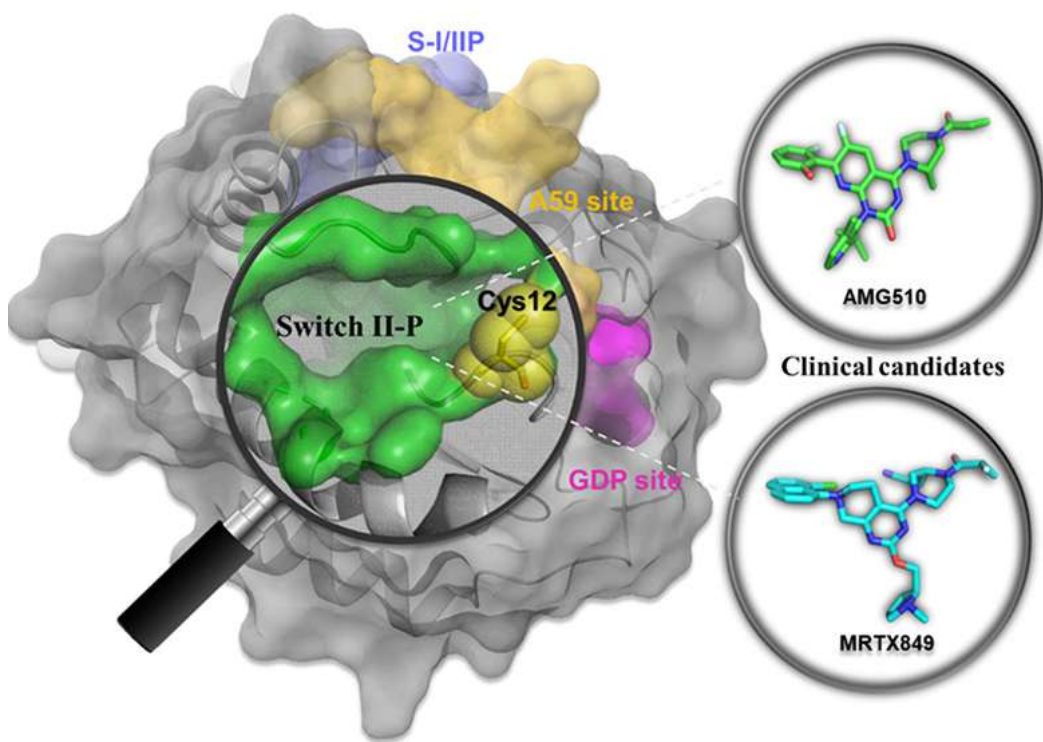


Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Κεφάλαιο 07

Τα ένζυμα ως φαρμακευτική στόχοι

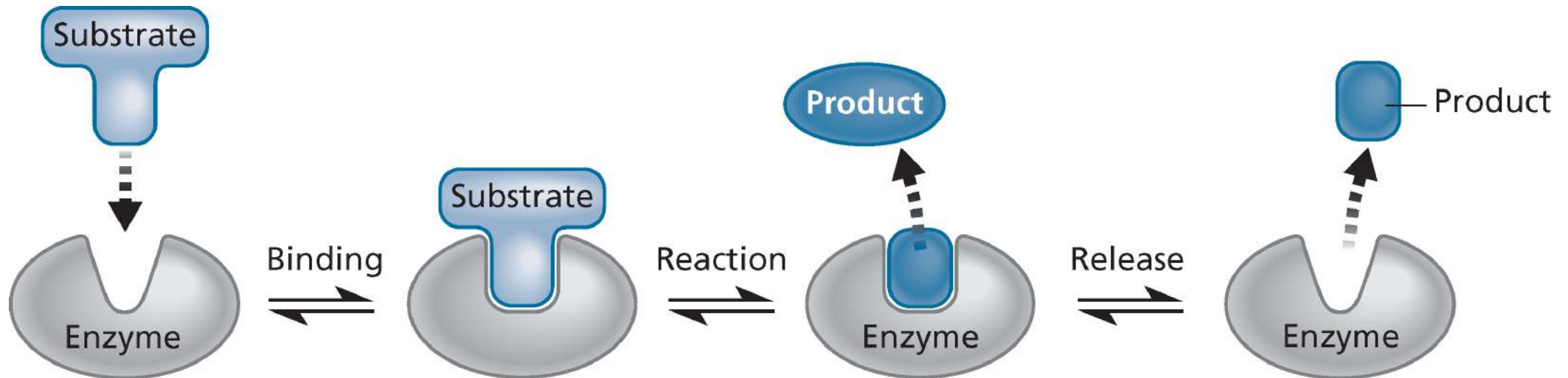


Περιεχόμενα Κεφαλαίου

- 7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου
- 7.2 Αναστολείς που δρουν σε αλλοστερικές θέσεις πρόσδεσης
- 7.3 Uncompetitive and non-competitive inhibitors
- 7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης
- 7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας
- 7.6 Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων
- 7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων
- 7.8 Κινητική των ενζύμων

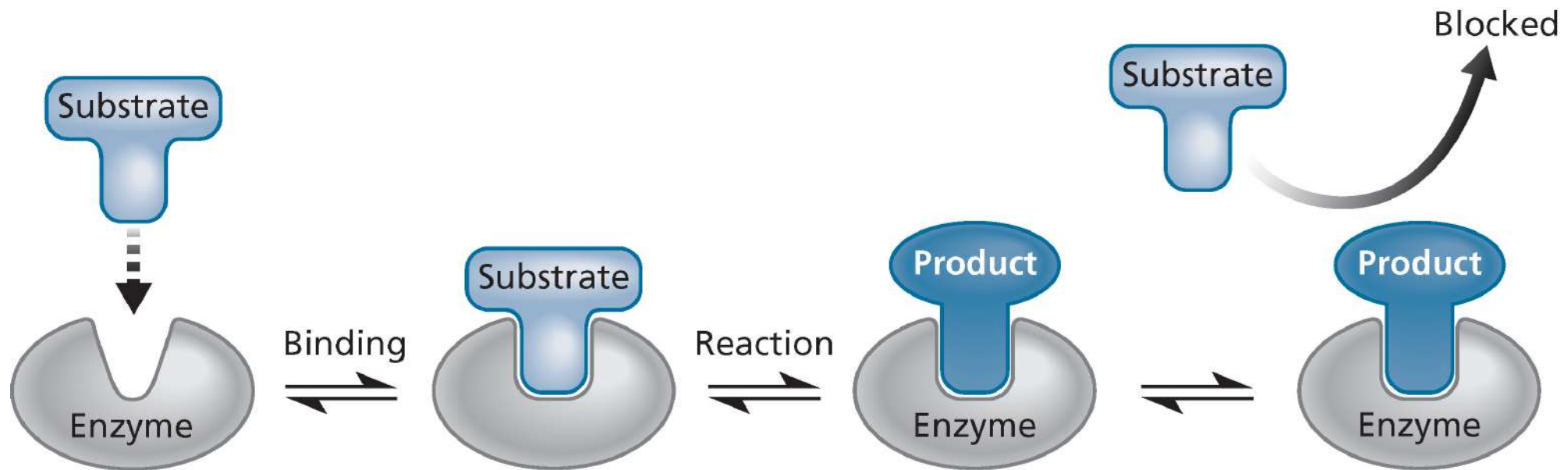
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Το ένζυμο υποδέχεται στο ενεργό του κέντρο τα αντιδρώντα (υποστρώματα και συμπαραγόντες)



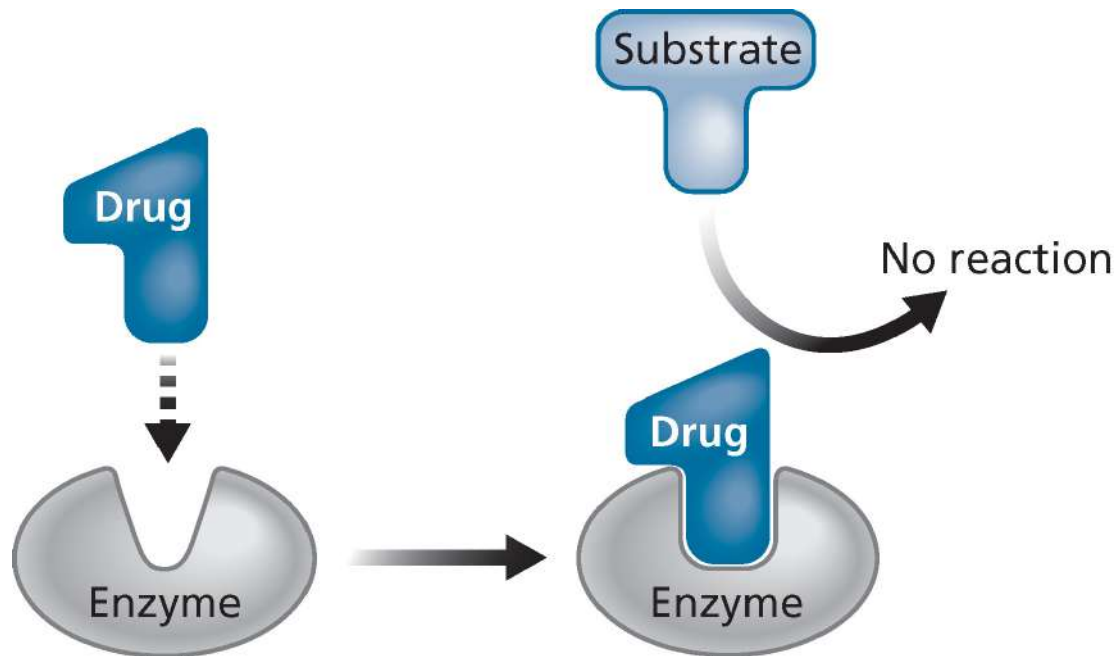
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Παράδειγμα ενός ενζύμου που φράσσεται εάν το προϊόν παραμένει προσδεμένο



7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

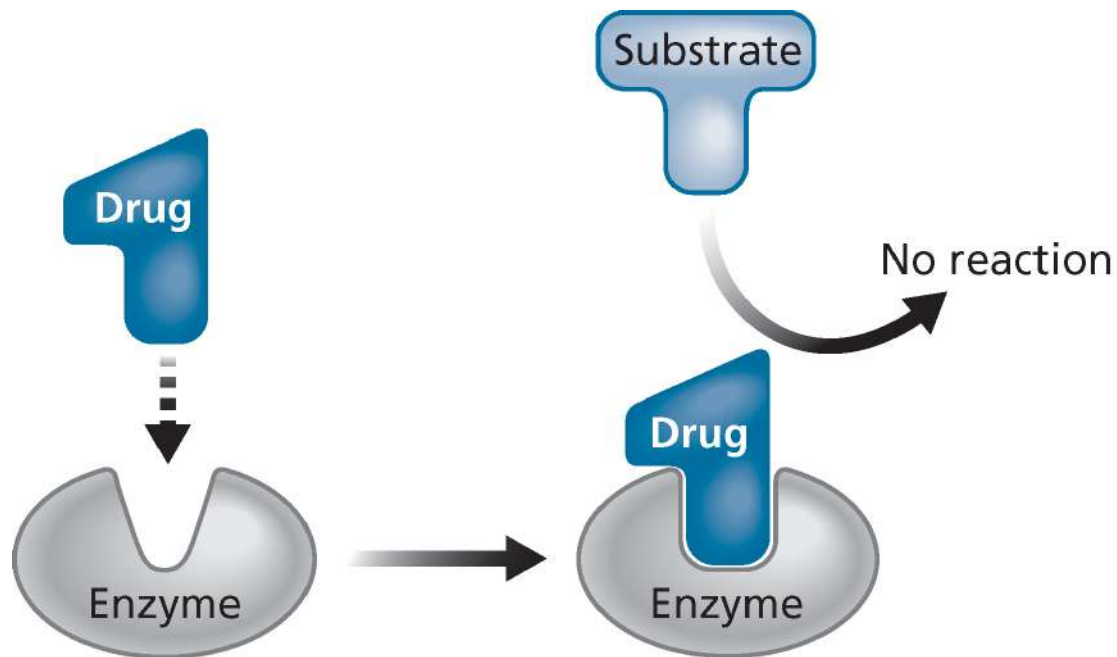
Αντιστρεπτοί αναστολείς – Competitive inhibitors (Συναγωνιστική αναστολείς)



- Ο αναστολέας προσδένεται κατά αντιστρεπτό τρόπο στο ενεργό κέντρο
- Η πρόσδεση πραγματοποιείται μέσω διαμοριακών δεσμών
- Ισορροπία μεταξύ δεσμευμένου και αδέσμευτου φαρμάκου
- Ο αναστολέας δεν υφίσταται καμία αντίδραση

7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

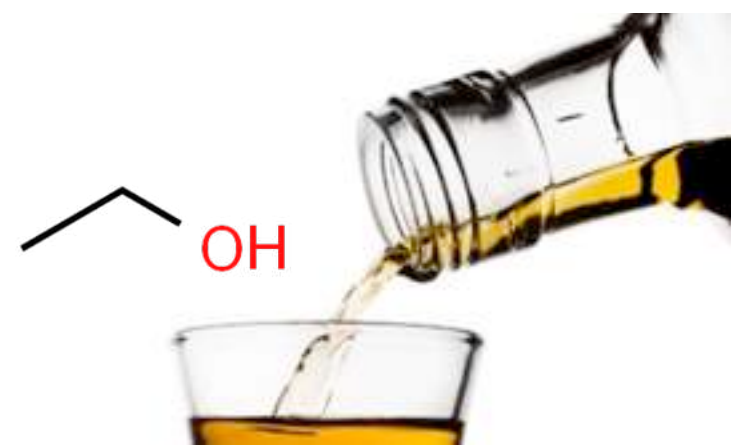
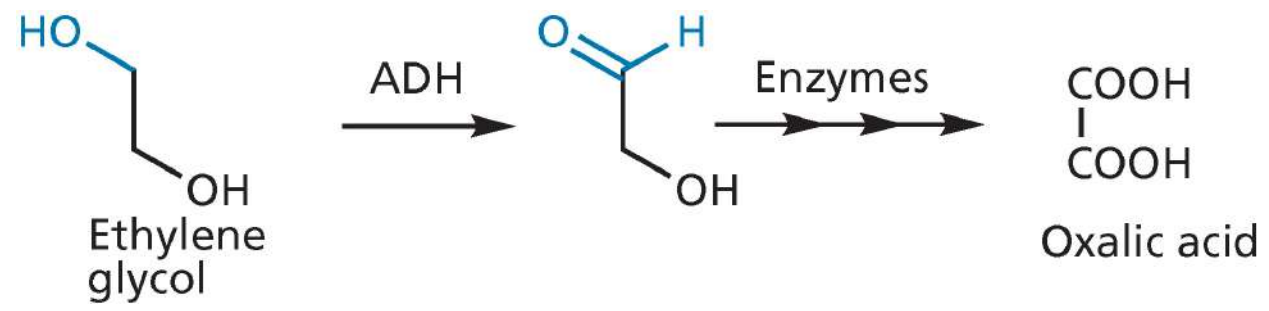
Αντιστρεπτοί αναστολείς – Competitive inhibitors



