροπή της lorglumide σε loxiglumide)

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ. ΚΑΜΜΙΑ ΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

- Η αλκυλαμιδική ομάδα: **αύξηση του μεγέθους της αλκυλο-ομάδας από προπυλο σε n-πεντυλο με ταυτόχρονη 3,4-διχλωρο-υποκατάσταση αυξάνει την δράση**
- Τα D-εναντιομερή είναι ισχυρότερα

2. Παράγωγα Βενζοδιαζεπινών

CCK₁ ανταγωνιστές για παγκρεατίτιδες και παγκρεατικές διαταραχές

- Devazepide**
- Pranazepide**
- Tarazepide**

3. Παράγωγα ινδολίου

Ανεπιθύμητη ενέργεια η εμφάνιση χολολιθίασης

CCK₂ Ανταγωνιστές

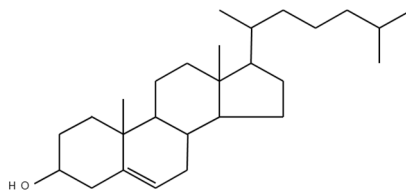
Τροποποίηση της δομής του Iorglumide οδηγεί σε εκλεκτικούς CCK₂ Ανταγωνιστές πχ το spiroglumide. Γενικά βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές

Στατίνες: Αναστολείς της Βιοσύνθεσης της Χοληστερόλης

Το μερίδιο της αγοράς των φαρμάκων, που στοχεύουν στην μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης, είναι το μεγαλύτερο και από τα προτεινόμενα οι στατίνες, δίνουν την μεγαλύτερη κερδοφορία στις φαρμακευτικές εταιρείες. Το 2002 για την ατορβαστατίνη και συμβαστατίνη τα καταγραφέντα κέρδη άγγιξαν τα 7 και 5,3 δις δολάρια αντίστοιχα.

Γνωριμία με την Χοληστερόλη

Η χοληστερόλη είναι ένα λιπαρό στεροειδές που παράγεται κύρια στο ήπαρ των περισσότερων θηλαστικών και του ανθρώπου. Αποτελεί απαραίτητο δομικό στοιχείο για την σύνθεση των ορμονών και αναπόσπαστο συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων.



Είναι ένα λευκό στερεό σε μορφή νιφάδων αδιάλυτο στο νερό αλλά και στο ευρύτερο υδατικό περιβάλλον.

Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης και των ισοπρενοειδών είναι σημαντική αφού αυτές αποτελούν ενώσεις υπεύθυνες για την ρευστότητα και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου.

Οι δύο τύποι μεταφοράς της χοληστερόλης

Η μεταφορά της μέσα στο αίμα επιτυγχάνεται με την βοήθεια των λιποπρωτεϊνών. Υπάρχουν δύο τύποι: οι υψηλής πυκνότητας και οι χαμηλής.

HDL: High-density lipoproteins – (υψηλής πυκνότητας) «μαζεύουν» τα σωματίδια της χοληστερόλης καθώς διασχίζουν τα αιμοφόρα αγγεία και την εναποθέτουν στο ήπαρ όπου με την βοήθεια του P450 θα οξειδωθεί προς χολικά οξέα και με την μορφή αυτή θα απομακρυνθεί από τον οργανισμό.

LDL: Low-density lipoproteins –(χαμηλής πυκνότητας) μεταφέρουν την χοληστερόλη από το ήπαρ στην περιφέρεια. Εναποθέτουν στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων την χοληστερόλη και με την πάροδο του χρόνου «οικοδομείται» μια πλάκα η οποία προοδευτικά θα φράξει τα αγγεία και τις αρτηρίες και θα εμποδίζει την κυκλοφορία του αίματος .

1. Όταν ένα κύτταρο χρειάζεται χοληστερόλη, παράγει LDL-υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη ώστε να συνενωθεί εκεί η LDL και με ενδοκυττάρωση να απελευθερώσει την χοληστερόλη στο κυτταρόπλασμα.

2. LDL υποδοχείς απομακρύνουν τα σωματίδια της LDL cholesterol από το αίμα και τα μεταφέρουν μέσα στο ήπαρ. Για την δουλειά αυτή χρειάζεται ένας μεγάλος αριθμός ενεργών υποδοχέων ώστε και να απομακρύνεται γρήγορα η LDL cholesterol από το αίμα αλλά και να μειώνονται τα επίπεδα της στο αίμα.

Ανεπάρκεια των LDL υποδοχέων σχετίζεται με υψηλά επίπεδα LDL cholesterol στο αίμα.

Διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη μειώνει –εξαφανίζει την δραστικότητα των LDL υποδοχέων!!!!

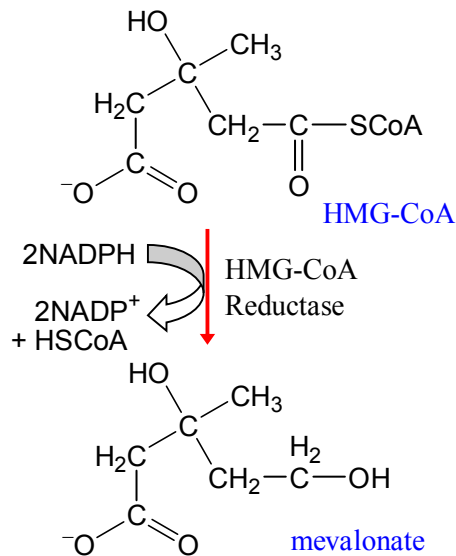
Βιολογικός ρόλος

- Σημαντικό συστατικό των κυττάρων
- Διευκολύνει την πέψη των λιπιδίων
- Προαπαιτούμενο στην ορμονική σύνθεση

Υπερχοληστερολαιμία: Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα οδηγούν σε:

- αθηροσκλήρυνση-αθηρωμάτωση
- μειωμένη τροφοδοσία με οξυγόνο και αίμα στη καρδιά
- καρδιακή προσβολή
- θάνατο

Το μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος



Γιατί η HMGR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) αναγωγάση- αποτελεί βιολογικό στόχο στην αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης?

1. Διότι το υπόστρωμα της είναι υδατοδιαλυτό και εύκολα μεταβολίζεται
2. Ρυθμίζει την ταχύτητα της συνολικής σύνθεσης

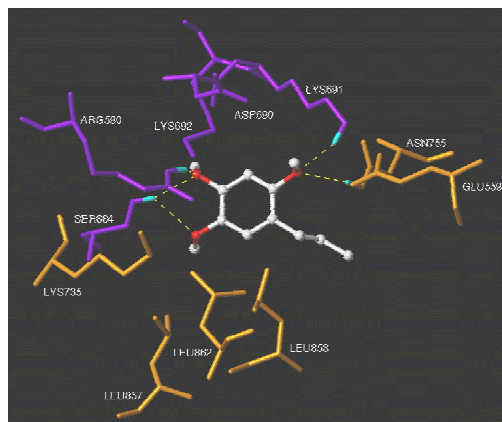
Η δράση του ενζύμου ελαττώνεται αν παραχθεί μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης.

Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους:

- α. ενεργοποιείται μία κινάση που φωσφορυλιώνει και ανενεργοποιεί το ένζυμο,
- β. αναστέλλεται η σύνθεση του.

