

# Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

## Κεφάλαιο 08

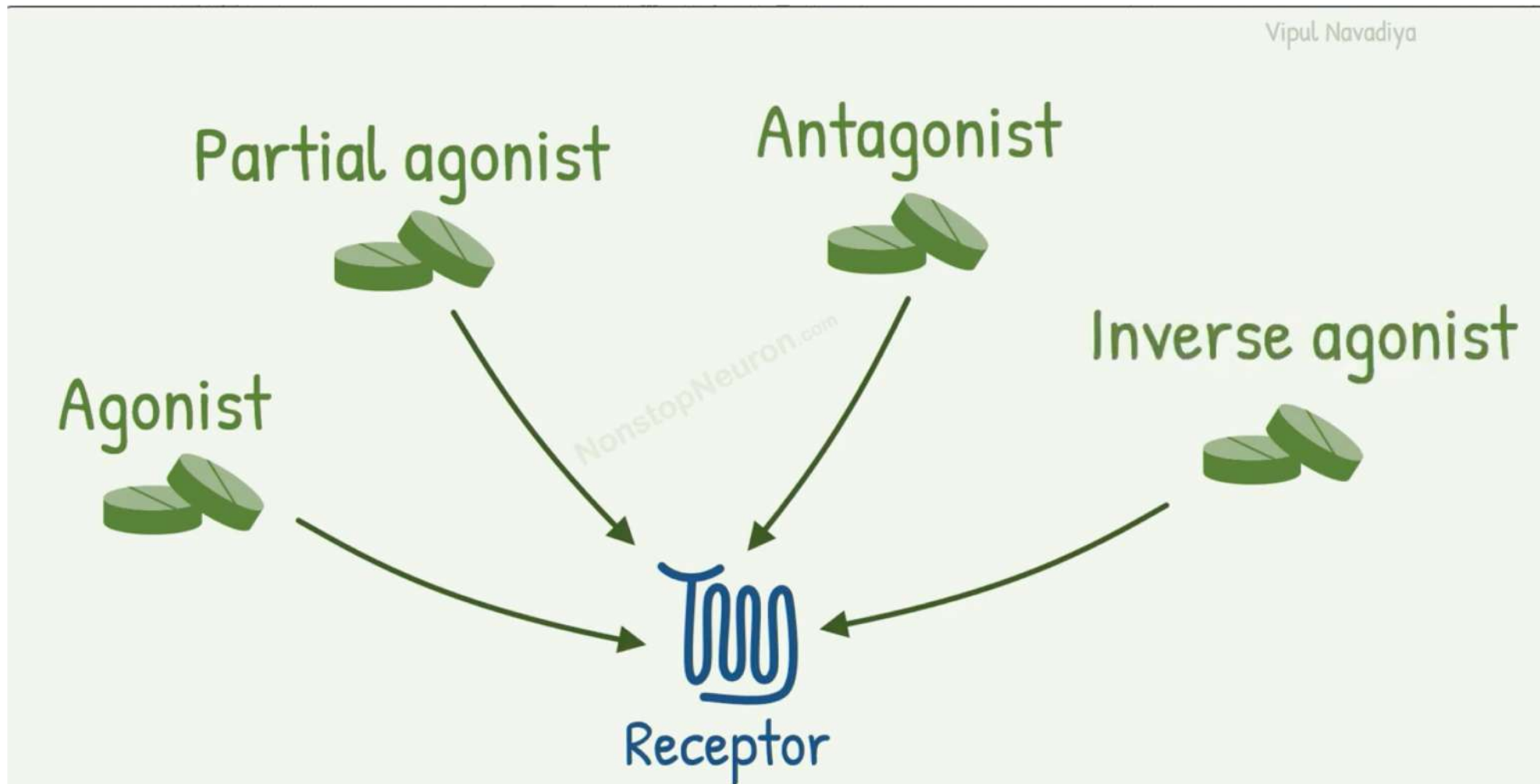
### Οι υποδοχείς ως φαρμακευτικοί στόχοι



### Περιεχόμενα Κεφαλαίου

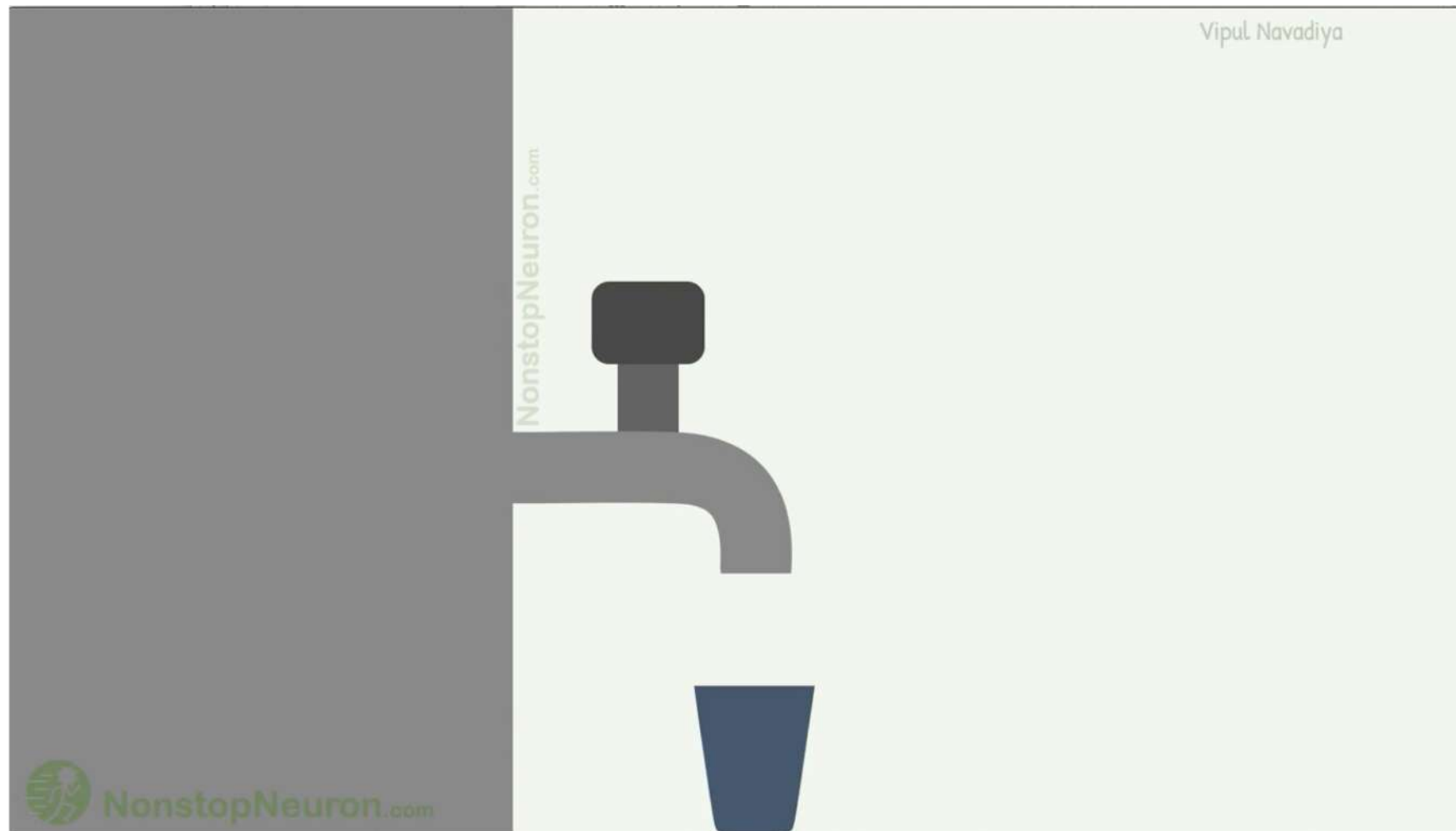
- 8.1 Εισαγωγή
- 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών
- 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών
- 8.4 Μερικοί αγωνιστές
- 8.5 Αντίστροφοι αγωνιστές
- 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση
- 8.7 Ανοχή και εξάρτηση
- 8.8 Τύποι υποδοχέων και υπότυποι
- 8.9 Συγγένεια, αποτελεσματικότητα και δραστικότητα

