

## 1

# Φάρμακα και στόχοι φαρμάκων: μια επισκόπηση

## 1.1 Τι είναι φάρμακο;

Η φαρμακευτική χημεία περιλαμβάνει τον σχεδιασμό και τη σύνθεση ενός φαρμακευτικού παράγοντα, ο οποίος έχει μια επιθυμητή βιολογική επίδραση στο ανθρώπινο σώμα ή κάποιο άλλο ζωντανό σύστημα. Μια τέτοια ένωση ονομάζεται «φάρμακο». Να σημειωθεί ότι στην αγγλική γλώσσα η αντίστοιχη λέξη “drug” σημαίνει και «φάρμακο» και «ναρκωτικό». Παρότι φαίνεται ότι θα μπορούσε να υπάρξει ουσιαστικός διαχωρισμός μεταξύ φαρμάκων και ουσιών κατάχρησης, ισχύει κάτι τέτοιο; Μπορούμε να τραβήξουμε μια ξεκάθαρη γραμμή μεταξύ των «καλών» φαρμάκων όπως η πενικιλίνη και των «κακών» όπως η ηρωίνη; Εάν ναι, πώς ορίζουμε τι είναι καλό φάρμακο και τι κακό ναρκωτικό; Πού θα τοποθετούνταν μια ουσία όπως η κάνναβη σε έναν τέτοιο διαχωρισμό και πού η νικοτίνη ή το αλκοόλ;

Η απάντηση διαφέρει αναλόγως το ποιον θα ρωτήσουμε. Σύμφωνα με τον νόμο, η διαχωριστική γραμμή είναι ή άσπρο ή μαύρο, αλλά όσο αναφορά έναν έφηβο που του αρέσει η διασκέδαση ο νόμος είναι άθλιος. Όσο αναφορά εμάς, η ερώτηση είναι άτοπη, διότι το να προσπαθεί κάποιος να διαχωρίσει φάρμακα και ναρκωτικά ανάλογα το αν είναι ασφαλή ή επισφαλής και καλά ή κακά είναι μάταιο και ίσως και επικίνδυνο.

Πρώτα, ας εστιάσουμε στα καλά, δηλαδή τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική πράξη. Πόσο «καλά» είναι τα φάρμακα αυτά λοιπόν; Εάν ένα φάρμακο είναι πράγματι «καλό» θα έπρεπε να κάνει αυτό που υπόσχεται χωρίς να έχει τοξικές ή ανεπιθύμητες παρενέργειες και η λήψη του να είναι εύκολη. Πόσα όμως φάρμακα πληρούν αυτά τα κριτήρια;

Η σύντομη απάντηση είναι «κανένα», διότι δεν υπάρχει καμία φαρμακευτική ένωση διαθέσιμη σήμερα στην αγορά, η οποία να ικανοποιεί τα παραπάνω. Βέβαια, υπάρχουν ορισμένες ενώσεις που βρίσκονται κοντά στο ιδανικό. Η **πενικιλίνη** (penicillin) για παράδειγμα, είναι από τις ασφαλέστερες και πιο αποτελεσματικές αντιβιοτικές ουσίες που έχουν ανακαλυφθεί ποτέ. Ωστόσο, ακόμα και η πενικιλίνη έχει μειονεκτήματα, αφού δεν μπορεί να αντιμετωπίσει όλες τις γνωστές βακτηριακές λοιμώξεις και με την πάροδο των χρόνων όλο και περισσότερα βακτηριακά στελέχη γίνονται ανθεκτικά σε αυτήν. Επιπλέον, ορισμένα άτομα μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση που οφείλεται στην πενικιλίνη.

Επομένως, η πενικιλίνη είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο, υπάρχουν όμως ορισμένα φάρμακα που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα. Ένα τέτοιο παράδειγμα, είναι η **μορφίνη** (morphine), η οποία είναι ένα εξαιρετικό αναλγητικό, αλλά παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες, όπως ανοχή, αναπνευστική καταστολή, εθισμό και σε περίπτωση κατάχρησης μπορεί να προκαλέσει μέχρι και θάνατο. Επίσης είναι γνωστό ότι φάρμακα όπως τα **βαρβιτουρικά** (barbiturates) είναι επικίνδυνα. Στην επίθεση που έγινε στο Pearl Harbor στην Αμερική, δόθηκαν σε βαριά τραυματισμένους βαρβιτουρικά ως γενικά αναισθητικά πριν το χειρουργείο, ωστόσο η ελλιπής γνώση γύρω από τον μηχανισμό αποθήκευσής τους στο σώμα είχε ως αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να λάβουν θανατηφόρα υπερδοσολογία. Στην πραγματικότητα, θεωρείται ότι περισσότεροι τραυματίες πέθαναν από την υπερδοσολογία παρά από τα τραύματά τους. Συμπερασματικά λοιπόν, τα «καλά» φάρμακα δεν είναι τόσο τέλεια όσο πιστεύουν κάποιοι.

Τι συμβαίνει όμως με τα ναρκωτικά; Υπάρχει κάτι καλό που μπορεί να ειπωθεί για αυτά; Δεν υπάρχει άραγε τίποτα καλό που να μπορούμε να πούμε για το πολύ εθιστικό ναρκωτικό **ηρωίνη** (heroin);

Ας δούμε λοιπόν τα δεδομένα που έχουμε για την ηρωίνη, είναι ένα από τα καλύτερα γνωστά παυσίπονα. Στην πραγματικότητα, ονομάστηκε ηρωίνη στα τέλη του 19ου αιώνα διότι θεωρείτο πως θα ήταν το «ηρωικό» φάρμακο που θα μπορούσε να απαλλάσσει κάποιον από τον πόνο οριστικά. Η ηρωίνη κυκλοφόρησε στην αγορά το 1898, αλλά αποσύρθηκε από την ευρεία διανομή 5 χρόνια αργότερα, όταν οι εθιστικές της ιδιότητες έγιναν εμφανείς. Ωστόσο, η ηρωίνη χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα στην ιατρική (βέβαια υπό αυστηρό έλεγχο). Το φάρ-

μακο ονομάζεται **διαμορφίνη** (diamorphine) και αποτελεί φάρμακο επιλογής για ασθενείς που πεθαίνουν από καρκίνο. Η διαμορφίνη όχι μόνο μειώνει τον πόνο σε ανεκτά για τον ασθενή επίπεδα αλλά προκαλεί και ευφορία, η οποία βοηθά στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης που βιώνουν ασθενείς που βρίσκονται κοντά στο θάνατο. Άρα γε λοιπόν μπορούμε να θεωρούμε ένα τέτοιο φάρμακο τόσο κακό;

Θα πρέπει πλέον να είναι ξεκάθαρο ότι ο διαχωρισμός μεταξύ «καλών» και «κακών» φαρμάκων είναι ασαφής και άσχετος όσο αναφορά την συζήτησή μας για τη φαρμακευτική χημεία. Όλα τα φάρμακα έχουν καλά και κακά στοιχεία, ορισμένα έχουν περισσότερα καλά από κακά ή το ανάποδο, αλλά όπως και οι άνθρωποι όλα έχουν τα δικά τους ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Επομένως ποιον γενικό ορισμό μπορούμε να δώσουμε για τα φάρμακα;

Ένας ορισμός θα μπορούσε να είναι αυτός που κατατάσσει τα φάρμακα σε «ενώσεις που αλληλεπιδρούν με ένα βιολογικό σύστημα για να προκαλέσουν μια βιολογική απόκριση». Αυτός ο ορισμός καλύπτει όλα τα φάρμακα που έχουμε συζητήσει έως τώρα ενώ επεκτείνεται και σε άλλα. Υπάρχουν χημικά τα οποία λαμβάνουμε κάθε μέρα και έχουν κάποια βιολογική επίδραση. Ποιες είναι λοιπόν αυτές οι ουσίες;

Ένα τέτοιο χημικό περιέχεται σε μια κούπα τσάι, καφέ ή κακάο, καθώς όλα τα παραπάνω ροφήματα περιέχουν το διεγερτικό **καφεΐνη** (caffeine). Κάθε φορά που κάποιος πίνει καφέ, είναι σαν να κάνει χρήση ναρκωτικού, ή ακόμα πιο τραβηγμένα, κάθε φορά που λαχταρά μια κούπα καφέ είναι σαν να είναι εθισμένος σε ένα ναρκωτικό. Ακόμα και τα παιδιά δεν είναι «καθαρά», παίρνουν τη δόση τους από αναψυκτικά όπως η Cola και η Pepsi. Είτε μας αρέσει, είτε όχι η καφεΐνη είναι ένα ναρκωτικό που όταν το λάβεις βιώνεις αλλαγή στην διάθεση ή τα συναισθήματά σου.

Επίσης, το ίδιο συμβαίνει με όσους καπνίζουν. Το βιολογικό αποτέλεσμα είναι διαφορετικό, αφού σε αυτή την περίπτωση ο καπνιστής επιζητά μια χαλαρωτική επίδραση και η **νικοτίνη** (nicotine) που υπάρχει στον καπνό του τσιγάρου είναι αυτή που την προκαλεί. Η **αλκοόλη** (alcohol), το γνωστό σε όλους αλκοόλ, είναι ένα ακόμα παράδειγμα ψυχαγωγικής χρήσης ναρκωτικού και ως τέτοιο δημιουργεί στην κοινωνία περισσότερα προβλήματα από όλα τα άλλα ναρκωτικά μαζί. Αρκεί κάποιος να μελετήσει στατιστικά δεδομένα από τροχαία ατυχήματα για να το διαπιστώσει. Εάν το αλκοόλ ανακαλύπτονταν σήμερα, τότε πιθανότατα θα απαγορευόταν με τον ίδιο τρόπο που απαγορεύονται και άλλα ναρκωτικά όπως η **κοκαΐνη** (cocaine). Από επιστημονικής πλευράς, το αλκοόλ θεωρείται το ναρκωτικό που προκαλεί την λιγότερη ικανοποίηση. Όπως πολλοί θα καταθέσουν, είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί η σωστή δόση που απαιτείται για το ευεργετικό αποτέλεσμα της «ευτυχίας» χωρίς να παρασυρθεί κάποιος σε υψηλότερα επίπεδα δόσης που παράγουν ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως το να παραπατάει στο δρόμο. Η αλκοόλη είναι επίσης απρόβλεπτη όσο αναφορά τις βιολογικές της επιδράσεις, αφού μπορεί να προκαλέσει είτε χαρά, είτε θλίψη ανάλογα με την ψυχολογική κατάσταση του χρήστη. Σε μια πιο σοβαρή προσέγγιση, ο **εθισμός** και η **ανοχή** ορισμένων ατόμων έχει οδηγήσει σε καταστροφή της ζωής όχι μόνο των ιδίων αλλά και των οικογενειών τους.

Ο ορισμός μας για τα φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για λιγότερο προφανείς ενώσεις, όπως για παράδειγμα τα δηλητήρια και οι τοξίνες. Αυτές οι ενώσεις αλληλεπιδρούν επίσης με ένα βιολογικό σύστημα και παράγουν βιολογική απόκριση (ίσως λίγο ακραία), αλλά δεν παύει να είναι μια βιολογική απόκριση. Η ιδέα ότι τα δηλητήρια λειτουργούν ως φάρμακα μπορεί να μην φαντάζει τόσο παράλογη εάν σκεφτούμε την πενικιλίνη. Δεν έχουμε κανένα πρόβλημα να φανταστούμε την πενικιλίνη ως φάρμακο, όμως εάν παρατηρήσουμε τον τρόπο δράσης της τότε θα συνειδητοποιήσουμε πως δρα σαν ένα δηλητήριο. Αλληλεπιδρά με τα βακτήρια (βιολογικό σύστημα) και τα σκοτώνει (βιολογική απόκριση). Ευτυχώς για εμάς, η πενικιλίνη δεν έχει την ίδια επίδραση και στα ανθρώπινα κύτταρα.

Ακόμη και τα φάρμακα που δε δρουν ως δηλητήρια μπορούν δυνητικά να είναι δηλητηριώδη, συνήθως όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις. Κάτι τέτοιο το είδαμε παραπάνω με την μορφίνη, η οποία σε χαμηλές δόσεις δρα ως αναλγητικό, αλλά σε υψηλές δόσεις δρα καταστέλλοντας την αναπνοή. Επομένως, είναι σημαντικό να διαχειριζόμαστε όλα τα φάρμακα ως δυνητικά δηλητήρια και να τα χρησιμοποιούμε με προσοχή.

