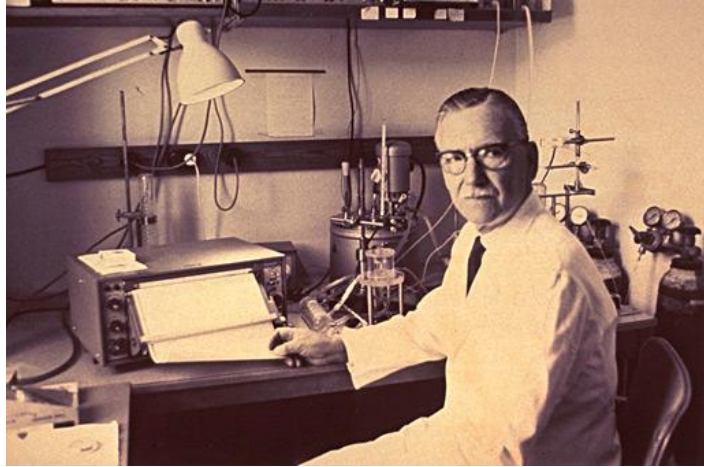
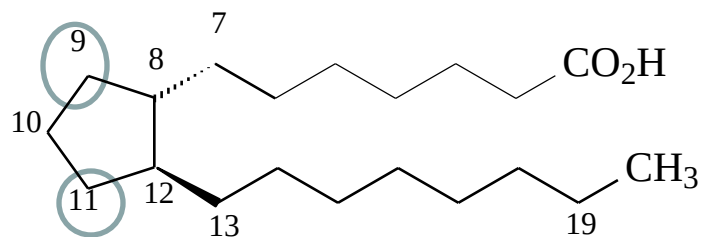




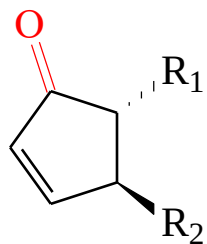
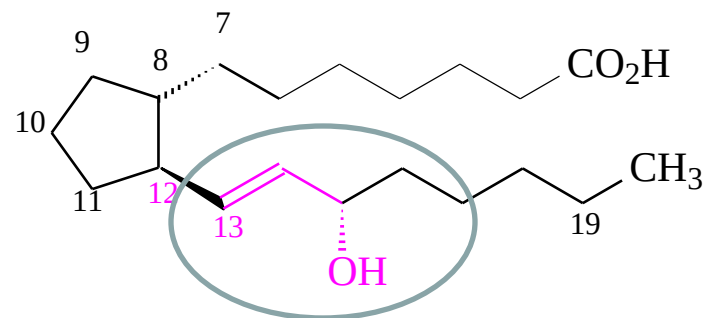
Ulf van Euler (1934) → *προσταγλανδίνες*: πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, που ασκούν ισχυρή *αγγειοσυσταλτική* δράση και *επάγουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων*

Samuelson, Vane, Bergstrom: ταυτοποίηση δομής *προσταγλανδινών*, *προστακυκλίνης*, *θρομβοξανίων* (βραβείο Nobel 1982).....+ *λευκοτριένια* = *προστανοειδή*

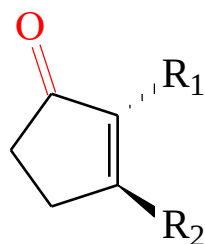
Σχηματίζονται σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες (nM)
αποικοδομούνται ταχύτατα + ασκούν ισχυρότατη βιολογική δράση: «τοπικές ορμόνες» ($t_{1/2}$: 5min)



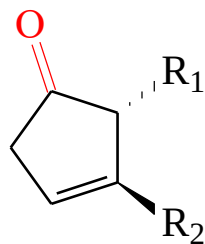
prostanoic acid



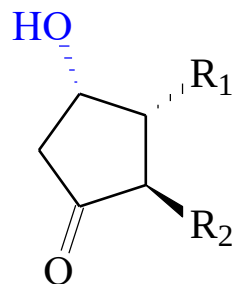
PGA



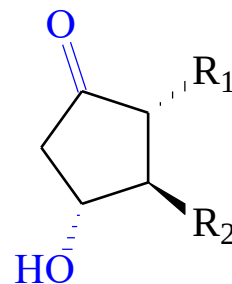
PGB



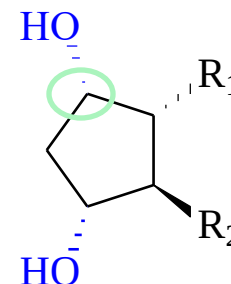
PGC



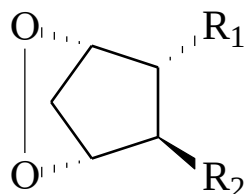
PGD



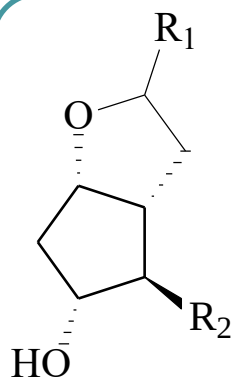
PGE



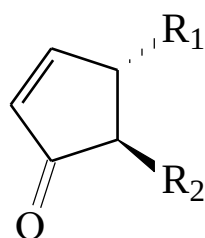
PGF α



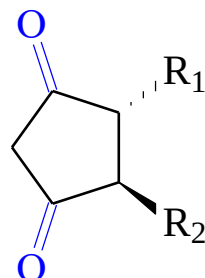
PGG
PDH



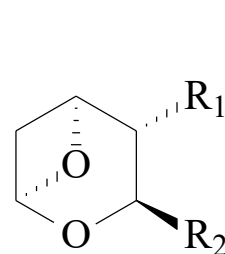
PGI



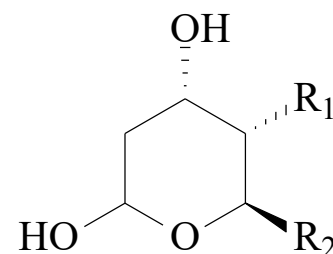
PGJ



PGK



TXA



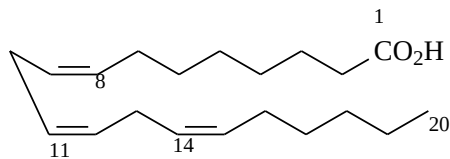
TXB

ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΗ:

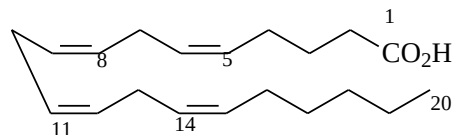
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούμενα από 20 C και οι μεταβολίτες τους.

Οι δδ οξειδώνονται προς βιολογικά ενεργούς μεταβολίτες, με την επίδραση τριών ενζυμικών συστημάτων, που είναι:

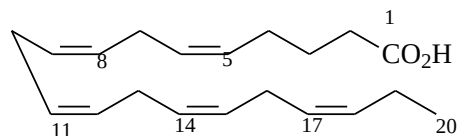
- Οι κυκλοξυγονάσες (COX)
- Οι λιποξυγονάσες (LOX)
- Οι εποξυγονάσες του συμπλέγματος P₄₅₀



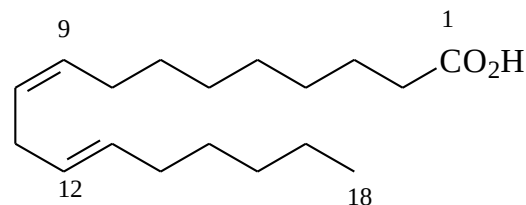
20:3 (n-6)
dihomo- γ -linolenic acid



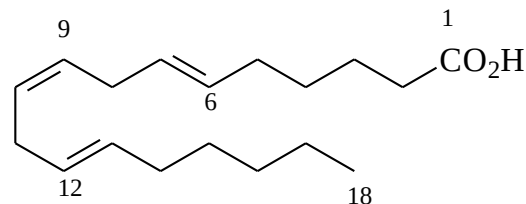
20:4 (n-6)
arachidonic acid



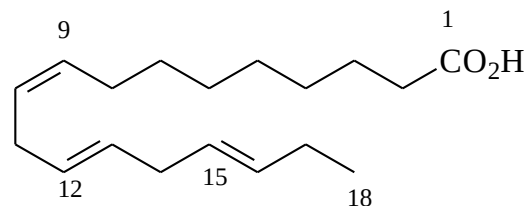
20:5 (n-3)
EPA
Eicosapentaenoic acid



18:2 (n-6)
linoleic acid

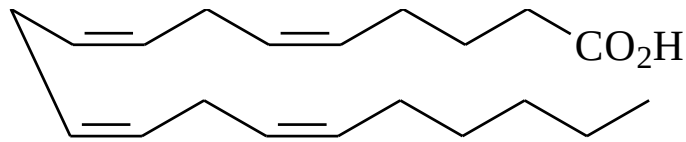


18:3 (n-6)
 γ -linolenic acid



18:3 (n-3)
 α -linolenic acid

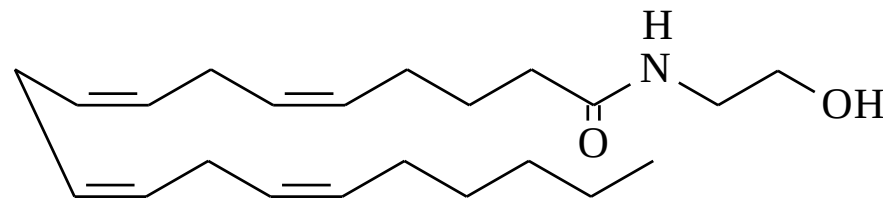
Απαραίτητα λιπαρά οξέα. Τα πρόδρομα ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ω -6 ή ω -3 οξέα: ανήκουν κυρίως στις οικογένειες 20:3(n-6), 20:4(n-6) και 20:5(n-3).



4-*cis*-δ.δ. => σχετική
ευκινησία

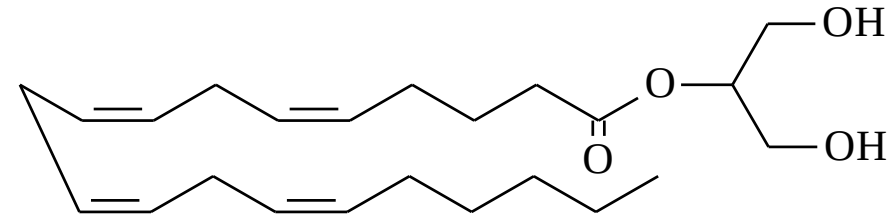
arachidonic acid

Σημαντικός στο ανθρώπινο κύτταρο ο ρόλος του **αραχιδονικού οξέος**. Πιθανός ρυθμιστής απόπτωσης. Παράγωγα του προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς (ενδοκανναβινοειδή).



anandamide

N-αραχιδονοϋλοαιθανολαμίνη



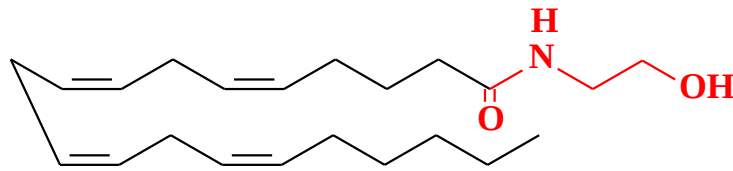
arachidonoylglycerol

2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2-AG)
Αγωνιστής CB1

Η διερεύνηση του σηματοδοτικού ρόλου των ενδοκανναδινοειδών στο ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε νέα φάρμακα που σχετίζονται με:

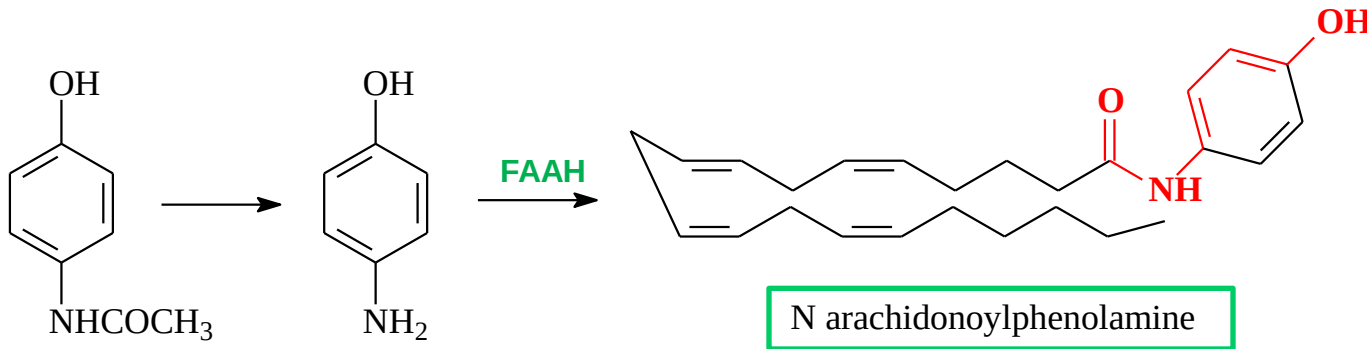
- την αίσθηση του πόνου → αναλγητικά
- τον έλεγχο της όρεξης → έλεγχος παχυσαρκίας
- τη διάθεση → αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά
- τη μνήμη → βελτίωση νοητικής λειτουργίας



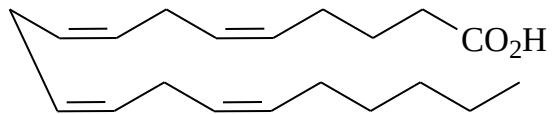


anandamide

Η αναλγητική δράση της παρακεταμόλης οφείλεται στον ενεργό μεταβολίτη της?

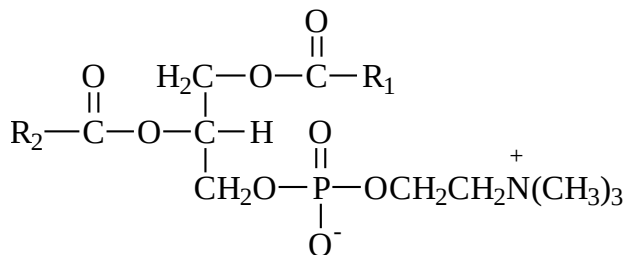


- Ως αναστολέας της υδρολάσης αμιδίων των λιπαρών οξέων (FAAH) αυξάνει τα επίπεδα των ενδοκανναβιδοειδών
- Ως αναστολέας της επαναπρόσληψης της *N*-αραχιδονοϋλοαιθανολαμίνης συμβάλλει στην απευαισθητοποίηση του κύριου υποδοχέα πόνου (nociceptor)
- Είναι αγωνιστής στον CB1 + αναστολέας των COX-1 και COX-2 → αναλγητική και αντιπυρετική δράση
- Είναι αναστολέας των διαύλων νατρίου → αναλγητική δράση (αναλογία με τοπικά αναισθητικά)

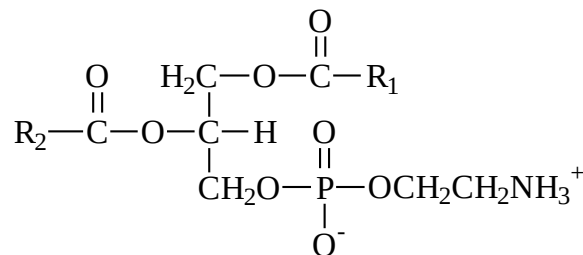


arachidonic acid 20:4 (n-6)

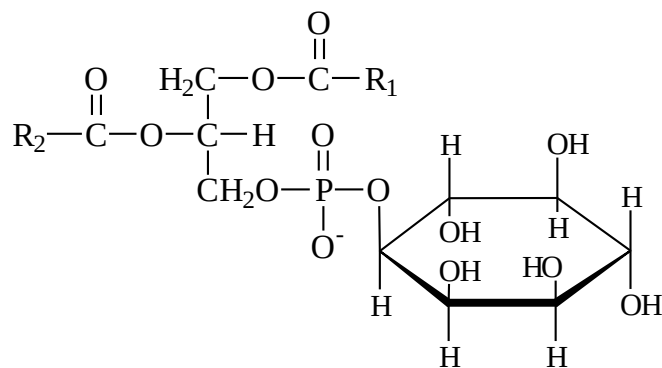
Στα **γλυκεροφωσfolιπίδια** τα λιπαρά οξέα σχηματίζουν εστέρες στις θέσεις 1- και 2-, ενώ στην 3-θέση τοποθετείται η υδρόφιλη ομάδα.



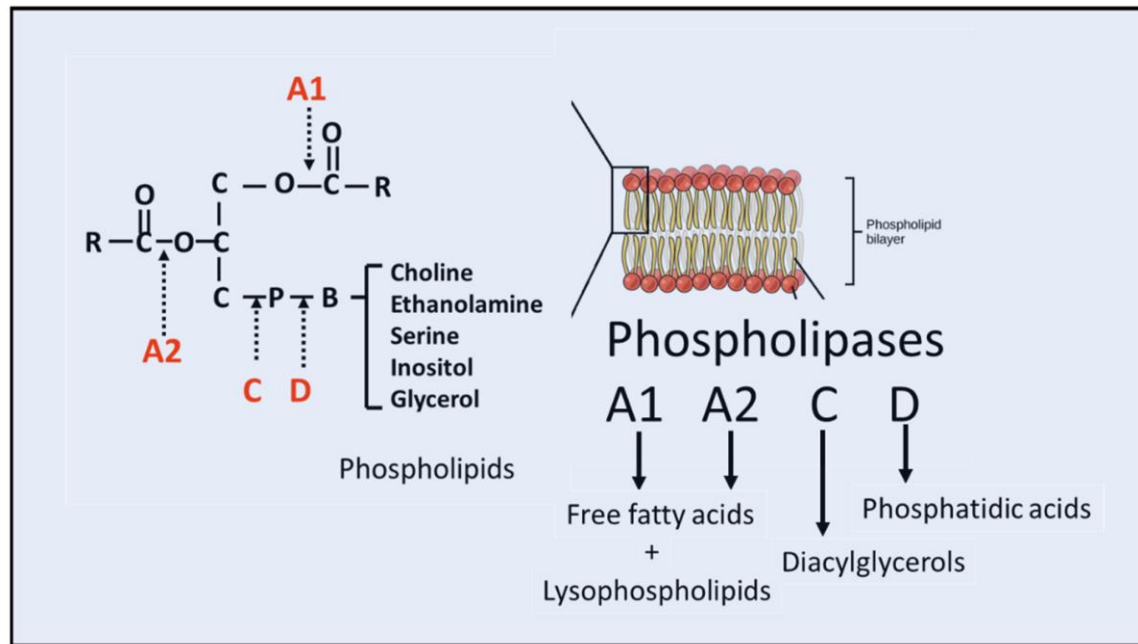
phosphatidyl choline



phosphatidyl ethanolamine

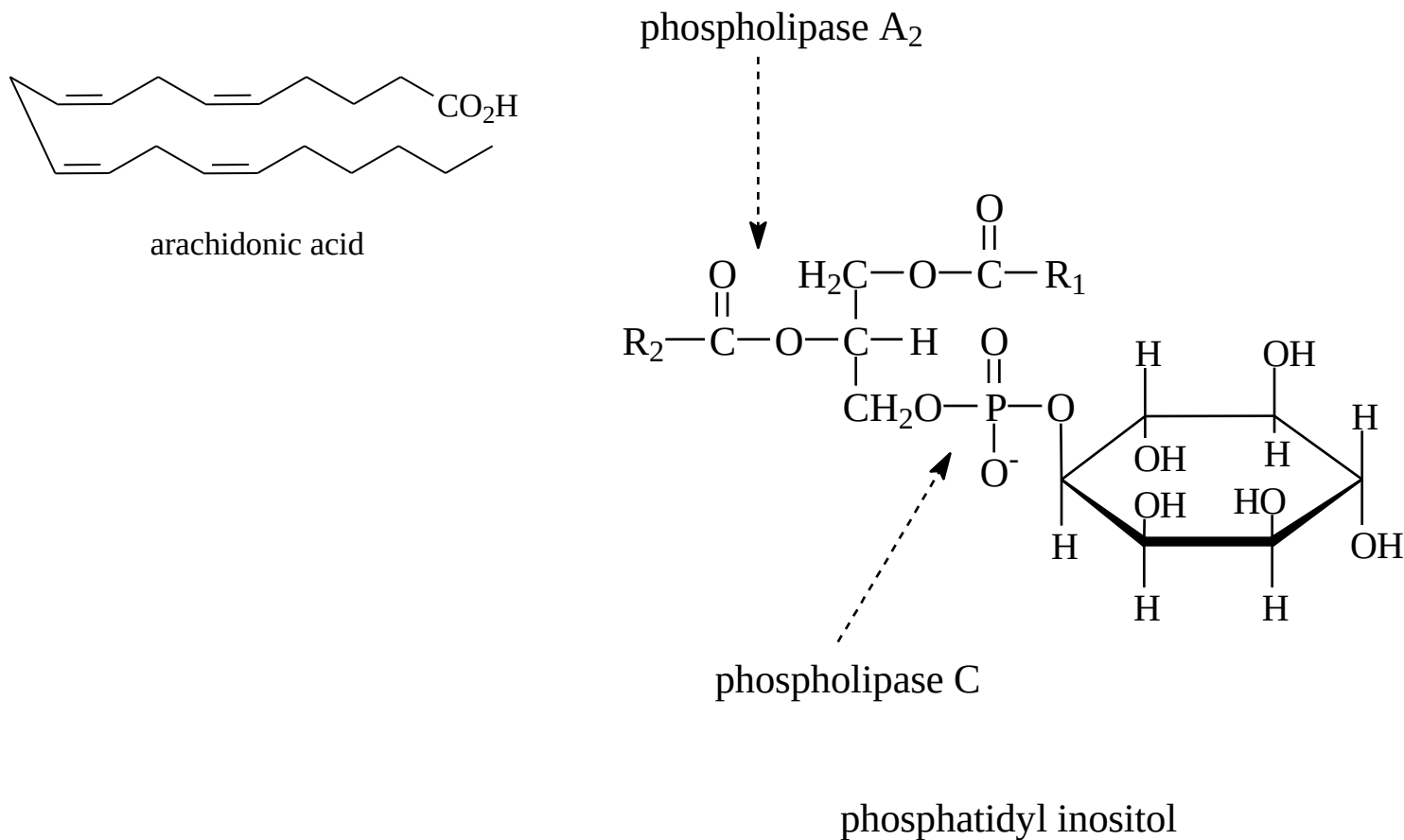


phosphatidyl inositol



Στα ανθρώπινα κύτταρα το αραχιδονικό οξύ (ARA) ενσωματώνεται κυρίως στη 2-θέση. Ενώ ως συστατικό των τροφών είναι σχετικώς σταθερό, μεταβολίζεται όταν απελευθερώνεται από τις κυτταρικές μεμβράνες με την επίδραση των φωσφολιπασών: cPLA₂, s-PLA₂, PLC.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του ARA δεν μεταβολίζεται και θα επανεστεροποιηθεί στα φωσφολιπίδια.