## 8.1 Εισαγωγή

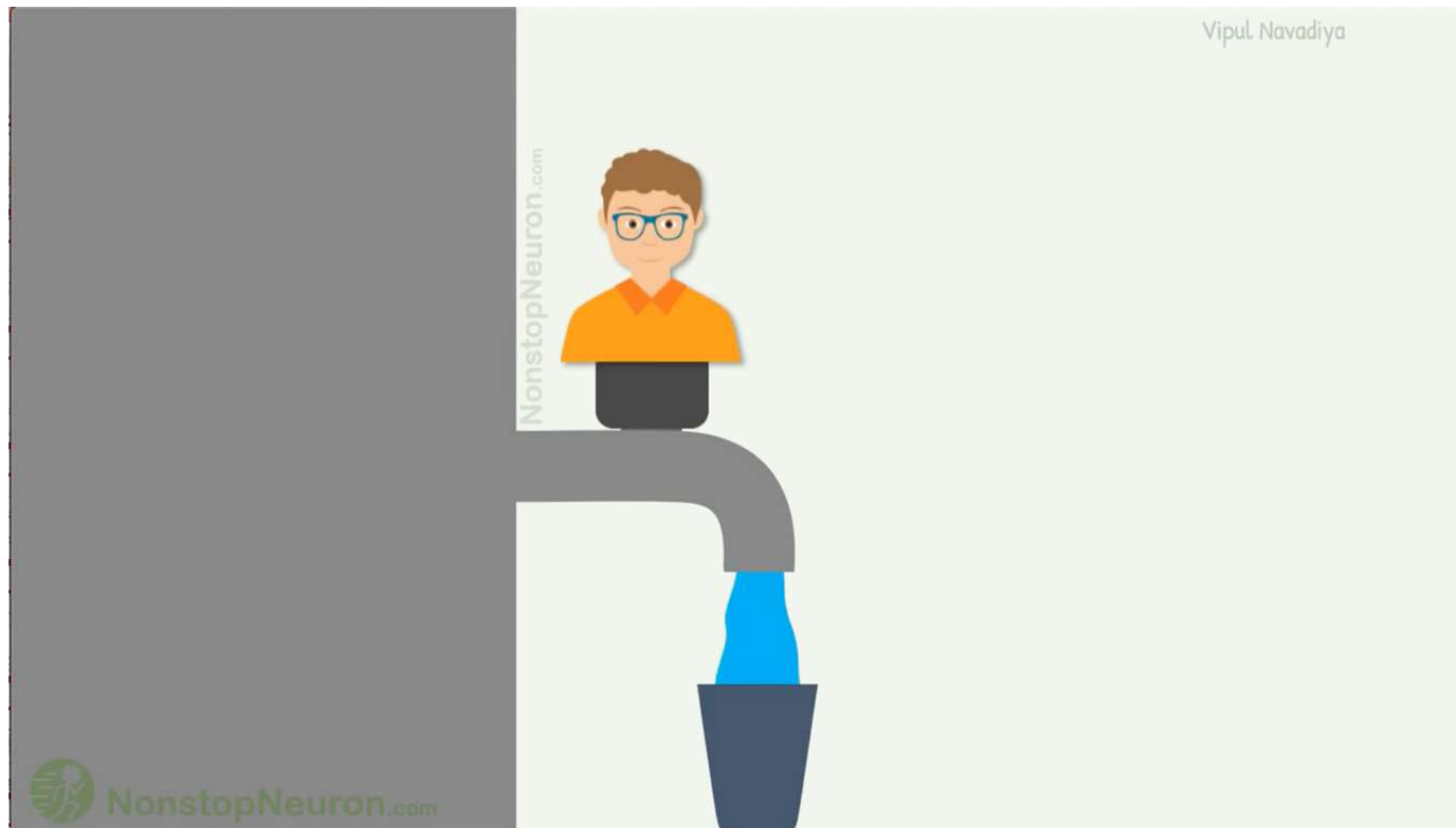




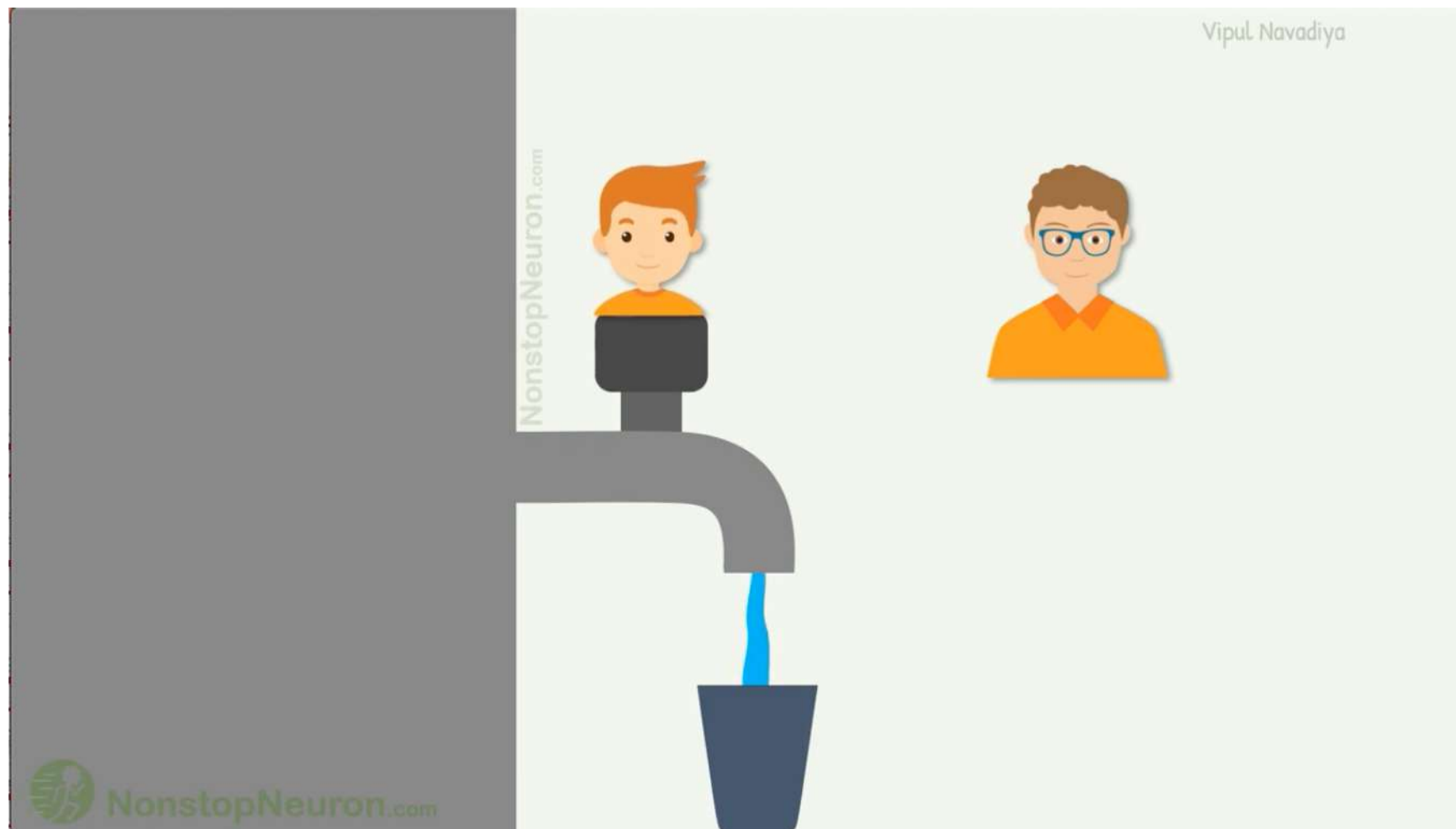
## 8.1 Εισαγωγή



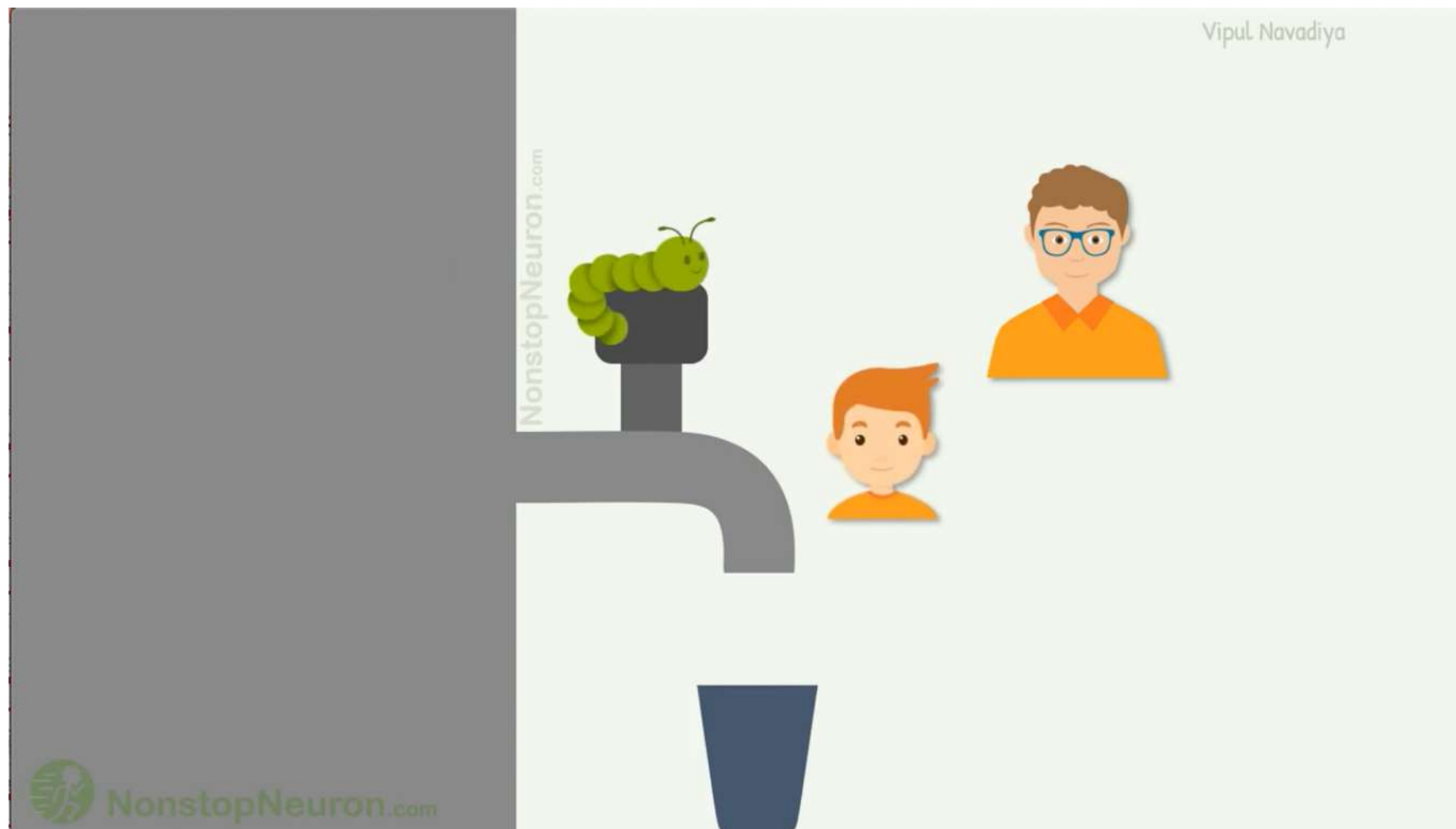
## 8.1 Εισαγωγή



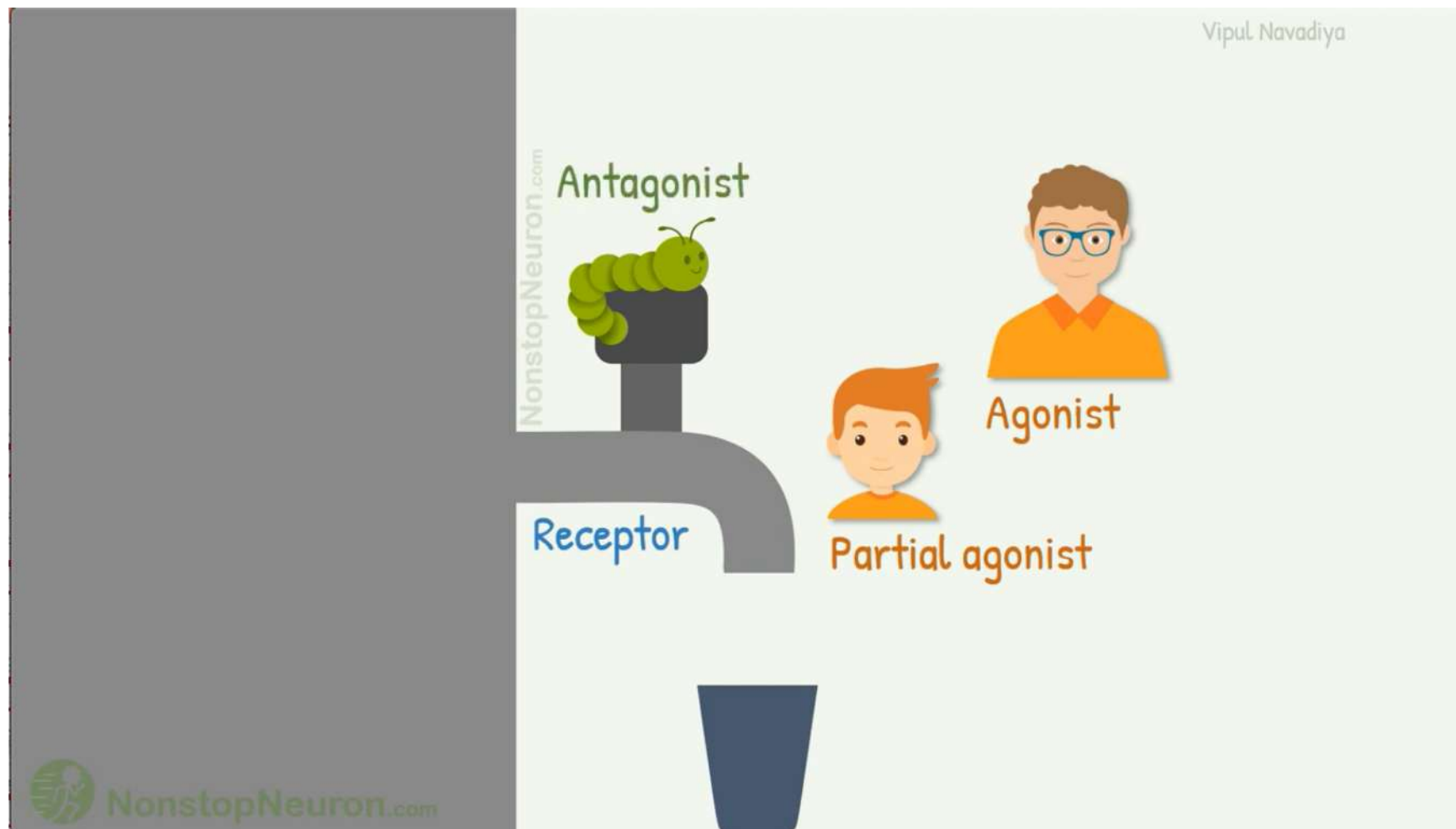
## 8.1 Εισαγωγή



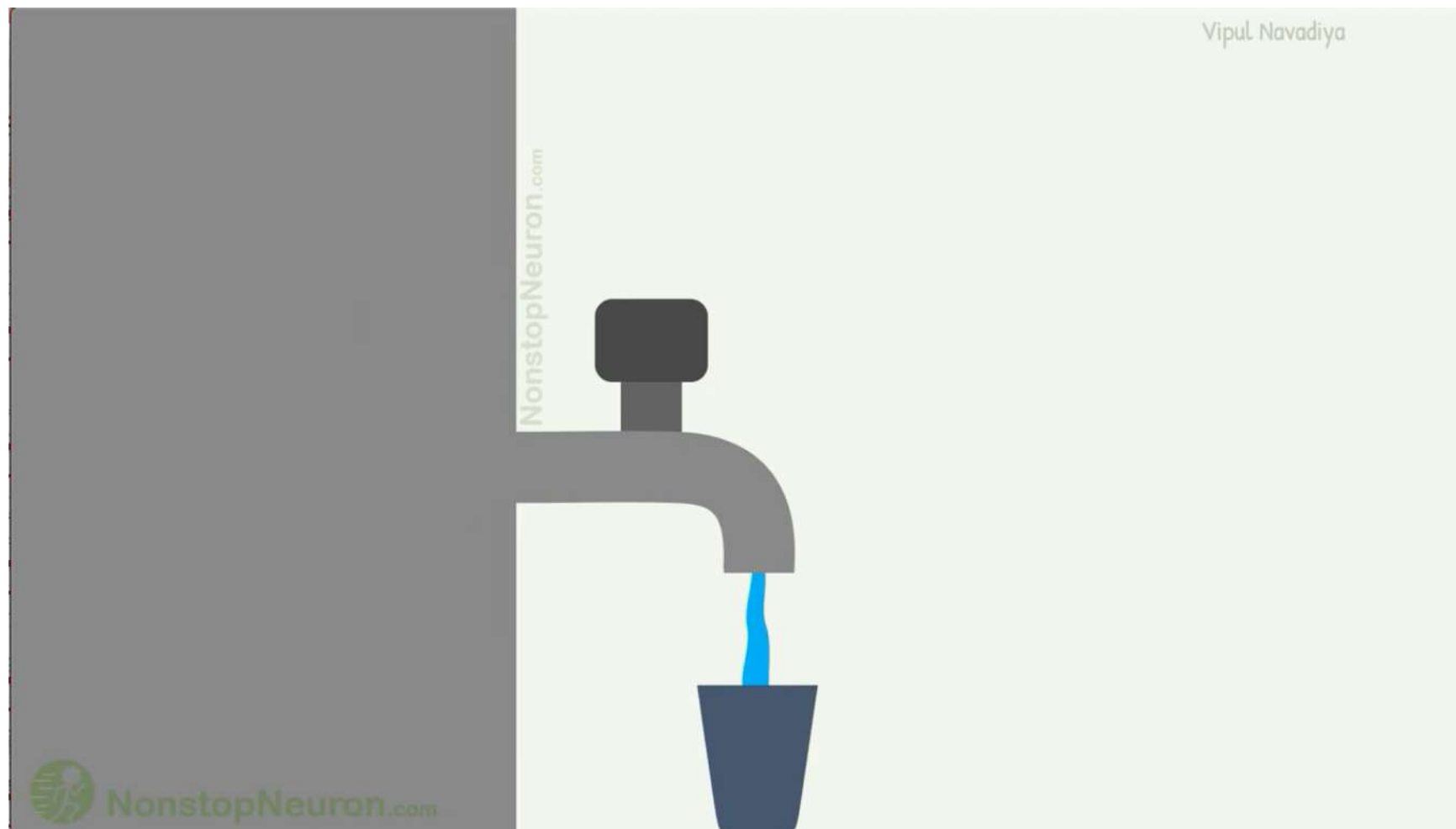
## 8.1 Εισαγωγή



## 8.1 Εισαγωγή



## 8.1 Εισαγωγή

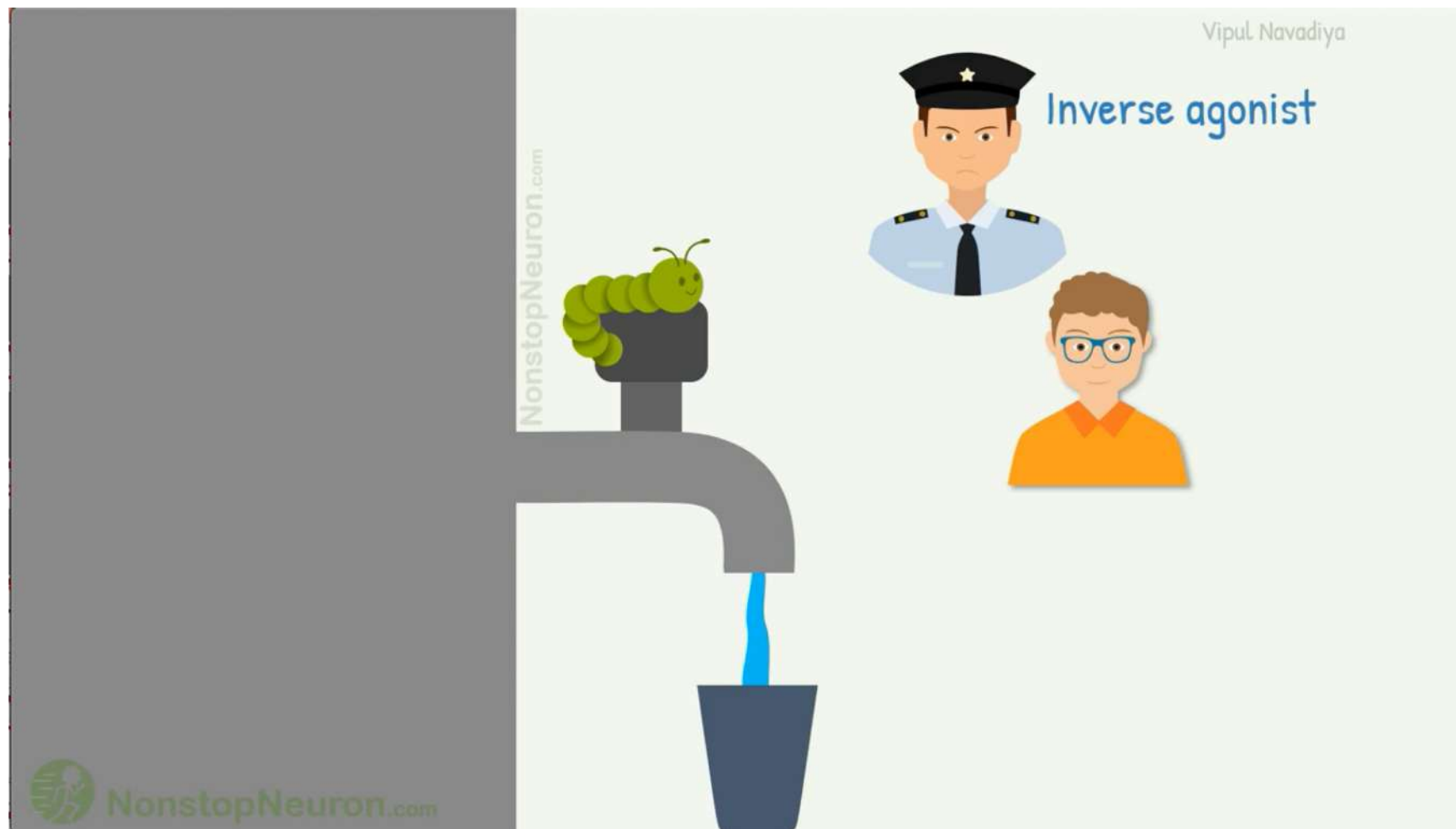




## 8.1 Εισαγωγή



## 8.1 Εισαγωγή

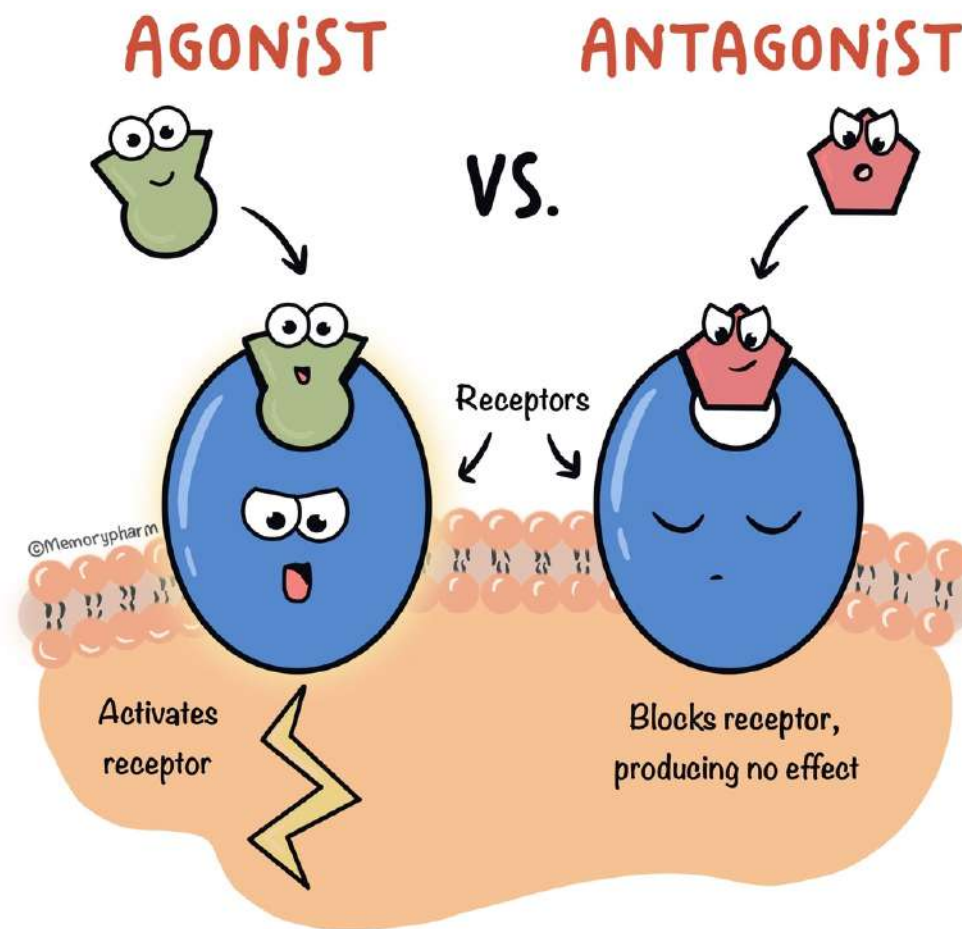
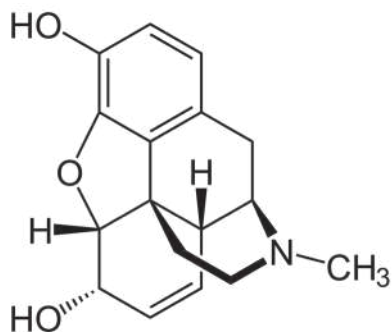


## 8.1 Εισαγωγή

Οι αγωνιστές:

- είναι φάρμακα σχεδιασμένα να μιμούνται τον φυσικό χημικό αγγελιαφόρο
- πρέπει να προσδένονται και να αποχωρούν γρήγορα (είναι σημαντικός ο αριθμός των αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης)

π.χ.

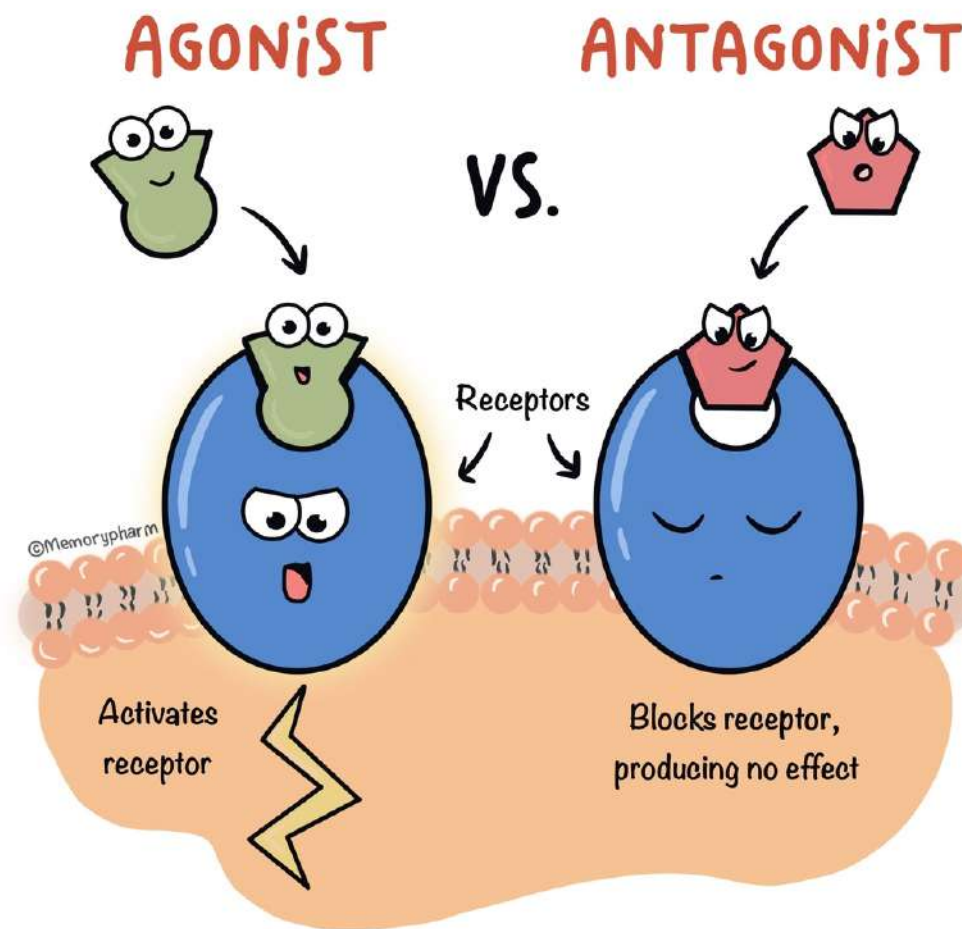
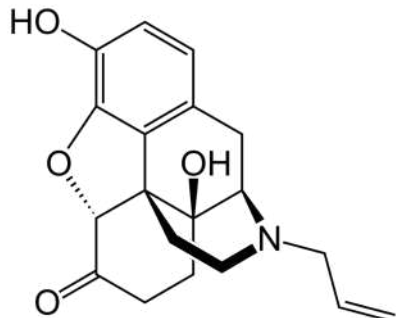


## 8.1 Εισαγωγή

Οι ανταγωνιστές:

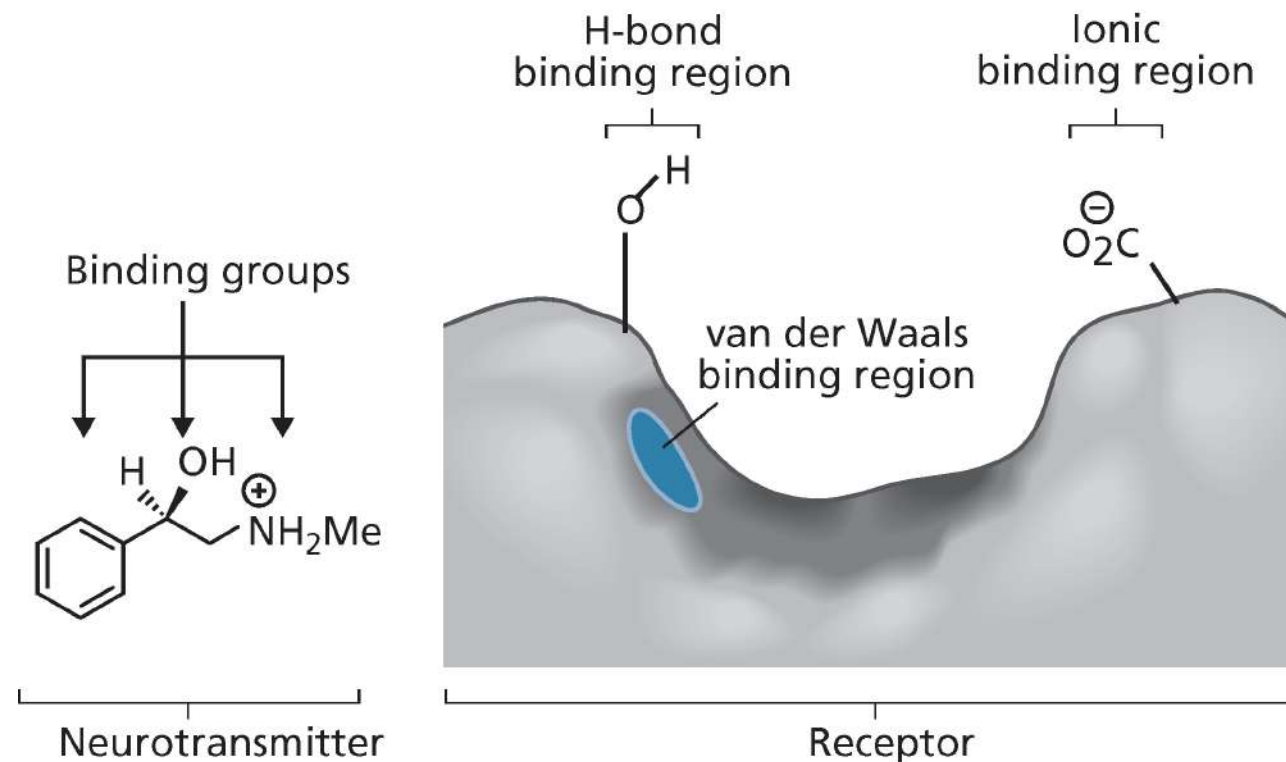
- είναι φάρμακα σχεδιασμένα να φράσσουν τον φυσικό χημικό αγγελιαφόρο
- τείνουν να έχουν πιο ισχυρές ή/και περισσότερες αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης με αποτέλεσμα να προκύπτει μια διαφορετική επαγόμενη προσαρμογή όπου ο υποδοχέας δεν είναι ενεργοποιημένος

π.χ.