Υπάρχει ένας όρος που χρησιμοποιείται στη φαρμακευτική χημεία γνωστός ως **θεραπευτικός δείκτης** (therapeutic index), αυτός δείχνει πόσο ασφαλές είναι ένα συγκεκριμένο φάρμακο. Ο θεραπευτικός δείκτης αποτελεί μέτρο των θετικών επιδράσεων του φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις, έναντι των αρνητικών επιδράσεών του σε υψηλές δόσεις. Πιο συγκεκριμένα, ο θεραπευτικός δείκτης συγκρίνει τα επίπεδα της δόσης που απαιτούνται για να προκληθούν τοξικές επιδράσεις στο 50% των ασθενών, με τα επίπεδα της δόσης που απαιτούνται για να προκληθούν οι μέγιστες θεραπευτικές επιδράσεις στο 50% των ασθενών. Ένας υψηλός θεραπευτικός δείκτης σημαίνει ότι υπάρχει μεγάλο περιθώριο ασφαλείας μεταξύ ευεργετικών και τοξικών δόσεων. Οι τιμές για την κάνναβη και το αλκοόλ είναι 1000 και 10 αντιστοίχως, κάτι που υπονοεί πως πιθανώς η κάνναβη είναι πιο ασφαλής και προβλέψιμη σε σχέση με το αλκοόλ. Πράγματι, ένα παρασκεύασμα κάνναβης (**nabiximols**) έχει πλέον εγκριθεί και χορη-

γείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ωστόσο αυτό δεν κάνει την κάνναβη αυτομάτως ασφαλή. Για παράδειγμα, ο ευνοϊκός θεραπευτικός δείκτης της κάνναβης δεν υποδεικνύει την πιθανή τοξικότητα που μπορεί να έχει η μακροχρόνια χρήση της. Πιο συγκεκριμένα, οι διάφορες παρενέργειες της κάνναβης περιλαμβάνουν κρίσεις πανικού, παρανοϊκές παραισθήσεις και αυταπάτες. Είναι προφανές ότι η ασφάλεια των φαρμάκων είναι ένα σύνθετο ζήτημα και η κοινωνική ευαισθητοποίηση δεν υποβοηθάται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης.

Εάν τα χρήσιμα φάρμακα μπορεί να είναι δηλητηριώδη σε υψηλές δόσεις ή ύστερα από χρόνια χρήση, ισχύει και το αντίθετο; Μπορεί άραγε, ένα δηλητήριο να είναι λειτουργεί ως φάρμακο σε μικρές δόσεις; Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό ισχύει.

Το **αρσενικό** (arsenic) είναι ένα δηλητήριο, αλλά ενώσεις που προέρχονται από αυτό χρησιμοποιούνται κατά των πρωτόζωων και ως αντικαρκινικές ουσίες. Το **κουράριο** (curare) είναι ένα θανατηφόρο δηλητήριο που χρησιμοποιούνταν από τους γηγενείς της Νοτίου Αμερικής για να εμποτίζουν τα βέλη τους, έτσι ώστε η παραμικρή πληγή από βέλος να είναι θανατηφόρα, παρόλα αυτά ενώσεις με βάση την δομή της **τουβοκουραρίνης** (tubocurarine), που είναι η δραστική ουσία του κουραρίου, χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα σε χειρουργικές επεμβάσεις με στόχο την χαλάρωση των μυών. Επομένως, υπό τον σωστό έλεγχο και στην κατάλληλη δόση μπορεί ένα δηλητήριο να έχει σημαντικό ρόλο στην ιατρική. Εναλλακτικά, τα θανατηφόρα δηλητήρια μπορούν να αποτελέσουν σημείο έναρξης για την ανάπτυξη χρήσιμων φαρμάκων. Για παράδειγμα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), είναι σημαντικά καρδιαγγειακά φάρμακα που αναπτύχθηκαν εν μέρει, από την δομή ενός δηλητηρίου φιδιού.

Εφόσον ο ορισμός μας περιλαμβάνει οποιαδήποτε χημική ένωση που αλληλεπιδρά με ένα βιολογικό σύστημα, μπορούμε να συμπεριλάβουμε στα φάρμακα και όλα τα φυτοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γεωργία. Τα φυτοφάρμακα αλληλεπιδρούν με τα βιολογικά συστήματα των βλαβερών βακτηρίων, μυκήτων και εντόμων προκαλώντας τοξικές επιδράσεις που προστατεύουν τα φυτά.

Ακόμα και η τροφή μπορεί να δρα ως φάρμακο, τα ανθυγιεινά φαγητά τύπου «fast foods» και τα αναψυκτικά έχουν κατηγορηθεί για την πρόκληση υπερκινητικότητας σε παιδιά. Θεωρείται, ότι αυτές οι τροφές έχουν υψηλά ποσοστά από συγκεκριμένα αμινοξέα, τα οποία μπορούν να μετατραπούν στο σώμα σε νευροδιαβιβαστές, δηλαδή χημικές ενώσεις που μεταφέρουν μηνύματα μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Μάλιστα όταν είναι σε περίσσεια αυτοί οι χημικοί αγγελιαφόροι υπερδιεγείρουν το νευρικό σύστημα και μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και σε διαταραχή συμπεριφοράς που παρατηρείται σε πιο ευπαθή άτομα. Επίσης, υπάρχουν καταγεγραμμένες και αλλεργίες που οφείλονται σε πρόσθετα και συντηρητικά τροφίμων.

Μερικές τροφές περιέχουν μέχρι και τοξικά χημικά. Το μπρόκολο, το λάχανο και το κουνουπίδι περιέχουν όλα υψηλά επίπεδα από ένα χημικό που μπορεί να προκαλέσει αναπαραγωγικές ανωμαλίες σε αρουραίους. Τα φιστίκια και ο αραβόσιτος μερικές φορές περιέχουν μυκητιακές τοξίνες, οι οποίες θεωρούνται υπεύθυνες για μια από τις βιβλικές πανούκλες. Ο βασιλικός περιέχει πάνω από 50 ενώσεις που είναι δυνητικά καρκινογόνες, ενώ και άλλα βότανα περιέχουν μερικά από τα πιο ισχυρά καρκινογόνα που είναι γνωστά. Καρκινογόνες ενώσεις έχουν ταυτοποιηθεί επίσης σε τροφές όπως τα ραπανάκια, η καφέ μουστάρδα, τα βερίκοκα, τα κεράσια και τα δαμάσκηνα. Τέτοια δυσάρεστα νέα μπορεί να σας κόψουν την όρεξη, αλλά χαλαρώστε, γιατί αυτά τα χημικά είναι παρόντα σε τόσο μικρές ποσότητες που ο κίνδυνος είναι ασήμαντος. Εκεί βρισκόταν κρυμμένη η μεγάλη αλήθεια που έγινε γνωστή από το 15ο αιώνα κιόλας όπου δηλώθηκε ότι: «Οτιδήποτε είναι δηλητήριο, τίποτα δεν είναι δηλητήριο. Είναι η δόση που κάνει κάτι δηλητήριο».

Σχεδόν οτιδήποτε είναι τοξικό όταν λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις. Μπορείτε και οι ίδιοι να αρρωστήσετε σοβαρά παίρνοντας 100 χάπια ασπιρίνης ή πίνοντας ένα μπουκάλι ουίσκι ή τρώγοντας 9 kg σπανάκι. Η επιλογή είναι δική σας!

Συμπερασματικά, τα φάρμακα μπορούν να θεωρηθούν ως πιθανά δηλητήρια. Μια σημαντική αρχή είναι αυτή της **εκλεκτικής τοξικότητας** (selective toxicity). Πολλά φάρμακα είναι αποτελεσματικά διότι είναι τοξικά για τα «προβληματικά κύτταρα» αλλά όχι για τα υπόλοιπα φυσιολογικά κύτταρα. Για παράδειγμα, αντιβακτηριακά, αντιμυκητιακά και αντιπρωτοζωικά φάρμακα είναι χρήσιμα στην ιατρική γιατί παρουσιάζουν εκλεκτική τοξικότητα για τα μικροβιακά κύτταρα έναντι των κυττάρων των θηλαστικών. Κλινικά αποτελεσματικοί αντικαρκινικοί παράγοντες παρουσιάζουν εκλεκτική τοξικότητα για τα καρκινικά κύτταρα έναντι των φυσιολογικών. Παρομοίως, αποτελεσματικοί αντι-ιικοί παράγοντες είναι τοξικοί για τους ιούς έναντι στα φυσιολογικά κύτταρα.

Έχοντας συζητήσει το τι είναι φάρμακα, θα μπορούσαμε τώρα να εστιάσουμε στο γιατί, πού και πώς δρουν.



## ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Τα φάρμακα είναι ενώσεις που αλληλεπιδρούν με ένα βιολογικό σύστημα για να προκαλέσουν μια βιολογική απόκριση.
- Κανένα φάρμακο δεν είναι απόλυτα ασφαλές. Τα φάρμακα διαφέρουν ως προς τις πιθανές τους παρενέργειες.
- Τα επίπεδα της δόσης μιας ένωσης καθορίζουν αν θα δρα ως φάρμακο ή δηλητήριο.
- Ο θεραπευτικός δείκτης είναι ένα μέτρο των θετικών επιδράσεων του φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις, έναντι των αρνητικών επιδράσεων του σε υψηλές δόσεις. Ένας υψηλός θεραπευτικός δείκτης υποδεικνύει ένα μεγάλο περιθώριο ασφαλείας μεταξύ ευεργετικών και τοξικών δόσεων.
- Η αρχή της εκλεκτικής τοξικότητας σημαίνει ότι χρήσιμα φάρμακα παρουσιάζουν τοξικότητα έναντι ξένων ή μη φυσιολογικών κυττάρων αλλά όχι έναντι των φυσιολογικών κυττάρων του ξενιστή.

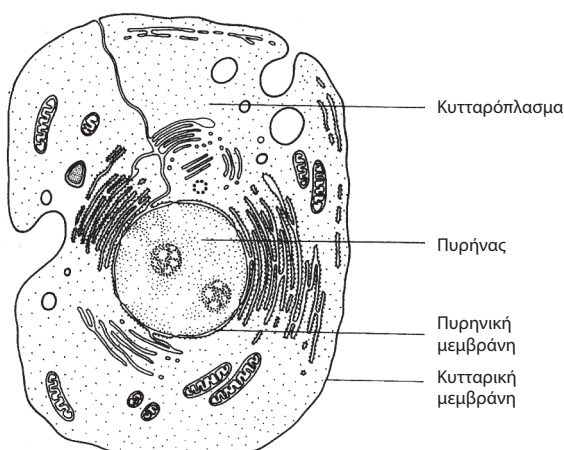
## 1.2 Στόχοι φαρμάκων

Πώς γίνεται χημικές ενώσεις, κάποιες από τις οποίες έχουν πολύ απλές δομές, να έχουν τόσο σημαντικές επιδράσεις σε μια τόσο σύνθετη και μεγάλη δομή όπως το ανθρώπινο σώμα; Η απάντηση έγκειται στον τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος. Εάν μπορούσαμε να δούμε μέσα στο σώμα σε μοριακό επίπεδο, θα βλέπαμε μια υπέροχη σειρά χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα και διατηρούν το σώμα υγιές και λειτουργικό.

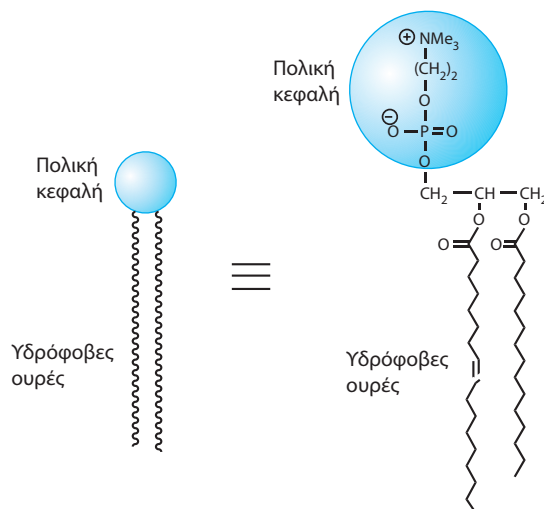
Τα φάρμακα μπορεί να είναι απλώς χημικές ενώσεις, αλλά εισέρχονται σε έναν κόσμο χημικών αντιδράσεων με τις οποίες αλληλεπιδρούν. Επομένως, δεν θα πρέπει να μας παραξενεύει το γεγονός ότι μπορούν να έχουν τέτοιες επιδράσεις. Το εντυπωσιακό ίσως είναι το γεγονός ότι μπορούν να έχουν συγκεκριμένες επιδράσεις, αυτό είναι κυρίως αποτέλεσμα του *που* δρουν στο σώμα, δηλαδή ποιοι είναι οι στόχοι των φαρμάκων.

### 1.2.1 Κυτταρική δομή

Εφόσον η ζωή αποτελείται από κύτταρα, τότε είναι σχετικά προφανές ότι τα φάρμακα πρέπει να δρουν στα κύτταρα. Η δομή ενός τυπικού κυττάρου θηλαστικών φαίνεται στην Εικ. 1.1. Όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος περιέχουν ένα οριακό τοίχωμα που ονομάζεται **κυτταρική μεμβράνη** (cell membrane), η οποία περικλείει το περιεχόμενο του κυττάρου - το **κυτταρόπλασμα** (cytoplasm). Όταν η κυτταρική μεμβράνη παρατηρείται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, φαίνεται ότι αποτελείται από δύο ξεχωριστές στοιβάδες, καθεμία από τις οποίες δημιουργείται από μια οργανωμένη σειρά φωσφογλυκεριδίων, όπως η **φωσφατιδυλοχολίνη**, γνωστή και ως **λεκιθίνη** (phosphatidylcholine, lecithin) (Εικ. 1.2). Η εξωτερική στοιβάδα της μεμβράνης αποτελείται από φωσφατιδυλοχολίνη, ενώ το εσωτερικό από φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλοϊνositόλη. Κάθε μόριο φωσφογλυκεριδίου αποτελείται από μια μικρή πολική κεφαλή και δύο μακριές υδρόφοβες αλυσίδες ουρές.

