

## 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 σε 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 εξαρτάται από τον ερωτώμενο. Σύμφωνα με τον νόμο, η διαχωριστική γραμμή είναι απόλυτη, αλλά όσον αφορά έναν έφηβο που του αρέσει η διασκέδαση ο νόμος είναι άθλιος. Όσον αφορά εμάς, η ερώτηση είναι άτοπη, διότι η προσπάθεια διάκρισης μεταξύ φαρμάκων και ναρκωτικών ανάλογα με το αν είναι ασφαλή ή επιβλαβή και καλά ή κακά είναι μάταιη και ίσως και επικίνδυνη.

Πρώτα, ας εστιάσουμε στα «καλά» φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στην ιατρική πράξη. Πόσο «καλά» είναι αυτά τα φάρμακα λοιπόν; Εάν ένα φάρμακο είναι πράγματι «καλό», πρέπει να κάνει αυτό που υπόσχεται χωρίς να έχει παρενέργειες και η λήψη του να είναι εύκολη. Όμως, πόσα φάρμακα πληρούν αυτά τα κριτήρια;

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

Επομένως, η πενικιλίνη είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο, υπάρχουν όμως ορισμένα φάρμακα που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η **μορφίνη** (morphine), η οποία είναι εξαιρετικό αναλγητικό, αλλά παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες, όπως ανοχή, αναπνευστική καταστολή και εθισμό, ενώ σε περίπτωση κατάχρησης μπορεί να προκαλέσει ακόμη 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 από 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 πράγματι 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 θεωρήθηκε 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 πέντε χρόνια αργότερα, όταν οι εθιστικές της ιδιότητες έγιναν εμφανείς. Ωστόσο, η ηρωίνη χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα στην ιατρική (βέβαια υπό αυστηρό έλεγχο). Το φάρμακο

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 στον θάνατο. Άραγε λοιπόν μπορούμε να θεωρούμε ένα τέτοιο φάρμακο απόλυτα «κακό»;

Θα πρέπει πλέον να είναι σαφές ότι ο διαχωρισμός μεταξύ «καλών» και «κακών» φαρμάκων είναι αόριστος και δεν σχετίζεται με τη συζήτησή μας για τη φαρμακευτική χημεία. Όλα τα φάρμακα έχουν θετικά και αρνητικά στοιχεία, ορισμένα έχουν περισσότερα θετικά ή το αντίστροφο, όπως και οι άνθρωποι έχουν τα δικά τους ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Επομένως, ποιον γενικό ορισμό μπορούμε να διατυπώσουμε 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 χημικές ουσίες τις οποίες λαμβάνουμε κάθε μέρα και έχουν κάποια βιολογική επίδραση. Ποιες είναι λοιπόν αυτές οι ουσίες;

Μια τέτοια ουσία 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 ακραίο, κάθε φορά που λαχταρά μια κούπα καφέ είναι σαν να είναι εθισμένος σε κάποιο ναρκωτικό. Ακόμα και τα παιδιά δεν είναι «καθαρά», παίρνουν τη δόση τους από αναψυκτικά όπως η Coca Cola και η Pepsi. Είτε μας αρέσει είτε όχι η καφεΐνη, είναι ένα ναρκωτικό που προκαλεί αλλαγή στη διάθεση ή στα συναισθήματα.

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 ανακαλυπτόταν σήμερα, τότε πιθανότατα θα απαγορευόταν όπως απαγορεύονται και άλλα ναρκωτικά, για παράδειγμα η **κοκαΐνη** (cocaine). Από επιστημονικής πλευράς, το αλκοόλ θεωρείται το ναρκωτικό που προκαλεί τη λιγότερη ικανοποίηση. Όπως πολλοί θα ομολογούσαν, είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί η σωστή δόση που απαιτείται για το ευεργετικό αποτέλεσμα της «ευτυχίας» χωρίς να παρασυρθεί κάποιος σε υψηλότερα επίπεδα δόσης τα οποία έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το τρίκλισμα. Η αλκοόλη είναι επίσης απρόβλεπτη όσον αφορά 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** (addiction) και η **ανοχή** (tolerance) ορισμένων ατόμων έχουν 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 τα δηλητήρια και οι τοξίνες. Αυτές οι ενώσεις αλληλεπιδρούν επίσης με ένα βιολογικό σύστημα και παράγουν βιολογική απόκριση (ίσως λίγο ακραία), η οποία δεν παύει να αποτελεί μια βιολογική απόκριση. Η ιδέα ότι τα δηλητήρια λειτουργούν ως φάρμακα μπορεί να μη φαντάζει τόσο παράλογη εάν σκεφτούμε την πενικιλίνη. Δεν έχουμε κανένα πρόβλημα να φανταστούμε την πενικιλίνη ως φάρμακο, όμως, εάν παρατηρήσουμε τον τρόπο δράσης της, θα συνειδητοποιήσουμε πως δρα όπως το 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 δεν δρουν ως δηλητήρια είναι δυνάμει δηλητηριώδη, συνήθως όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις. Αναφέρθηκε ήδη αυτό για τη μορφίνη, η οποία σε χαμηλές δόσεις δρα ως αναλγητικό, αλλά σε υψηλές έχει φονική δράση, 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), ο οποίος δείχνει πόσο ασφαλές είναι ένα συγκεκριμένο φάρμακο. Ο θεραπευτικός δείκτης αποτελεί μέτρο των θετικών επιδράσεων του φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις έναντι των αρνητικών 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 ασφάλειας μεταξύ ευεργετικών και τοξικών δόσεων. Οι τιμές για την κάνναβη και το αλκοόλ είναι 1.000 και 10 αντιστοίχως, κάτι που υποδεικνύει πως η κάνναβη είναι πιο ασφαλής και προβλέψιμη σε σχέση με το αλκοόλ. Πράγματι, ένα παρασκεύασμα κάνναβης [**ναβιξιμόλη** (nabiximols)] έχει πλέον εγκριθεί και χορηγείται για την

ανακούφιση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκα· ωστόσο, αυτό δεν καθιστά 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, στις παρενέργειες της κάνναβης περιλαμβάνονται κρίσεις πανικού, παρανοϊκές παραισθήσεις και αυταπάτες. Είναι προφανές ότι η ασφάλεια των φαρμάκων συνιστά σύνθετο ζήτημα, ενώ η κοινωνική ευαισθητοποίηση δεν ενισχύεται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης.