- Η αναστολή εξαρτάται από την ισχύ της πρόσδεσης και τη συγκέντρωση του αναστολέα
- Φράσσεται η πρόσβαση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο
- Αύξηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος αντιστρέφει την αναστολή
- Ο αναστολέας έχει παρόμοια δομή με ένα υπόστρωμα, ένα προϊόν ή ένα συμπαράγοντα (π.χ. ATP)

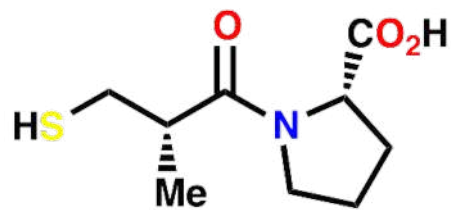
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Competitive inhibitors – Θεραπεία για δηλητηρίαση από αντιψυκτικά

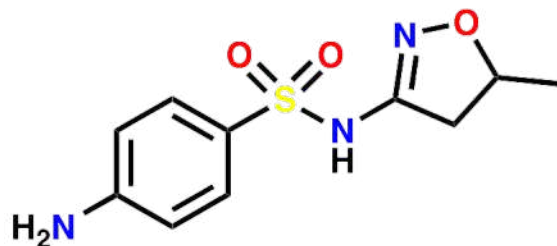


7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

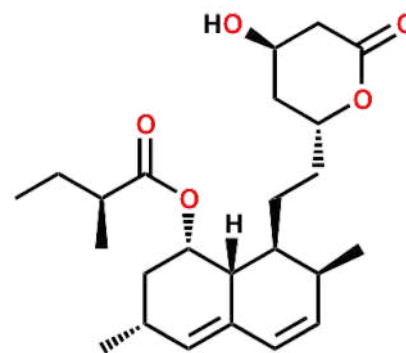
Αντιστρεπτοί αναστολείς – Competitive inhibitors



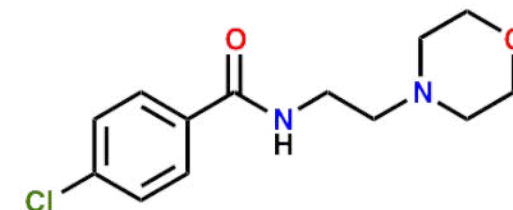
Αναστολείς ACE



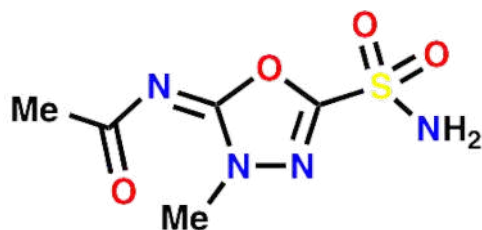
Σουλφοναμίδια



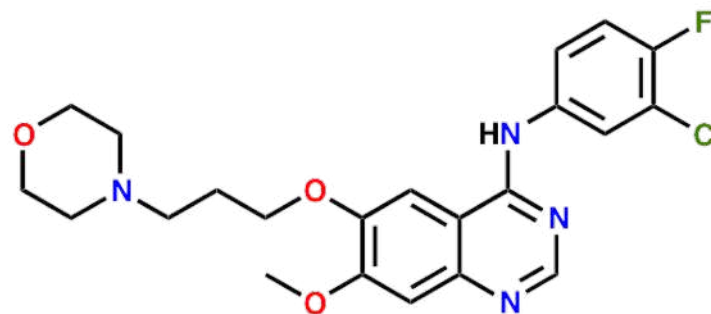
Στατίνες



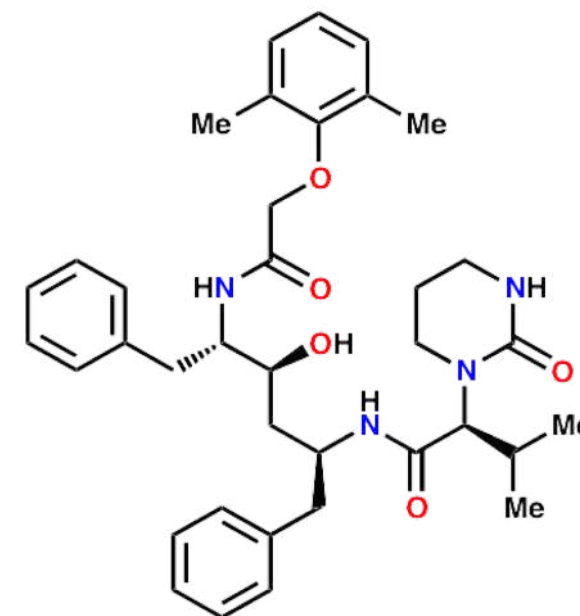
Αντικαταθλιπικά



Διουρητικά



Αναστολείς κινάσης

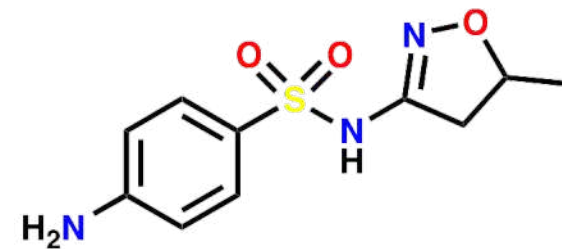


Αναστολείς πρωτεάσης

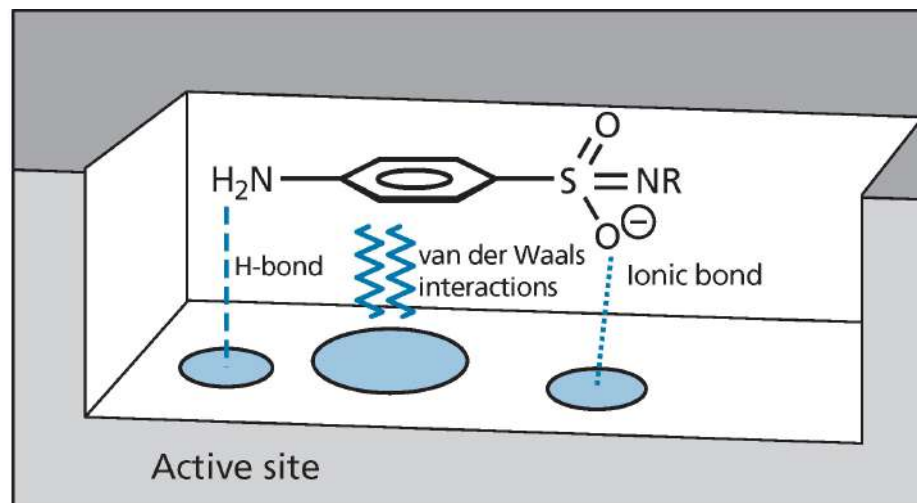
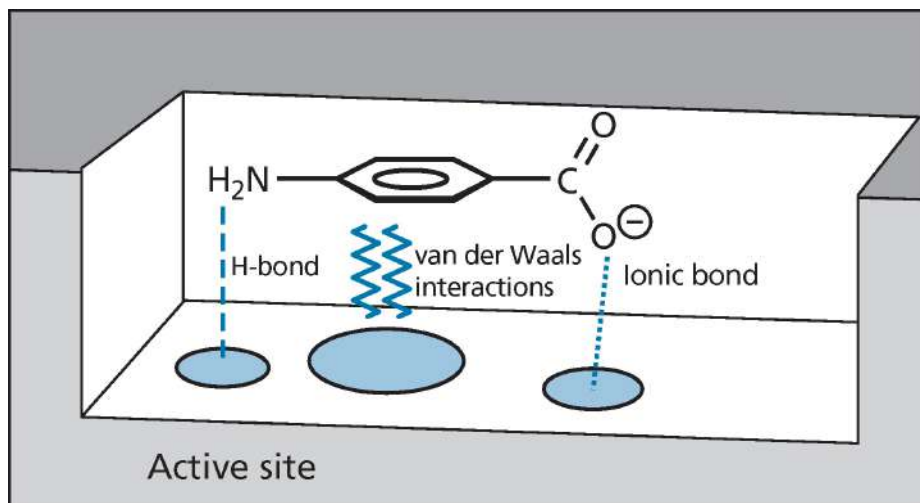
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Αντιστρεπτοί αναστολείς – Competitive inhibitors

- Αντιβακτηριακά φάρμακα
- Τα σουλφοναμίδια αποτρέπουν την πρόσδεση του PABA



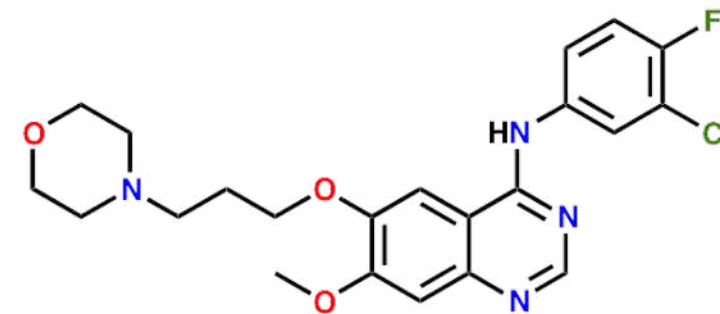
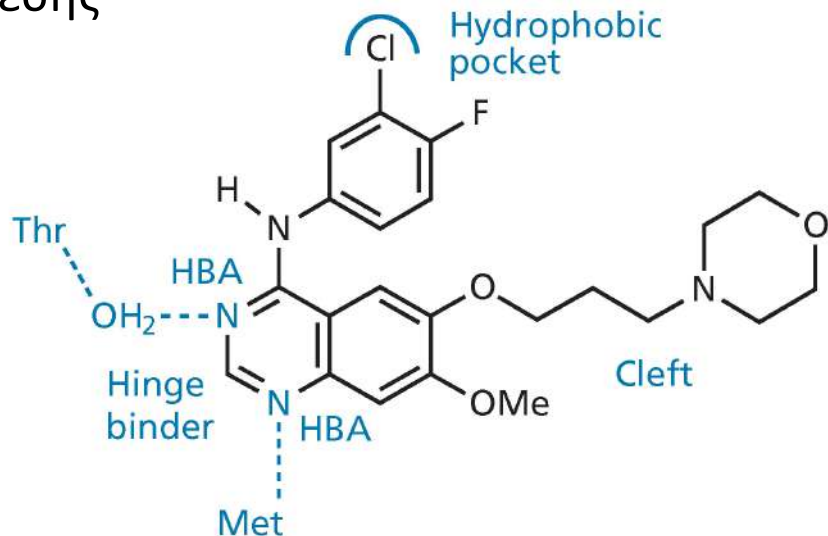
Σουλφοναμίδια



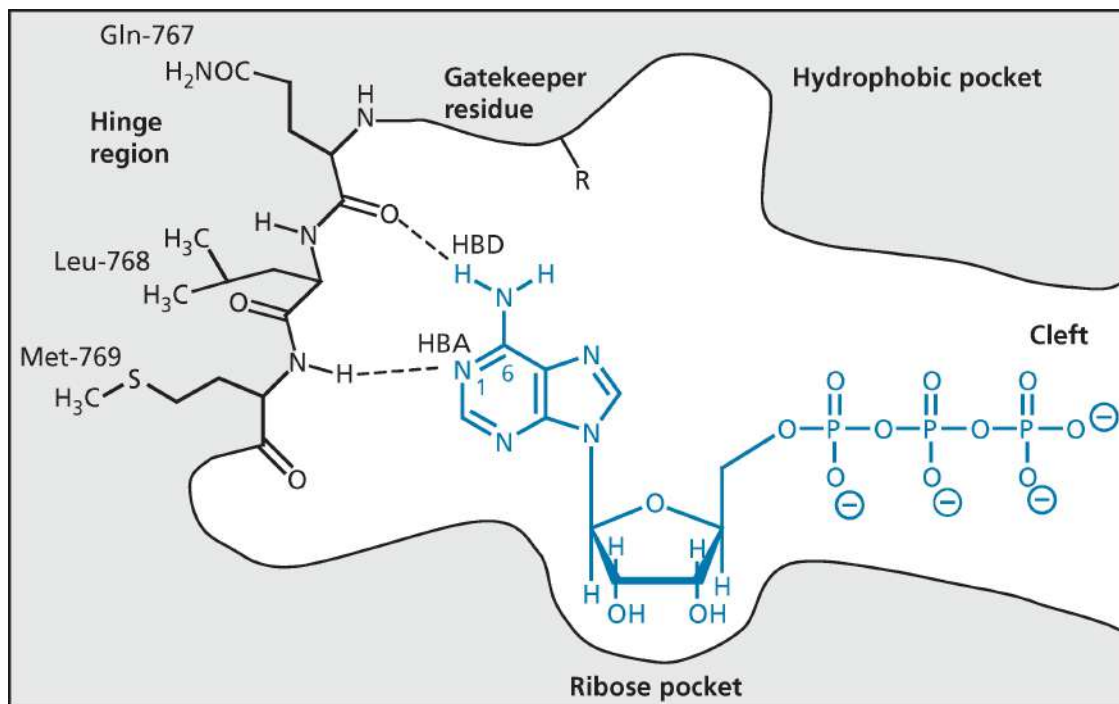
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Αντιστρεπτοί αναστολείς – Competitive inhibitors

- Αντικαρκινικά φάρμακα
- Οι περισσότεροι αναστολείς κινασών ανταγωνίζονται την ATP για την θέση πρόσδεσης