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

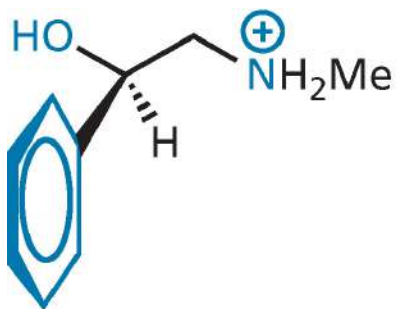
- Ο αγωνιστής πρέπει να έχει τις **κατάλληλες ομάδες πρόσδεσης**
- Οι ομάδες πρόσδεσης πρέπει να είναι **σωστά διευθετημένες** ώστε να αλληλεπιδρούν με τις συμπληρωματικές ομάδες
- Το φάρμακο πρέπει να έχει το κατάλληλο ώστε να **ταιριάζει στη θέση πρόσδεσης**



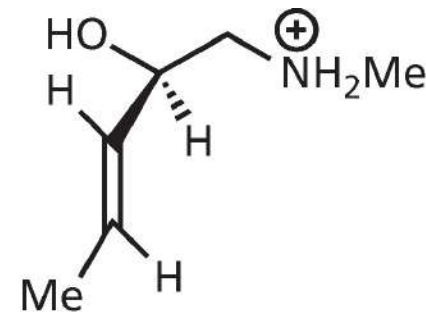
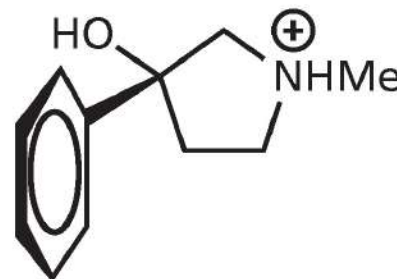
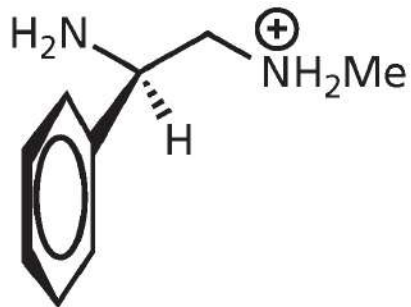
## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Προτείνετε κάποιες άλλες δομές αγωνιστών

Σημεία πρόσδεσης – Μελετώντας την δομή του χημικού αγγελιοφόρου



Hypothetical neurotransmitter

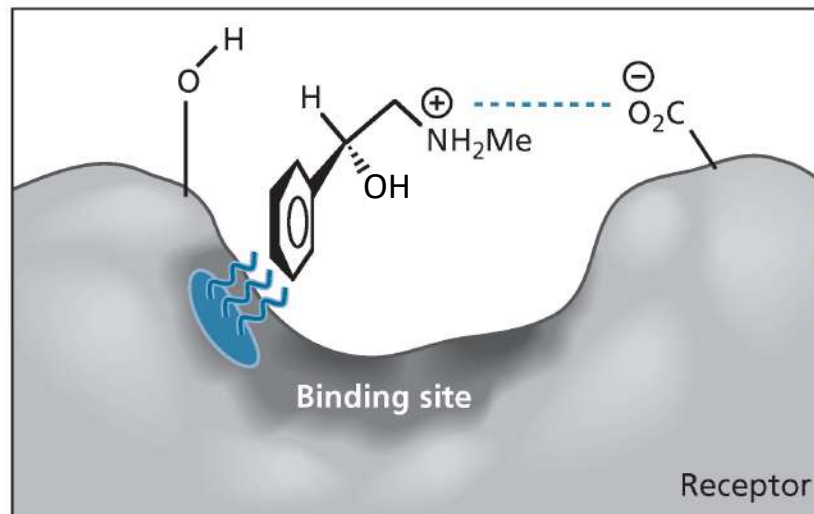
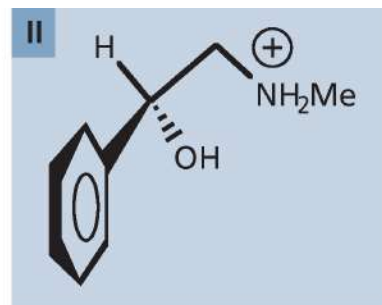
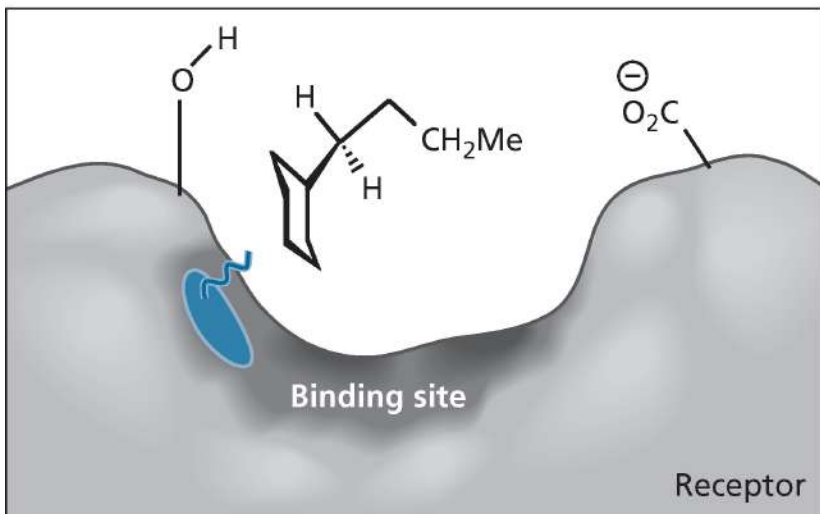
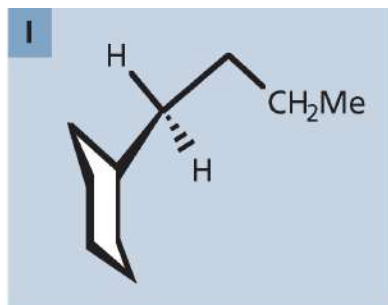


- Αναγνωρίζουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης στον φυσικό αγγελιαφόρο
- Είναι σχεδιασμένοι ώστε να έχουν λειτουργικές ομάδες ικανές να αλληλεπιδρούν με τον ίδιο τρόπο
- Συνήθως απαιτούν τον ίδιο αριθμό αλληλεπιδράσεων

## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Τι πιστεύετε για αυτούς  
τους αγωνιστές;

Σημεία πρόσδεσης – Σύγκριση αλληλεπιδράσεων

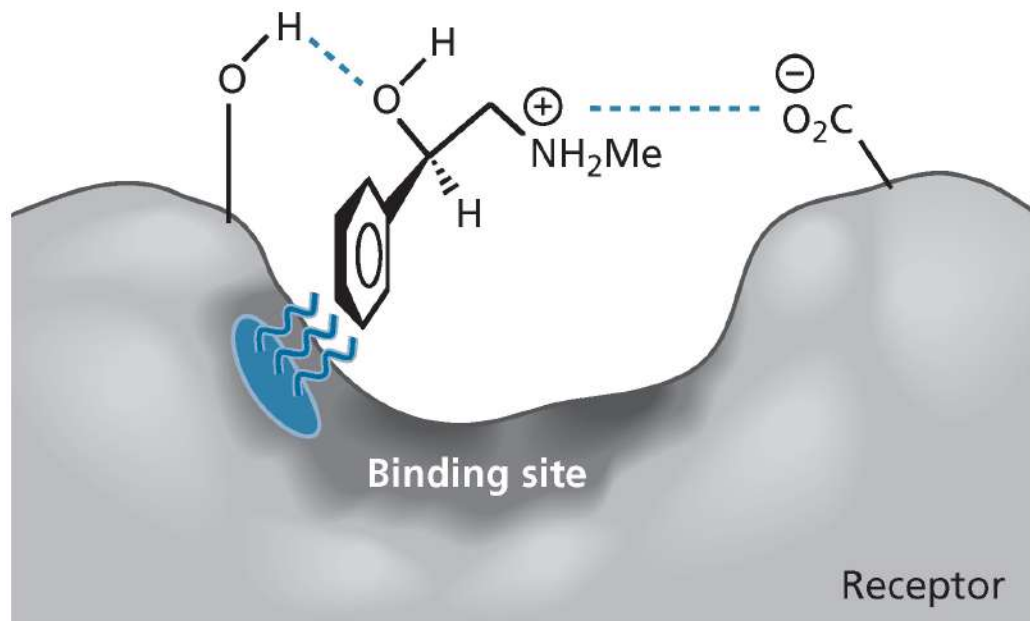




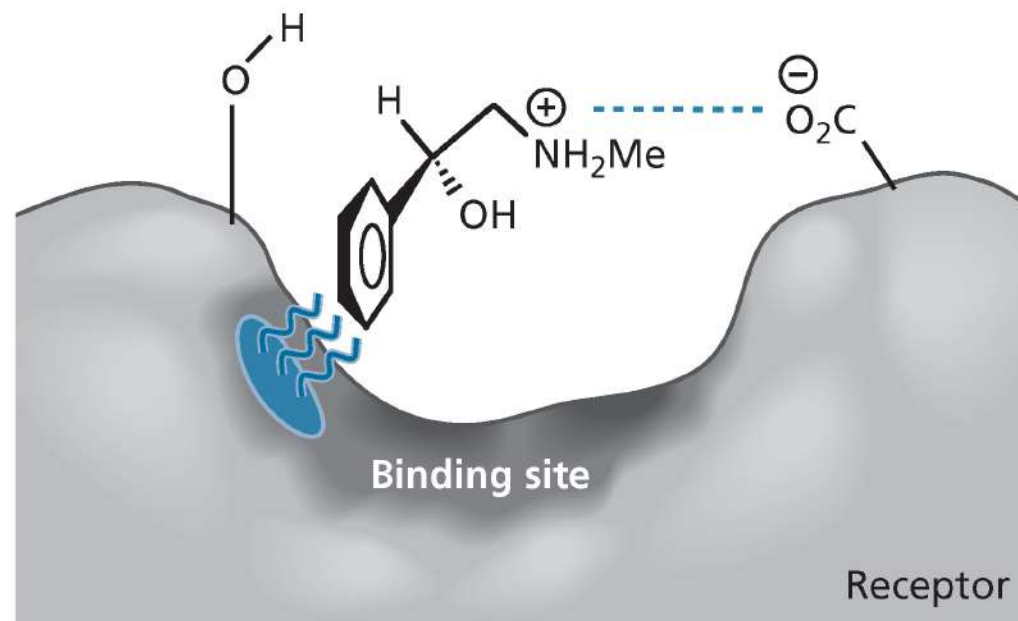
## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Τι πιστεύετε για αυτούς  
τους αγωνιστές;

Σημεία πρόσδεσης – Σύγκριση αλληλεπιδράσεων



(a) Three interactions



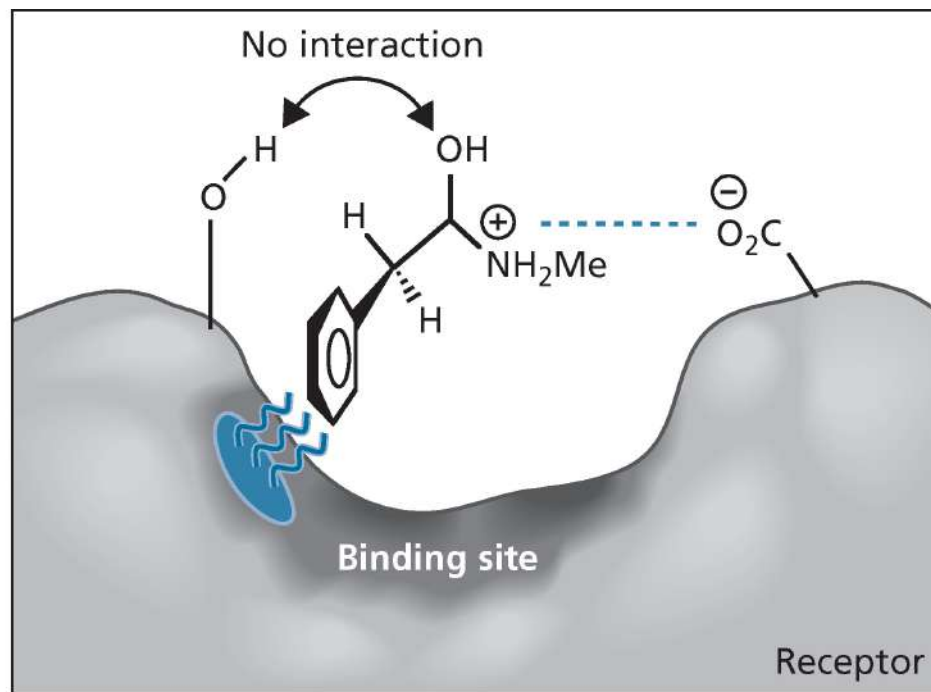
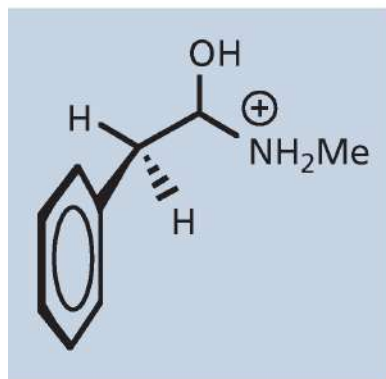
(b) Two interactions



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Σημεία πρόσδεσης – Η θέση των ομάδων πρόσδεσης

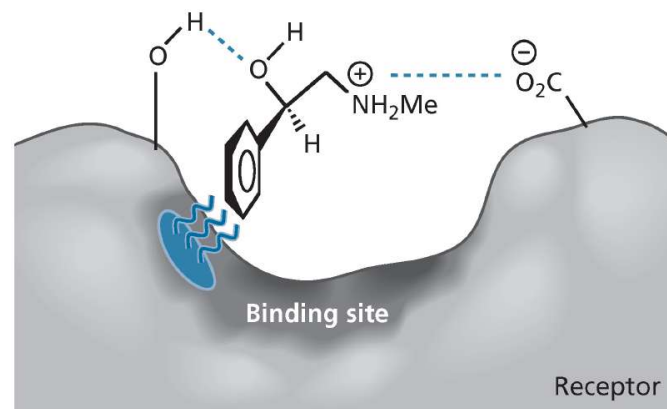
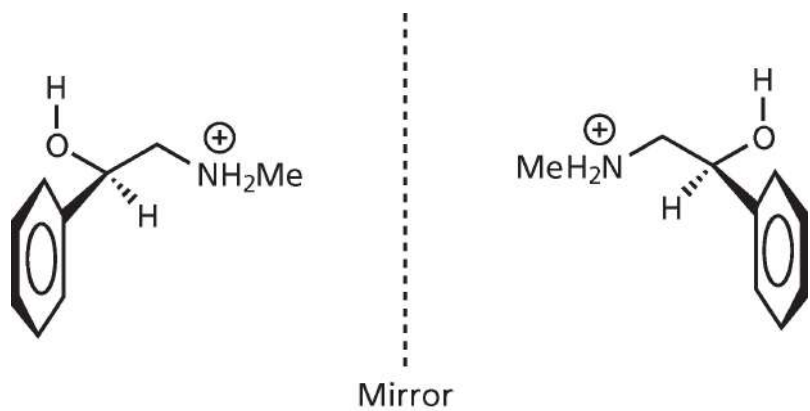
- Οι ομάδες πρόσδεσης πρέπει να είναι σωστά διευθετημένες ώστε να αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα με τις συμπληρωματικές ομάδες



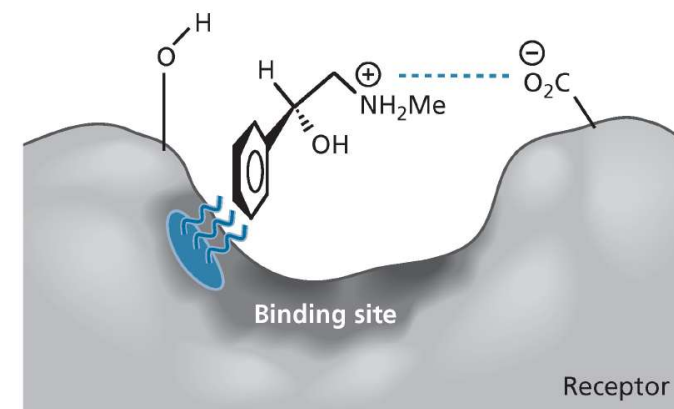
Two interactions only

## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Σημεία πρόσδεσης – Η θέση των ομάδων πρόσδεσης