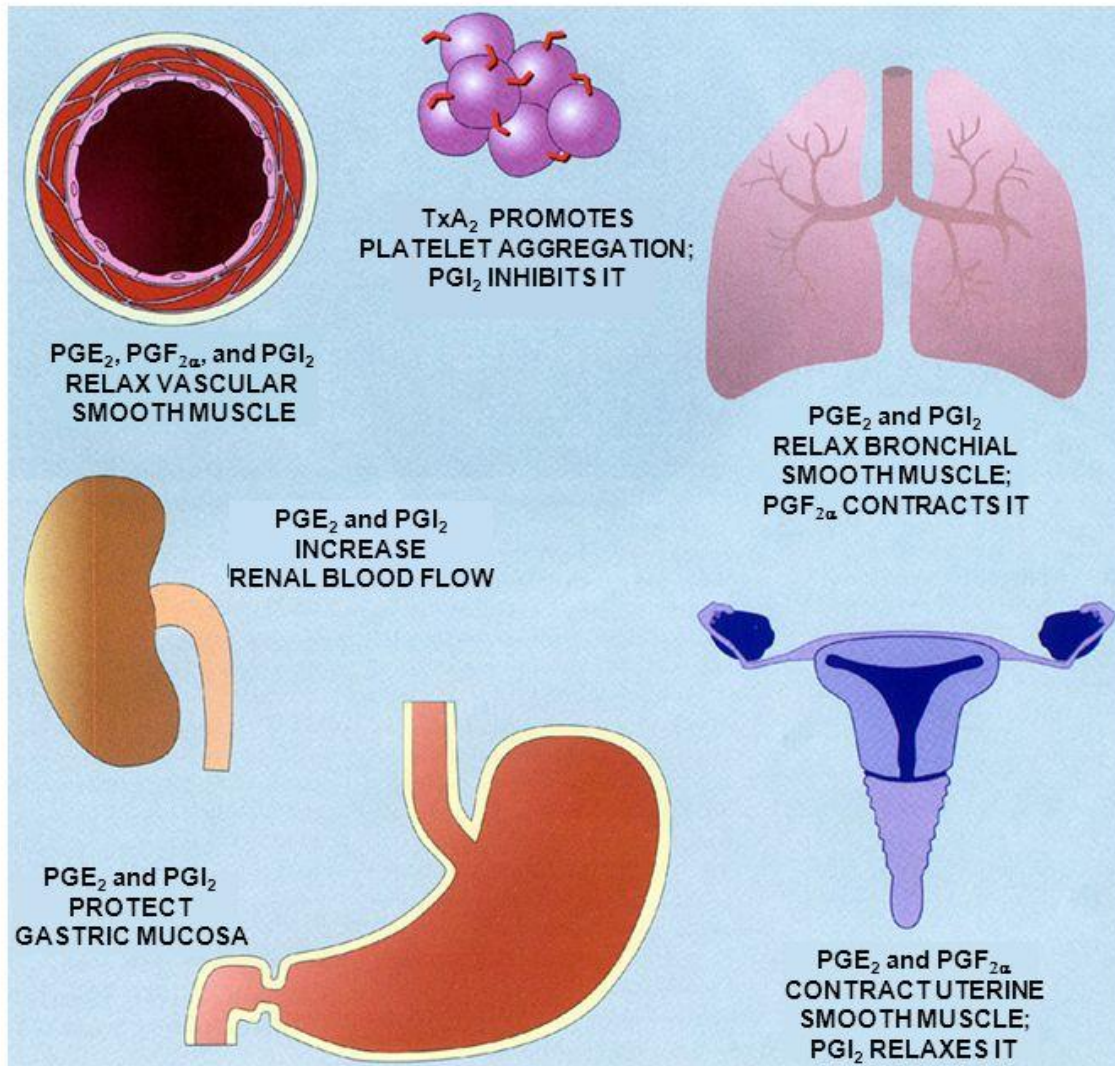


- Η δράση των φωσfolιπασών ενισχύεται από την ιντερλευκίνη-1 (πολυπεπτίδιο που παράγεται από λευκοκύτταρα και επάγει τη φλεγμονή)
- Η δράση της PLA2 αναστέλλεται από την λιπομοδουλίνη (τη βιοσύνθεση της επάγουν τα ΣΑΦ)

Τα εικοσανοειδή επεμβαίνουν σε
πληθώρα φυσιολογικών διαδικασιών:

- Φλεγμονή /Ανοσοποιητικό σύστημα
- Πυρετός
- Πίεση & πήξη του αίματος
- Αναπαραγωγικό σύστημα
- Ανάπτυξη ιστών
- Ρύθμιση ύπνου

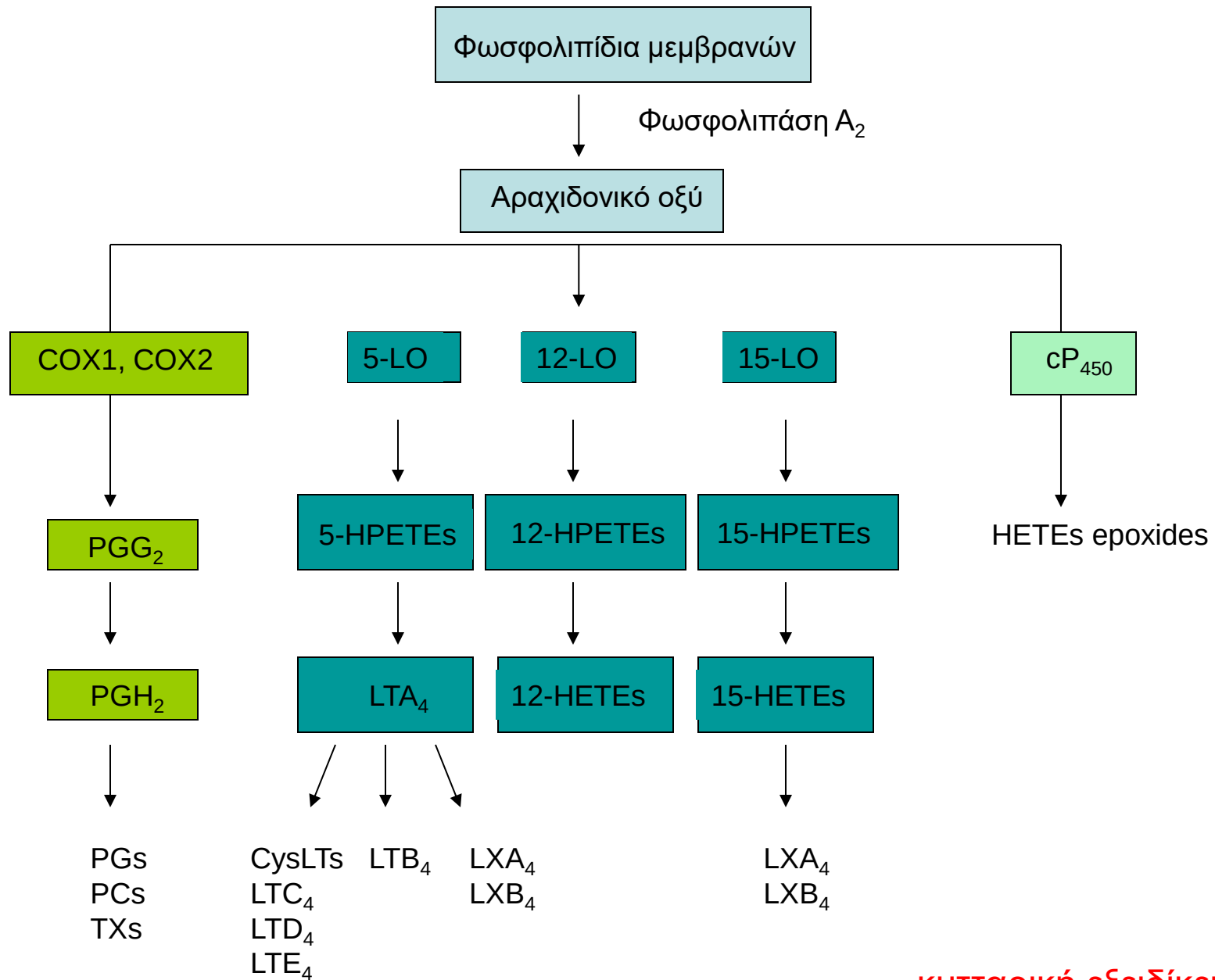
Η ισχυρή βιολογική δράση προκύπτει από τη σύνδεση των προσταγλανδινών σε υποδοχείς GPCR, που πυροδοτούν τη κυτταρική σηματοδότηση.



Ρυθμίζουν τη φυσιολογική λειτουργία και είναι σημαντικές για την ομοιόσταση.

Η διατήρηση της φυσιολογικής ισορροπίας στη βιοσύνθεση τους είναι σημαντική για τη διατήρηση της υγείας.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΩΝ



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

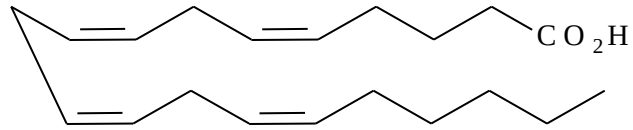
Κυκλική οδός

ενδοϋπεροξειδίο
15-υδροϋπεροξομάδα

PGH₂ synthase

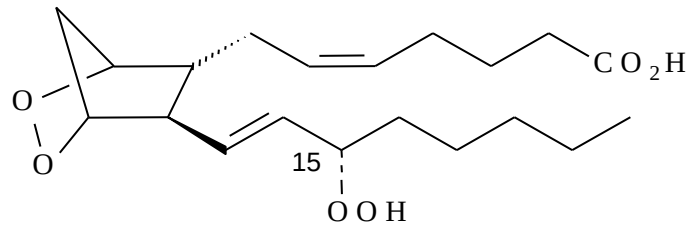
membrane phospholipids

Phospholipase A₂



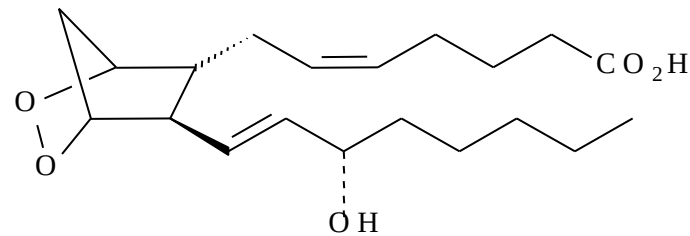
arachidonic acid

Cyclooxygenase

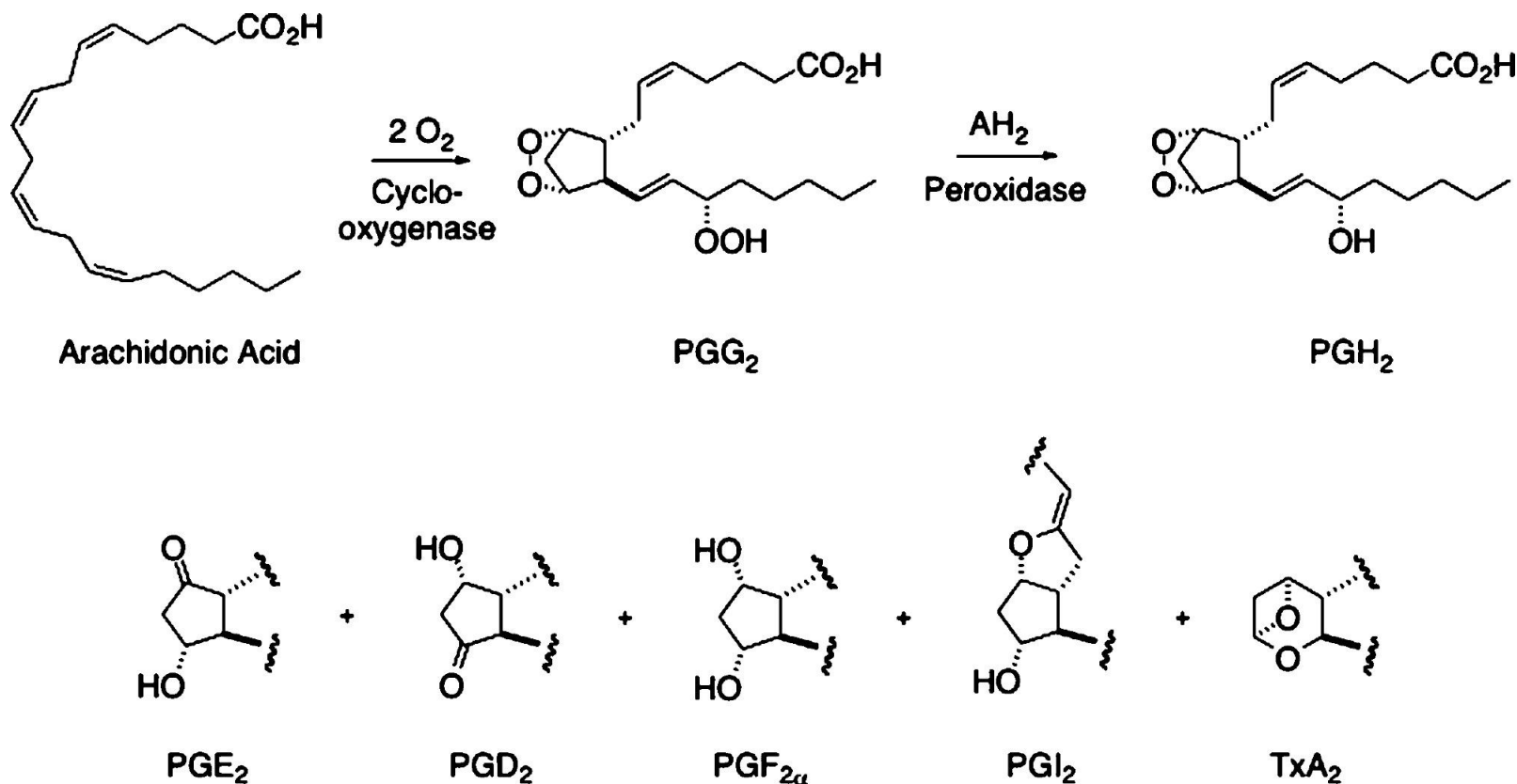


PGG₂

Peroxidase

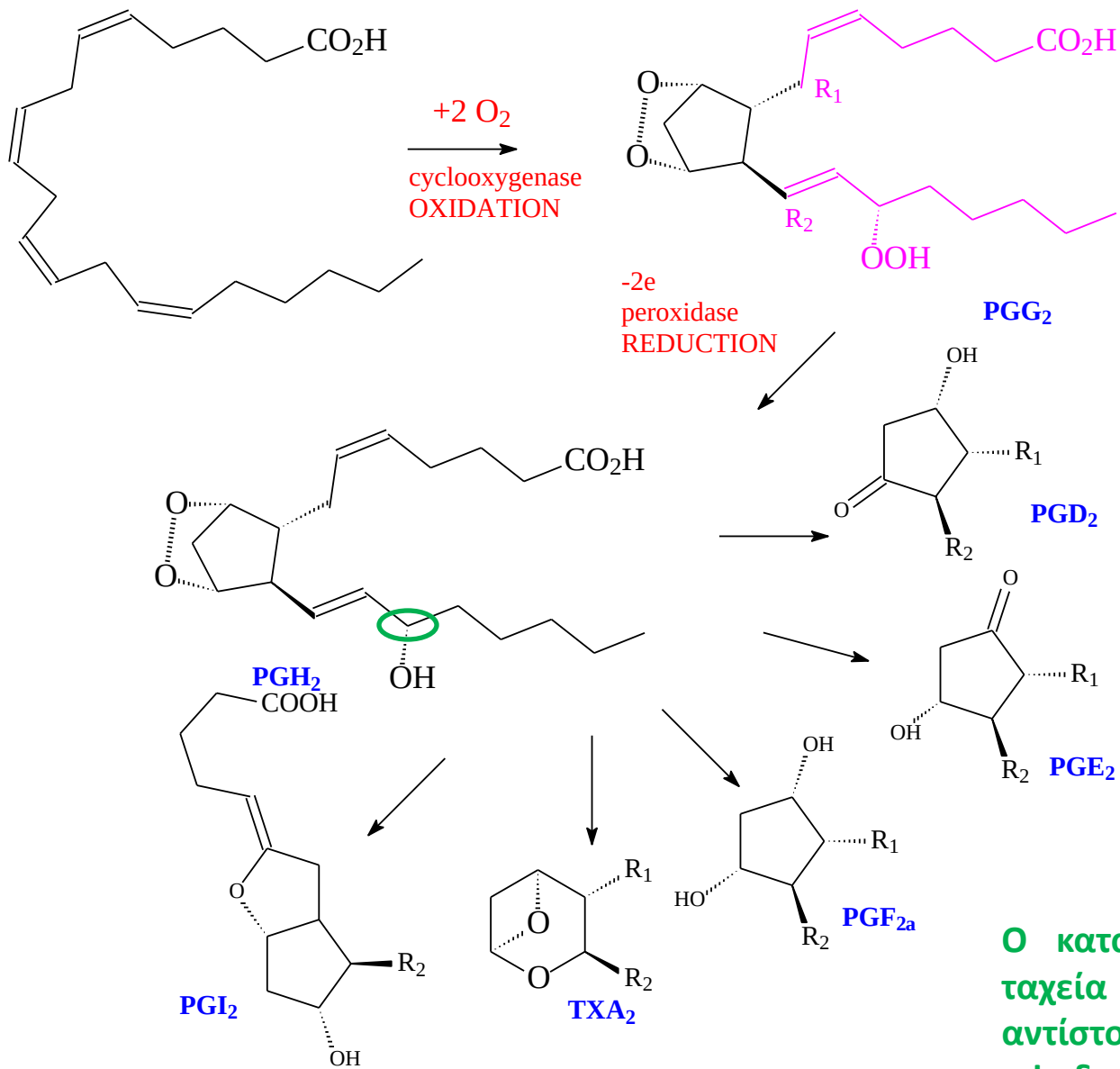


PGH₂

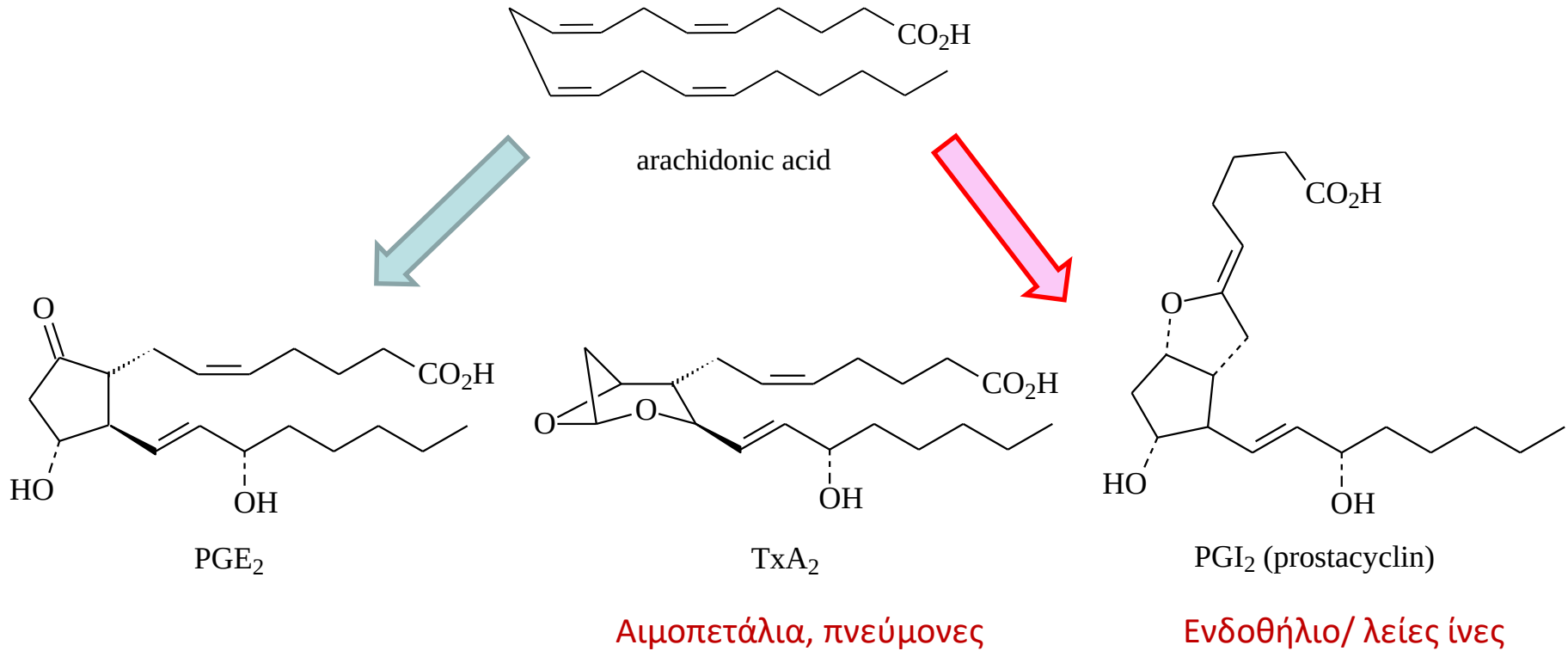


Οι κυκλοξυγονάσες είναι διλειτουργικά ένζυμα: το αραχιδονικό οξύ οξειδώνεται αντιδρώντας στο ενεργό κέντρο κυκλοξυγονάσης με δύο O₂ προς την ασταθή **PGG₂**, που θα τοποθετηθεί στο ενεργό κέντρο υπεροξειδάσης (POX) για να αναχθεί προς την **PGH₂**. Η βιολογική δράση **PGG₂** και **PGH₂** είναι σημαντική. Από την **PGH₂** θα προκύψουν οι υπόλοιπες προσταγλανδίνες **E₂**, **D₂**, **F_{2α}** η προστακυκλίνη **I₂** και το θρομβοξάνιο **TxA₂** με την επίδραση ειδικών/ιστό, ή /κύτταρο ενζύμων.