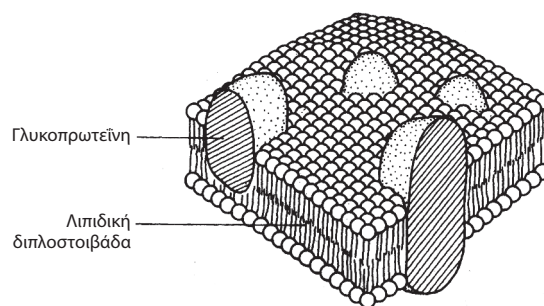


**ΕΙΚΟΝΑ 1.1** Ένα τυπικό κύτταρο θηλαστικού. Ελήφθη από J. Mann, *Murder, magic, and medicine*, Oxford University Press (1992), με άδεια.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.2** Δομή φωσφογλυκεριδίου.

Στις κυτταρικές μεμβράνες, οι δύο στοιβάδες των φωσfolιπιδίων είναι διευθετημένες έτσι ώστε οι υδρόφοβες ουρές να δείχνουν η μια προς την άλλη και να σχηματίζουν ένα υδρόφοβο κέντρο λιπαρών οξέων, ενώ οι ιοντικές ομάδες στις κεφαλές βρίσκονται προς τις εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες των κυτταρικών μεμβρανών (Εικ. 1.3). Αυτή η δομή είναι σταθερή γιατί οι ιοντικές-υδρόφιλες ομάδες στις κεφαλές αλληλεπιδρούν με το υδατικό περιβάλλον εντός και εκτός του κυττάρου, ενώ οι υδρόφοβες ουρές μεγιστοποιούν τις υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους και διατηρούνται μακριά από τα υδατικά περιβάλλοντα. Το συνολικό αποτέλεσμα αυτής της δομής είναι η κατασκευή ενός λιπιδικού φράγματος μεταξύ του εσωτερικού του κυττάρου και του περιβάλλοντός του.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.3** Κυτταρική μεμβράνη. Ελήφθη από J. Mann, *Murder, magic, and medicine*, Oxford University Press (1992), με άδεια.

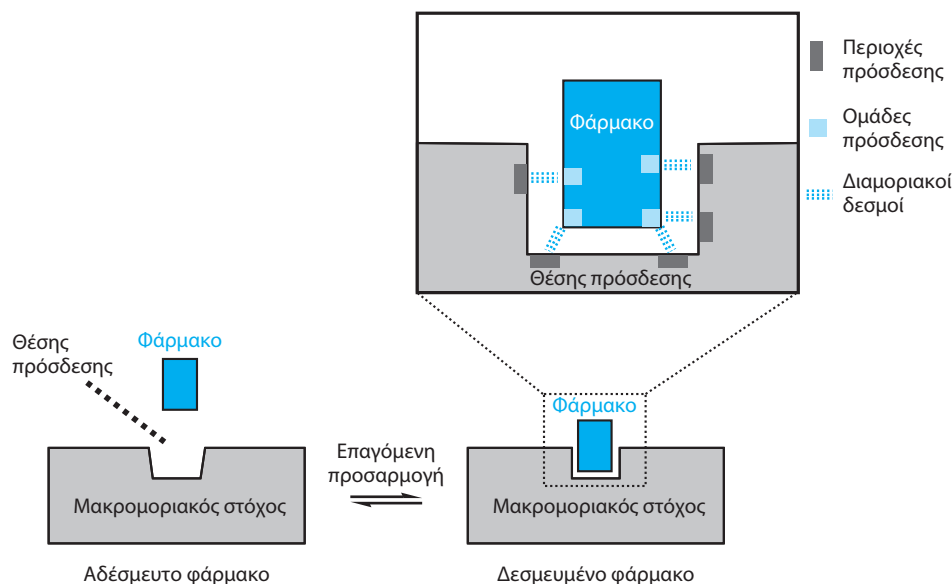
Η κυτταρική μεμβράνη δεν αποτελείται αποκλειστικά από φωσfolιπίδια καθώς σε αυτήν εντοπίζεται και μια πληθώρα πρωτεϊνών (Εικ. 1.3). Μερικές πρωτεΐνες βρίσκονται δεσμευμένες στην εσωτερική ή την εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, ενώ άλλες ενσωματώνονται στη μεμβράνη με τέτοιο τρόπο ώστε ένα μέρος τους να βρίσκεται εκτεθειμένο έξω από την μια ή και τις δύο επιφάνειές της. Η έκταση κατά την οποία οι πρωτεΐνες περικλείονται εντός των μεμβρανών, εξαρτάται από τον χαρακτήρα των αμινοξέων που είναι παρόντα. Τα τμήματα των πρωτεϊνών που περικλείονται εντός των μεμβρανών έχουν υψηλό αριθμό υδρόφοβων αμινοξέων, ενώ τα τμήματα των πρωτεϊνών που εξέρχονται από την επιφάνεια των μεμβρανών έχουν υψηλό ποσοστό υδρόφιλων αμινοξέων. Επίσης, πολλές επιφανειακές πρωτεΐνες διαθέτουν κοντές αλυσίδες υδατανθράκων προσδεμένες πάνω τους και γι' αυτό ονομάζονται **γλυκοπρωτεΐνες** (glycoproteins). Αυτά τα υδατανθρακικά τμήματα είναι σημαντικά για την αναγνώριση ενός κυττάρου από ένα άλλο (ενότητα 10.7).

Μέσα στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν διάφορες δομές, μια από αυτές είναι και ο **πυρήνας** (nucleus), ο οποίος λειτουργεί ως «κέντρο ελέγχου» του κυττάρου. Ο πυρήνας περιέχει τη γενετική πληροφορία – το DNA, που λειτουργεί ως βάση για τη σύνθεση όλων των πρωτεϊνών του κυττάρου. Υπάρχουν πολλές ακόμα δομές μέσα στο κύτταρο, όπως τα μιτοχόνδρια, η συσκευή Golgi και το ενδοπλασματικό δίκτυο, αλλά δεν αποτελεί στόχο αυτού του βιβλίου η μελέτη της δομής και λειτουργίας αυτών των οργανιδίων. Αυτό που αρκεί να πούμε, είναι ότι διαφορετικά φάρμακα δρουν σε μοριακούς στόχους σε διαφορετικές περιοχές μέσα στο κύτταρο.

### 1.2.2 Στόχοι φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο

Μπορούμε τώρα να προχωρήσουμε σε μοριακό επίπεδο, επειδή μόνο εκεί μπορούμε πραγματικά να εκτιμήσουμε το πώς λειτουργούν τα φάρμακα. Οι κύριοι μοριακοί στόχοι των φαρμάκων είναι πρωτεΐνες (ένζυμα, υποδοχείς και πρωτεΐνες μεταφορείς) και νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA). Οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα είναι μεγάλα μόρια (**μακρομόρια**) με μοριακά βάρη που υπολογίζονται στην τάξη των μερικών χιλιάδων μονάδων ατομικής μάζας. Επομένως, τα μόρια αυτά είναι αρκετά μεγαλύτερα από ένα τυπικό φάρμακο, το οποίο έχει μοριακό βάρος της τάξης των μερικών εκατοντάδων μονάδων ατομικής μάζας.

Η αλληλεπίδραση ενός φαρμάκου με ένα μακρομόριο στόχο περιλαμβάνει μια διαδικασία γνωστή ως πρόσδεση. Συνήθως, υπάρχει μια συγκεκριμένη περιοχή του μακρομορίου στην οποία η πρόσδεση λαμβάνει χώρα, αυτή η περιοχή ονομάζεται **θέση πρόσδεσης** (binding site) (Εικ. 1.4). Τυπικά, η θέση αυτή έχει σχήμα κοιλότητας ή εσοχής λαμβάνει στην επιφάνεια του μακρομορίου, επιτρέποντας έτσι στο φάρμακο να «βυθιστεί» εντός του μακρομορίου. Μερικά φάρμακα αντιδρούν με τη θέση πρόσδεσης και προσδένονται μόνιμα σε αυτήν μέσω ομοιοπολικού δεσμού ισχύος μεταξύ 200 και 400 kJ mol<sup>-1</sup>. Ωστόσο, τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν μέσω ασθενέστερων αλληλεπιδράσεων που είναι γνωστές ως **διαμοριακοί δεσμοί** (intermolecular bonds). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβάνουν ηλεκτροστατικούς ή ιοντικούς δεσμούς, δεσμούς υδρογόνου, αλληλεπιδράσεις van der Waals, αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις. (Επίσης, είναι πιθανό αυτές οι αλληλεπιδράσεις να λαμβάνουν χώρα και εντός του μορίου, σε αυτή την περίπτωση ονομάζονται **ενδομοριακοί δεσμοί** (intramolecular bonds)· δείτε για παράδειγμα την δομή των πρωτεϊνών, ενότητες 2.2 και 2.3). Κανένας από αυτούς τους δεσμούς δεν είναι τόσο ισχυρός όσο οι ομοιοπολικοί δεσμοί που δημιουργούν τον σκελετό ενός μορίου και άρα μπορούν να σχηματίζονται και να σπάνε. Αυτό σημαίνει ότι επιτυγχάνεται μια ισορροπία



**ΕΙΚΟΝΑ 1.4** Η ισορροπία μεταξύ της δέσμευσης και της αποδέσμευσης ενός φαρμάκου στο στόχο.

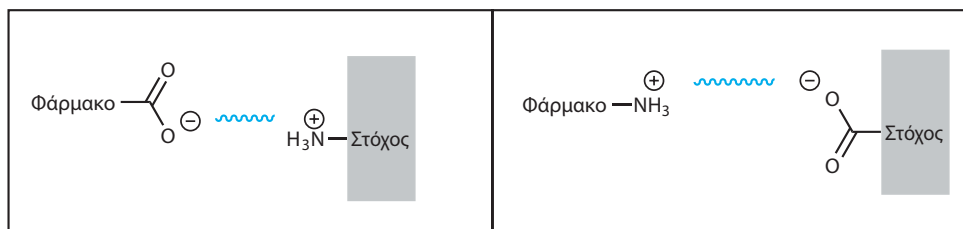
μεταξύ του φαρμάκου που είναι δεσμευμένο και αδέσμευτο στο στόχο του. Οι αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές, για να διατηρούν το φάρμακο για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να δρα στο στόχο του, αλλά αρκετά ασθενείς ώστε να του επιτρέπουν να απομακρυνθεί, αφού εκπληρώσει τον σκοπό του. Η χρονική διάρκεια για την οποία το φάρμακο παραμένει στο στόχο του θα καθοριστεί από τον αριθμό των διαμοριακών δεσμών που το συγκρατούν εκεί. Φάρμακα τα οποία έχουν μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων είναι πιθανό να παραμένουν προσδεδεμένα στο στόχο τους για περισσότερο χρόνο από αυτά που έχουν λιγότερες. Η σχετική ισχύς των διαφόρων ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει το χρόνο δέσμευσης στο στόχο. Οι χαρακτηριστικές ομάδες που υπάρχουν στο φάρμακο μπορεί να είναι σημαντικές για τον σχηματισμό διαμοριακών δεσμών μεταξύ του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης, και τότε ονομάζονται **ομάδες πρόσδεσης** (binding groups). Ωστόσο, ο ανθρακικός σκελετός του φαρμάκου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση του φαρμάκου στον στόχο του μέσω αλληλεπιδράσεων van der Waals αλληλεπιδράσεων. Όσον αφορά στη θέση πρόσδεσης του στόχου φέρει και αυτή χαρακτηριστικές ομάδες και ανθρακικούς σκελετούς που μπορούν να σχηματίσουν διαμοριακούς δεσμούς με το φάρμακο. Οι συγκεκριμένες περιοχές στις οποίες αυτό λαμβάνει χώρα ονομάζονται **περιοχές πρόσδεσης** (binding regions). Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το στόχο τους δημιουργώντας μια φαρμακολογική επίδραση, ονομάζεται **φαρμακοδυναμική** (pharmacodynamics). Ας εστιάσουμε λοιπόν τώρα σε όλες τις δυνατές μορφές διαμοριακών αλληλεπιδράσεων.

### 1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

Υπάρχουν αρκετές μορφές διαμοριακών αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης, οι οποίες διαφέρουν ως προς την ισχύ των δεσμών τους. Ο αριθμός και η μορφή των αλληλεπιδράσεων αυτών εξαρτάται από το φάρμακο και τις χαρακτηριστικές ομάδες που υπάρχουν (ενότητα 13.1 και Παράρτημα 7). Επομένως, κάθε φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιεί μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες μορφές αλληλεπιδράσεων αλλά όχι όλες τους απαραίτητα.