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

Το **αρσενικό** (arsenic) είναι δηλητήριο· ωστόσο, 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 να αποβεί θανατηφόρα, παρ' όλα αυτά ενώσεις με βάση τη δομή της **τουβοκουραρίνης** (tubocurarine), η οποία είναι το κύριο ενεργό συστατικό του κουραρίου, χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα σε χειρουργικές επεμβάσεις με στόχο τη χαλάρωση των μυών. Επομένως, υπό τον σωστό έλεγχο και στην κατάλληλη δόση, ένα δηλητήριο μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ιατρική. Εναλλακτικά, τα θανατηφόρα δηλητήρια μπορούν να αποτελέσουν αφετηρία για την ανάπτυξη χρήσιμων φαρμάκων. Για παράδειγμα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) αποτελούν σημαντικά καρδιαγγειακά φάρμακα που αναπτύχθηκαν εν μέρει από τη δομή ενός δηλητηρίου φιδιού.

Εφόσον ο ορισμός μας περιλαμβάνει οποιαδήποτε χημική ένωση 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 οι οποίες προστατεύουν τα φυτά.

Ακόμα και η τροφή μπορεί να δρα ως φάρμακο. Τα ανθυγιεινά φαγητά τύπου «fast food» και τα αναψυκτικά έχουν κατηγορηθεί για την πρόκληση υπερκινητικότητας σε παιδιά. Θεωρείται ότι αυτές οι τροφές έχουν υψηλά ποσοστά από συγκεκριμένα αμινοξέα, τα οποία στο σώμα μπορούν να μετατραπούν 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, η οποία 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 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 έχουν θεωρηθεί 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 γνωστά καρκινογόνα. Καρκινογόνες ενώσεις έχουν ταυτοποιηθεί επίσης σε τροφές όπως τα ραπανάκια, η καφέ μoustάρδα, 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. Σε αυτό κρύβεται μια μεγάλη αλήθεια η οποία έχει διατυπωθεί ήδη από τον 15ο αιώνα: «Τα πάντα 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 ούισκι ή τρώγοντας 9 κιλά σπανάκι. Η επιλογή είναι δική σας!

Συμπερασματικά, τα φάρμακα μπορούν να θεωρηθούν 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 αντιιικοί παράγοντες είναι τοξικοί για τους ιούς έναντι των φυσιολογικών κυττάρων.

Αφού πραγματευτήκαμε το τι είναι φάρμακα, μπορούμε 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 εάν θα δρα ως φάρμακο ή ως δηλητήριο.
- Ο θεραπευτικός δείκτης αποτελεί ένα μέτρο των θετικών επιδράσεων κάποιου φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις έναντι των αρνητικών επιδράσεων του σε υψηλές δόσεις. Ένας υψηλός θεραπευτικός δείκτης υποδεικνύει 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.

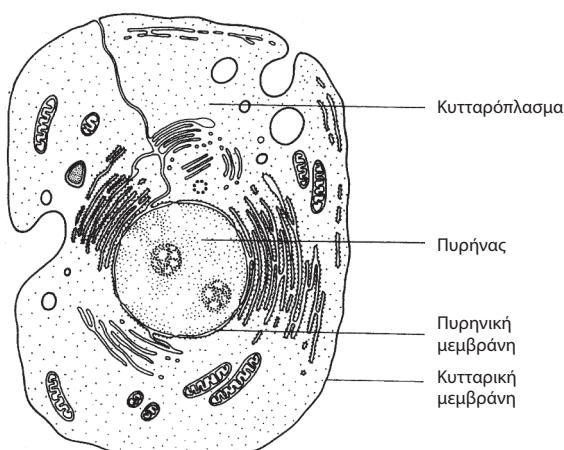
## 1.2 Στόχοι φαρμάκων

Για ποιον λόγο χημικές ενώσεις, κάποιες από τις οποίες με πολύ απλές δομές, 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 παρατηρούσαμε μια υπέροχη σειρά χημικών αντιδράσεων οι οποίες λαμβάνουν χώρα και το διατηρούν υγιές και λειτουργικό.

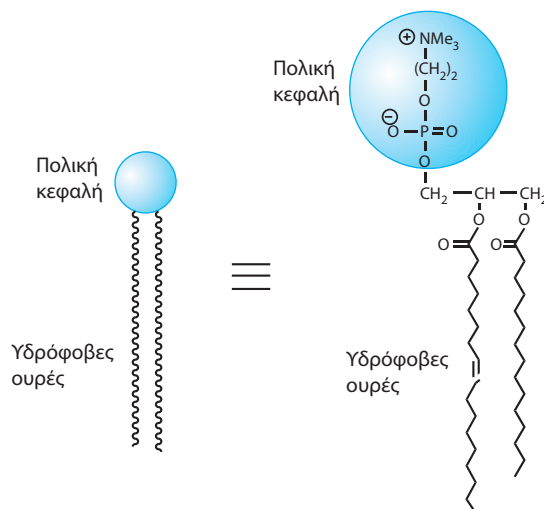
Τα φάρμακα μπορεί να είναι απλώς χημικές ενώσεις, αλλά εισέρχονται σε έναν κόσμο χημικών αντιδράσεων με τις οποίες αλληλεπιδρούν. Επομένως, δεν θα πρέπει να προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι μπορούν να έχουν τέτοιες επιδράσεις. Το εντυπωσιακό ίσως είναι το γεγονός ότι μπορούν να έχουν συγκεκριμένες επιδράσεις.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

### 1.2.1 Κυτταρική δομή

Εφόσον η ζωή συντίθεται από κύτταρα, τότε είναι σχετικά προφανές ότι τα φάρμακα πρέπει να δρουν στα κύτταρα. Η δομή ενός τυπικού κυττάρου θηλαστικών φαίνεται στο Σχήμα 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 στιβάδες, καθεμία από τις οποίες δημιουργείται από μια οργανωμένη σειρά φωσφογλυκεριδίων, όπως η **φωσφατιδυλοχολίνη** (phosphatidylcholine), γνωστή και ως **λεκιθίνη** (lecithin) (Σχήμα 1.2). Η εξωτερική στιβάδα 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.