Σημ. η σημασία του δείκτη 2.



Ο καταβολισμός των PG αρχίζει με ταχεία οξείδωση του 15α-OH προς την αντίστοιχη κετόνη με την επίδραση της αφυδρογονάσης 15-PGDH.

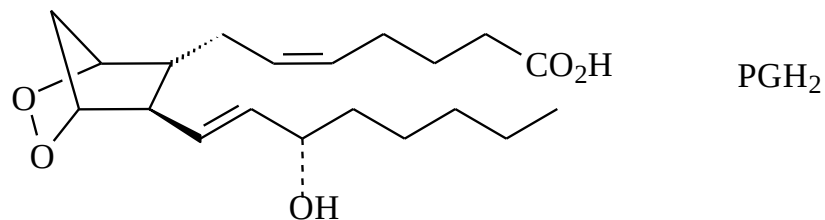


Η PGE_2 ασκεί γαστροπροστατευτική δράση στο γαστρεντερικό σύστημα: επάγει την έκκριση αλκαλικής βλέννας και όξινου ανθρακικού ανιόντος, διατηρώντας ή επαυξάνοντας τη ροή του αίματος στο γαστρικό επιθήλιο.

Η αναστολή της από ΜΣΑΦ ερεθίζει αναπόφευκτα το γ/ε.

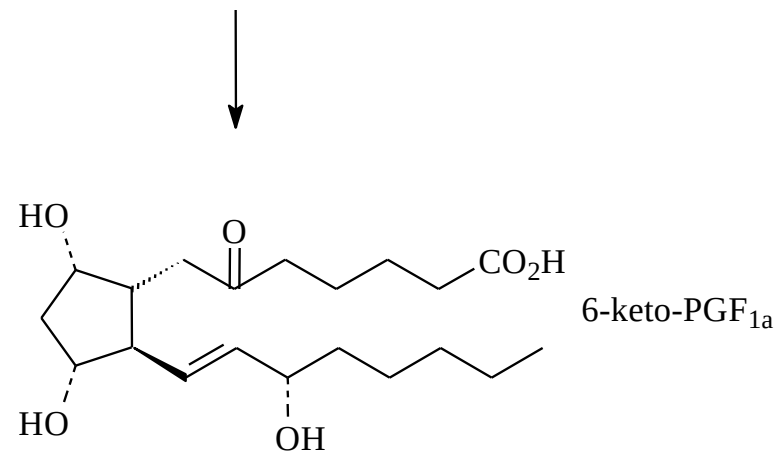
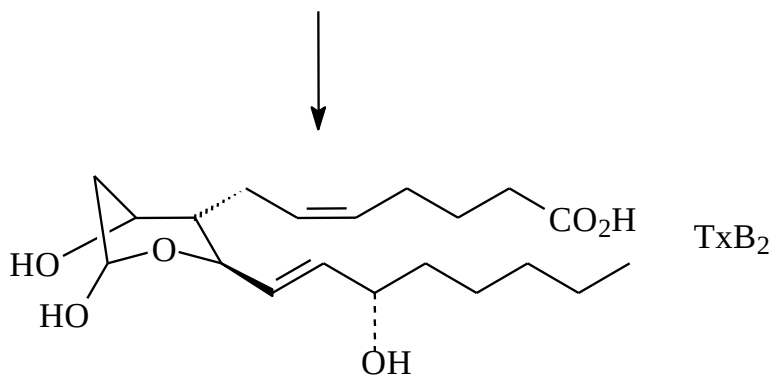
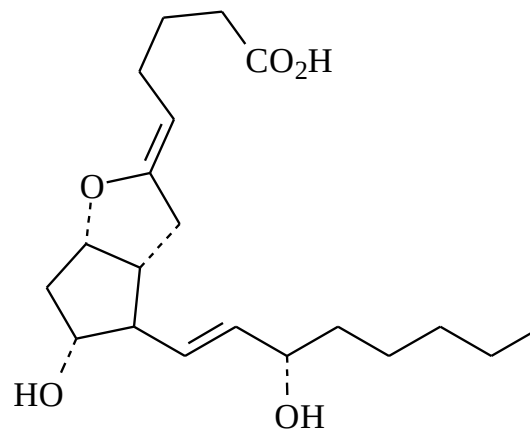
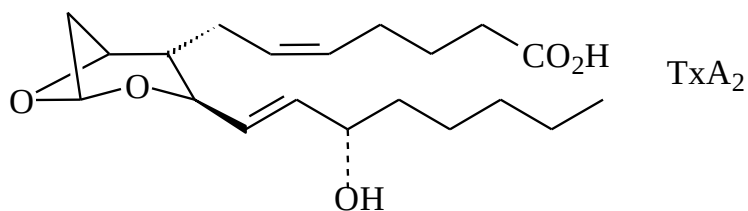
Στο καρδιαγγειακό σύστημα υφίσταται ισορροπία δράσεων μεταξύ προστακυκλίνης PGI_2 και θρομβοξανίου TxA_2 .

Κυκλική οδός

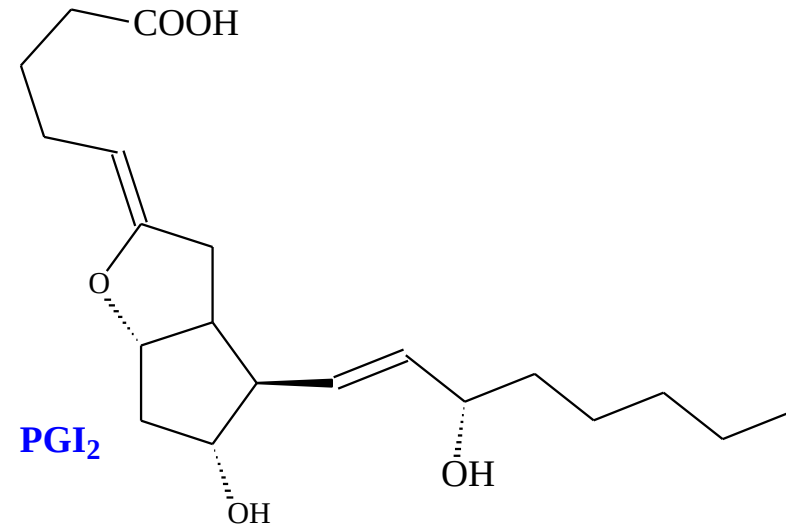
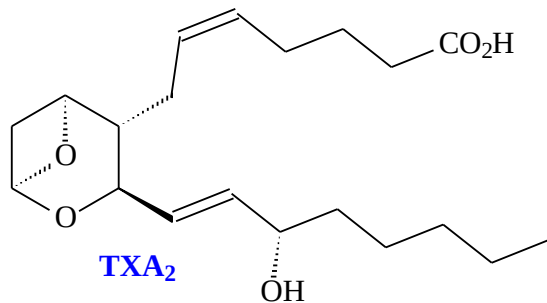


thromboxane
synthetase

prostacyclin
synthetase



Η PGI₂ είναι πολύ ασταθής και υδρολύεται εύκολα στο φυσιολογικό περιβάλλον προς την ανενεργή 6-keto-PGF_{1α}.



- Τα **θρομβοξανία** είναι τα σημαντικότερα προστανοειδή **αιμοπεταλίων** και **πνευμονικών κυττάρων**. Επάγουν τη **συγκόλληση των αιμοπεταλίων** (σχηματισμός θρόμβου) και τη **συστολή αγγείων και αεραγωγών**.
- Η **προστακυκλίνη** (PGI₂) είναι το σημαντικότερο προστανοειδές **ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων**, με δράση αντίθετη από των θρομβοξανίων: **αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων**, προκαλεί διαστολή των αγγείων (υπόταση) και ασκεί **γαστροπροστασία** λόγω μείωσης της έκκρισης γαστρικού υγρού.

Η φυσιολογική παρουσία προσταγλανδινών εξασφαλίζει τη φυσιολογική λειτουργία και ενδέχεται να είναι επιβοηθητική για την επιδιόρθωση μιας προκληθείσας βλάβης.

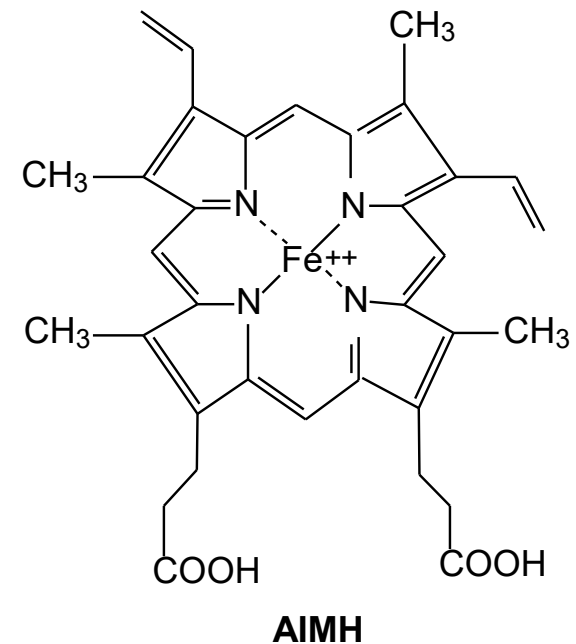
Η παθολογική αύξηση της βιοσύνθεσης προσταγλανδινών (παρουσία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, νευροεκφύλισης, καρκίνου κλπ) αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με τη λήψη ΜΣΑΦ.

COX-1 (PGHS-1)

COX-2 (PGHS-2)

Διοξυγονάσεις ~600 αμινοξέων, περιέχουν αίμη.

Διαθέτουν 2 καταλυτικές περιοχές (υδρόφοβη + επιφανειακή, κοντά την αίμη)



COX-1 Ενδογενές ένζυμο: λειτουργεί σε υψηλές συγκεντρώσεις οξέος, είναι **ειδικό για το αραχιδονικό οξύ**. Σημαντικό για την ομοιόσταση, εκφράζεται σε πολλούς ιστούς νεφρούς, στομάχι, αγγειακό ενδοθήλιο, αιμοπετάλια.

COX-2 Επαγόμενο (από φλεγμονώδες ερέθισμα, αυξητικούς παράγοντες ή ορμόνες) ένζυμο
Εκφράζεται σταθερά μόνο σε εγκέφαλο και νεφρούς, ενώ το γονίδιο διαθέτει ρυθμιστικές περιοχές. Λειτουργεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις οξέος, υποδεχόμενο γενικώς 18-20/μελή λιπαρά οξέα. **Η λειτουργία της COX2 είναι σημαντική στα κύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονή (οξεία + χρόνια).** Τα παραγόμενα προστανοειδή σχετίζονται με παθολογικές και προσαρμοστικές διεργασίες (πόνος, πυρετός, ισχαιμία του ΚΝΣ, νευροεκφύλιση, καρκίνος).

COX-1 (PGHS-1)

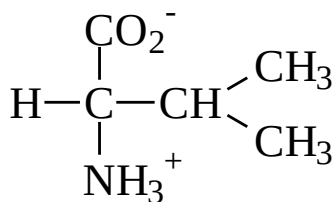
COX-2 (PGHS-2)

COX-3 σε μικροαγγεία του ΚΝΣ, αναστέλλεται από τη παρακεταμόλη – δεν σχετίζεται με φλεγμονή

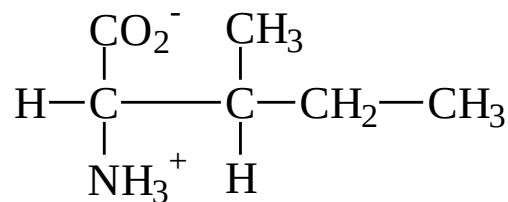
Ισοένζυμα (60% ομολογία αμινοξέων). Η διαφορετική αρίθμηση οφείλεται στον διαφορετικό εντοπισμό ενός 17/μελούς τμήματος: αμινοτελικό στην COX-1/ καρβοξυτελικό στην COX-2.

Παρά τη σημαντική ομολογία, **κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια**, εκφράζονται και **λειτουργούν ανεξάρτητα** στους διάφορους ιστούς (πχ από την PGH₂, στα αιμοπετάλια παράγονται TX, ενώ στα αγγεία PGG₂ και PGI₂) και **διαδραματίζουν διαφορετικές λειτουργίες**

Το ενεργό κέντρο της COX2 είναι 25% ευρύτερο λόγω της παρουσίας **βαλίνης** αντί **ισολευκίνης**, της αντίστοιχης θέσης της COX1. Μπορεί να υποδεχθεί προσδέματα μεγαλύτερου μεγέθους, τα οποία μπορούν να εκταθούν και σε μια προσβάσιμη γειτονική κοιλότητα (αλλοστερική θέση).



Valine



Isoleucine

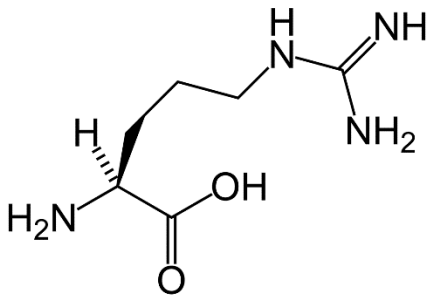
Είναι δυνατή η εκλεκτική αναστολή του επαγόμενου από φλεγμονή ενζύμου??

COX1

Ελέγχει εκτενώς την προστασία του γαστρικού επιθηλίου, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη νεφρική ροή αίματος.

Το αραχιδονικό οξύ δεσμευόμενο κάμπτεται σχηματίζοντας ορθή γωνία (L-shape) κάτω από την Tyr-385.

Το καρβοξυλικό ανιόν σχηματίζει σημαντικό δεσμό άλατος με την Arg-120



Τα ανιονικά στο φυσιολογικό pH προσδέματα – με καρβοξύλιο ή όξινη ενόλη, σχηματίζουν αντίστοιχο ηλεκτροστατικό δεσμό άλατος με την θετικά φορτισμένη Arg120.

Στο ενεργό κέντρο της κυκλοξυγονάσης εντοπίζεται μια τριάδα λιπόφιλων αρωματικών αμινοξέων, που βρίσκονται σε διαφορετικά επίπεδα: προσδέματα με **λιπόφιλο αρωματικό σύστημα, που μιμείται το λιπαρό ακόρεστο οξύ** σχηματίζουν δεσμούς van der Waals, υδρόφοβες και π-π αλληλεπιδράσεις με το ένζυμο. Ένα 2^ο αρωματικό σύστημα είναι ενισχυτικό της πρόσδεσης, όταν δεν είναι ομοεπίπεδο.

Η ασπιρίνη και ο ρόλος της σερίνης 530

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την COX-1: δρα σαν αντιδραστήριο τρανσακετυλίωσης, που μεταφέρει το ακετύλιο στη **Ser-530** (αν και εκτός του ενεργού κέντρου της COX-1, η ακετυλιωμένη **Ser-530** εμποδίζει την πρόσδεση του φυσιολογικού υποστρώματος).

Η ακετυλίωση της αντίστοιχης **Ser-516** της COX-2 δεν αναστέλλει τη φυσιολογική λειτουργία του ενζύμου, λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους και της πλαστικότητας του ενεργού της κέντρου.

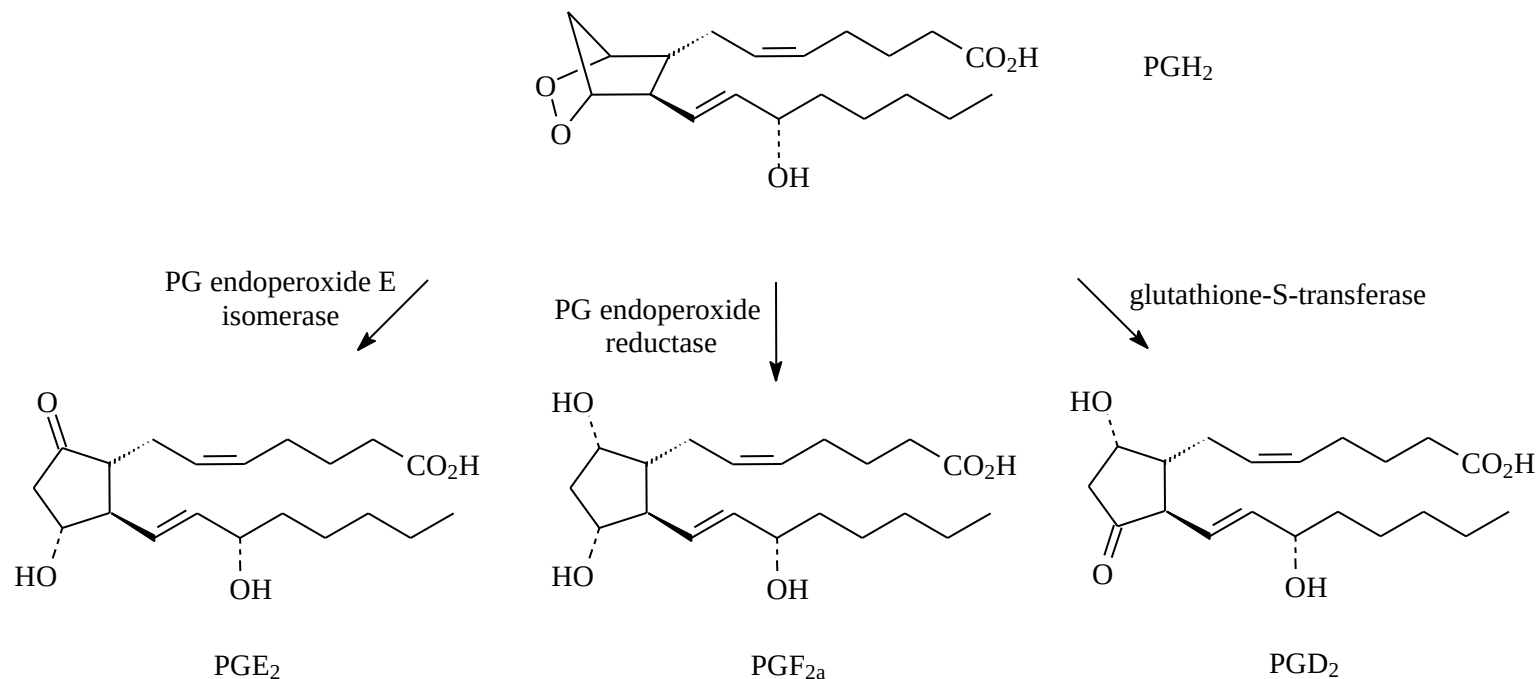
Τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ δρουν ως **αντιστρεπτοί αναστολείς** των δύο ενζύμων

Η **ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία** (81 mg) δρα προληπτικά έναντι κινδύνου εμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου: η αναστολή της **COX-1 εξαρτώμενης βιοσύνθεσης TxA2 (στα αιμοπετάλια εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά η COX-1)** => υπεροχή της **PGI₂** των αγγείων.

Σε μεγάλη δοσολογία η εκλεκτικότητα της αναστολής χάνεται.