(a) Three interactions



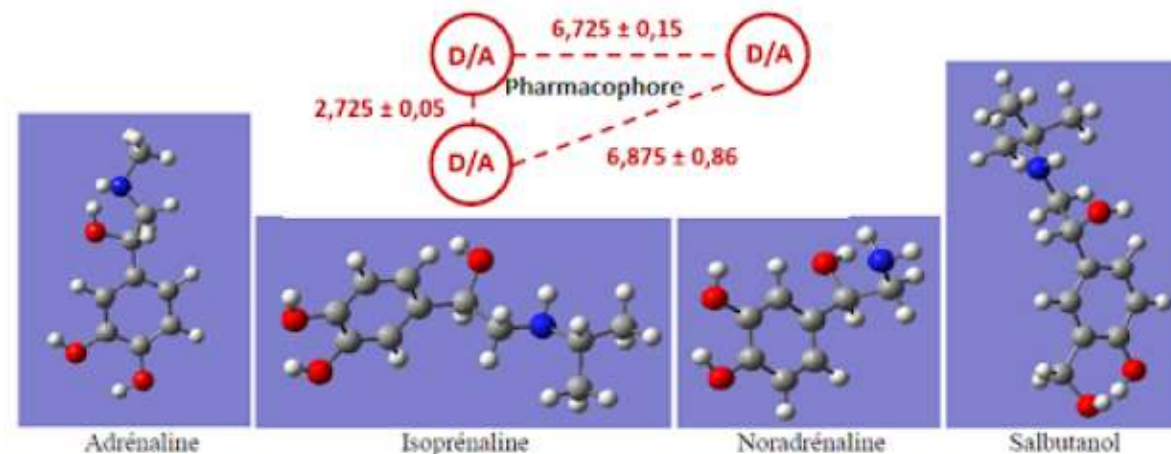
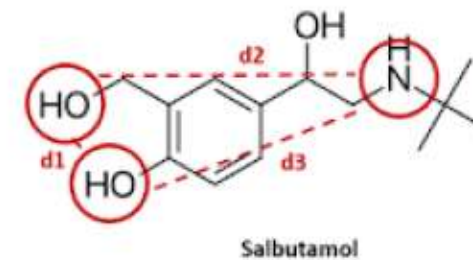
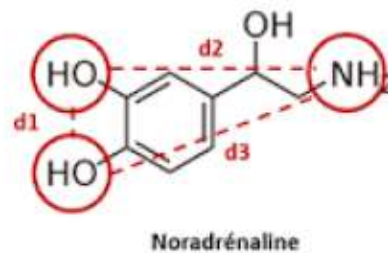
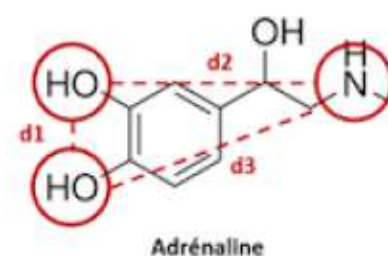
(b) Two interactions

- Το ένα εναντιομερές ενός χειρόμορφου φαρμάκου συνήθως προσδένεται πιο αποτελεσματικά από το άλλο
- Διαφορετικά εναντιομερή είναι πιθανό να έχουν διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες

## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Σημεία πρόσδεσης – Η θέση των ομάδων πρόσδεσης

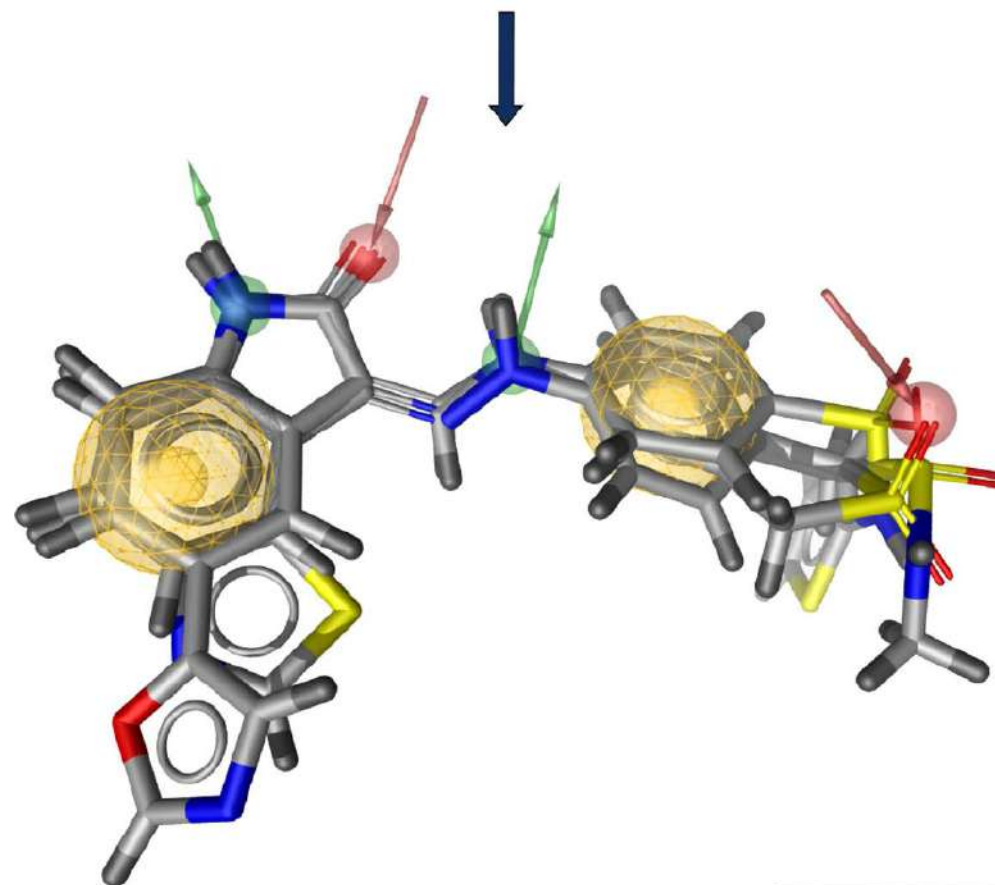
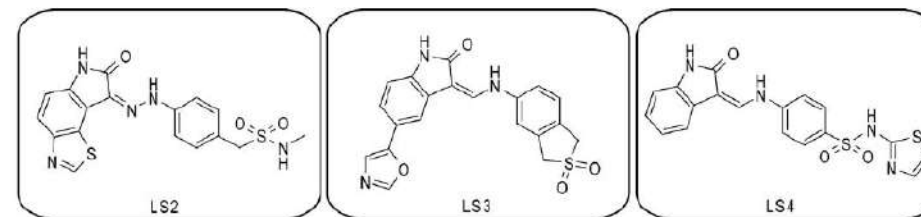
Η σημασία της σωστής θέσης πρόβλεψης των ομάδων πρόσδεσης οδήγησε τους χημικούς στον σχεδιασμό φαρμάκων με βάση το τι θεωρείται σημαντικό στη **φαρμακοφόρο** δομή του αγγελιοφόρου



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Σημεία πρόσδεσης – Η θέση των ομάδων πρόσδεσης

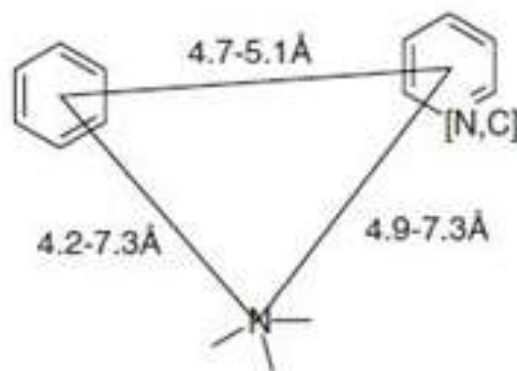
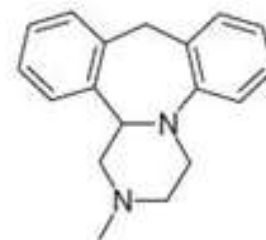
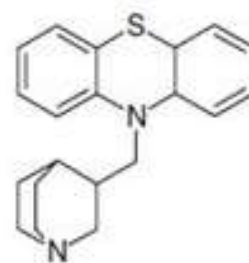
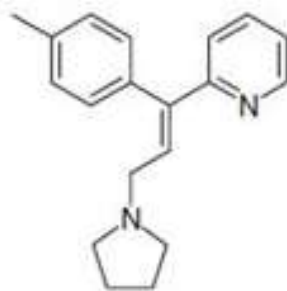
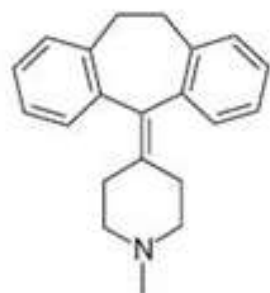
Η σημασία της σωστής θέσης πρόβλεψης των ομάδων πρόσδεσης οδήγησε τους χημικούς στον σχεδιασμό φαρμάκων με βάση το τι θεωρείται σημαντικό στη **φαρμακοφόρο** δομή του αγγελιοφόρου



Drug Discovery Today: Technologies

## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

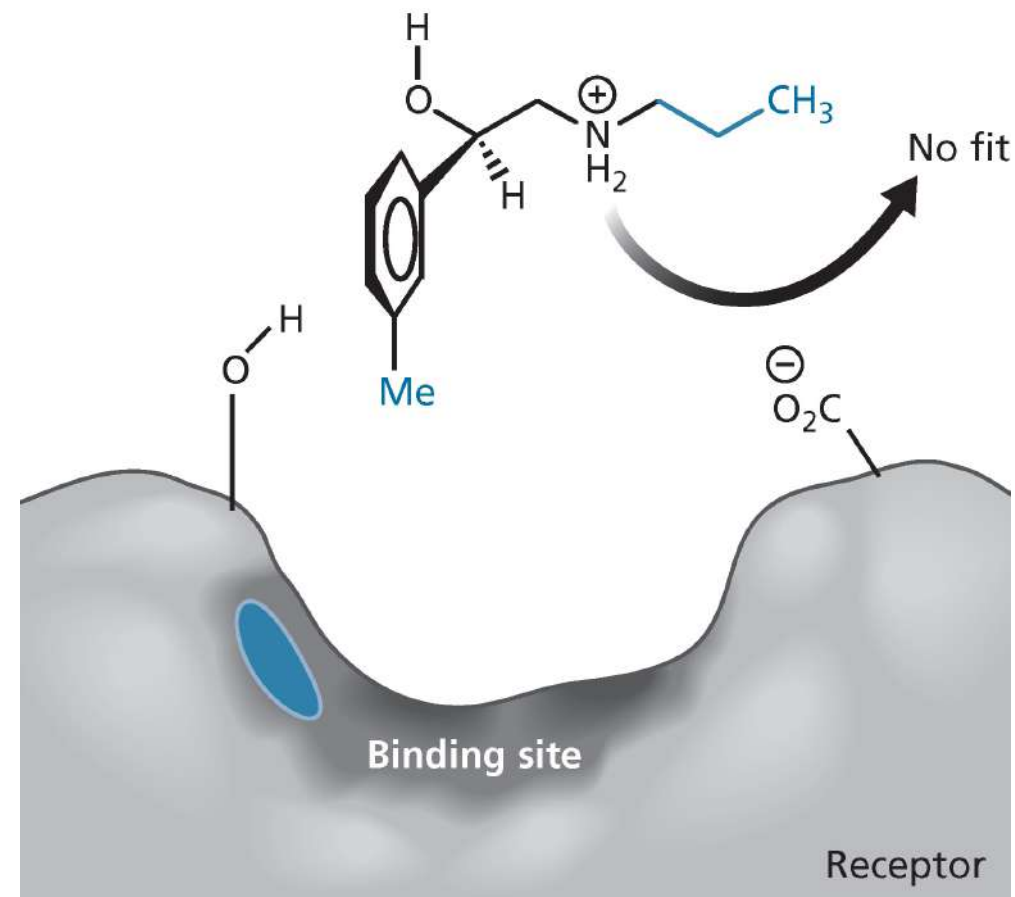
Βρες τη φαρμακοφόρο δομή



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

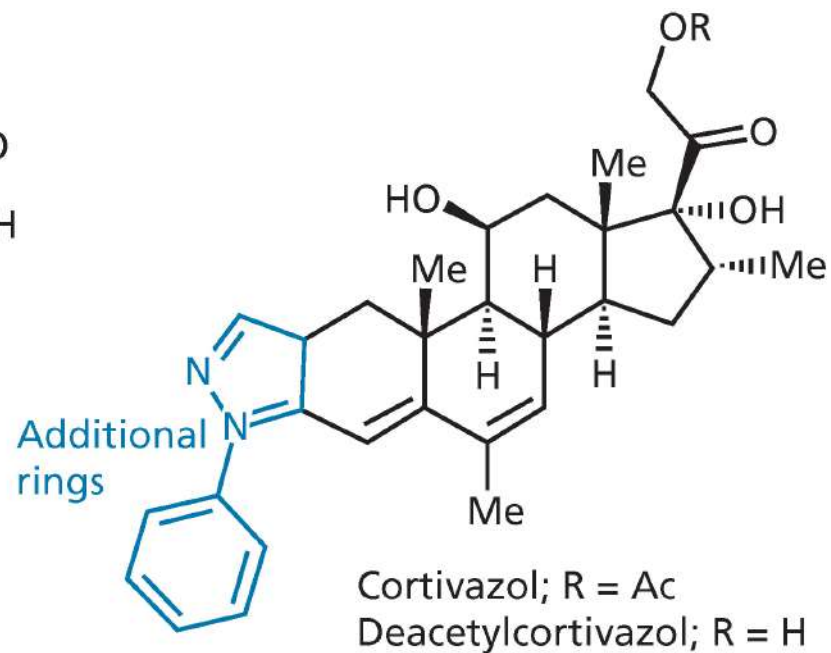
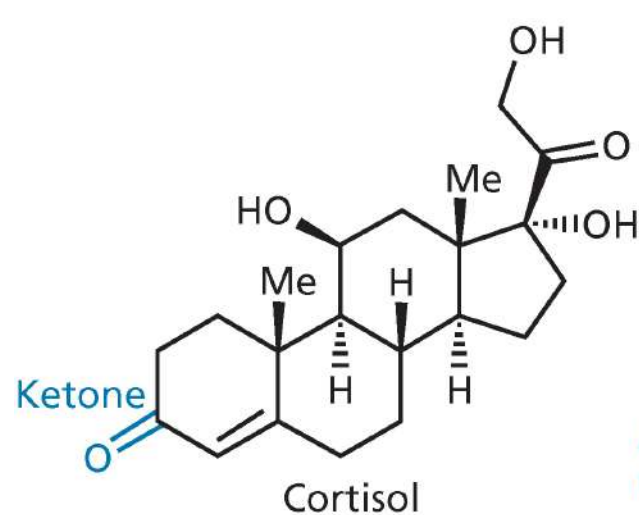
### Μέγεθος και σχήμα

- Οι αγωνιστές πρέπει να έχουν το κατάλληλο μέγεθος και σχήμα ώστε να ταιριάζουν στην θέση πρόσδεσης
- Οι ομάδες που αποτρέπουν την πρόσβαση ονομάζονται στερεοχημικοί παρεμποδιστές



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

Κορτιζόλη – Αγωνιστής του γλυκοκορτικοειδή υποδοχέα



Ένας απροσδόκητος αγωνιστής

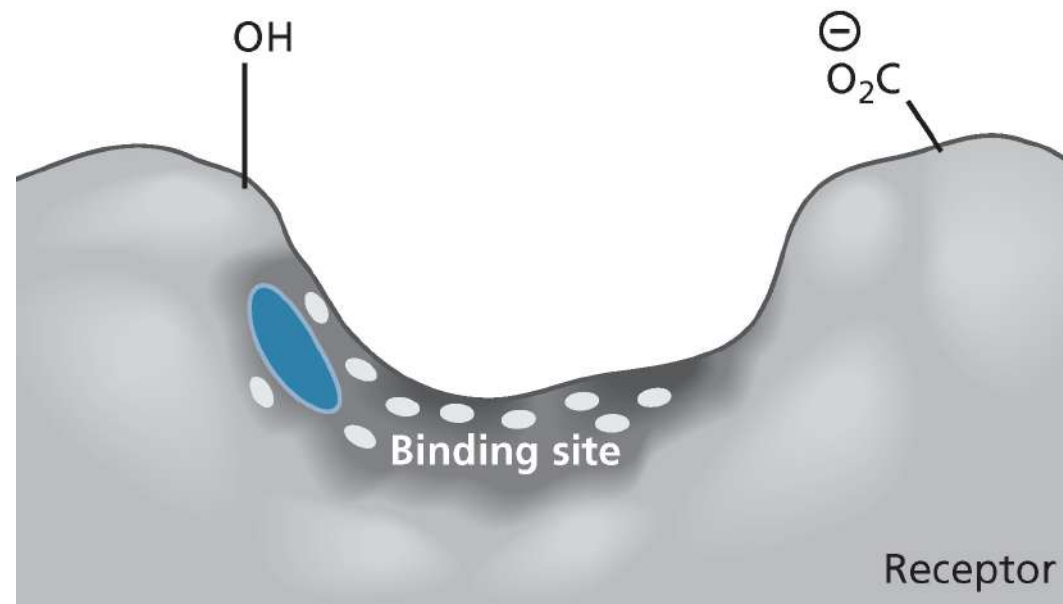


## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

### Άλλες στρατηγικές σχεδιασμού

- Υπάρχουν αγωνιστές με διαφορετική δομή από τον φυσικό αγγελιοφόρο
- Η θέση πρόσδεσης έχει και άλλες ομάδες που δεν χρησιμοποιούνται από τον φυσικό αγγελιοφόρο
- Μπορούν να σχεδιαστούν μόρια που θα περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις με διάφορες ομάδες από την περιοχή πρόσδεσης

Τι πρέπει να έχουμε  
στον νου μας;



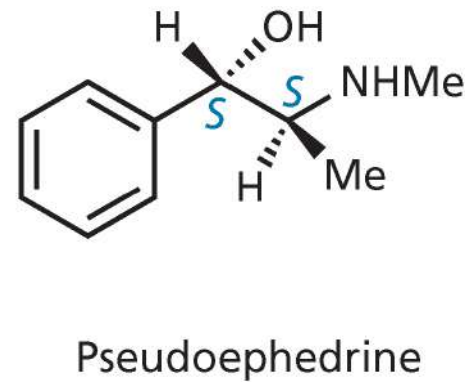
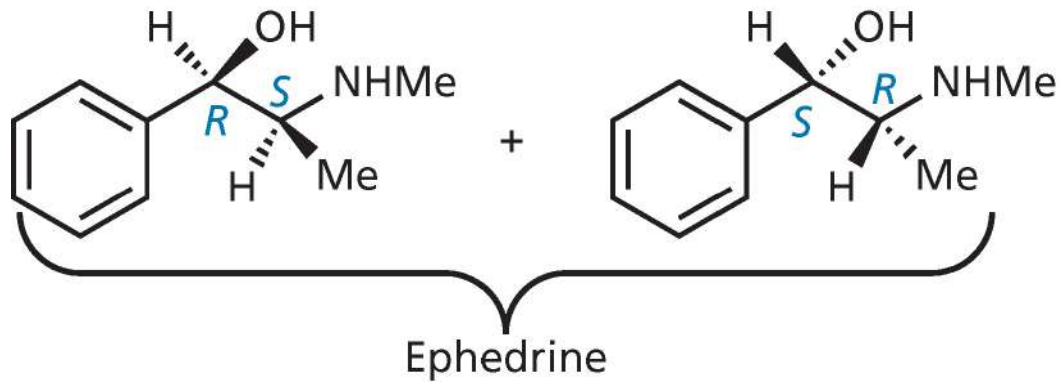




## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών

### Παραδείγματα αγωνιστών

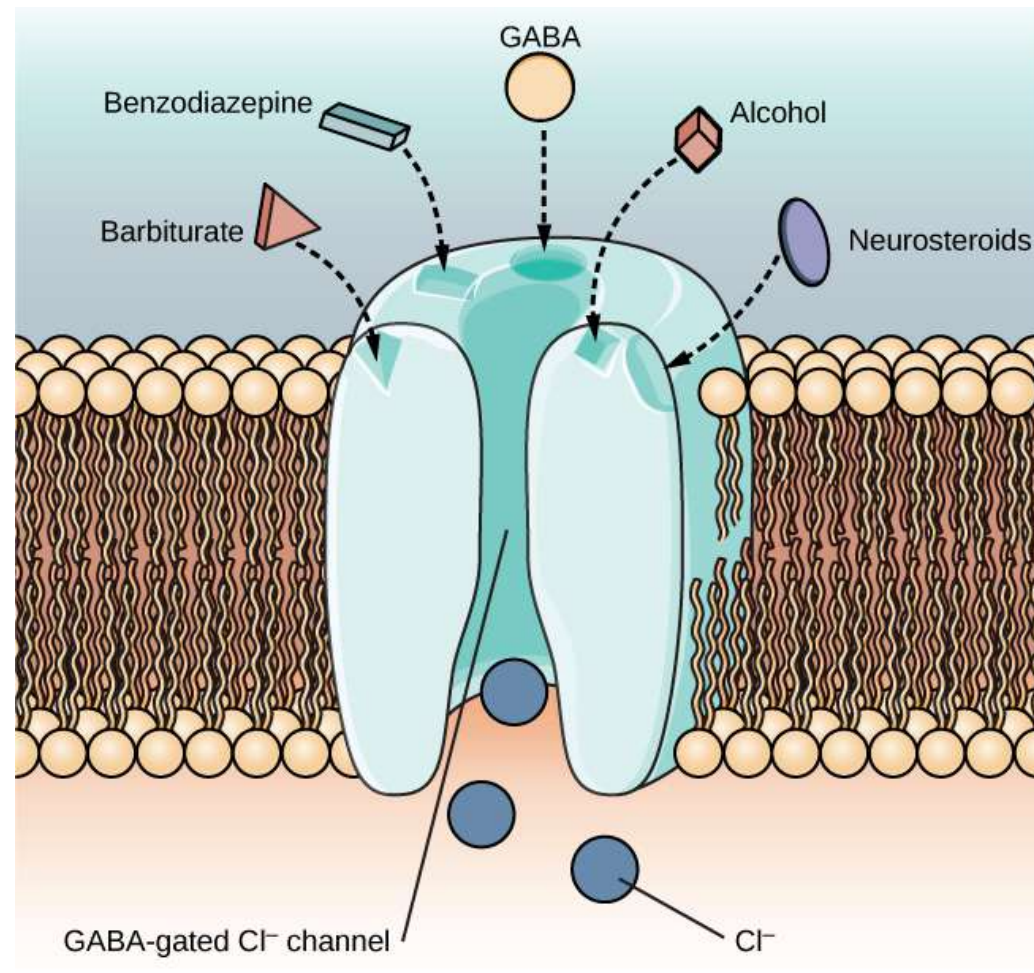
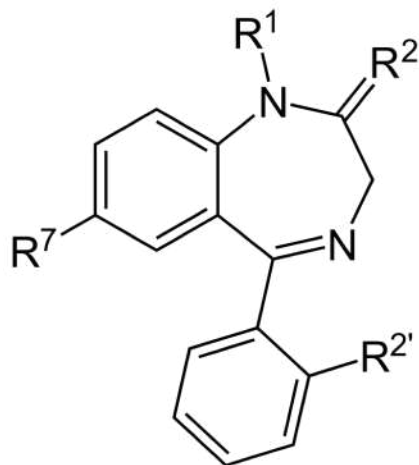
- Αδρενεργικοί αγωνιστές



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών – Αλλοστερικοί ρυθμιστές

Φάρμακα τα οποία ενισχύουν την ενεργότητα του υποδοχέα μέσω πρόσδεσης σε μια αλλοστερική θέση πρόσδεσης αντί στη θέση πρόσδεσης του χημικού αγγελιαφόρου

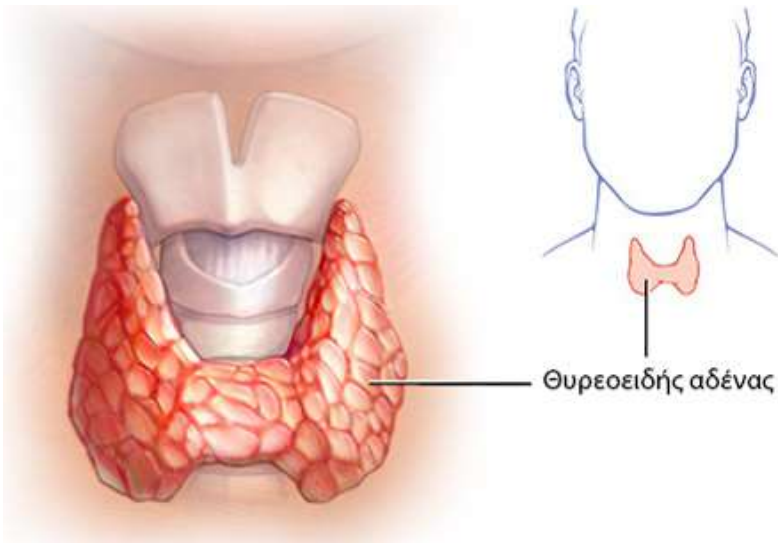
- Οι βενζοδιαζεπίνες στοχεύουν την αλλοστερική θέση πρόσδεσης του υποδοχέα  $GABA_A$



## 8.2 Σχεδιασμός αγωνιστών – Αλλοστερικοί ρυθμιστές

- Το Cinacalcet χρησιμοποιείται στη θεραπεία προβλημάτων του θυροειδούς

Υποδοχέας που συνδέεται με πρωτεΐνες G, γνωστός ως υποδοχέας ανιχνευτή ασβεστίου



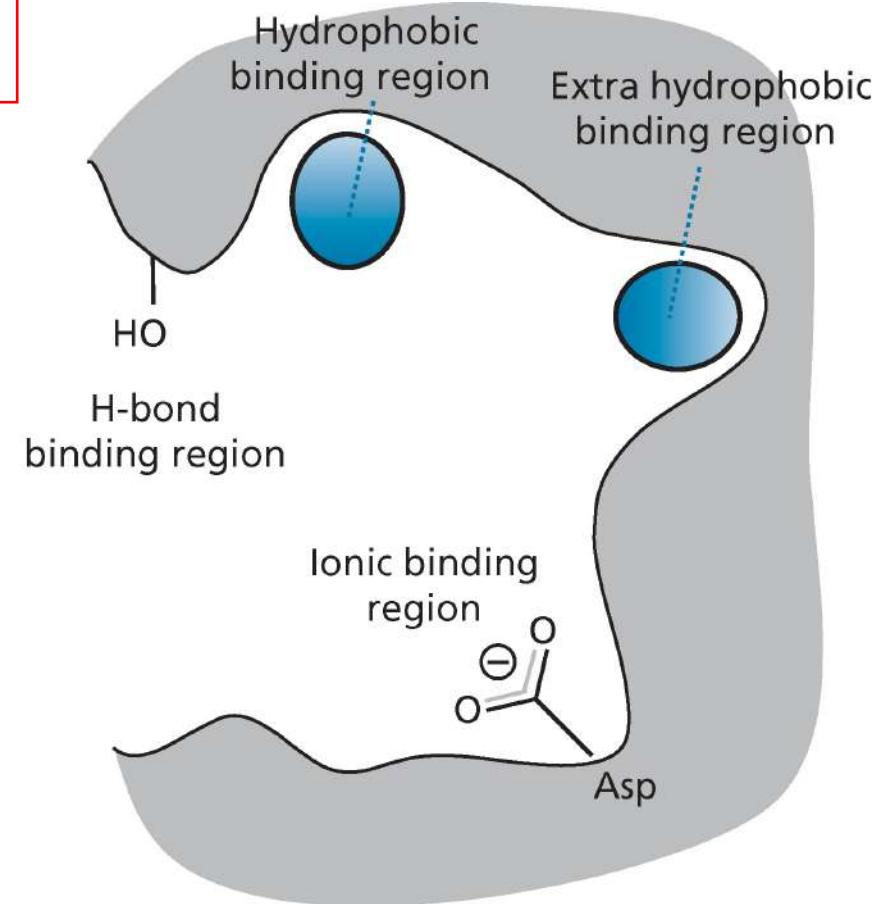
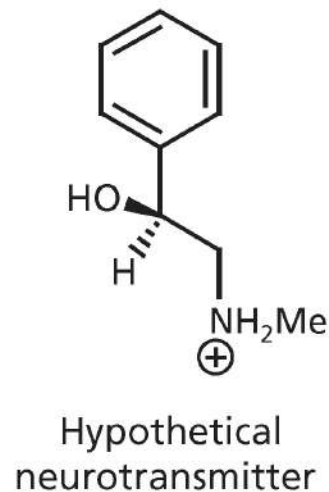


## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών

### Χαρακτηριστικά...

- Οι ανταγωνιστές προσδένονται στη θέση πρόσδεσης
- αποτυγχάνουν να προκαλέσουν την κατάλληλη επαγόμενη προσαρμογή
- και έτσι ο υποδοχέας δεν ενεργοποιείται
- Ο φυσικός αγγελιαφόρος δεν μπορεί να προσδεθεί

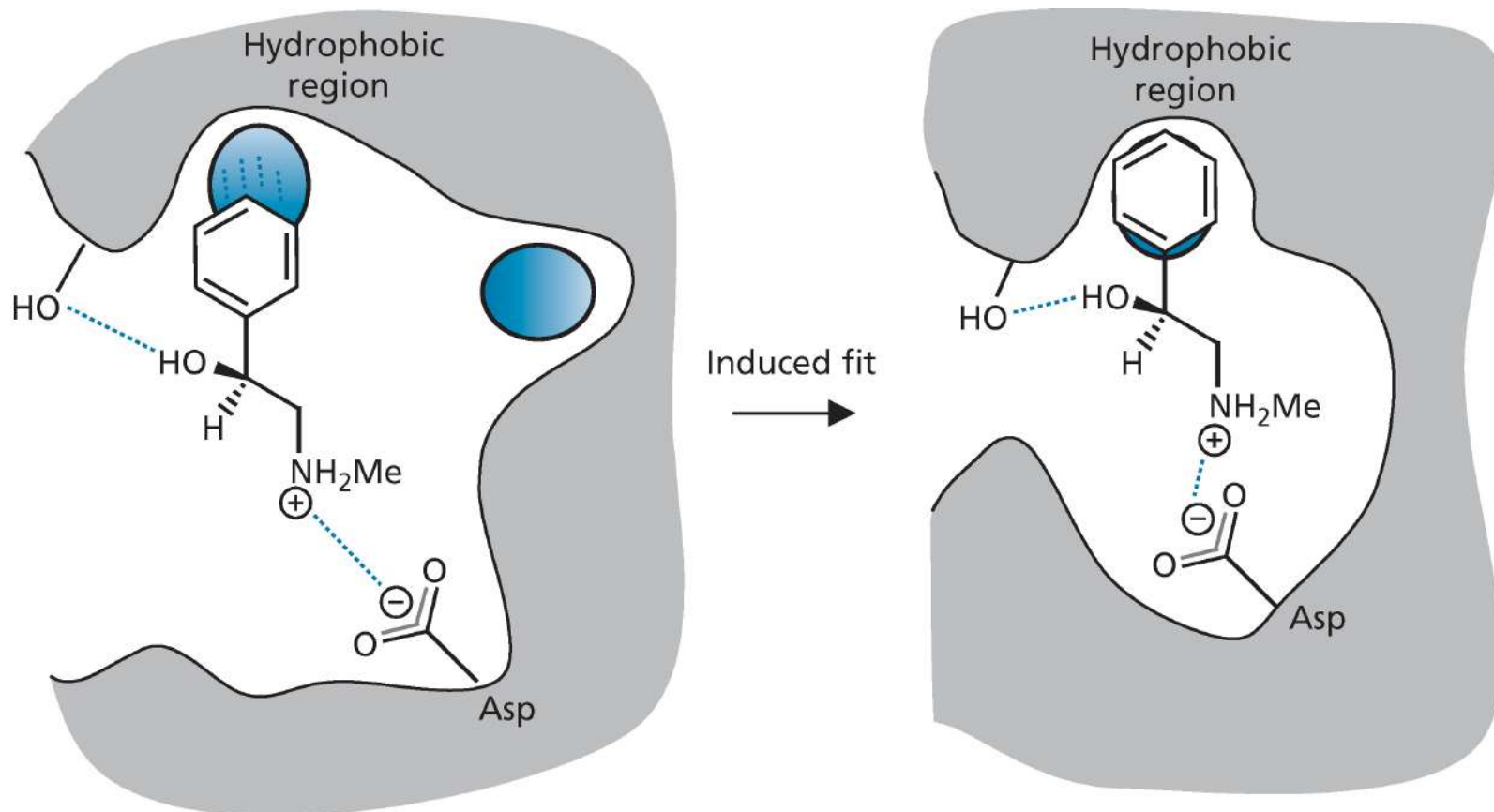
Προκαλούν κάποια επαγόμενη προσαρμογή;



## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών

Ο αγγελιοφόρος

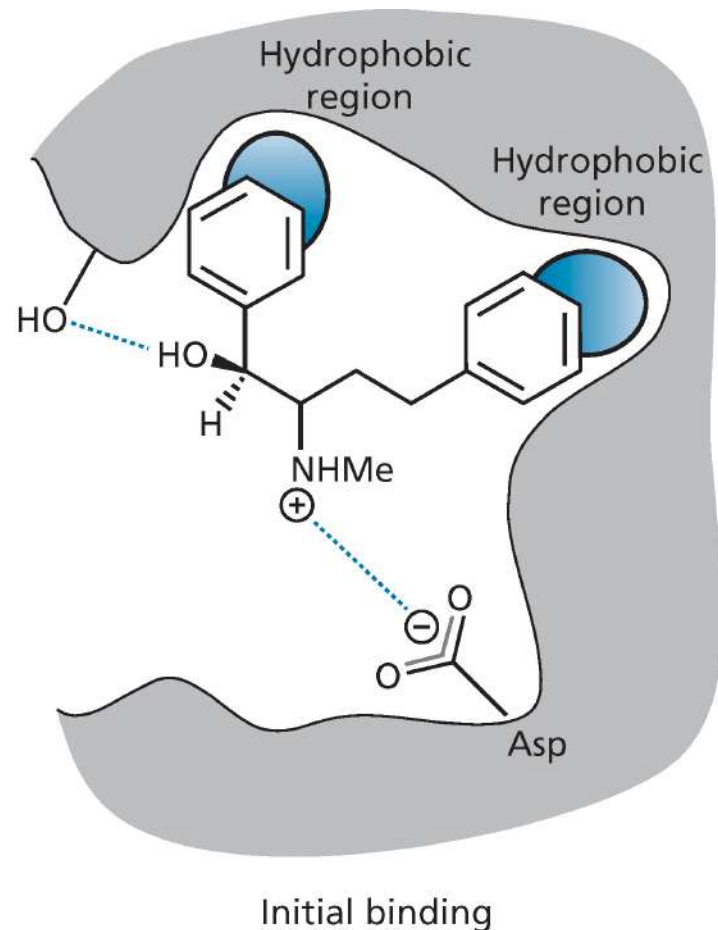
Επαγόμενη προσαρμογή που προκαλείται από την πρόσδεση του φυσικού αγγελιαφόρου



## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών

### Ο ανταγωνιστής

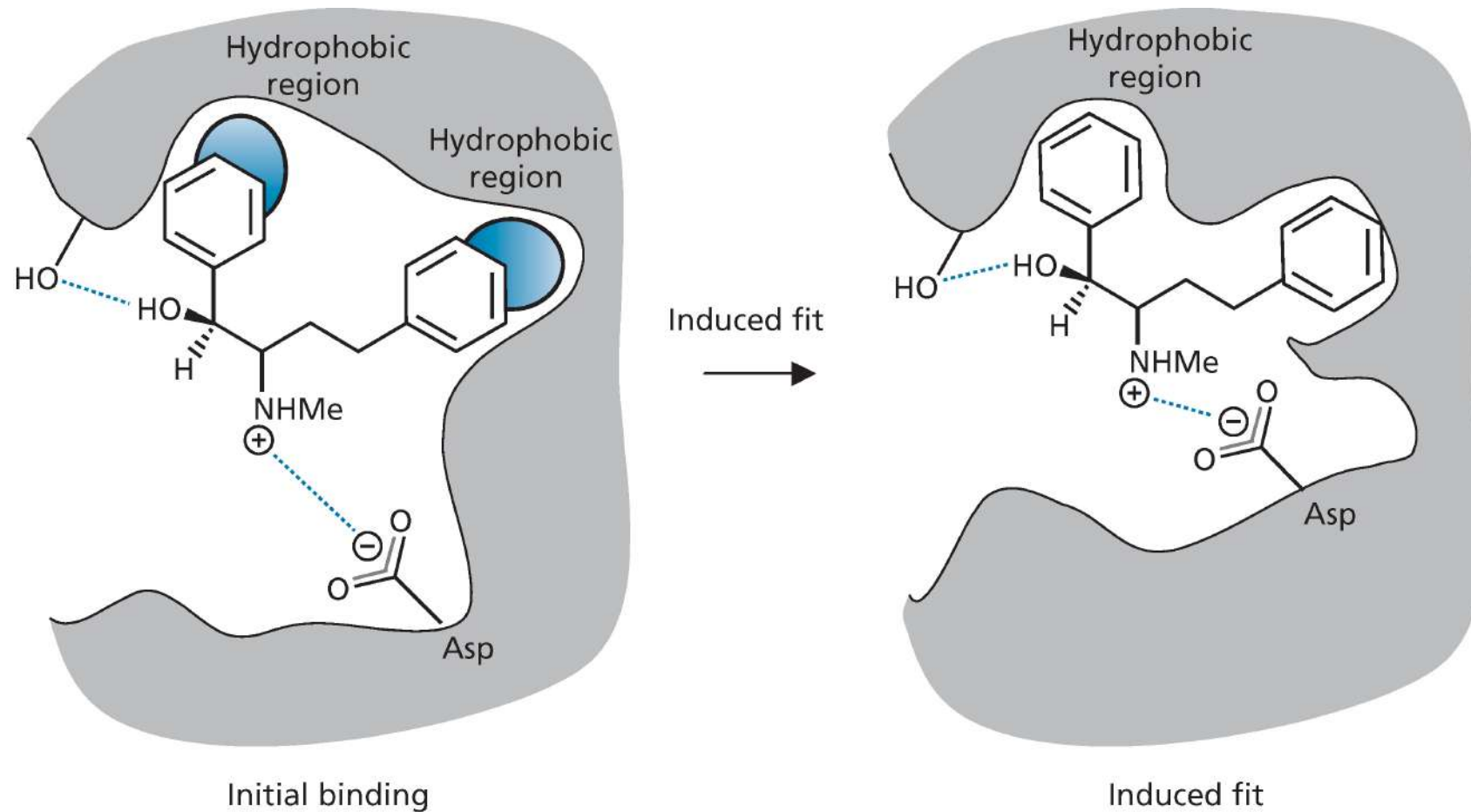
Οι ανταγωνιστές μπορούν να διαμορφώσουν προσδετικές αλληλεπιδράσεις με περιοχές πρόσδεσης στη θέση πρόσδεσης που δεν χρησιμοποιούνται από τον φυσικό αγγελιαφόρο



## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών

### Ο ανταγωνιστής

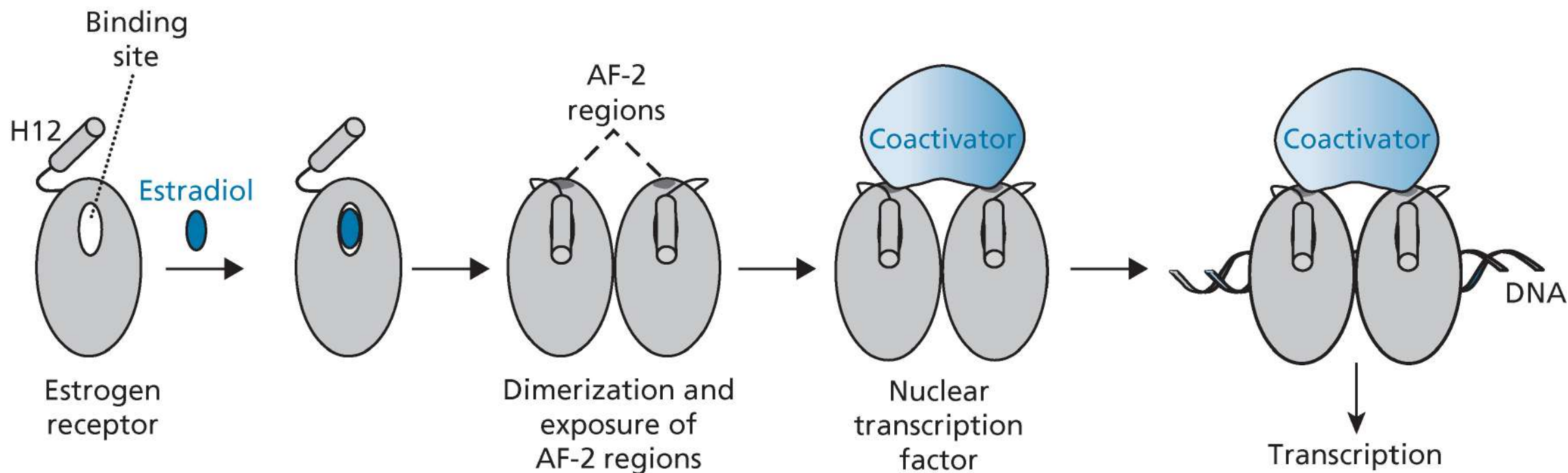
Διαφορετική επαγόμενη προσαρμογή που προκαλείται από την επιπρόσθετη αλληλεπίδραση πρόσδεσης





