

## Κεφάλαιο 2

### Το φάρμακο και η πορεία του προς την Ιθάκη



Ψάξε, προχώρα μπροστά, μη δειλιάσης ποτέ σου. Πάντα κάτι καινούργιο θα βγει για καλό του ανθρώπου. Ψάξε το χώμα που σκεπάζει και κρύβει. Ας μην έχεις κασμάδες και φτυάρι. Με τα χέρια, την πέννα. Το νου!  
Βαγγέλη Παναγιώτη Λιάπη (Τόμος Ι «Ελευσίνα, Αρχαία Εποχή», 1975 (Εκδόσεις Παπανικολάου)

## Σύνοψη

Το φάρμακο είναι ο εν ασθενεία ευεργέτης. Περιέχει τα απαραίτητα δομικά χαρακτηριστικά ώστε να κρούσει επιτυχώς τον στόχο και να προάγει τη βιολογική του δράση. Κατά την πορεία του προς τον στόχο συναντά διάφορες δυσκολίες τις οποίες οι επιστήμονες ξεπερνούν με δομικές τροποποιήσεις των χημικών δομών του ή με τον εγκλωβισμό του σε μόρια μεταφορείς. Η γνώση του μοριακού μηχανισμού δράσης του φαρμάκου οδηγεί στην εφαρμογή ορθολογικού σχεδιασμού ο οποίος ξεκινά με τη χρήση *in silico* μεθοδολογιών.

## Προαπαιτούμενη γνώση

Δεν υπάρχει προαπαιτούμενη γνώση.

### 2.1 Ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων

Πρώτος ο Δημόκριτος μίλησε για τα μικρότερα άτομα που απαρτίζουν τον υλικό κόσμο τα οποία ονόμασε άτομα. Σήμερα, τα πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν την ύπαρξη του ατόμου το οποίο αποτελείται από ένα πυρήνα θετικά φορτισμένο και τα ηλεκτρόνια τα οποία το περιβάλλουν. Τα άτομα ενωμένα με καθορισμένες αναλογίες δημιουργούν τα μόρια και τις χημικές ενώσεις.

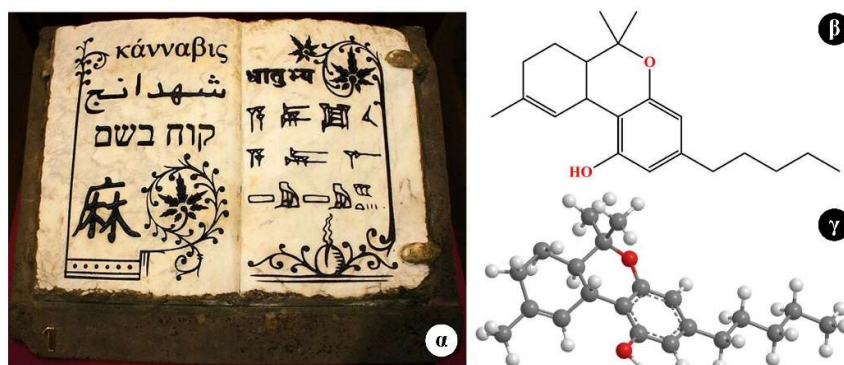


«Democritus»  
Delhomme Léon-Alexandre  
(1841-1895)

Οι ενώσεις που περιέχουν το άτομο του άνθρακα καλούνται οργανικές γιατί ευρίσκονται σε έμβια συστήματα. Άλλα άτομα που περιέχουν οι οργανικές ενώσεις είναι κύρια το άζωτο, οξυγόνο και ο φώσφορος. Ο άνθρακας, συγκριτικά με άλλα χημικά στοιχεία, έχει μικρότερη αφθονία στη φύση. Παρ' όλα αυτά, κατορθώνει να σχηματίζει την πολυπληθέστερη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Κι αυτό γιατί όλοι οι οργανισμοί από τους απλούστερους μέχρι τους πολυπλοκότερους χρησιμοποιούν τον άνθρακα στο βιοχημικό τους εργαστήριο.

Οι προκαρυωτικοί οργανισμοί (βακτήρια) καθώς και οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί (μύκητες, πρωτόζωα, φυτά και ζώα), είτε διαβιούν σε χερσαίο είτε σε υδάτινο οικοσύστημα, δεν μπορούν να ζήσουν χωρίς τον άνθρακα. Τα μικρά και μεγάλα μόρια που περιέχουν αλυσίδες άνθρακα και είναι σημαντικά στις βιολογικές λειτουργίες ονομάζονται βιομόρια. Τέτοια είναι τα λίπη, τα σάκχαρα, οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Τα βιομόρια που συμμετέχουν στη διαίωιση των έμβιων όντων καθώς και οι αντιδράσεις που διεξάγονται για τη διατήρηση και εξέλιξη τους, χρησιμοποιούν το χημικό αυτό στοιχείο. Η βιολογική μας ζωή συνυφαίνεται με τις βιοχημικές αντιδράσεις και γενικά βιοχημικές λειτουργίες που διέπουν τον οργανισμό μας. Κι όταν οι λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος λειτουργούν ομαλά ο άνθρωπος συντηρείται με τη διατροφή του. Αν όμως η λειτουργική

ομαλότητα (ομοιόσταση) διαταραχθεί, ο άνθρωπος ασθενεί και χρήζει θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί με ειδική διαίτα η οποία συνήθως ξεφεύγει τις διατροφικές του συνήθειες ή με χρήση φαρμακευτικής αγωγής η οποία γίνεται με τη βοήθεια ιατρού ώστε ο οργανισμός να επανέλθει στην φυσιολογική του κατάσταση. Τι είναι το φάρμακο και ποιοι εμπλέκονται στη δημιουργία του; Είναι δύο καίρια ερωτήματα τα οποία θα μας απασχολήσουν στο κεφάλαιο αυτό. Μια γενική θεώρηση της λέξης φάρμακο παραπέμπει σε κάθε ουσία που έχει θεραπευτικές ιδιότητες. Η κάνναβη για παράδειγμα, η οποία χρησιμοποιείται από το 2727 π.Χ. ως θεραπευτικό μέσο για τη δυσπεψία ενώ αργότερα χρησιμοποιήθηκε και ως αναλγητικό, είναι μία από τις πολλές ουσίες που θα μπορούσε να αποσπάσει τον χαρακτηρισμό του φαρμάκου (Εικόνα 2.1). Μαζί με αυτήν, πολλές –φυσικής προέλευσης– ουσίες έκαναν αισθητή την παρουσία τους ως θεραπευτικές ενώσεις σε όλες τις περιόδους της ιστορίας. Βότανα και σπάνια φυτά, καρποί και φύλλα ήταν ικανά με απλή επεξεργασία να απαλύνουν τον πόνο σε διάφορες ασθένειες και σπανιότερα να θεραπεύσουν. Με την πρόοδο της τεχνολογίας και την ανάπτυξη της βιομηχανίας, έγινε εφικτή η απομόνωση των συστατικών που ήταν ικανά να προκαλέσουν αναλγησία ή και να θεραπεύσουν. Ταυτόχρονα κατανοήθηκε και η εμπορική αξιοποίηση φαρμακευτικών σκευασμάτων με αποτέλεσμα τη δημιουργία των πρώτων φαρμακοβιομηχανιών.



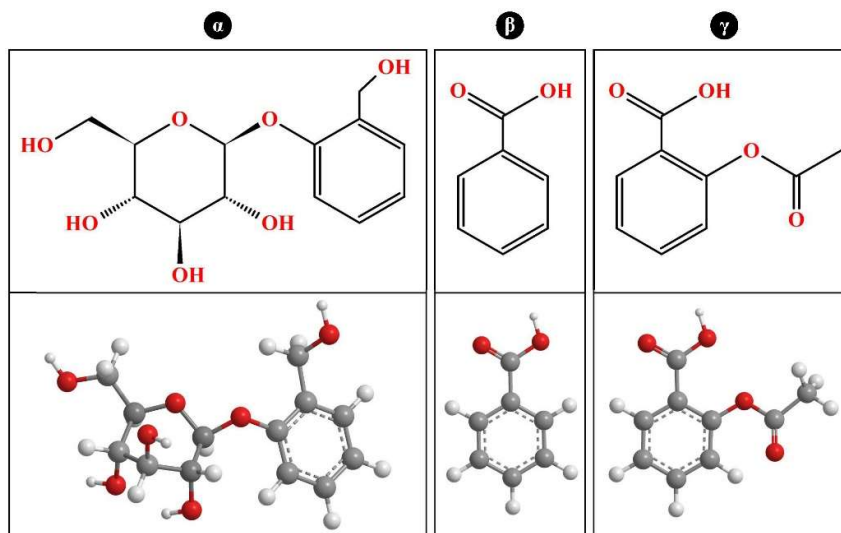
**Σχήμα 2.1** (α) η λέξη κάνναβη γραμμένη σε διάφορες γλώσσες. Η φωτογραφία έχει ληφθεί από το μουσείο μαριχουάνας που βρίσκεται στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας. (β,γ) διδιάστατη και τριδιάστατη αντίστοιχα δομή του κύριου συστατικού της μαριχουάνας, η Δ<sup>9</sup>-τετραυδροκανναβινόλη.

Περίπου 5000 χρόνια αργότερα από την πρώτη χρήση της κάνναβης, οι επιστήμονες είναι σε θέση να ορίσουν ακριβέστερα το φάρμακο, ως την ουσία η οποία επεμβαίνει στις βιολογικές δυσλειτουργίες του οργανισμού για να τις επαναφέρει στη φυσιολογική του κατάσταση (ή τροποποιεί τις φυσιολογικές λειτουργίες). Η ουσία αυτή μπορεί να προέρχεται είτε από απομόνωσή της από φυσικά προϊόντα είτε και από σύνθεσή της εξ ολοκλήρου σε χημικά εργαστήρια ή ακόμη να είναι ένα ημισυνθετικό προϊόν (τροποποιημένο φυσικό προϊόν). Είναι φανερό ότι η επέμβαση του ανθρώπου στις βιολογικές λειτουργίες προϋποθέτει την κατανόησή τους. Είναι αδύνατο ένας μηχανικός να προβεί σε επισκευή μιας μηχανής αν πρώτα δεν εντοπίσει τη βλάβη της. Το ξεκίνημα μιας νόσου μπορεί να εντοπίζεται στην υπερπαραγωγή ή υποπαραγωγή μιας ουσίας μέσα στο κύτταρο. Το φάρμακο αφού κατευθυνθεί εκεί όπου υπάρχει βλάβη, βοηθά στην επιδιόρθωσή της.