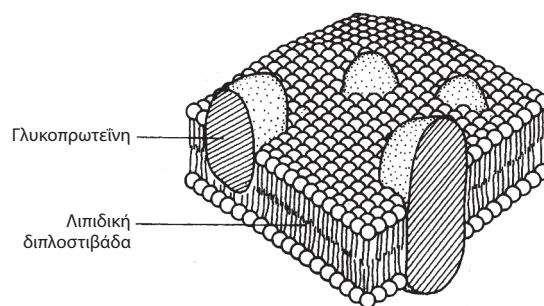
**ΣΧΗΜΑ 1.1** Ένα τυπικό κύτταρο θηλαστικού. Αναπαράγεται κατόπιν αδειάς από J. Mann, *Murder, magic, and medicine*, Oxford University Press (1992).



**ΣΧΗΜΑ 1.2** Δομή φωσφογλυκεριδίου.



Στις κυτταρικές μεμβράνες, οι δύο στιβάδες των φωσfolιπιδίων είναι διευθετημένες έτσι ώστε οι υδρόφοβες ουρές να δείχνουν η μία 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 (Σχήμα 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.



**ΣΧΗΜΑ 1.3** Κυτταρική μεμβράνη. Αναπαράγεται κατόπιν αδειάς από J. Mann, *Murder, magic, and medicine*, Oxford University Press (1992).

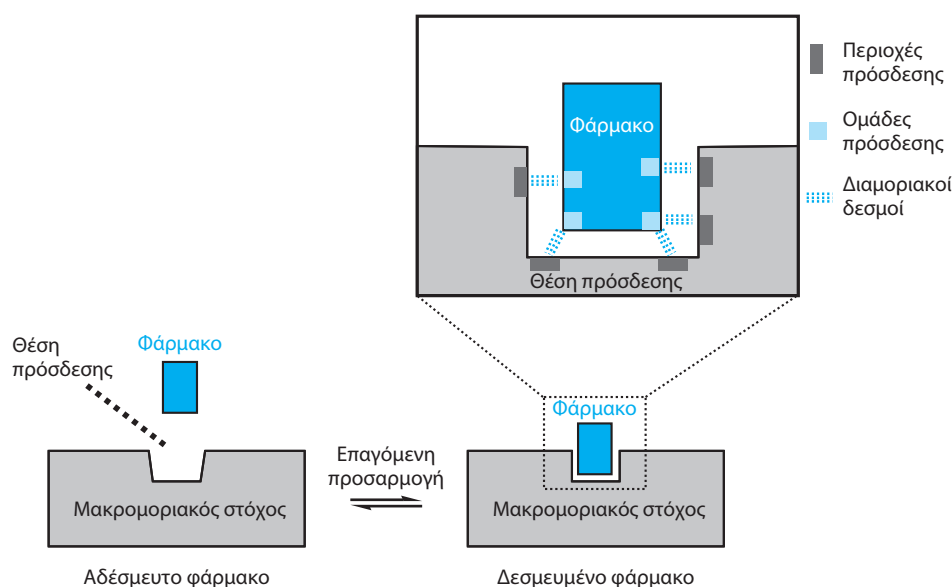
Η κυτταρική μεμβράνη δεν αποτελείται αποκλειστικά από φωσfolιπίδια, καθώς σε αυτήν εντοπίζεται και μια πληθώρα πρωτεϊνών (Σχήμα 1.3). Μερικές πρωτεΐνες βρίσκονται δεσμευμένες στην εσωτερική ή την εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, ενώ άλλες ενσωματώνονται στη μεμβράνη με τέτοιο τρόπο, ώστε ένα μέρος τους να βρίσκεται εκτεθειμένο έξω από τη μία 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 εξέχουν 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 τη διάκριση ενός κυττάρου από κάποιο άλλο (Ενότητα 10.7).

Μέσα στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν διάφορες δομές· μία 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. Αρκεί να πούμε 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 έχουμε πραγματικά τη δυνατότητα να εκτιμήσουμε τον τρόπο με τον οποίο 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** – macromolecules) 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 προϋποθέτει μια διαδικασία γνωστή ως πρόσδεση. Συνήθως, υπάρχει μια συγκεκριμένη περιοχή του μακρομορίου στην οποία η πρόσδεση λαμβάνει χώρα, η οποία ονομάζεται **θέση πρόσδεσης** (binding site) (Σχήμα 1.4). Τυπικά, η θέση αυτή έχει σχήμα κοιλότητας ή εσοχής στην επιφάνεια του μακρομορίου, επιτρέποντας έτσι στο φάρμακο να «βυθιστεί» εντός του μακρομορίου. Μερικά φάρμακα αντιδρούν με τη θέση πρόσδεσης και προσδένονται μόνιμα σε αυτή μέσω ομοιοπολικού δεσμού ισχύος μεταξύ 200 και 400 kJ mol<sup>-1</sup>. Ωστόσο, τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν μέσω ασθενέστερων αλληλεπιδράσεων, οι οποίες 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, τη 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 μεταξύ