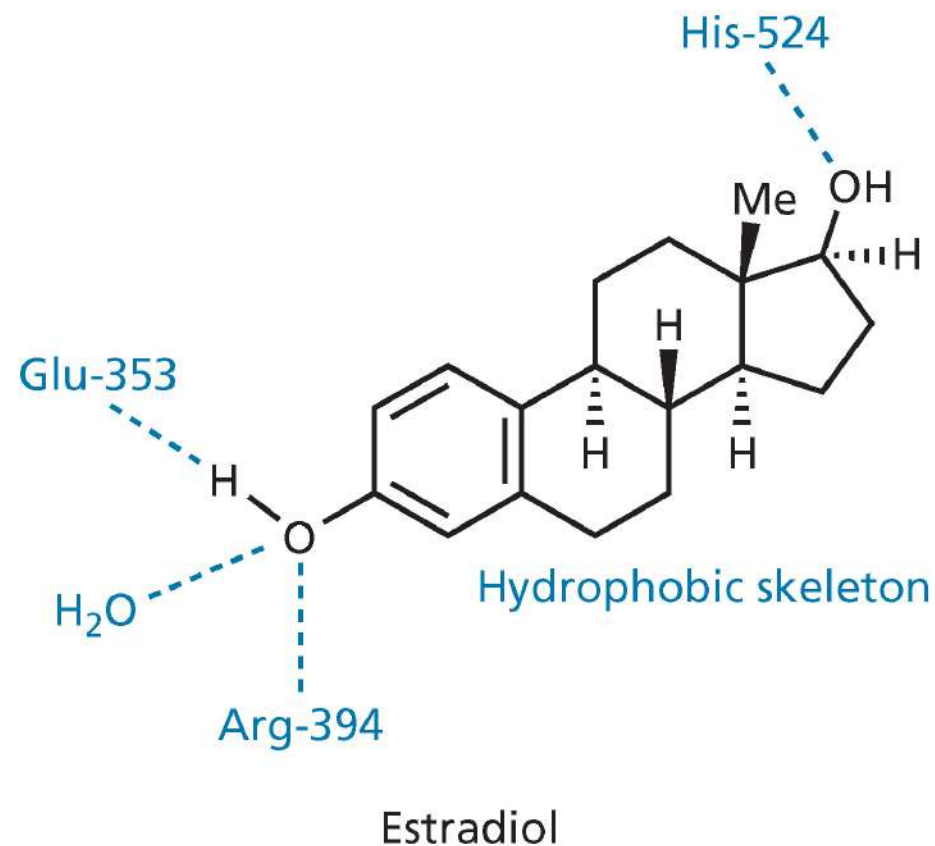
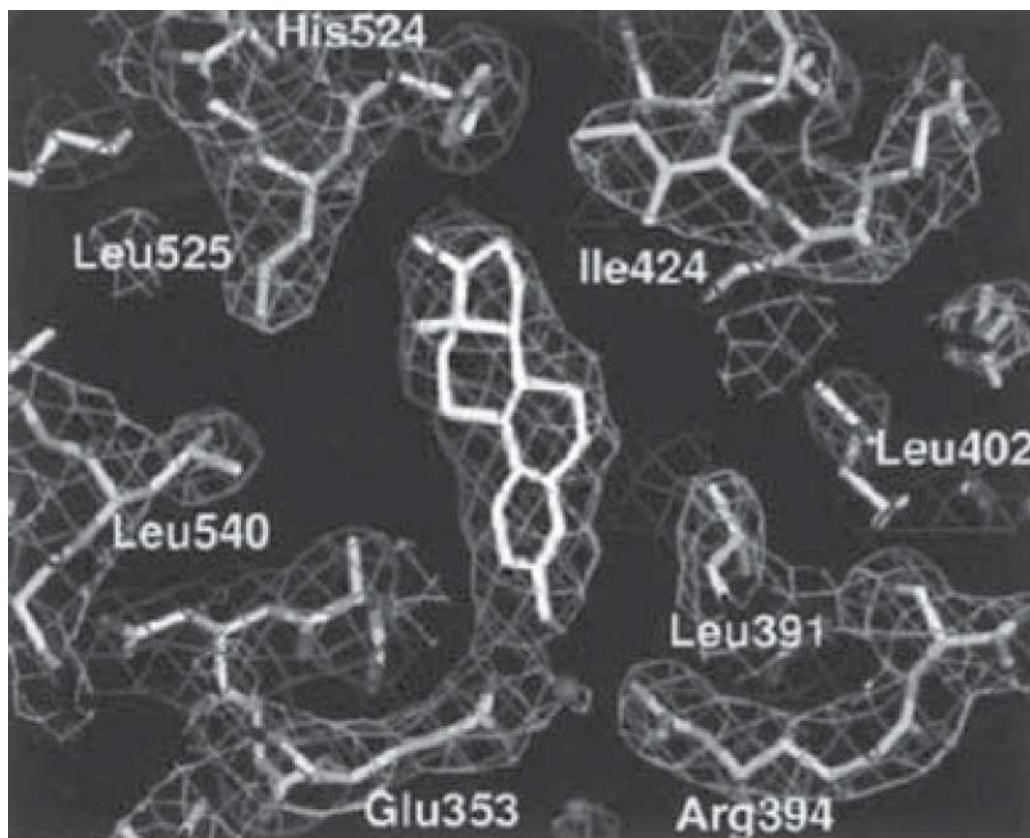
## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Σχεδιασμός ανταγωνιστή για τον οιστρογονικό υποδοχέα

Έλεγχος μεταγραφής από τον οιστρογονικό υποδοχέα



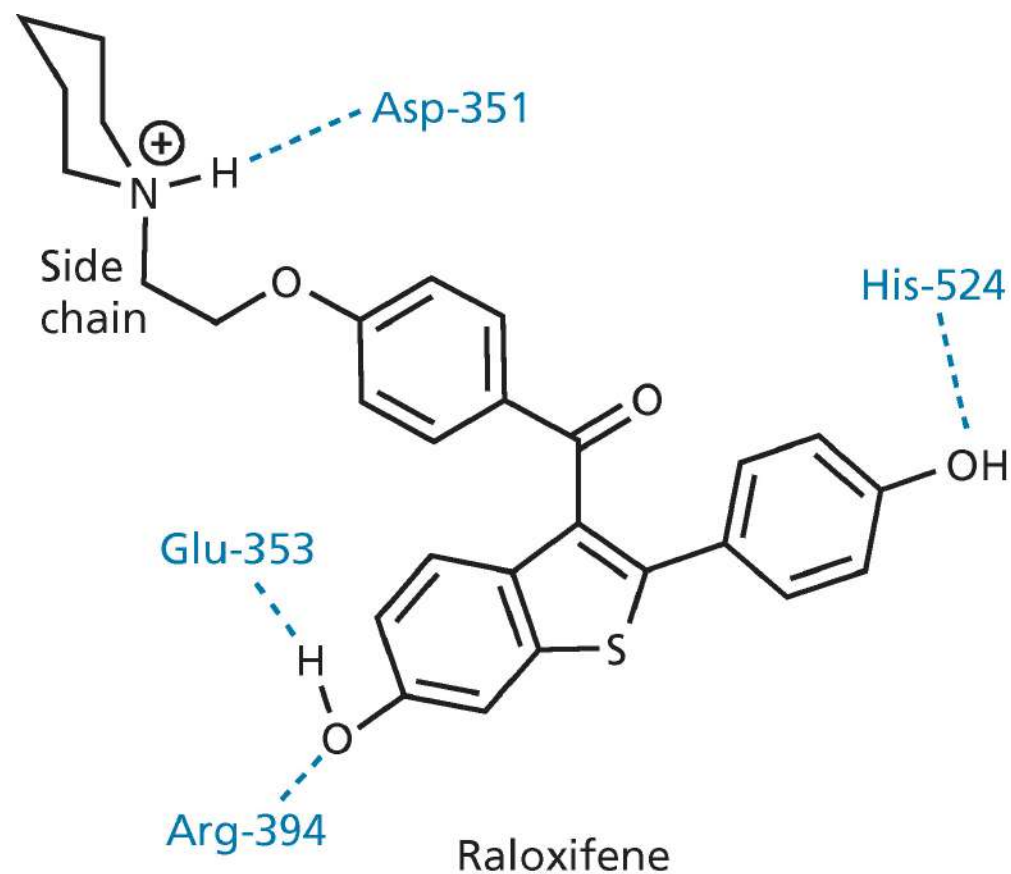
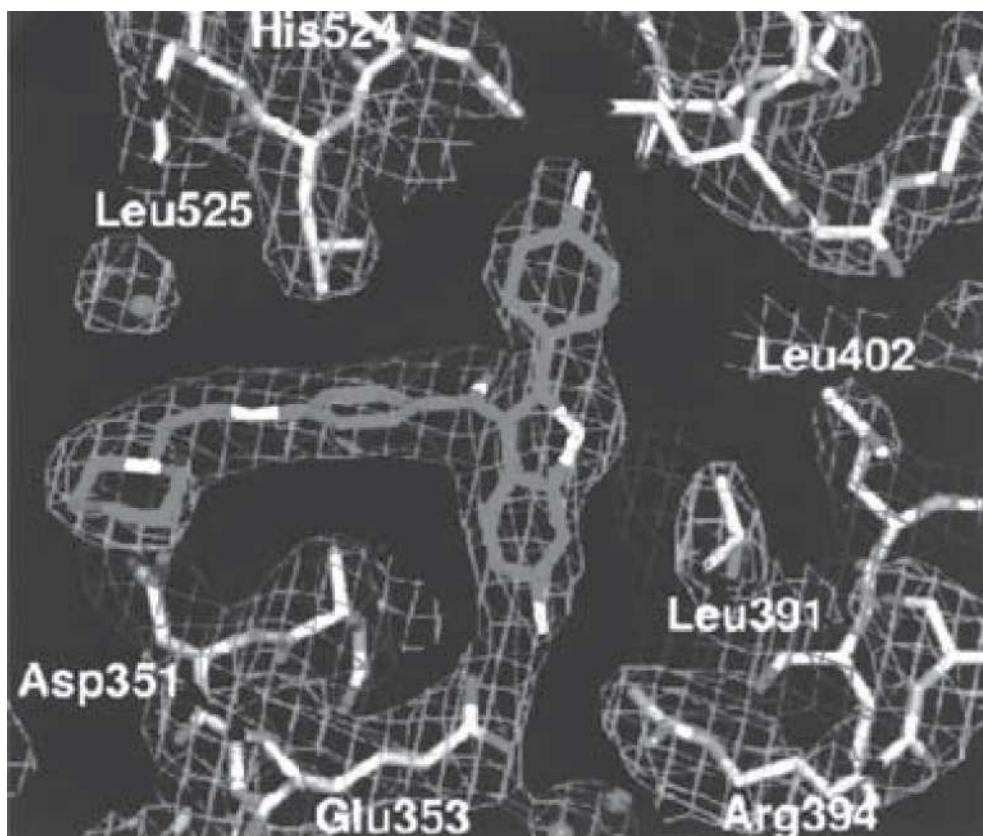
## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Σχεδιασμός ανταγωνιστή για τον οιστρογονικό υποδοχέα

Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης για την οιστραδιόλη



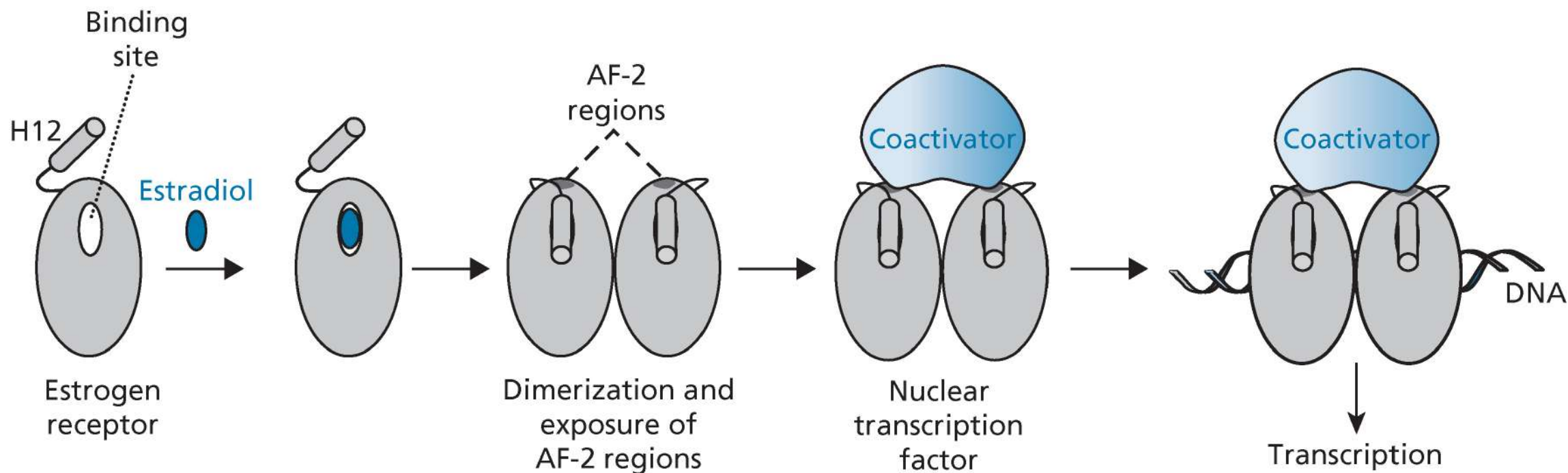
## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Σχεδιασμός ανταγωνιστή για τον οιστρογονικό υποδοχέα

Σχεδιασμός ανταγωνιστή για τον οιστρογονικό υποδοχέα



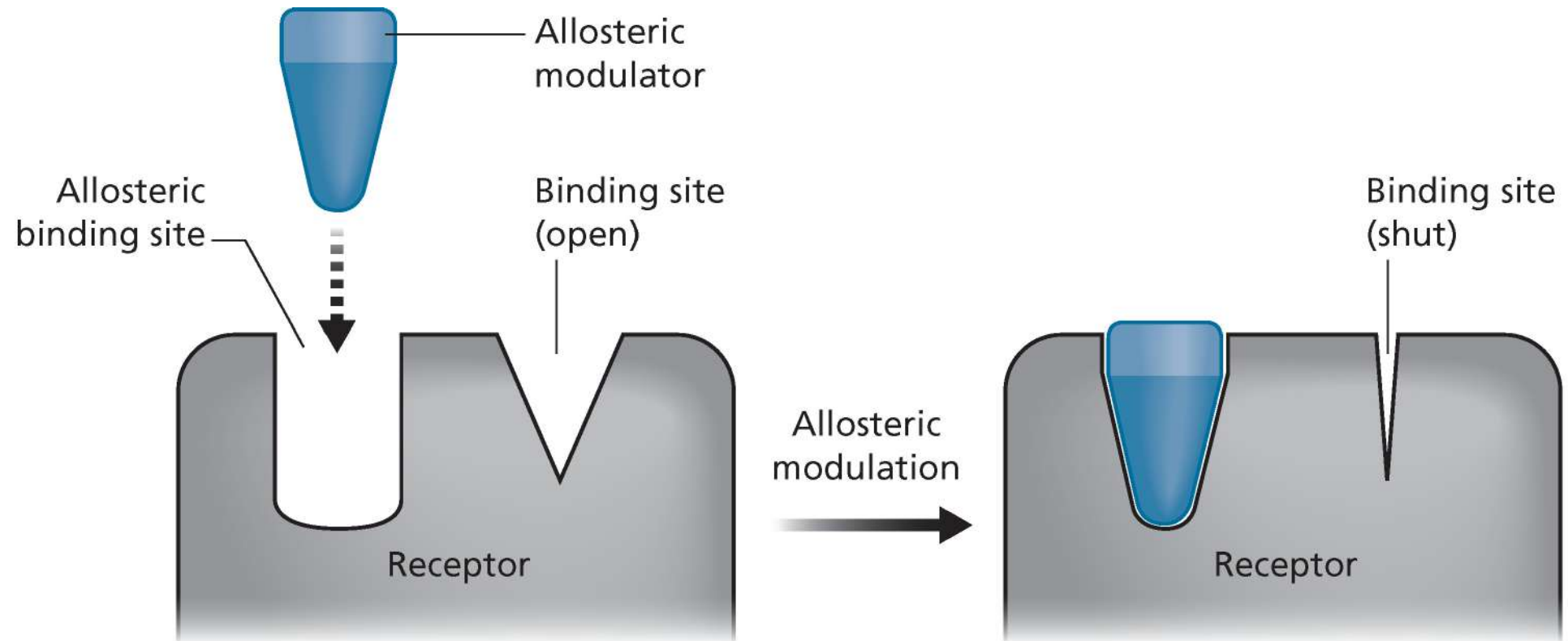
## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Σχεδιασμός ανταγωνιστή για τον οιστρογονικό υποδοχέα

Έλεγχος μεταγραφής από τον οιστρογονικό υποδοχέα



## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Ανταγωνιστές εκτός της θέσης πρόσδεσης

Αλλοστερικοί ρυθμιστές





## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Ανταγωνιστές εκτός της θέσης πρόσδεσης

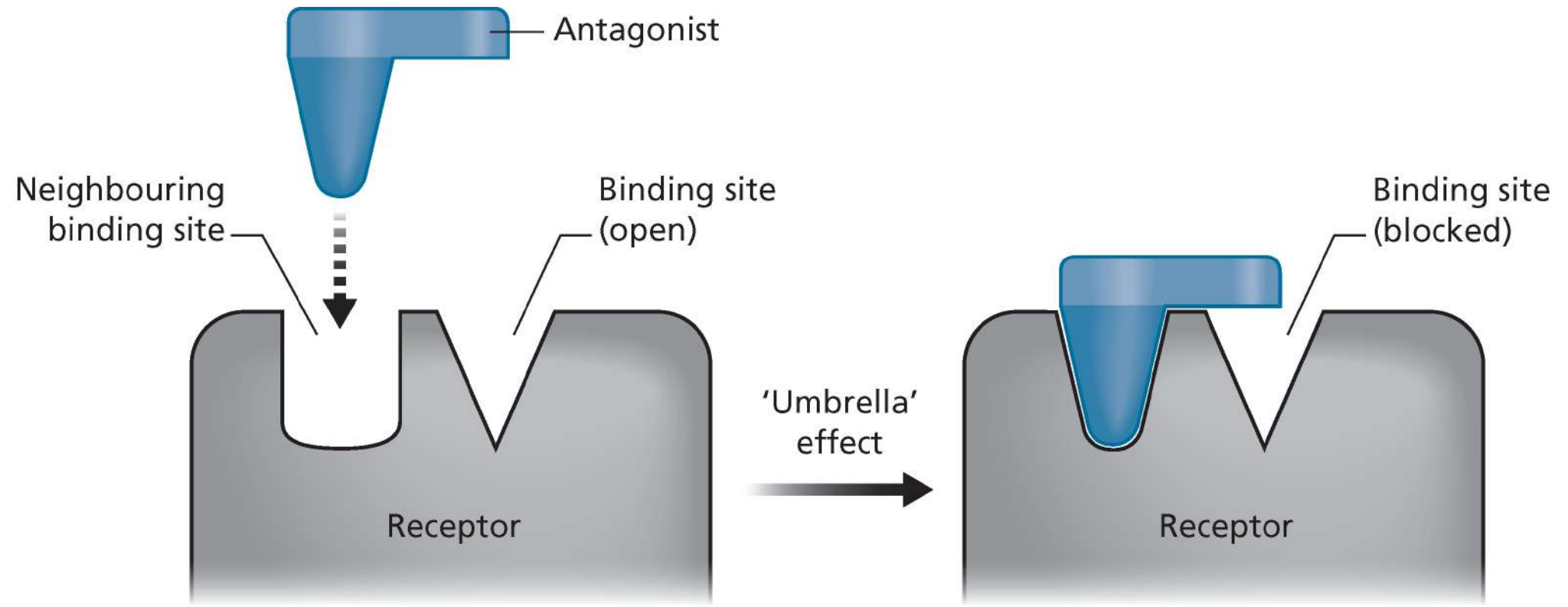
Αλλοστερικοί ρυθμιστές

Χαρακτηριστικά...

