

Κεφάλαιο 5

Πεπτιδομιμιτισμός και ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων



Τα πεπτιδομιμητικά μόρια αποτελούν τους δούρειους ίππους, που ξεγελούν τις φυσικές ορμόνες στην πρόσδεσή τους με τον υποδοχέα. Ο ανταγωνισμός αυτός επιφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα στον οργανισμό.

Σύντομη παρουσίαση του περιεχομένου του κεφαλαίου.

Προαπαιτούμενη γνώση

Αναφορές σε άλλα κεφάλαια/βιβλία ή σε λήμματα από καθιερωμένα λεξιλόγια.

5.1 Εισαγωγή στα πεπτιδομιμητικά μόρια

Οι πρωτεΐνες, τα μακρομόρια που απαντώνται σε μεγαλύτερη αφθονία στους ζώντες οργανισμούς, απαρτίζονται από δομικούς λίθους οι οποίοι ονομάζονται αμινοξέα. Αν η αμινοξική αλληλουχία περιορίζεται μέχρι πενήντα αμινοξέα χαρακτηρίζεται ως πεπτίδιο. Πρακτικά, κάθε εξειδικευμένη λειτουργική ιδιότητα που χαρακτηρίζει τον ζώντα οργανισμό, καθορίζεται από τις πρωτεΐνες. Τέτοιες λειτουργικές ιδιότητες είναι:

- μεταφορά, αποθήκευση και δόμηση ουσιών,
- άμυνα του οργανισμού,
- γονιδιακός έλεγχος,
- σηματοδότηση για την επαγωγή του βιολογικού αποτελέσματος.

Όπως οι πρωτεΐνες, έτσι και τα πεπτίδια είναι απαραίτητα στις βιολογικές διεργασίες. Δρουν ως υποστρώματα σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις και μπορούν να ρυθμίζουν την ενεργοποίηση ή παρεμπόδιση πολλών βιολογικών διεργασιών. Γι' αυτό και θεωρητικά θα μπορούσαν να βρίσκουν ευρεία εφαρμογή ως πιθανά θεραπευτικά φάρμακα.

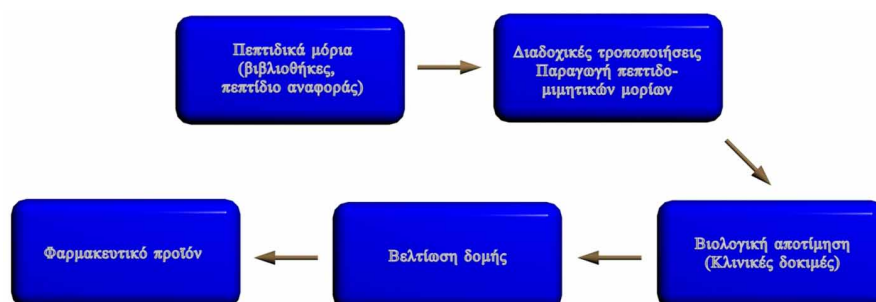
Η ευρεία αυτή εφαρμογή καθίσταται όμως δυσχερής. Συγκεκριμένα, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητές τους προσδίδουν μειονεκτήματα, όταν εισέρχονται στον οργανισμό. Η ύπαρξη του πεπτιδικού δεσμού οδηγεί σε βιολογική αστάθεια με ταχεία πρωτεόλυση, μεταβολισμό και μη ικανοποιητική απορρόφηση από το επιθήλιο τοίχωμα του εντέρου. Για να καταστεί δυνατή η άρση των μειονεκτημάτων των πεπτιδίων και επομένως η εκμετάλλευση των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων, με απώτερο σκοπό τη χορήγησή τους ως φαρμάκων, συντίθενται πεπτιδομιμητικά μόρια. Οργανικά, δηλαδή, μόρια μικρού σχετικά μοριακού βάρους, τα οποία μιμούνται τις βιολογικές ιδιότητες των πεπτιδίων, ενώ στερούνται πεπτιδικού δεσμού.



Ετυμολογικά η λέξη πρωτεΐνη, που προτάθηκε από τον Σουηδό χημικό Jacob Berzelius (1779–1848) (εικονίζεται), προέρχεται από την αρχαιοελληνική λέξη πρώτειος η οποία σημαίνει πρωταρχικής σημασίας.

5.2 Πορεία Σύνθεσης Πεπτιδομιμητικών Μορίων

Η Εικόνα 5.1 παρέχει την πορεία σύνθεσης πεπτιδομιμητικών μορίων στον ορθολογικό σχεδιασμό καινοτόμων μορίων σε συγκεκριμένο στόχο.



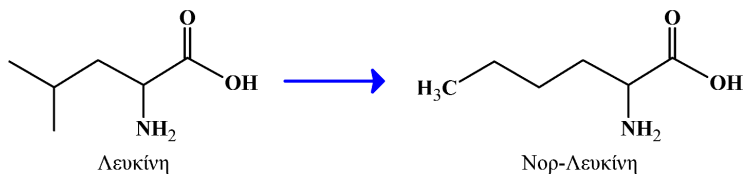
Εικόνα 5.1 Πορεία σύνθεσης καινοτόμων πεπτιδομιμητικών μορίων.