#### 1.3.1 Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί

Ο ιοντικός ή ηλεκτροστατικός δεσμός είναι ο ισχυρότερος από όλους τους διαμοριακούς δεσμούς ( $20-40 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) και δημιουργείται μεταξύ ομάδων με αντίθετα φορτία, όπως ένα καρβοξυλικό ιόν και ένα ιόν αμμωνίου (Εικ. 1.5). Η ισχύς των ιοντικών αλληλεπιδράσεων είναι αντιστρόφως ανάλογη με την απόσταση μεταξύ των δύο φορτισμένων ατόμων, ενώ εξαρτάται και από το περιβάλλον, αφού είναι ισχυρότερη σε υδρόφοβα παρά σε πολικά περι-



**ΕΙΚΟΝΑ 1.5** Ηλεκτροστατικές (ιοντικές) αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης.

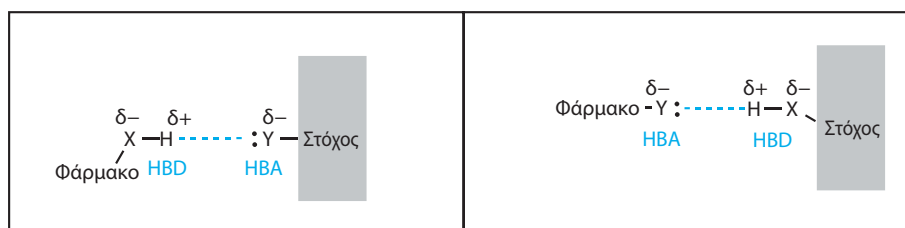
βάλλοντα. Συνήθως, οι θέσεις πρόσδεσης πάνω στα μακρομόρια είναι πιο υδρόφοβες σε σχέση με την υπόλοιπη επιφάνειά τους και αυτό ενισχύει την ιοντική αλληλεπίδραση. Η μείωση της ισχύος του ιοντικού δεσμού ως προς την απόσταση είναι μικρότερη από εκείνη άλλων διαμοριακών αλληλεπιδράσεων και άρα, εάν μια ιοντική αλληλεπίδραση είναι εφικτή, τότε είναι πιθανό να είναι η πιο σημαντική αρχική αλληλεπίδραση που πραγματοποιείται καθώς το φάρμακο εισέρχεται στη θέση πρόσδεσης.

### 1.3.2 Δεσμοί υδρογόνου

Ο δεσμός υδρογόνου μπορεί να διαφέρει σημαντικά ως προς την ισχύ του και συνήθως λαμβάνει χώρα μεταξύ ενός ηλεκτρονιακά πλούσιου ετεροατόμου και ενός υδρογόνου φτωχού σε ηλεκτρόνια (Εικ. 1.6). Το ετεροάτομο που είναι πλούσιο σε ηλεκτρόνια θα πρέπει να έχει ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων και είναι συνήθως ένα άτομο οξυγόνου ή άζωτου.

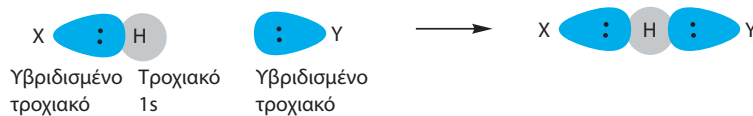
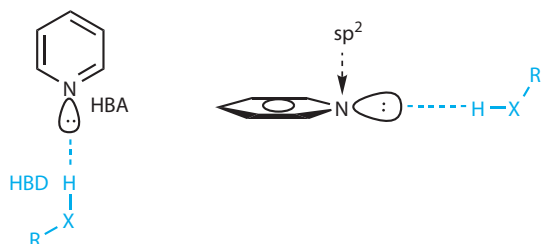
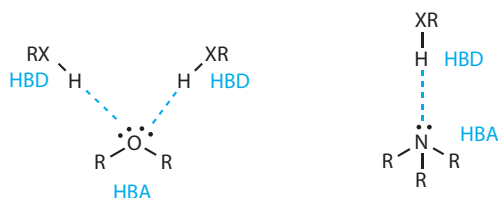
Το φτωχό σε ηλεκτρόνια υδρογόνο, συνδέεται συνήθως ομοιοπολικά με ένα ηλεκτροαρνητικό άτομο όπως το οξυγόνο ή το άζωτο. Αφού το ηλεκτροαρνητικό άτομο (X) ελκύει ισχυρότερα τα ηλεκτρόνια, η ηλεκτρονιακή κατανομή του ομοιοπολικού δεσμού (X-H) είναι μετατοπισμένη περισσότερο προς το ηλεκτροαρνητικό άτομο και άρα το υδρογόνο αποκτά ένα ασθενές θετικό φορτίο. Ένα τέτοιο άτομο υδρογόνου μπορεί να δράσει ως **δότης δεσμού υδρογόνου** (H-δότης). Το πλούσιο σε ηλεκτρόνια ετεροάτομο που λαμβάνει το δεσμό υδρογόνου είναι γνωστό ως **δέκτης δεσμού υδρογόνου** (hydrogen bond acceptor, H-δέκτης). Κάποιες χαρακτηριστικές ομάδες μπορεί να δρουν ταυτόχρονα ως δότες και δέκτες δεσμών υδρογόνου (π.χ. OH, NH<sub>2</sub>). Όταν μια τέτοια ομάδα βρίσκεται στη θέση πρόσδεσης, μπορεί να συνδέεται ως H-δότης με έναν προσδέτη και ως H-δέκτης με έναν άλλον. Οι δεσμοί υδρογόνου που παρουσιάζουν το παραπάνω χαρακτηριστικό ονομάζονται **δεσμοί υδρογόνου τύπου «flip-flop»** (hydrogen bond flip-flop).

Οι δεσμοί υδρογόνου θεωρούνται ασθενείς μορφές ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης επειδή το ετεροάτομο είναι ελαφρώς αρνητικά φορτισμένο και το υδρογόνο ελαφρώς θετικά φορτισμένο. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα στοιχεία στους δεσμούς υδρογόνου εκτός της έλξης μεταξύ των μερικών φορτίων. Σε αντίθεση με άλλες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, στους δεσμούς υδρογόνου υπάρχει και μια αλληλεπίδραση μεταξύ των τροχιακών των ατόμων που συμμετέχουν (Εικ. 1.7). Το τροχιακό που περιέχει το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων του ετεροατόμου Y αλληλεπιδρά με το ατομικό τροχιακό που συνήθως συμμετέχει σε ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ X και H. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό μιας ασθενούς μορφής σίγμα (σ) δεσμού και έχει μια σημαντική άμεση επίπτωση που δεν υπάρχει στους ηλεκτροστατικούς δεσμούς. Ο βέλτιστος προσανατολισμός είναι αυτός όπου ο δεσμός X-H δείχνει



**ΕΙΚΟΝΑ 1.6** Αλληλεπίδραση μέσω δεσμών υδρογόνου οι οποίοι παρουσιάζονται ως διακεκομμένες γραμμές μεταξύ του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης (X, Y = οξυγόνο ή άζωτο, H-δότης δεσμού υδρογόνου, H-δέκτης δεσμού υδρογόνου).



**ΕΙΚΟΝΑ 1.7** Επικάλυψη τροχιακών ενός δεσμού υδρογόνου.**ΕΙΚΟΝΑ 1.8** Επίδραση του υβριδισμού στην κατεύθυνση του δεσμού υδρογόνου.**ΕΙΚΟΝΑ 1.9** Το οξυγόνο και το άζωτο δρουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου (H-δότης δεσμού υδρογόνου, H-δέκτης δεσμού υδρογόνου).

κατευθείαν το μονήρες ζεύγος του ατόμου Υ, έτσι ώστε τα άτομα Χ, Η και Υ να βρίσκονται μεταξύ τους σε ευθεία γραμμή 180°. Αυτή η βέλτιστη διευθέτηση παρατηρείται σε πολύ ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου, ωστόσο η γωνία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 130° και 180° για τους ισχυρότερους δεσμούς και μπορεί να φτάνει και τις 90° για του ασθενείς δεσμούς υδρογόνου. Το τροχιακό του ατόμου Υ που περιέχει το μονήρες ζεύγος έχει επίσης και ιδιότητες διευθέτησης που εξαρτώνται από τον υβριδισμό του. Για παράδειγμα, το άζωτο μια πυριδίνης έχει  $sp^2$  υβριδισμό και άρα το μονήρες ζεύγος διευθετείται έξω από τον δακτύλιο και στο ίδιο επίπεδο (Εικ. 1.8). Επομένως, η βέλτιστη θέση για έναν δότη δεσμού υδρογόνου θα ήταν αυτή που φαίνεται στο ίδιο σχήμα.

Η ισχύς ενός δεσμού υδρογόνου μπορεί να ποικίλει ευρέως, ωστόσο οι περισσότεροι δεσμοί υδρογόνου σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός φαρμάκου με τον στόχο του είναι μέτριας ισχύος, και κυμαίνονται από 16 έως 60 kJ mol<sup>-1</sup> (περίπου 10 φορές λιγότερο ισχυροί από έναν ομοιοπολικό δεσμό). Αυτό αντανakλάται και στην απόσταση δεσμού, αφού οι δεσμοί υδρογόνου είναι τυπικά 1.5-2.2 Å, ενώ οι ομοιοπολικοί 1.0-1.5 Å. Η ισχύς του δεσμού υδρογόνου

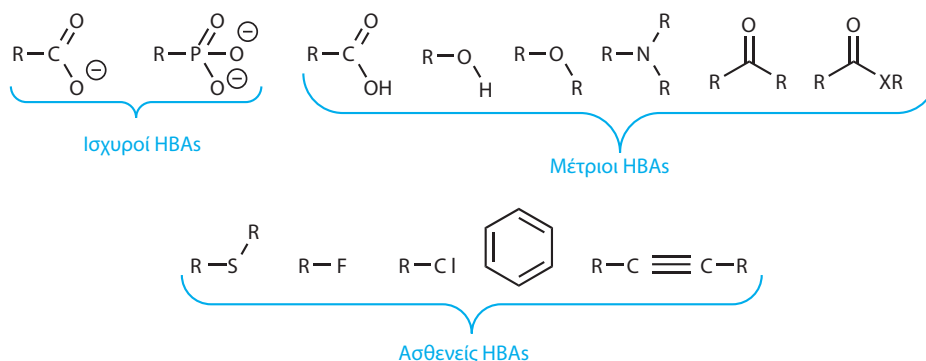
εξαρτάται από τον δέκτη και τον δότη των δεσμών υδρογόνου. Πιο συγκεκριμένα, ένας καλός δέκτης δεσμού υδρογόνου πρέπει να είναι ηλεκτροαρνητικός και να έχει τουλάχιστον ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων. Το άζωτο και το οξυγόνο είναι τα συνηθέστερα άτομα που συμμετέχουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου στα βιολογικά συστήματα. Το άζωτο έχει ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων και μπορεί να δρα ως δέκτης ενός δεσμού υδρογόνου, ενώ το οξυγόνο έχει δύο μονήρη ζεύγη και μπορεί να δρα ως δέκτης δύο δεσμών υδρογόνου (Εικ. 1.9).

Ορισμένα φάρμακα και μακρομόρια στόχοι τους περιέχουν ένα άτομο θείου, το οποίο είναι επίσης ηλεκτροαρνητικό. Ωστόσο, το θείο είναι ένας ασθενής δέκτης δεσμών υδρογόνου γιατί τα μονήρη ζεύγη του είναι σε τροχιακά της 3ης στοιβάδας, τα οποία είναι μεγαλύτερα και πιο διάχυτα σε σχέση με τα τροχιακά της 2ης στοιβάδας. Αυτό σημαίνει ότι τα συγκεκριμένα τροχιακά αλληλεπιδρούν λιγότερο αποτελεσματικά με το μικρό 1s τροχιακό του υδρογόνου.

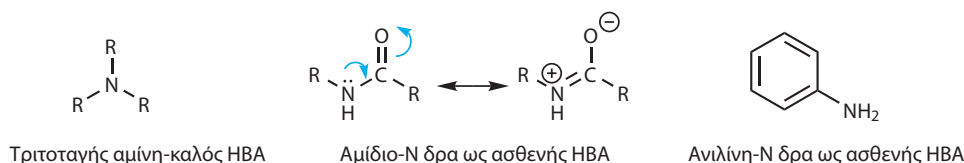
Το φθόριο, που βρίσκεται σε αρκετά φάρμακα, είναι πιο ηλεκτροαρνητικό από το οξυγόνο ή το άζωτο. Επίσης διαθέτει τρία μονήρη ζεύγη ηλεκτρονίων, γεγονός που θα το καθιστούσε έναν καλό δέκτη δεσμών υδρογόνου. Στην πραγματικότητα όμως, είναι σχετικά ασθενής δέκτης δεσμών υδρογόνου. Έχει προταθεί ότι το φθόριο είναι τόσο ηλεκτροαρνητικό που συγκρατεί ισχυρά τα μονήρη ζεύγη του, με αποτέλεσμα αυτά να μην είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν μέσω δεσμών υδρογόνου. Αυτό δεν ισχύει για το ιόν φθορίου, το οποίο είναι ένας πολύ ισχυρός δέκτης δεσμών υδρογόνου.