## 2.2 Ανακάλυψη φαρμάκου

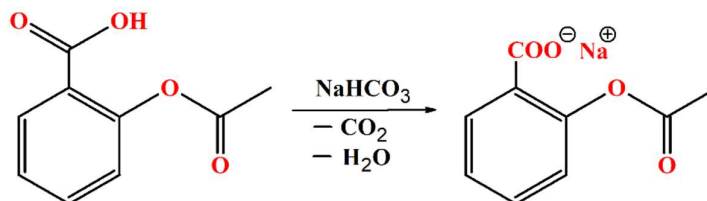
Η ανακάλυψη ενός φαρμάκου μπορεί να επιτευχθεί με σχεδιασμό και σύνθεση (συστηματικός ή ορθολογικός τρόπος) ή μη συστηματικό (εμπειρικό) τρόπο. Ας αναφέρουμε το παράδειγμα της ασπιρίνης η οποία προήλθε από το φυτικό βασίλειο και ας εξετάσουμε ακριβώς πώς το φάρμακο αυτό αναπτύχθηκε μέσα από ένα εμπειρικό τρόπο ανακάλυψης. Η ασπιρίνη είναι ένα από τα πιο πετυχημένα φάρμακα που έχουν συντεθεί. Η δράση της είναι κυρίως αναλγητική, δηλαδή ανακουφίζει από τον

πόνο. Ο πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης, κατανόησε τη σημασία του αφεινήματος (εκχυλίσματος) φύλλων ιτιάς και τη συνιστούσε κυρίως για τους πόνους της γέννας. Τον 19ο αιώνα, ο Ιταλός χημικός Rafaele Piria συνέθεσε στη Σορβόνη το σαλικυλικό οξύ, μετά από υδρόλυση και οξείδωση της ουσίας σαλικίνης (salicin) η οποία είχε απομονωθεί από την ιτιά (Σχήμα 2.2). Το 1897 οι χημικοί Hofmann και Dreser, οι οποίοι εργάζονταν στην εταιρία Bayer της Γερμανίας, συνέθεσαν την ασπιρίνη, η οποία ήταν επίσης αναλγητικό φάρμακο που παρουσίαζε λιγότερες παρενέργειες (Σχήμα 2.2). Βρέθηκε ότι η ένωση αυτή μπορούσε να απομονωθεί και από φυλλοβόλους θάμνους που ανήκαν στο είδος σπιρέα η πετέα (*Spiraea ulmaria*). Εδώ εντοπίζεται και η ρίζα του ονόματος της ασπιρίνης (α-σπιρέα). Το αρκτικό α- προέρχεται από το ακετύλιο που περιέχει η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ-ASA).



**Σχήμα 2.2** Η χημική δομή (άνω: διδιάστατη, κάτω: τριδιάστατη) της σαλικίνης (α), του σαλικυλικού οξέος (β) και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (γ), όπου τα άτομα παριστάνονται με σφαίρες (balls) και οι δεσμοί με ράβδους (sticks)

Το 1899 άρχισαν οι πωλήσεις της ασπιρίνης από την εταιρία Bayer. Το 1915 κατασκευάστηκαν για πρώτη φορά τα «δισκία» ασπιρίνης, που περιείχαν περίπου 300 mg δραστικό συστατικό και άλλες μη δραστικές βιολογικές ουσίες, οι οποίες διευκολύνουν τη διάθεση του φαρμάκου υπό μορφή δισκίου, τα λεγόμενα έκδοχα. Παράδειγμα ενός εκδόχου είναι το όξινο ανθρακικό νάτριο, με το οποίο αντιδρά η ασπιρίνη, επειδή περιέχει στο μόριό της μια καρβοξυλομάδα. Έτσι, σχηματίζεται το αντίστοιχο καρβοξυλικό άλας, το οποίο είναι διαλυτό στο νερό και η αναλγητική δράση του είναι ταχύτερη (Σχήμα 2.3).



**Σχήμα 2.3** Χημική εξίσωση της αντίδρασης της ασπιρίνης με όξινο ανθρακικό νάτριο ( $\text{NaHCO}_3$ ), ένα έκδοχο του δισκίου.

Η ιστορία της ανακάλυψης της ασπιρίνης θεωρείται από τις πιο επιτυχημένες στην Ιατρική. Η φύση κρύβει βότανα και θεραπευτικές ουσίες, που ο συνετός άνθρωπος δεν πρέπει να τα αποστρέφεται (Σοφία Σειράχ 34:4 – Ένθετο 2.1). Αποδεικνύεται επίσης, ότι ο άνθρωπος συμμετέχει ενεργά στην καταπράνιση του πόνου, επεμβαίνοντας στα βιοδραστικά συστατικά της φύσης για να επιτύχει βελτιωμένη δράση.



## Ένθετο 2.1

### Υγεία και Σοφία Σειράχ

Στο βιβλίο της Παλαιάς Διαθήκης Σοφία Σειράχ γράφονται τα διδάγματα ή τα αποστάγματα της Σοφίας του Ιουδαίου Σειράχ. Ένα από αυτά σχετίζεται με την υγεία του ανθρώπου και είναι αρκετά διδακτικό.

Υγεία και ευεξία βέλτιον παντός χρυσίου και σώμα εύρωστον ή ολβός αμέτρητος (Σοφία Σειράχ 34:14)

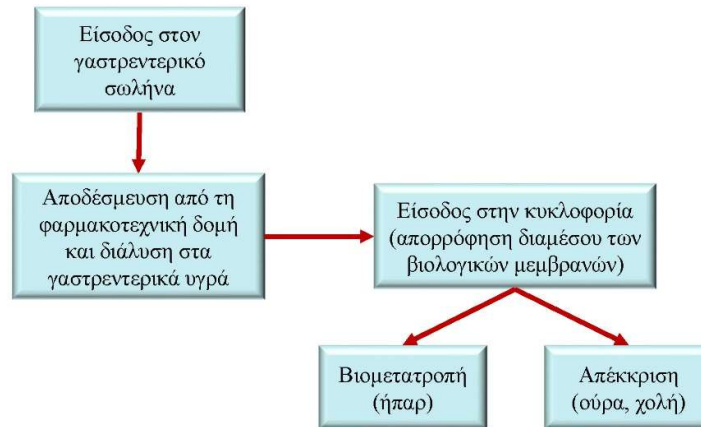
Απόδοση στη νεοελληνική γλώσσα

Η ψυχική και σωματική υγεία είναι ανώτερη από το χρυσάφι ή τον αμέτρητο πλούτο.

### 2.2.1 Πορεία φαρμάκου στο όργανο στόχο

Το φάρμακο χορηγείται εντερικά (από το πεπτικό σύστημα) ή παρεντερικά. Ο επιλεγόμενος τρόπος χορήγησης του εξαρτάται από τις φυσικοχημικές του ιδιότητες, από τον καθορισμένο θεραπευτικό στόχο καθώς και από την κατάσταση του ασθενούς (π.χ. ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση, βρέφη). Ο εντερικός τρόπος χορήγησης μπορεί να γίνει από το στόμα, υπογλώσσια ή από το ορθό. Παρεντερικά γίνεται με χρήση ενδοφλέβιας, ενδομυϊκής ή υποδόριας ένεσης. Άλλοι τρόποι είναι δια εισπνοής όταν το φαρμακευτικό σκεύασμα είναι σε αέρια κατάσταση, ενδορρινικά, ενδορραχιαία, ενδοκοιλιακά (στις κοιλίες του εγκεφάλου), τοπικά και διαδερμικά συνήθως με έμπλαστρο διαδερμικής απορρόφησης. Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης ενός φαρμάκου γίνεται από το στόμα. Σε αυτόν, το φάρμακο ακολουθεί την πιο πολύπλοκη οδό μέχρι να φθάσει στους ιστούς. Μερικά φάρμακα απορροφούνται στο στομάχι, και τα περισσότερα στο δωδεκαδάκτυλο όπου βρίσκεται η κύρια πύλη εισόδου στη συστηματική κυκλοφορία. Τα φάρμακα που χορηγούνται απορροφούνται συνήθως με παθητική διάχυση σε μη ιοντισμένη μορφή δια μέσου μεμβρανών. Επομένως το φάρμακο πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία –το αίμα– θα αλληλεπιδράσει με τις μεμβράνες των κυττάρων. Οι φυσικοχημικοί παράμετροι της δομής του, του περιβάλλοντός του πριν εισέλθει στη μεμβράνη και μέσα στη μεμβράνη είναι αυτές που θα καθορίσουν σε τελική ανάλυση τη γενική του δράση. Περιληπτικά η πορεία ενός φαρμάκου χορηγούμενου από το στόμα δίνεται παραπλεύρως (Σχήμα 2.4).

Οι παραπάνω παράγοντες που έχουν αναφερθεί θα καθορίσουν λοιπόν τη φαρμακευτική του ικανότητα. Για παράδειγμα η εξελικτική του πορεία μπορεί να καθορισθεί ανάλογα από τη μορφή που θα εισέλθει στον οργανισμό (κρύσταλλος ή άλας). Η μια ή η άλλη μορφή μπορεί να το βοηθάει να συμπλοκοποιείται στη γαστρεντερική οδό με μόρια της και έτσι να μη μπορεί να εισέλθει εύκολα στις βιολογικές μεμβράνες. Ένα φάρμακο μπορεί να είναι σε ισορροπία με την ιοντισμένη και μη ιοντισμένη του μορφή. Αυτή που θα εισέλθει στη βιολογική μεμβράνη είναι η μη ιοντισμένη του μορφή. Η απορρόφηση μπορεί να εξαρτάται και από τη μορφή με την οποία χορηγείται ένα φάρμακο. Μια κανονική ασπιρίνη είναι ένας εστέρας. Αυτός υδρολύεται εύκολα στον οργανισμό, ακόμη και από την υγρασία, οπότε η ασπιρίνη διασπάται εύκολα προς το αντίστοιχο παράγωγο της σαλικυλικό οξύ και το οξικό οξύ (ξίδι). Για να αποφευχθεί αυτό το μειονέκτημα της ασπιρίνης χορηγείται σε ρυθμιστικό μίγμα. Αυτό διατηρεί το pH σταθερό. Το pH σχετίζεται με τη συγκέντρωση οξωγίων σε ένα υδατικό διάλυμα και εκφράζει την οξύτητα ενός υδατικού διαλύματος.