**ΣΧΗΜΑ 1.4** Η ισορροπία μεταξύ της δέσμευσης και της αποδέσμευσης ενός φαρμάκου στον στόχο.

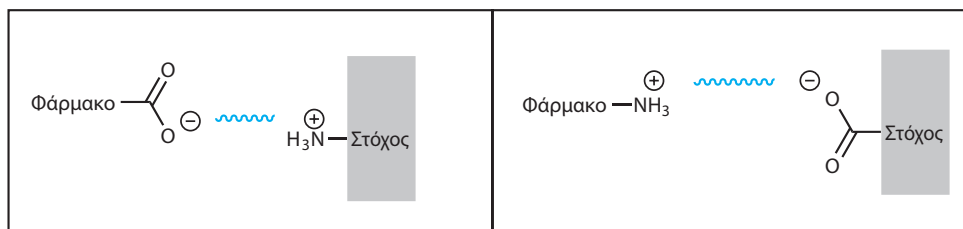
του φαρμάκου που είναι δεσμευμένο και αδέσμευτο στον στόχο του. Οι αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές, για να διατηρούν το φάρμακο για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να δρα στον στόχο του, αλλά αρκετά ασθενείς ώστε να του επιτρέπουν να απομακρυνθεί, αφού εκπληρώσει την αποστολή του. Η χρονική διάρκεια για την οποία το φάρμακο παραμένει στον 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 προσδεμένα στον στόχο τους για περισσότερο χρόνο από αυτά που έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις. Η σχετική ισχύς των διαφόρων ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τον χρόνο δέσμευσης στον 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 van der Waals αλληλεπιδράσεων. Όσον αφορά τη 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 τον στόχο τους δημιουργώντας μια φαρμακολογική επίδραση ονομάζεται **φαρμακοδυναμική** (pharmacodynamics). Ας εστιάσουμε 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 εξαρτώνται από το φάρμακο και τις χαρακτηριστικές ομάδες που υπάρχουν (Ενότητα 13.1 και Παράρτημα 7). Επομένως, κάθε φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιεί μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες μορφές αλληλεπίδρασης αλλά όχι όλες απαραίτητα.

### 1.3.1 Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί

Ο ιοντικός ή ηλεκτροστατικός δεσμός είναι ο ισχυρότερος απ' 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 (Σχήμα 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 πε-



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

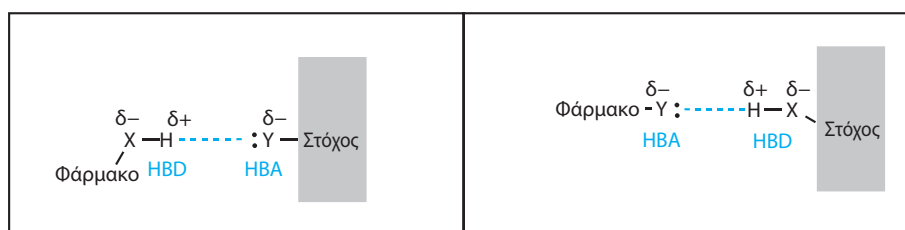
ριβάλλοντα. Συνήθως, οι θέσεις πρόσδεσης πάνω στα μακρομόρια είναι πιο υδρόφοβες σε σχέση με την υπόλοιπη επιφάνειά τους και αυτό ενισχύει την ιοντική αλληλεπίδραση. Η μείωση της ισχύος του ιοντικού δεσμού ως προς την απόσταση είναι μικρότερη από εκείνη άλλων διαμοριακών αλληλεπιδράσεων· επομένως, εάν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

### 1.3.2 Δεσμοί υδρογόνου

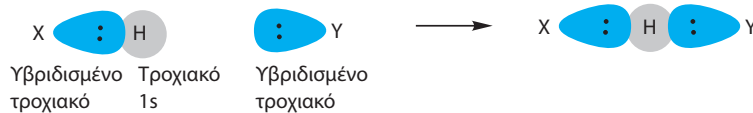
Ένας δεσμός υδρογόνου μπορεί να ποικίλλει σημαντικά ως προς την ισχύ του και συνήθως λαμβάνει χώρα μεταξύ ενός ηλεκτρονιακά πλούσιου ετεροατόμου και ενός υδρογόνου φτωχού σε ηλεκτρόνια (Σχήμα 1.6). Το ετεροάτομο που είναι πλούσιο σε ηλεκτρόνια θα πρέπει να έχει ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων και είναι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

Το φτωχό σε ηλεκτρόνια υδρογόνο συνδέεται συνήθως ομοιοπολικά με ένα ηλεκτραρνητικό άτομο, όπως το οξυγόνο ή το άζωτο. Αφού το ηλεκτραρνητικό άτομο (X) ελκύει ισχυρότερα τα ηλεκτρόνια, η ηλεκτρονιακή κατανομή του ομοιοπολικού δεσμού (X-H) είναι μετατοπισμένη περισσότερο προς το ηλεκτραρνητικό άτομο, άρα το υδρογόνο αποκτά ένα ασθενές θετικό φορτίο. Ένα τέτοιο άτομο υδρογόνου μπορεί να δράσει ως **δότης δεσμού υδρογόνου** (hydrogen bond donor, **HBD**) ή H-δότης. Το πλούσιο σε ηλεκτρόνια ετεροάτομο που λαμβάνει τον δεσμό υδρογόνου είναι γνωστό ως **δέκτης δεσμού υδρογόνου** (hydrogen bond acceptor, **HBA**) ή 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).