Κάθε χαρακτηριστικό που επηρεάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα ενός δέκτη δεσμού υδρογόνου, είναι πιθανό να επηρεάσει και την ικανότητά του να δρα ως δέκτης. Έτσι, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του ετεροατόμου, τόσο αυξάνεται η ισχύς του ως δέκτης δεσμού υδρογόνου. Για παράδειγμα, το οξυγόνο ενός αρνητικά φορτισμένου καρβοξυλικού ιόντος, είναι ισχυρότερος δέκτης δεσμών υδρογόνου σε σχέση με το οξυγόνο του μη φορτισμένου καρβοξυλικού οξέος (Εικ. 1.10). Φωσφορικά ιόντα μπορούν επίσης να δρουν ως καλοί δέκτες δεσμών υδρογόνου. Οι περισσότεροι δέκτες δεσμών υδρογόνου που είναι παρόντες υπάρχουν στα φάρ-





ΕΙΚΟΝΑ 1.10 Σχετική ισχύς διαφόρων δεκτών δεσμών υδρογόνου (HBAs).



ΕΙΚΟΝΑ 1.11 Σύγκριση διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων που περιέχουν άζωτα ως δέκτες δεσμών υδρογόνου (HBAs).

μακα ή στις θέσεις πρόσδεσής τους είναι ουδέτερες χαρακτηριστικές ομάδες όπως: αιθέρες, αλκοόλες, φαινόλες, αμίδια, αμίνες και κετόνες. Αυτές οι ομάδες θα σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου μέτριας ισχύος.

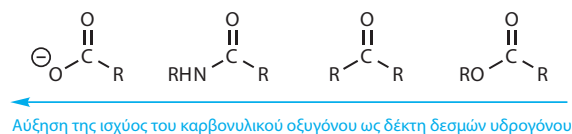
Έχει προταθεί ότι τα  $\pi$  συστήματα που υπάρχουν στα αλκύνια και στους αρωματικούς δακτυλίους αποτελούν περιοχές πλούσιες σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα και μπορούν να δράσουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου. Ωστόσο, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα σε αυτά τα συστήματα είναι διάχυτη και άρα οι αλληλεπιδράσεις λόγω δεσμών υδρογόνου είναι πολύ ασθενέστερες από αυτές που περιλαμβάνουν κάποιο οξυγόνο ή άζωτο. Ως εκ τούτου, οι αρωματικοί δακτύλιοι και τα αλκύνια είναι πιθανόν να είναι σημαντικοί δέκτες δεσμών υδρογόνου μόνο εάν αλληλεπιδράσουν με έναν ισχυρό δότη δεσμού υδρογόνου, όπως το ιόν αλκυλαμμωνίου ( $\text{NHR}_3^+$ ).

Άλλες πιο ήπιες αλληλεπιδράσεις μπορούν επίσης να επηρεάσουν το εάν ένα άτομο θα είναι καλός δέκτης δεσμού υδρογόνου ή όχι. Για παράδειγμα, το άζωτο μιας αλειφατικής τριτοταγούς αμίνης είναι καλύτερος δέκτης δεσμού υδρογόνου από το άζωτο ενός αμιδίου ή μιας ανιλίνης (Εικ. 1.11). Σε αυτές τις χαρακτηριστικές ομάδες το μονήρες ζεύγος του αζώτου μπορεί να αλληλεπιδράσει με γειτονικά  $\pi$  συστήματα σχηματίζοντας διάφορες δομές συντονισμού. Ως αποτέλεσμα, το ζεύγος αυτό είναι λιγότερο πιθανό να συμμετάσχει σε κάποιον δεσμό υδρογόνου.

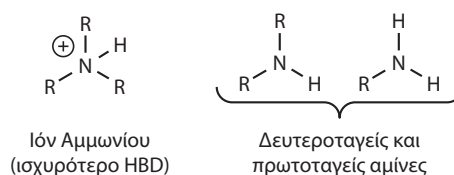
Παρομοίως, η ικανότητα του καρβονυλίου να δρα ως δέκτης δεσμών υδρογόνου ποικίλει ανάλογα με τη χαρακτηριστική ομάδα που συμμετέχει (Εικ. 1.12).

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι ένα άτομο οξυγόνου που έχει υβριδισμό  $\text{sp}^3$  και συνδέεται με ένα άτομο άνθρακα υβριδισμού  $\text{sp}^2$  λειτουργεί σπάνια ως HBA. Αυτό συμπεριλαμβάνει και τα αλκόξυ-οξυγόνα των εστέρων και τα οξυγόνα που είναι παρόντα σε αρωματικούς αιθέρες ή φουράνια.

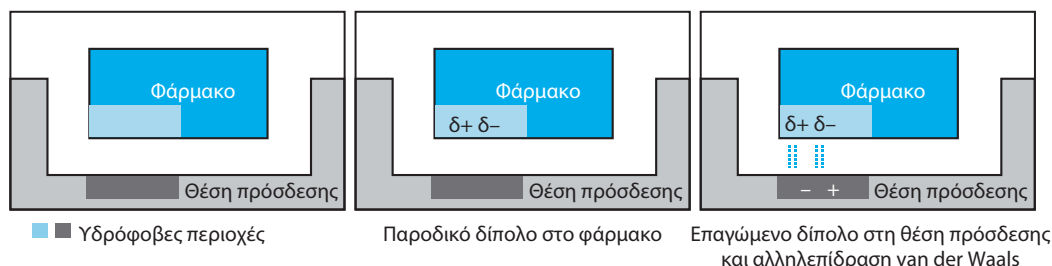
Οι καλοί δότες δεσμών υδρογόνου περιέχουν ένα φτωχό σε ηλεκτρόνια πρωτόνιο που συνδέεται με οξυγόνο ή άζωτο. Όσο πιο φτωχό το πρωτόνιο σε ηλεκτρόνια, τόσο καλύτερα θα δράσει ως δότης δεσμού υδρογόνου. Για παράδειγμα, ένα πρωτόνιο που συνδέεται με ένα θετικά φορτισμένο άτομο αζώτου, δρα ως ισχυρότερος δότης δεσμού υδρογόνου από το υδρογόνο μιας πρωτοταγούς ή δευτεροταγούς αμίνης (Εικ 1.13). Επειδή το άζωτο



ΕΙΚΟΝΑ 1.12 Σύγκριση καρβονυλικών οξυγόνων ως δέκτες δεσμών υδρογόνου.



ΕΙΚΟΝΑ 1.13 Σύγκριση δωτών δεσμών υδρογόνου (HBDs).



**ΕΙΚΟΝΑ 1.14** Αλληλεπιδράσεις van der Waals μεταξύ υδρόφοβων περιοχών ενός φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης.

είναι θετικά φορτισμένο, ελκύει ισχυρότερα τα ηλεκτρόνια που το περιβάλλουν κάνοντας έτσι τα προσδεδεμένα πρωτόνια ακόμα πιο φτωχά σε ηλεκτρόνια.

### 1.3.3 Αλληλεπιδράσεις van der Waals

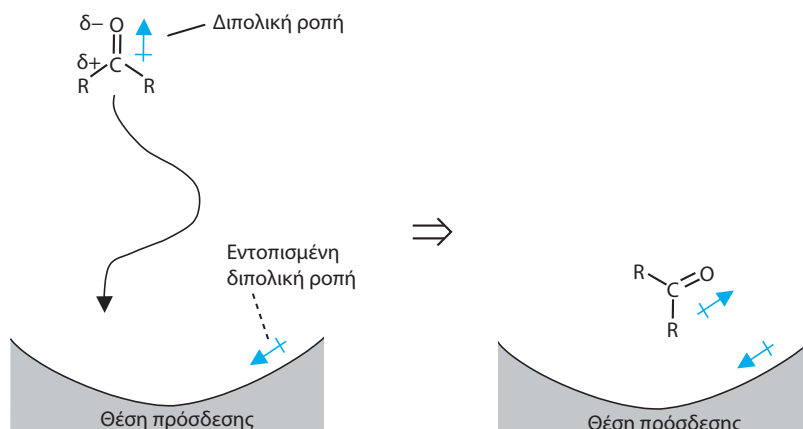
Οι αλληλεπιδράσεις τύπου van der Waals είναι πολύ ασθενείς μορφές αλληλεπίδρασης με ισχύ  $2-4 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Σε αυτές περιλαμβάνονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ υδρόφοβων περιοχών από διαφορετικά μόρια, όπως αλειφατικοί υποκαταστάτες ή και ολόκληρος ο ανθρακικός σκελετός. Η ηλεκτρονιακή κατανομή ακόμα και σε ουδέτερες, μη πολικές περιοχές του μορίου δεν είναι ποτέ ομοιόμορφη ή συμμετρική και πάντα υπάρχουν παροδικά τμήματα με υψηλή ή χαμηλή ηλεκτρονιακή πυκνότητα που οδηγούν σε στιγμιαία δίπολα. Τα δίπολα του ενός μορίου μπορεί να επάγουν δίπολα σε γειτονικά μόρια οδηγώντας σε ασθενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο μορίων (Εικ. 1.14). Επομένως, μια περιοχή υψηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας ενός μορίου μπορεί να έχει έλξη προς μια περιοχή χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας ενός άλλου μορίου. Η ισχύς αυτών των αλληλεπιδράσεων μειώνεται ραγδαία όσο περισσότερο απέχουν τα μόρια μεταξύ τους, δηλαδή μειώνεται εις την έβδομη δύναμη της απόστασης των μορίων. Για αυτόν το λόγο, το φάρμακο θα πρέπει να βρίσκεται κοντά στη θέση δέσμευσης που στοχεύει προτού οι αλληλεπιδράσεις γίνουν σημαντικές. Οι αλληλεπιδράσεις van der Waals είναι γνωστές και ως **δυνάμεις London** (London forces). Παρότι, μεμονωμένα οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι ασθενείς, μπορεί να υπάρχουν πολλές τέτοιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του φαρμάκου και του στόχου του και άρα η συνολική συνεισφορά των αλληλεπιδράσεων van der Waals είναι συχνά σημαντικότερη για την πρόσδεση. Οι υδρόφοβες δυνάμεις είναι επίσης σημαντικές όταν αλληλεπιδρούν οι μη πολικές περιοχές των μορίων (ενότητα 1.3.6).

### 1.3.4 Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και ιόντος-διπόλου

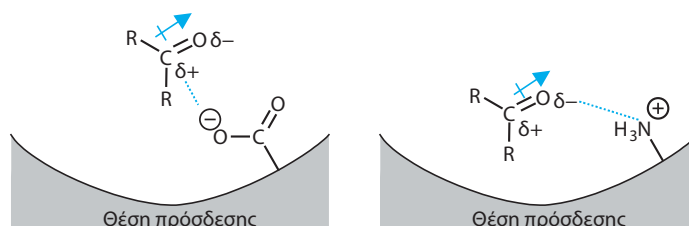
Πολλά μόρια έχουν ένα μόνιμη διπολική ροπή που προκύπτει από τις διαφορετικές ηλεκτροαρνητικότητες των ατόμων και των χαρακτηριστικών ομάδων που είναι παρόντα. Για παράδειγμα μια κετόνη έχει μια στιγμιαία διπολική ροπή που οφείλεται στις διαφορετικές ηλεκτροαρνητικότητες μεταξύ των ατόμων του άνθρακα και του οξυγόνου του καρβονυλικού δεσμού. Η θέση πρόσδεσης περιέχει επίσης χαρακτηριστικές ομάδες, οπότε είναι αναπόφευκτο ότι και εκείνη θα έχει διάφορες τοπικές διπολικές ροπές. Είναι επίσης πιθανό, οι διπολικές ροπές του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης να αλληλεπιδρούν καθώς το φάρμακο προσεγγίζει, διευθετώντας το φάρμακο έτσι ώστε οι διπολικές ροπές να είναι αντιπαράλληλες (Εικ. 1.15). Εάν αυτό τοποθετεί το φάρμακο σε τέτοια θέση ώστε να μπορούν να προκύψουν και άλλες διαμοριακές επιδράσεις μεταξύ φαρμάκου και θέσης πρόσδεσης, τότε η διευθέτηση είναι συγχρόνως ευνοϊκή για την πρόσδεση και τη δραστηριότητα. Εάν όχι, τότε η πρόσδεση και η δραστηριότητα μπορεί να γίνουν ασθενέστερες. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελούν τα φάρμακα κατά του έλκους (ενότητα 25.2.8.3).

Η ισχύς των αλληλεπιδράσεων διπόλου-διπόλου μειώνεται εις τον κύβο της απόστασης μεταξύ των δύο διπόλων. Αυτό σημαίνει, ότι οι αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου εξασθενούν ταχύτερα αυξανόμενης της απόστασης σε σχέση με τις ηλεκτροστατικές επιδράσεις, αλλά λιγότερο γρήγορα από τις αλληλεπιδράσεις van der Waals.

Μία αλληλεπίδραση ιόντος-διπόλου, είναι αυτή κατά την οποία μια φορτισμένη ή ιοντική ομάδα ενός μορίου αλληλεπιδρά με ένα δίπολο ενός δεύτερου μορίου (Εικ. 1.16). Αυτή η αλληλεπίδραση είναι ισχυρότερη από μια αλληλεπίδραση διπόλου-διπόλου και η ισχύς της μειώνεται λιγότερο δραστικά με την απομάκρυνση (μείωση ανάλογη του τετραγώνου της απόστασης).