Η ισχυρή και μακρόχρονη αναστολή της COX-1 αναπόφευκτα συνδέεται **με ερεθισμό του γ/ε και κίνδυνο αιμορραγίας.**

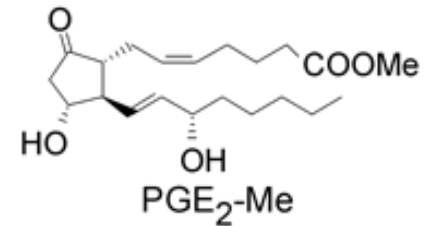
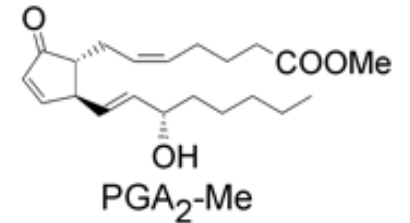
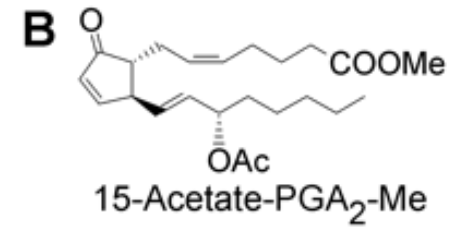
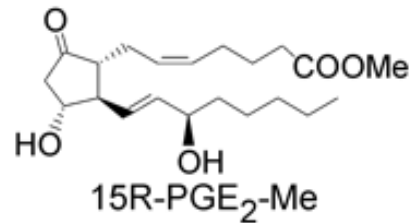
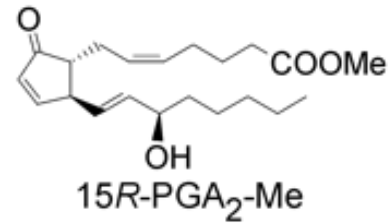
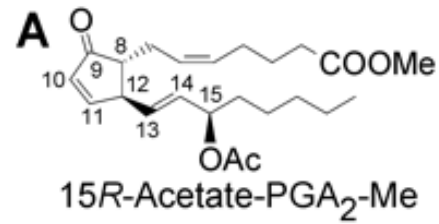
Φάρμακα δομικά ανάλογα προστακυκλινών



↓ έκκρισης γαστρικού υγρού
↑ έκκρισης γαστρικής βλέννας
συσταλτικό μήτρας
χάλαση λείων μυϊκών ινών βρόγχων
αγγειοδιαστολή

συσταλτικό μήτρας
συσταλτικό βρόγχων
Μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης

αγγειοδιαστολή ή
αγγειοσυστολή
(αναλόγως του ιστού)



Το γοργόνειο κοράλλι (*Plexaoura homomalla*) αποτελεί πολύτιμη πηγή Α' υλών για την παρασκευή συνθετικά χρήσιμων προσταγλανδινών

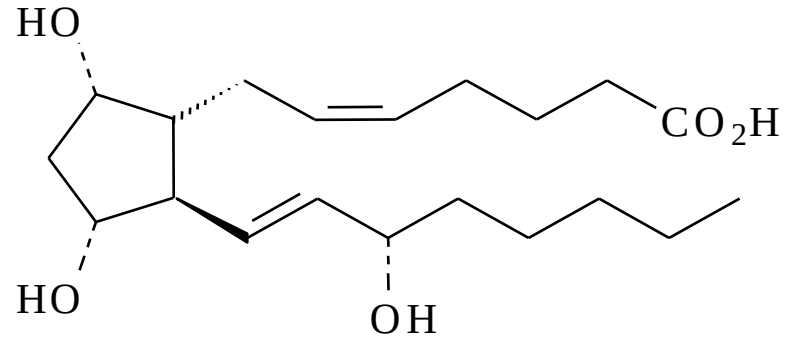
ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΩΝ

$\text{PGF}_{2\alpha}$ και παράγωγα

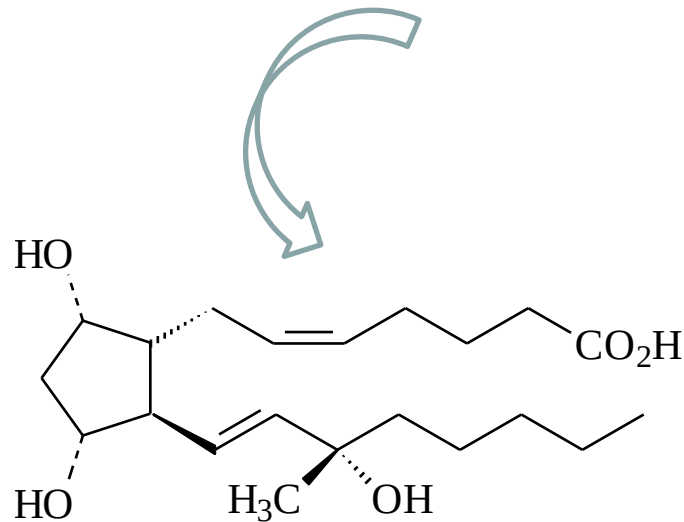
(15S)-15-μεθυλο $\text{PGF}_{2\alpha}$

Εκτρωτικό – ωκυτόκο,
αιμοστατικό μετά τον τοκετό

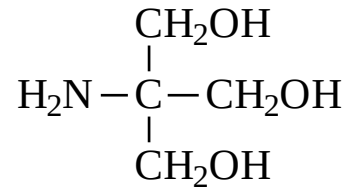
Δεν μεταβάλλει την αρτηριακή πίεση
Πόνος, ερεθισμός γ/ε

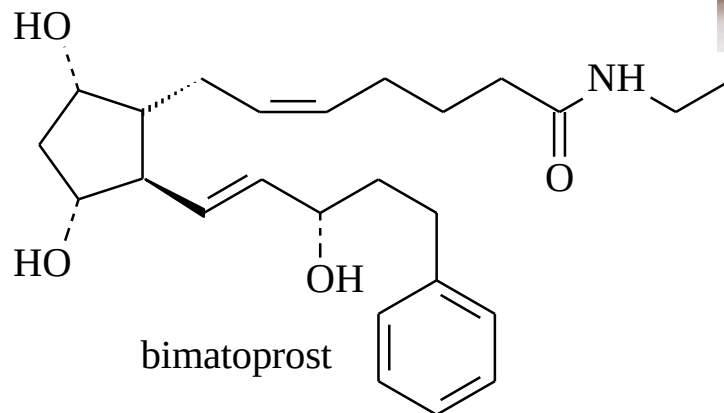
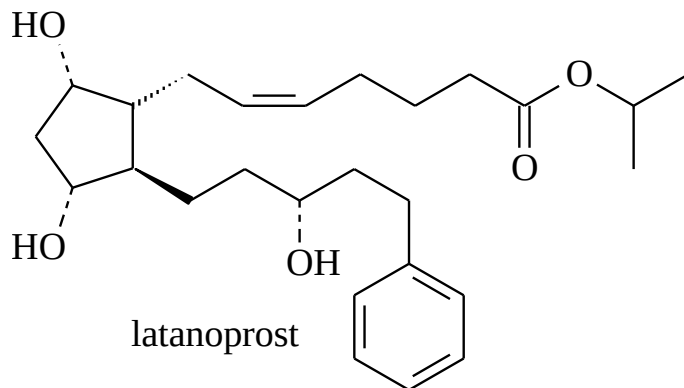


$\text{PGF}_{2\alpha}$ (dinoprost)



15- CH_3 - $\text{PGF}_{2\alpha}$ (carboprost tromethamine)





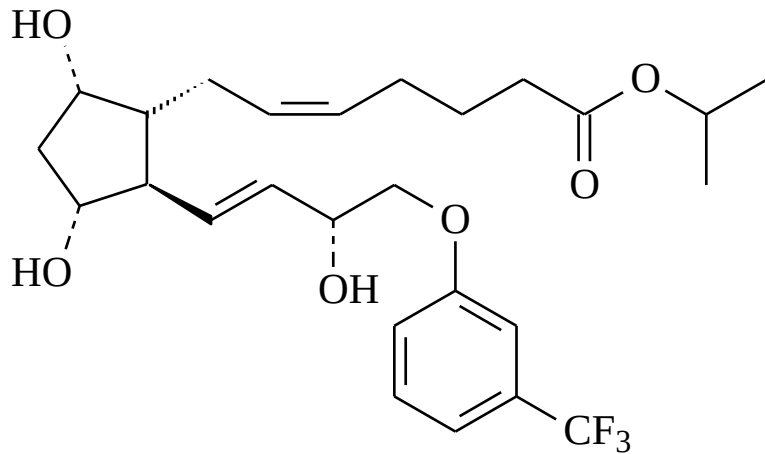
Αντιγλαυκωματικά παράγωγα $\text{PGF}_{2\alpha}$: αγωνιστές σε υποδοχείς προστανοειδών αυξάνουν την παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού και μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς να ερεθίζουν το μάτι.

Ως λιπόφιλα προφάρμακα διαπερνούν τον κερατοειδή και μεταβολίζονται αποδίδοντας σταδιακά το ανίστοιχο δραστικό οξύ, **latanoprost acid** ή την **17-φαινυλο- $\text{PGF}_{2\alpha}$** , αντίστοιχα.

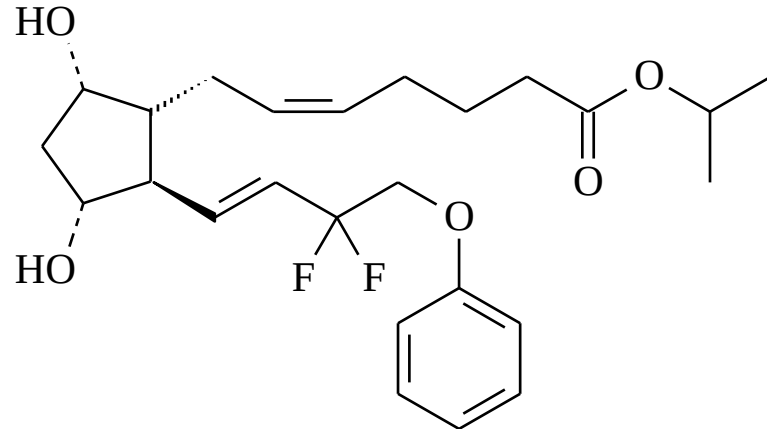
Η εισαγωγή φαινυλίου στην ω-θέση μειώνει τη συνάφεια για τους υποδοχείς πόνου και την τοπική υπεραιμία.

Η ανόρθωση του 13-δδ στο **latanoprost acid** συνεισφέρει στη χημική σταθερότητα.

Το **bimatoprost** ως **ουδέτερο αμίδιο** είναι σταθερότερο του εστέρα και αποδίδει για μεγαλύτερο διάστημα το φάρμακο. Με συνάφεια για 2 τύπους υποδοχέων, έχει την ισχυρότερη δράση αλλά και περισσότερες παρενέργειες.



Travoprost

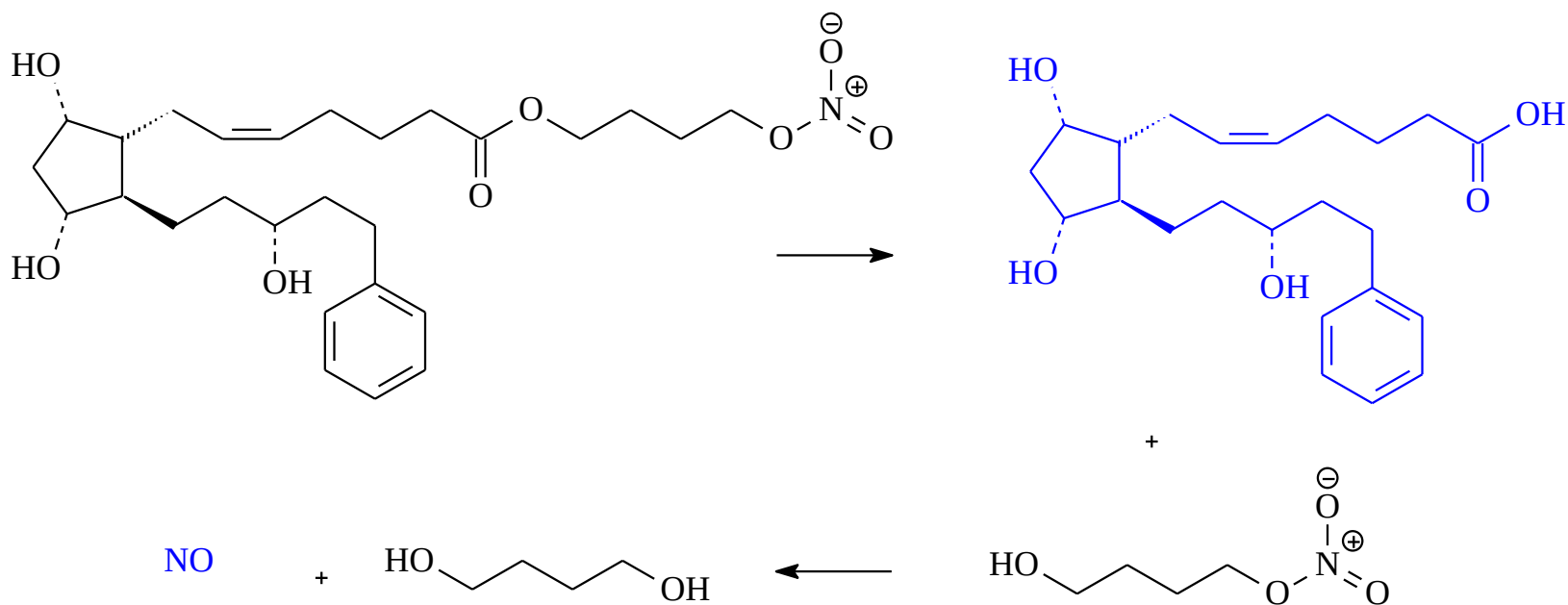


Tafluprost

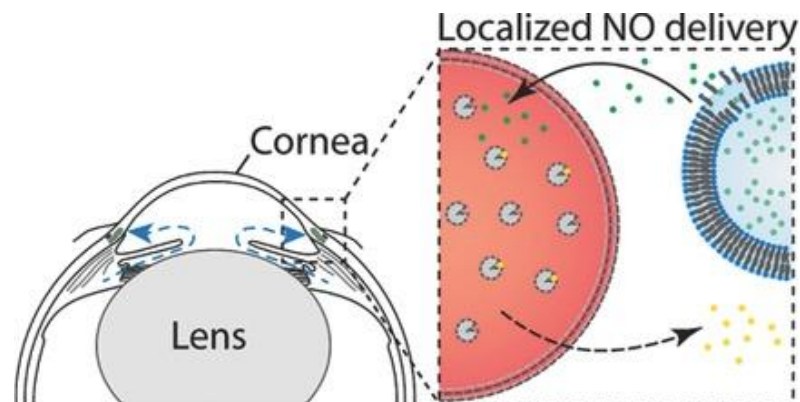
Αντιγλαυκωματικά παράγωγα $\text{PGF}_{2\alpha}$: Τα οφθαλμικά διαλύματα **Travoprost** και **Tafluprost** περιέχουν συχνά και **timolol** (αδρενεργικός ανταγωνιστής) - συνδυαστική θεραπεία.

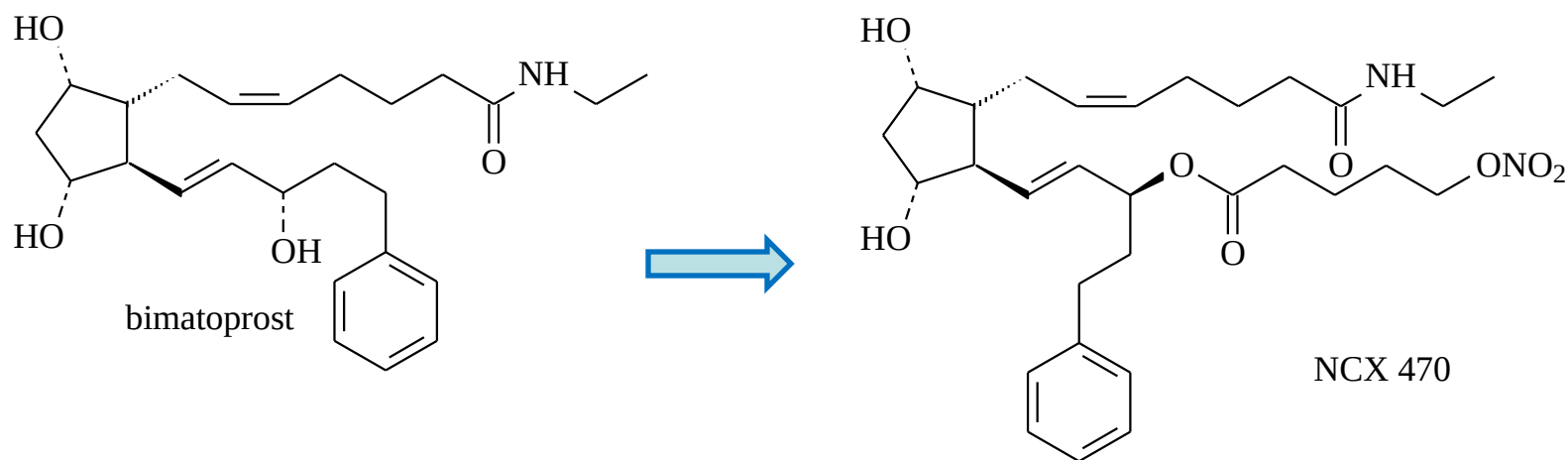
Το κολύριο με το μεταβολικά σταθερότερο **Tafluprost** δεν περιέχει συντηρητικά.

Αντιγλαυκωματικά παράγωγα $\text{PGF}_{2\alpha}$ - δότες NO



Στο **latanoprostene bunod** απελευθερώνεται τοπικά **17-φαινυλο- $\text{PGF}_{2\alpha}$** και σταδιακά **NO** από τη διάσπαση της μονονιτρικής βουτανοδιόλης. Το NO συνεργεί στο αποτέλεσμα, ως ρυθμιστής του τόνου των αγγείων και της ενδοφθάλμιας πίεσης, αλλά πιθανά και με άλλους μηχανισμούς.





Και άλλοι NO δότες με ανάλογο μηχανισμό δράσης αναπτύσσονται ή έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος (νευροεκφυλιστική νόσος).

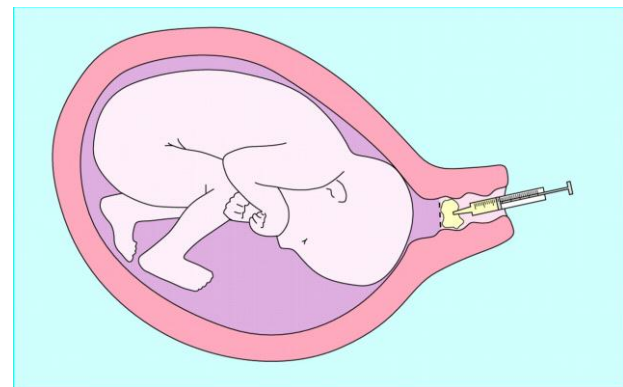
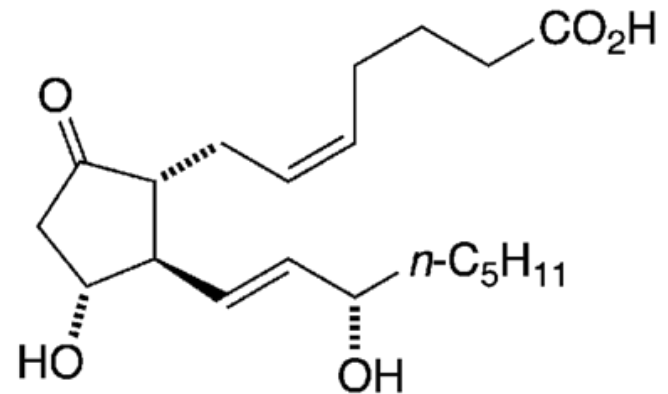
PGE₂ και παράγωγα της

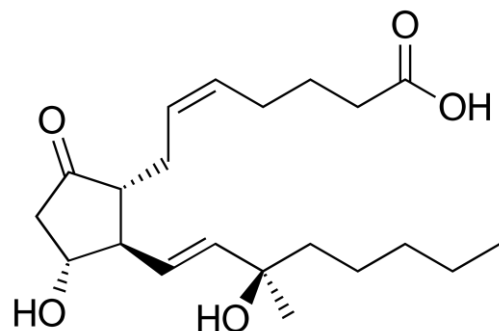
PGE₂ dinoprostone

Ωκυτόκο (ή εκτρωτικό)

**Τοπική εφαρμογή για την
πρόκληση τοκετού**

Αιμοστατικό μετά τον τοκετό





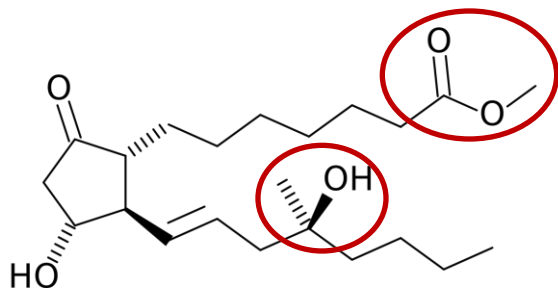
Συνθετικά παράγωγα της PGE₂

Χορήγηση από το στόμα (δισκία)

Arbabrostil 15(R)-15-μεθυλοπροσταγλανδίνη E₂

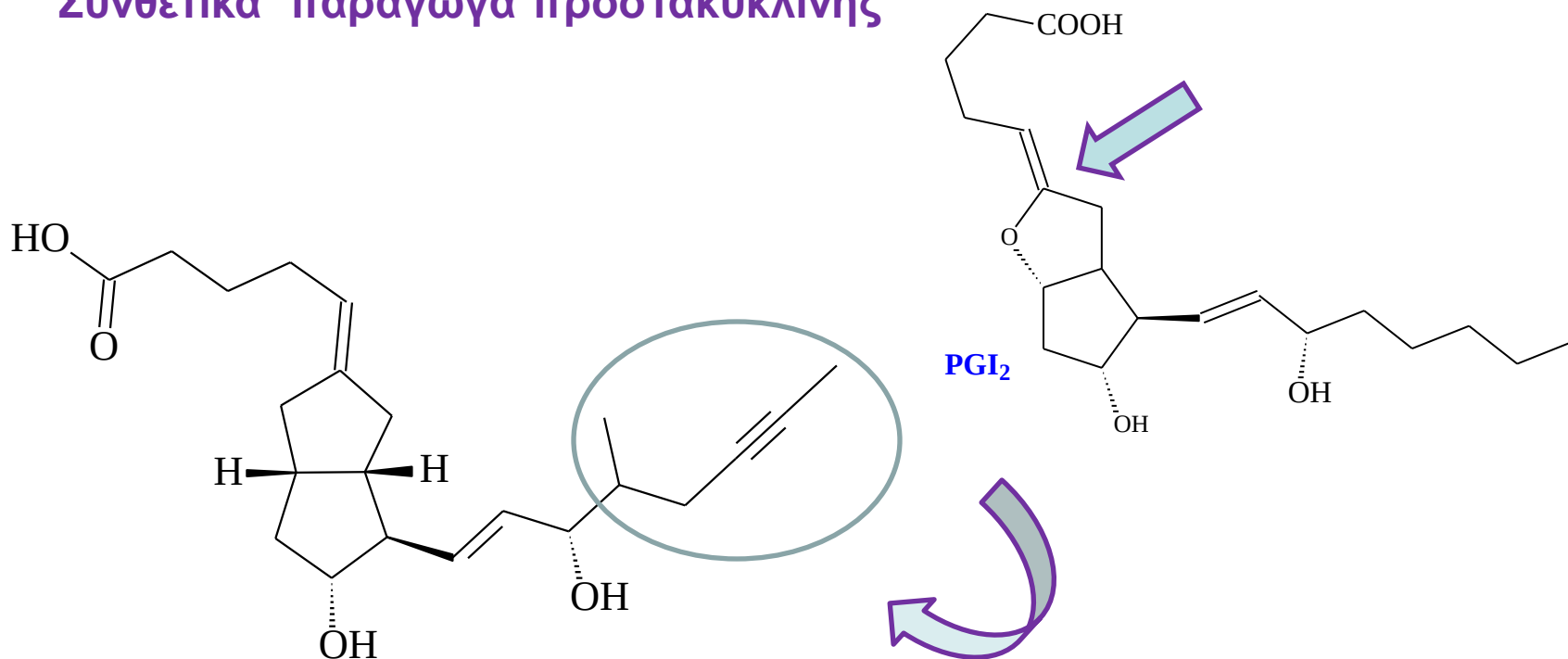
Ωκυτόκο/Εκτρωτικό.

Αντιεκκριτικό του γαστρικού οξέος, επάγει την έκκριση βλέννας: επουλωτικό πεπτικού έλκους. Προστατεύει το γαστρικό βλεννογόνο κατά τη λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση έλκους.



