



Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

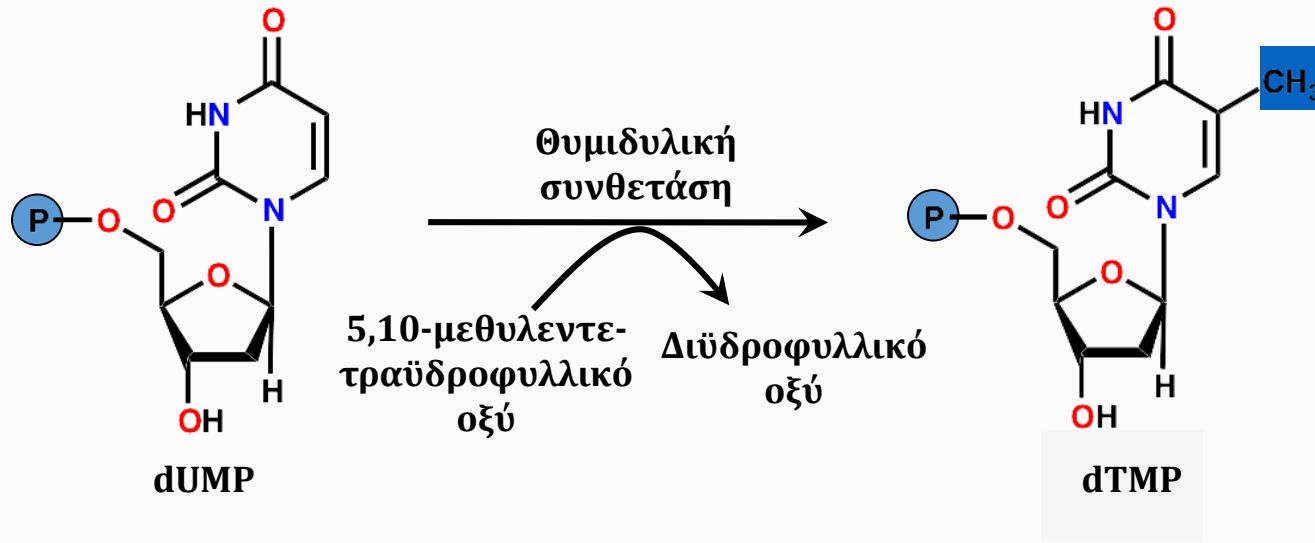
Case studies II

Κ. Νεοχωρίτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2024

1. Θυμιδυλική συνθετάση

Ενζυμική αντίδραση

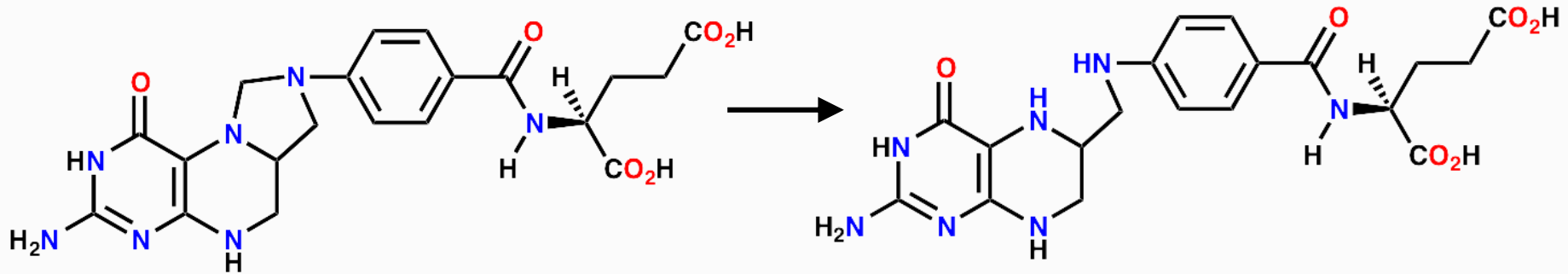


Παρατηρήσεις

- Η dTMP (μονοφωσφορική θυμιδίνη) είναι ένα από τα δομικά τμήματα για τη σύνθεση του DNA
- Αναστέλλεται ενζυμικά η σύνθεση του DNA και η κυτταρική διαίρεση
- Οι αναστολείς του ενζύμου είναι πιθανά αντικαρκινικά φάρμακα
- Αναστολείς μπορούν να μοντελοποιηθούν στο υπόστρωμα ή τον συμπαράγοντα ²