- Ο ανταγωνιστής προσδέεται κατά αντιστρεπτό τρόπο σε μια αλλοστερική θέση πρόσδεσης
- Δημιουργούνται διαμοριακοί δεσμοί μεταξύ ανταγωνιστή και θέσης πρόσδεσης
- Η επαγόμενη προσαρμογή αλλάζει το σχήμα του υποδοχέα
- Η θέση πρόσδεσης παραμορφώνεται και δεν αναγνωρίζεται από τον αγγελιαφόρο
- Αύξηση στη συγκέντρωση του αγγελιαφόρου δεν αντιστρέφει τον ανταγωνισμό

### 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Ανταγωνιστές εκτός της θέσης πρόσδεσης

Ανταγωνιστές τύπου «ομπρέλα»



## 8.3 Σχεδιασμός ανταγωνιστών – Ανταγωνιστές εκτός της θέσης πρόσδεσης

Ανταγωνιστές τύπου «ομπρέλα»

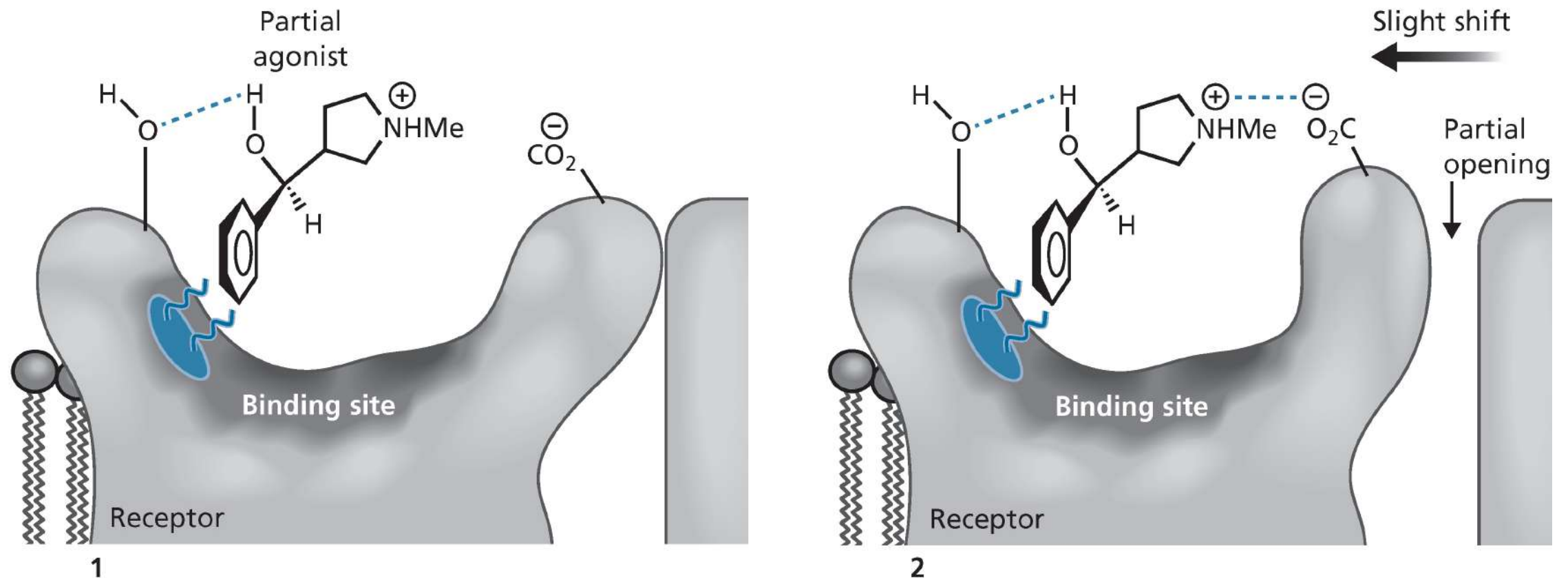
Χαρακτηριστικά...

- Ο ανταγωνιστής προσδέεται κατά αντιστρεπτό τρόπο σε μια «γειτονική» θέση πρόσδεσης
- Δημιουργούνται διαμοριακοί δεσμοί μεταξύ ανταγωνιστή και θέσης πρόσδεσης
- Ο ανταγωνιστής επικαλύπτει τη θέση πρόσδεσης του αγγελιαφόρου
- Ο αγγελιαφόρος αποκλείεται από τη θέση πρόσδεσης



## 8.4 Μερικοί αγωνιστές

Φάρμακα που δρουν ως αγωνιστές αλλά προκαλούν μια ισχνότερη επίδραση



## 8.4 Μερικοί αγωνιστές

Φάρμακα που δρουν ως αγωνιστές αλλά προκαλούν μια ισχνότερη επίδραση

### Πιθανές εξηγήσεις

- Το φάρμακο προσδένεται αλλά δεν προκαλεί την ιδανική επαγόμενη προσαρμογή για μέγιστη επίδραση
- Το φάρμακο προσδένεται στη θέση πρόσδεσης με δύο διαφορετικούς τρόπους, με τον έναν τρόπο δρα ως αγωνιστής και με τον άλλο ως ανταγωνιστής
- Το φάρμακο προσδένεται ως αγωνιστής σε ένα υποτύπο του υποδοχέα και ως ανταγωνιστής σε έναν άλλο υποτύπο του υποδοχέα

## 8.5 Αντίστροφοι αγωνιστές

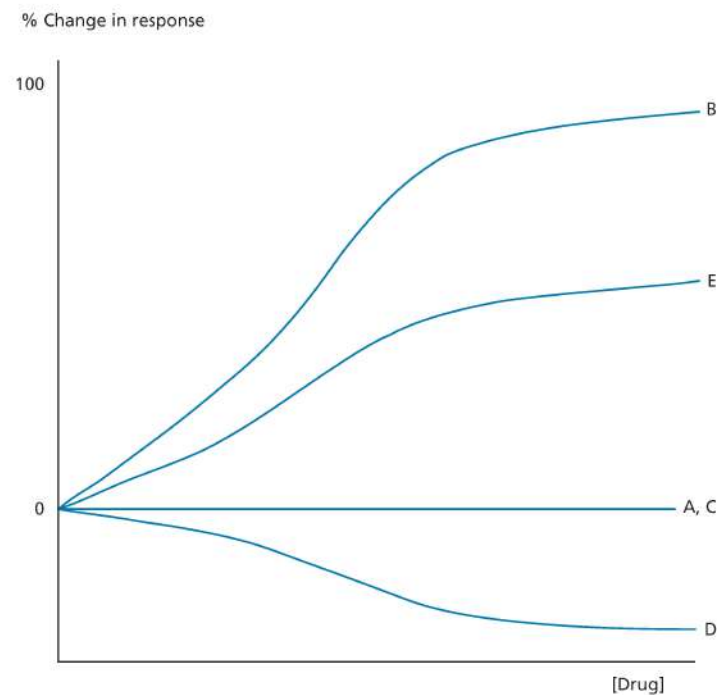
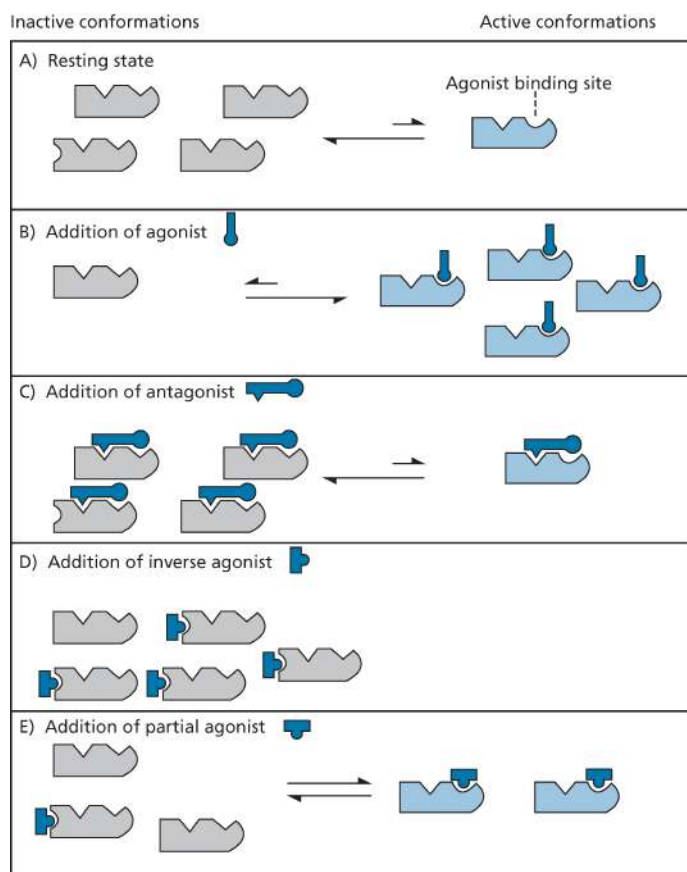
- Προσδένονται στις θέσεις πρόσδεσης του υποδοχέα με μια διαφορετική επαγόμενη προσαρμογή από τον φυσικό αγγελιαφόρο
- Ο υποδοχέας δεν ενεργοποιείται
- Ο φυσικός αγγελιαφόρος φράσσεται και δεν μπορεί να προσδεθεί στη θέση πρόσδεσης

Ποια είναι η διαφορά με τον ανταγωνιστή;

- Παρεμποδίζουν οποιαδήποτε ιδιοσύστατη ενεργότητα που σχετίζεται με τον υποδοχέα (π.χ. υποδοχέας GABA)
- Ιδιοσύστατη ενεργότητα = επίπεδο ενεργότητας κατά την απουσία αγγελιαφόρου
- Οι ιδιοσύστατα ενεργές και οι ανενεργές διαμορφώσεις των υποδοχέων βρίσκονται σε ισορροπία

## 8.5 Αντίστροφοι αγωνιστές

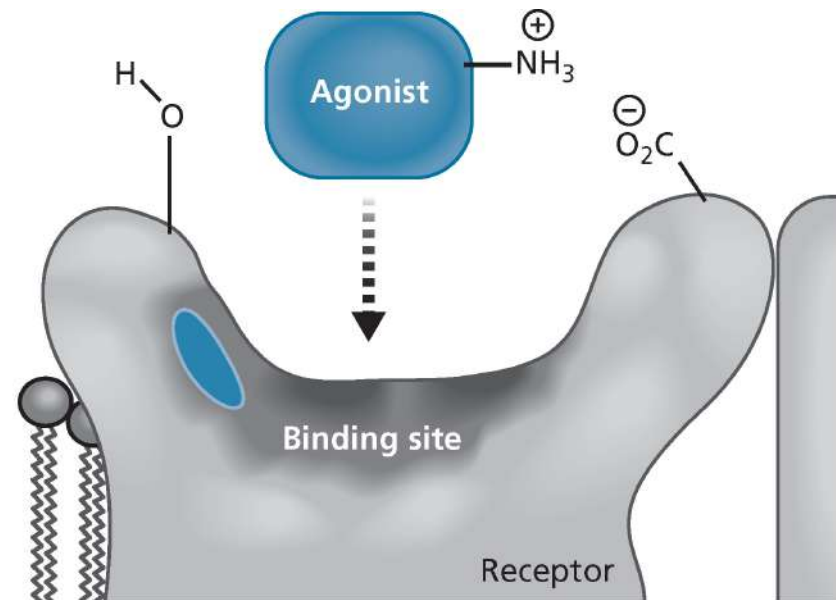
Πως τα φάρμακα επηρεάζουν την ισορροπία του υποδοχέα



## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

- Οι υποδοχείς απευαισθητοποιούνται λόγω της μεγάλης έκθεσης σε **αγωνιστές**

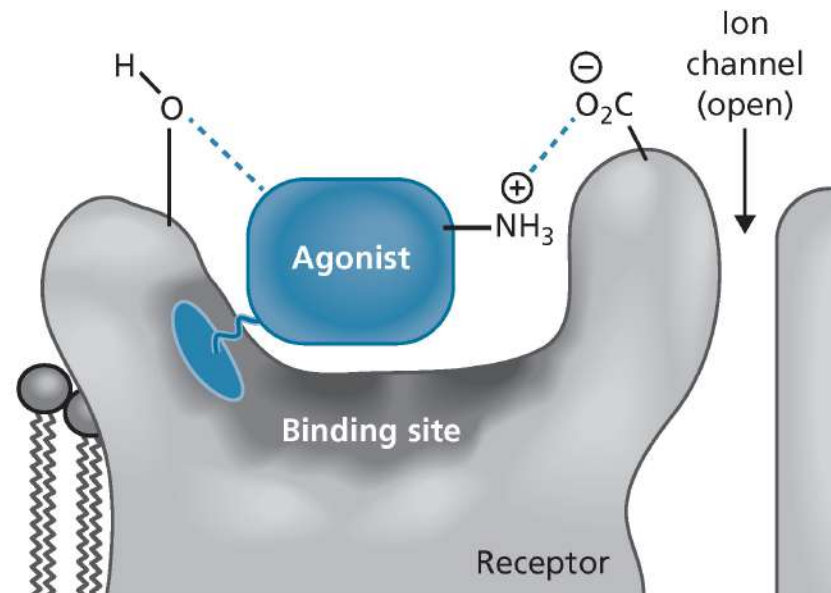


1. Resting state

## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

- Οι υποδοχείς απευαισθητοποιούνται λόγω της μεγάλης έκθεσης σε αγωνιστές

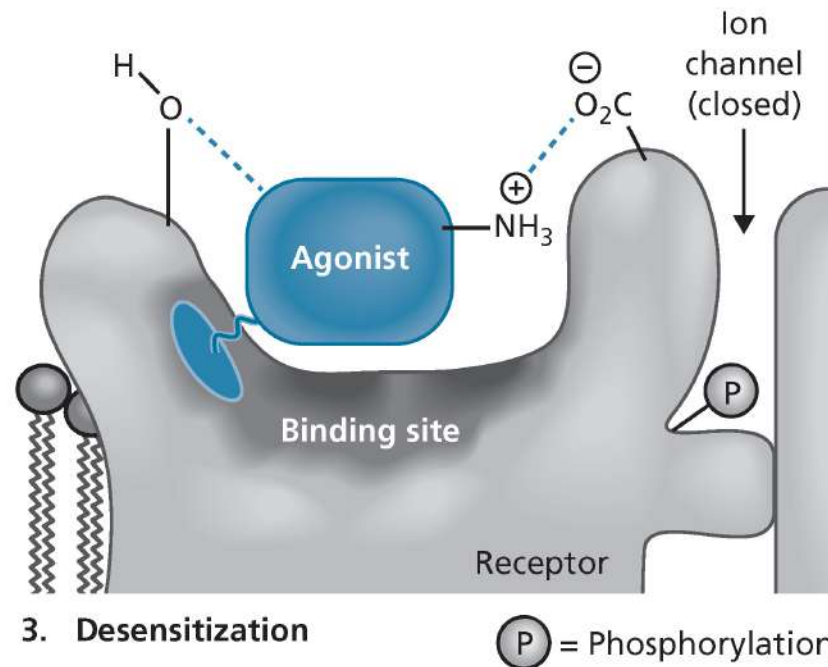


2. Induced fit

## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

- Η παρατεταμένη πρόσδεση του αγωνιστή προκαλεί φωσφορυλίωση του υποδοχέα

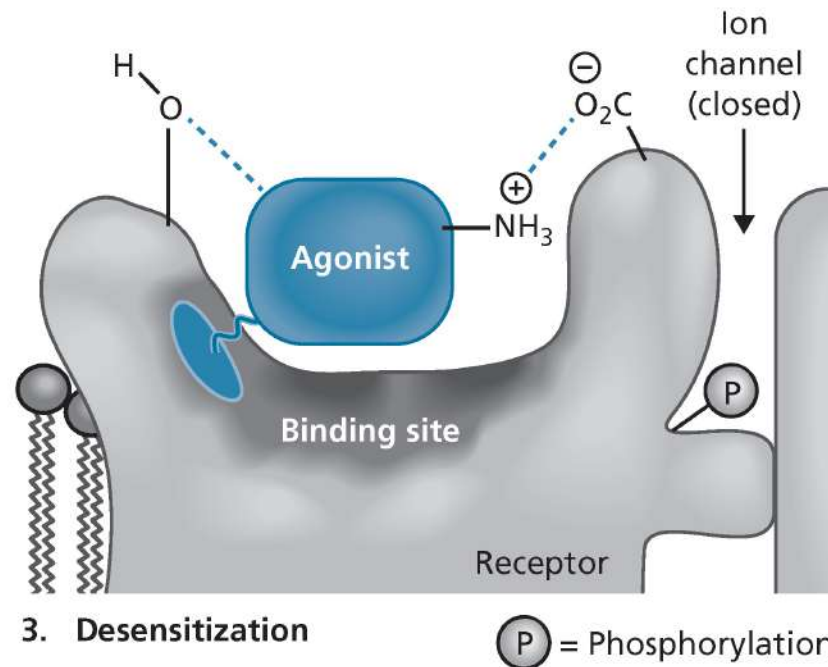




## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

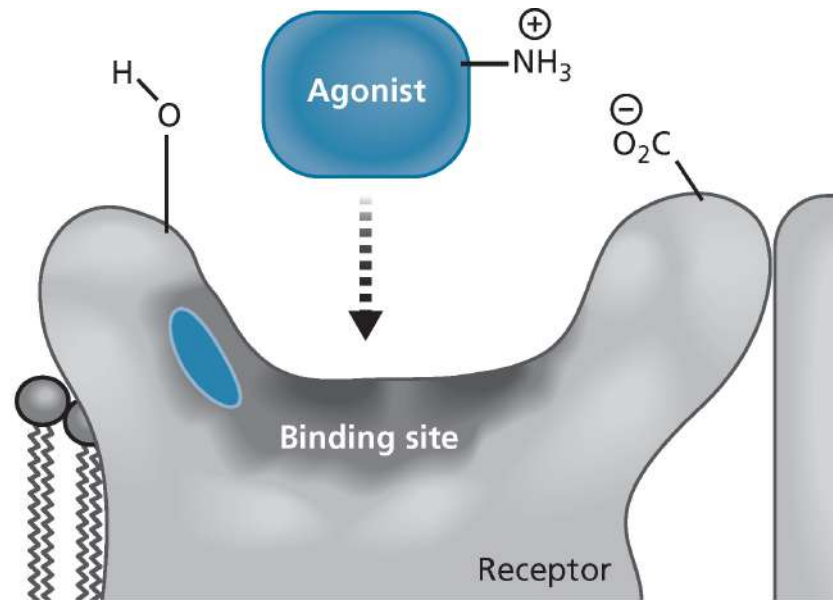
- Ο υποδοχέας φωσφορυλιώνεται, αλλάζει διαμόρφωση και απενεργοποιείται



## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

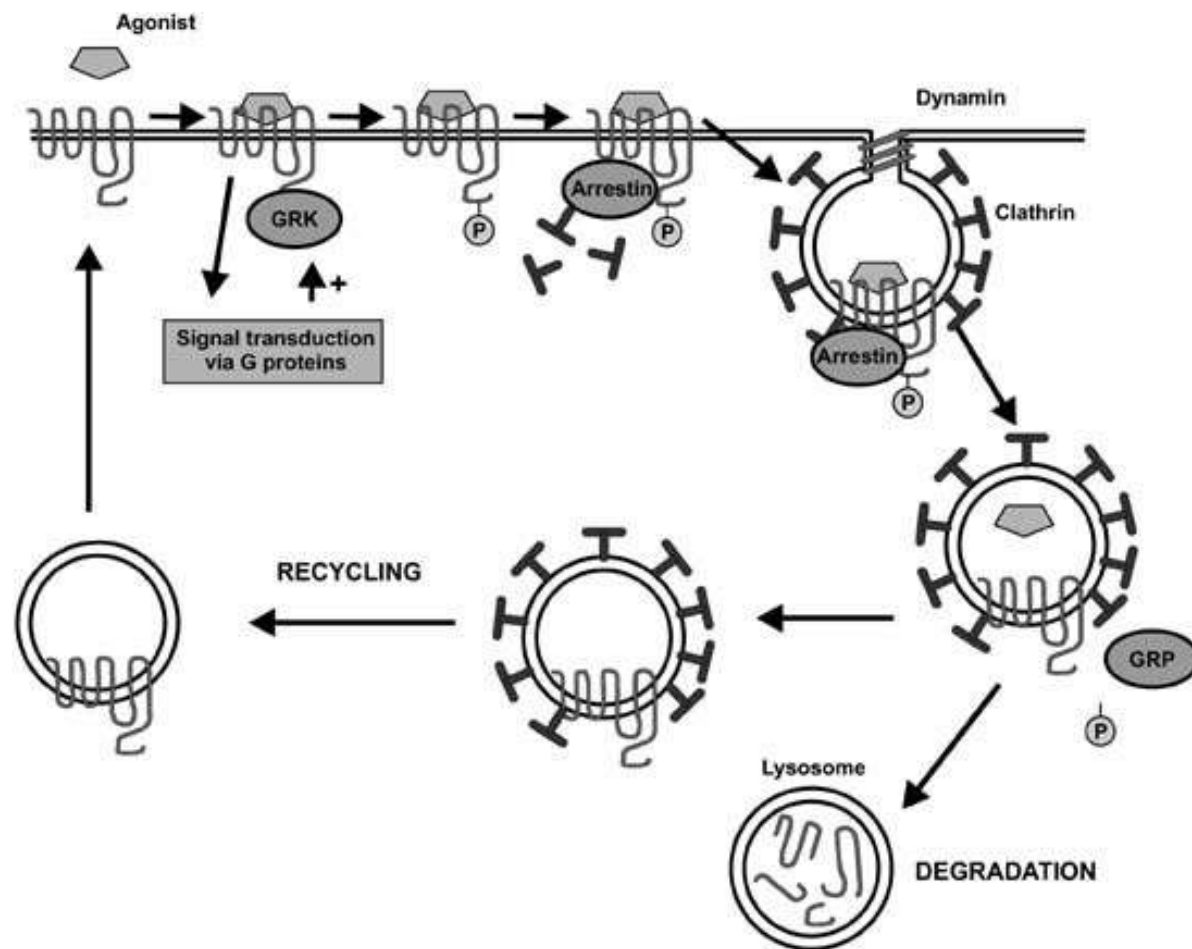
- Αποφωσφορυλίωση συμβαίνει μόλις αποχωρήσει ο αγωνιστής



## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Απευαισθητοποίηση

Σε περιπτώσεις ακόμα πιο παρατεταμένης κατάληψης του υποδοχέα από κάποιο φάρμακο, το σύμπλοκο υποδοχέα-φαρμάκου απομακρύνεται με **ενδοκυττάρωση**



## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

### Ευαισθητοποίηση

- Οι υποδοχείς ευαισθητοποιούνται λόγω μεγάλης έκθεσης σε **ανταγωνιστές**
- Το κύτταρο συνθέτει περισσότερους υποδοχείς προκειμένου να αντισταθμίσει τους κατελιημένους υποδοχείς
- Τα κύτταρα γίνονται περισσότερο ευαίσθητα στον φυσικό αγγελιαφόρο
- Μπορεί να έχει επίδραση στα φαινόμενα ανοχής και εξάρτησης

## 8.6 Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση

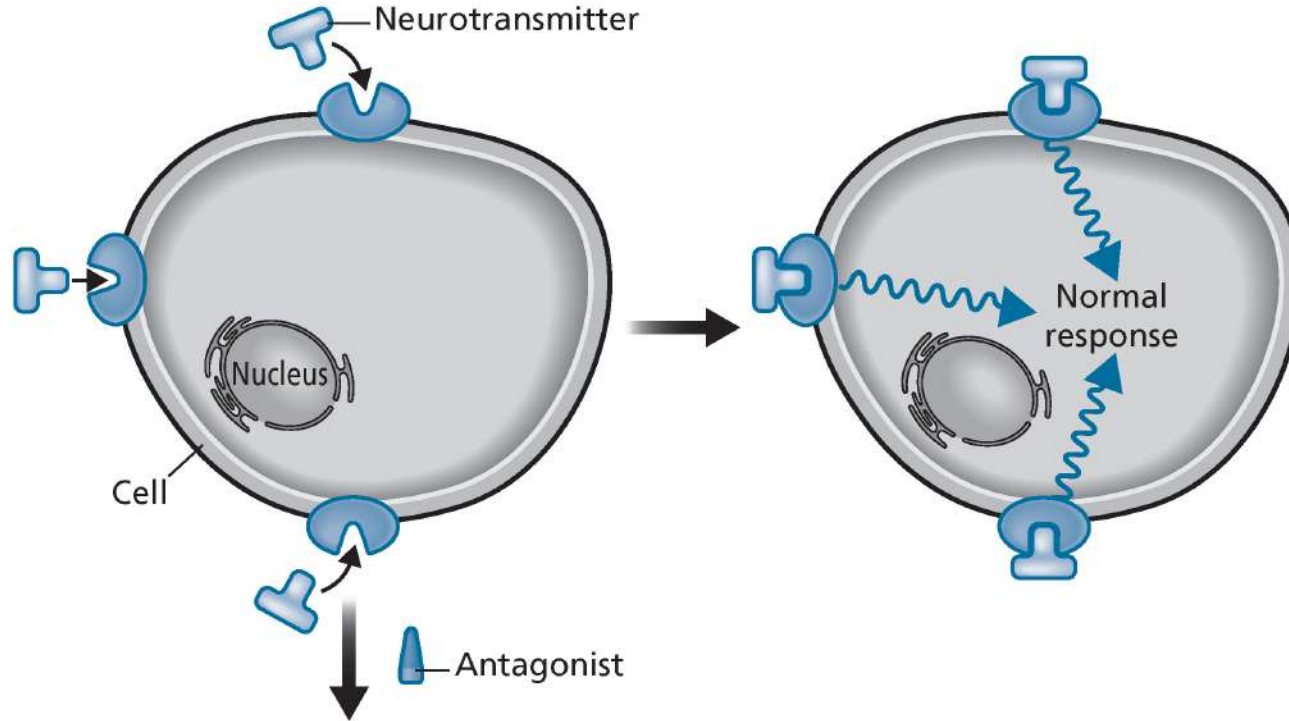
### Ευαισθητοποίηση

- Αυξημένες δόσεις ανταγωνιστών είναι απαραίτητες προκειμένου να επιτευχθεί η κατάλληλη επίδραση (ανοχή)
- Τα κύτταρα είναι υπερευαίσθητα στον φυσικό νευροδιαβιβαστή
- Προκαλεί συμπτώματα στέρησης όταν αποσύρεται ο ανταγωνιστής
- Προκαλεί εξάρτηση



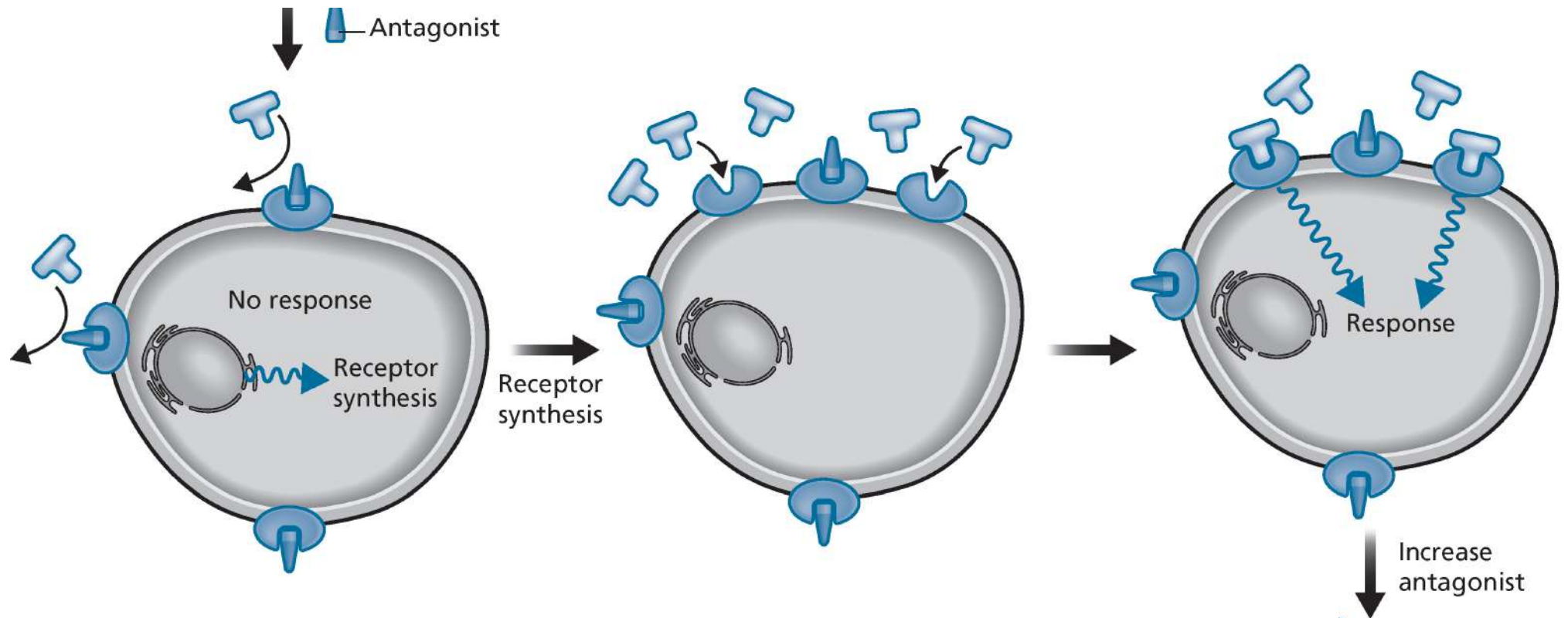
## 8.7 Ανοχή και εξάρτηση

Αυξημένη ευαισθησία του κυττάρου λόγω έκφρασης περισσότερων υποδοχέων



## 8.7 Ανοχή και εξάρτηση

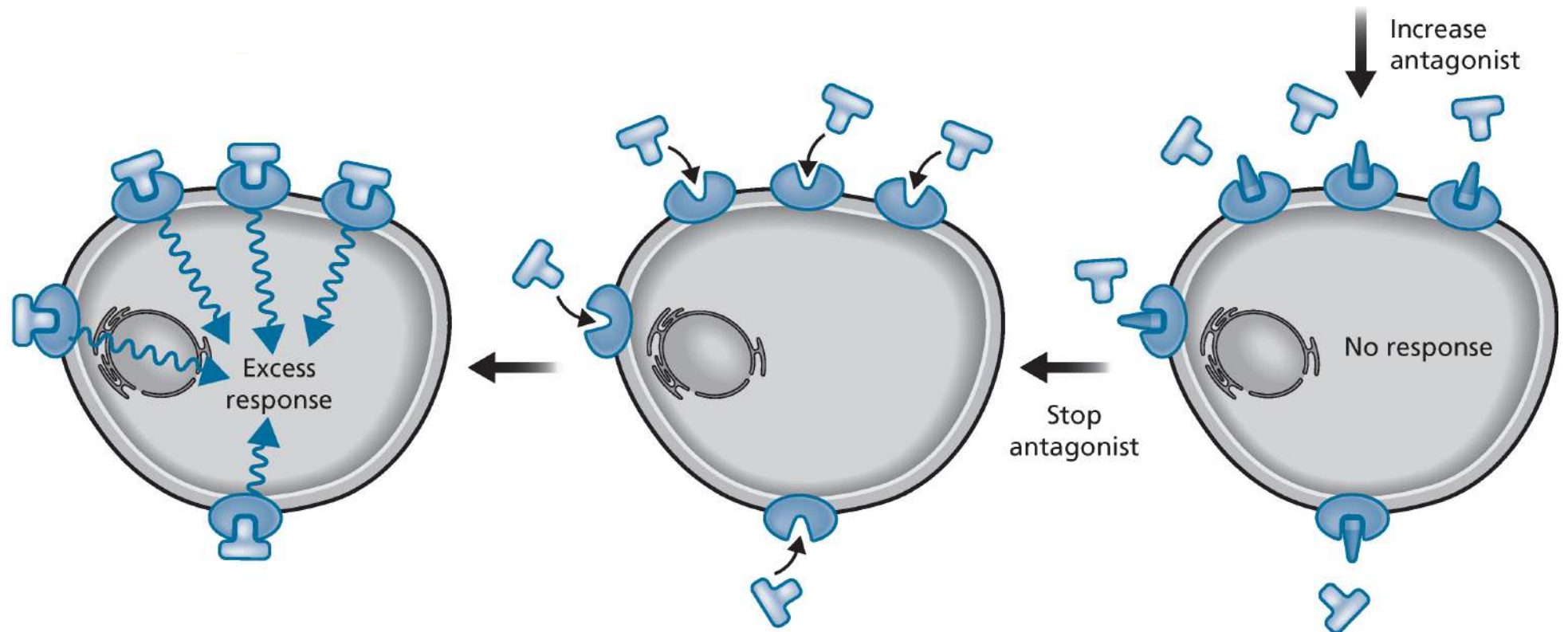
Αυξημένη ευαισθησία του κυττάρου λόγω έκφρασης περισσότερων υποδοχέων





## 8.7 Ανοχή και εξάρτηση

Αυξημένη ευαισθησία του κυττάρου λόγο έκφρασης περισσότερων υποδοχέων

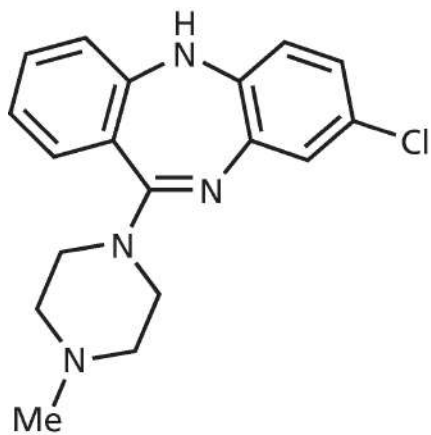


## 8.8 Τύποι υποδοχέων και υπότυποι

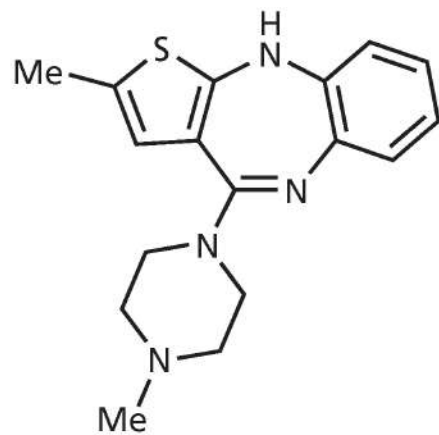
Receptor	Type	Subtype	Examples of agonist therapies	Examples of antagonist therapies
Cholinergic (Chapter 22)	Nicotinic (N) Muscarinic (M)	Nicotinic (four subtypes) $M_1-M_5$	Stimulation of gastrointestinal tract (GIT) motility ( $M_1$ ) Glaucoma (M)	Neuromuscular blockers and muscle relaxants (N); Peptic ulcers ( $M_1$ ); Motion sickness (M)
Adrenergic (adrenoceptors) (Chapter 23)	Alpha ( $\alpha_1, \alpha_2$ ) Beta ( $\beta$ )	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}, \alpha_{2A}-\alpha_{2C}$ ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ )	Anti-asthmatics ( $\beta_2$ )	$\beta$ -blockers ( $\beta_1$ )
Dopamine		$D_1-D_5$	Parkinson's disease	Antidepressants ( $D_2/D_3$ )
Histamine (Chapter 25)		$H_1-H_3$	Vasodilation (limited use)	Treatment of allergies; Anti-emetics; sedation ( $H_1$ ); Anti-ulcer agents ( $H_2$ )
Opioid and opioid-like (Chapter 24)		$\mu, \kappa, \delta, ORL1$	Analgesics	Antidote to morphine overdose
5-Hydroxytryptamine (serotonin)	$5-HT_1, 5-HT_7$	$5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D-1F}, 5HT_{2A-2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}$	Antimigraine ( $5-HT_{1D}$ ) Stimulation of GIT motility ( $5-HT_4$ )	Anti-emetics ( $5-HT_3$ )
Estrogen (Section 21.4)			Contraception	Breast cancer (Tamoxifen)

## 8.8 Τύποι υποδοχέων και υπότυποι

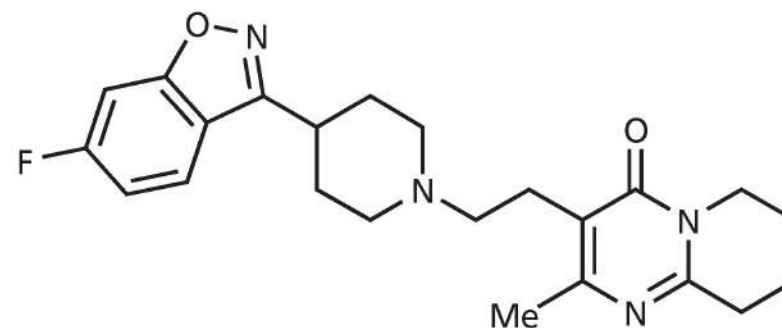
Όλα τα κλινικά αποτελεσματικά αντιψυχωσικά φάρμακα ανταγωνίζονται τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς  $D_2$  και  $D_3$



Clozapine



Olanzapine



Risperidone

## 8.9 Συγγένεια, αποτελεσματικότητα και δραστικότητα

Η **συγγένεια (affinity)** ενός φαρμάκου για τον υποδοχέα είναι ένα μέτρο για το πόσο ισχυρά προσδένεται το φάρμακο στον υποδοχέα.

Η **αποτελεσματικότητα (efficacy)** είναι ένα μέτρο για τον βέλτιστο βιολογικό αποτέλεσμα που μπορεί να παράγει ένα φάρμακο ως επακόλουθο της πρόσδεσής του στον υποδοχέα.

*(Μέτρο της κυτταρικής απόκρισης που προκαλεί αυτή η πρόσδεση)*

Η **δραστικότητα (potency)** ενός φαρμάκου αναφέρεται στο ποσοστό του φαρμάκου που απαιτείται για να επιτευχθεί ένα ορισμένο βιολογικό αποτέλεσμα.

*(Σχετίζεται με το πόσο αποτελεσματικό είναι το φάρμακο στο να παράγει μια κυτταρική απόκριση συγκεκριμένης έντασης)*