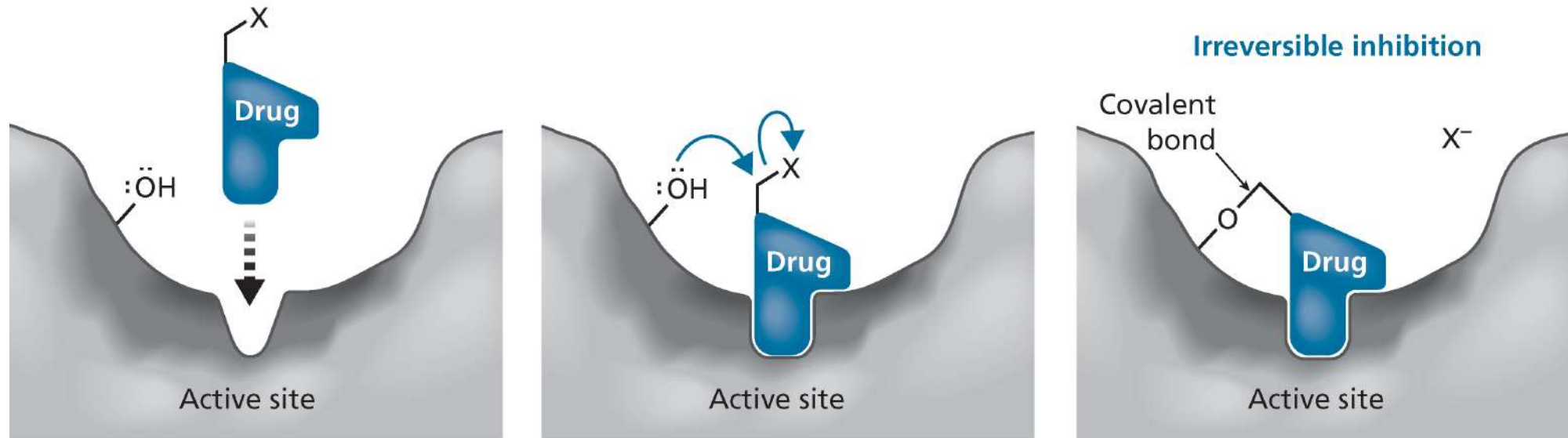


Αναστολείς κινάσης



7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Μη αντιστρεπτοί αναστολείς – Irreversible (or covalent) inhibitors

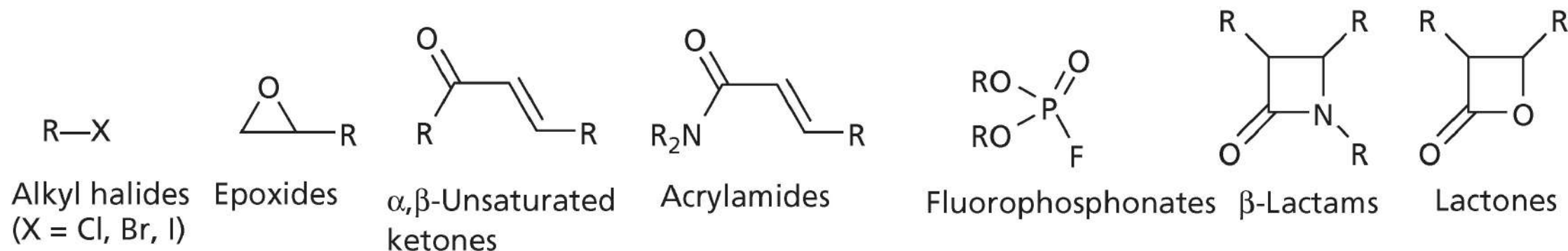


- Ο αναστολέας προσδένεται κατά μη αντιστρεπτό τρόπο στο ενεργό κέντρο
- Δημιουργείται ομοιοπολικός δεσμός μεταξύ του φαρμάκου και του ενζύμου
- Φράσσεται η πρόσβαση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο

7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Μη αντιστρεπτοί αναστολείς – Irreversible (or covalent) inhibitors

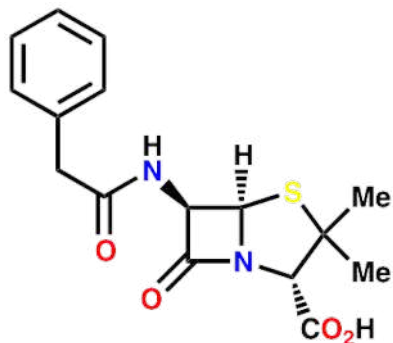
- Περιέχουν μια ηλεκτρονιόφιλη λειτουργική ομάδα ικανή να αντιδράσει με μια πυρηνόφιλη ομάδα ενός αμινοξέος (σερίνη ή κυστεΐνη)



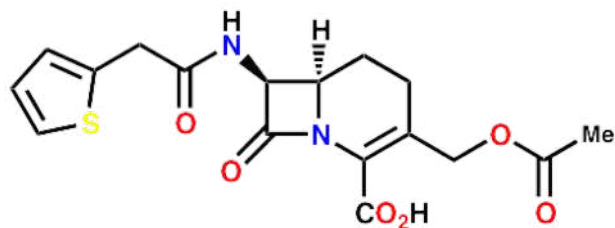
- Αύξηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος δεν αντιστρέφει την αναστολή
- Ο αναστολέας έχει παρόμοια δομή με το υπόστρωμα

7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

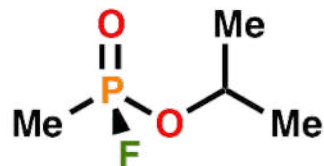
Μη αντιστρεπτοί αναστολείς – Irreversible (or covalent) inhibitors



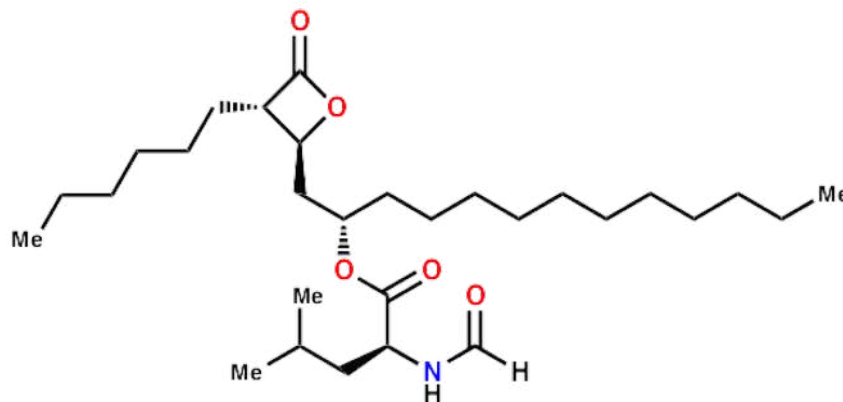
Πενικιλίνες



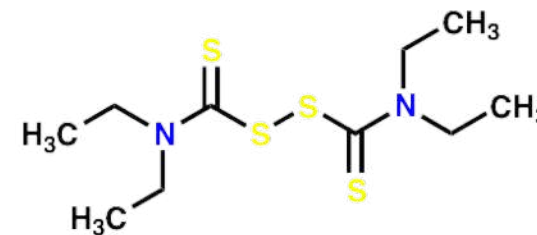
Κεφαλοσπορίνες



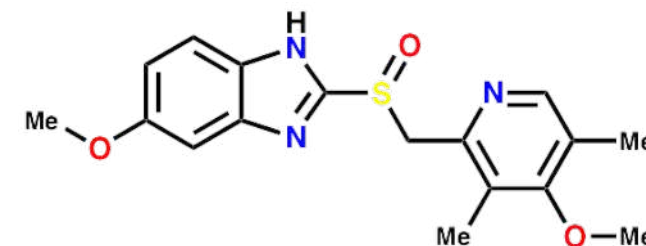
Νευρικοί παράγοντες



Καταπολέμηση της παχυσαρκίας



Θεραπεία του αλκοολισμού

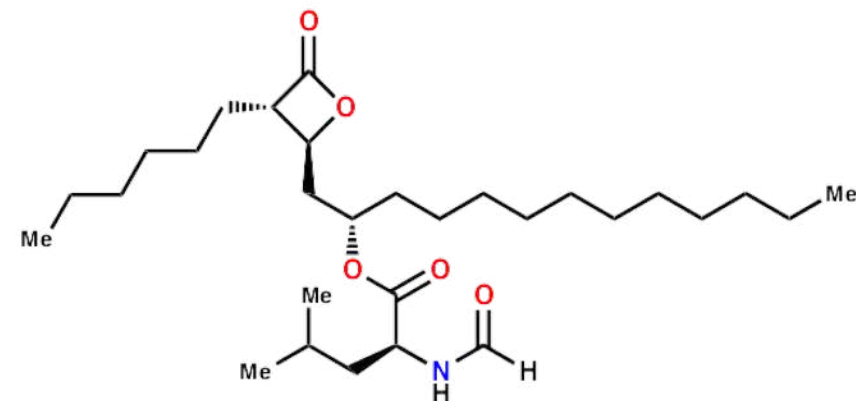
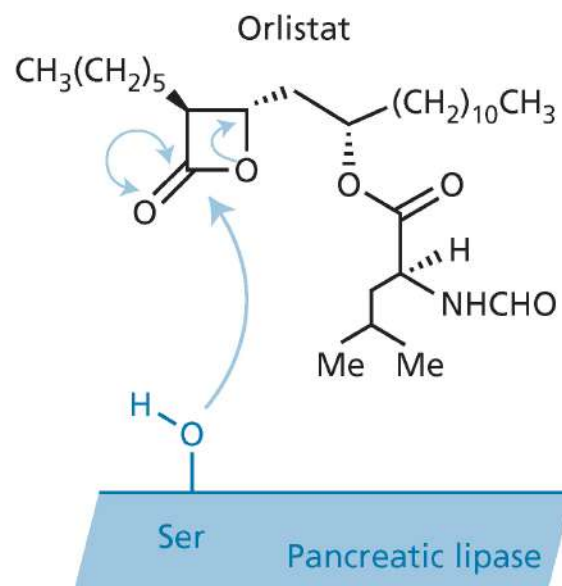


Αναστολείς αντλιών πρωτονίων

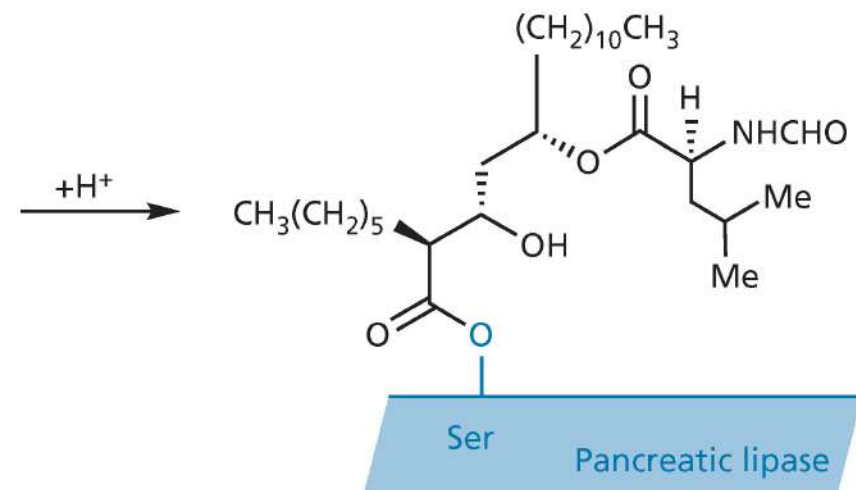
7.1 Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου

Μη αντιστρεπτοί αναστολείς – Irreversible (or covalent) inhibitors

- Καταπολέμηση της παχυσαρκίας
- Δρα στην παγκρεατική λιπάση
- Το ένζυμο παρεμποδίζεται και δεν γίνεται αποδόμηση του λίπους στο έντερο
- Ως αποτέλεσμα τα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη απορροφώνται λιγότερο
- Οδηγεί σε μειωμένη βιοσύνθεση λίπους στο σώμα

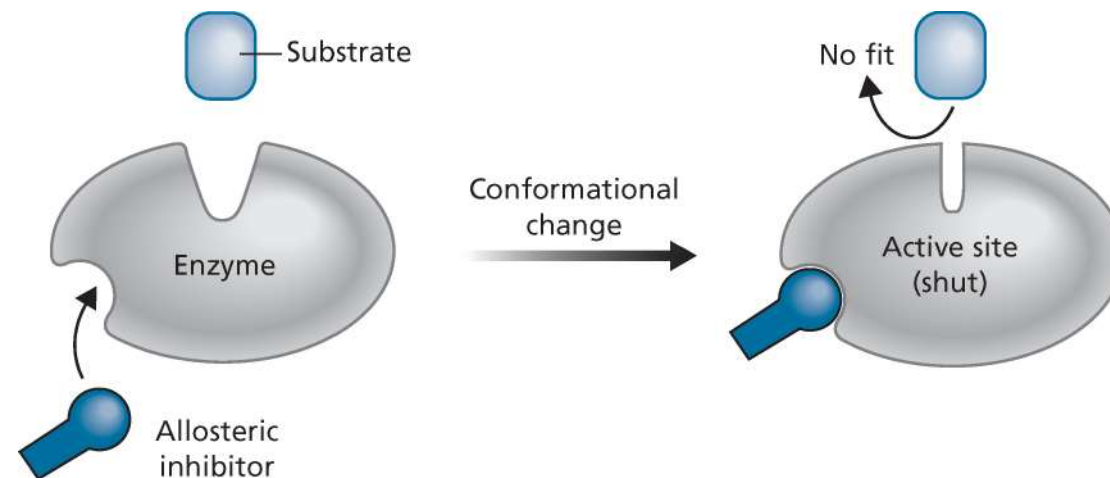


Orlistat



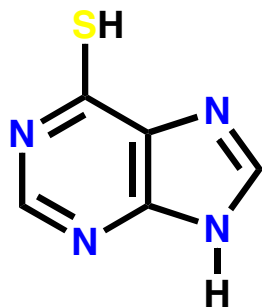
7.2 Αναστολείς που δρουν σε αλλοστερικές θέσεις πρόσδεσης