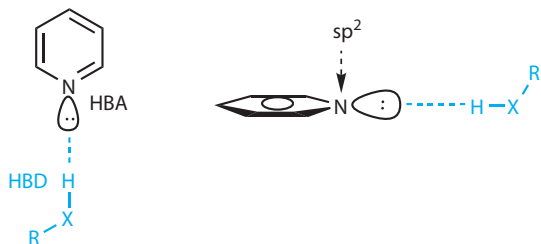
Οι δεσμοί υδρογόνου θεωρούνται ασθενείς μορφές ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης επειδή το ετεροάτομο είναι ελαφρώς αρνητικά φορτισμένο και το υδρογόνο ελαφρώς θετικά φορτισμένο. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα στοιχεία στους δεσμούς υδρογόνου εκτός από την έλξη μεταξύ των μερικών φορτίων. Σε αντίθεση με άλλες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, στους δεσμούς υδρογόνου υπάρχει και μια αλληλεπίδραση μεταξύ των τροχιακών των ατόμων που συμμετέχουν (Σχήμα 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 η οποία δεν συναντάται στους ηλεκτροστατικούς δεσμούς. Ο βέλτιστος προσανατολισμός είναι αυτός όπου ο δε-



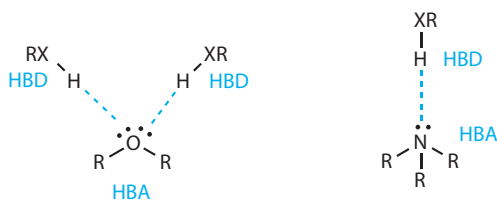
**ΣΧΗΜΑ 1.6** Αλληλεπίδραση μέσω δεσμών υδρογόνου, οι οποίοι παρουσιάζονται ως διακεκομμένες γραμμές μεταξύ του φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης (X, Y = οξυγόνο ή άζωτο, HBD = H-δότης δεσμού υδρογόνου, HBA = H-δέκτης δεσμού υδρογόνου).



**ΣΧΗΜΑ 1.7** Επικάλυψη τροχιακών ενός δεσμού υδρογόνου.



**ΣΧΗΜΑ 1.8** Επίδραση του υβριδισμού στην κατεύθυνση του δεσμού υδρογόνου.



**ΣΧΗΜΑ 1.9** Το οξυγόνο και το άζωτο δρουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου (HBD = H-δότης δεσμού υδρογόνου, HBA = H-δέκτης δεσμού υδρογόνου).

σμός X-H δείχνει κατευθείαν το μονήρες ζεύγος του ατόμου Y, έτσι ώστε τα άτομα X, H και Y να βρίσκονται μεταξύ τους σε ευθεία γραμμή  $180^\circ$ . Αυτή η βέλτιστη διεύθυνση παρατηρείται σε πολύ ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου, ωστόσο η γωνία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ  $130^\circ$  και  $180^\circ$  για τους ισχυρότερους δεσμούς και μπορεί να φτάνει και τις  $90^\circ$  για τους ασθενείς δεσμούς υδρογόνου. Το τροχιακό του ατόμου Y που περιέχει το μονήρες ζεύγος έχει επίσης και ιδιότητες διεύθυνσης οι οποίες εξαρτώνται από τον υβριδισμό του. Για παράδειγμα, το άζωτο μιας πυριδίνης έχει  $sp^2$  υβριδισμό και άρα το μονήρες ζεύγος διευθετείται έξω από τον δακτύλιο και στο ίδιο επίπεδο (Σχήμα 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 ποικίλλει ευρέως, ωστόσο οι περισσότεροι δεσμοί υδρογόνου σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός φαρμάκου με τον στόχο του είναι μέτριας ισχύος και κυμαίνονται από 16 έως  $60 \text{ kJ mol}^{-1}$  (περίπου 10 φορές λιγότερο ισχυροί από έναν ομοιοπολικό δεσμό). Αυτό αντανakλάται και στην απόσταση δεσμού, αφού οι δεσμοί υδρογόνου είναι τυπικά  $1,5\text{--}2,2 \text{ \AA}$ , ενώ οι ομοιοπολικοί  $1,0\text{--}1,5 \text{ \AA}$ . Η ισχύς του δεσμού υδρογόνου

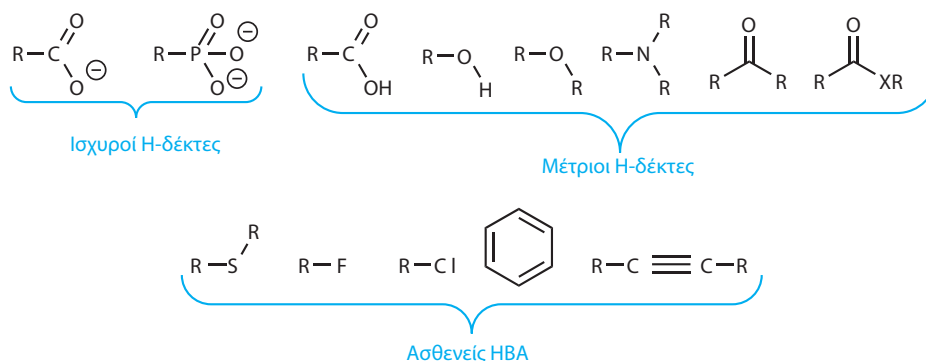
εξαρτάται από τον δέκτη και τον δότη του δεσμού υδρογόνου. Πιο συγκεκριμένα, ένας καλός δέκτης δεσμού υδρογόνου πρέπει να είναι ηλεκτραρνητικός και να έχει τουλάχιστον ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων. Το άζωτο και το οξυγόνο είναι τα συνηθέστερα άτομα που συμμετέχουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου στα βιολογικά 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 (Σχήμα 1.9).