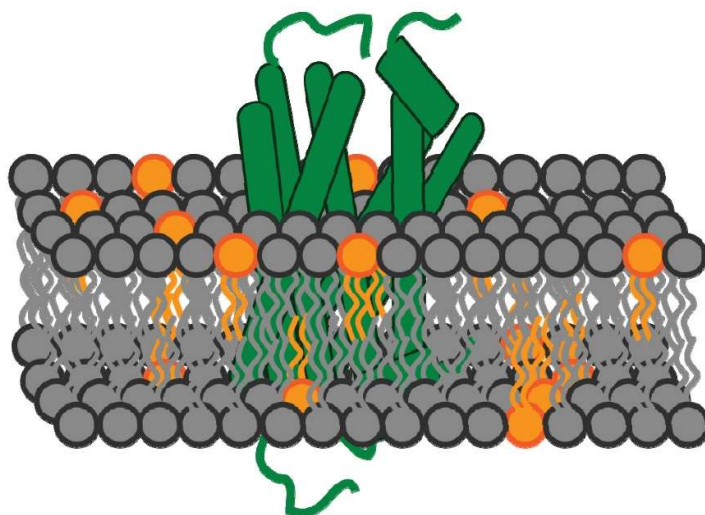
Σχήμα 2.4 Πορεία φαρμάκου.

### 2.2.2 Βιολογικές μεμβράνες

Οι μεμβράνες αποτελούνται από λιποειδείς διπλοστιβάδες στις οποίες υπάρχουν ενσωματωμένες πρωτεΐνες και χοληστερίνη. Τα φωσφολιπίδια που την απαρτίζουν καθώς και η χοληστερίνη είναι μόρια αμφίφιλα, δηλαδή αποτελούνται από λιπόφιλα και υδρόφιλα τμήματα. Λιπόφιλο τμήμα ενός μορίου είναι αυτό που διαλύεται στο λίπος (έλαιον). Το υδρόφιλο τμήμα είναι αυτό το οποίο διαλύεται στο νερό. Για παράδειγμα ένα φωσφολιπίδιο αποτελείται από την πολική κεφαλή, το υδρόφιλο τμήμα του και τις ακυλικές αλυσίδες οι οποίες αποτελούν το υδρόφοβο τμήμα του. Η εισδοχή ενός φαρμακευτικού μορίου στις βιολογικές μεμβράνες εξαρτάται από τη λιποφιλότητά του. Το πάχος των βιολογικών μεμβρανών είναι περίπου 5nm. Σε μια τέτοια μεμβράνη ένα φαρμακευτικό μόριο μπορεί να εξασκήσει τη δράση του στα λιπίδια, τις πρωτεΐνες ή ακόμη στους υποδοχείς που υπάρχουν μέσα σε αυτές. Τέλος η δράση του μπορεί να οφείλεται σε επέμβαση στα διάφορα ενζυμικά συστήματα των κυττάρων ή το γενετικό του υλικό.

### 2.2.3 Υποδοχείς

Ένας υποδοχέας είναι κατά κανόνα μια πρωτεΐνη, αλλά μπορεί να είναι και ένα νουκλεϊκό οξύ όπως το DNA. Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από πολλά αμινοξέα κατάλληλα δομημένα με τριδιάστατη διάταξη ώστε να μπορούν να δημιουργούνται διάφορες κοιλότητες (Σχήμα 2.5). Μια τέτοια κοιλότητα αποτελεί θέση πρόσδεσης για κατάλληλα διαμορφωμένα μόρια τα οποία συνθέτει ο οργανισμός. Για να γίνει καλύτερα κατανοητό, ας μελετήσουμε την υπέρταση η οποία χαρακτηρίζεται ως παράγοντας επικινδυνότητας (risk factor). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δημιουργία της υπέρτασης είναι πολλοί και περίπλοκοι, ωστόσο ένας από αυτούς είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση της Αγγειοτασίνης II, μιας ουσίας (πεπτίδιο), η οποία κατόπιν προσδένεται σε ειδικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς που ονομάζονται AT<sub>1</sub>. Κατά την πρόσδεσή της, ενεργοποιεί τους υποδοχείς με αποτέλεσμα την πρόκληση της υπέρτασης.

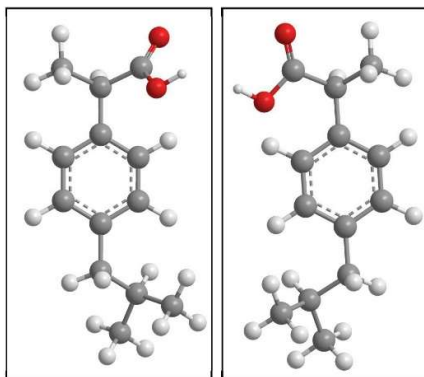


**Σχήμα 2.5** Ο υποδοχέας της βακτηριοδοφίνης, μέσα σε λιποειδείς διπλοστοιβάδες, ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων με G-πρωτεΐνη (G protein coupled receptor: GPCR). Αποτελείται από επτά διαμεμβρανικές έλικες, που απαρτίζουν εξωκυτάρια και ενδοκυτάρια τμήματα. Παρατηρείται ότι τα διαμεμβρανικά τμήματα του υποδοχέα συνδέονται μεταξύ τους με βρόχους. Ένας ακόμη υποδοχέας ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων με G-πρωτεΐνη είναι ο ΑΤ<sub>1</sub>.

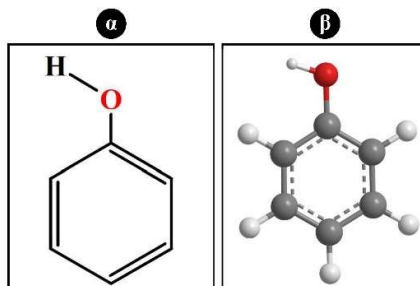
#### 2.2.4. Στερεοεξειδίκευση φαρμάκου

Αναφέραμε προηγουμένως ότι οι υποδοχείς σχηματίζουν κοιλότητες στην επιφάνειά τους. Σε μια από αυτές πρέπει να εισχωρήσει ένα φαρμακευτικό μόριο για να δράσει. Για να επιτευχθεί η επιτυχής πρόσδεση, το φάρμακο πρέπει να προσαρμόζεται σε καθορισμένη τριδιάστατη δομή. Το δημιουργούμενο σύμπλεγμα θα καθορίσει την εξάσκηση της βιολογικής του δράσης. Η κοιλότητα πρέπει να είναι κατάλληλη ώστε να φιλοξενεί το φαρμακευτικό μόριο. Οι στερεοδιατάξεις πρέπει να προσαρμόζονται κατάλληλα για να δώσουν το μήνυμα ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό βιολογικό αποτέλεσμα. Δύο μόρια τα οποία έχουν σχέση ειδώλου-αντικειμένου ως προς ένα επίπεδο κάτοπτρο μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική δράση γιατί απλούστατα το ένα από αυτά δεν προσαρμόζεται κατάλληλα στον υποδοχέα. Για παράδειγμα, από τα δύο εναντιομερή της ιμπουπροφαίνης (ibuprofen) η οποία εξασκεί αναλγητική-αντιφλεγμονώδη δράση, μόνο το ένα ευθύνεται για την εξάσκηση της φαρμακευτικής του αυτής ιδιότητας. Με παρατήρηση του Σχήματος 2.6 μπορεί να εξηγηθεί η εξειδίκευση των φαρμακευτικών μορίων.

Γενικά, οι φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες κάποιου μορίου εξαρτώνται από τη γεωμετρία του στο χώρο ή αλλιώς από την τριδιάστατη δομή του. Η αναπαράσταση ενός μορίου σε δύο διαστάσεις μπορεί μόνο να μας πληροφορήσει για το είδος των ατόμων που περιέχει. Η τριδιάστατη δομή μπορεί όμως να μας δώσει πληροφορίες για τις κρίσιμες διεδρες γωνίες, που καθορίζουν τη διαμόρφωσή του. Ένα απλό παράδειγμα αποτελεί το μόριο της φαινόλης (Σχήμα 2.7). Στις δύο διαστάσεις παρατηρούμε μόνο το είδος και τη διάταξη των ατόμων στο μόριο. Στην τριδιάστατη απεικόνιση του μορίου της φαινόλης μπορεί να καθορισθεί η σχέση του υδρογόνου του φαινολικού υδροξυλίου, ως προς το επίπεδο του φαινολικού δακτυλίου.



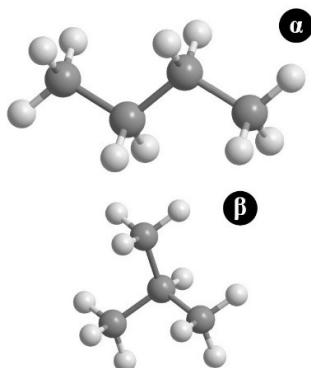
**Σχήμα 2.6** Εξειδίκευση της ιμπουπροφαίνης (R, αριστερά, S δεξιά). Το χειρόμορφο κέντρο (C-6) προκαλεί διαφοροποίηση της αλληλεπίδρασης των δύο εναντιομερών της στο ενεργό κέντρο.



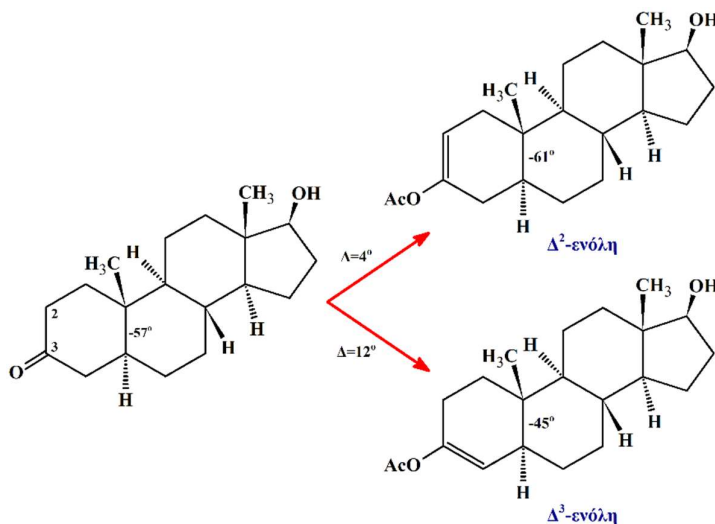
**Σχήμα 2.7** (α) Διδιάστατη και (β) τριδιάστατη δομή της φαινόλης.

Το σημείο ζέσεως του n-βουτανίου είναι  $-1^{\circ}\text{C}$ , ενώ του ισοβουτανίου  $-12^{\circ}\text{C}$ . Αυτό οφείλεται στη διαφορετική τριδιάστατη δομή των δύο ισομερών. Το ισοβουτάνιο είναι σχεδόν σφαιρικό, με αποτέλεσμα οι στερεοχημικές απώσεις να είναι αυξημένες συγκριτικά με το n-βουτάνιο, το οποίο προσαρμόζεται σε μία εκτεταμένη γεωμετρία (Εικόνα 2.8).