Ο αναστολέας προσδέεται κατά αντιστρεπτό τρόπο στην αλλοστερική θέση πρόσδεσης



- Δημιουργούνται διαμοριακοί δεσμοί
- Η επαγόμενη προσαρμογή αλλάζει το σχήμα του ενζύμου
- Το ενεργό κέντρο παραμορφώνεται και δεν αναγνωρίζεται από το υπόστρωμα
- Η αύξηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος δεν αντιστρέφει την αναστολή
- Η δομή του αναστολέα διαφέρει από αυτή του υποστρώματος

7.2 Αναστολείς που δρουν σε αλλοστερικές θέσεις πρόσδεσης



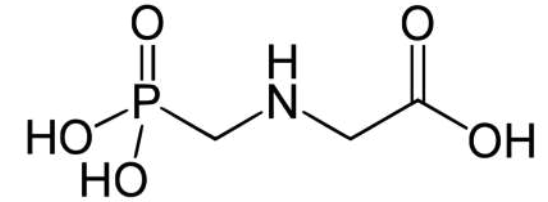
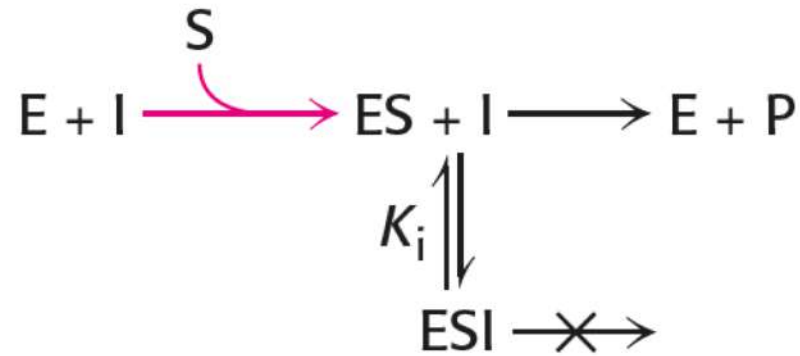
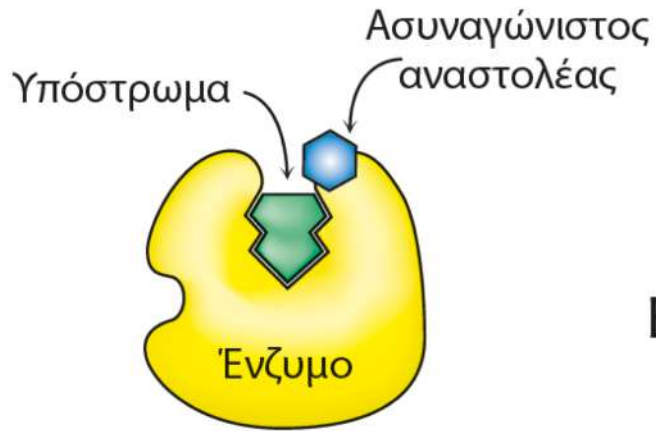
6-μερκαπτοπυρίνη

- Αναστέλλει το πρώτο ένζυμο στη βιοσύνθεση πουρινών
- Παρεμποδίζει τη βιοσύνθεση πουρινών και τη σύνθεση του DNA
- Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λευχαιμίας



7.3 Uncompetitive and non-competitive inhibitors

Uncompetitive inhibitors (Ασυναγώνιστη αναστολή)



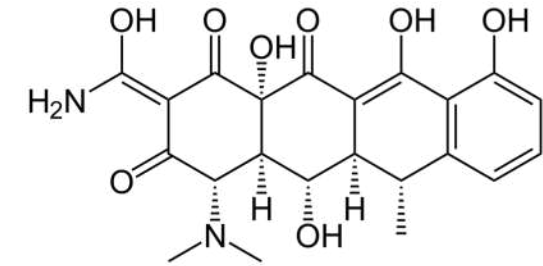
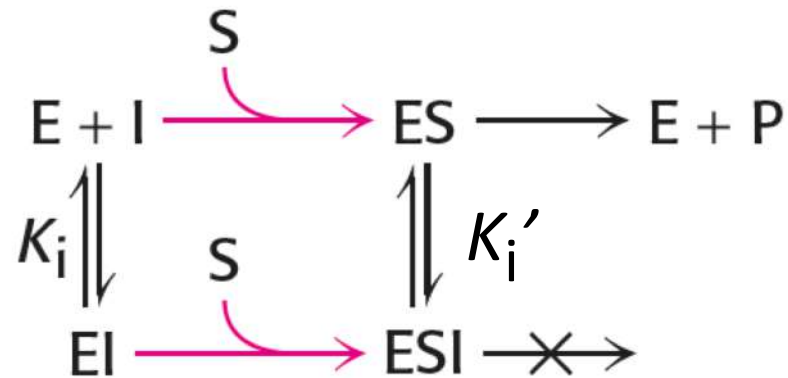
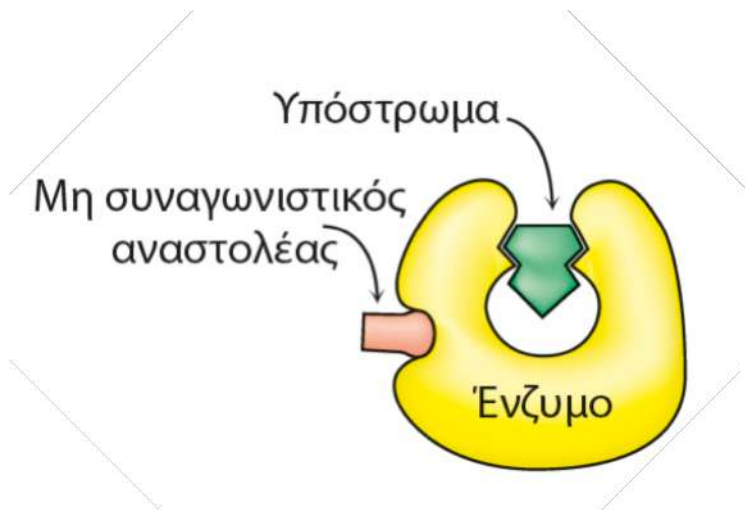
Roundup

Στόχος ένα ένζυμο στην βιοσυνθετική πορεία αρωματικών αμινοξέων



7.3 Uncompetitive and non-competitive inhibitors

Non-competitive inhibitors (Μη συναγωνιστική αναστολή)



Δοξυκυκλίνη

Στόχος ένα πρωτεολυτικό ένζυμο



7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης

Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης

- Σχεδιάζονται ώστε να μιμούνται την μεταβατική κατάσταση μιας ενζυμικά καταλυόμενης αντίδρασης
- Είναι πιθανό να προσδέονται πιο ισχυρά από τα φάρμακα που μιμούνται το υπόστρωμα ή το προϊόν
- Οι μεταβατικές καταστάσεις είναι υψηλής ενέργειας, οι μεταβατικές χημικές οντότητες δεν είναι δυνατό να απομονωθούν ή να συντεθούν
- Ο σχεδιασμός φαρμάκων μπορεί να βασιστεί με ενδιάμεσα αντίδρασης τα οποία είναι πιο κοντά στο χαρακτήρα της μεταβατικής κατάστασης από τα υποστρώματα ή τα προϊόντα
- Ο σχεδιασμός ενός φαρμάκου που μιμείται τη στερεοχημεία και τις ιδιότητες πρόσδεσης ενός ενδιάμεσου αντίδρασης αλλά είναι σταθερό

7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης

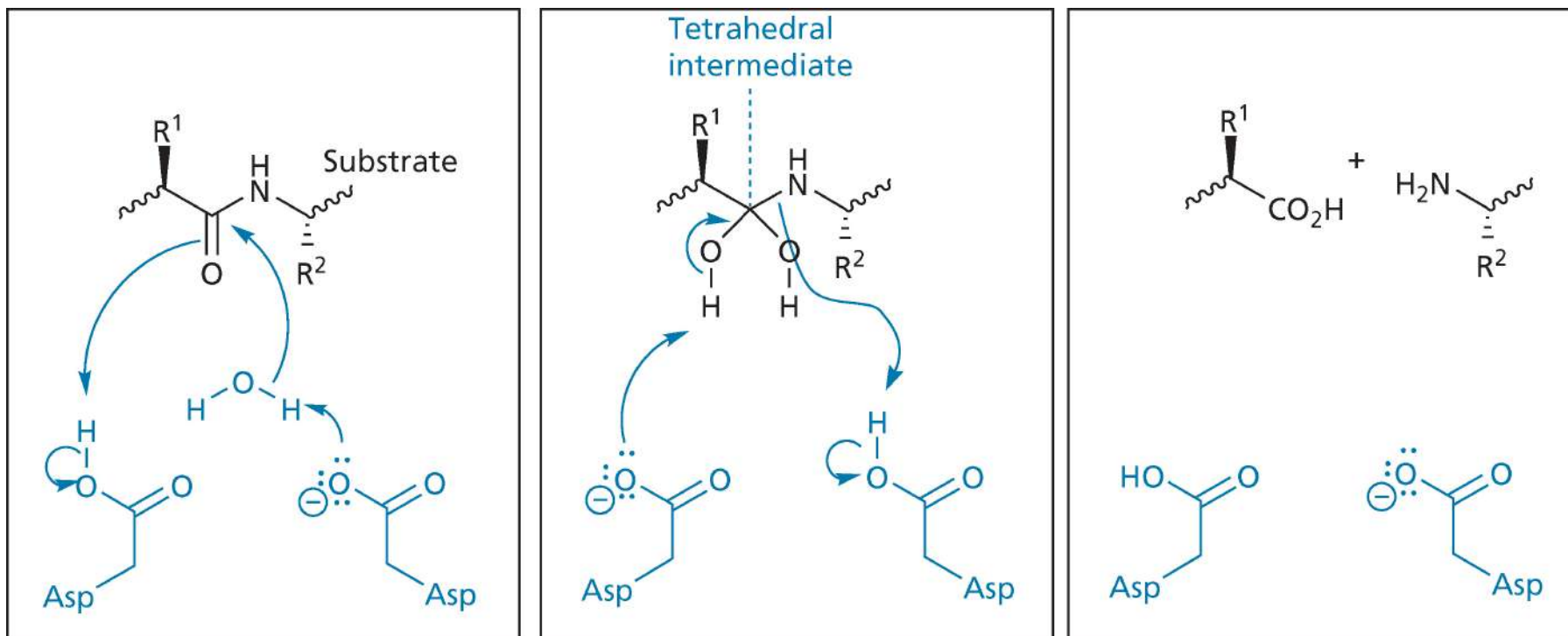
Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης – Αναστολείς της ρενίνης



- Οι αναστολείς ρενίνης παρεμποδίζουν τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης I και II
- Η αγγειοτενσίνη II δρα συστέλλοντας τα αιμοφόρα αγγεία και αυξάνει την αρτηριακή πίεση
- Οι αναστολείς ρενίνης δρα ως αντιυπερτασικό φάρμακο (μειώνει την αρτηριακή πίεση)

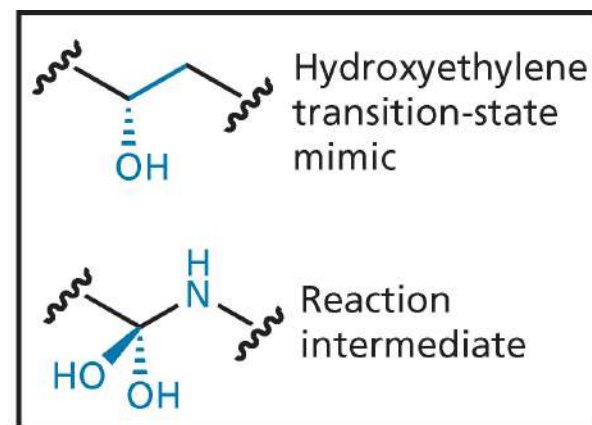
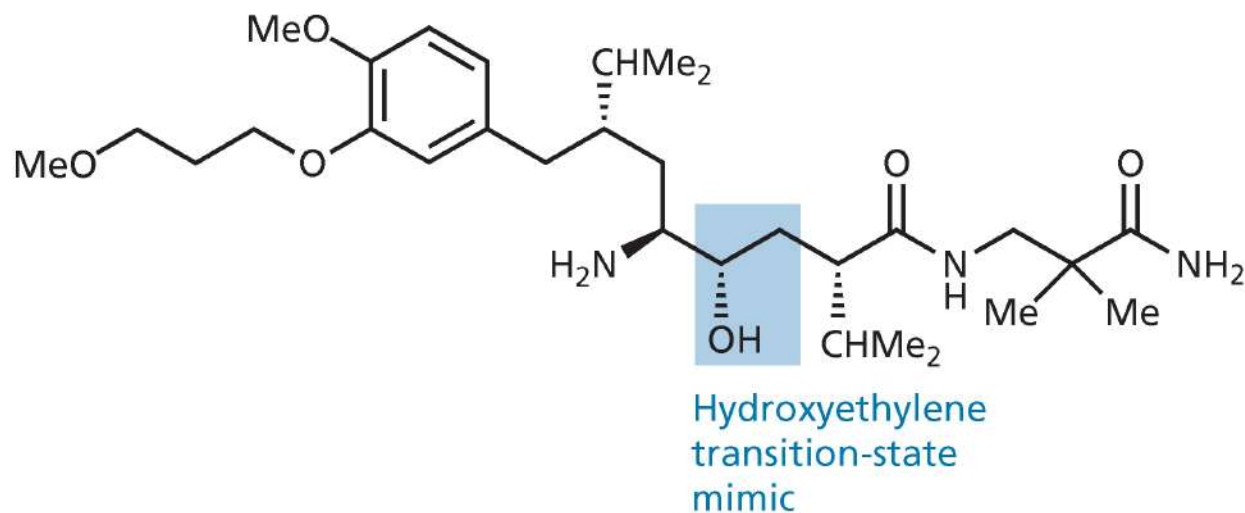
7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης

Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης – Αναστολείς της ρενίνης



7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης

Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης – Αναστολείς της ρενίνης

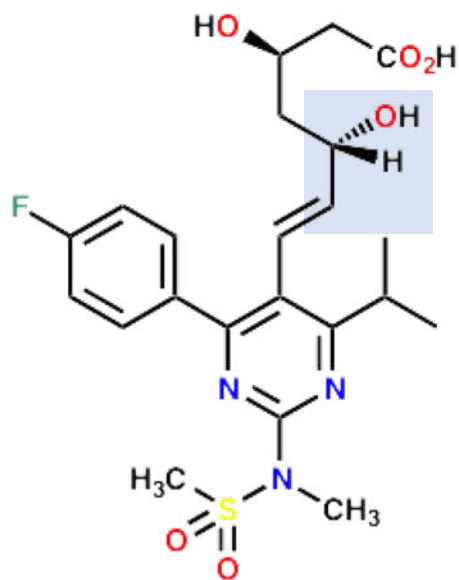


- Το Aliskiren περιέχει έναν υδροξυαιθυλενο-μιμητής μεταβατικής κατάστασης
- Έχει την τετραεδρική γεωμετρία του ενδιάμεσου της αντίδραση
- Έχει την μια από τις υδροξυλομάδες (ομάδες πρόσδεσης)
- Είναι σταθερό – δεν διαθέτει αποχωρούσα ομάδα

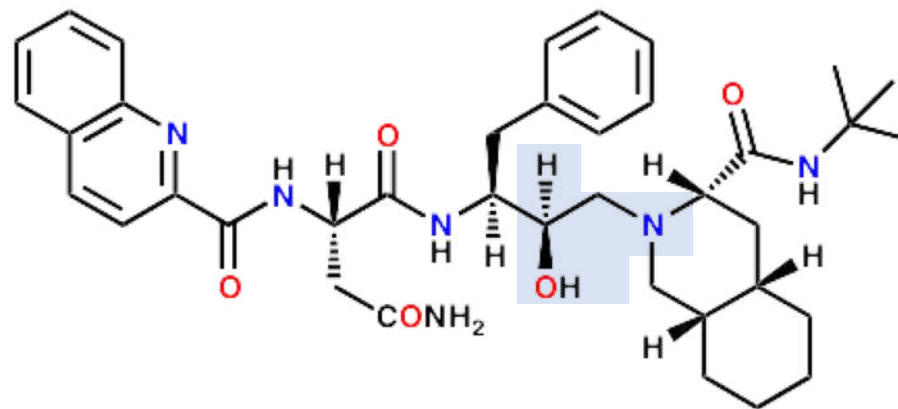


7.4 Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης

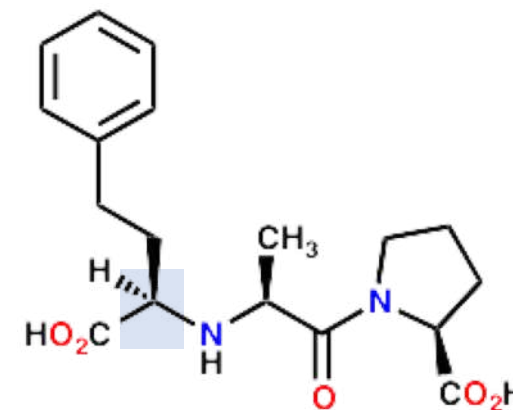
Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης – Άλλα παραδείγματα



Στατίνες



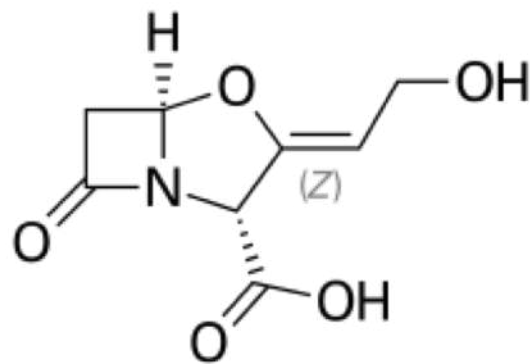
Αναστολείς πρωτεάσης



Αναστολείς ACE

7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

- Μόρια τα οποία μετατρέπονται σε μη αντιστρεπτούς αναστολείς μέσω ενζυμικά καταλυόμενης αντίδρασης
- Αντιδρούν με το ένζυμο στόχο μόλις σχηματιστούν
- Σχηματίζουν ομοιοπολικό δεσμό με το ενεργό κέντρο του ενζύμου
- Είναι μόρια υψηλής δραστηριότητας



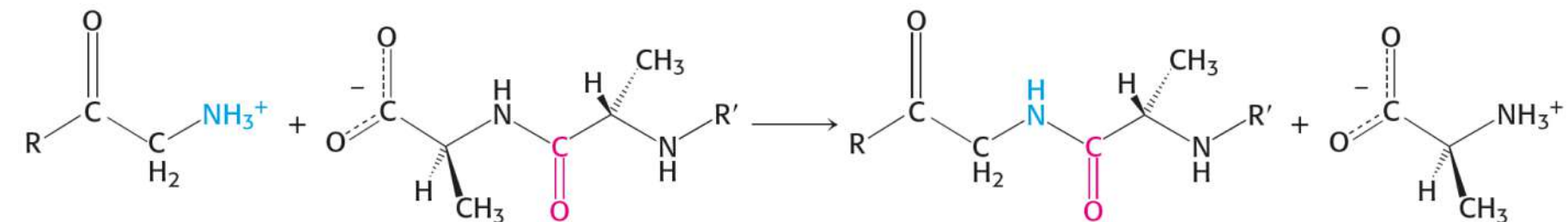
Κλαβουλανικό οξύ



7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

Το βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα (πεπτιδογλυκάνη)

- Αντίδραση της τρανσπεπτιδάσης

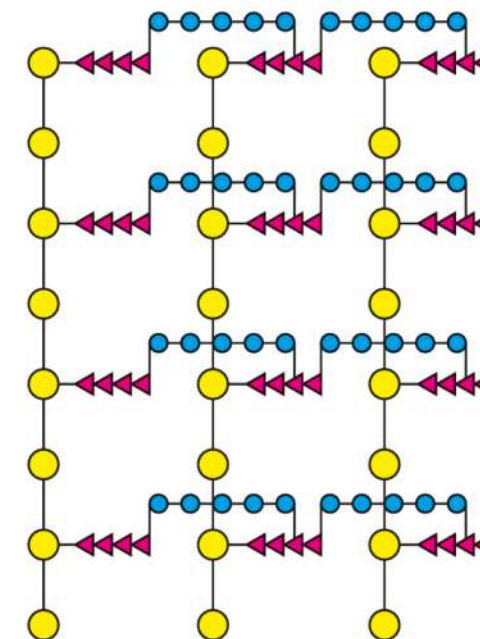


Τελικό κατάλοιπο γλυκίνης
της γέφυρας
της πενταγλυκίνης

Τελική μονάδα D-Ala-D-Ala

Διασύνδεση Gly-D-Ala

D-Ala



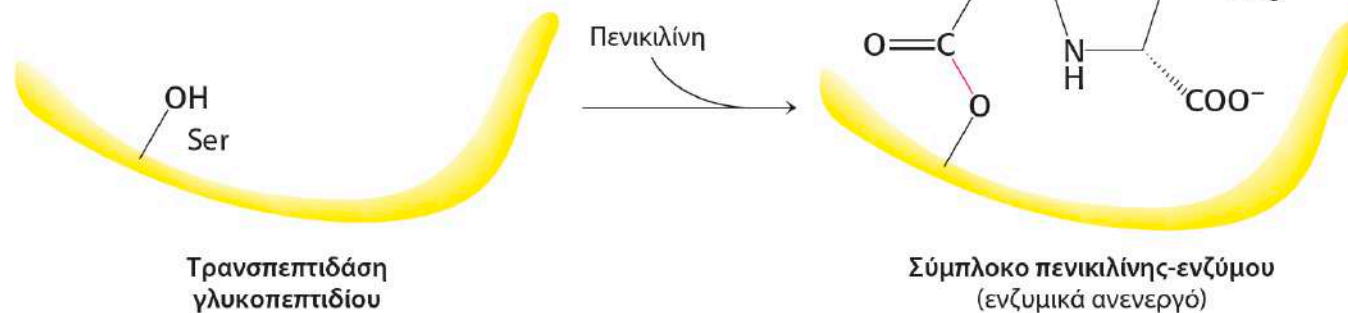
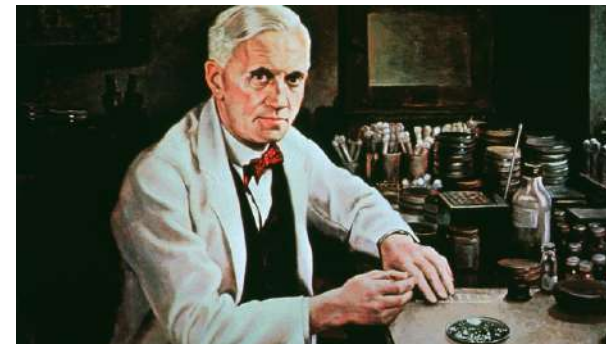
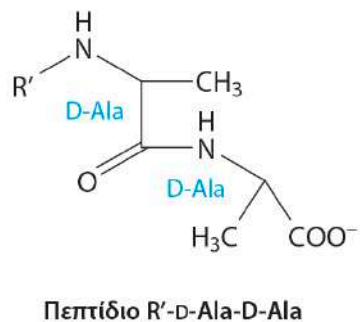
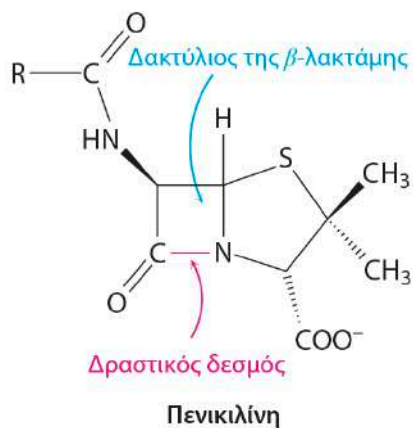
● σάκχαρα

◄ τετραπεπίδια

● γέφυρες πενταγλυκίνης

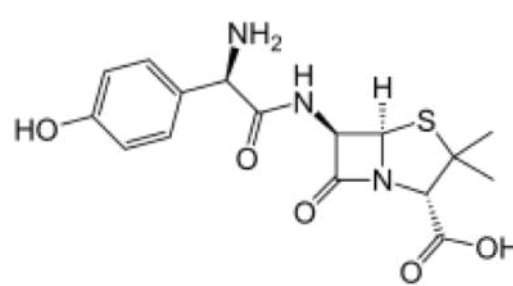
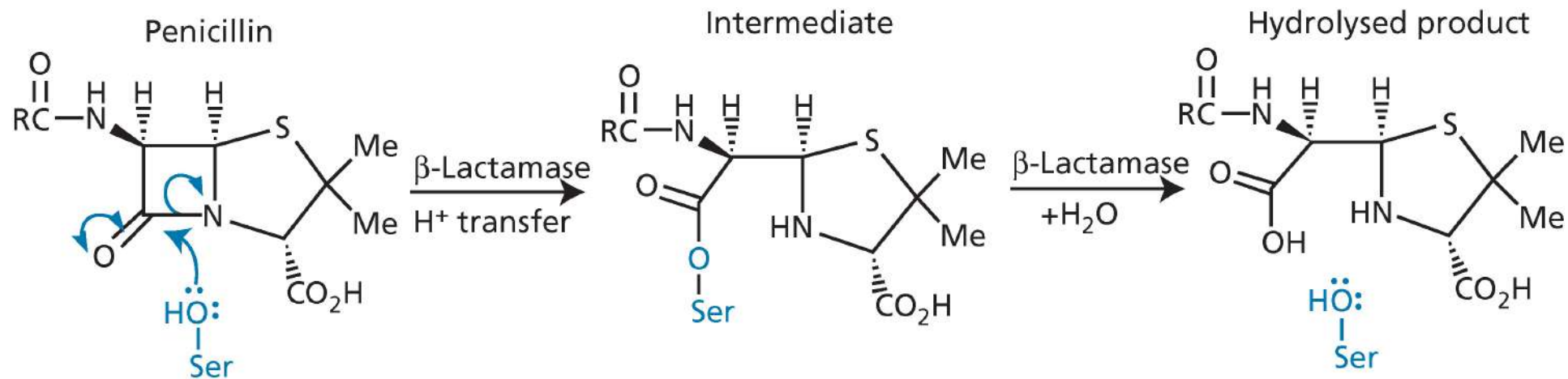
7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