Misoprostol: μεταβολικά σταθερό **προφάρμακο**, δεν αναγνωρίζεται επαρκώς από την 15-PG δεϋδρογενάση. Η **μετακίνηση του υδροξυμεθυλοϋποκαταστάτη** στη θέση-16 το καθιστά εκλεκτικό πρόσδεμα με αγωνιστική δράση **επί συγκεκριμένων υποδοχέων**. Ενδείξεις ανάλογες του **arbabrostil**, **με λιγότερες παρενέργειες**.

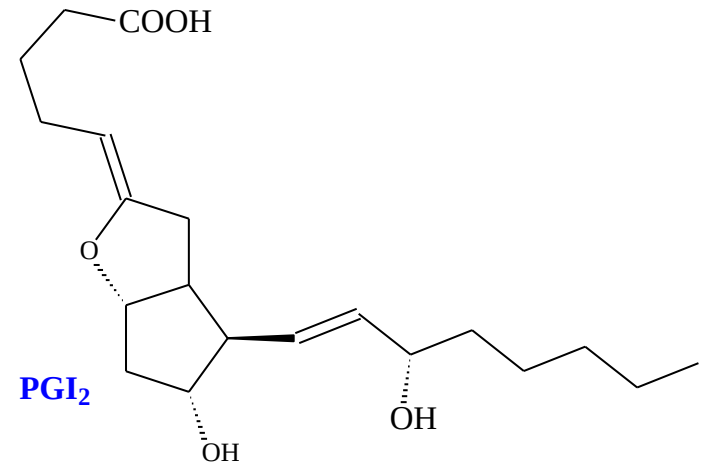
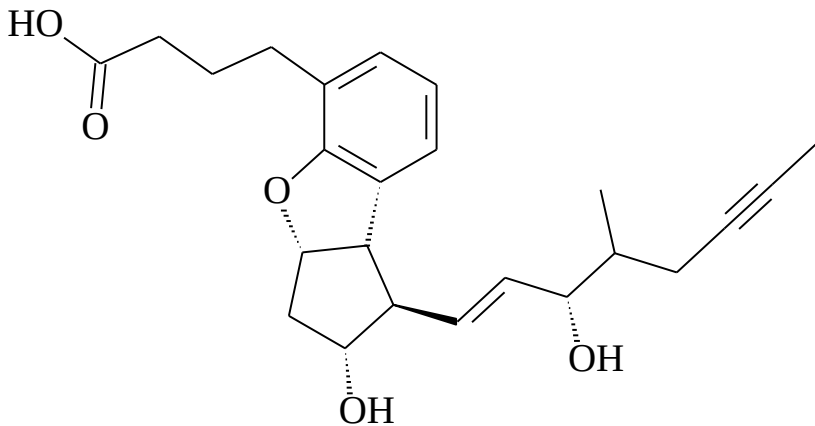
Συνθετικά παράγωγα προστακυκλίνης



Οι δομικές αλλαγές στοχεύουν στην αύξηση της σταθερότητας.

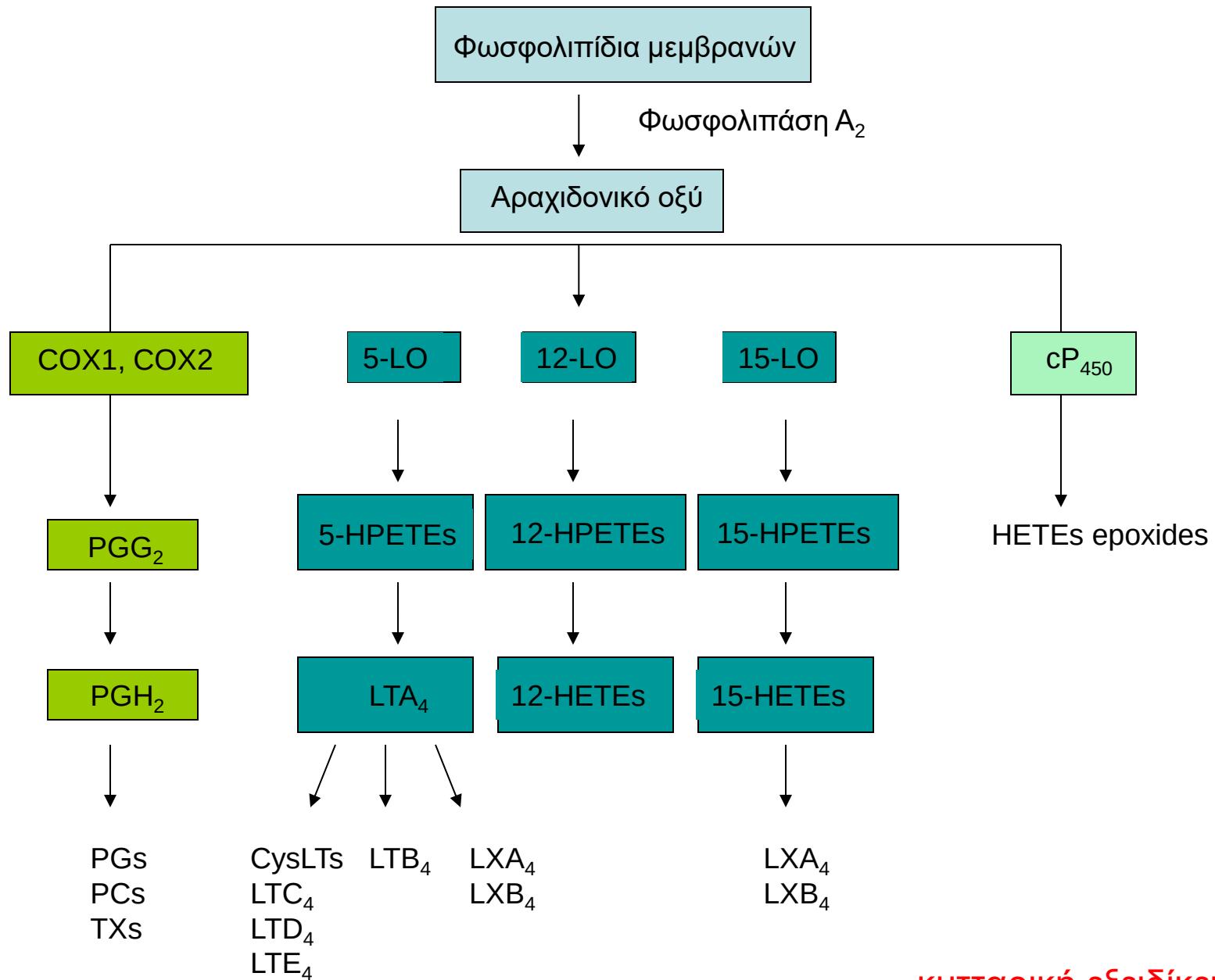
Το **Iloprost** (εισπνεόμενο, ή χορηγούμενο με ενδοφλέβιο καθετήρα), καρβοκυκλικό ανάλογο της προστακυκλίνης, χρησιμοποιείται στη θεραπεία **σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης**, σκληροδέρματος, συνδρόμου Raynaud κ.α. ασθενειών που χαρακτηρίζονται από αγγειόσπασμο, αυξημένη πίεση των αγγείων και κακή κυκλοφορία του αίματος.

Συνθετικά παράγωγα προστακυκλίνης



Το **Beraprost** χημικά και μεταβολικά σταθερό κυκλοπεντανοβενζοφουρανικό ανάλογο της προστακυκλίνης. Χορηγείται από το στόμα και προκαλεί ισχυρή αγγειοδιαστολή. Σε ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση και σε ισχαιμική κρίση.

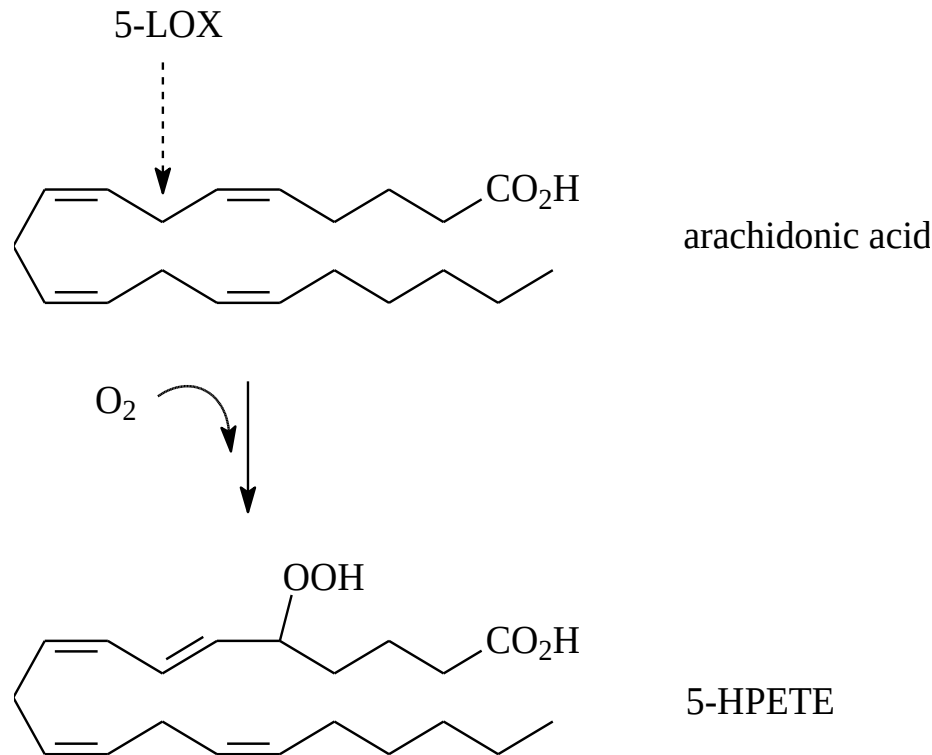
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΩΝ



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Γραμμική οδός: Λιποξυγονάσες LOX

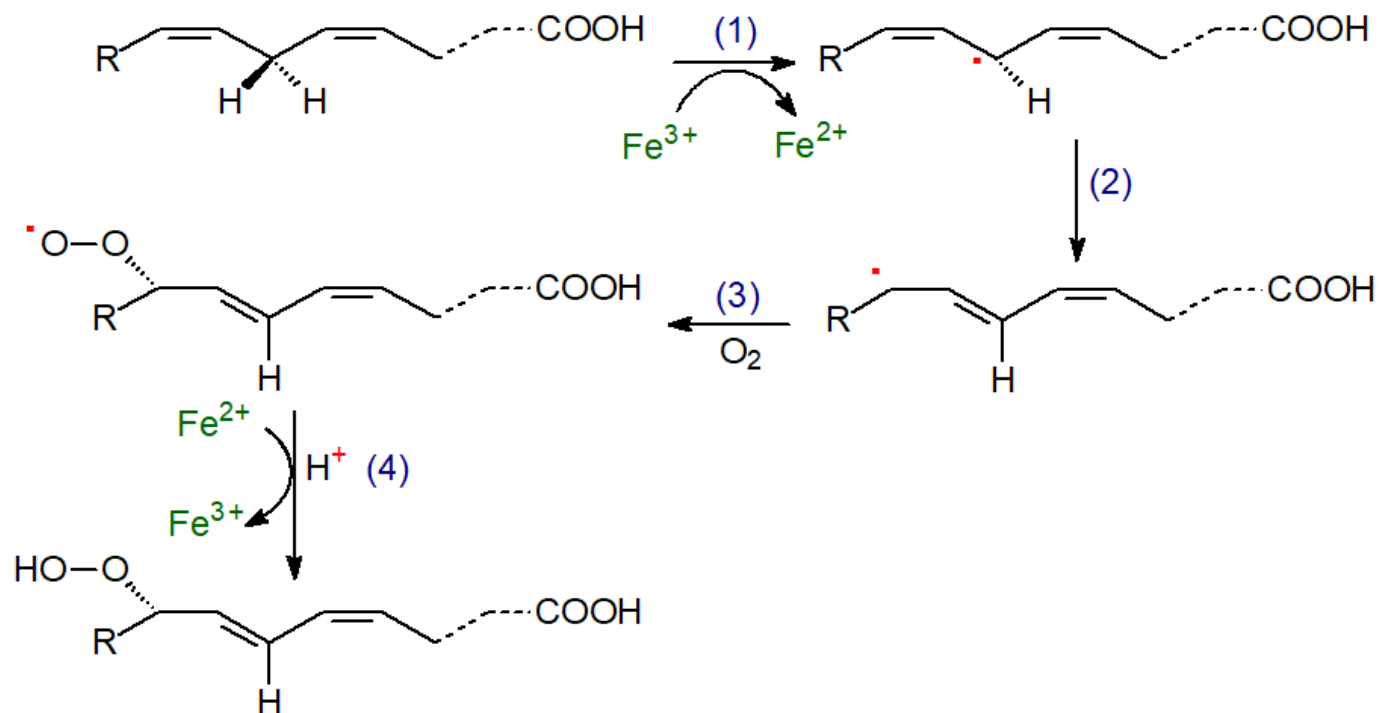
Διοξυγονάσες εξαρτώμενες οξειδοαναγωγικά από Fe^{3+} που δεν συμπλέκεται με αίμη. Οξειδώνουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καταλύοντας την **απόσπαση H από δις-αλλυλική θέση (1Z,4Z-πενταδιένιο)** και τη **στερεοεκλεκτική προσθήκη O_2** για την δημιουργία υδροϋπεροξειδίου (συνήθως 5).



Αντιδρούν

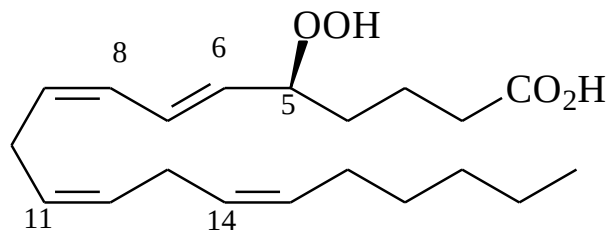
- ✓ **με αραχιδονικό οξύ:** παραγωγή εικοσανοξειδών.
- ✓ **με φωσφολιπίδια μεμβρανών:** τροποποίηση της μεμβρανικής δομής (πχ κατά την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων).

Hydroperoxyeicosatetranoic acids: HPETE

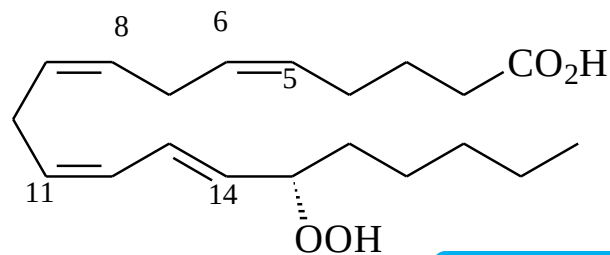


Μηχανισμός της αντίδρασης σχηματισμού ΗΡΕΤΕ

Γραμμική οδός

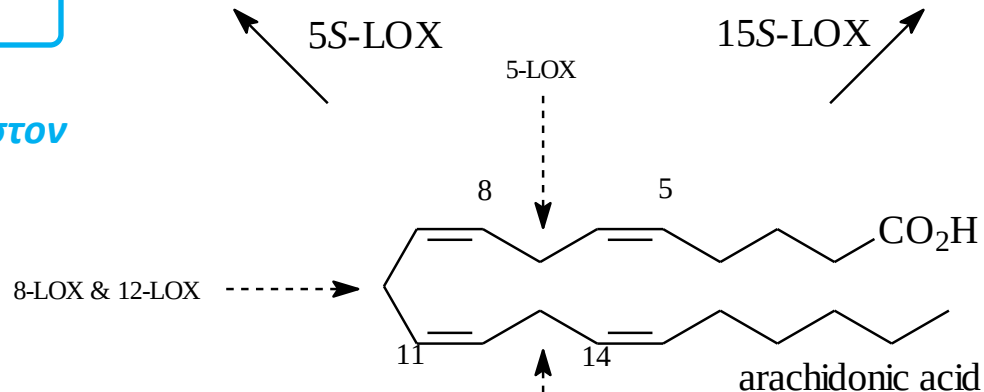


5-HPETE

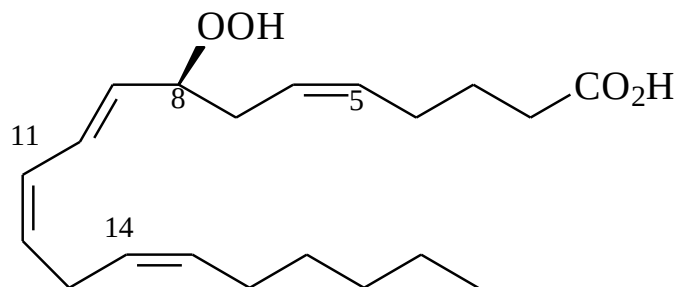


15-HPETE

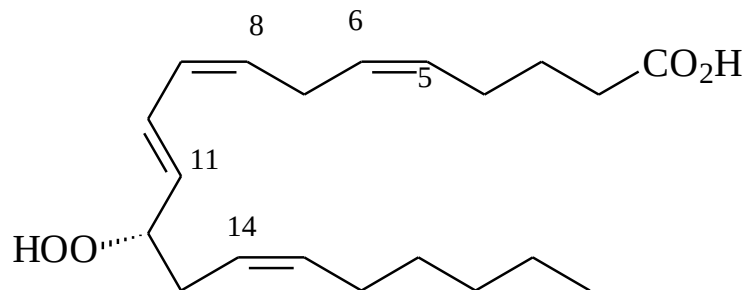
Συχνότερες στον
άνθρωπο



arachidonic acid



8-HPETE



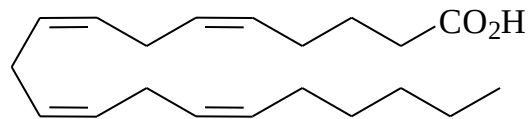
12-HPETE

Οι αριθμοί αντιστοιχούν
στη θέση εισαγωγής του
οξυγόνου

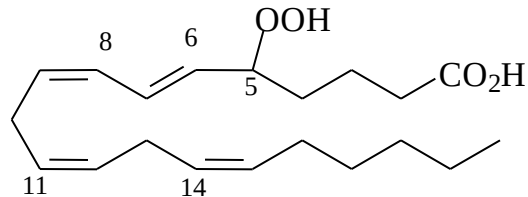
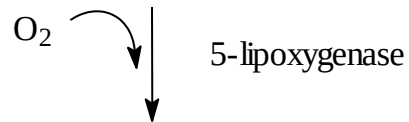
Γραμμική οδός:
ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ
ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Διοξυγενάση:
οξειδωση

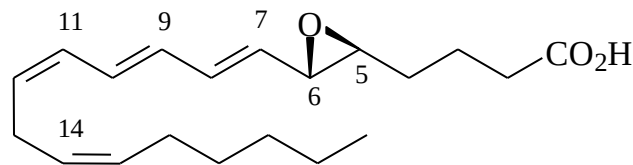
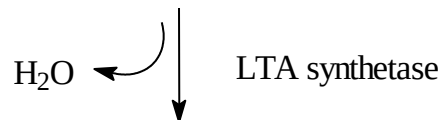
Χημειοτακτικός
παράγοντας
Συσσώρευση
λευκοκυττάρων σε
φλεγμαίνουσες
περιοχές



arachidonic acid

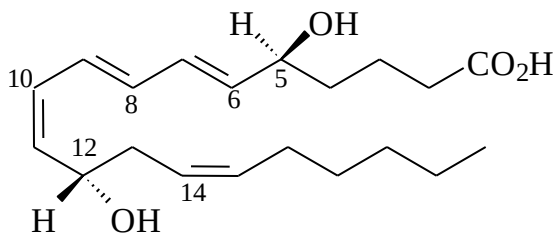


5-HPETE



LTA₄

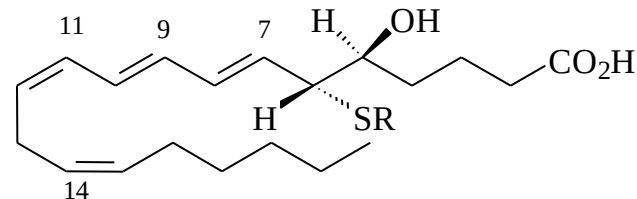
LTA hydrolase



LTB₄

Υδροξυ-LT

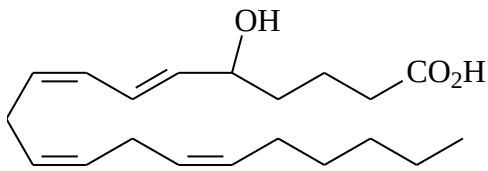
glutathione-S-transferase



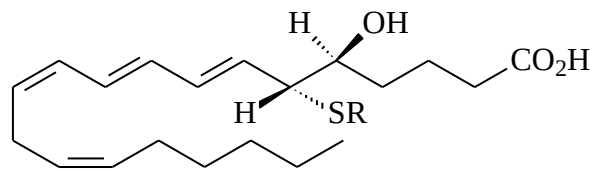
LTC₄

Πεπτιδικά-LT

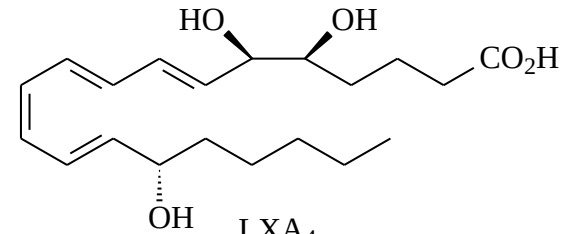
αφυδάτωση



5-HETE



LTC₄



LXA₄

Τα ασταθή υδροϋπεροξυεικοσατετραενοϊκά οξέα (HPETE) διασπώνται γρήγορα προς υδροξυεικοσατετραένια HETE, από τα οποία παράγονται τα λευκοτριένια (LT) + οι λιποξίνες (LX), τριϋδροξυπολυακόρεστα λιπαρά οξέα, με 4 συζυγιακούς δδ, με ρυθμιστικό βιολογικό ρόλο.

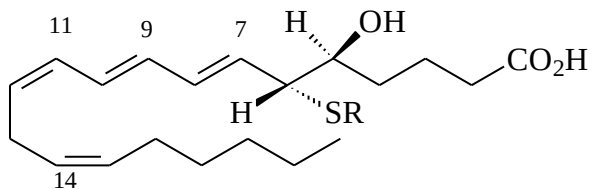
Λευκο - τριένια



Οι τρείς δδ είναι συζυγιακοί
UV λ_{max} 270, 280 and 290 nm)



Παράγονται στα λευκοκύτταρα κ.α. κύτταρα του ανοσοποιητικού
Προκαλούν αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, βρογχοσυστολή και βρογχόσπασμο.