1. Θυμιδυλική συνθετάση

Συμπαράγοντας



5,10-μεθυλεντετραϋδροφυλλικό
οξύ

Διϋδροφυλλικό οξύ

Παρατηρήσεις

- Παρέχει μια μονάδα 1-C για βιοσυνθετικά μονοπάτια
- Οι αναστολές μπορεί να βασίζονται στη δομή του συμπαράγοντα
- Δυσκολία στην απόκτηση εκλεκτικότητας μεταξύ ενζύμων με χρήση του ίδιου συμπαράγοντα

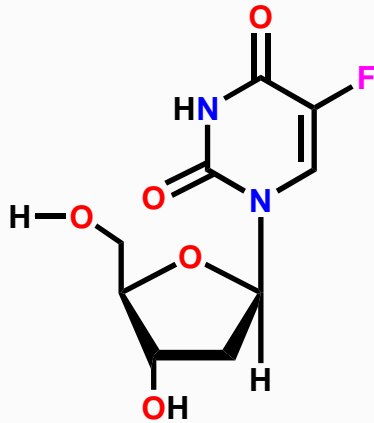
2. De Novo σχεδιασμός φαρμάκου

Παρατηρήσεις

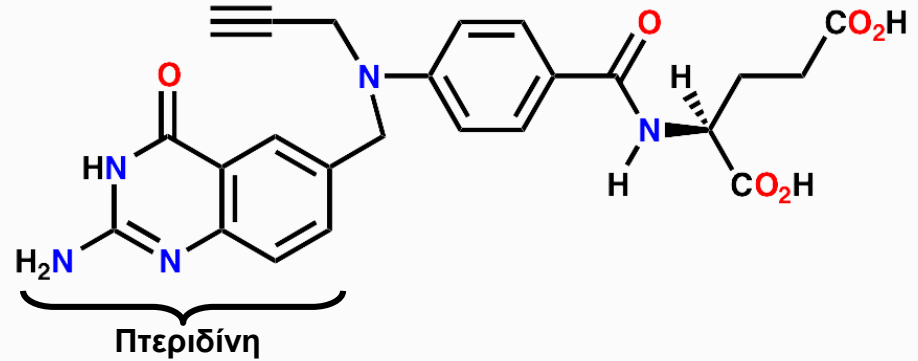
- Ο σχεδιασμός ενός νέου αναστολέα βασίζεται στη δομή της θέσης πρόσδεσης
- Κρυστάλλωση του ενζύμου-στόχου με γνωστούς αναστολείς
- Καθορισμός της κρυσταλλικής δομής μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων X
- Πραγματοποιούνται μελέτες μοριακής μοντελοποίησης
- Προσδιορισμός θέσης και περιοχών πρόσδεσης
- Σχεδιασμός δομής ώστε να εφαρμόζει στη θέση πρόσδεσης
- Συμπεριλαμβάνονται λειτουργικές ομάδες ώστε να δημιουργήσουν αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης
- Σχεδιασμός δομών ώστε να εμφανίσουν καλύτερη εκλεκτικότητα μεταξύ διαφορετικών στόχων

2. De Novo σχεδιασμός

Ενζυμικοί αναστολείς



5-φθοροδεοξουριδυλικό οξύ

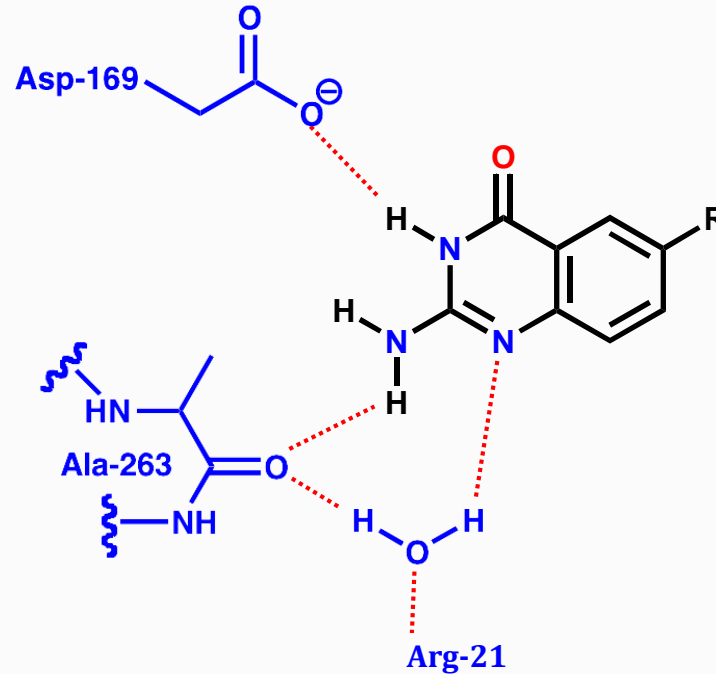


CB 3717

Παρατηρήσεις

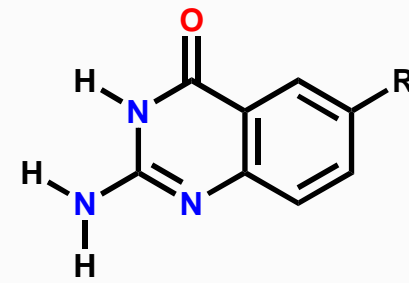
- Το 5-φθοροδεοξουριδυλικό οξύ προσδένεται στο υπόστρωμα της θέσης πρόσδεσης
- Το CB 3717 προσδένεται στη θέση πρόσδεσης του συμπαραγόνα

Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης για το CB 3717



Παρατηρήσεις

- Ο δακτύλιος πτεριδίνης σχηματίζει τρεις σημαντικούς δεσμούς υδρογόνου
- Τρία αμινοξέα εμπλέκονται σε ένα δίκτυο δεσμών υδρογόνου
- Είναι παρόν το γεφυρωτικό μόριο νερού

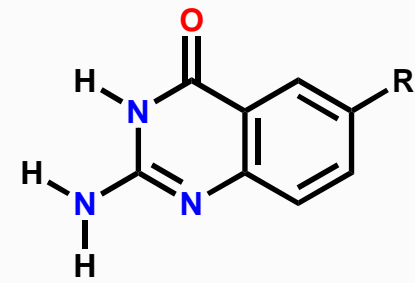


Παρατηρήσεις

- Απομάκρυνση του CB 3717 *in silico*
- Κατασκευή πλέγματος στην κενή θέση πρόσδεσης
- Τοποθέτηση ενός αρωματικού CH ιχνηθέτη σε κάθε σημείο του πλέγματος
- Υπολογισμός υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων
- Η υδρόφοβη κοιλότητα για τον δακτύλιο πτεριδίνης είναι υδρόφοβη
- Προσδιορισμός ενός υδρόφοβου δομικού υποβάθρου ώστε να εφαρμόσει στην κοιλότητα
- Το δομικό υπόβαθρο πρέπει να είναι μικρότερο από την κοιλότητα πρόσδεσης ώστε να επιτραπεί η εισαγωγή λειτουργικών ομάδων
- Προσθήκη λειτουργικών ομάδων ώστε να δημιουργηθούν επιπρόσθετες αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης

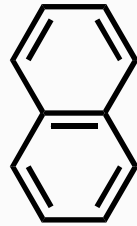


Ναφθαλένιο

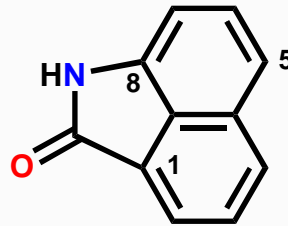


Παρατηρήσεις

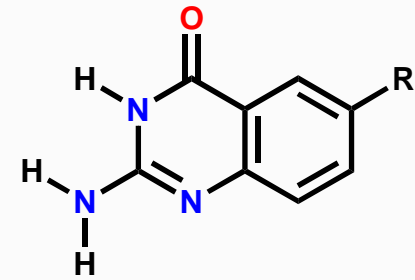
- Υδρόφοβες ομάδες ναφθαλενίου σχηματίζουν αλληλεπιδράσεις van der Waals με τη θέση πρόσδεσης
- Χώρος για επιπρόσθετες ομάδες πρόσδεσης