Το ένζυμο παρουσιάζει τετραμερή δομή, 2 ενεργά κέντρα (καθένα βρίσκεται μεταξύ των δύο μονομερών). Το ένα συνδέεται με το NADPH & το άλλο με το υπόστρωμα HMG-CoA. Είναι πολύ ευκίνητο στην τριτοταγή του δομή. Η αναγωγική διάσπαση γίνεται σε δύο στάδια & απαιτεί δύο H. Σημαντικό ρόλο παίζει μια θετικά φορτισμένη lysine (ενώνεται με το αρνητικά φορτισμένο καρβοξύλιο. Το Co-A συνδέεται στη

στενή λιπόφιλη περιοχή. Το ένζυμο καταλύει την μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό 3R, 5R.



Το 1976 απομονώθηκαν οι ML-236A, ML-236B, ML-236C. Οι ενώσεις αυτές μεταβολίτες του μύκητα (*Penicillium citrinum*) βρέθηκε να μειώνουν την χοληστερόλη του ορού αρουραίων Χωρίς να επηρεάζουν το μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος ή άλλα βιοσυνθετικά μονοπάτια. Έτσι υποστηρίχθηκε ότι η δράση τους πιθανά να εντοπίζεται κάπου μεταξύ του μεβαλονικού και της HMG-CoA αναγωγής.

Στατίνες: συναγωνιστικοί αναστολείς της HMG-CoA-R

Είναι ογκώδεις και «κολλούν» κυριολεκτικά στην ενεργή πλευρά του ενζύμου. Αυτό εμποδίζει την πρόσδεση του ενζύμου με το HMG-CoA, που είναι το υπόστρωμα του. Συνδέονται ισχυρότερα με το ένζυμο γιατί 1) διαθέτουν μία επιπλέον λιπόφιλη περιοχή και 2) είναι περισσότερο ανθεκτικές στη δράση του ενζύμου αφού από αυτές λείπει η

- ML-236B ή compactin(6-dimethylmevinolin ή mevastatin), τοξική
- η lovastatin (mevinolin) συγγενές μεταβολικό προϊόν μυκήτων που απομονώθηκε και από τον μύκητα *Aspergillus terreus*.

Σήμερα αναφέρονται δύο ομάδες στατινών :

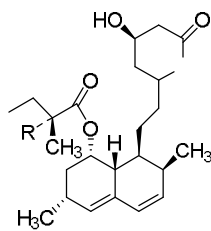
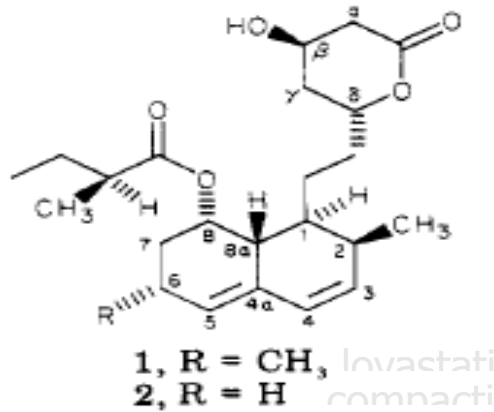
- **Φυσικές στατίνες: Lovastatin(mevacor),**
- **Compactin, Pravastatin (pravachol), Simvastatin (Zocor).**
- **Συνθετικές στατίνες: Atorvastatin (Lipitor), Fluvastatin (Lescol).**

- Φυσικές/ημισυνθετικές στατίνες παράγωγα μεταβολισμού μυκήτων, πολύπλοκα εξαϋδροναφθαλένια που προκύπτουν από την ζύμωση των μυκήτων και χαρακτηρίζονται σαν προφάρμακα. Το κύριο πρόβλημα στην

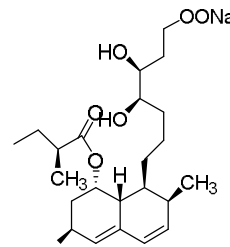
σύνθεση τους αποτελεί ο μεγάλος αριθμός ασυμμέτρων ατόμων άνθρακα. Ο λακτονικός δακτύλιος υδρολύεται από ένζυμα μέσα στο σώμα δίνοντας την πολική κεφαλή (καρβοξύλιο).

- Κοινά δομικά στοιχεία: πολική κεφαλή και λιπόφιλο σώμα –δεκαλίνη.

Ester side-chain



R = H lovastatin (MEVACOR)
R = CH₃, simvastatin (ZOCOR)



pravastatin
(PRAVACOL)

Αρχές για τον σχεδιασμό των στατινών

- Μεγάλη συγγένεια με το ενεργό κέντρο
- Εκλεκτικότητα για πρόσληψη από τα ηπατοκύτταρα
- Παρατεταμένη διάρκεια δράσης.
- Εκλεκτική αναστολή του ενζύμου στο ήπαρ και όχι σε άλλες περιοχές γιατί είναι επιζήμιο για τη λειτουργικότητα των κυττάρων

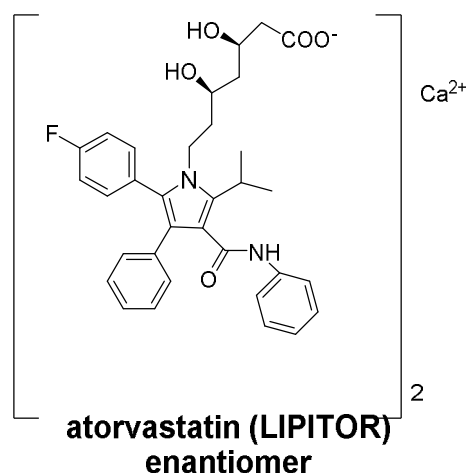
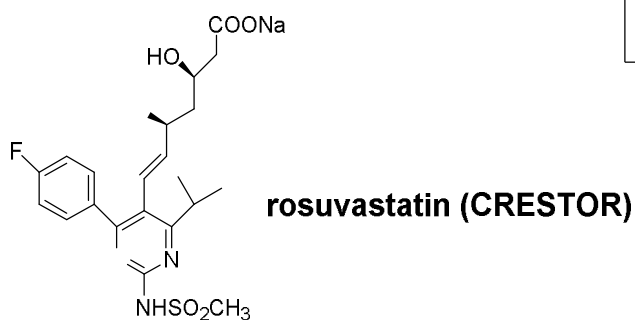
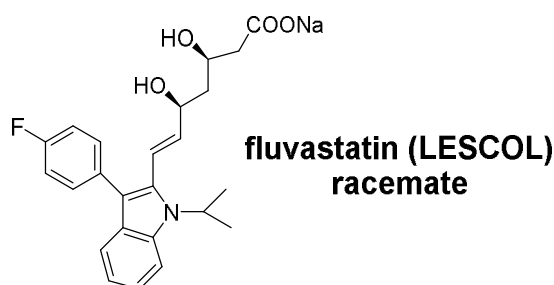
Τύπου I (Lovastatin & simvastatin προφάρμακα)

- Δακτύλιος δεκαλίνης
- Βουτυρυλ- ομάδα

Τύπου II-Συνθετικές στατίνες.

Χαρακτηρίζονται από την απουσία της βουτυρυλο ομάδας και από την αντικατάσταση της από την φθορο-φαινυλο. Όλες οι τύπου II είναι άμεσα ενεργές. Η σύνθεση τους είναι ευκολότερη σύνθεση. Είναι λιγότερο λιπόφιλες. Δεν διαχέονται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Χρειάζονται πρωτεΐνες μεταφοράς που διαθέτουν μόνο τα ηπατικά κύτταρα και όχι τα μυϊκά. Παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες από την αναστολή του ενζύμου σε άλλους ιστούς πχ μυαλγία.