Η ενολοποίηση των κετο-3 στεροειδών παράγει μίγμα  $\Delta^2$ -ενόλης και  $\Delta^3$ -ενόλης με μεγαλύτερη αναλογία στη  $\Delta^2$ -ενόλη. Μία ποιοτική ανάλυση μπορεί να εξηγήσει το αποτέλεσμα. Η διαφορά στην ενολοποίηση της δίδερης γωνίας, που καθορίζει την σύντηξη των δύο δακτυλίων, είναι μεγαλύτερη στην  $\Delta^3$ -ενολική μορφή. Η μεταβολή είναι  $12^{\circ}$  στην  $\Delta^3$ -ενολική (από  $-57^{\circ}$  σε  $-45^{\circ}$ ) μορφή και  $4^{\circ}$  στην  $\Delta^2$ -ενολική μορφή (από  $-57^{\circ}$  σε  $-61^{\circ}$ ) (Σχήμα 2.9).



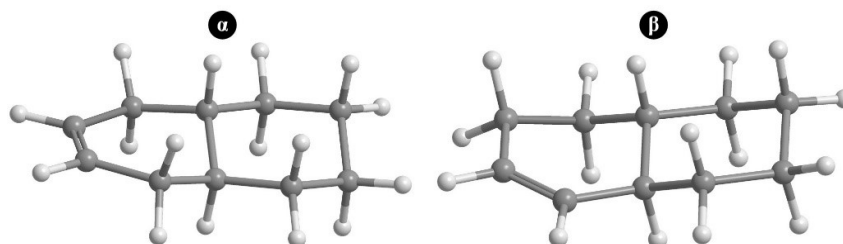
**Σχήμα 2.8** Τριδιάστατες δομές (α) του n-βουτανίου και (β) του ισοβουτανίου.



**Σχήμα 2.9** Ενολοποίηση των κετο-3 στεροειδών.



Μία περαιτέρω συζήτηση μπορεί να δώσει μία ποσοτική εξήγηση στην προτίμηση της  $\Delta^2$ -ενολοποίησης. Η σχετική σταθερότητα των δύο ισομερών στην *trans*-δεκαλίνη μπορεί να υπολογισθεί με βάση τις 3D γεωμετρίες των ενώσεων. Υπολογισμός της ενέργειας των δύο συστημάτων, όπως θα εξηγήσουμε αναλυτικότερα στη συνέχεια του βιβλίου, δίνει μια διαφορά της τάξης των  $2,9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  η οποία ευνοεί το ισομερές 1 (περισσότερο σταθερό). Η γεωμετρική προτίμηση του  $\Delta^2$ -ισομερούς επεξηγεί, γιατί η ενολοποίηση της  $\beta$ -δεκαλίνης παράγει μίγμα ισομερών, με  $\Delta^2/\Delta^3$  ενολικό λόγο να παρουσιάζει αντίστοιχη εκατοστιαία αναλογία 72% /28% (Σχήμα 2.10).



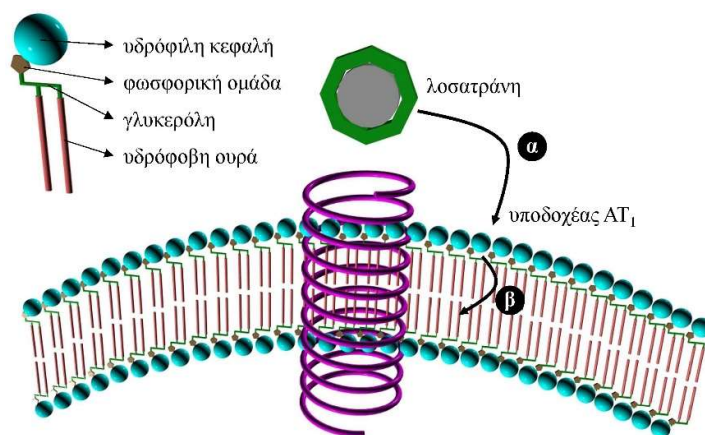
**Σχήμα 2.10** Η σχετική σταθερότητα των δύο ισομερών της *trans*-δεκαλίνης. (α)  $\Delta E = 0 \text{ KJ/mol}$ , (β)  $\Delta E = 2,9 \text{ KJ/mol}$ .

Όπως θα μελετήσουμε αναλυτικότερα και στη συνέχεια του βιβλίου, ένα μόριο με φαρμακευτικό ενδιαφέρον, ανάλογα με το περιβάλλον που βρίσκεται, προσαρμόζεται σε πολλές διαμορφώσεις. Μία από αυτές είναι υπεύθυνη, για να εξασκήσει το βιολογικό της ρόλο, μέσω ενός συγκεκριμένου υποδοχέα. Γενικά, η στερεοχημική απαίτηση για τη δράση ενός φαρμάκου, μπορεί να εντοπίζεται όχι μόνο μέσα στις μεμβράνες αλλά γενικά σε όλη του τη διαδρομή για τη βιολογική απόκριση (π.χ. στο βιολογικό του μεταβολισμό, σε τι δηλαδή μετατρέπεται στον οργανισμό). Γι' αυτό πολλές φορές το φάρμακο χορηγείται ως προ-φάρμακο δηλαδή σε μορφή η οποία όταν μεταβολισθεί από τα ένζυμα του οργανισμού, να δώσει την κατάλληλη δραστική ουσία. Ένα μόριο μπορεί να αδρανοποιηθεί όχι μόνο μεταβολικά αλλά και κατά την αλληλεπίδρασή του με διάφορα μακρομόρια του οργανισμού. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί συνεργιστικά με ένα άλλο ώστε να εμποδίζεται η αγκίστρωση του στη λανθασμένη κοιλότητα. Φάρμακο και όργανο στόχος: Κάθε φάρμακο θα πρέπει να εξασκεί τη δράση του σε ορισμένο στόχο. Αυτό προϋποθέτει ακόμη περισσότερη εξειδίκευση, γι' αυτό και αντίστοιχα γνώση του καθορισμένου συστήματος. Η γνώση της στερεοδιάταξης ενός μορίου καθώς και των στερεοδιατακτικών απαιτήσεων του υποδοχέα και γενικά της λειτουργίας του βιολογικού συστήματος με το οποίο δρα είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό ενός κατάλληλου φαρμάκου. Ας εξετάσουμε ένα παράδειγμα όπου η γνώση ενός συστήματος οδήγησε στο αντιυπερτασικό φάρμακο λοσαρτάνη.

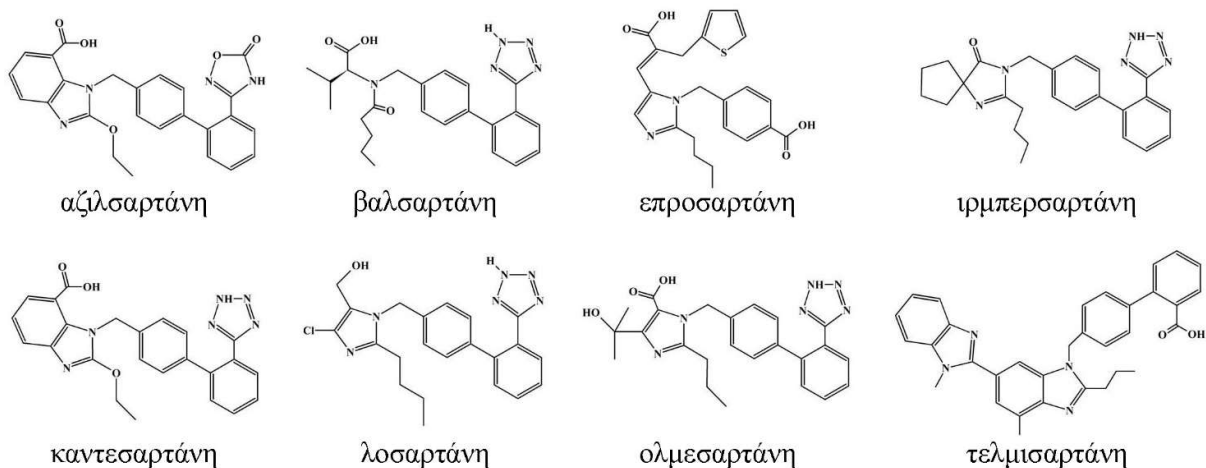
### 2.2.5 Σχεδιασμός και σύνθεση του αντιυπερτασικού φαρμάκου λοσαρτάνη

Η υπέρταση είναι ένας παράγοντας επικινδυνότητας, μάλιστα της εποχής μας, που όταν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα ώστε να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά μπορεί να έχει μια σειρά από συνέπειες ιδιαίτερα σοβαρές (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο) που είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμα και στον θάνατο. Η ανάπτυξη της ασθένειας ευνοείται από τον αγχώδη τρόπο ζωής του σύγχρονου ανθρώπου και τη διατροφική του αγωγή. Το σύστημα της Ρενίνης-Αγγειοτασίνης είναι καθοριστικό για τη ρύθμιση της πίεσης του αίματος και την ηλεκτρολυτική ομοιόσταση. Η ύπαρξη του συστήματος αυτού έχει εντοπιστεί σε διάφορους ιστούς και όργανα όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και τα τοιχώματα των αγγείων. Η Αγγειοτασίνη II είναι μία πεπτιδορμόνη που παίζει κεντρικό ρόλο στο σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης και εμπλέκεται στην πρόκληση της υπέρτασης. Είναι γνωστό ότι δρα σε διαμεμβρανικό υποδοχέα (Σχήμα 2.11) όπου οφείλεται η μη επιθυμητή βιολογική της δράση. Παρεμπόδιση λοιπόν της δράσης της με κάποιο συνθετικό βιολογικά ενεργό μόριο θα είναι ευεργετική για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μετά από κατανόηση της τριδιάστατης δομής της και τη σύνθεση πληθώρα πεπτιδικών και μη αναλόγων, οι προσπάθειες των επιστημόνων επιβραβεύθηκαν με τη

σύνθεση της λοσατράνης. Στην αγορά κυκλοφορούν τώρα παράγωγα του μορίου αυτού τα οποία έχουν εφάμιλλη βιολογική δράση (Σχήμα 2.12).



**Σχήμα 2.11** Υποδεικνύονται τα δύο πιθανά βήματα τα οποία θα πρέπει να ακολουθήσουν οι  $AT_1$  ανταγωνιστές ώστε να προσδέσουν στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα. (α) Το πρώτο πιθανό βήμα περιλαμβάνει την εισχώρησή τους στις λιπιδικές διπλοστιβάδες. (β) Εκεί διαχέονται πλευρικά προς το ενεργό κέντρο όπου μέσω αλληλεπιδράσεων ενεργοποιούν τον υποδοχέα και τελικά αναστέλλουν τη δράση της αγγειοδιασταλτικής ορμόνης αγγειοτασίνης II.