Ναφθαλένιο

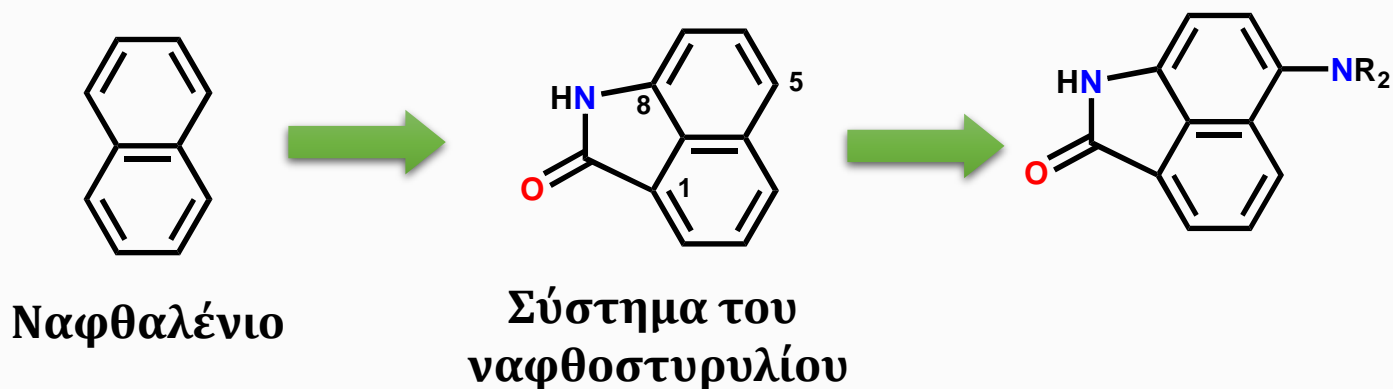


Σύστημα του
ναφθοστυρυλίου



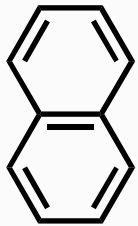
Παρατηρήσεις

- Η λακτάμη εισάγεται ώστε να επιτραπούν επιπρόσθετες αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου με τη θέση πρόσδεσης
- Σύστημα του ναφθοστυρυλίου

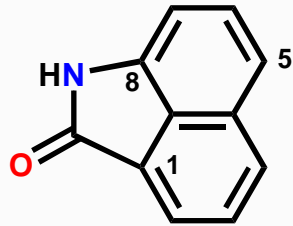


Παρατηρήσεις

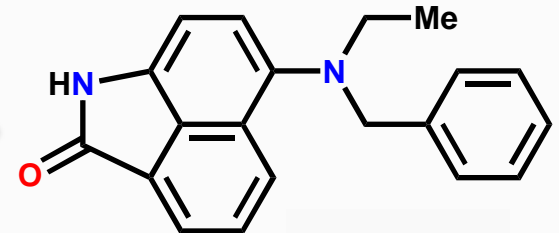
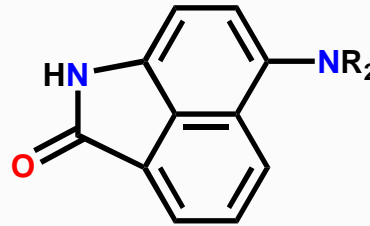
- Ο αμινοϋποκαταστάτης προστίθεται για να αποκτήσει πρόσβαση στην κενή περιοχή
- Τοποθέτηση στη 5-θέση για τη δυνατότητα σύνθεσης
- Μπορεί να τροποποιεί *N*-αλκυλομάδες χωρίς την εισαγωγή ασύμμετρου κέντρου



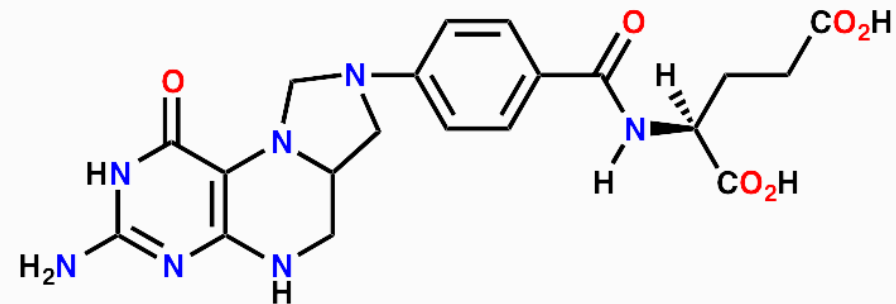
Ναφθαλένιο



Σύστημα του
ναφθοστουρυλίου



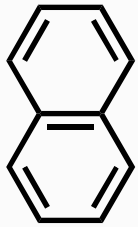
Υποκατάσταση



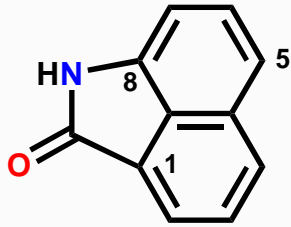
5,10-μεθυλεντετραϋδροφυλλικό
οξύ

Παρατηρήσεις

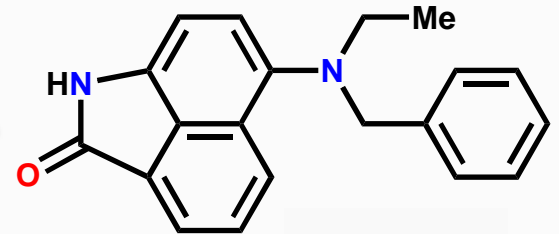
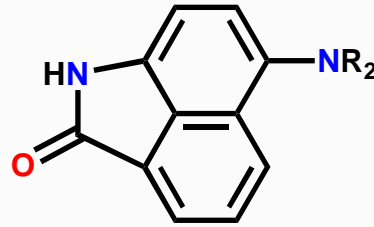
- Η βενζυλομάδα μιμείται τον βενζολικό δακτύλιο του συμπαραγόνα