Η Rosuvastatin εξασφαλίζει ισχυρότερη σύνδεση, λόγω των επιπλέον πολικών αλληλεπιδράσεων και είναι λιγότερο λιπόφιλη. παρουσιάζει εκλεκτικότητα στα ηπατικά κύτταρα και ισχυρότερη δράση



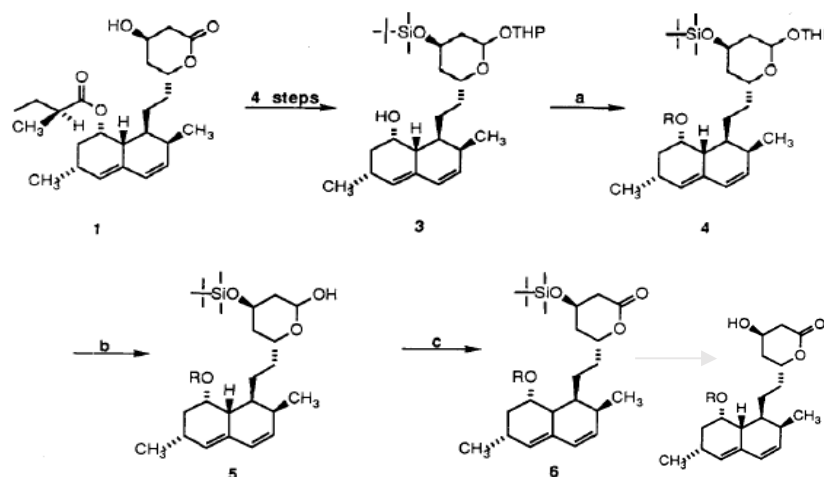
Συνθετικές στατίνες-Μελέτη των δομικών στοιχείων που επηρεάζουν την δράση. Τροποποίηση της Lovastatin

- Επειδή οι στατίνες συμπεριφέρονται σαν συναγωνιστικοί αναστολείς η αύξηση του ποσού του HMG-CoA μειώνει την δραστηριότητα τους.
- Ο σχεδιασμός κατευθύνεται στη σύνθεση αναλόγων lovastatin που παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο αλληλεπίδρασης με το ένζυμο αυξάνοντας την διάρκεια της δέσμευσης του φαρμάκου στην ενεργό περιοχή του ενζύμου.

Δομικές τροποποιήσεις:

- Αιθεροποίηση της πλευρικής αλυσίδας
- Ομόλογοι σειρές από τον λακτονικό δακτύλιο
- Μετατροπή της Iovastatin σε μεβαλονικό ανάλογο (αλλάζοντας την στερεοχημεία στον άνθρακα του λακτονικού δακτυλίου που φέρει το υδροξύλιο)

i. Σύνθεση αιθερικών αναλόγων

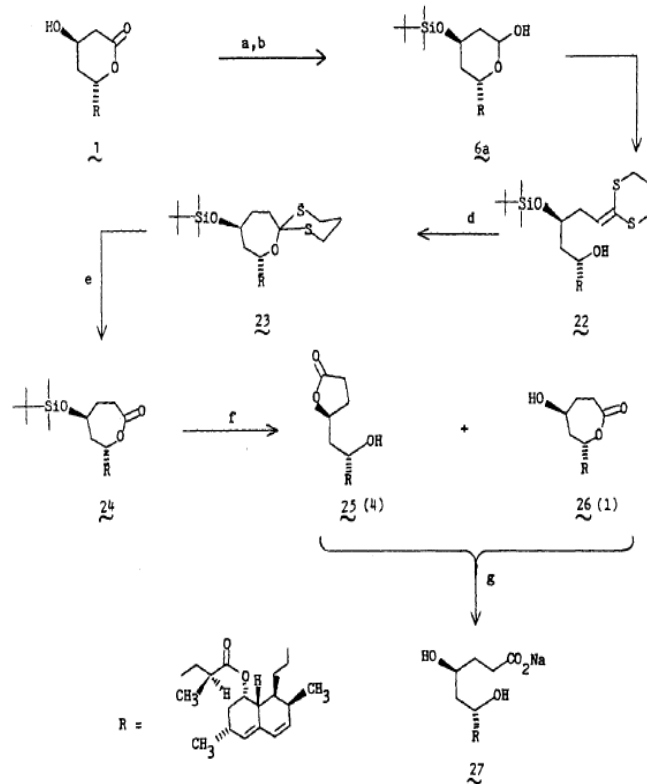


- B**
- a. CH₃
 - b. CH₂=CHCH₂
 - c. CH₂=C(CH₃)CH₂
 - d. PhCH₂
 - e. 4-ClC₆H₄CH₂
 - f. 4-FC₆H₄CH₂

^a (a) NaH, RX, DMF (and THF), (b) TsOH·PY, HOAc, H₂O, (c) Ag₂CO₃/Celite, benzene, Δ or CrO₃·2PY, CH₂Cl₂, (d) *n*-Bu₄NF, THF, HOAc.

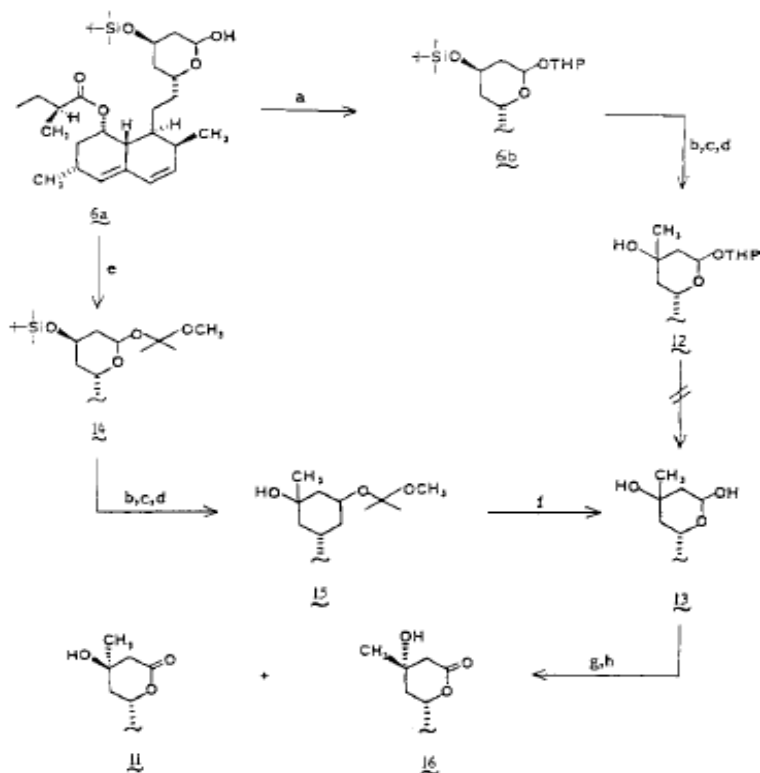
ii. Ομόλογα του λακτονικού δακτυλίου

Σκοπός είναι η ανάπτυξη λακτονικών ομολόγων που να είναι συμβατά με το σύμπλοκο και να έχουν τα ευαίσθητα δομικά στοιχεία της Iovastatin. Όπως και στην περίπτωση των αιθερικών αναλόγων ο άνθρακας με την υδρόξυ ομάδα χρήζει προστασίας.



iii. Μετατροπή της Iovastatin σε μεβαλονικά ανάλογα (βάζοντας μια μεθυλο-ομάδα στον άνθρακα της υδροξυ ομάδας)