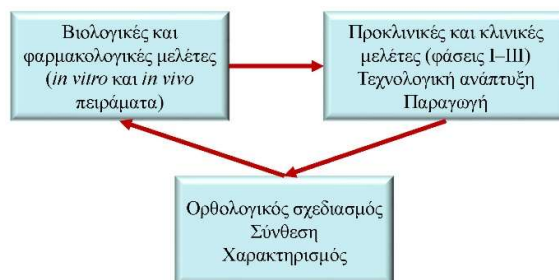
**Σχήμα 2.12** Εμπορικά διαθέσιμοι  $AT_1$  ανταγωνιστές.

### 2.2.6 Από τον σχεδιασμό μέχρι την παραγωγή του φαρμάκου

Στο Σχήμα 2.13 περιγράφονται όλα τα στάδια που απαιτούνται από την έναρξη της προσπάθειας στόχευσης σε συγκεκριμένο στόχο μέχρι την προετοιμασία και υποβολή αίτησης για έγκριση νέου φάρμακου. Η επιτυχής πορεία ενός προϊόντος από το πρώτο ως το τελευταίο στάδιο απαιτεί 15 χρόνια και συνολικό κόστος των εκατοντάδων εκατομμυρίων δολαρίων. Αν και το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και χρηματικό ποσό που απαιτούνται είναι στα τελευταία στάδια, η εύρεση μιας ένωσης με επιθυμητά χαρακτηριστικά, απαιτεί 4 χρόνια. Αν ένα φάρμακο αποτυγχάνει στα τελευταία στάδια, η διαδικασία επιστρέφει στο αρχικό στάδιο για την εύρεση νέας δομής.

Από τα παραπάνω κατανοείται ότι η πιο αποτελεσματική διαδικασία ανακάλυψης ασφαλών

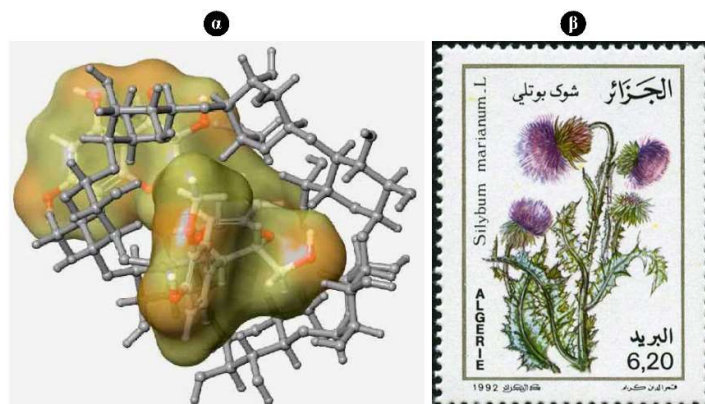
καινοτόμων φαρμάκων αποτελεί σήμερα μια ερευνητική πρόκληση. Ο έντονος ανταγωνισμός που υπάρχει στις βιομηχανίες παραγωγής φαρμάκων για «οικονομικό φάρμακο» απαιτεί νέες προσεγγίσεις που να βελτιώνουν τα αρχικά στάδια στην πορεία ανακάλυψης.



Σχήμα 2.13 Σχεδιασμός μέχρι την παραγωγή φαρμάκου.

### 2.2.6 Τοξικότητα του φαρμάκου

Το φάρμακο μπορεί να μετατραπεί σε δηλητήριο για τον οργανισμό αν δεν έχει ληφθεί σε κατάλληλη δόση και κατόπιν συνταγής του ιατρού. Αυτό μπορεί να έχει διάφορες παρενέργειες γιατί στην πορεία του προς τον στόχο μπορεί να υποστεί διάφορες μεταβολικές τροποποιήσεις, οι οποίες να δημιουργούν τοξικότητα ή να δημιουργεί προβλήματα γιατί δεν παρουσιάζει εξειδικευμένη στόχευση. Ένα φάρμακο πρέπει να περιέχει τα κατάλληλα στερεοηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά, υδρόφιλα και υδρόφοβα δομικά τμήματα ώστε να δράσει κατά βέλτιστο τρόπο. Επομένως προβλήματα μπορεί να δημιουργηθούν από τη χορήγηση του φαρμάκου λόγω της μη κατάλληλης λιποφιλικότητάς του. Μπορεί να χρειάζεται να βοηθηθεί από ένα μεταφορικό μέσο το οποίο να το προστατεύσει στην «πορεία του προς την Ιθάκη». Παραδείγματα τέτοιων μεταφορικών μέσων αποτελούν τα λιποσώματα και οι κυκλοδεξτρίνες (Σχήμα 2.14).



Σχήμα 2.14 (α) παριστάνεται το μόριο της σιλυπίνης Α (silybin Α), ένα φαρμακευτικό μόριο ωφέλιμο για τις βλάβες του συκωτιού, εγκλωβισμένο στην 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη. (β) εικονίζεται το φυτό *Silybum Marianum*.

Λαιστρυγόνες, Κύκλωπες, Σειρήνες και η Κίρκη εμφολεύουν πάντα να του διακόψουν την πρόσβασή του στο κέντρο δράσης. Τέτοια εμπόδια στην πορεία του για παράδειγμα σε ένα διαμεμβρανικό στόχο, μπορεί να είναι το υδρόφιλο περιβάλλον της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Αν το φαρμακευτικό μόριο είναι πολύ υδρόφιλο μπορεί το υδάτινο περιβάλλον να το φιλοξενήσει και να μην το αφήσει να εισχωρήσει στο λιπιδικό τμήμα της μεμβράνης για να βρει τον υποδοχέα-στόχο. Αν το φαρμακευτικό μόριο είναι πολύ λιπόφιλο τα λιπιδικό τμήμα της μεμβράνης και πάλι θα το

φιλοξενήσει και δεν θα το αφήσει να διαχυθεί προς τον υποδοχέα. Η χοληστερόλη των λιπιδικών διπλοστιβάδων μπορεί επίσης να το αποβάλει από το λιπιδικό τμήμα της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Με τη σύντομη αυτή περιγραφή κατανοείται γιατί η παρασκευή ενός φαρμάκου είναι μια πρόκληση στην ερευνητική κοινότητα αφού εμφανίζονται τόσο πολλά εμπόδια στην πορεία πρόσδεσης στο ενεργό κέντρο και τελικά την προαγωγή της βιολογικής ανταπόκρισης.

### 2.2.7 Ποιοι συμμετέχουν στη δημιουργία ενός φαρμάκου;

Η παρασκευή ενός φαρμάκου απαιτεί συντονισμένη προσπάθεια πολλών ειδικοτήτων όπως φυσικοχημικών, αναλυτικών χημικών, βιολόγων, συνθετικών φαρμακοχημικών, φαρμακολόγων, κλινικών ιατρών, τοξικολόγων κ.λπ. Επίσης προϋποθέτει μια βιομηχανική μονάδα όπου θα παρασκευασθεί σε μεγάλες ποσότητες.

#### Γενικά

- ♦ Ένα φάρμακο πρέπει να σχεδιασθεί από επιστήμονες γνώστες της Φαρμακευτικής Χημείας με τις στερεοηλεκτρονιακές απαιτήσεις του υποδοχέα ή κάποιου άλλου κέντρου δράσης. Αλλιώς οι ερευνητές ομοιάζουν να σημαδεύουν τυφλά τον στόχο.
- ♦ Η σύνθεση θα πρέπει να είναι απλή ώστε το φάρμακο να μην κοστίζει.
- ♦ Το συντιθέμενο φάρμακο πρέπει να υποστεί δοκιμασίες σε πειράματα σωλήνα, σε πειραματόζωα και σε εθελοντές ασθενείς ή υγιείς ανθρώπους για να αποδειχθεί η δραστηριότητά του, η βιολογική του σταθερότητα και η έλλειψη τοξικότητάς του.
- ♦ Μετά την έγκρισή του θα πρέπει ακόμη να ελέγχεται για τις παρενέργειες που τυχόν προκαλεί σε ασθενείς. Αν η ευεργετική του δράση είναι μικρότερη από τις παρενέργειες που προκαλεί τότε αποσύρεται από την αγορά.

Από τις χιλιάδες μόρια που συντίθενται μόνο ελάχιστα φτάνουν να δοκιμάζονται σε ανθρώπους. Η επιλογή γίνεται από κανόνες τοξικότητας και βιολογικής δράσης που καθορίζονται από διεθνείς οργανισμούς. Η προσπάθεια του ανθρώπου να ευεργετήσει «τον συνάνθρωπό του» και να καταπραΰνει τον πόνο του είναι έντονη. Ο ερευνητής επιστήμονας πρέπει να ασκήσει κάθε θεμιτή προσπάθεια για να αποδειχθεί καλός Σαμαρείτης, να «αλείφει με οίνον και έλαιον (φάρμακα)» τις πληγές του συνανθρώπου του εκμεταλλευόμενος τη θεοδωρήτη ικανότητα του «ανακαλύπτειν».



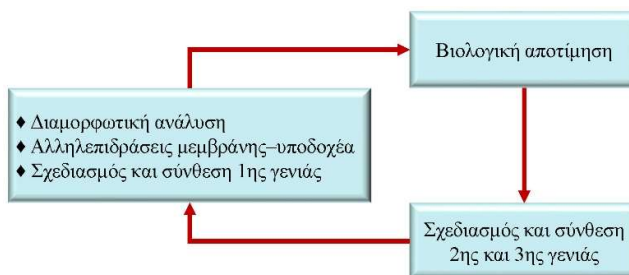
«Η παραβολή του καλού Σαμαρείτη».  
Απόσπασμα από τον Κώδικα purpureus Rossanensis.

## Ένθετο 2.2

### Ορθολογικός Σχεδιασμός της λοσαρτάνης

Η λοσαρτάνη είναι ένα φαρμακευτικό μόριο, το οποίο επιτυγχάνει τον στόχο αυτό. Είναι αμφίφιλο μόριο, διαλύεται σε υδατικό περιβάλλον και, λόγω των λιπόφιλων τμημάτων του, μπορεί να εισέρχεται στο μεμβρανικό υπόστρωμα. Εκεί, με διάχυση, πιθανά προσεγγίζει τον στόχο. Το οργανικό αυτό μόριο καλείται πεπτιδομιμητικό, γιατί σχεδιάστηκε να μιμείται το C-τελικό τμήμα της αγγειοτασίνης II. Η απουσία όμως των πεπτιδικών δεσμών στη δομή του, ευνοεί την απουσία μεταβολικών προβλημάτων, τα οποία είχαν τα αρχικά συντεθέντα πεπτίδια ως ανταγωνιστές. Η πολύπλοκη σύνθεσή του (εμπλέκει πολλά στάδια) και οι μη βέλτιστες φαρμακοκινητικές ιδιότητές του οδήγησαν στον σχεδιασμό και σύνθεση καινοτόμων παραγώγων μορίων, τις σαρτάνες τα οποία μιμούνται τις χωρικές διευθετήσεις των φαρμακοφόρων του ομάδων, με πιθανή βελτιωμένη δράση. Η λοσαρτάνη περιέχει περισσότερα λιπόφιλα τμήματα, αλλά παράλληλα διαλύεται στο νερό, γιατί περιέχει την ιοντιζόμενη ομάδα του τετραζολίου. Γι' αυτό και χορηγείται ως μετά καλίου άλας με το όνομα COZAAR στη φαρμακευτική αγορά.