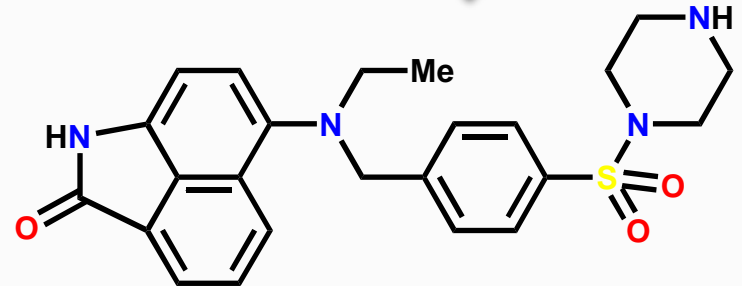
Ναφθαλένιο



Σύστημα του
ναφθοστουρυλίου

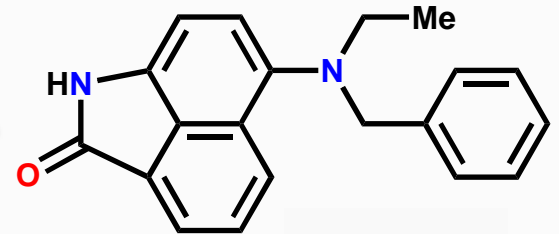
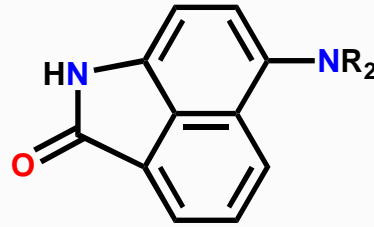
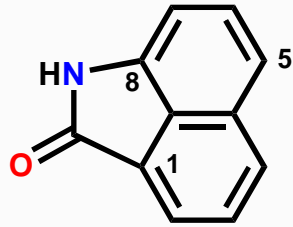
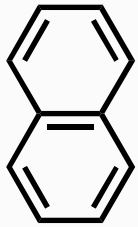


Υποκατάσταση



Παρατηρήσεις

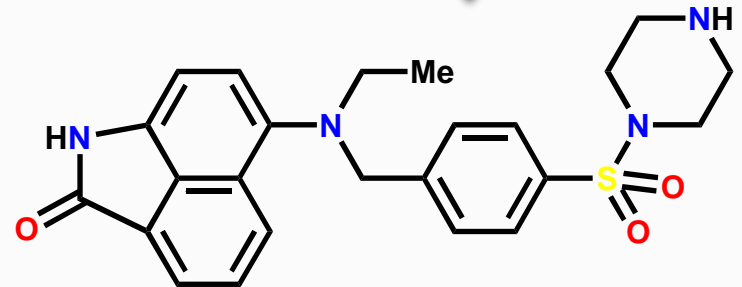
- Η ομάδα σουλφονυλο πιπεραζίνης προστέθηκε για υδατοδιαλυτότητα
- Τοποθετήθηκε ώστε να προεξέχει από τη θέση πρόσδεσης
- Αλληλεπιδρά με μόρια νερού
- Κανένα κόστος αποδιαλύτωσης