Αναστολή μηχανισμού (αυτοκτονίας) – Πενικιλίνη

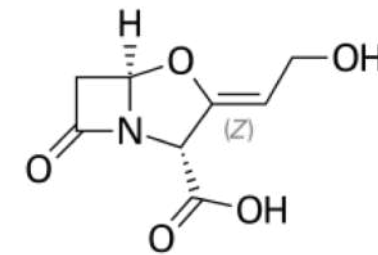


7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

- Αντίδραση καταλυόμενη από την β-λακταμάση



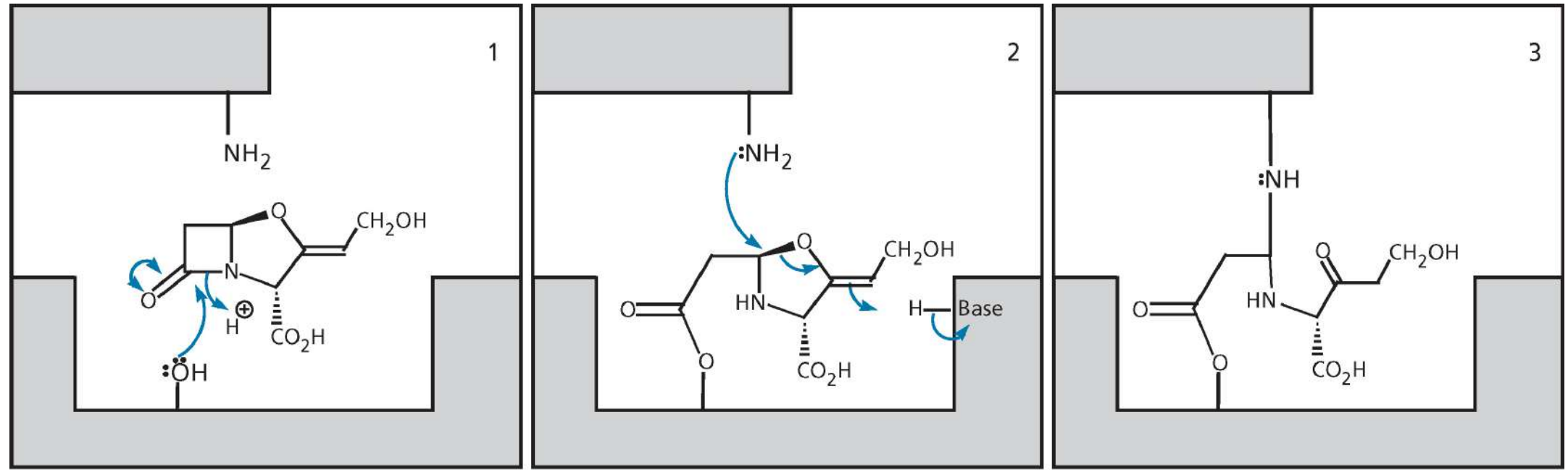
Αμοξικιλίνη



Κλαβουλανικό οξύ

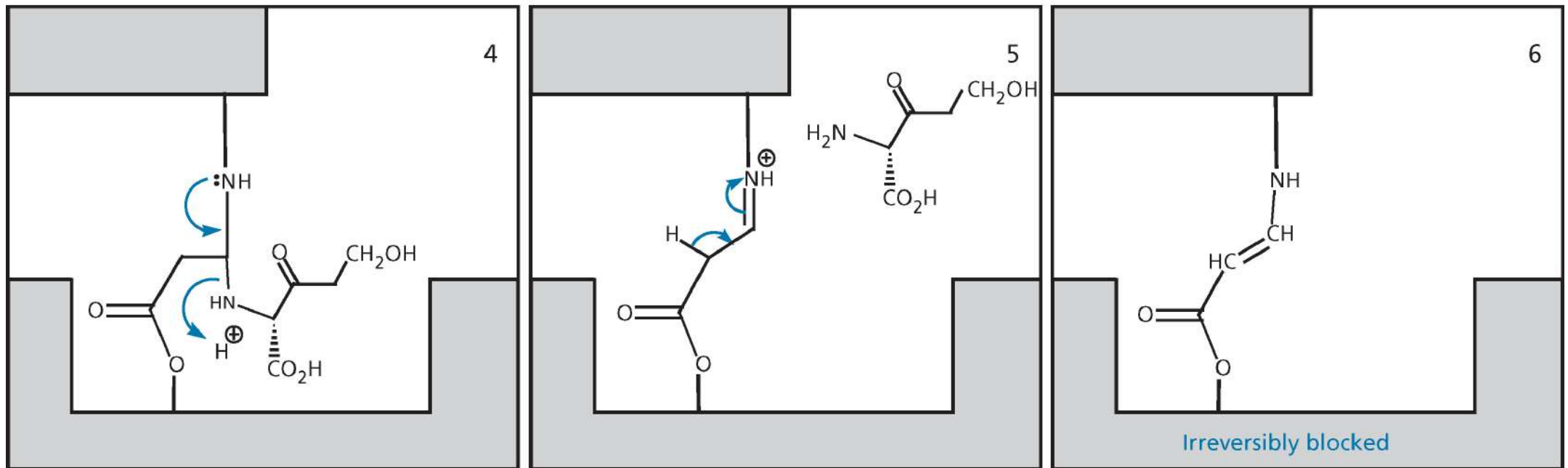
7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

- Το κλαβουλανικό οξύ δρα ως αναστολέας αυτοκτονίας



7.5 Αναστολείς αυτοκτονίας

- Το κλαβουλανικό οξύ δρα ως αναστολέας αυτοκτονίας

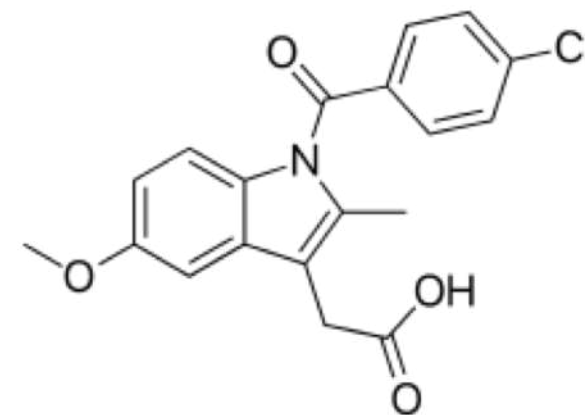


7.6 Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων

Η ταυτοποίηση συγκεκριμένων ισοενζύμων που κυριαρχούν σε ορισμένους ιστούς και όχι σε άλλους επιτρέπει τον σχεδιασμό εκλεκτικών ενζυμικών αναστολέων για αυτούς τους ιστούς

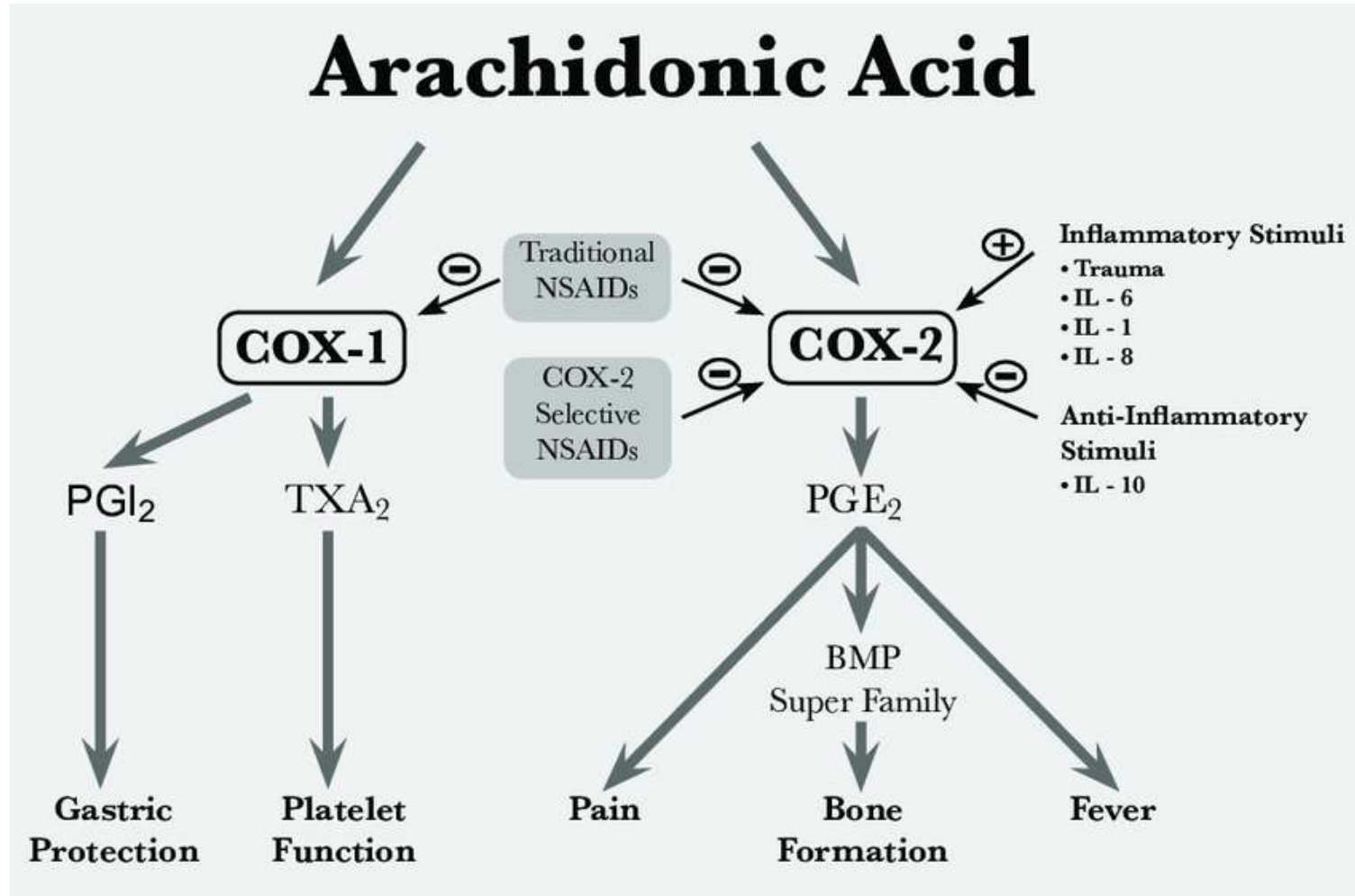
Η Ινδομετακίνη, ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ)

- Αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση (COX), ένα ένζυμο που καταλύει την παραγωγή προσταγλανδινών
- Μειώνει τα συμπτώματα πόνου και φλεγμονής στην ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Ωστόσο παρεμποδίζει και την σύνθεση ωφέλιμων προσταγλαδινών στο γαστρεντερικό σύστημα και στους νεφρούς



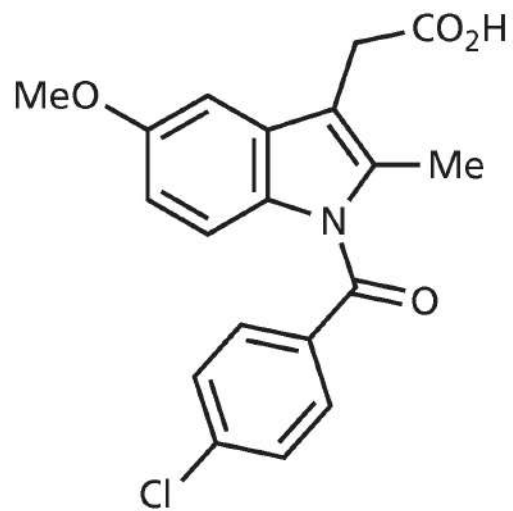
Ινδομετακίνη

7.6 Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων

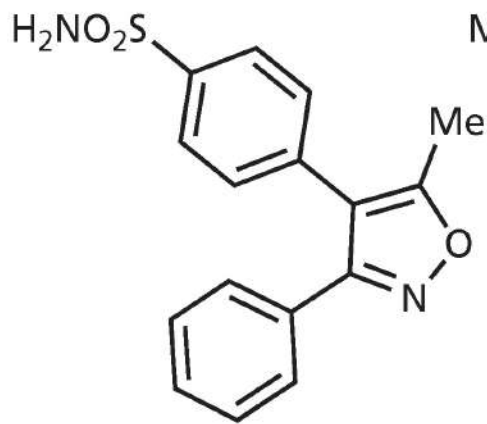


7.6 Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων

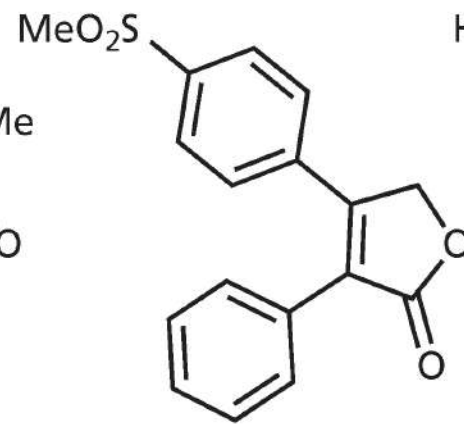
Αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης



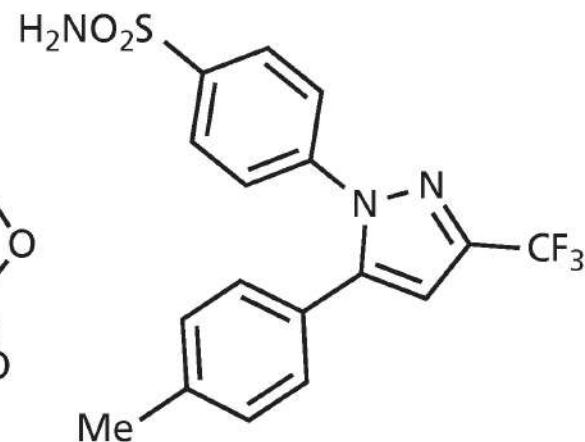
Indometacin



Valdecoxib



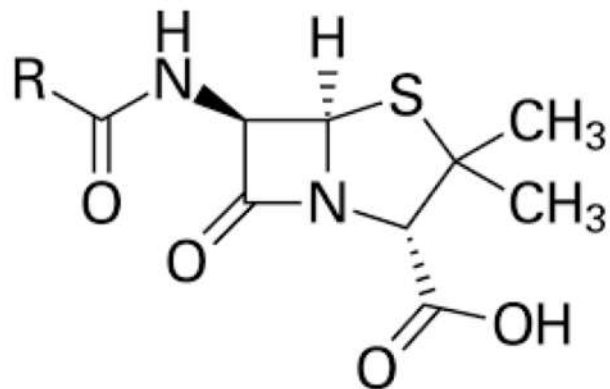
Rofecoxib



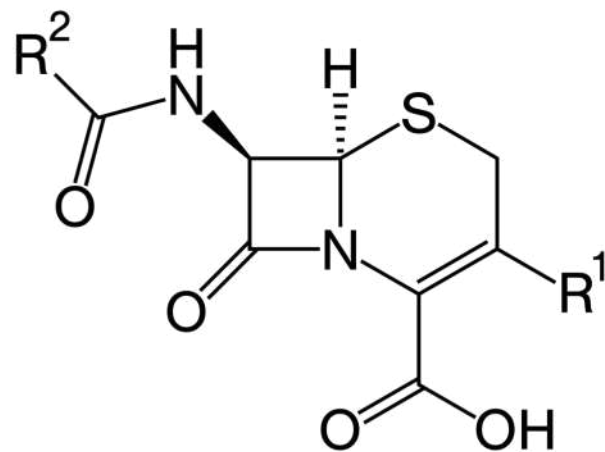
Celecoxib

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

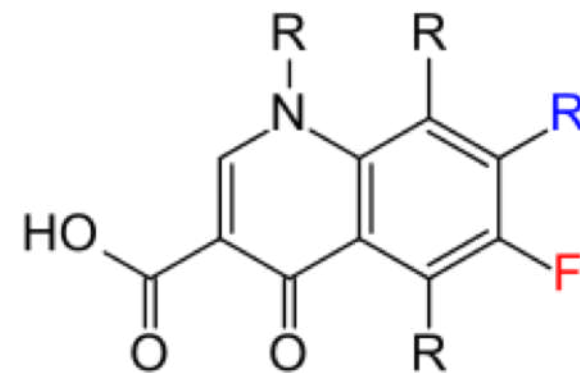
Αναστολείς ενζύμων κατά μικροοργανισμών



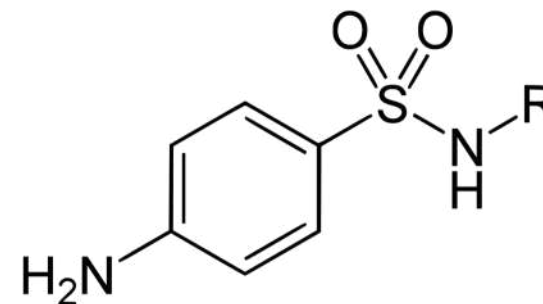
Πενικιλίνη



Κεφαλοσπορίνη C



Φθοροκινολόνες

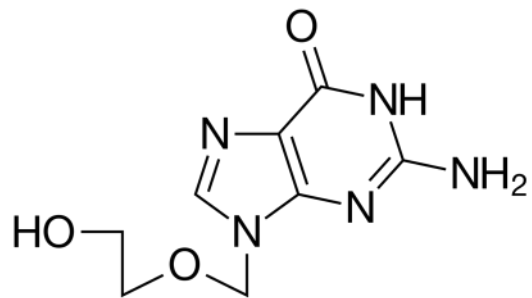
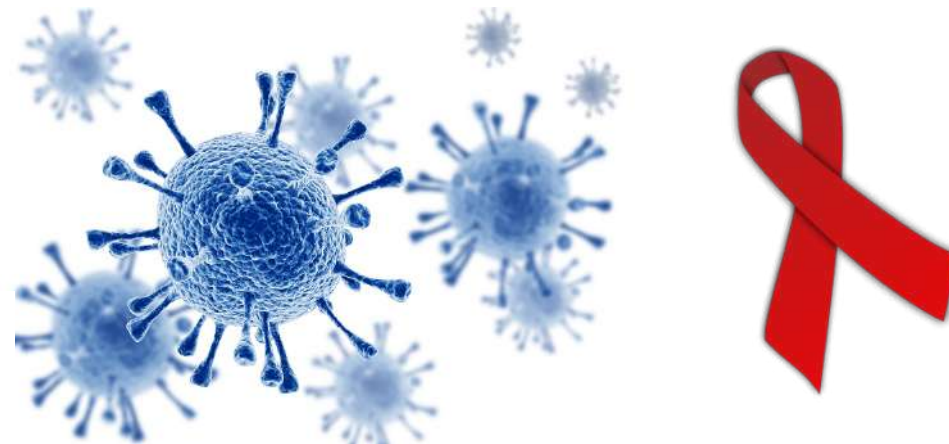


Σουλφοναμίδια

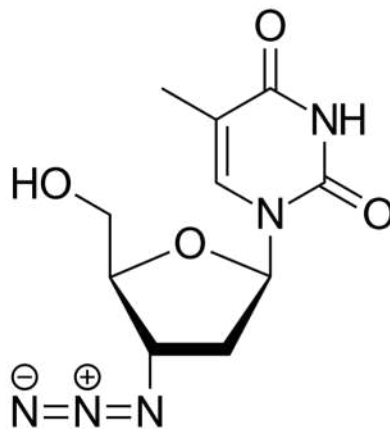


7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

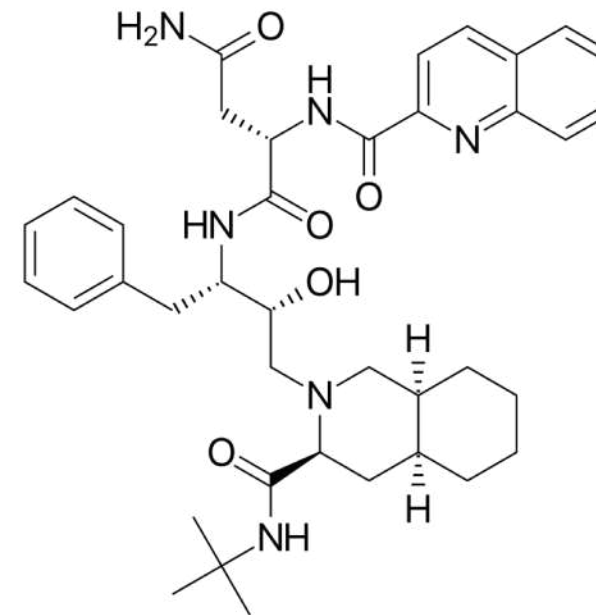
Αναστολείς ενζύμων κατά ιών



Ασικλοβίρη



Ζιδοβουδίνη



Σακουιναβίρη

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος

Drug	Target enzyme	Field of therapy	Relevant section
Aspirin	Cyclooxygenase	Anti-inflammatory	13.1.9
Captopril and enalapril	Angiotensin converting enzyme (ACE)	Antihypertension	Case study 2
Simvastatin	HMG-CoA reductase	Lowering cholesterol levels	Case study 1
Phenelzine	Monoamine oxidase	Antidepressant	23.12.5
Clorgiline, moclobemide	Monoamine oxidase-A	Antidepressant	Box 7.4, 23.12.5
Selegiline	Monoamine oxidase-B	Parkinson's disease	Box 7.4
Methotrexate, perimetrexed, pralatrexate	Dihydrofolate reductase	Anticancer	21.3.1
5-Fluorouracil, raltitrexid	Thymidylate synthase	Anticancer	21.3.2
Gefitinib, imatinib, etc.	Tyrosine kinases	Anticancer	21.6.2

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος

Drug	Target enzyme	Field of therapy	Relevant section
Sildenafil	Phosphodiesterase enzyme (PDE5)	Treatment of male erectile dysfunction	12.4.4.2
Allopurinol	Xanthine oxidase	Treatment of gout	
Hydroxycarbamide	Ribonucleotide reductase	Anticancer	21.3.3
Pentostatin	Adenosine deaminase	Antileukaemia	21.3.4
Cytarabine, gemcitabine, fludarabine	DNA polymerases	Anticancer	21.3.5
Omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole	Proton pump	Anti-ulcer	25.3
Physostigmine, donepezil, tacrine, organophosphates	Acetylcholinesterase	Myasthenia gravis, glaucoma, Alzheimer's disease	22.12–22.15

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος

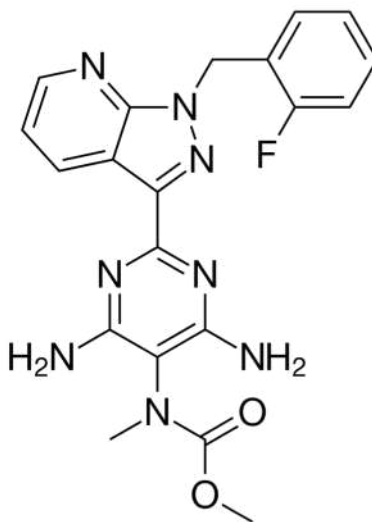
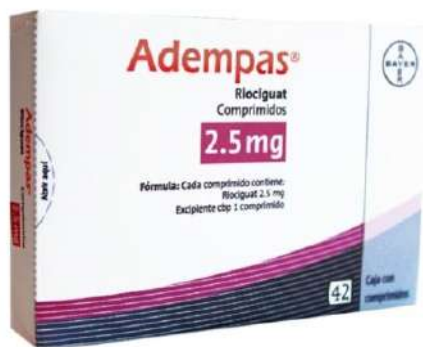
Drug	Target enzyme	Field of therapy	Relevant section
Various structures	Matrix metalloproteinase	Potential anticancer agents	21.7.1
Racecadotril	Enkephalinase	Treatment of diarrhoea	24.8.4
Zileutin	5-Lipoxygenase	Anti-asthmatic	
Bortezomib	Proteasome	Anticancer	21.7.2
Vorinostat	Histone deacetylase	Anticancer	21.7.3
Lonafarnib	Farnesyl transferase	Anticancer	21.6.1

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

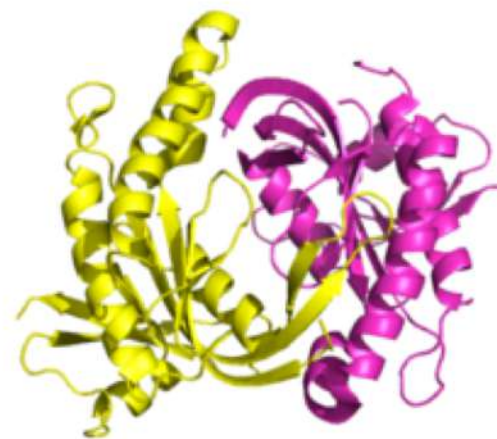
Ρυθμιστές ενζύμων

- Είναι μόρια που προσδένονται αλλοστερικά στο ένζυμο και ρυθμίζουν τη δράση του, κάνοντας το πιο ευαίσθητο σε χαμηλά επίπεδα του υποστρώματος
- Προσδένονται σε μια αδρανή διαμόρφωση του ενζύμου και επάγουν την υιοθέτηση της δραστικής διαμόρφωσης

Αγγειοδιασταλτικό



Ριοσιγουάτη



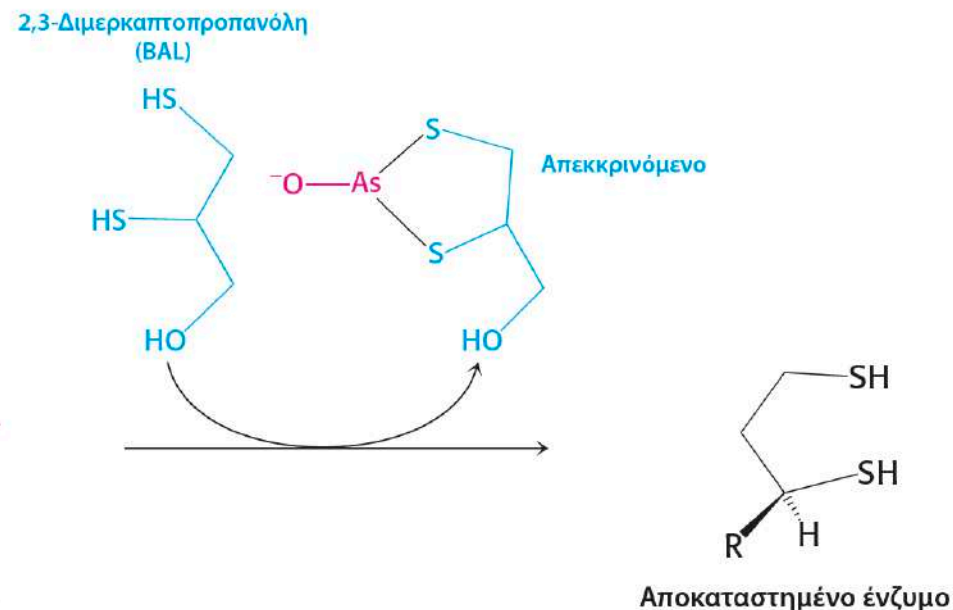
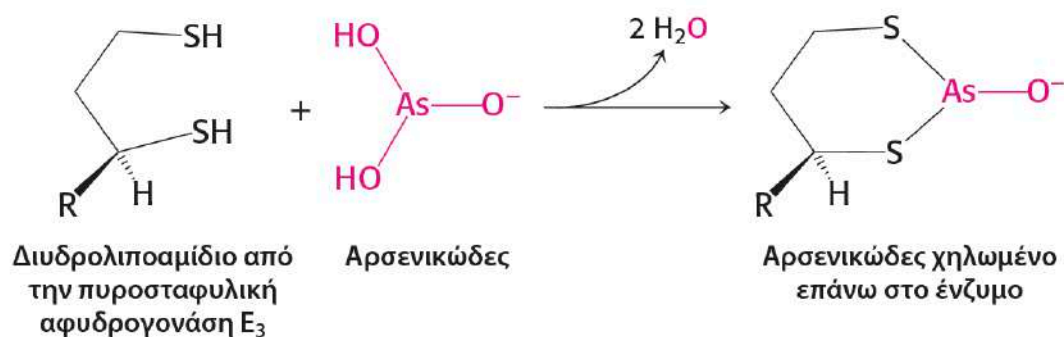
Διαλυτή ανυλική κυκλάση

7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

Η τοξικότητα πολλών δηλητηρίων, τοξινών και βαρέων μετάλλων προκύπτει από την δράση τους σε ένζυμα

Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της μπέρι-μπέρι εμφανίζονται αν ένας οργανισμός εκτεθεί σε υδράργυρο ή αρσενικώδες

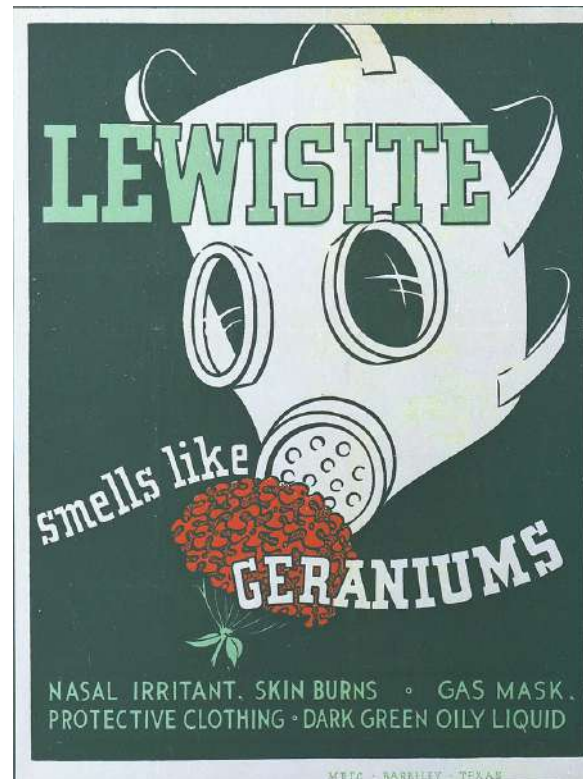
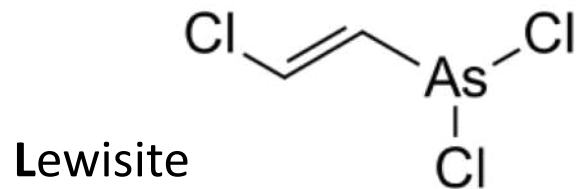
- Και οι δύο εννώσεις έχουν μεγάλη συγγένεια για γειτονικά σουλφυδρύλια