- Τόσο ο άνθρακας που φέρει την υδροξυ ομάδα στο HMG-CoA όσο και το μεβαλονικό οξύ έχουν μια μεθυλο ομάδα. Στην Iovastatin το μεθύλιο λείπει
- Κρίθηκε απαραίτητη η διερεύνηση του ρόλου του μεθυλίου αυτού στη δράση.
- 16 & 11 είναι επιμερή: διαστερεομερή που διαφέρουν στην διαμόρφωση ενός μόνον κέντρου



^a Dihydropyran, CH_2Cl_2 , PPTS (catalyst), room temperature, 16 h. ^b $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, THF. ^c $\text{Me}_2\text{SO-TFAA}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C . ^d CH_3Li , $\text{Et}_2\text{O-THF}$, -78°C . ^e $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, CH_2Cl_2 , PPTS (catalyst), 0°C . ^f $\text{THF-HOAc-H}_2\text{O}$ (3:1:1 v/v/v), room temperature, 1 h. ^g Ag_2CO_3 -Celite, benzene, Δ . ^h Separation by liquid chromatography.

SAR συμπεράσματα

1. Τροποποιήσεις του μεβαλονικού και της λακτόνης:

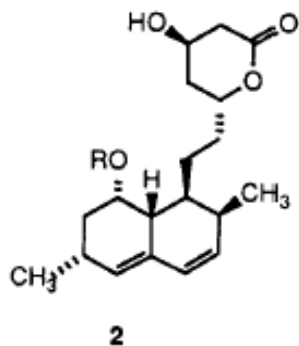
Δεν υπάρχουν βιολογικά αποτελέσματα που να οδηγούν σε συμπεράσματα.

2. Τροποποιήσεις σε αιθερικά ανάλογα

i. Σύγκριση αιθερικών- εστερικών παραγώγων

ii. Compactin χρησιμοποιείται σαν ένωση αναφοράς (100)

Η παρουσία του καρβονυλίου είναι απαραίτητη για την αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA. Η αιθεροποίηση στην πλευρική αλυσίδα δίνει ασθενέστερους αναστολείς από τους αντίστοιχους εστέρες. Ο ρόλος της εστερικής ομάδας δεν έχει διευκρινισθεί.



no.	R	IC ₅₀ , nM	rel potency
→ a	CH ₃	2810	0.2
→ b	CH ₂ =CHCH ₂	370	1.5
→ c	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	360	1.5
→ d	PhCH ₂	27	20
e	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	170	8.5
f	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	4.7	119
→ g	CH ₃ CO	269	2.1
→ h	CH ₂ =CHCH ₂ CO	2.9	187
→ i	PhCH ₂ CO	19	29

Στον παραπάνω πίνακα το R περικλείει και την CO ομάδα, αντιστοιχεί στον εστέρα.
Κρίνοντας από τα αποτελέσματα ισχυρότερες ενώσεις είναι το παράγωγο h και f.

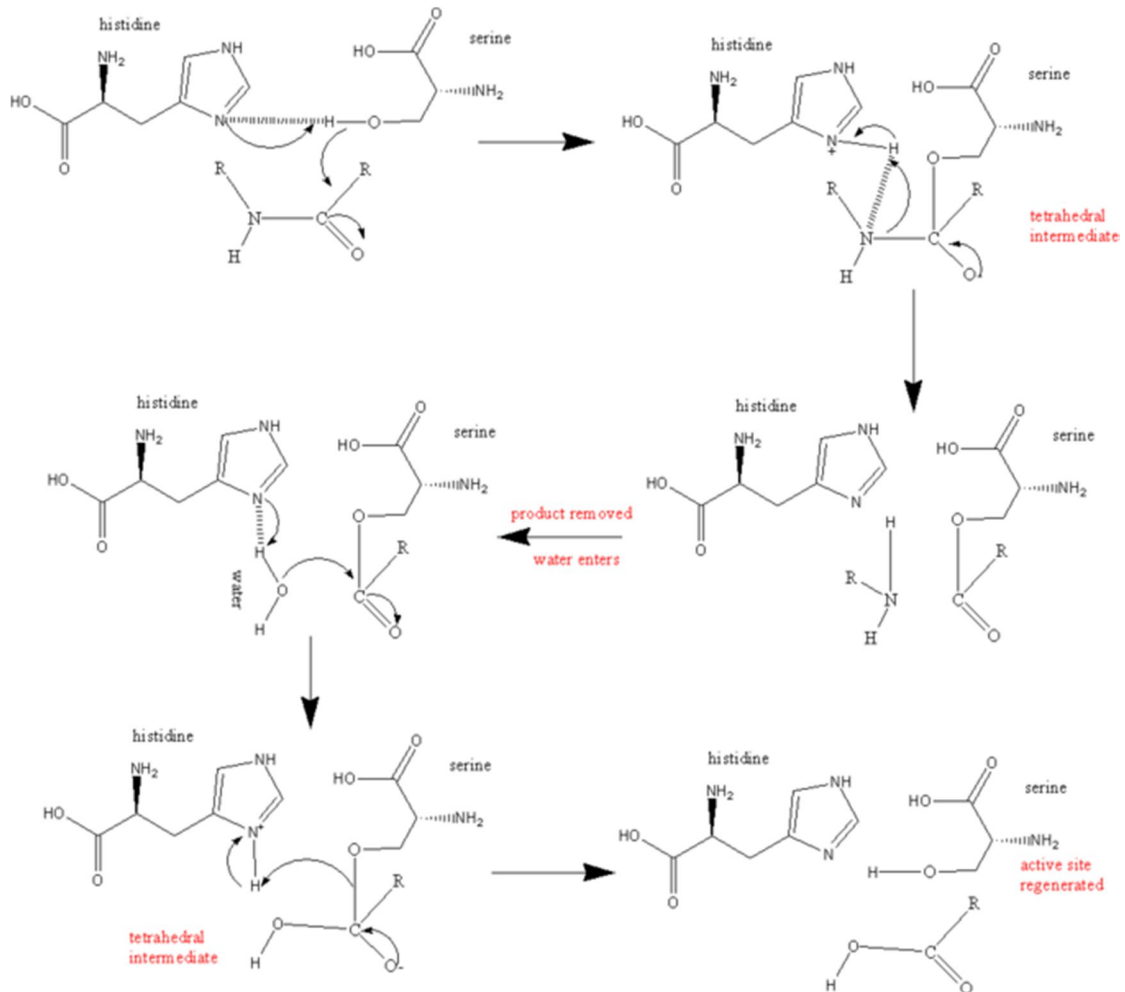
E. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΕΡΙΝΟΠΡΩΤΕΑΣΩΝ-Θρομβίνης

Σερίνοπρωτεάσες

Ως πρωτεάσες ορίζονται τα ένζυμα τα οποία υδρολύουν πρωτεΐνες ή πεπτίδια. Χωρίζονται σε εξωπεπτιδάσες και ενδοπεπτιδάσες. Οι πρώτες υδρολύουν αμινοξέα ένα προς ένα από το τέλος του μορίου, ενώ οι δεύτερες δρουν σε διάφορα σημεία της αλληλουχίας των αμινοξέων του πολυπεπτιδικού υποστρώματος. Τα ένζυμα αυτά συντίθενται συνήθως με τη μορφή ανενεργού ζυμογόνου, γεγονός το οποίο επιτρέπει την προστασία του κυττάρου από κάθε καταστροφικό αποτέλεσμα. Οι πρωτεάσες είναι πραγματικά μια δυνητική απειλή της ακεραιότητας του κυττάρου. Η ενεργοποίηση του ζυμογόνου σε ενεργό ένζυμο είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει μια ομοιοπολική μη αντιστρεπτή τροποποίηση, συνήθως υδρόλυση σε ένα ή περισσότερα σημεία της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα πρόδρομα των πρωτεολυτικών ενζύμων που παράγονται στο πάγκρεας και εκκρίνονται μαζί με το παγκρεατικό υγρό.