Ναφθαλένιο

Σύστημα του
ναφθοστουρυλίου

Υποκατάσταση

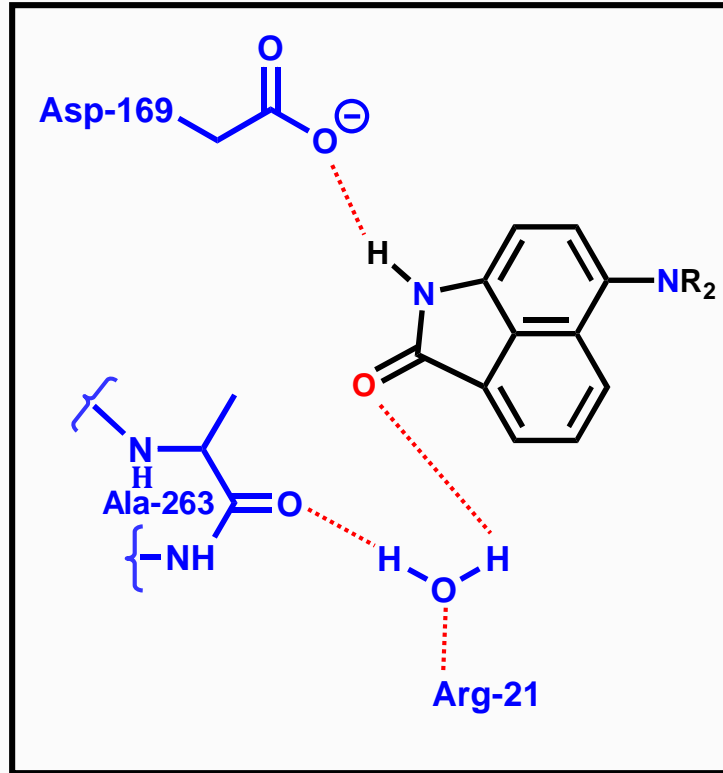


Παρατηρήσεις

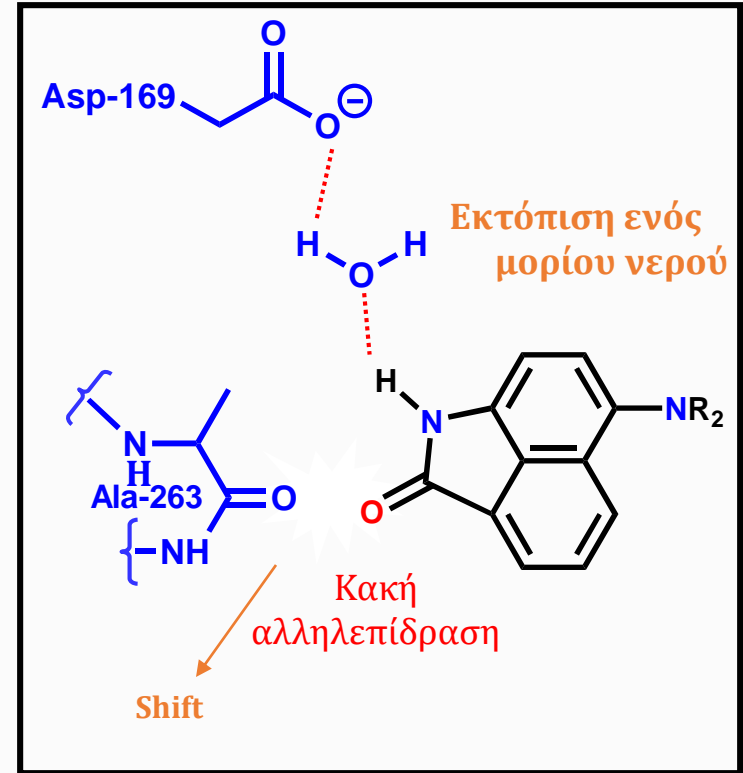
- *De novo* σχεδιασμένος αναστολέας συντέθηκε και δοκιμάστηκε
- Ενεργός αναστολέας
- Συγκρυστάλλωση με ένζυμο
- Καθορίστηκε η κρυσταλλική δομή

3. Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης

Προβλεπόμενες



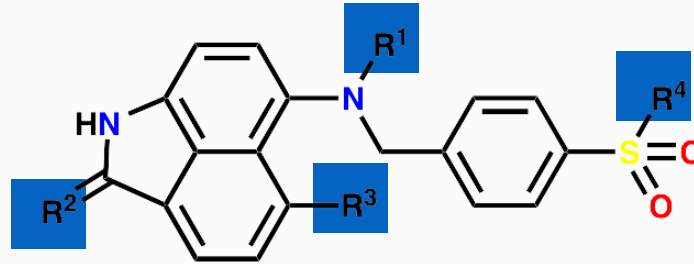
Πραγματικές



Παρατηρήσεις

- Ο αναστολέας βυθίζεται βαθύτερα στην κοιλότητα από το αναμενόμενο
- Η Ala-263 μετατοπίζεται λόγω στεreoχημικής σύγκρουσης
- Το μόριο νερού εκτοπίζεται σε διαφορετική θέση

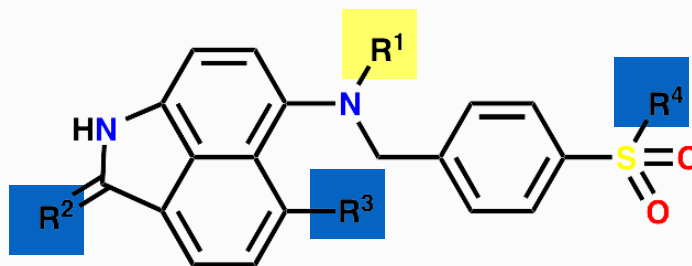
4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Παρατηρήσεις

- Μελέτες μοριακής μοντελοποίησης των πραγματικών αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης
- Προσδιορισμός 4 περιοχών για τροποποίηση
- Πιθανά ανάλογα υπερτέθηκαν ως προς την ένωση-οδηγό ώστε να ελεγχθεί πότε εφαρμόζουν στη θέση πρόσδεσης
- Σύνθεση των αναλόγων