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

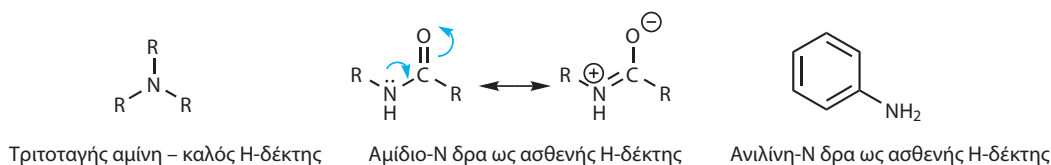
Το φθόριο, που βρίσκεται σε αρκετά φάρμακα, είναι πιο ηλεκτραρνητικό από το οξυγόνο ή το άζωτο. Επίσης διαθέτει τρία μονήρη ζεύγη ηλεκτρονίων, γεγονός που θα το καθιστούσε καλό δέκτη δεσμών υδρογόνου. Στην πραγματικότητα, όμως, είναι σχετικά ασθενής δέκτης δεσμών υδρογόνου. Έχει προταθεί ότι το φθόριο είναι τόσο ηλεκτραρνητικό, 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 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 δέκτη 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 (Σχήμα 1.10). Φωσφορικά ιόντα μπορούν επίσης να δρουν ως καλοί δέκτες δεσμών υδρογόνου. Οι περισσότεροι δέκτες δεσμών υδρογόνου που υπάρχουν στα φάρμακα ή στις θέσεις





**ΣΧΗΜΑ 1.10** Σχετική ισχύς διαφόρων δεκτών δεσμών υδρογόνου (HBAs).



**ΣΧΗΜΑ 1.11** Σύγκριση διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων που περιέχουν άζωτο ως δέκτες δεσμών υδρογόνου (Η-δέκτες).

πρόσδεσής τους είναι ουδέτερες χαρακτηριστικές ομάδες, όπως αιθέρες, αλκοόλες, φαινόλες, αμίδια, αμίνες και κετόνες. Αυτές οι ομάδες σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου μέτριας ισχύος.

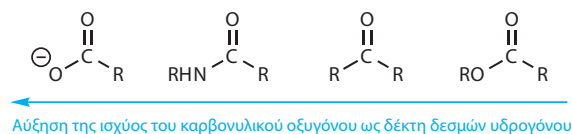
Έχει προταθεί ότι τα  $\pi$  συστήματα που υπάρχουν στα αλκύνια και στους αρωματικούς δακτυλίους αποτελούν περιοχές πλούσιες σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα και μπορούν να δράσουν ως δέκτες δεσμών υδρογόνου. Ωστόσο, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα σε αυτά τα συστήματα είναι διάχυτη, επομένως οι αλληλεπιδράσεις λόγω δεσμών υδρογόνου είναι πολύ πιο ασθενείς από αυτές που περιλαμβάνουν οξυγόνο ή άζωτο. Ως εκ τούτου, οι αρωματικοί δακτύλιοι και τα αλκύνια είναι πιθανό να αποτελούν σημαντικούς δέκτες δεσμών υδρογόνου μόνο εάν αλληλεπιδράσουν με έναν ισχυρό δότη δεσμού υδρογόνου, όπως το ιόν αλκυλαμμωνίου ( $NHR_3^+$ ).

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 (Σχήμα 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.

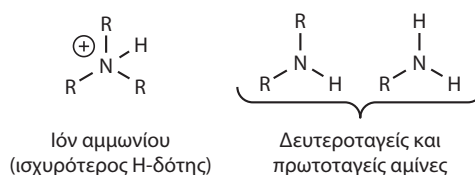
Παρομοίως, η ικανότητα του καρβονυλίου να δρα ως δέκτης δεσμών υδρογόνου ποικίλλει ανάλογα με τη χαρακτηριστική ομάδα που συμμετέχει (Σχήμα 1.12).

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

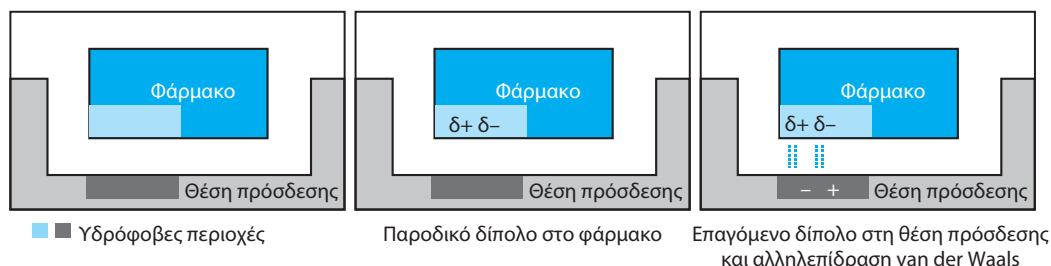
Οι καλοί δότες δεσμών υδρογόνου περιέχουν ένα φτωχό σε ηλεκτρόνια πρωτόνιο που συνδέεται με οξυγόνο ή άζωτο. Όσο πιο φτωχό το πρωτόνιο σε ηλεκτρόνια, τόσο καλύτερα θα δράσει ως δότης δεσμού υδρογόνου. Για παράδειγμα, ένα πρωτόνιο που συνδέεται με ένα θετικά φορτισμένο άτομο αζώτου δρα ως ισχυρότερος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