Υπάρχουν τέσσερις τύποι πρωτεασών που διακρίνονται με βάση τις χημικές ομάδες που είναι υπεύθυνες για την καταλυτική δράση: οι πρωτεάσες σερίνης, οι μεταλλοπρωτεάσες, οι πρωτεάσες κυστεΐνης και οι πρωτεάσες ασπαραγινικού οξέος. Επίσης υπάρχει ένας αριθμός πρωτεασών που είναι άγνωστος ο καταλυτικός

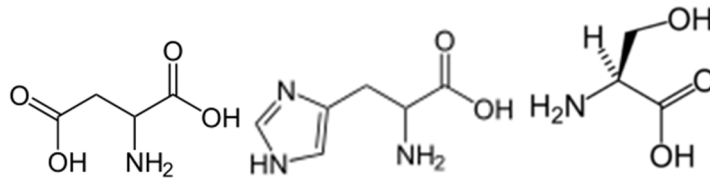
μηχανισμός τους και δεν μπορούν να ταξινομηθούν σε κανένα από τους παραπάνω τύπους πρωτεασών. Οι ser-πρωτεάσες ταξινομούνται ανάλογα με το P1: Lys ή Arg που είναι κατιονικά φορτισμένο. Οι σερινοπρωτεάσες ονομάζονται έτσι για το πυρηνόφιλο κομμάτι Ser (Σερίνης) και την παρουσία της τριάδας Asp-His-Ser που ονομάζεται «φορτισμένη περιοχή (relay)» ή «καταλυτική τριάδα» που υπάρχει στο ενεργό κέντρο και δρουν όπως περιγράφεται παρακάτω:



- α) Η σερίνη και η ιστοιδίνη ενώνονται με δεσμό υδρογόνου. Η ιστοιδίνη έλκει το πρωτόνιο της σερίνης η οποία αποκτά ισχυρά πυρηνόφιλο χαρακτήρα.
- β) Σχηματίζεται ένα σύμπλοκο ενζύμου - υποστρώματος. Η προσβολή γίνεται στον άνθρακα του καρβονυλίου του πεπτιδικού δεσμού. Gly193 & Ser 195 εμπλέκονται στον σχηματισμό της «οπής του οξυανιόντος». Τα αμινοξέα δρουν υποστηρικτικά στο σχηματισμό του ενδιάμεσου, με δεσμούς υδρογόνου
- γ) Γίνεται πυρηνόφιλη υποκατάσταση με σχηματισμό ενός εστερικού δεσμού στη σερίνη και σύγχρονη απελευθέρωση μιας πρωτοταγούς αμίνης η οποία προσλαμβάνει ένα πρωτόνιο από την ιστοιδίνη. Αυτό είναι το στάδιο του σχηματισμού

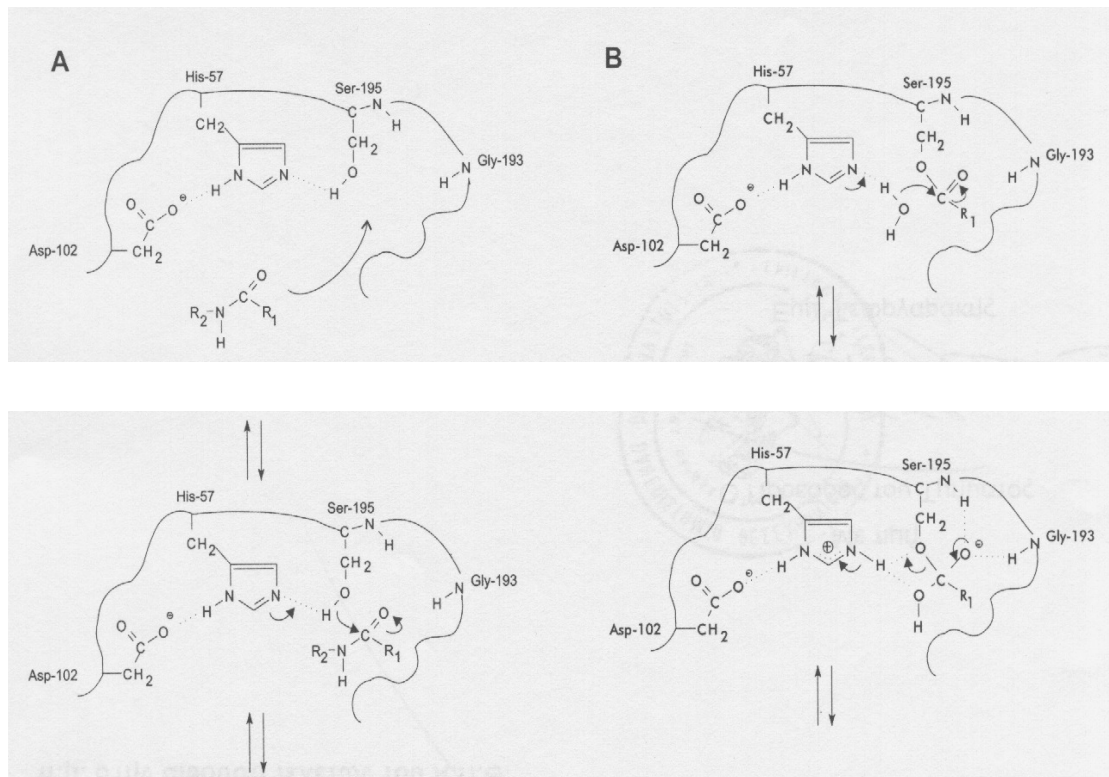
του ακυλο-ενζύμου κατά το οποίο συμβαίνει προσωρινή ομοιοπολική τροποποίηση του ενζύμου.

δ) Η επίδραση ενός μορίου νερού διασπά τον εστερικό δεσμό. Παράλληλα το ένζυμο επιστρέφει στην αρχική του μορφή.



Ασπαρτικό (Asp), Ιστιδίνη (His), σερίνη (Ser)

Οι σερινοπρωτεάσες μπορούν να δράσουν μέσω των αντιδράσεων ακυλίωσης και των αντιδράσεων αποακυλίωσης.