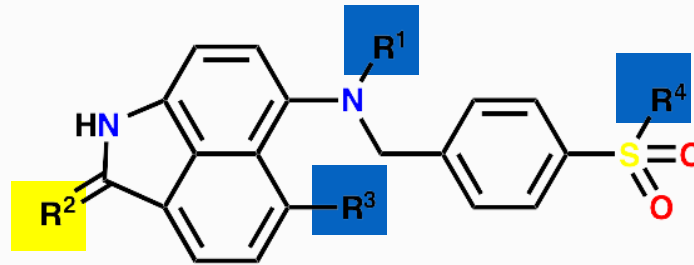
4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Περιοχή R¹

- Ο υποκαταστάτης εφαρμόζει στην υδρόφοβη κοιλότητα
- Η κοιλότητα γίνεται υδρόφιλη ανάλογα με το βάθος
- Η πολική λειτουργική ομάδα στο άκρο της αλκυλοαλυσίδας μπορεί να είναι ωφέλιμη
- CH₂CH₂OH έχει μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης
- Μεθύλιο καλύτερο από αιθύλιο

4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής

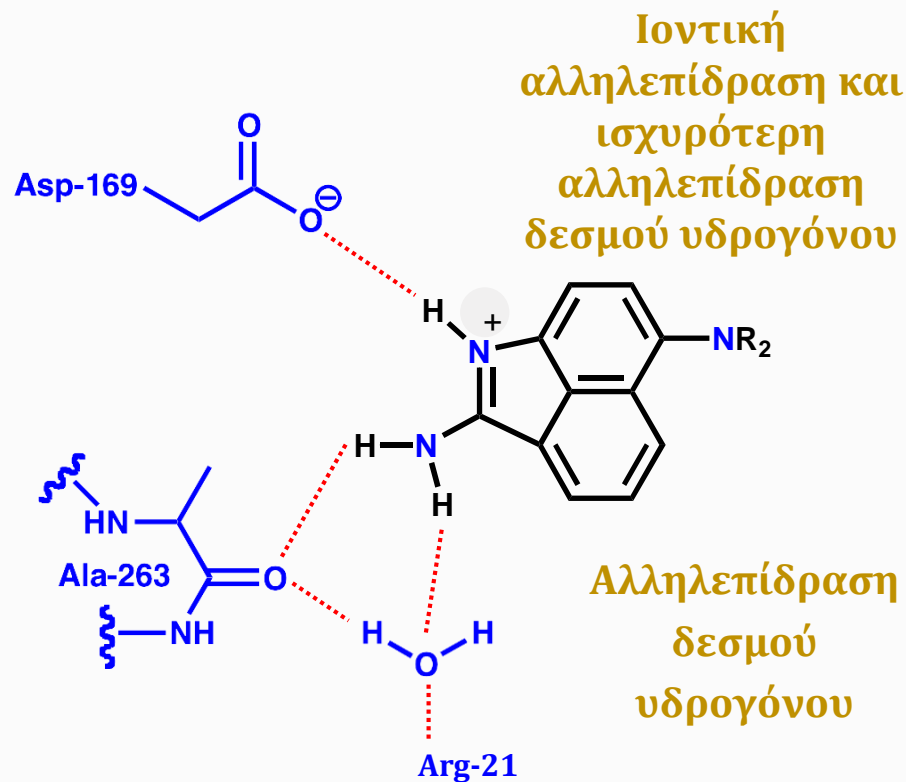


Περιοχή R²

- Αντικατάσταση του οξυγόνου του καρβονυλίου από ομάδα NH₂
- Ικανή να προσδεθεί στην Ala-263 αντί να την απωθήσει
- Πιο βασική και πρωτονιωμένη – επιτρέπει ιοντική αλληλεπίδραση και ισχυρότερη αλληλεπίδραση δεσμού υδρογόνου
- Αυξημένη αναστολή
- Προσδιορισμός αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης μέσω από την κρυσταλλική δομή

4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής

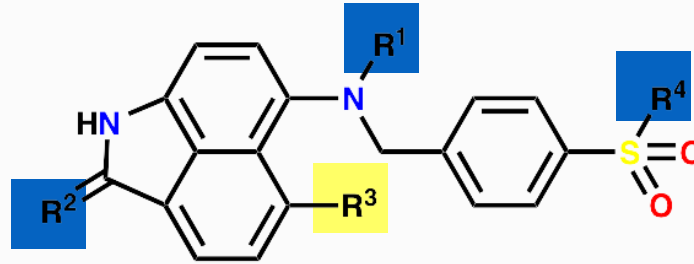
Πραγματικές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης



Παρατηρήσεις

- Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης όπως αναμένονταν αρχικά
- Η Ala-263 δεν εκτοπίστηκε
- Το γεφυρωτικό μόριο νερού δεν εκτοπίστηκε