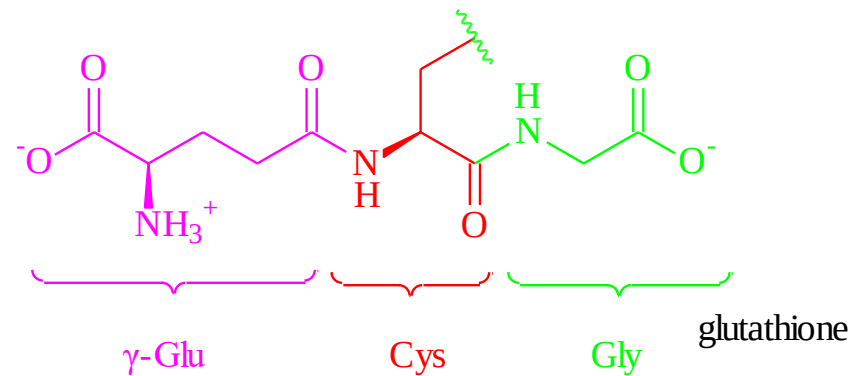
**LTC₄ Υποτασικά +
βρογχοσυσταλτικά**

(SRS-A)

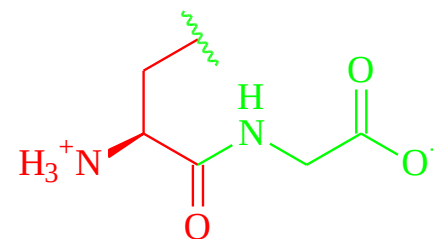
Ισχυρή δράση με πρόσδεση σε
GPCRs

Σημαντικός ο ρόλος
τους στις αλλαγές του
πνεύμονα κατά την
ανάπτυξη του χρόνιου
άσματος

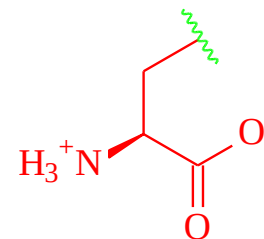
LTC₄ R=



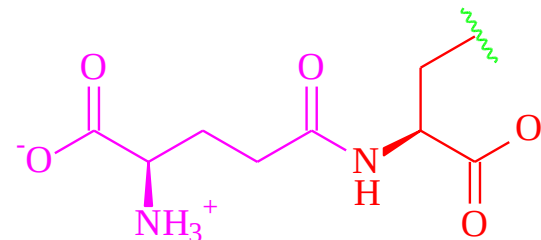
LTD₄ R=



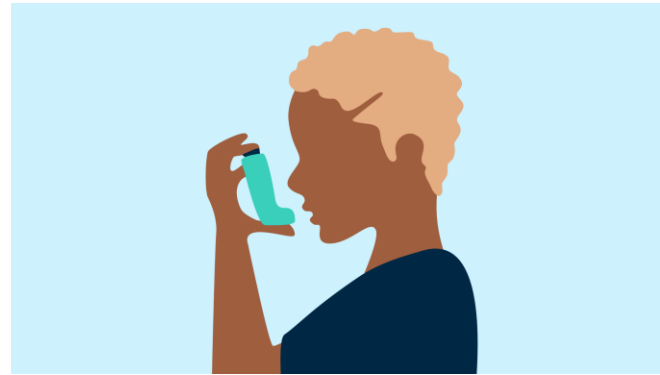
LTE₄ R=



LTF₄ R=



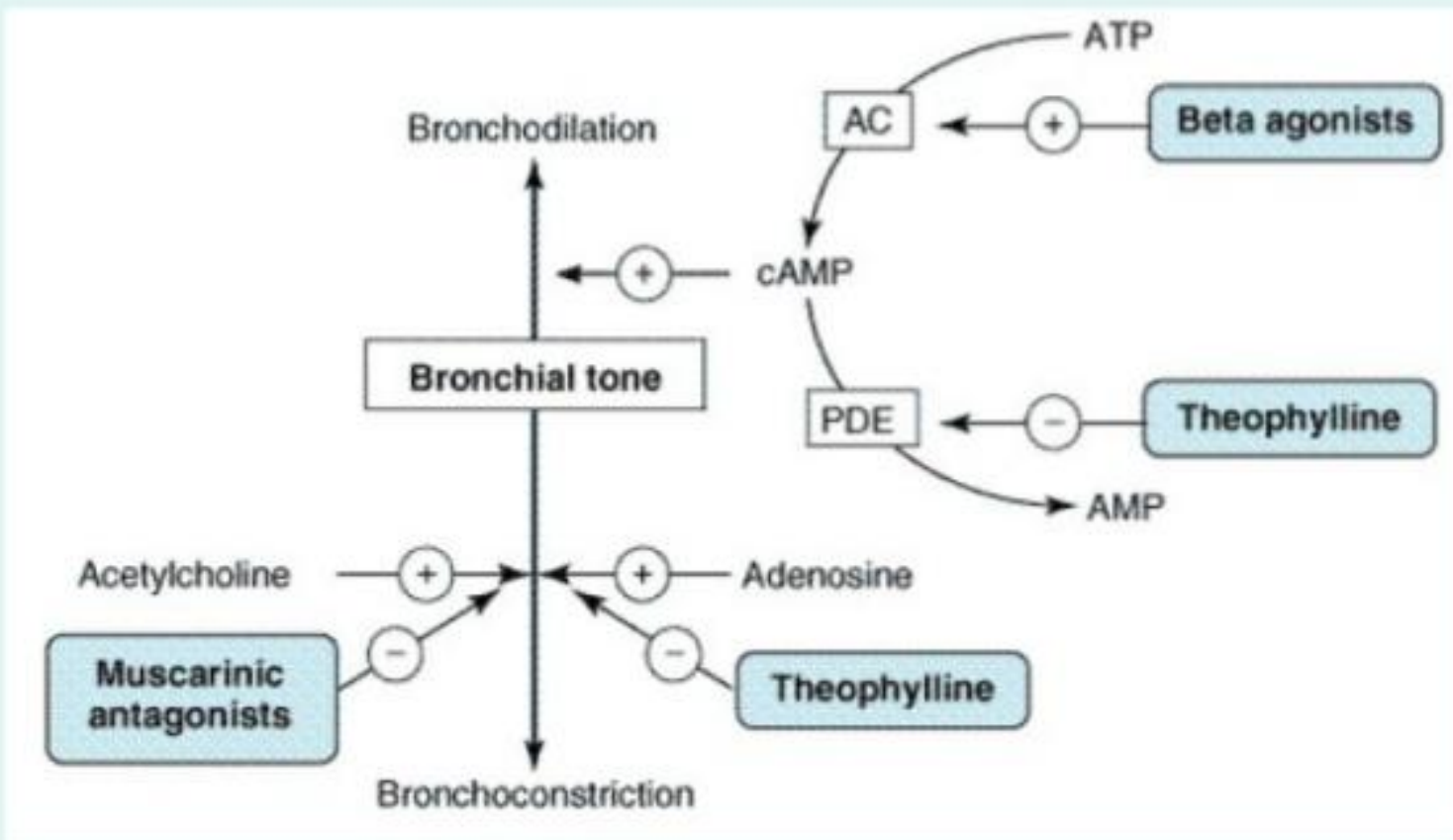
Το βρογχικό άσθμα είναι αρκετά συχνή, χρόνια και σύνθετη διαταραχή.



Ασθένεια γνωστή από την αρχαιότητα (Ιλιάδα/Ιπποκράτης). Συνδέεται με **χρόνια φλεγμονή του αναπνευστικού**: ποικιλία συμπτωμάτων, κυρίως λόγω **συστολής των αεραγωγών και υπερβολικής αντίδρασης σε εισπνοή αντιγόνου**. Δυσκολία αναπνοής (παροξυσμική δύσπνοια), βήχας, ροχαλητό. Είναι αλλεργικό ή άγνωστης αιτιολογίας (>35 ετών). Αύξηση περιστατικών, μείωση σοβαρότητας / θνησιμότητας.

Συμπτωματική θεραπεία (χορήγηση βρογχοδιασταλτικών β2 αδρενεργικών αγωνιστών ή αντιμουςκαρινικών) περιορίζεται στην ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων.

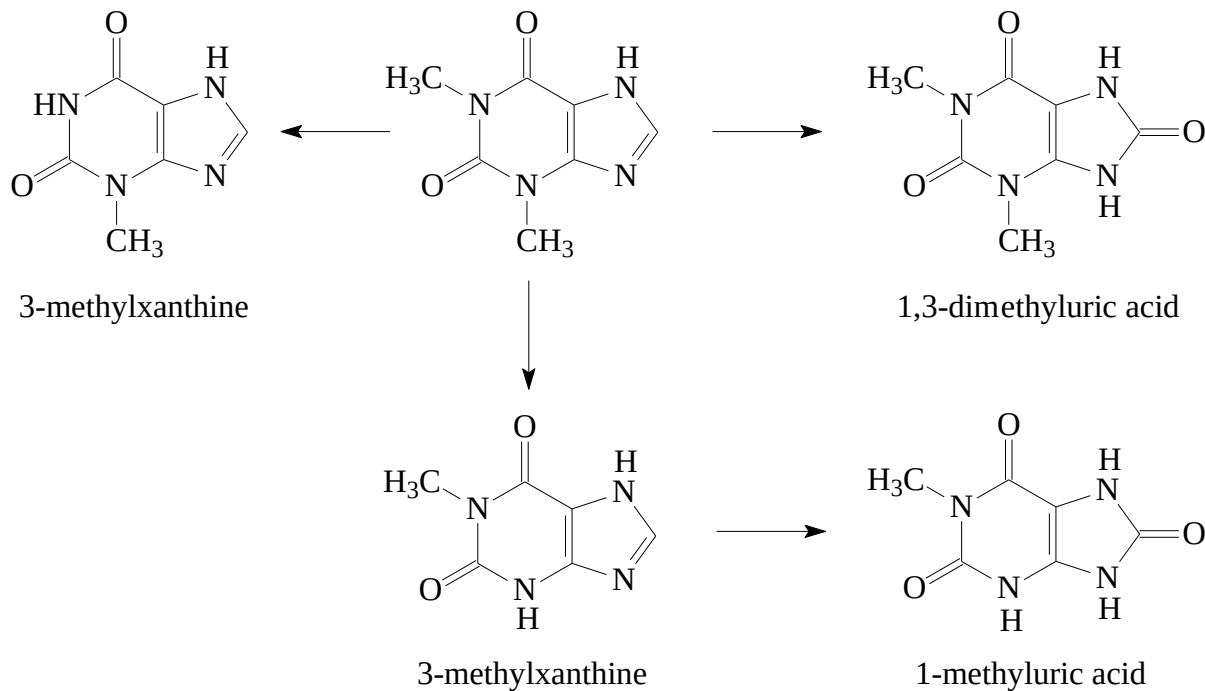
Αντικαθίσταται από θεραπεία με ειδικά φάρμακα που αντιμετωπίζουν την υποδόσκουσα φλεγμονή και αναστέλλουν τη πρόοδο της ασθένειας.



Η βρογχοδιαστολή επάγεται από το cAMP:

Αυξάνεται παρουσία αδρενεργικού αγωνιστή (β-αγωνιστής).

Μειώνεται από μουσκαρινικό ανταγωνιστή, αναστολείς της PDE και ανταγωνισμό υποδοχέων αδενοσίνης (θεοφυλλίνη)



Φάρμακα που χορηγούνται στο άσθμα (προληπτική θεραπεία):

- Μεθυλοξανθίνες -αμινοφυλλίνη (που δεν μεταβολίζονται προς ουρικό οξύ)
- β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές
- αντιχολινεργικά (για την αντιμετώπιση κρίσεων ή μακράς διάρκειας)
- **+ Κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα)**
- Μονοκλωνικά αντισώματα
- (Αναστολείς έκκρισης ισταμίνης)
- Αναστολείς λευκοτριενίων (βιοσύνθεσης ή υποδοχέων)

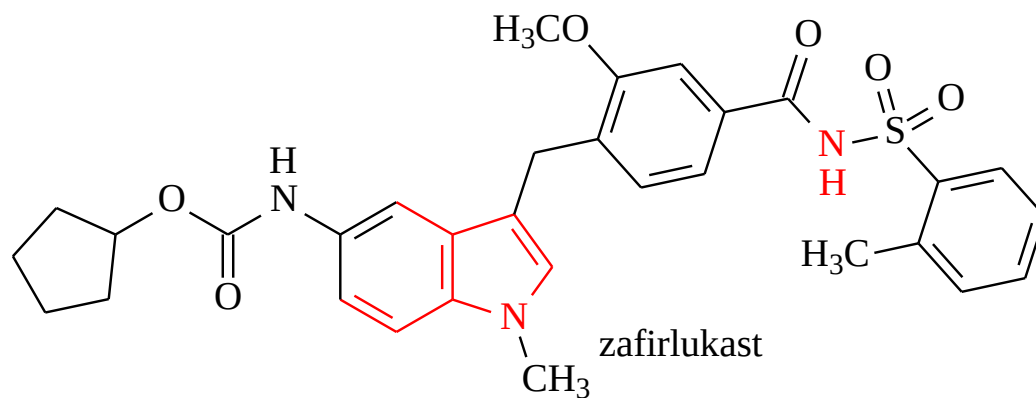
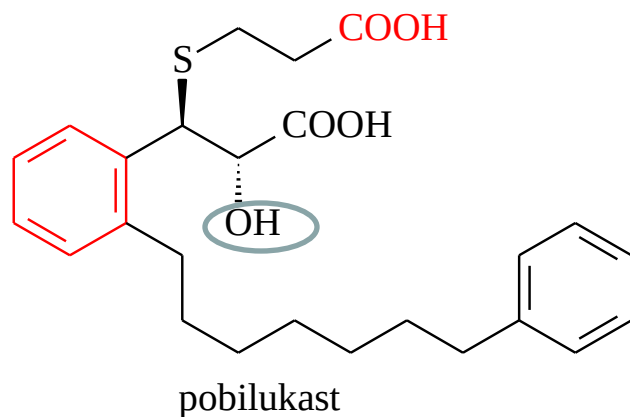
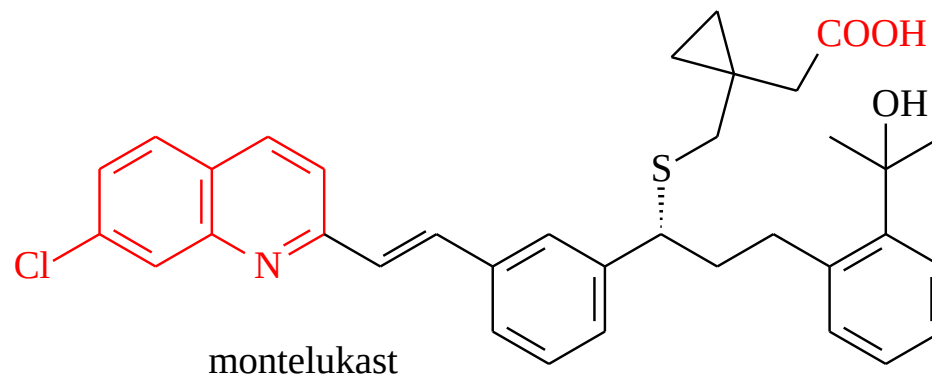
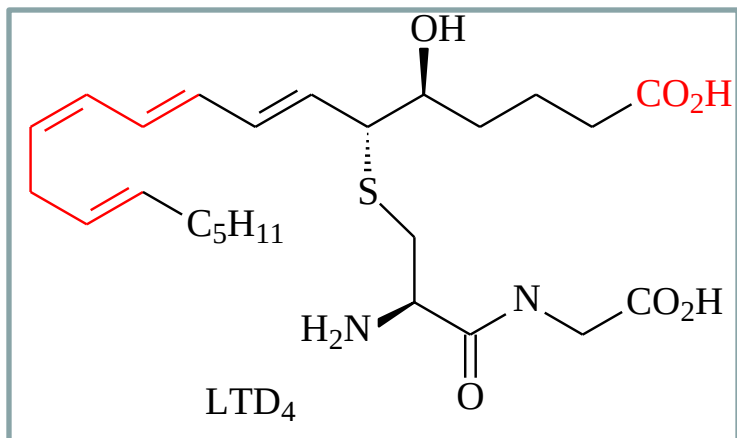
Η αναστολή της βιοσύνθεσης των λευκοτριενίων, ή ανταγωνιστική δράση επί των υποδοχέων τους μειώνει τη συσσώρευση ουδετερόφιλων και οξεόφιλων λευκοκυττάρων και τη διαπερατότητα των αγγείων.

=> Μείωση πνευμονικής φλεγμονής, έκκρισης βλέννας, οιδήματος και βρογχοσυστολής.

Ο ασθενής επωφελείται από τη μείωση των κρίσεων και τη σαφή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Οι **αναστολείς της βιοσύνθεσης** λευκοτριενίων (**αναστολείς της 5-LOX**) που αναστέλλουν και τον σχηματισμό του **LTB₄** είναι προτιμότεροι από τους **αναστολείς των υποδοχέων LT**.

Χορηγούνται στη θεραπεία **του άσθματος** και της **χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας**.



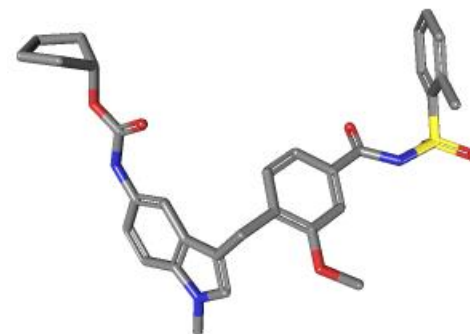
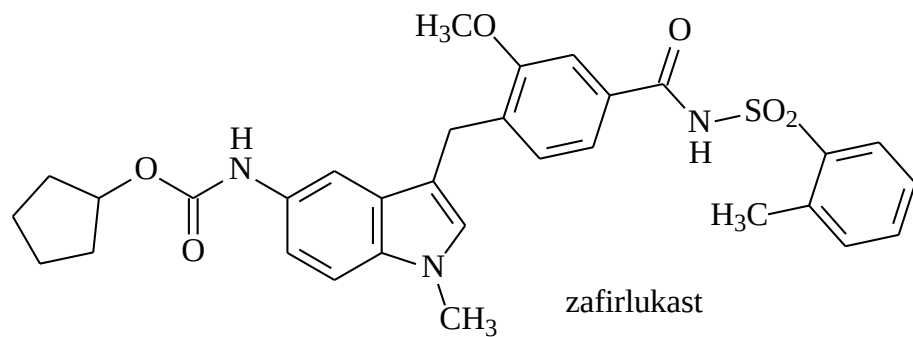
Χαμηλή ob

Διαλυτά στο υδατικό περιβάλλον στο φυσιολογικό pH – η διαλυτότητα μειώνεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου

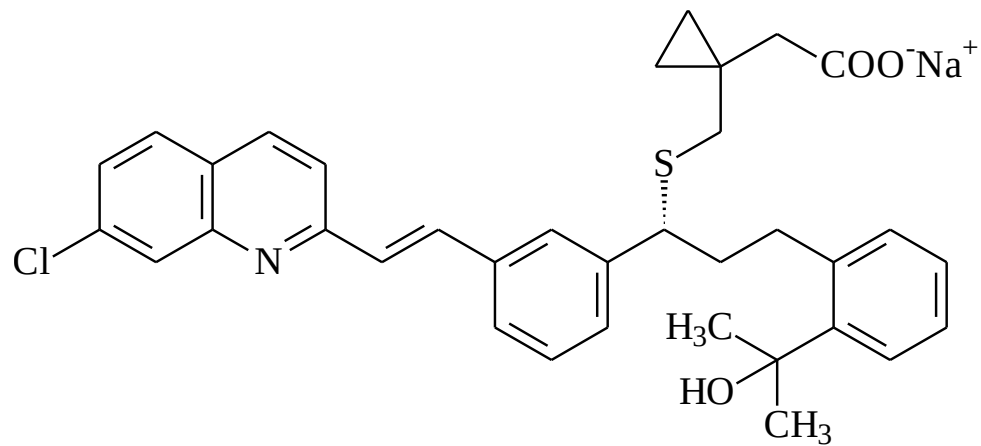
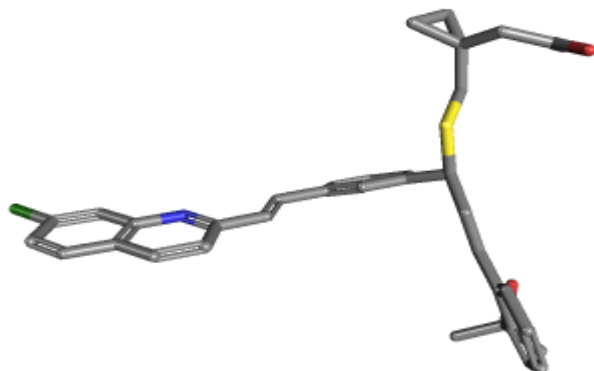


Σχεδιασμός αναστολέων υποδοχέων των κυστεϊνικών LT

Ανταγωνιστής CysLT (LTD₄, LTE₄)