**ΕΙΚΟΝΑ 1.15** Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης.

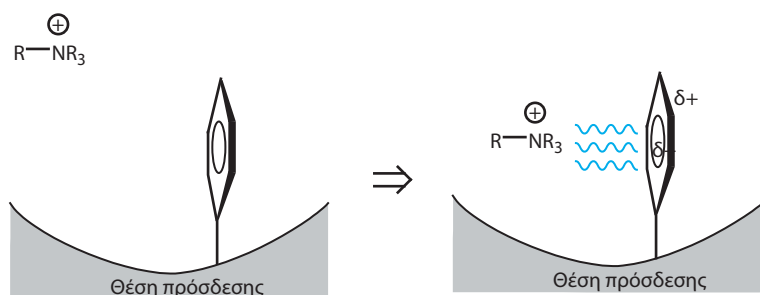


**ΕΙΚΟΝΑ 1.16** Αλληλεπιδράσεις ιόντος-διπόλου μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης.

Έχουν προταθεί αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν επαγόμενη διπολική ροπή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ένας αρωματικός δακτύλιος μπορεί να αλληλεπιδρά με μια ιοντική ομάδα όπως ένα τεταρτοταγές αμμωνιακό ιόν. Μια τέτοια αλληλεπίδραση είναι εφικτή εάν το θετικό φορτίο της τεταρτοταγούς αμμωνιακής ομάδας διαταράσσει το ηλεκτρονιακό νέφος του αρωματικού δακτυλίου, ούτως ώστε να δημιουργείται διπολική ροπή στην οποία η μπροστινή πλευρά του αρωματικού δακτυλίου είναι πλούσια σε ηλεκτρόνια και τα άκρα είναι φτωχά σε ηλεκτρόνια (Εικ. 1.17). Αυτή η αλληλεπίδραση ονομάζεται επίσης **αλληλεπίδραση κατιόντος-π** (cation- $\pi$  interaction). Ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής η **ακετυλοχολίνη** (acetylcholine) δημιουργεί τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις με τη θέση πρόσδεσής της (ενότητα 22.5).

### 1.3.5 Αλληλεπιδράσεις άπωσης

Έως τώρα έχουμε εστιάσει στις ελκτικές δυνάμεις, οι οποίες αυξάνονται σε ισχύ όσο τα μόρια πλησιάζουν το ένα το άλλο. Οι αλληλεπιδράσεις άπωσης είναι επίσης σημαντικές, αλλιώς δεν θα υπήρχε τίποτα που να σταματά τα μόρια που προσπαθούν να συνδεθούν μεταξύ τους! Εάν τα μόρια έρθουν πολύ κοντά, τα μοριακά τροχιακά τους αρχίζουν να επικαλύπτονται και αυτό οδηγεί σε άπωση. Άλλες μορφές άπωσης σχετίζονται με το είδος των ομά-



**ΕΙΚΟΝΑ 1.17** Επαγόμενη αλληλεπίδραση διπόλου μεταξύ ενός ιόντος αλκυλαμμωνίου και ενός αρωματικού δακτυλίου.

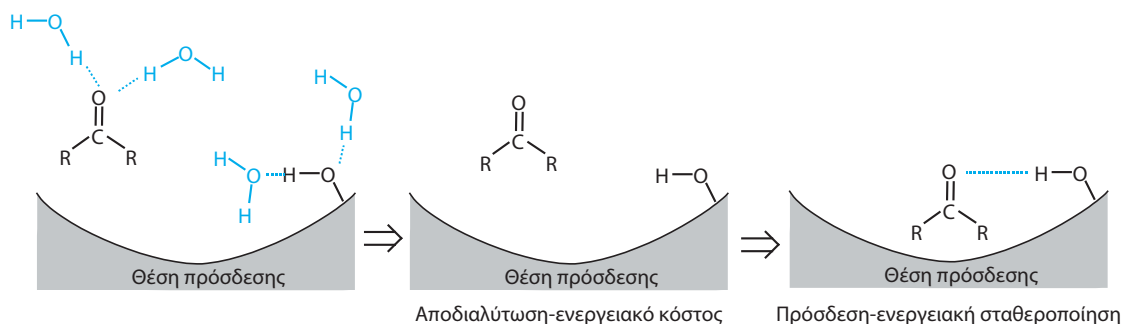
δων που υπάρχουν στα δύο μόρια. Για παράδειγμα, δύο φορτισμένες ομάδες με το ίδιο φορτίο απωθούνται μεταξύ τους.

### 1.3.6 Ρόλος του νερού και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

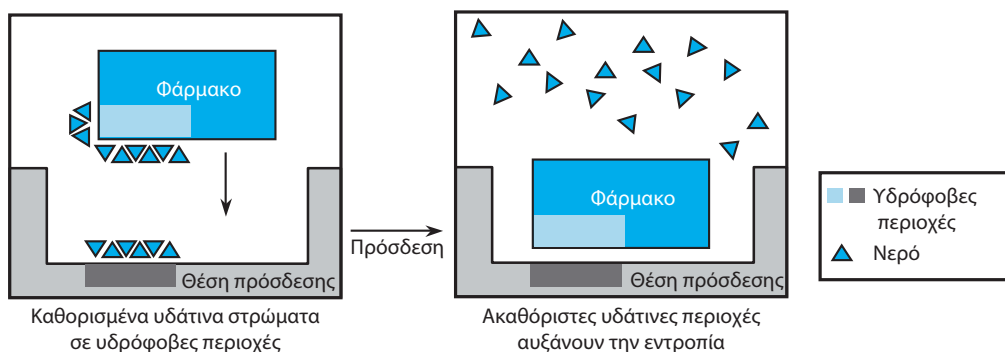
Ένα σημαντικό στοιχείο που συχνά παραβλέπουμε όταν σκεφτόμαστε την αλληλεπίδραση ενός φαρμάκου με το στόχο του, είναι η σημασία ο του νερού. Οι μακρομοριακοί στόχοι μέσα στο σώμα βρίσκονται σε ένα υδατικό περιβάλλον και το φάρμακο θα πρέπει να ταξιδέψει μέσα σε αυτό το περιβάλλον για να φτάσει στο στόχο του. Επομένως τόσο το φάρμακο όσο και το μακρομόριο-στόχος επιδιαλυτώνονται με μόρια νερού πριν συναντηθούν μεταξύ τους. Τα μόρια νερού που περιβάλλουν το φάρμακο και τη θέση πρόσδεσής του θα πρέπει να απομακρυνθούν προτού λάβει χώρα κάποια από τις αλληλεπιδράσεις που περιγράφηκαν παραπάνω (Εικ. 1.18). Αυτή η απομάκρυνση απαιτεί ενέργεια και εάν η ενέργεια που απαιτείται για την αποδιαλύτωση του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης, είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια σταθεροποίησης που προκύπτει από τις αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης, τότε το φάρμακο είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει βρεθεί ότι η απομάκρυνση μιας πολικής ομάδας πρόσδεσης από το φάρμακο βοηθά στην μείωση της ενέργειας αποδιαλύτωσης του. Για παράδειγμα, κατά την ανάπτυξη του αντι-ιικού φαρμάκου **ριτοναβίρη** (ritonavir) (ενότητα 20.7.4.4), έγινε απομάκρυνση μιας πολικής ομάδας πρόσδεσης.

Μερικές φορές προστίθενται στο φάρμακο πολικές ομάδες για να αυξήσουν τη διαλυτότητά του στο νερό. Εάν συμβεί αυτό, είναι σημαντικό τέτοιες ομάδες να τοποθετούνται έτσι ώστε να προεξέχουν από τη θέση πρόσδεσης του φαρμάκου όταν αυτό προσδένεται σε αυτήν· με άλλα λόγια πρέπει να είναι προσβάσιμες ή εκτεθειμένες στον διαλύτη. Με αυτόν τον τρόπο, το νερό το οποίο περιβάλλει αυτήν την πολική ομάδα δεν χρειάζεται να απομακρυνθεί και άρα δεν υπάρχει κανένα ενεργειακό κόστος όταν το φάρμακο προσδένεται στον στόχο του. Παραδείγματα μπορείτε να δείτε στις ενότητες 21.6.2.1, 26.9.1.2 και Μελέτη περίπτωσης 5.

Δεν είναι εφικτό το νερό να επιδιαλυτώσει τις μη πολικές ή υδρόφοβες περιοχές ενός φαρμάκου ή της θέσης πρόσδεσής του. Αντιθέτως, τα μόρια νερού που περιβάλλουν τέτοιες περιοχές αναπτύσσουν μεταξύ τους ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις, δημιουργώντας μια οργανωμένη στοιβάδα νερού δίπλα στη μη πολική επιφάνεια. Αυτό αντιστοιχεί με μια αρνητική εντροπία λόγω της αύξησης της τάξης. Όταν μια υδρόφοβη περιοχή του φαρμάκου



**ΕΙΚΟΝΑ 1.18** Αποδιαλύτωση του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσής του πριν την πρόσδεση.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.19** Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις.



αλληλεπιδρά με μια υδρόφοβη περιοχή της θέσης πρόσδεσης, τα μόρια νερού που βρίσκονταν γύρω τους είναι πλέον ελεύθερα με αποτέλεσμα να μειωθεί η τάξη (Εικ. 1.19). Αυτό οδηγεί σε αύξηση της εντροπίας και κέρδος στην ενέργεια πρόσδεσης.<sup>1</sup> Οι αλληλεπιδράσεις που είναι παρούσες έχουν μικρή ισχύ  $0.1-0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  για κάθε τετραγωνικό angstrom υδρόφοβης επιφάνειας, συνολικά όμως μπορεί να είναι σημαντικές. Μερικές φορές, μια υδρόφοβη περιοχή του φαρμάκου μπορεί να μην βρίσκεται αρκετά κοντά σε μια υδρόφοβη περιοχή της θέσης πρόσδεσης και να υπάρχει νερό παγιδευμένο μεταξύ των δύο επιφανειών. Σε αυτήν την περίπτωση, η αύξηση της εντροπίας δεν είναι τόσο σημαντική και αξίζει να σχεδιαστεί ένα φάρμακο που να εφαρμόζει καλύτερα στη θέση πρόσδεσης.

## 1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα

Φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη του πώς ένα φάρμακο προσδένεται στη θέση πρόσδεσης που στοχεύει, δίνοντας ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, μια ένωση ικανή να προσδένεται σε έναν συγκεκριμένο στόχο δεν είναι απαραίτητα και ένας χρήσιμος κλινικός παράγοντας ή φάρμακο. Σε αυτήν την περίπτωση, το φάρμακο θα πρέπει όχι μόνο να προσδένεται στο στόχο του, αλλά θα πρέπει πρώτα να μπορεί να φτάσει σε αυτόν. Για ένα εκ του στόματος χορηγούμενο φάρμακο, αυτό το ταξίδι προς το στόχο είναι μακρινό και υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι που πρέπει να ξεπεραστούν. Το φάρμακο θα πρέπει να αντέξει τα οξέα του στομάχου και ύστερα τα πεπτικά ένζυμα του εντέρου. Στη συνέχεια θα πρέπει να απορροφηθεί από το έντερο και να περάσει στην κυκλοφορία του αίματος και μετά θα πρέπει να επιβιώσει και στο ήπαρ όπου υπάρχουν ένζυμα που θέλουν να το καταστρέψουν (μεταβολισμός φαρμάκων). Επίσης, θα πρέπει να κατανεμηθεί στο σώμα χωρίς να απορροφηθεί πλήρως από τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, το φάρμακο δεν θα πρέπει να αποβάλλεται πολύ γρήγορα από το σώμα, αφού σε αυτήν την περίπτωση θα χρειάζονταν συχνές δόσεις για τη διατήρηση της δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά δεν θα πρέπει να αποβάλλεται πολύ αργά γιατί σε αυτή την περίπτωση οι επιδράσεις του μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο από τον επιθυμητό χρόνο. Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο ένα φάρμακο απορροφάται, κατανέμεται, μεταβολίζεται και απεκκρίνεται, ονομάζεται **φαρμακοκινητική** (pharmacokinetics) και είναι γνωστή ως ADME στην φαρμακευτική βιομηχανία (από τις αγγλικές λέξεις: absorption, distribution, metabolism, excretion, δηλαδή απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση). Θα μπορούσε κανείς απλά να πει ότι η φαρμακοκινητική περιγράφει το «τι κάνει το σώμα στο φάρμακο» ενώ η φαρμακοδυναμική περιγράφει το «τι κάνει το φάρμακο στο σώμα».

Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους μπορεί ένας φαρμακοχημικός να σχεδιάσει ένα φάρμακο για να βελτιώσει τις φαρμακοκινητικές του ιδιότητες, αλλά ο τρόπος με τον οποίο ένα φάρμακο μορφοποιείται και χορηγείται είναι εξίσου σημαντικά. Τα φάρμακα δεν αποτελούνται αποκλειστικά από την φαρμακευτικά δραστική ουσία. Για παράδειγμα, ένα χάπι περιέχει μια πληθώρα χημικών που υπάρχουν του προσδώσουν την απαραίτητη μορφή και σταθερότητα, αλλά και να βοηθήσουν στη χορήγηση ή διάσπαση του χαπιού στα επιθυμητά τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα.

### ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Τα φάρμακα δρουν σε μοριακούς στόχους που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες.
- Οι στόχοι των φαρμάκων είναι μακρομόρια που έχουν μια θέση πρόσδεσης στην οποία το φάρμακο εφαρμόζει και προσδένεται.
- Τα περισσότερα φάρμακα προσδένονται στους στόχους τους μέσω διαμοριακών δεσμών.
- Φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τους στόχους τους και παράγουν ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα.
- Ηλεκτροστατικές ή ιοντικές αλληλεπιδράσεις δημιουργούνται μεταξύ ομάδων με αντίθετα φορτία.
- Οι δεσμοί υδρογόνου δημιουργούνται μεταξύ ενός ετεροατόμου με πλεόνασμα ηλεκτρονίων κι ενός υδρογόνου με έλλειμμα ηλεκτρονίων.
- Το υδρογόνο που συμμετέχει σε ένα δεσμό υδρογόνου, ονομάζεται δότης δεσμού υδρογόνου. Το ηλεκτροαρνητικό άτομο που αλληλεπιδρά με το υδρογόνο σε έναν δεσμό υδρογόνου, ονομάζεται δέκτης δεσμού υδρογόνου.

1. Η ελεύθερη ενέργεια που λαμβάνεται λόγω της πρόσδεσης ( $\Delta G$ ) σχετίζεται με την μεταβολή της εντροπίας ( $\Delta S$ ) μέσω της εξίσωσης  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . Εάν η εντροπία αυξηθεί, η  $\Delta S$  είναι θετική, αυτό κάνει τη  $\Delta G$  πιο αρνητική. Όσο πιο αρνητική η τιμή της  $\Delta G$ , τόσο πιο πιθανό είναι να πραγματοποιηθεί η πρόσδεση.

- Οι αλληλεπιδράσεις van der Waals λαμβάνουν χώρα μεταξύ μη πολικών περιοχών μορίων και δημιουργούνται από παροδικές αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου.
- Οι αλληλεπιδράσεις ιόντος-διπόλου και διπόλου-διπόλου είναι ασθενείς μορφές ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων.
- Οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν την αποδιάταξη των οργανωμένων στοιβάδων νερού που περιβάλλουν τις υδρόφοβες περιοχές των μορίων. Η αύξηση της εντροπίας που προκύπτει συμβάλλει στην συνολική ενέργεια πρόσδεσης.
- Οι πολικές ομάδες θα πρέπει να αποδιαλυτοθούν προτού υπάρξουν διαμοριακές αλληλεπιδράσεις. Αυτό έχει ενεργειακό κόστος.
- Η φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου σχετίζεται με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκρισή του από το σώμα.

## 1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων

Υπάρχουν 4 βασικοί τρόποι με τους οποίους μπορούν να ταξινομηθούν τα φάρμακα.

**Ταξινόμηση με βάση τη φαρμακολογική τους επίδραση.** Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη βιολογική ή φαρμακολογική τους επίδραση, όπως για παράδειγμα αναλγητικά, αντιψυχωσικά, αντιυπερτασικά, αντιασθματικά και αντιβιοτικά. Αυτό είναι χρήσιμο όταν κάποιος επιθυμεί να γνωρίζει το πλήρες φάσμα των φαρμάκων που είναι διαθέσιμα για μια συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά σημαίνει ότι τα φάρμακα που περιλαμβάνονται είναι πολυάριθμα και ποικίλουν σε δομή. Αυτό συμβαίνει διότι υπάρχει μια πληθώρα στόχων στους οποίους θα μπορούσαν να δρουν τα φάρμακα για να προκαλέσουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Επομένως, δεν είναι εφικτό να συγκρίνουμε μεταξύ τους τα διάφορα αναλγητικά και να περιμένουμε ότι θα μοιάζουν ή θα έχουν κοινό μηχανισμό δράσης.

Τα κεφάλαια που εστιάζουν στα αντιβακτηριακά, αντι-ιικά, αντικαρκινικά, σε αντιελκωτικά φάρμακα και σε καρδιαγγειακά φάρμακα (Κεφάλαια 19, 20, 21, 25, 26) υποδεικνύουν την ποικιλία των δομών των φαρμάκων και τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης που υφίστανται όταν τα φάρμακα κατηγοριοποιούνται με βάση τη φαρμακολογική τους επίδραση.

**Ταξινόμηση με βάση τη χημική δομή.** Πολλά φάρμακα που έχουν παρόμοιο σκελετό κατατάσσονται την ίδια κατηγορία, όπως για παράδειγμα η πενικιλίνη, τα βαρβιτουρικά, τα οπιοειδή, τα στεροειδή και οι κατεχολαμίνες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η ταξινόμηση είναι χρήσιμη, αφού η βιολογική δράση και ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι ίδιος για τις δομές που εξετάζονται, όπως για παράδειγμα η αντιβιοτική δράση των πενικιλινών (πενικιλίνη και διάφορα παράγωγά της). Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι ενώσεις παρόμοιας δομής και παρόμοια βιολογική δράση. Για παράδειγμα, τα στεροειδή διαθέτουν παρόμοια τετρακυκλική δομή, αλλά έχουν πολύ διαφορετική επίδραση στο σώμα. Στο παρόν σύγγραμμα γίνεται αναφορά σε διάφορες ομάδες φαρμάκων που σχετίζονται δομικά, όπως για παράδειγμα οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, τα σουλφοναμίδια, τα οπιοειδή και τα γλυκοκορτικοειδή (ενότητες 19.4-19.5, Κεφάλαιο 24 και Μελέτη περίπτωσης 6). Αυτά είναι παραδείγματα ενώσεων με παρόμοια δομή και μηχανισμό δράσης. Ωστόσο, υπάρχουν και εξαιρέσεις. Τα περισσότερα σουλφοναμίδια χρησιμοποιούνται ως αντιβακτηριακοί παράγοντες, αλλά υπάρχουν και ορισμένα που έχουν εντελώς διαφορετικές ιατρικές εφαρμογές.

**Ταξινόμηση με βάση το σύστημα-στόχο.** Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το αν επηρεάζουν ένα συγκεκριμένο σύστημα-στόχο στο σώμα. Ένα παράδειγμα συστήματος στόχου είναι αυτό όπου οι νευροδιαβιβαστές συντίθενται, απελευθερώνονται από τους νευρώνες τους, αλληλεπιδρούν με μια πρωτεΐνη-στόχο και ύστερα μεταβολίζονται ή απορροφώνται πάλι από τους νευρώνες. Αυτή η κατηγοριοποίηση είναι λίγο πιο εξειδικευμένη από την ταξινόμηση των φαρμάκων με βάση την γενική φαρμακολογική τους επίδραση. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί στόχοι με τους οποίους τα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδρούν για να παρέμβουν στο σύστημα και άρα τα φάρμακα που περιλαμβάνονται σε αυτήν την κατηγορία είναι πιθανόν να διαφέρουν στη δομή τους, λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης που εμπλέκονται. Στο Κεφάλαιο 22 και 23, εστιάζουμε σε φάρμακα που δρουν σε συστήματα-στόχους - το χολινεργικό και το αδρενεργικό σύστημα αντίστοιχα.

**Ταξινόμηση με βάση το μοριακό στόχο.** Ορισμένα φάρμακα ταξινομούνται ανάλογα με το μοριακό στόχο με τον οποίον αλληλεπιδρούν. Για παράδειγμα οι αντιχολινεστεράσες (ενότητες 22.12-22.15) είναι φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο της ακετυλοχολινεστεράσης. Αυτή είναι μια πιο εξειδικευμένη ταξινόμηση, αφού πλέον έχουμε ταυτοποιήσει τον ακριβή στόχο στον οποίο δρα το φάρμακο. Σε αυτήν την περίπτωση, θα ήταν αναμενόμενη κάποια δομική ομοιότητα μεταξύ των ενώσεων που εξετάζονται και κάποιος κοινός μηχανισμός δράσης, ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν είναι ισχύει πάντα. Βέβαια, όπως είναι εύκολο κάποιος βλέποντας τα δέντρα να

χάσει το δάσος, είναι εξίσου εύκολο να ξεχάσει κάποιος τη σημασία της ύπαρξης φαρμάκων που απενεργοποιούν κάποιο συγκεκριμένο ένζυμο ή υποδοχέα. Για παράδειγμα, δεν είναι απόλυτα προφανές το γιατί ένας αντιχολινεστερασικός παράγοντας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της νόσου Alzheimer ή του γλαυκώματος.

## 1.6 Ονοματολογία φαρμάκων

Η συντριπτική πλειοψηφία των χημικών ενώσεων που συντίθενται σε ερευνητικό επίπεδο φαρμακευτικής χημείας δεν φτάνουν ποτέ στην αγορά και θα ήταν πρακτικά αδύνατο να δώσουμε σε όλες ένα όνομα. Αντιθέτως, οι ερευνητικές ομάδες τις ονοματίζουν με κάποια κωδική ονομασία που περιλαμβάνει γράμματα και αριθμούς. Τα γράμματα είναι ειδικά για κάθε ερευνητική ομάδα που έχει αναλάβει την σύνθεση και ο αριθμός είναι ειδικός για την συγκεκριμένη ένωση. Επομένως, Ro-8959, ABT-538 και MK-639 ήταν ενώσεις που συντέθηκαν από τις φαρμακευτικές Roche, Abbott και Merck αντίστοιχα. Εάν οι ενώσεις αυτές δείχνουν προοπτική ως θεραπευτικοί παράγοντες, ακολουθούν προ-κλινικές δοκιμές και στη συνέχεια κλινικές μελέτες, κατά τις οποίες συχνά παίρνουν και όνομα. Για παράδειγμα, οι παραπάνω ενώσεις ήταν πολλά υποσχόμενες ως φάρμακα έναντι του HIV και ονομάστηκαν **σακιναβίρη** (saquinavir), **ριτοναβίρη** (ritonavir) και **ινδιναβίρη** (indinavir) αντίστοιχα. Τέλος, εάν τα φάρμακα είναι επιτυχή και λάβουν άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου, τότε αποκτούν κατοχυρωμένη εμπορική ονομασία, την οποία μόνο η εταιρεία μπορεί να χρησιμοποιεί. Για παράδειγμα, οι παραπάνω ενώσεις διατέθηκαν στην αγορά ως **Fortovase®**, **Norvir®** και **Crixivan®** αντίστοιχως (να σημειωθεί ότι τα εμπορικά ονόματα ξεκινούν με κεφαλαίο γράμμα και έχουν το σύμβολο R ή TM που υποδεικνύει ότι είναι καταχωρημένες εμπορικές ονομασίες. Οι κατοχυρωμένες ονομασίες είναι επίσης συγκεκριμένες για το σκεύασμα ή την μορφοποίηση του φαρμάκου. Για παράδειγμα το Fortovase® (ή Fortovase™) περιέχει 200 mg σακιναβίρης σε μια γεμάτη γέλη κάψουλα μπεζ χρώματος. Για παράδειγμα, η Roche διαθέτει ένα διαφορετικό σκεύασμα σακιναβίρης που ονομάζεται Invirase®, το οποίο περιλαμβάνει μια πρασινο-καφέ κάψουλα που περιέχει 200 mg σακιναβίρης σε μορφή μεσυλικού άλατος. Όταν η πατέντα ενός φαρμάκου λήξει, τότε μπορεί οποιαδήποτε φαρμακευτική εταιρεία να παράγει και να πουλά του συγκεκριμένο φάρμακο ως γενόσημο φάρμακο. Ωστόσο, δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιούν το εμπορικό όνομα που χρησιμοποιεί η εταιρεία που αρχικά το εφηύρε. Ο ευρωπαϊκός νόμος απαιτεί τα γενόσημα φάρμακα να φέρουν ένα **προτεινόμενη Διεθνή Κοινή Ονομασία** (recommended International Non-proprietary Name, rINN), το οποίο συνήθως είναι πανομοιότυπο με το όνομα του φαρμάκου. Στη Βρετανία, τέτοια φάρμακα λαμβάνουν ένα **Εγκεκριμένη Βρετανική Ονομασία** (British Approved Name, BAN), τα ονόματα αυτά έχουν προσαρμοστεί ώστε να τηρούν τους όρους των rINNs. Οι rINNs φέρουν μια κατάληξη που υποδεικνύει τη θεραπευτική περιοχή δράσης του φαρμάκου. Για παράδειγμα, οι ονομασίες saquinavir, ritonavir και indinavir λήγουν όλες σε -vir (από την αγγλική λέξη virus = ιός) και αποτελούν όλες αντι-ιικούς παράγοντες.

Εφόσον η ονομασία ενός φαρμάκου είναι μια προοδευτική διαδικασία, οι πρώιμες ερευνητικές δημοσιεύσεις μπορούν να χρησιμοποιούν το αρχικό κωδικό όνομα αριθμών/γραμμάτων, αφού το όνομα του φαρμάκου δεν είχε προσδιοριστεί όταν έγιναν οι δημοσιεύσεις.