7.7 Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων

Η τοξικότητα πολλών δηλητηρίων, τοξινών και βαρέων μετάλλων προκύπτει από την δράση τους σε ένζυμα

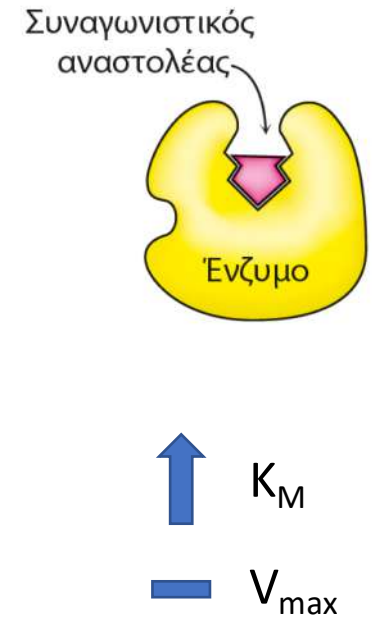
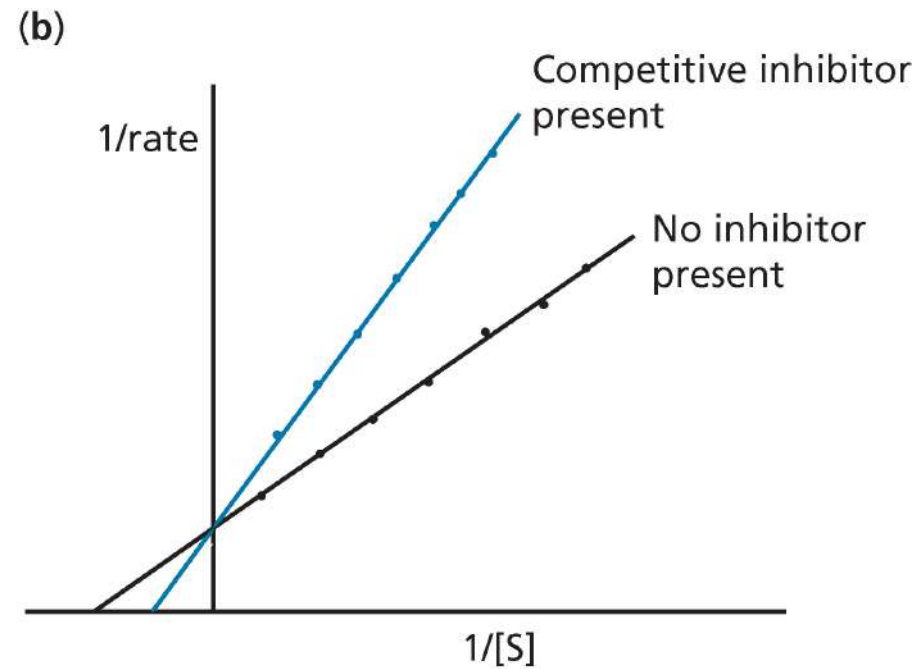
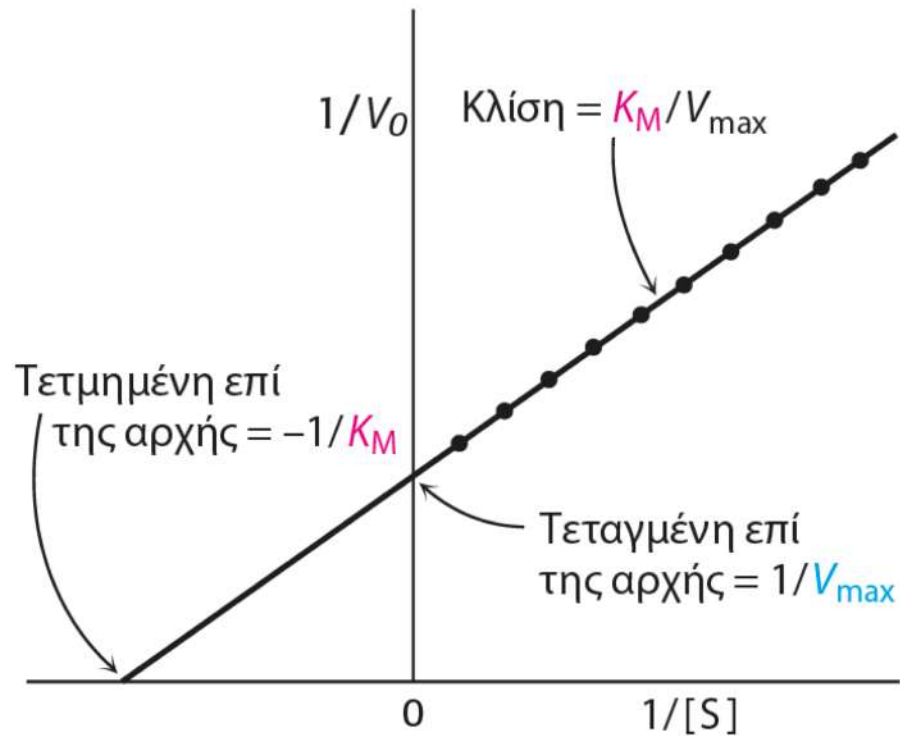
- Χημικό όπλο



British Anti-Lewisite

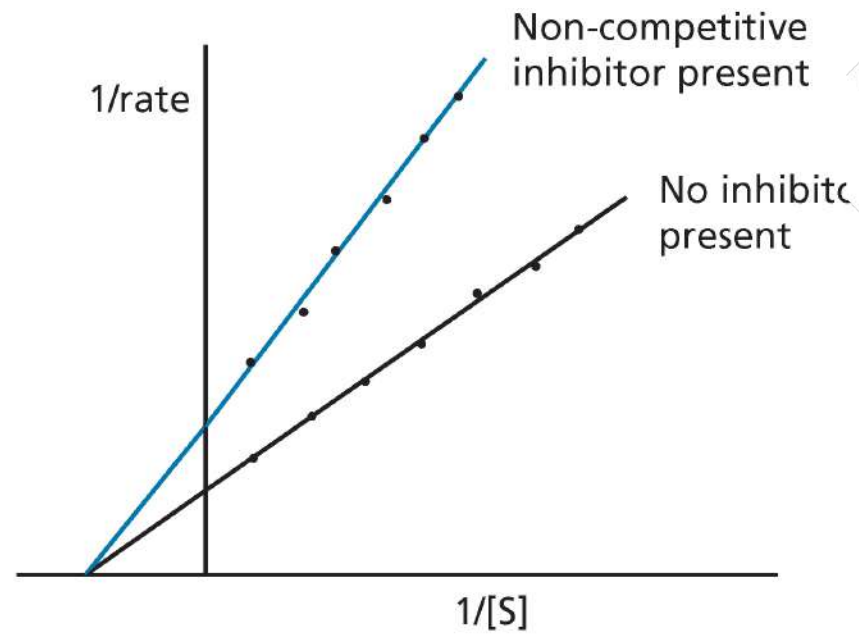
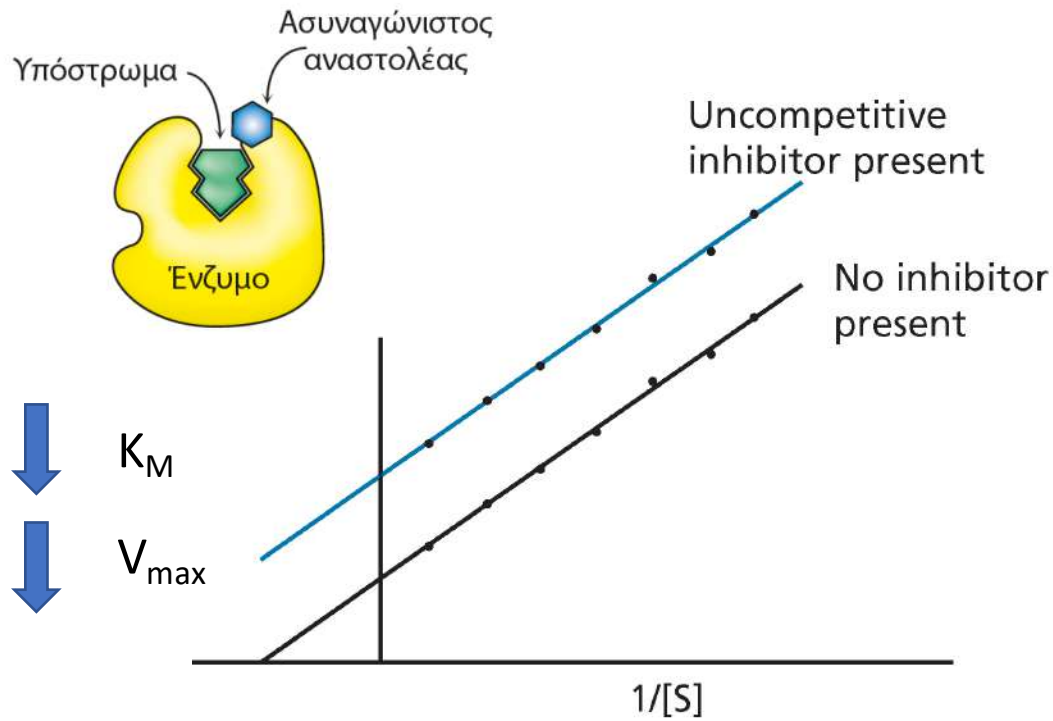
7.8 Κινητική των ενζύμων

Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk



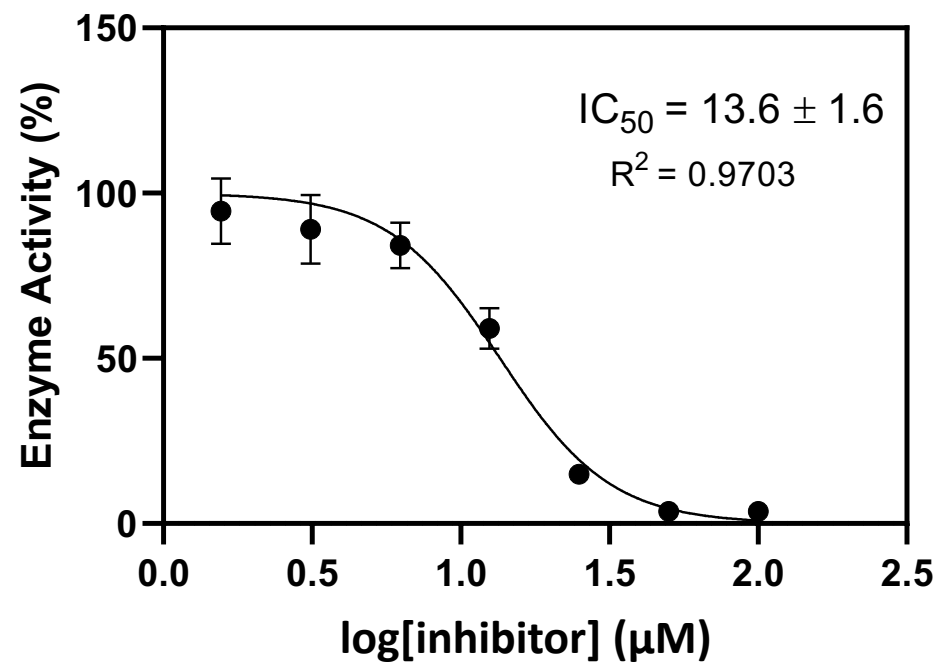
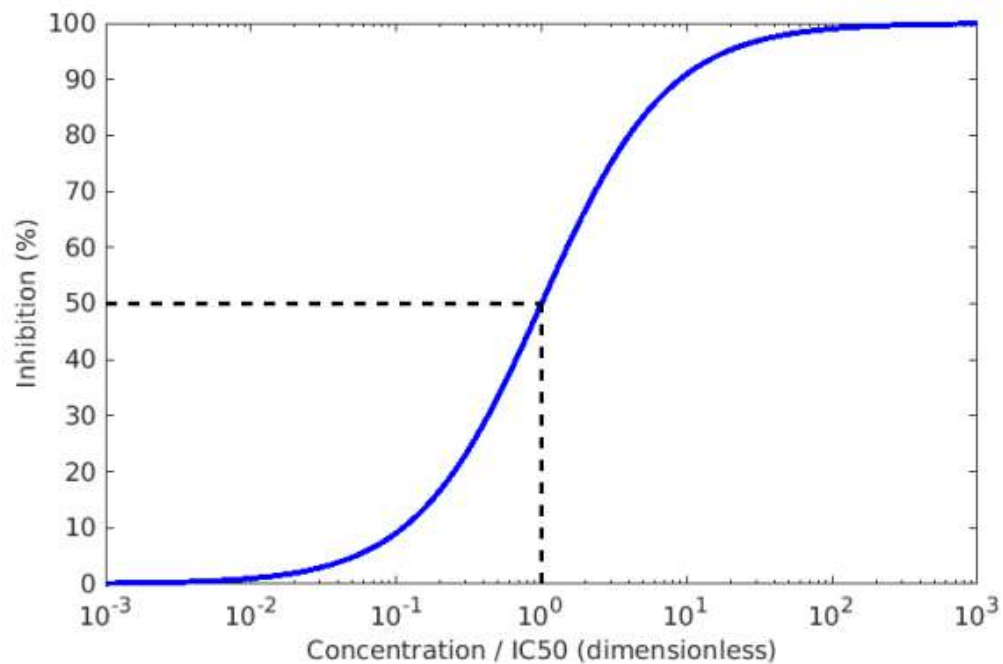
7.8 Κινητική των ενζύμων

Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk



7.8 Κινητική των ενζύμων

Σύγκριση των αναστολέων – IC_{50}



7.8 Κινητική των ενζύμων

Σύγκριση των αναστολέων – IC_{50} και K_i

- Εξαρτάται από την συγκέντρωση του ενζύμου
- Εξαρτάται από την συγκέντρωση του υποστρώματος

$$IC_{50} = K_i + [E_T]/2$$

Η εξίσωση του Cheng-Prusoff

$$K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$$

7.8 Κινητική των ενζύμων

Σύγκριση των αναστολέων – EC_{50}