Ο ορθολογικός σχεδιασμός καινοτόμων μορίων ακολουθεί γενικά τα βήματα του Σχήματος 2.15. Η αποτυχία κάποιου μορίου να εξασκεί την επιθυμητή βιολογική δράση, γεννά την ανάγκη για καινοτόμες δομές. Κι αυτή είναι η χαρά και η δημιουργία του ερευνητή. Να ψάχνει, να βρει τρόπους να υπερπηδήσει τα εμπόδια της πορείας των φαρμάκων προς τον στόχο. Τα στάδια της πορείας ανακάλυψης της λοσαρτάνης έχουν ήδη περιγραφεί σε εργασία του προηγούμενου κεφαλαίου.



**Σχήμα 2.15** Ο ορθολογικός σχεδιασμός συνίσταται στο σχεδιασμό και σύνθεση νέων μορίων με βάση τις προηγούμενες αποτυχίες των συντιθέμενων μορίων.

### 2.3 Το παράδειγμα της Ιθάκης και ο Χημικός Ερευνητής Οδυσσέας

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η πορεία του φαρμακευτικού μορίου προς τον στόχο, μπορεί να παραλληλιστεί με την πορεία του Οδυσσέα προς την Ιθάκη. Τα βιολογικά εμπόδια που συναντά στον ανθρώπινο οργανισμό (υδάτινος φραγμός, αλληλεπίδραση με τις μεμβράνες, διαμορφωτικές αλλαγές κατά την πρόσδεση με τον υποδοχέα) μοιάζουν με τις δυσκολίες (Λαιστρυγόνες, Κύκλωπες, Σειρήνες, Κίρκη) του μυθικού θαλασσοπόρου στο ταξίδι του για την επιστροφή. Ο Ομηρικός πρωταγωνιστής κατάφερε να υπερκεράσει τα εμπόδια στο ταξίδι του με όπλα του τον νου και τον πόθο για την επιστροφή. Ο ορθολογικός σχεδιασμός, καθώς και η ανάγκη για νέα βελτιωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι τα αντίστοιχα εφόδια της επιστήμης για την επίτευξη του στόχου.



## Ποιητικό ένθετο για την πορεία του φαρμάκου και τις δυσκολίες στην πρόσδεση στον στόχο.

### Ένθετο 2.3

Σαν βγει στον πηγαϊμό για την Ιθάκη  
μία φαρμακευτική ουσία  
χωρίς την κατάλληλη πανοπλία,  
ο δρόμος της σίγουρα  
θα' ναι μακρύς.  
Τους Λαιστρυγόνες που  
πολύ φοβάται,  
το υδάτινο δηλαδή περιβάλλον,  
δύσκολα θα τους νικήσει  
και με απώλειες συγκέντρωσης  
θα προχωρήσει.  
(νόμος κατανομής)



«Ο Οδυσσεύς στους Λαιστρυγόνες»  
Styka Jan (1858-1925)

Τους Κύκλωπες πρέπει να τους διαβεί.  
Το λιπόφιλο περιβάλλον της μεμβράνης  
δεν είναι δυνατό  
να ασιφύγει.  
Κι αλίμονο αν δεν τα καταφέρει, εδώ  
θα ξεστρατίσει.



«Ο Οδυσσεύς τυφλώνει τον  
κύκλωπα Πολύφημο»,  
Μουσείο Spierlonga, Ιταλία

Κι ύστερα,  
έρχονται οι Σειρήνες,  
οι λογιών-λογιών πρωτεΐνες  
και χοληστερόλη,  
όλα αυτά τα βιολογικά μόρια  
το ταξίδι δυσκολεύουν,  
η πλευρική διάχυση  
δεν κατευθύνεται ορθά.

Τέλος εμφανίζεται η Κίρκη,  
το ραβδί της μεταμόρφωσης  
κρατεί.  
Αλίμονο, αν τις διαμορφώσεις  
του φαρμάκου ή του υποδοχέα  
ανεπιθύμητα αλλάξει.

Η Ιθάκη έδωσε το ωραίο ταξίδι  
στους ερευνητές.  
Χωρίς αυτήν δεν θα' βγαίνανε  
στον ορθολογικό σχεδιασμό.  
Κι αν πτωχική την βρήκαν,  
η Ιθάκη ποτέ δεν τους γελά.  
Έτσι, σοφοί που γίνονται  
με την ερευνητική τους εμπειρία,  
Καταλαβαίνετε, ότι η Ιθάκη  
είναι της ζωής τους η πορεία!



«Οδυσσεύς και Σειρήνες»  
Laisse Gerard (1640-1711)



«Η Κίρκη μεταμορφώνει τους  
συντρόφους του Οδυσσέα σε χοίρους»  
Tempesta Antonio (1555-1630)

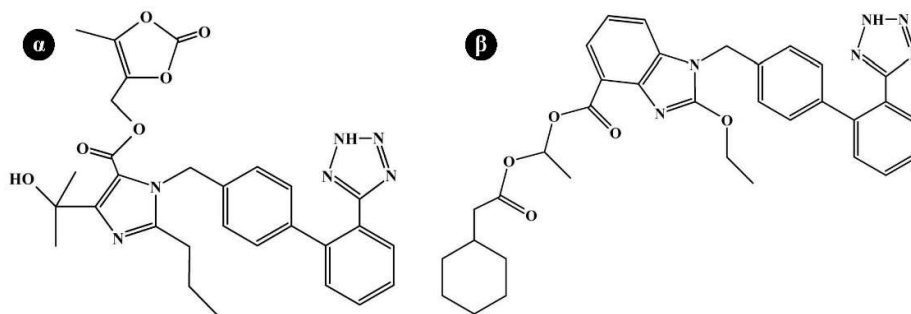
## Βιβλιογραφία / Αναφορές

1. Μαυρομούστακος Θ. (2004). Φάρμακον: Ο εν ασθενεία ευεργέτης, Χημικά Χρονικά Κύπρου. 13, 3–10.
2. Patil P.N. (2012). Discoveries in pharmacological sciences. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
3. Fischer J., Ganellin C.R. (2006). Analogue-based Drug Discovery. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

## Κριτήρια Αξιολόγησης

### 2.1 Ερωτήσεις

1. Ποια εμπόδια βρίσκει ένα φαρμακευτικό προϊόν, για να αλληλεπιδράσει με τη βιολογική μεμβράνη ή με κάποιο διαμεμβρανικό υποδοχέα;
2. Σε ποια άλλα κέντρα, νομίζετε ότι μπορεί να εξασκήσει τη δράση του ένα μόριο;
3. Ποια άλλα εμπόδια, νομίζετε, ότι μπορεί να συναντήσει ένα μόριο, για να εξασκήσει τη βιολογική του δράση;
4. Πολλά μόρια παρέχονται στον ασθενή ως προ-φάρμακα. Αυτά είναι ενώσεις που στον οργανισμό μεταβολίζονται προς τα ενεργά μόρια. Με τον τρόπο αυτό προστατεύουν τον οργανισμό. Για παράδειγμα μια ένωση όξινη μπορεί να προκαλέσει φλεγμονές, γι' αυτό δίνεται ως εστέρας. Δίνονται τα παρακάτω δύο προ-φάρμακα μεντοξομίλη της ολμεσαρτάνης και σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης (Σχήμα 2.16). Πώς νομίζετε ότι θα μεταβολίζονται στον οργανισμό;



**Σχήμα 2.16** (α) μεντοξομίλη της ολμεσαρτάνης (olmesartan medoxomil), (β) σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης (candesartan cilexetil)

5. Μια έννοια πολύ χρήσιμη στον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμάκων είναι αυτή του βιοϊσοστερισμού (Ενθετο 2.4). Στην ανακάλυψη της λωσαρτάνης χρησιμοποιήθηκε καταρχάς η καρβοξυλομάδα. Λόγω των προβλημάτων της βιολογικής απόκρισης αντικαταστάθηκε από την ομάδα του τετραζολίου ως βιοϊσοστερική. Γιατί νομίζετε το τετραζόλιο θεωρείται βιοϊσοστερικό με την καρβοξυλομάδα;

## Ένθετο 2.4



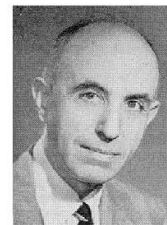
Langmuir Irving  
(1881-1957)

**Βιοϊσοστερισμός.** Η έννοια προήλθε από αυτή του ισοστερισμού που πρότεινε το 1919 ο Langmuir. Ισοστερισμός σημαίνει ότι τα άτομα ή ομάδες φέρουν ίσο αριθμό ηλεκτρονίων, είναι δηλαδή ισοηλεκτρονιακά ή ισοηλεκτρονιακές. Παραδείγματα αποτελούν οι τριάδες H, He, Li<sup>+</sup> και O<sup>2-</sup>, F, Ne επειδή περιέχουν δύο και δέκα ηλεκτρόνια αντίστοιχα.

Το 1951 ο Friedman επέκτεινε την έννοια στον βιοϊσοστερισμό. Είναι ισοστερείς ομάδες οι οποίες έχουν ίδιο τύπο βιολογικής απόκρισης.

Το 1979 ο Thornber διευρύνει περαιτέρω την έννοια του βιοϊσοστερισμού σε ομάδες που έχουν όμοιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και παράγουν παρόμοια βιολογική δράση.

Το 1991 ο Burger δίνει μια νέα διάσταση στην έννοια του βιοϊσοστερισμού. Αναφέρεται σε ομάδες ή ενώσεις οι οποίες παρουσιάζουν παρόμοια μοριακά σχήματα, όγκους κατανομή ηλεκτρονίων και φυσικές ιδιότητες.



Burger Alfred  
(1905-2000)

## 2.2 Ερωτήσεις Σωστού–Λάθους

Να απαντήσετε αν οι επόμενες προτάσεις είναι ορθές (Σ) ή λανθασμένες (Λ).