**ΣΧΗΜΑ 1.12** Σύγκριση καρβονυλικών οξυγόνων ως δεκτών δεσμών υδρογόνου.



**ΣΧΗΜΑ 1.13** Σύγκριση δοτών δεσμών υδρογόνου (Η-δότες).



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

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

### 1.3.3 Αλληλεπιδράσεις van der Waals

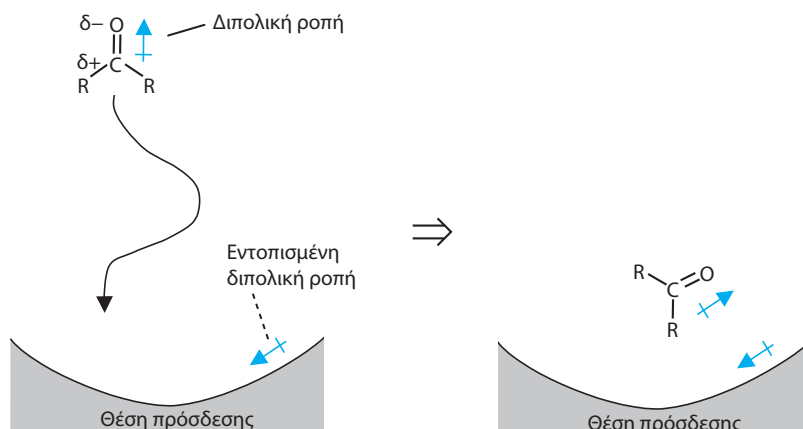
Οι αλληλεπιδράσεις τύπου van der Waals αποτελούν πολύ ασθενείς μορφές αλληλεπίδρασης με ισχύ  $2-4 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Σε αυτές περιλαμβάνονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ υδρόφοβων περιοχών από διαφορετικά μόρια, όπως αλειφατικοί υποκαταστάτες ή και ολόκληρος ο ανθρακικός σκελετός. Η ηλεκτρονιακή κατανομή ακόμα και σε ουδέτερες, μη πολικές περιοχές του μορίου δεν είναι ποτέ ομοιόμορφη ή συμμετρική και πάντα υπάρχουν μεταβατικά 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 (Σχήμα 1.14). Επομένως, μια περιοχή υψηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας κάποιου 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 τον λόγο το φάρμακο θα πρέπει να βρίσκεται κοντά στη θέση δέσμευσης στην οποία στοχεύει προτού οι αλληλεπιδράσεις γίνουν σημαντικές. Οι αλληλεπιδράσεις van der Waals είναι γνωστές και ως **δυνάμεις London** (London forces). Παρότι μεμονωμένα είναι ασθενείς, μπορεί να υπάρχουν πολλές τέτοιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του φαρμάκου και του στόχου του· επομένως, 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

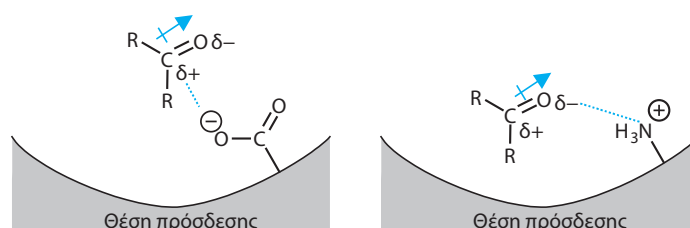
Πολλά μόρια έχουν μια μόνιμη διπολική ροπή που προκύπτει από τις διαφορετικές ηλεκτραρνητικότητες των ατόμων και των χαρακτηριστικών ομάδων που είναι παρούσες. Για παράδειγμα, μια κετόνη έχει μια στιγμιαία διπολική ροπή που οφείλεται στις διαφορετικές ηλεκτραρνητικότητες μεταξύ των ατόμων του άνθρακα 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 πλησιάζει διευθετώντας το φάρμακο έτσι ώστε οι διπολικές ροπές να είναι αντιπαράλληλες (Σχήμα 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 με την αύξηση της απόστασης σε σχέση με τις ηλεκτροστατικές επιδράσεις, αλλά λιγότερο γρήγορα από τις αλληλεπιδράσεις van der Waals.

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



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

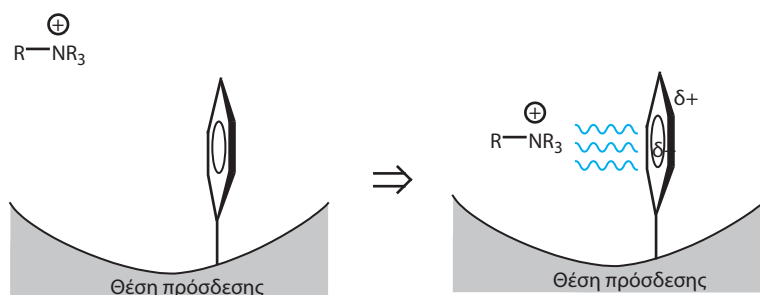


**ΣΧΗΜΑ 1.16** Αλληλεπιδράσεις ιόντος-διπόλου μεταξύ ενός φαρμάκου και της θέσης πρόσδεσης.

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, ενώ τα άκρα είναι φτωχά (Σχήμα 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

Μέχρι στιγμής έχουμε εστιάσει στις ελκτικές δυνάμεις, οι οποίες αυξάνονται σε ισχύ όσο τα μόρια πλησιάζουν το ένα το άλλο. Οι αλληλεπιδράσεις άπωσης είναι επίσης σημαντικές, διαφορετικά τίποτα δεν θα σταματούσε 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-



**ΣΧΗΜΑ 1.17** Αλληλεπίδραση επαγόμενου διπόλου μεταξύ ενός ιόντος αλκυλαμμωνίου και ενός αρωματικού δακτυλίου.

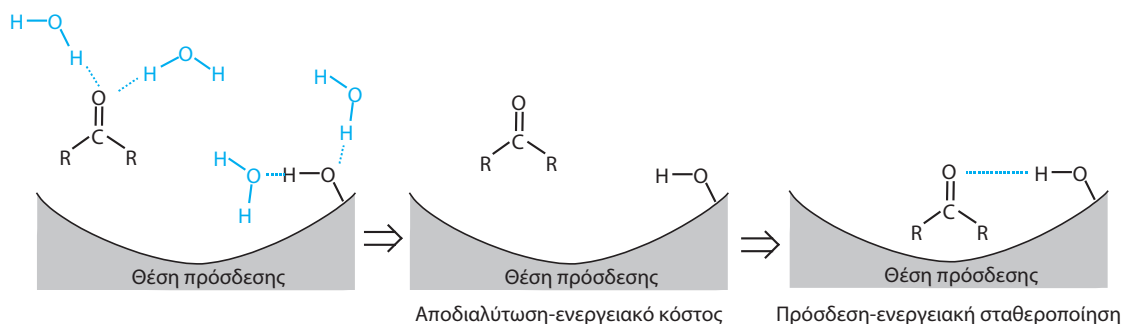
δων που υπάρχουν στα δύο μόρια. Για παράδειγμα, δύο φορτισμένες ομάδες με το ίδιο φορτίο απωθούνται μεταξύ τους.