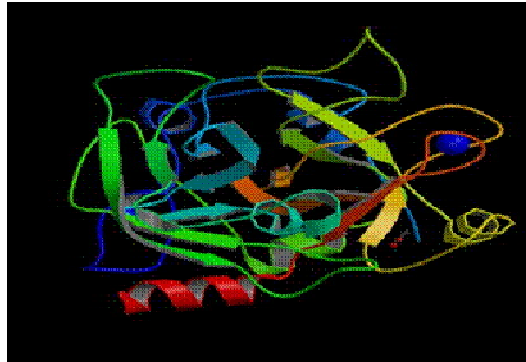


Αντιπρόσωποι οικογένειας Σερινοπρωτεασών

- **Χυμοτρυψίνη.** Τρυψίνη, ένζυμο πήξης του αίματος (θρομβίνη, Παράγοντας Χα), πλασμίνη, παγκρεατική ελαστάση, ενεργοποιητές συμπληρώματος, χυμάση, τρυπτάση, καθεψίνη G, πρωτεάση E, λευκοκυτταρική ελαστάση, *Streptomyces griseus* ενδοπεπτιδάσες A και B, *Staphylococcus* V8 ενδοπεπτιδάση κλπ.
- **Σουμπτιλίσίνη.** Θερμιτάση, πρωτεΐνάση K, *Bacillus* ελαστάση, πρωτεΐνάση B από ζύμη, τριπεπτιδυλ-πεπτιδάση II, *Lactococcus* πρωτεΐνάση κυτταρικού φακέλλου κλπ.
- **Προπυλ-ενδοπεπτιδάση**

- Σύμπλεγμα πολυκυτταρικής πρωτεΐνωσης (Πρωτεόσωμα)
- E. coli πρωτεάση IV, E.coli πρωτεάση VII
- Ενδοπεπτιδάση Ti, Ενδοπεπτιδάση La

Θρομβίνη

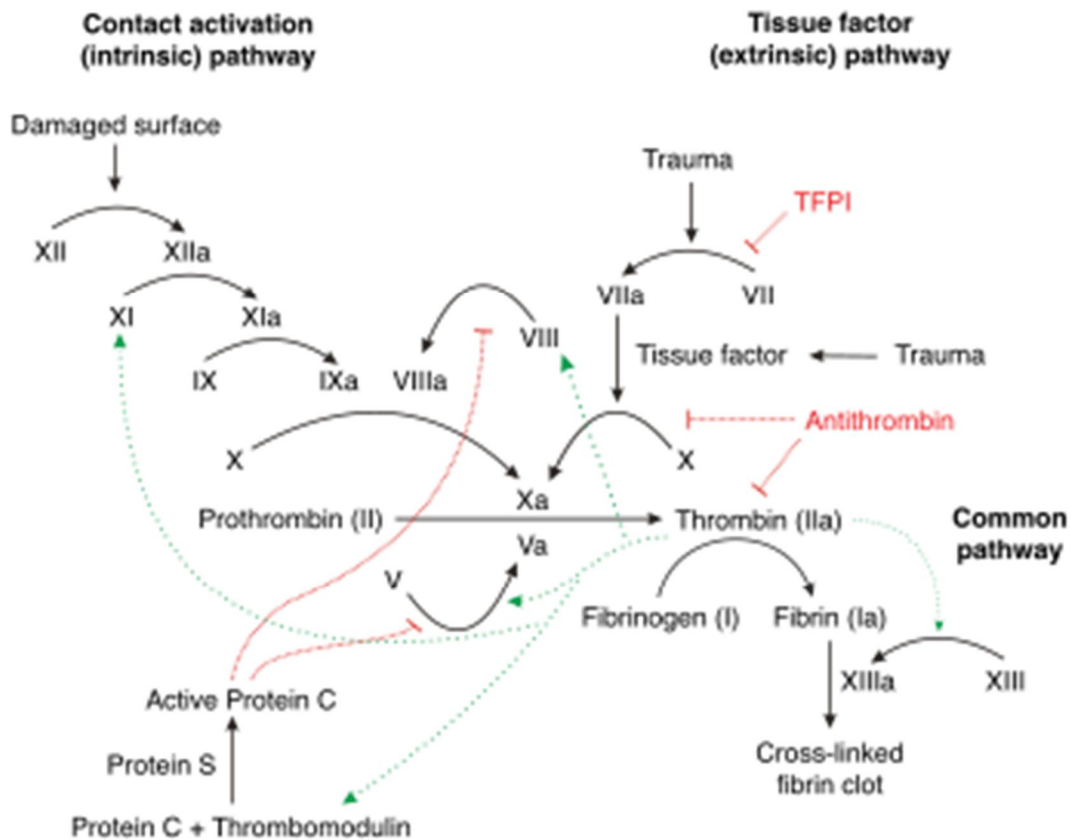


Η θρομβίνη είναι μια σερινοπρωτεάση της οικογένειας της τρυψίνης το οποίο δρα πρωτεολυτικά. Είναι το ένζυμο-κλειδί που εμπλέκεται στη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου. Μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, αλλά συμμετέχει και σε μια άλλη σειρά φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διαδικασιών, όπως στην πήξη του αίματος, στη φλεγμονή, στις διαδικασίες επιδιόρθωσης ιστών, στην αθηρογένεση, στην καρκινογένεση και την ασθένεια του Alzheimer.

Ο σημαντικός ρόλος της θρομβίνης την κάνει ένα πολύ ελκυστικό στόχο στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ανάπτυξη της εκλεκτικότητας, των δραστικών από το στόμα, χαμηλού Μοριακού Βάρους αναστολέων της θρομβίνης έχει γίνει τελευταία αντικείμενο έρευνας για την ανάπτυξη αντιπηκτικών ενώσεων.

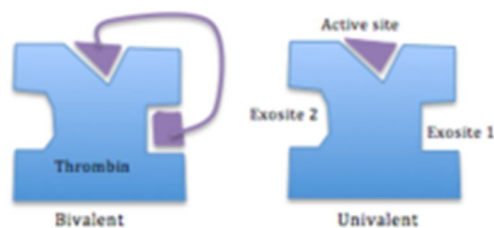
Διαδικασία του μηχανισμού της πήξης

- Μετατροπή της Προθρομβίνης σε θρομβίνη
- Η Μετατροπή του Ινωδογόνου σε Ινώδες
- Σχηματισμός του θρόμβου
- Επίδραση της θρομβίνης στο ινωδογόνο για το σχηματισμό ινώδους
- Επέκταση του φαινομένου του σχηματισμού θρόμβου
- 2) Δύο εξωτερικές περιοχές πρόσδεσης (exosites)

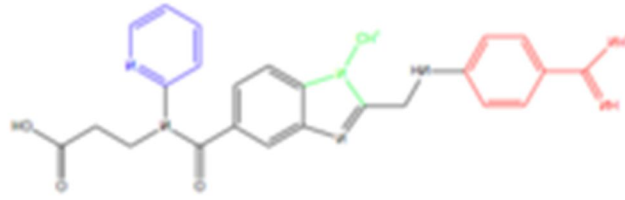


Η θρομβίνη παρουσιάζει 3 περιοχές σύνδεσης στις οποίες προσδένονται οι αναστολείς.

- 1) **Μια στενή περιοχή** (2 β-barrel υπομονάδες) στην οποία προσδένονται τα πεπτιδικά υποστρώματα, η περιοχή της καταλυτικής τριάδας για την οποία υπάρχουν στεreoχημικές απαιτήσεις
- 2) **Δύο εξωτερικές περιοχές** πρόσδεσης (exosites)



Exosite 1 ενώνεται με το ινώδες-αποτελεί το ανιονικό κέντρο, **Exosite 2** ενώνεται με ηπαρίνη



S1 κόκκινο L, S2 πράσινο L, S4 μπλε L

Σημεία πρόσδεσης του αναστολέα με τις S1, S2 & S4 περιοχές (rockets)

- S1 –υδρόφοβη περιέχει ασπαρτικό οξύ και αναγνωρίζει το βασικό άκρο
- S2 έχει βρόγχο (τρυπτοφάνη) που φράζει την λιπόφιλη περιοχή- αναγνωρίζει υδρόφοβες αλειφατικές μεγάλες αλυσίδες
- S3 επίπεδη
- S4 λιπόφιλη περιοχή

Οι «πλευρές» (αμινοξέα) που αναγνωρίζουν το υπόστρωμα είναι οι υποπεριοχές πρόσδεσης που βρίσκονται αριστερά και δεξιά του δεσμού που διασπάται:

S1-Sn (ένζυμο N-τελικό) P1-Pn (υπόστρωμα N-τελικό)

S1'- Sn' (ένζυμο C-τελικό) P1'-Pn' (υπόστρωμα C-τελικό)

Η θρομβίνη δηλαδή υδρολύει πεπτιδικούς δεσμούς στους οποίους η CO προέρχεται από τα αμινοξέα Lys ή Arg που είναι κατιονικά φορτισμένα.