1. Τα φαρμακευτικά προϊόντα περνούν συνήθως από πολλούς φραγμούς πριν εξασκήσουν τη βιολογική τους δράση.
2. Ο Υποδοχέας θεωρείται κέντρο δράσης φαρμακευτικών προϊόντων.
3. Η λιποφιλικότητα κάποιου μορίου είναι αποφασιστικός παράγοντας για να διαπεράσει το λιπιδικό διπλοστιβαδικό φραγμό μίας μεμβράνης.
4. Ο AT<sub>1</sub> υποδοχέας δεν ανήκει στην οικογένεια των συζευγμένων με G-πρωτεΐνη.
5. Ο Ορθολογικός Σχεδιασμός συνίσταται στον σχεδιασμό και σύνθεση καινοτόμων προϊόντων όταν είναι γνωστή η Μοριακή Βάση δράσης του.
6. Η πορεία κάποιου φαρμάκου στο όργανο στόχο μοιάζει με την πορεία προς την Ιθάκη.
7. Πολλές ιδιότητες ενός μορίου καθορίζονται από τη διδιάστατη δομή του μορίου.
8. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες ενός μορίου καθορίζονται από την τριδιάστατη δομή ενός μορίου.
9. Η στερεοδομή ενός φαρμάκου καθορίζει τη βιοδραστικότητά του.

10. Το σημείο ζέσεως του βουτανίου είναι το ίδιο με αυτό του ισοβουτανίου, επειδή είναι γεωμετρικά ισομερή.

11. Ο λόγος των ισομερών που λαμβάνονται σε μία χημική αντίδραση, μπορεί να εξηγηθεί από τις λαμβανόμενες τριδιάστατες δομές των ισομερών.

12. Η διδιάστατη δομή του μορίου δίνει πληροφορίες για τις κρίσιμες διέδρες γωνίες του.

### 2.3 Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

Να επιλέξετε την ορθή απάντηση.

1. Ένα φάρμακο δεν φτάνει να εισέλθει στην λιποειδή διπλοστιβάδα για να εξασκήσει τη βιολογική του δράση διότι

α) πρέπει να εισέλθει στο κατάλληλο τοπογραφικό της τμήμα

β) πρέπει να διαχυθεί πλευρικά με ορθό προσανατολισμό προς τον υποδοχέα

γ) α και β είναι λανθασμένα

δ) α και β είναι ορθά

2. Ένα φάρμακο βρίσκει τον κατάλληλο στόχο γιατί είναι εξοπλισμένο κατάλληλα

α) με δομικά χαρακτηριστικά

β) με μόνο λιπόφιλα χαρακτηριστικά

γ) με μόνο υδρόφιλα χαρακτηριστικά

δ) κανένα από τα πιο πάνω

3. Η λοσαρτάνη

α) είναι φάρμακο

β) φέρει το εμπορικό όνομα COZAAR

γ) μιμείται το C-τελικό τμήμα της αγγειοτασίνης II

δ) όλα τα πιο πάνω είναι ορθά

### 2.4 Εργασίες

1. Να αποδώσετε σε γραπτό λόγο την αναλογία μεταξύ μιας ερευνητικής προσπάθειας για την παρασκευή ενός φαρμάκου και της πορείας του Οδυσσέα προς την Ιθάκη, αξιοποιώντας τις εικόνες του παραθέματος 2.5.

#### Ένθετο 2.5



«Οδυσσέας»  
Μουσείο Sperlonga,  
Ιταλία



«Ο Οδυσσέας συναντά τις σειρήνες»,  
The Siren Painter (~480 π.Χ.)

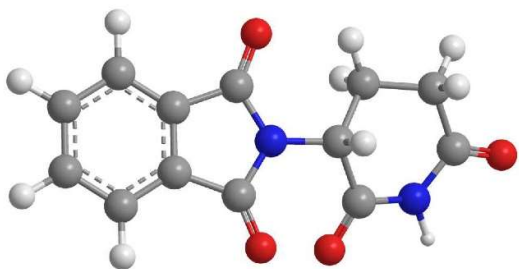


«Η επιστροφή του Οδυσσέα στο παλάτι του μετά την  
εξόντωση των μνηστήρων της Πηνελόπης»  
Monsiau Nicolas-André (1754-1837)

2. Να ερευνήσετε τις πληροφορίες που σας δίνονται μέσω των εικόνων του παραθέματος 2.6 για το φάρμακο της θαλιδομίδης και την τοξικότητά της, καθώς και από το άρθρο των Rehman, W., Arfons, L. M., & Lazarus, H. M. (2011). The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2(5), 291–308.



## Ένθετο 2.6



Τριδιάστατη δομή της θαλιδομιδής



«Alison Lapper Pregnant», Quinn Marc (1964-)

3. Τι σημαίνει φαρμακοεπαγρύπνηση και γιατί είναι αναγκαία μετά την παρασκευή του φαρμάκου;

4. Να μελετήσετε την ακόλουθη βιβλιογραφία που αφορά τους κανόνες Lipinski (Ένθετο 2.7).  
Lipinski C.A., et.al. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3–25.

## Ένθετο 2.7



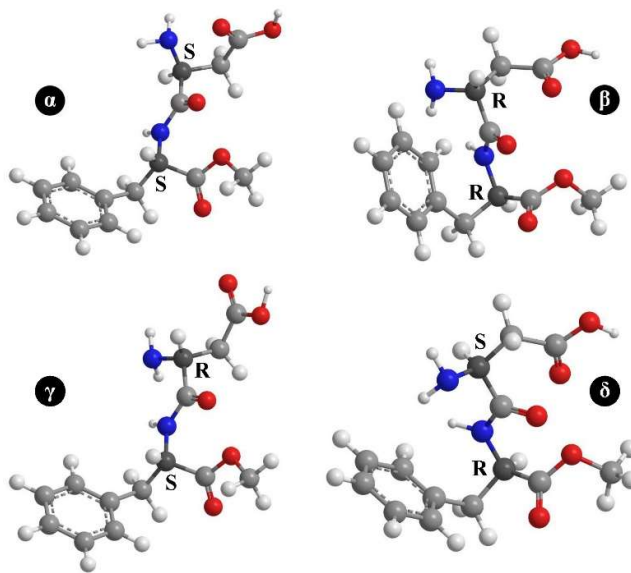
Lipinski Christopher (1944-)

Ο Lipinski μέσα από την ερευνητική του εμπειρία καθιέρωσε τον κανόνα των πέντε (Rule of five) που εκφράζει την «ομοιότητα φαρμάκου–druglikeness». Στην πραγματικότητα οι κανόνες είναι τέσσερις, αλλά ονομάστηκε έτσι γιατί ο αριθμός 5 αναφέρεται συχνά στους τέσσερις κανόνες. Οι κανόνες αυτές δηλώνουν ότι ένα μόριο αποτελεί δύναμει φαρμακευτικό προϊόν αν πληρεί τις ακόλουθες τέσσερις προϋποθέσεις. Αν ένα ή περισσότερα από τα τέσσερα χαρακτηριστικά δεν υπάρχουν στο μόριο, τότε αυτό δεν έχει πιθανότητα να αποτελέσει φαρμακευτικό προϊόν. Η απορρόφηση λοιπόν κάποιου μορίου είναι μικρή κατά τον Lipinski, αν:

- ♦ Περιέχει περισσότερο από 5 ομάδες δότες προς επίτευξη υδρογονικών δεσμών.
- ♦ Το μοριακό βάρος της είναι μεγαλύτερο από 500 ( $5 \cdot 100$ ).
- ♦ Το clogP είναι μεγαλύτερο από 5 (ή MLOGP είναι μεγαλύτερο από 4,15)
- ♦ Το άθροισμα των ατόμων αζώτου και οξυγόνου είναι μεγαλύτερο από 10 ( $2 \cdot 5$ ).

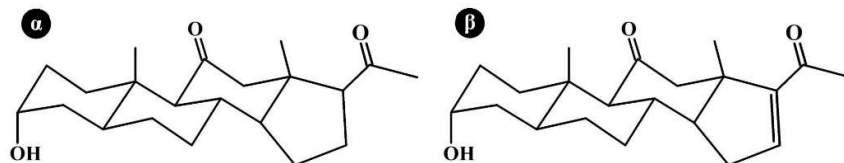
5. Εκτός από τον Lipinski υπήρξαν και άλλοι επιστήμονες που εισήγαγαν κανόνες. Αυτούς όλους τους κανόνες και επιστήμονες μπορείτε να τους βρείτε στο λογισμικό SwissADME. Σε αυτό περιέχονται και δημοσιεύσεις προς ενημέρωση για το θέμα των πιθανών φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου αλλά και της τοξικότητάς του.

6. Αν ένα μόριο έχει περισσότερα από ένα χειραλικά κέντρα, τότε είναι πιθανό μόνο ένα από τα διαστερομερή του να έχει τις επιθυμητές ιδιότητες. Από τα τέσσερα ισομερή της ασπαρτάμης (NutraSweet) (Σχήμα 2.17) μόνο ένα έχει γλυκιά γεύση. Μελέτες μοριακής μοντελοποίησης έδειξαν ότι το ισομερές αυτό έχει σχήμα L και αποτελεί αυστηρά απαίτηση για τη δέσμευση στον υποδοχέα. Από τις παρακάτω διαμορφώσεις μπορείτε να αποφανθείτε, ποια είναι η ένωση με την επιθυμητή γεύση;



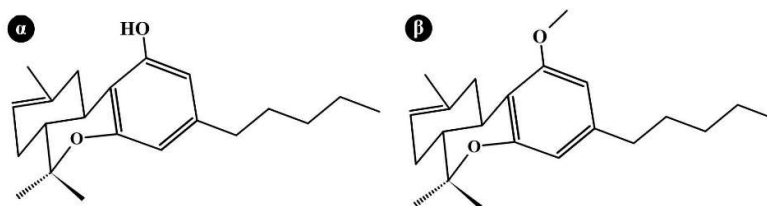
Σχήμα 2.17 Διαστερεοϊσομερή της ασπαρτάμης.

7. Στο πιο κάτω ζεύγος μορίων (Σχήμα 2.18) το ένα έχει αναισθητικές ιδιότητες και το άλλο όχι. Μπορείτε να δώσετε ένα πιθανό λόγο για τη διαφορετική βιολογική τους δραστηριότητα;



Σχήμα 2.18 (α) αλφαξαλόνη (alphaxalone), (β)  $\Delta^{16}$ -αλφαξαλόνη ( $\Delta^{16}$ -alphaxalone)

8. Το φαινολικό υδροξύλιο είναι απαραίτητο για ψυχότροπες ιδιότητες. Από το παρακάτω ζεύγος (Σχήμα 2.19) ποιο νομίζετε ότι έχει τέτοιες ιδιότητες;



Σχήμα 2.19 (α) τετραϋδροκανναβινόλη ( $\Delta^8$ -THC), (β) τετραϋδροκανναβινόλη (Me- $\Delta^8$ -THC)



## 2.5 Εργαστηριακή άσκηση Φυσικοχημικές ιδιότητες και τοξικότητα φαρμάκου (SwissADME)

1. Να εισέλθετε στον διαδικτυακό χώρο <http://www.swissadme.ch>.