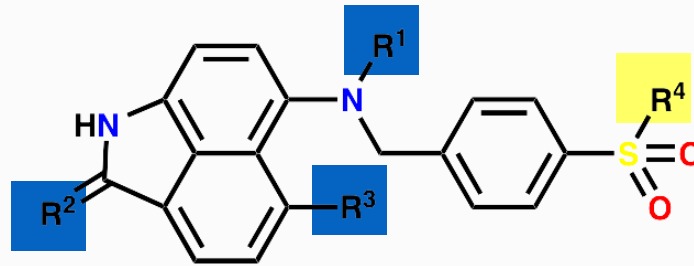
4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Περιοχή R³

- Μικρή υδρόφοβη κοιλότητα διαθέσιμη στην περιοχή
- Μέθυλο ή χλώρο υποκαταστάτες είναι και οι δύο ωφέλιμοι για τη δραστηκότητα

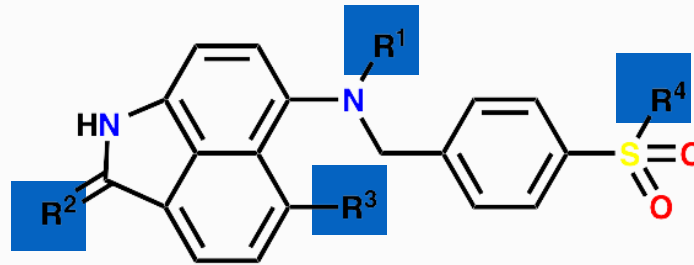
4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Περιοχή R⁴

- Ο δακτύλιος μορφολίνης βρέθηκε να είναι ωφέλιμος για την εκλεκτικότητα και τη φαρμακοκινητική

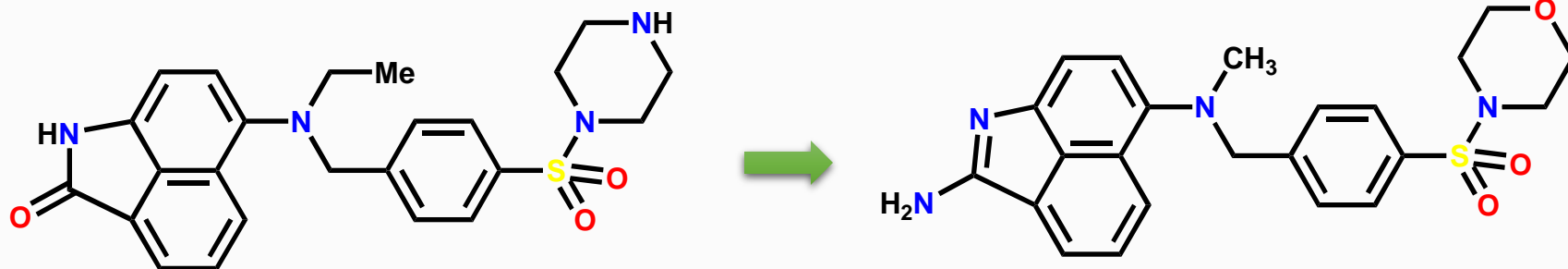
4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Παρατηρήσεις

- Οι δομές συντέθηκαν περιλαμβάνοντας συνδυασμούς των βέλτιστων ομάδων σε κάθε θέση
- Η αμιδίνη ήταν η πιο σημαντική ομάδα για βελτιωμένη δραστηριότητα
- Η προσθήκη όλων των βέλτιστων ομάδων δεν ήταν ωφέλιμη

4. Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής



Παρατηρήσεις

- Εισαγωγή ομάδας αμιδίνης, μορφολίνης και μεθυλίου
- Καμία αλλαγή στην R³
- Ισχυρός αναστολέας (500 φορές πιο δραστικός)
- Η δομή προωθηθήκε για κλινικές δομικές

5. De Novo σχεδιασμός φαρμάκου

Θεμελιώδεις αρχές

- Ο *De novo* σχεδιασμός φαρμάκων είναι χρήσιμος κατά τη σχεδίαση ενώσεων-οδηγών για φάρμακα σχεδιασμένα βάσει δομής
- Η σχεδιαζόμενη δομή θα πρέπει να είναι «πιο χαλαρή» και εύκαμπτη
- Επιτρέπει τη δυνατότητα διαφορετικών τρόπων πρόσδεσης αν η πρόσδεση δεν πραγματοποιείται όπως αναμενόταν
- Αφήνει περιθώριο για περαιτέρω τροποποίηση και βελτιστοποίηση φαρμάκου
- Οι ενώσεις θα πρέπει να είναι συνθετικά εφικτές
- Οι ενώσεις θα πρέπει να είναι σε μια σταθερή διαμόρφωση
- Πρέπει να ληφθεί υπόψη το κόστος αποδιαλύτωσης