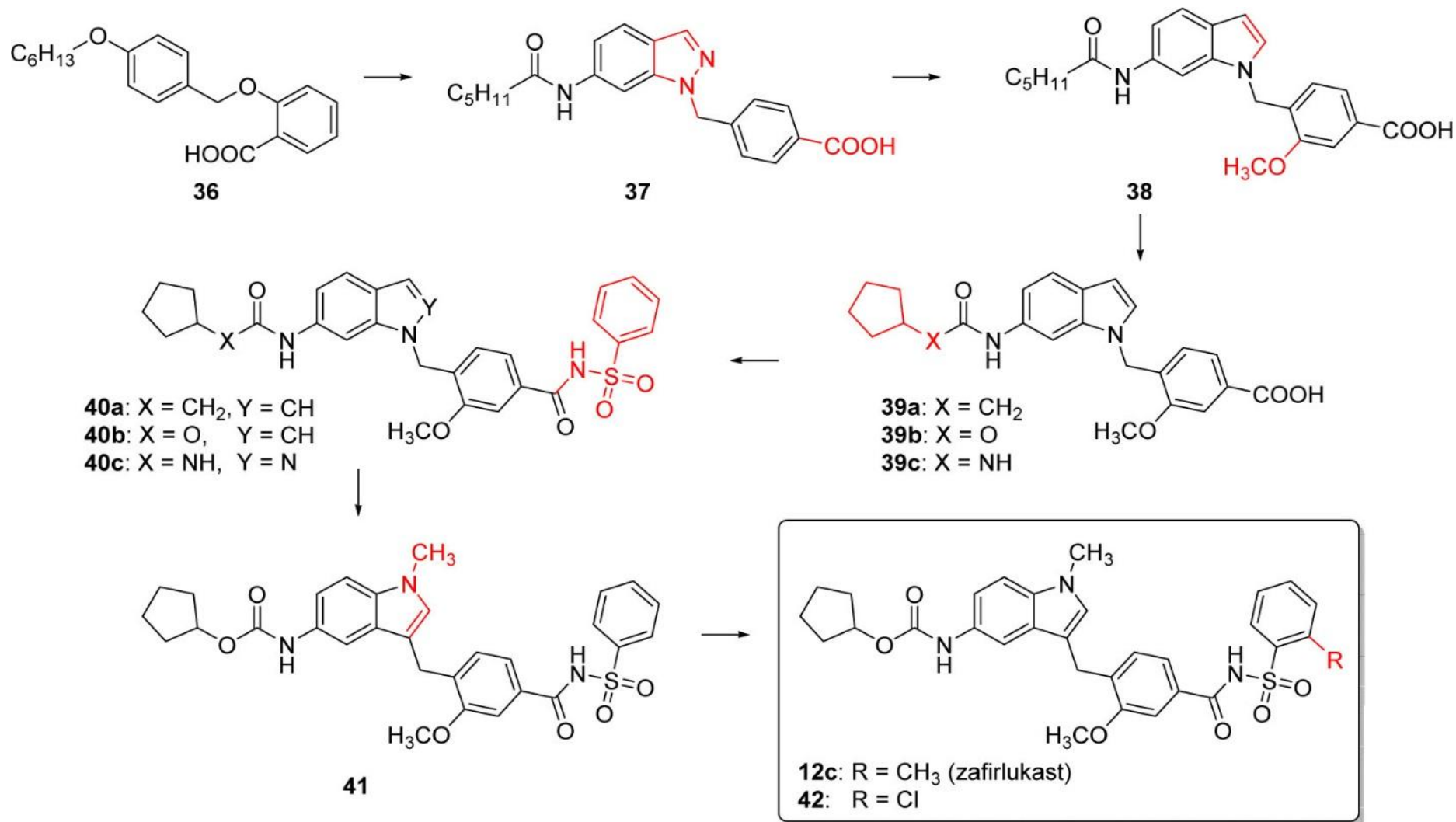
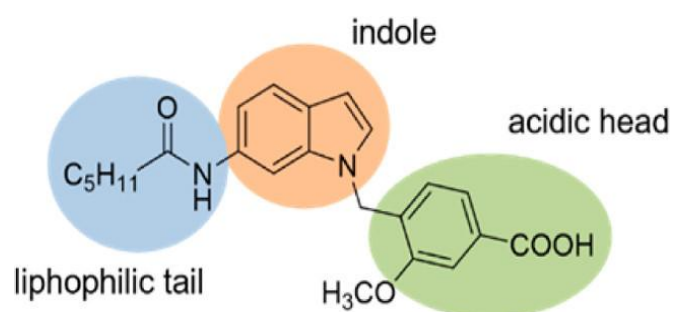


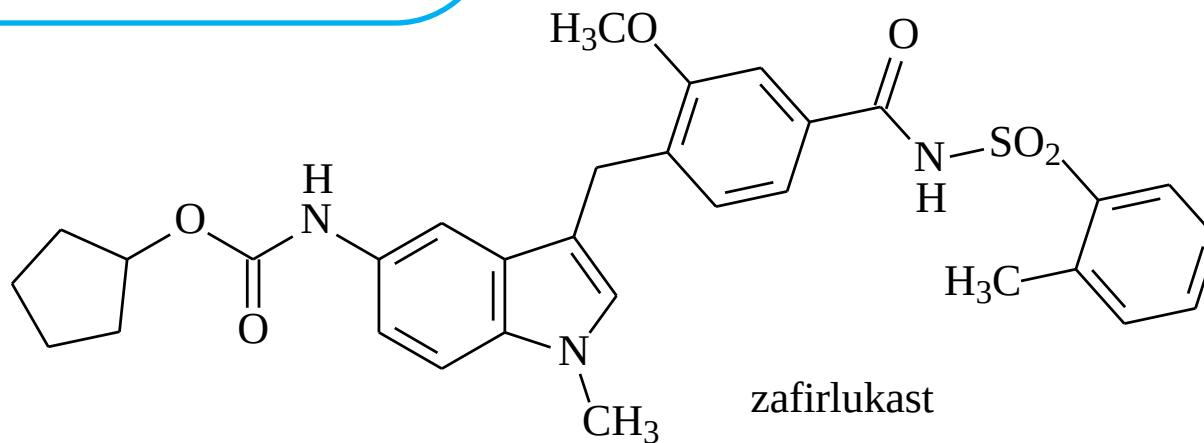
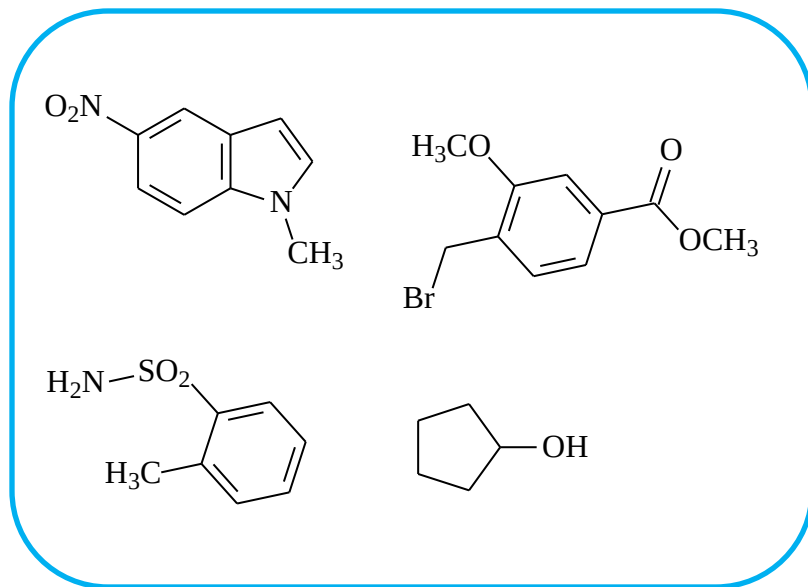
Ανταγωνιστής CysLT, (LTD₄)



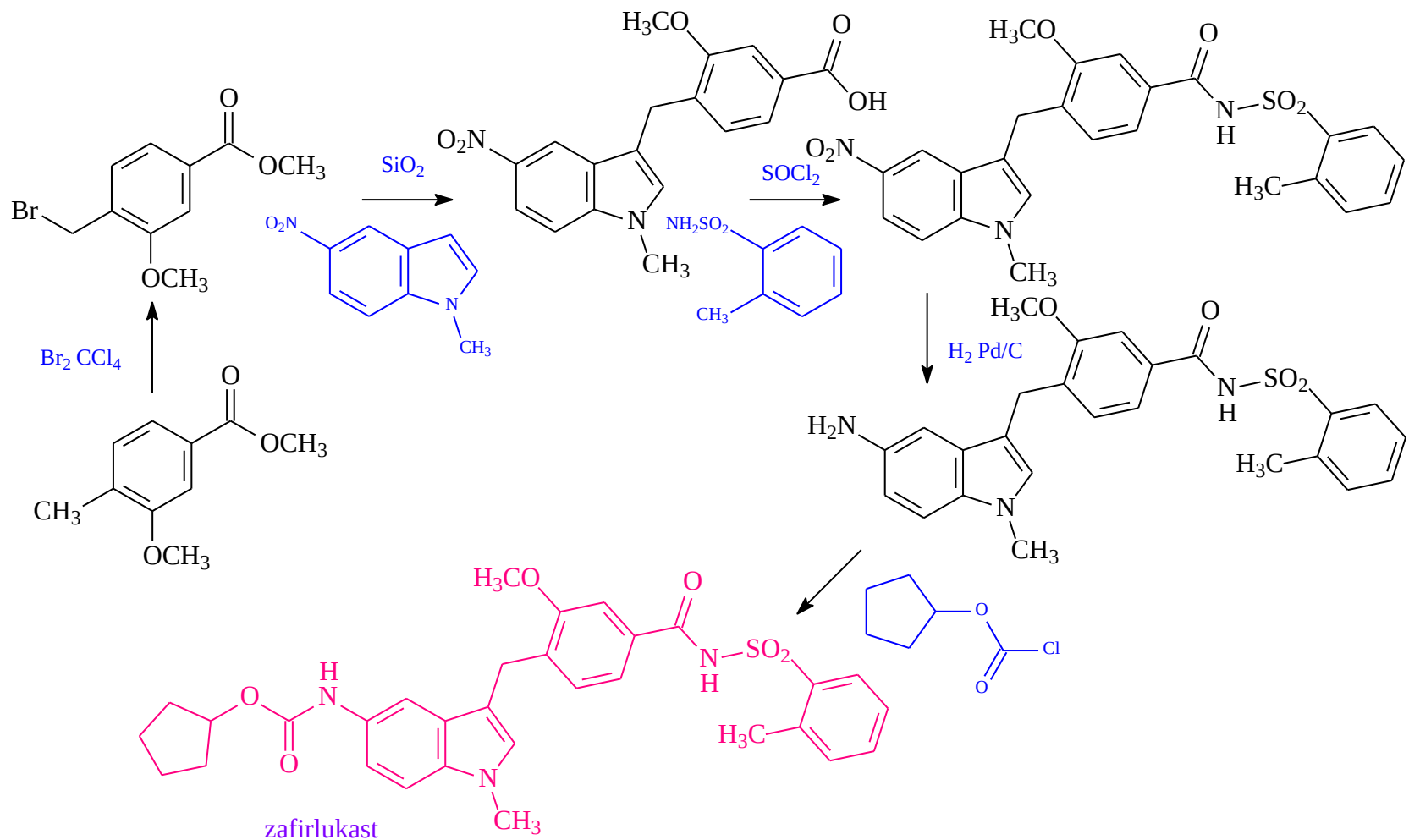
montelukast

Σχεδιασμός του zafirlukast





3-{2-μεθοξυ-4-[(2-μεθυλοφαινυλο)σουλφοναμινοκαρβονυλο]
μεθυλοφαινυλο}-1-μεθυλο-1*H*-ινδολ-5-υλο καρβαμιδικός κυκλοπεντυλεστέρας



Το zafirlukast αναστέλλει τη βρογχοσυστολή από εισπνοή κρύου αέρα και ελαττώνει την υπερβολική αντίδραση των ασθματικών ασθενών στην εισπνοή αντιγόνων (χορτάρι, φυτά, γύρη, τρίχες ζώων).

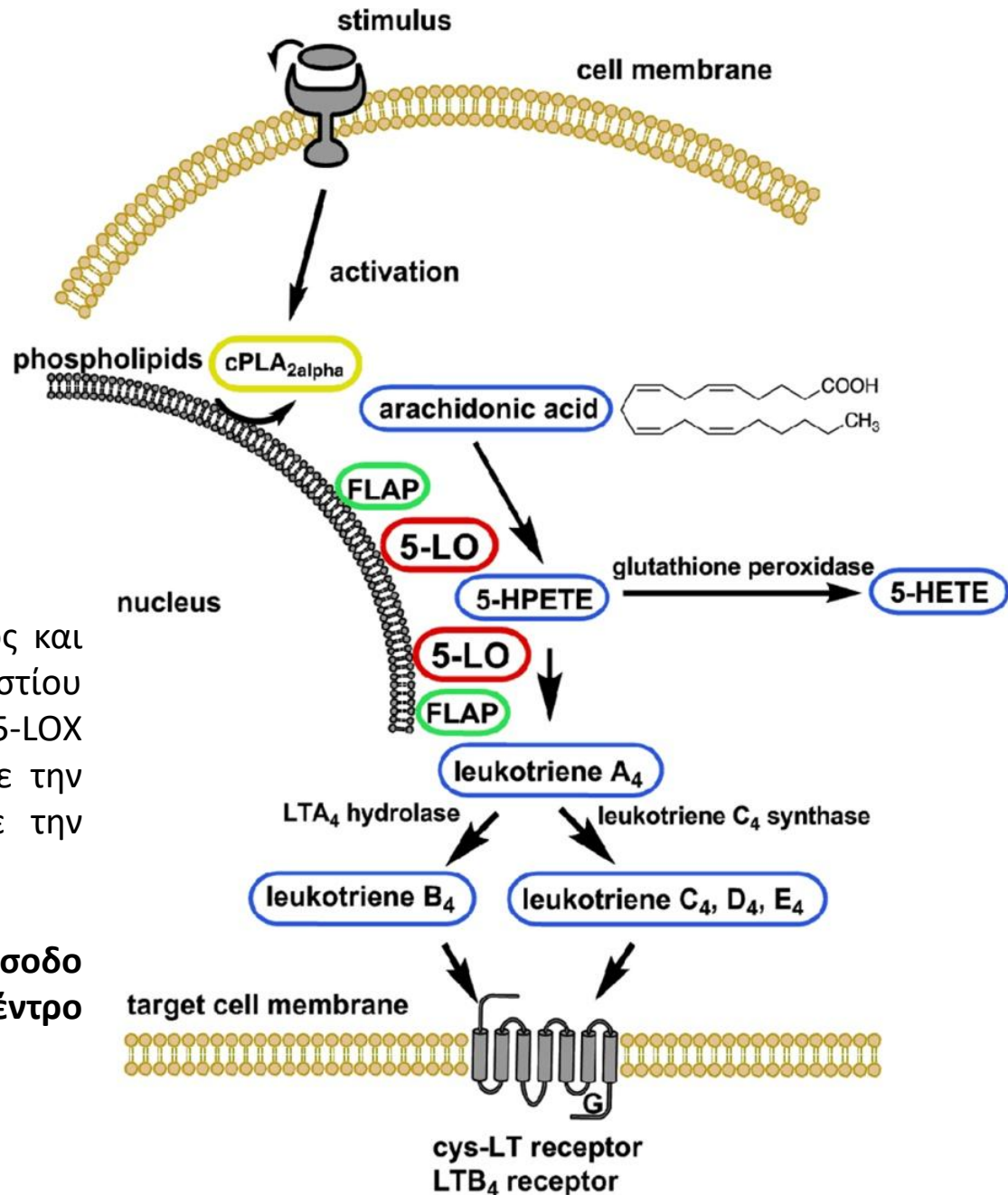
Χορηγείται στη προφύλαξη και τη χρόνια θεραπεία του άσματος.

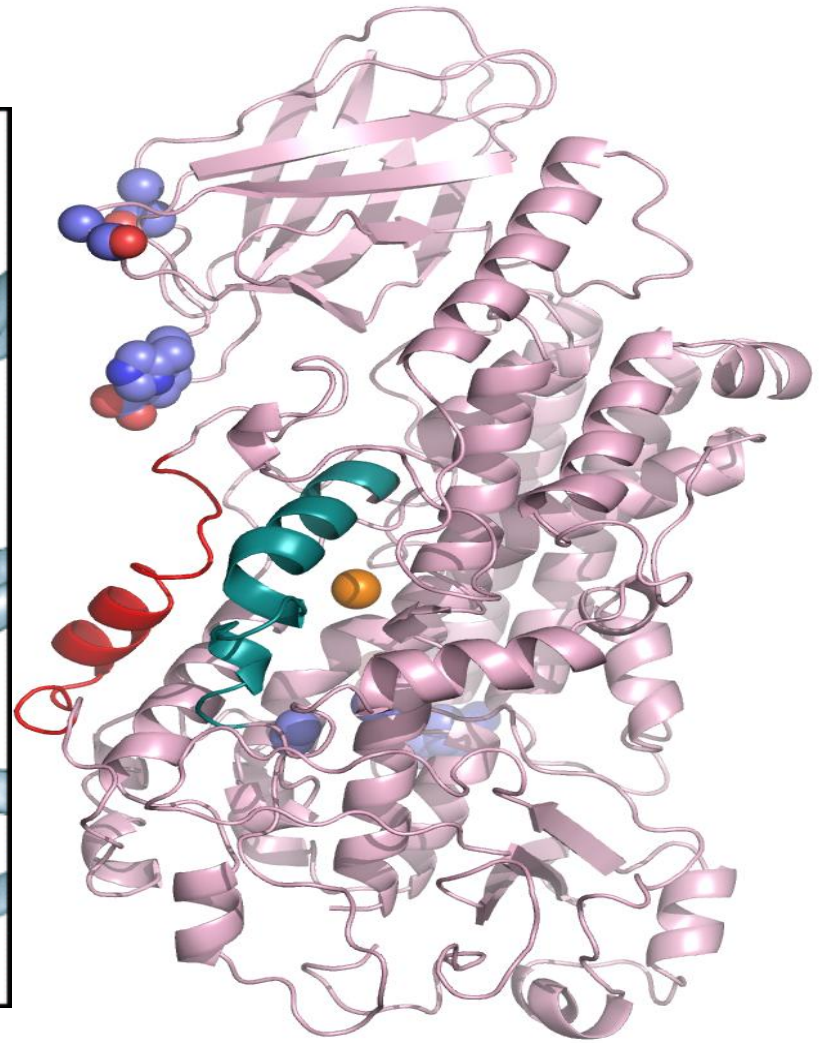
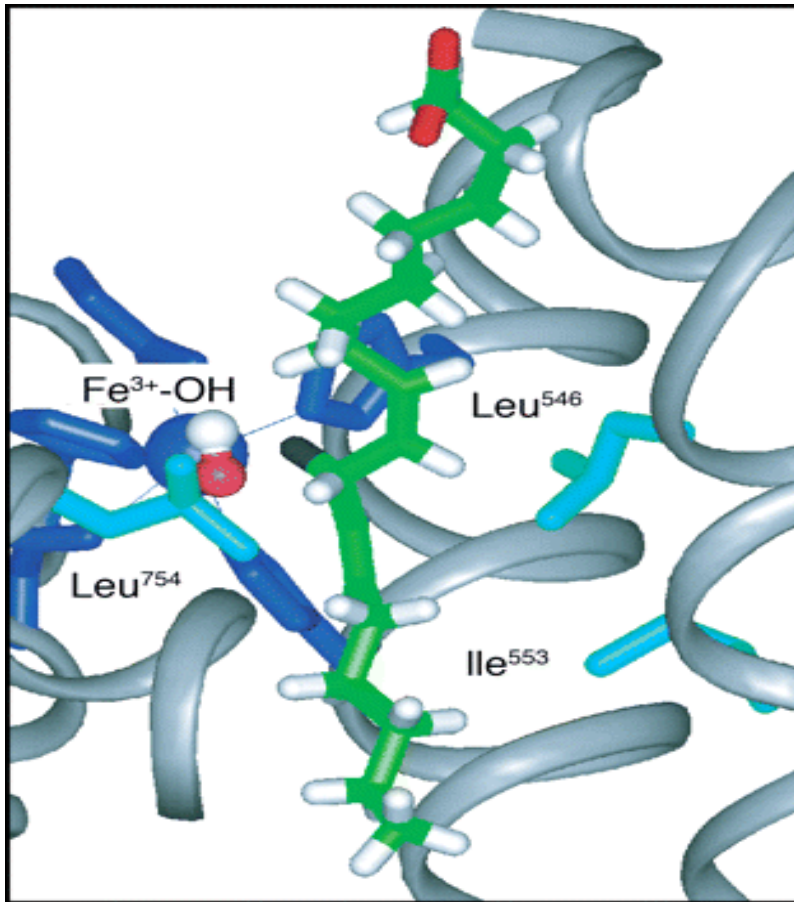
Αναστολείς της 5-LOX

Η 5-LOX χρειάζεται τη συνδρομή της **FLAP** (5-Lipoxygenase Activating Protein)

Η παρουσία φλεγμονώδους ερεθίσματος και η αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου ενεργοποιεί την αλληλεπίδραση της 5-LOX που εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα με την διαμεμβρανική πρωτεΐνη **FLAP** και με την **cPLA₂**.

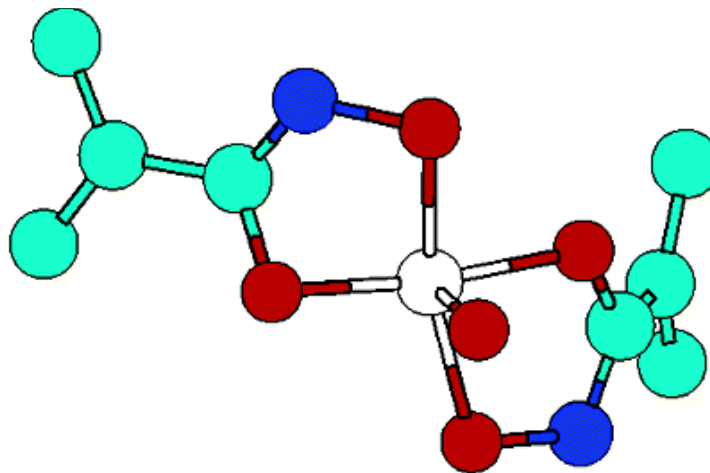
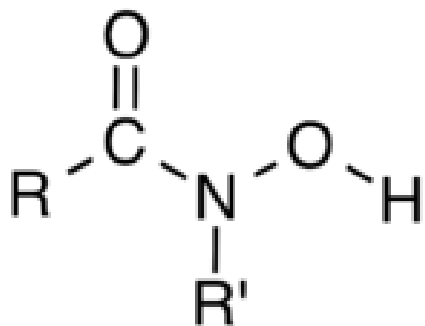
Η αλληλεπίδραση διευκολύνει την είσοδο του αραχιδονικού οξέος στο ενεργό κέντρο της 5-LOX.