Συσχετίσεις της δομής με την δράση

- Το καταλυτικό κέντρο βρίσκεται στο βάθος της λιπόφιλης σχισμής και οι λιπόφιλες αλληλεπιδράσεις με τα τοιχώματα καθυστερούν την προσέγγιση στο κατιονικό κέντρο
- Κρυσταλλογραφική μελέτη έδειξε την παρουσία δυο λιπόφιλων περιοχών στον βρόγχο Tyr-Pr-Trp (μοναδικού για την θρομβίνη) με τις οποίες συνδέονται οι αντίστοιχες λιπόφιλες ομάδες των αναστολέων.
- Στην υδρόφοβη περιοχή (σχισμή) του καταλυτικού κέντρου ο αναστολέας συνδέεται υδρόφοβα μέσω της βασικής ομάδας (πιπεριδιδίου- ή πιπεριζιδίου) και υδρόφοβα μέσω των αρυλο-ομάδων.
- Η βασική αλυσίδα του αμινοξέος προσανατολίζεται στο άνοιγμα που σχηματίζει το οξυανιόν ώστε να συζευχθεί με την καρβονυλική ομάδα
- Οι υποκαταστάτες του αρυλίου δεν αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια του ενζύμου

Φυσικής προέλευσης αναστολείς της θρομβίνης

Είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς των σερινοπρωτεασών.

- κυκλικά πεπτιδία που απομονώθηκαν από το θαλάσσιο σφουγγάρι *Theonella swinhoei*
- Τριαμπίνη (Triabin), είναι μια μικρή πρωτεΐνη, αποτελούμενη από 142 αμινοξέα, που απομονώθηκε από το *Triatoma*
- Bothrojaracin, από το δηλητήριο του *Bothrops jararaca*
- το Rhodniim, από το θανατηφόρο ζώφιο *Rhodnius prolixus*

Πεπτιδικοί αναστολείς

Στην ομάδα αυτή των ενώσεων ανήκουν πολλές ενώσεις με ξεχωριστό ενδιαφέρον στην αναστολή των σερινοπρωτεασών και ιδιαίτερα της θρομβίνης, όπως είναι η Hirudin και το Hirulog.

Direct thrombin Inhibitors

Οι αναστολείς της θρομβίνης DTIs: η ανάπτυξη τους στόχευσε στην αντικατάσταση της ηπαρίνης & βαρβαρίνης λόγω των ανεπιθυμητών ενεργειών τους.

- Ανενεργοποιούν τόσο την ελεύθερη θρομβίνη όσο και την συζευγμένη με το ινώδες
- Χρησιμοποιούνται για να προστατεύσουν από την αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση
- Ιδιαίτερα από την εν βάθει φλεβική θρόμβωση και τα εμφράγματα

Μηχανισμός δράσης των απευθείας δρώντων αναστολέων DTIs

Διδύναμοι:

- Δεσμεύουν ταυτόχρονα το ενεργό κέντρο και την exosite 1
- είναι συναγωνιστικοί του ινώδους

Μονοδύναμοι:

- Δεσμεύουν μόνο το ενεργό κέντρο
- Μπορούν να αναστέλλουν τόσο την ελεύθερη όσο και την συζευγμένη με το ινώδες θρομβίνη

Πεπτιδικοί αναστολείς-Διδύναμοι

Σήμερα αποτελούν προϊόντα βιοτεχνολογίας (ανασυνδυασμένης yeast) και χορηγούνται παρεντερικά.

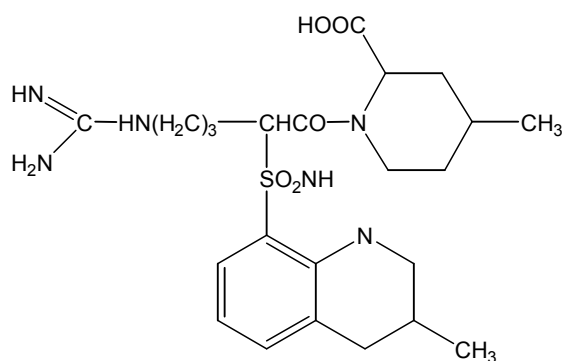
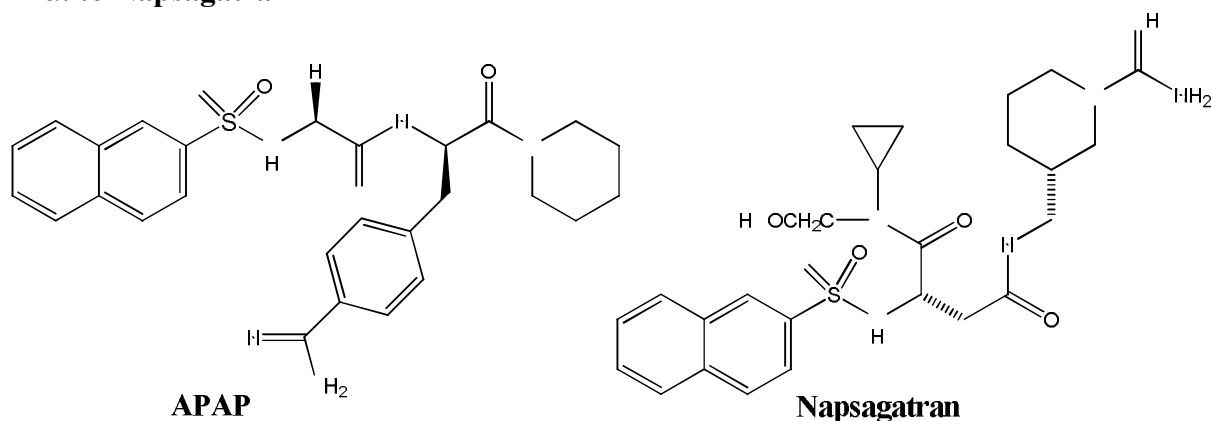
- Lepirudin
- desirudin