### 1.3.6 Ρόλος του νερού και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

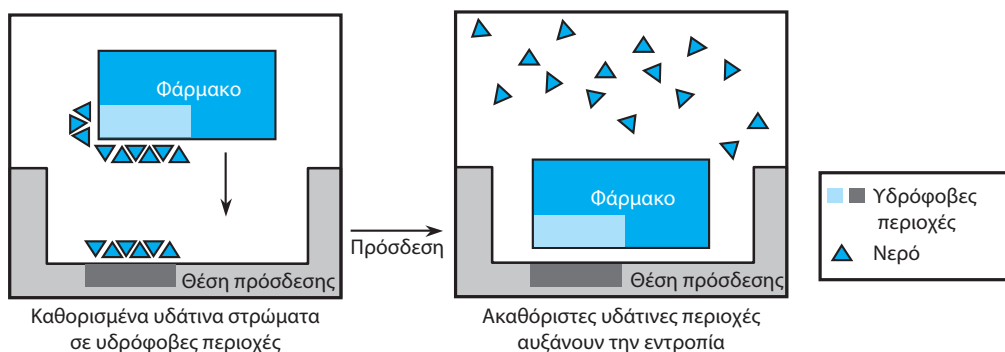
Ένα σημαντικό στοιχείο που συχνά παραβλέπουμε όταν σκεφτόμαστε την αλληλεπίδραση ενός φαρμάκου με τον στόχο του είναι η σπουδαιότητα του νερού. Οι μακρομοριακοί στόχοι μέσα στο σώμα βρίσκονται σε ένα υδατικό περιβάλλον και το φάρμακο θα πρέπει να ταξιδέψει μέσα σε αυτό το περιβάλλον για να φτάσει στον 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 (Σχήμα 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 πιθανόν να είναι αναποτελεσματικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει βρεθεί ότι η απομάκρυνση μιας πολικής ομάδας πρόσδεσης από το φάρμακο βοηθά στη μείωση της ενέργειας αποδιαλύτωσης του. Για παράδειγμα, κατά την ανάπτυξη του αντιιικού φαρμάκου **ριτοναβίρη** (ritonavir) (Ενότητα 20.7.4.4), πραγματοποιήθηκε 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 κατά την πρόσδεσή του· με άλλα λόγια, πρέπει να είναι προσβάσιμες ή εκτεθειμένες στον διαλύτη. Με αυτόν τον τρόπο το νερό που περιβάλλει αυτή την εξαιρετικά πολική ομάδα δεν χρειάζεται να απομακρυνθεί, επομένως 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 στη 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 στιβάδα νερού δίπλα στη μη πολική επιφάνεια. Αυτό αντιστοιχεί με μια αρνητική εντροπία λόγω της αύξησης της τάξης. Όταν μια υδρόφοβη περιοχή του φαρμάκου



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



**ΣΧΗΜΑ 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 διαταραχθεί η τάξη (Σχήμα 1.19). Αυτό οδηγεί σε αύξηση της εντροπίας και κέρδος στην ενέργεια πρόσδεσης.<sup>1</sup> Οι αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα έχουν μικρή ισχύ, 0,1-0,2 kJ mol<sup>-1</sup> για κάθε τετραγωνικό ångstrom υδρόφοβης επιφάνειας, συνολικά όμως μπορεί να είναι σημαντικές. Μερικές φορές, μια υδρόφοβη περιοχή του φαρμάκου μπορεί να μη βρίσκεται αρκετά κοντά σε μια υδρόφοβη περιοχή της θέσης πρόσδεσης και να υπάρχει νερό παγιδευμένο μεταξύ των δύο επιφανειών. Σε αυτή 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 τρόπου με τον οποίο ένα φάρμακο προσδένεται στη θέση πρόσδεσης στην οποία στοχεύει, δίνοντας ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, μια ένωση ικανή να προσδένεται σε έναν συγκεκριμένο στόχο δεν αποτελεί απαραίτητα και χρήσιμο κλινικό παράγοντα ή φάρμακο. Σε αυτή την περίπτωση, το φάρμακο θα πρέπει όχι μόνο να προσδένεται στον στόχο του, αλλά χρειάζεται προηγουμένως να μπορεί να φτάσει σε αυτόν. Για ένα εκ του στόματος χορηγούμενο φάρμακο, αυτό το ταξίδι προς τον στόχο είναι μακρινό και υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι που πρέπει να ξεπεραστούν. Το φάρμακο θα πρέπει να αντέξει τα οξέα του στομάχου και στη συνέχεια τα πεπτικά ένζυμα του εντέρου. Στη συνέχεια θα πρέπει να απορροφηθεί από το έντερο και να περάσει στην κυκλοφορία του αίματος· 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 αυτή την περίπτωση θα χρειάζονταν συχνές δόσεις για τη διατήρηση της δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά, δεν θα πρέπει να αποβάλλεται πολύ αργά· 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 στη φαρμακευτική βιομηχανία (από τις αγγλικές λέξεις: absorption, distribution, metabolism, excretion, δηλαδή απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση). Θα μπορούσε κανείς απλώς 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 ο 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 τη φαρμακευτικά δραστική ουσία. Για παράδειγμα, ένα χάπι περιέχει πληθώρα χημικών τα οποία του προσδίδουν την απαραίτητη μορφή και σταθερότητα, αλλά και βοηθούν στη χορήγηση ή διάσπασή του 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 έναν δεσμό υδρογόνου ονομάζεται δότης δεσμού υδρογόνου. Το ηλεκτραρνητικό 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 τη 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 είναι η τιμή της  $\Delta G$ , τόσο πιο πιθανό είναι να πραγματοποιηθεί η πρόσδεση.