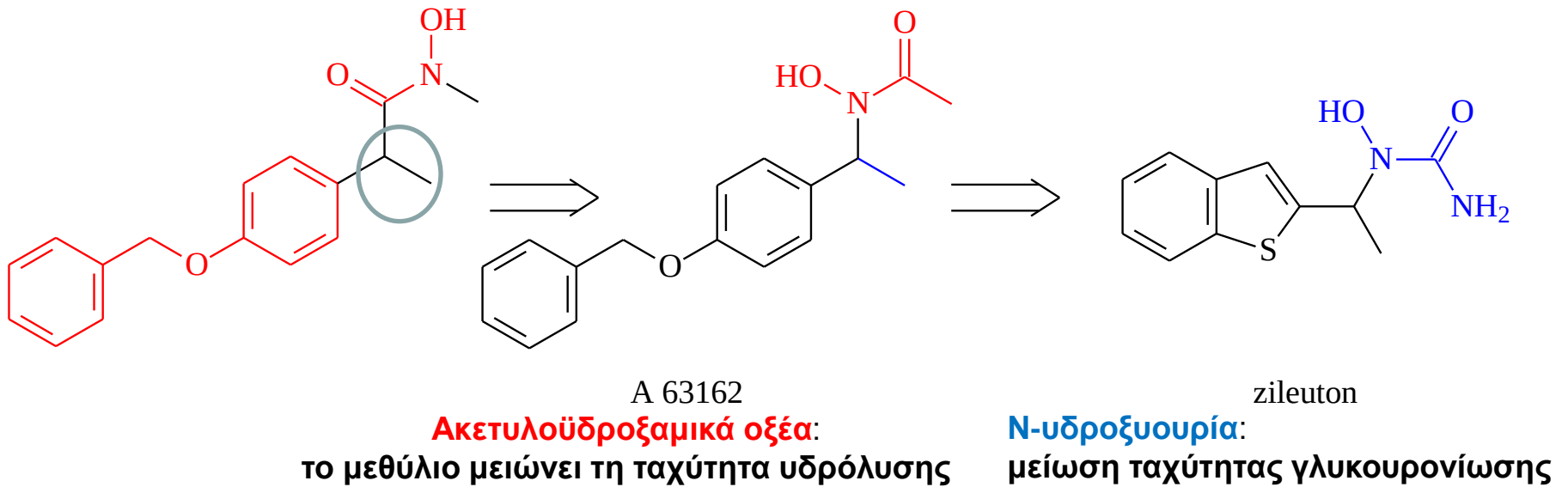
Στο ενεργό κέντρο εντοπίζεται σιδηριϊόν Fe^{3+} (μη-συμπλεκόμενο με αίμη), που κατά την ενεργοποίηση της LOX ανάγεται προς Fe^{2+}

Αναστολείς της 5-LOX



Τα παράγωγα υδροξαμικού οξέος:

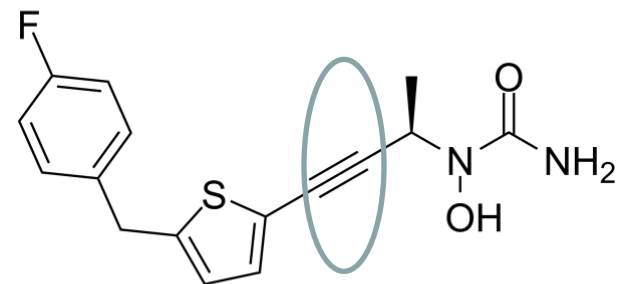
- Μπορούν να θεωρηθούν ως αμίδια, που φέρουν -OH επί του αζώτου.
- Ιονίζονται εύκολα
- Σχηματίζουν **σταθερά χηλικά σύμπλοκα με μεταλλοϊόντα, κυρίως με Fe^{3+}** (γνωστά συμπλοκοποιητικά αντιδραστήρια)



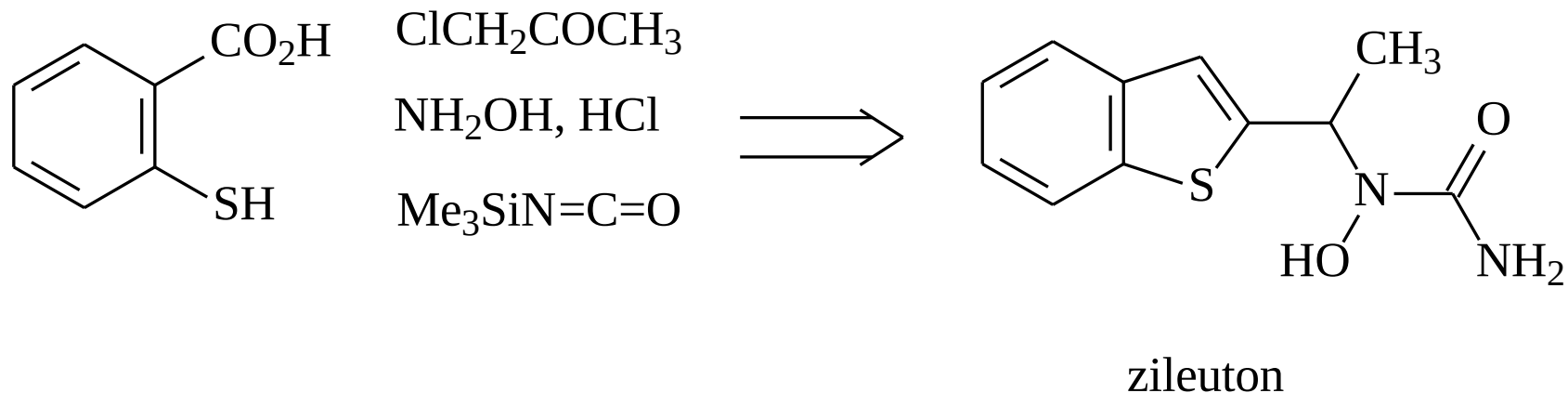
Σχεδιασμός αναστολέων της 5-LOX

Μεταβολική σταθεροποίηση: Αντικατάσταση του αλειφατικού υπολοίπου του AA με αρυλαλκυλομάδα και αντιστροφή του συμπλοκοποιητικού τμήματος.

Το atreleuton είναι σταθερότερο από το zileuton, αλλά επάγει τα ηπατικά ένζυμα.

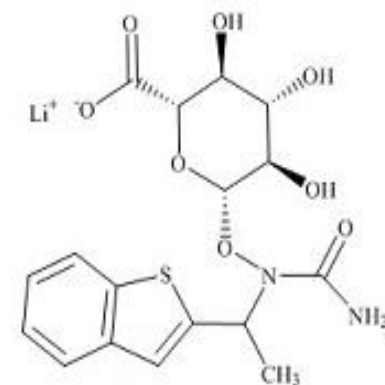


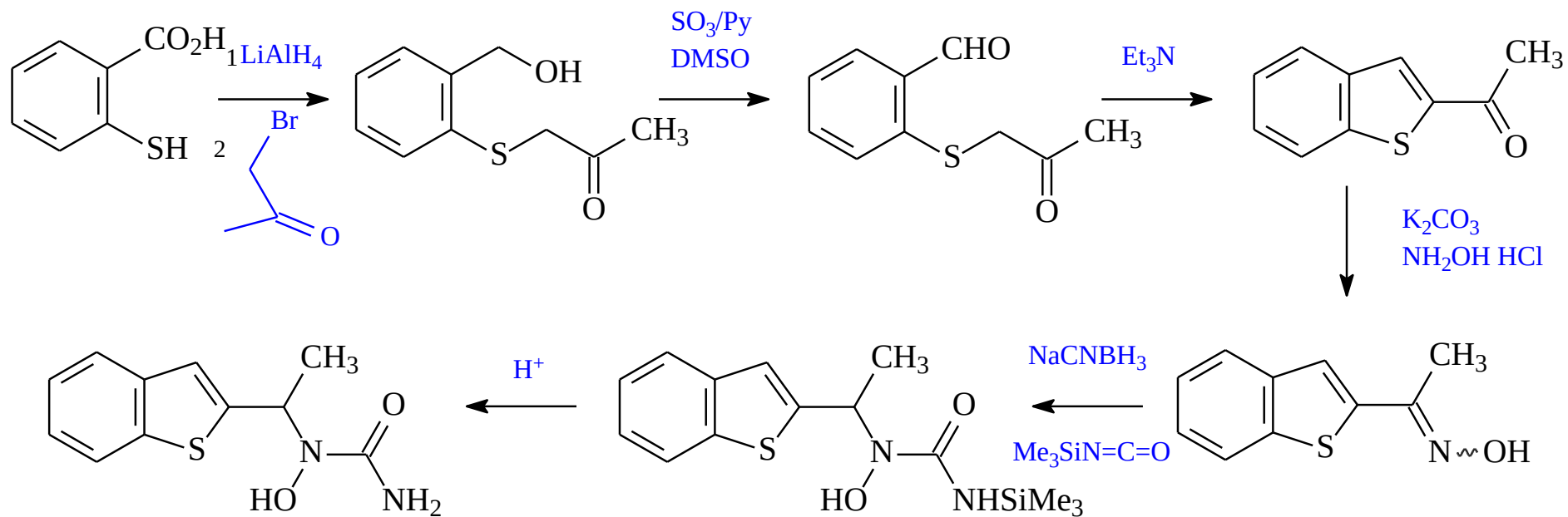
atreleuton



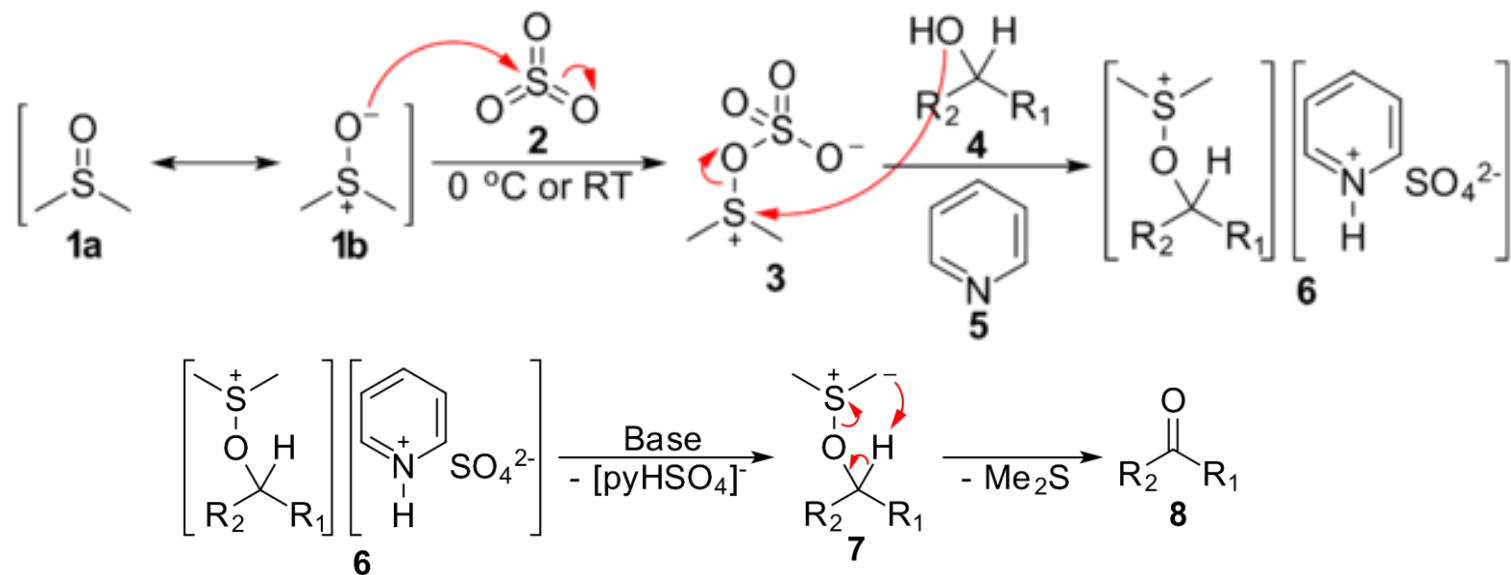
N-[1-(βενζοθειεν-2-υλ)αιθυλο]-*N*-υδροξυουρία

- ✓ Σχετική μεταβολική σταθερότητα $t_{1/2}=2.5\text{h}$, λαμβάνεται 4/φορές ημερησίως (σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης)
- ✓ Συνδυάζεται με κορτικοστεροειδή
- ✓ R,S το ίδιο δραστικά, το R μεταβολικά σταθερότερο του S
- ✓ Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (ναυτία, κόπωση, ίκτερος)





Μηχανισμός της οξείδωσης Parikh Doering

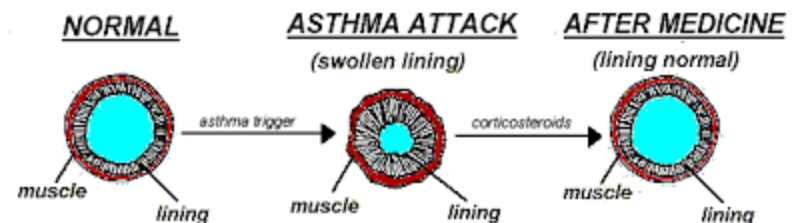


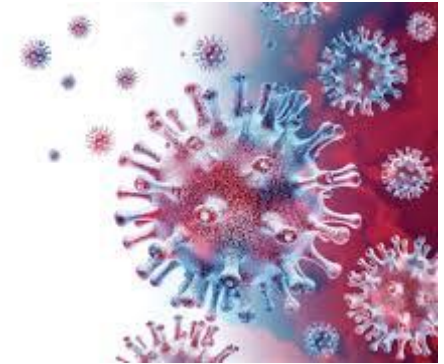
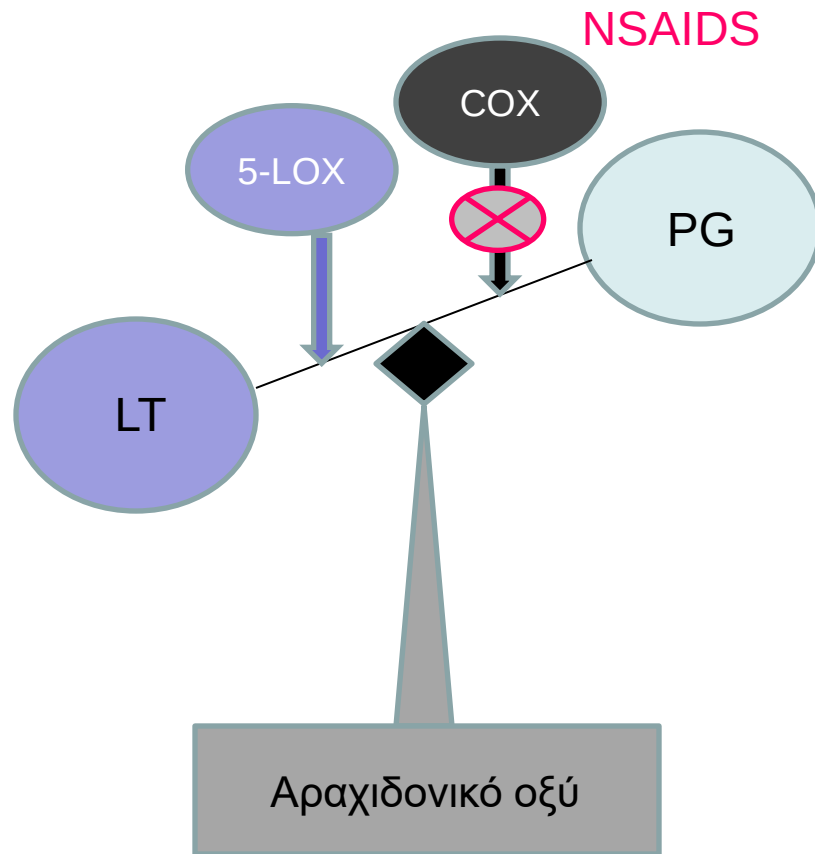
Υπάρχει αλληλεξάρτηση (crosstalks) μεταξύ των οδών μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος.

Παράδειγμα 1: η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να προκαλέσει κρίση άσθματος?

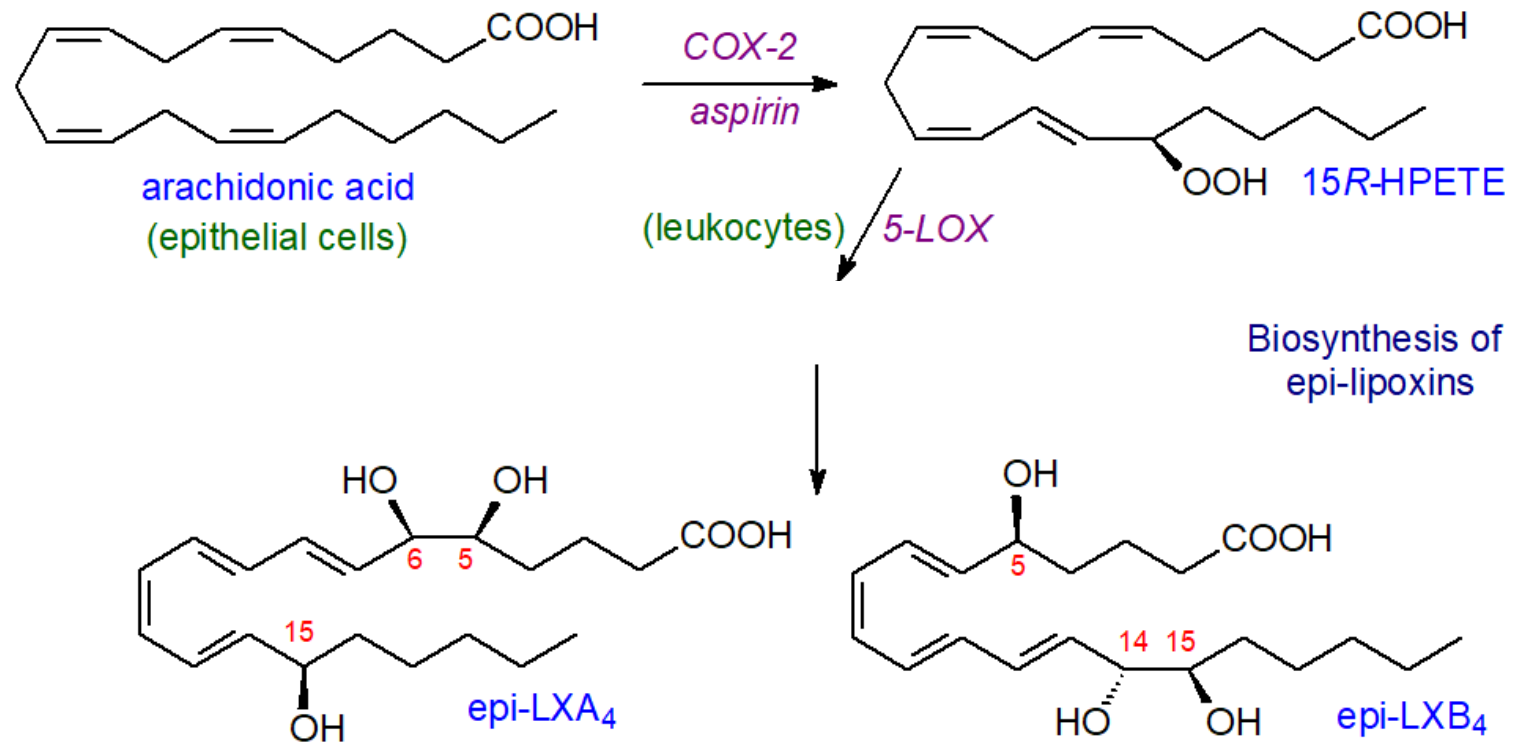
Η αναστολή της COX αυξάνει την συγκέντρωση του αραχιδονικού οξέος που μπορεί να μεταβολισθεί με τη γραμμική οδό (από τη 5-LOX).

Παράδειγμα 2: Η συμπτωματική αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού με **ΜΣΑΦ**, βακτηριακής ή ιικής αιτιολογίας, μπορεί να επιδεινώσει την εξέλιξη της νόσου?





Τα Λευκοτριένια επάγουν την απελευθέρωση κυτοκινών στο μικροπεριβάλλον του πνεύμονα, ενισχύοντας την φλεγμονώδη αντίδραση, τη διαπερατότητα των αγγείων, τη βρογχοσυστολή, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επηρεάζουν αρνητικά την πνευμονική λειτουργία παρουσία φλεγμονής.



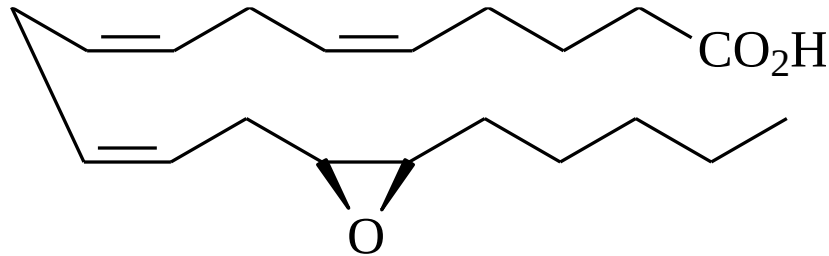
Μια τελευταία ματιά στην ασπιρίνη

Η ακετυλίωση της COX-2 διατηρεί την καταλυτική ενεργότητα του ενζύμου αλλά η αλλαγή της στερεοδιάταξης του ενεργού της κέντρου έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση του **15R-HETE** (αντί του **15S-HETE**). Αυτό θα μετατραπεί, με τη δράση της 5-LOX σε **15R-επιλιποξίνες**. Τα 15(R)-εικοσανοειδή (παράγονται και φυσιολογικά μέσω της εποξειδικής οδού) ασκούν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Διερευνάται η σχέση τους με την ωφέλιμη δράση της ασπιρίνης έναντι νευροφλεγμονής (νευροεκφύλιση) και πιθανά έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Εποξειδική οδός

Από εποξυγονάσεις του συμπλέγματος **P450** παράγονται εποξυεικοσατριenoϊκά οξέα (EETs) και υδροξυεικοσατριenoϊκά οξέα (HETEs)

Συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη φλεγμονή, στην έκκριση πεπτιδικών ορμονών και σε σηματοδοτικά μονοπάτια του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών.



14,15-EET