2. Πατήστε μία φορά μια φορά με το ποντίκι στο εικονίδιο του βενζολίου και στη συνέχεια πατήστε στο αριστερό λευκό πλαίσιο. Θα εμφανιστεί ο συντακτικός του τύπος. Ακολούθως πατήστε στον κόκκινο κύκλο με τα δύο προς τα δεξιά βελόνια. Θα γραφούν τα smiles (C1=CC=CC=C1) στο δεξί λευκό πλαίσιο (Σχήμα 2.20α).

The screenshot displays the SwissADME web application interface. On the left, a chemical structure of benzene is shown. In the center, the SMILES string C1=CC=CC=C1 is entered. On the right, the analysis results for 'Molecule 1' are presented, including a radar chart and a detailed table of properties.

Property	Value
Formula	C6H6
Molecular weight	78.11 g/mol
Num. heavy atoms	6
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp3	0.00
Num. rotatable bonds	0
Num. H-bond acceptors	0
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	20.44
TPSA	0.00 Å²
Log P <sub>ow</sub> (ILOCF)	1.88
Log P <sub>ow</sub> (SILICOFS)	2.13
Log P <sub>ow</sub> (WLOGP)	1.69
Log P <sub>ow</sub> (MLOGP)	5.17
Log P <sub>ow</sub> (SILICO5-IT)	2.12
Consensus Log P <sub>ow</sub>	2.14
Water Solubility	Log S (ESOL) -2.41 Solubility 3.07e-01 mg/ml ; 3.92e-03 mol/l Class Soluble
Water Solubility	Log S (Ali) -1.76 Solubility 1.35e+00 mg/ml ; 1.73e-02 mol/l Class Very soluble
Water Solubility	Log S (SILICO5-IT) -2.27 Solubility 4.18e-01 mg/ml ; 5.35e-03 mol/l Class Soluble
GI absorption	Low
BBB permeant	No
PGP substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K <sub>ij</sub> (skin permeation)	-5.28 cm/s
Lipinski	Yes: 0 violation
Ghose	No: 3 violations: MW>180, MR<40, #Rotam=20
Weber	Yes
Egan	Yes
Muegge	No: 2 violations: MW<200, Heteroatoms<2
Bioavailability Score	0.55
PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	No: 1 violation: MW>250
Synthetic accessibility	1.00

Σχήμα 2.20 Στιγμιότυπα από το διαδικτυακό εργαλείο SwissADME για το βενζόλιο. Οι επεξηγήσεις δίνονται στο κείμενο.

Το απλοποιημένο σύστημα εισαγωγής γραμμής μοριακής εισαγωγής (Simplified Molecular-Input Line-Entry System, SMILES) είναι μια προδιαγραφή με τη μορφή γραμμικής συμβολής για την περιγραφή της δομής των χημικών ενώσεων χρησιμοποιώντας σύντομες συμβολοσειρές ASCII. Οι συμβολοσειρές SMILES μπορούν να εισαχθούν από τους περισσότερους συντάκτες μορίων και μετατρέπονται σε διδιάστατες ή τριδιάστατες δομές. Η αρχική προδιαγραφή SMILES ξεκίνησε τη δεκαετία του 1980. Από τότε τροποποιήθηκε και επεκτάθηκε. Το 2007, ένα λογισμικό ανοικτού κώδικα που ονομάζεται OpenSMILES αναπτύχθηκε στην κοινότητα χημείας.

Άλλοι γραμμικοί συμβολισμοί περιλαμβάνουν τη σημειογραφία γραμμής Wiswesser (WLN), ROSDAL και SYBYLLineNotation (SLN). Στην άσκηση το βενζόλιο σε μορφή SMILES γράφεται ως C1=CC=CC=C1. Αυτό σημαίνει ότι ο C1 είναι σε διπλό δεσμό με τον επόμενο άνθρακα ο οποίος με τη σειρά του βρίσκεται σε απλό δεσμό με τον τρίτο κατά σειρά άνθρακα. Ακολουθούν διπλοί και απλοί δεσμοί εναλλάξ και στο τέλος ο δακτύλιος καταλήγει στον C1. Με τον τρόπο αυτό εξηγείται το SMILES του βενζολίου.

3. Με τη χρήση του προγράμματος θα μπορείτε να πληροφορηθείτε αν μια ένωση έχει όλα τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά για να αποτελέσει φάρμακο. Στην αρχή του λογισμικού θα βρείτε δημοσιεύσεις που εξηγούν όλα τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τα οποία προσδιορίζονται.

4. Το Run θα ενεργοποιηθεί (έχει κοκκινίσει). Πατήστε το Run και θα λάβετε τα αποτελέσματά σας (Σχήμα 2.20β).

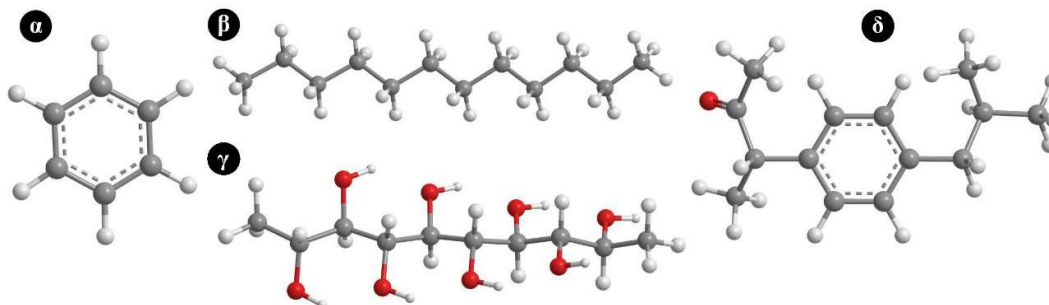
5. Όλες οι έξι επιθυμητές ιδιότητες (μέγεθος, πολικότητα, αδιαλυτότητα, ακορεστότητα, ευκινησία, λιποφιλικότητα) θα πρέπει να εντοπίζονται εντός του χρωματισμένου εξαγώνου. Το βενζόλιο δεν έχει όλες τις επιθυμητές ιδιότητες διότι η ακορεστότητα βρίσκεται εκτός του χρωματισμένου εξαγώνου.

6. Το λογισμικό σας παρέχει και διάφορες άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες για το βενζόλιο. Μελετήστε τις ιδιότητες αυτές. Είναι σημαντικές για να καθορισθεί αν ένα μόριο μπορεί να καταστεί δυνάμει φάρμακο. Παρατηρήστε ότι το βενζόλιο υπακούει στους κανόνες του Lipinski, αν και υπερβαίνει κάποιους άλλους κανόνες.

7. Κάτω από την επισήμανση «Molecule 1» υπάρχουν δύο ανθρωπάκια και ένας κύκλος στο εσωτερικό του οποίου υπάρχει ένας σταυρός. Αν πατήστε στο μέρος όπου υπάρχουν τα δύο ανθρωπάκια εμφανίζεται το «Send to Swiss Similarity». Εκεί μπορείτε να εξετάσετε αν υπάρχουν μόρια σε βιβλιοθήκες όπου να έχουν κάποιο βαθμό ομοιότητας με την ένωση σας. Αν πατήστε στον κύκλο όπου υπάρχει σταυρός τότε θα οδηγηθείτε στο πρόγραμμα «Send to Swiss Target Prediction». Στο πρόγραμμα αυτό δίνονται οι πιθανοί στόχοι της ένωσης που σχεδιάσατε και η πιθανότητα το μόριό σας να δρα στον συγκεκριμένο στόχο.

8. Πατήστε στο «Show Boiled-egg» και θα λάβετε το Σχήμα 2.20γ. Το κόκκινο σφαιρίδιο βρίσκεται εκτός του βρασμένου αυγού και σύμφωνα με το “Legends” σημαίνει αρνητικό PGP. Πατήστε τον δείκτη PGP για να κατανοήσετε τι ακριβώς σημαίνει. Θα σας δώσει την απάντηση «Red dots are for molecules predicted not to be effluated from the central nervous system by the P-glycoprotein».

9. Εξετάστε τις ακόλουθες ενώσεις (Σχήμα 2.21) για τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά.



**Σχήμα 2.21** (α) βενζόλιο, (β) δωδεκάνιο, (γ) δεκαν-2,3,4,5,6,7,8-οκτόλη, (δ) 3-[4-(2-μεθυλοπροπυλο)φαινυλο]βουταν-2-όνη.

10. Προσπαθήστε να βρείτε τις ενώσεις οι οποίες αντιστοιχούν στα επόμενα SMILES.

1	<chem>C1CCCCC1</chem>	6	<chem>ClC(Cl)Cl</chem>
2	<chem>n1ccccc1</chem>	7	<chem>Cc1ccccc1</chem>
3	<chem>o1ccccc1</chem>	8	<chem>F/C=C/F</chem> (Τα δύο σύμβολα / δείχνουν <i>trans</i> )
4	<chem>c1ccccc1-c2ccccc2</chem>	9	<chem>F/C=C\F</chem> (Τα δύο σύμβολα εναλλάξ δείχνουν <i>cis</i> )
5	<chem>CCC(=O)O</chem>	10	<chem>N[C@@H](C)C(=O)O</chem> (Τα σύμβολα @ δείχνουν ότι το χειρόμορφο κέντρο για το αμινοξύ είναι L)

## Απαντήσεις

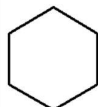
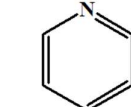
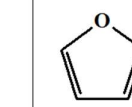
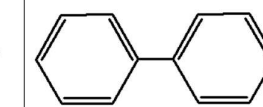
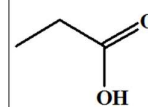
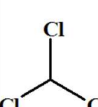
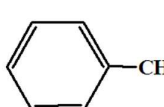
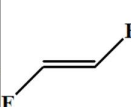
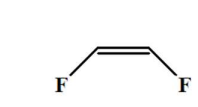
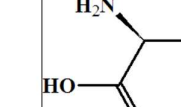
### 2.2 Ερωτήσεις Σωστού—Λάθους

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Λ	Σ	Λ

### 2.3 Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1	2	3
δ	α	δ

### 2.5.10 Εργαστηριακή άσκηση

<b>1</b> 	<b>2</b> 	<b>3</b> 	<b>4</b> 	<b>5</b> 
<b>6</b> 	<b>7</b> 	<b>8</b> 	<b>9</b> 	<b>10</b> 

Σκοπίμως κενή σελίδα