Συνθετικοί Αναστολείς Μονοδύναμοι

Μη ομοιοπολικοί Αναστολείς

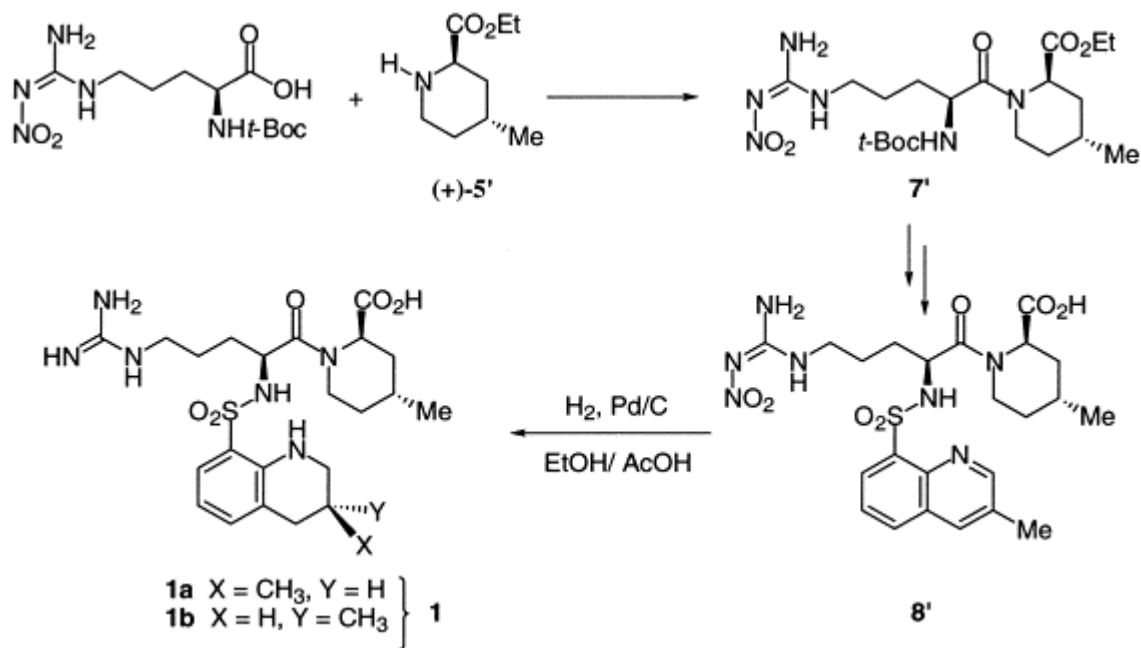
Αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό νέων ενώσεων. Αυτοί οι αναστολείς έχουν δείξει μικρή βιοδιαθεσιμότητα κατά την per os χορήγηση και μικρή ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα.

Για τη δράση τους προτείνεται η ενδιάμεση «μεταβατική μορφή», όταν το υπόστρωμα με το πεπτιδο-αμιδικό καρβονύλιο παίρνει την τετραεδρική διαμόρφωση. Αυτό υποτίθεται ότι επιτυγχάνεται όταν το ενεργό υδροξυ-άκρο από τη Ser-195 της θρομβίνης ενώνεται με το καρβονύλιο από το διασπώμενο δεσμό. Μία από τις πρώτες ενώσεις της οικογένειας είναι το **Argatroban** που είναι συνθετικό ανάλογο της αργινίνης και είναι συναγωνιστικός αναστολέας της θρομβίνης, το **NAPAP** και το **Napsagatran**.



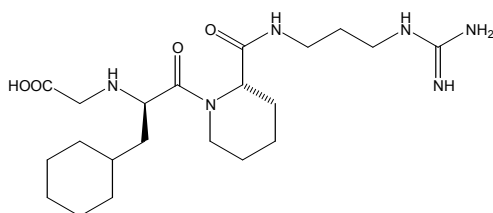
Argatroban

Σύνθεση του Argatroban

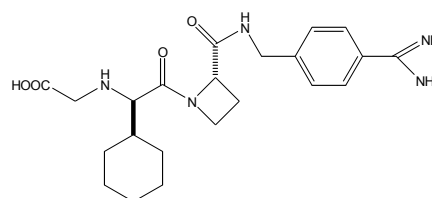


Τριπεπτιδική μη ομοιοπολική αναστολέας

Οι ενώσεις αυτής της κατηγορίας αποτελούνται από τρία μέρη που συνδέονται στις ενεργές θέσεις S1-S3 του ενζύμου. Συνήθως περιλαμβάνουν μια βασική αμινική ομάδα στη θέση P1, που ενώνεται στο Asp189 στη συγκεκριμένη θέση και δεν αντιδρά δίνοντας ομοιοπολικό δεσμό με το ενεργό κομμάτι της ομάδας της σερίνης. Παράδειγμα από αυτή την κατηγορία είναι το **Inogatran**. Εμφάνισε υψηλή βιοδιαθεσιμότητα στη χορήγηση per os στους άνδρες αλλά κυρίως στις γυναίκες. Στο συγκεκριμένο μόριο έγιναν κάποιες δομικές διαφοροποιήσεις στις θέσεις P1-P3 με αποτέλεσμα να προκύψει η με καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και δραστικότερη per os **Melagatran**.



Inogatran



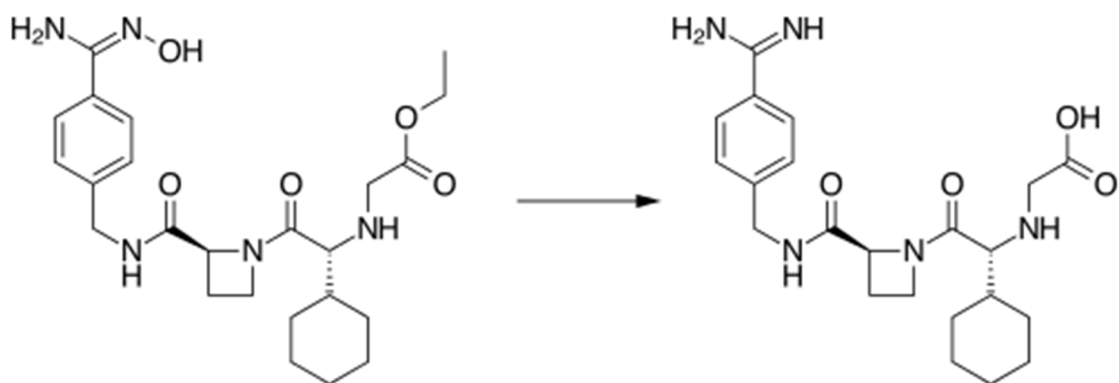
Melagatran

Αναστολείς «ενεργού περιοχής»

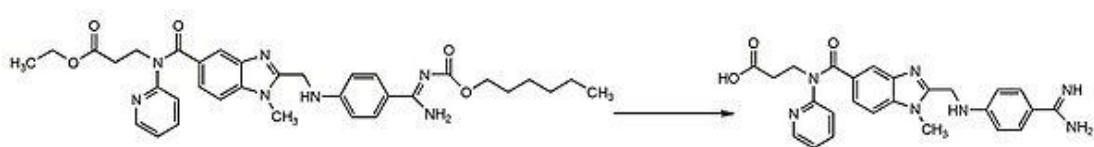
Δρουν είτε με τη «μέθοδο σύνδεσης με το υπόστρωμα» είτε με τη «μέθοδο της σύνδεσης δύο διαφορετικών αναστολέων» με σκοπό να επιτευχθεί ακριβής, συναγωνιστική και αναστρέψιμη αναστολή της θρομβίνης.

Προφάρμακα

- **Ximelegatran, AstraZeneca- melagatran**



- **Dabigatran etexilate, Boehringer προφάρμακο**



Αποτελεί την μόνη εναλλακτική έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

Αντιστρεπτοί αναστολείς της μεταβατικής κατάστασης

- Χαρακτηρίζονται από ενώσεις που αντιδρούν ομοιοπολικά με το ενεργό κέντρο της Ser-195.
- Αυτοί οι αναστολείς επιδεικνύουν χαμηλή εκλεκτικότητα
- Συνδέονται με αντιστρεπτό τρόπο