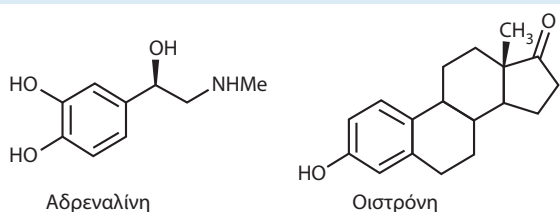
Στο παρόν σύγγραμμα, χρησιμοποιούνται κυρίως τα ονόματα των δραστικών ουσιών και όχι τα εμπορικά ονόματα, ωστόσο μπορεί να αναφέρεται και η εμπορική ονομασία εάν είναι ιδιαίτερα γνωστή. Για παράδειγμα, το **sildenafil** είναι γνωστό ως **Viagra®** και η **paclitaxel** είναι γνωστή ως **Taxol®**. Εάν επιθυμείτε να μάθετε την εμπορική ονομασία για κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο, μπορείτε να την βρείτε στα περιεχόμενα. Εάν θέλετε να ακολουθήσετε την αντίστροφη πορεία, το Παράρτημα 6 περιέχει τα εμπορικά ονόματα και σας υποδεικνύει το όνομα της αντίστοιχης ένωσης. Περιέχονται μόνο τα φάρμακα που αναφέρονται στο κείμενο του παρόντος βιβλίου και εάν δεν μπορείτε να βρείτε το φάρμακο που αναζητάτε θα πρέπει να ανατρέξετε σε άλλα εγχειρίδια ή συνταγολόγια όπως το Βρετανικό Εθνικό Συνταγολόγιο (βλ. Γενική περαιτέρω ανάγνωση).

### ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

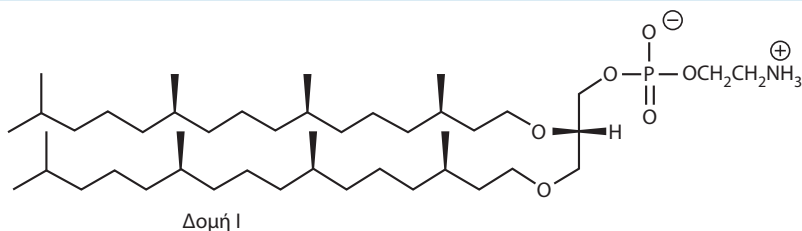
- Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν βάσει: της φαρμακολογικής τους επίδρασης, της χημικής τους δομής, της επίδρασης στο σύστημα-στόχο, ή της επίδρασης στη δομή-στόχο.
- Τα κλινικά χρήσιμα φάρμακα έχουν μια εμπορική ονομασία, καθώς και μια προτεινόμενη διεθνή κοινή ονομασία
- Οι περισσότερες ενώσεις που παράγονται κατά την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου δεν προορίζονται για την κλινική πράξη. Για την ταυτοποίησή τους χρησιμοποιούνται απλοί κωδικοί, ειδικοί για την κάθε ερευνητική ομάδα.

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

1. Η ορμόνη αδρεναλίνη, αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων και δεν διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη. Ωστόσο, μεγαλύτερα στεροειδή μόρια, όπως η οιστρόνη, διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες και αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου. Γιατί είναι εφικτό ένα μεγάλο στεροειδές μόριο να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες, όταν ένα μικρότερο μόριο όπως η αδρεναλίνη δεν μπορεί;



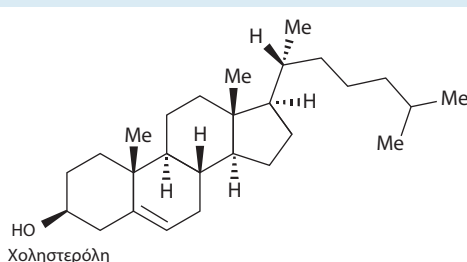
2. Το αντιβιοτικό valinomycin είναι ικανό να μεταφέρει ιόντα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και να διαταράξει την ιοντική ισορροπία του κυττάρου. Βρείτε τη δομή του μορίου και εξηγήστε γιατί είναι ικανό να επιτελέσει αυτήν τη διεργασία.
3. Τα Αρχαία είναι μικροοργανισμοί που μπορούν να επιβιώνουν σε ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως υψηλές θερμοκρασίες, χαμηλό pH, ή υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων. Παρατηρείται ότι τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών σε αυτούς τους μικροοργανισμούς (βλ. δομή I) έχουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με αυτά των μεμβρανών των ευκαρυωτικών κυτταρικών μεμβρανών. Τι διαφορές υπάρχουν και τι λειτουργία θα μπορούσαν αυτές να εξυπηρετούν;



4. Η τείκοπλανίνη είναι ένα αντιβιοτικό που παρεμποδίζει τους δομικούς λίθους που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του κυτταρικού τείχους των βακτηρίων, έτσι ώστε αυτοί να μην μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι ένα φράγμα που περιβάλλει την κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων και οι δομικοί λίθοι του, αγκυροβολούνται στο εξωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης προτού ενσωματωθούν στο κυτταρικό τοίχωμα. Η τείκοπλανίνη περιέχει μια επιμήκη αλειφατική υποκατάσταση η οποία δεν συμμετέχει στον μηχανισμό αναστολής καθεαυτού. Ωστόσο, εάν απουσιάζει αυτός ο υποκαταστάτης η δραστηριότητα του αντιβιοτικού ελαττώνεται. Τι ρόλο θεωρείται ότι μπορεί να παίζει αυτός ο αλειφατικός υποκαταστάτης;
5. Η πρωτεΐνη Ras είναι μια σημαντική πρωτεΐνη για τις διαδικασίες σηματοδότησης μέσα στο κύτταρο. Βρίσκεται ελεύθερη στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου, αλλά πρέπει να αγκυροβοληθεί στην εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης για να μπορέσει να επιτελέσει τον ρόλο της. Τι τροποποίηση θα μπορούσε να λάβει χώρα στην πρωτεΐνη ώστε να γίνει εφικτό κάτι τέτοιο;
6. Η χοληστερόλη είναι ένα σημαντικό συστατικό των ευκα-

ρυωτικών κυτταρικών μεμβρανών που επηρεάζει τη ρευστότητά τους. Λάβετε υπόψη τη δομή της χοληστερόλης και προτείνεται πώς θα μπορούσε να είναι διευθετημένη εντός της μεμβράνης.

7. Οι περισσότερες ακόρεστες αλειφατικές αλυσίδες των φωσφολιπιδίων είναι cis και όχι trans. Θεωρείστε την cis-ακόρεστη αλειφατική αλυσίδα των φωσφολιπιδίων που παρουσιάζεται στην Εικ. 1.2. Επανασχεδιάστε αυτή την αλυσίδα για να δώσετε μια καλύτερη απεικόνιση του σχήματός της και συγκρίνετέ την με το σχήμα του trans-ισομερούς. Σε τι συμπεράσματα μπορείτε να καταλήξετε σχετικά με το «πακετάρισμα» αυτών των αλυσίδων εντός της κυτταρικής μεμβράνης και την επίδρασή τους στη ρευστότητα των μεμβρανών;
8. Η σχετική ισχύς των καρβονυλικών οξυγόνων ως δέκτες δεσμών υδρογόνου παρουσιάζεται στην Εικ. 1.12. Προτείνετε γιατί η σειρά δραστηριότητας είναι έτσι όπως παρουσιάζεται.
9. Παρατηρείστε τις δομές της αδρεναλίνης, της οιστρόνης και της χοληστερόλης και προτείνεται ιθανές διαμοριακές αλληλεπιδράσεις για αυτά τα μόρια και το πού συμβαίνουν.
10. Χρησιμοποιώντας το Παράρτημα 8 (στην ιστοσελίδα), ταυτοποιήστε τις δομές και τα εμπορικά ονόματα για τα παρακάτω φάρμακα: amoxicillin, ranitidine, gefitinib, atracurium.



Ερωτήσεις πολλαπλών επιλογών είναι διαθέσιμες στο Κέντρο Ηλεκτρονικών Πόρων στο: [www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/patrick6e/](http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/patrick6e/)



## ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΑΝΑΓΝΩΣΗ

Kubinyi, H. (2001) Hydrogen bonding: The last mystery in drug design? in Testa, B., van de Waterbeemd, H., Folkers, G., and Guy, R. (eds), *Pharmacokinetic optimization in drug research*. Wiley-VCH, Weinheim.

Mann, J. (1992) *Murder, magic, and medicine*, Chapter 1. Oxford University Press, Oxford.

Page, C., Curtis, M., Sutter, M., Walker, M., and Hoffman, B. (2002) *Drug names and drug classification systems*. in *Integrated pharmacology 2nd edn*, Chapter 2. Mosby, Elsevier, Maryland Heights, MO.

Sneader, W. (2005) *Drug discovery: a history*. John Wiley and Sons, Chichester.

## ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

Διεθνή μη ιδιοκτησιακά ονόματα, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. [www.who.int/medicines/services/inn/en/](http://www.who.int/medicines/services/inn/en/)  
Εμπορικά Ονόματα μερικών ευρέως χρησιμοποιούμενων

φαρμάκων. [www.mwrckmanuals.com/professional/appendices/brandnames-of-some-commonly-used-drugs?startingwith=a](http://www.mwrckmanuals.com/professional/appendices/brandnames-of-some-commonly-used-drugs?startingwith=a)

Τίτλοι για γενική περαιτέρω ανάγνωση περιλαμβάνονται στην σελ. 845.



# Στόχοι φαρμάκων

Φαρμακευτική χημεία ονομάζουμε τη μελέτη του τρόπου με τον οποίο μπορούν να σχεδιαστούν και να αναπτυχθούν νέα φάρμακα. Αυτή η διεργασία ωφελείται σε μεγάλο βαθμό από τη λεπτομερή κατανόηση της δομής και της λειτουργίας των μοριακών στόχων που υπάρχουν στο σώμα.

Οι κύριοι φαρμακευτικοί στόχοι είναι μεγάλα μόρια (μακρομόρια), όπως πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Εάν επιθυμούμε να σχεδιάσουμε νέα φάρμακα είναι εξαιρετικά σημαντικό να γνωρίζουμε τις δομές, ιδιότητες και λειτουργίες αυτών των μακρομορίων.

Πρώτον, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τι λειτουργίες έχουν τα διάφορα μακρομόρια στο σώμα και εάν η στόχευσή τους θα μπορούσε να επιφέρει μια θετική επίδραση στην αντιμετώπιση μιας συγκεκριμένης ασθένειας. Για παράδειγμα, δεν θα υπήρχε κανένα νόημα να σχεδιάσουμε ένα φάρμακο που αναστέλλει ένα πεπτικό ένζυμο ενώ αναζητούμε ένα νέο αναλγητικό.

Δεύτερον, η γνώση της μακρομοριακής δομής είναι σημαντική όταν κάποιος επιθυμεί να σχεδιάσει ένα φάρμακο που θα προσδένεται επιτυχώς στο στόχο. Γνωρίζοντας τη δομή του στόχου και τις χαρακτηριστικές ομάδες είναι εφικτός ο σχεδιασμός ενός φαρμάκου που θα περιέχει χαρακτηριστικές ομάδες κατάλληλες ώστε να προσδένονται στο στόχο.

Τρίτον, το φάρμακο δεν θα πρέπει απλά να προσδένεται στο στόχο, αλλά θα πρέπει να προσδένεται σε κατάλληλη περιοχή του στόχου. Οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά

οξέα είναι πάρα πολύ μεγαλύτερα μόρια σε σχέση με το φάρμακο και εάν το φάρμακο προσδεθεί σε λάθος περιοχή του μακρομορίου τότε μπορεί να μην έχει καμία επίδραση πάνω σε αυτό. Η εκτίμηση της δομής και της λειτουργίας του στόχου θα είναι αυτά που θα καθοδηγήσουν τον φαρμακοχημικό τον σωστό σχεδιασμό.

Τέλος, η κατανόηση της δράσης ενός μακρομορίου είναι σημαντική εάν κάποιος σκοπεύει να σχεδιάσει ένα αποτελεσματικό φάρμακο που θα επεμβαίνει σε μια συγκεκριμένη βιολογική διεργασία. Για παράδειγμα η κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο τα ένζυμα καταλύουν αντιδράσεις έχει φανεί χρήσιμη στο σχεδιασμό πολλών σημαντικών φαρμάκων, όπως για παράδειγμα στους αναστολείς πρωτεασών που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία έναντι του HIV (ενότητα 20.7).

Οι πρωτεΐνες είναι οι σημαντικότεροι φαρμακευτικοί στόχοι στη φαρμακευτική χημεία και άρα δεν θα πρέπει να μας προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι μεγαλύτερο κομμάτι του Μέρους Α (Κεφάλαια 2-5) είναι αφιερωμένο σε αυτές. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα σημαντικά φάρμακα που αλληλεπιδρούν με νουκλεϊκά οξέα. Η δομή και η λειτουργία αυτών των φαρμάκων καλύπτεται στο Κεφάλαιο 6.

Εάν έχετε υπόβαθρο στη βιοχημεία πολλά από τα αναφερόμενα σε αυτή την ενότητα ίσως να σας είναι ήδη γνωστά και ίσως επιθυμείτε να προχωρήσετε απευθείας στο Μέρος Β. Εναλλακτικά, το περιεχόμενο του Μέρους Α μπορεί να σας φανεί χρήσιμο.