5.3 Δομικές Τροποποιήσεις

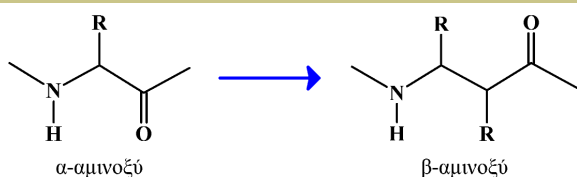
Για να χαρακτηριστεί ένα μόριο ως πεπτιδομιμητικό, το πεπτίδιο υφίσταται συγκεκριμένες δομικές τροποποιήσεις, όπως αυτές παριστάνονται στην Εικόνα 5.2.

Παρακάτω παρουσιάζονται μερικά παραδείγματα, στα οποία περιγράφονται τέτοιες μεταβολές.

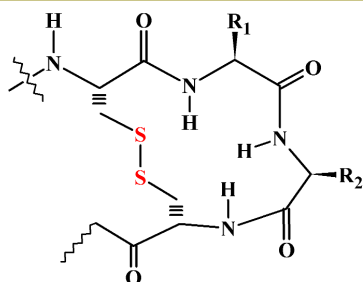
A) Τροποποίηση Πλευρικής Αλυσίδας



B) Επέκταση Πεπτιδικής Αλυσίδας

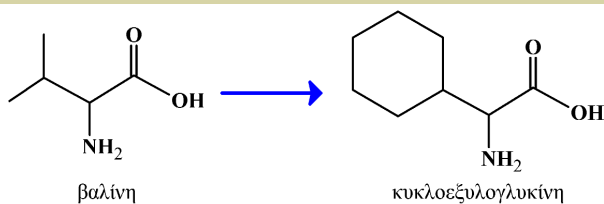


Γ) Δημιουργία S-S γεφυρών

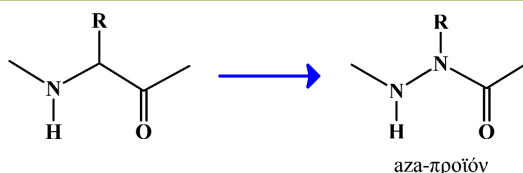


E) Κυκλοποιήσεις

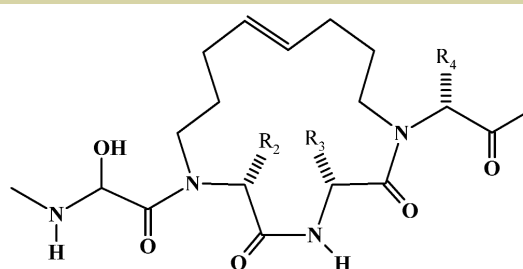
i) Κυκλοποίηση πλευρικής ομάδας



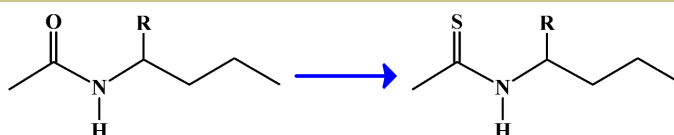
Δ) Τροποποιήσεις του Cα (α θέσης)



ii) Κυκλοποίηση σκελετού

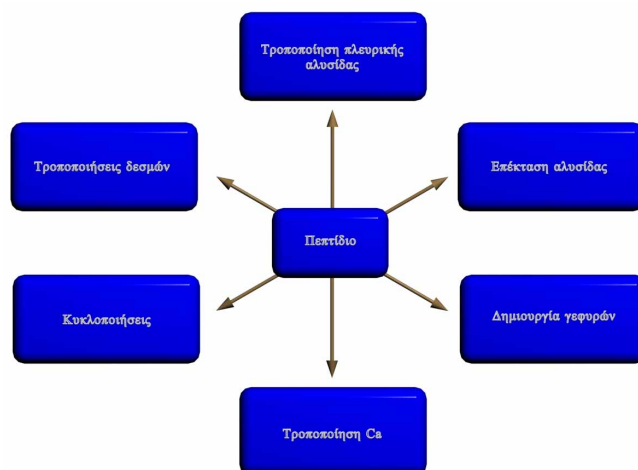


Z) Τροποποίηση δεσμού (Μίμηση του πεπτιδικού δεσμού)



Θα πρέπει ν' αναφερθεί ότι η μίμηση του πεπτιδικού δεσμού αποτελεί μία μερική πτυχή του **βιοϊσοστερισμού**. Χωρίς να επεκταθούμε σ' αυτό το κεφάλαιο, θεωρούμε ότι είναι αναγκαίο να δώσουμε μερικά βασικά στοιχεία για τον βιοϊσοστερισμό. Η έννοια προήλθε από τον ισοστερισμό που πρότεινε το 1919 ο Langmuir. Αυτός αναφέρεται σε άτομα ή ομάδες με ίσο αριθμό ηλεκτρονίων (ισοηλεκτρονικά ή ισοηλεκτρονιακές).

Για παράδειγμα, τα H⁻, He και Li⁺ είναι ισοστερικά καθώς και τα O²⁻, F⁻ και Ne γιατί διαθέτουν δύο και δέκα ηλεκτρόνια αντίστοιχα. Το 1951 ο Friedman επέκτεινε την έννοια στον βιοϊσοστερισμό. Είναι ισοστερείς ομάδες



Εικόνα 5.2 Δομικές τροποποιήσεις οι οποίες επιτελούνται σε ένα πεπτίδιο, ώστε να μετατραπεί σε πεπτιδομιμητικό.






οι οποίες έχουν ίδιου τύπου βιολογική δράση, η οποία μπορεί να είναι και ανταγωνιστική. Το 1979 ο Thornber επεκτείνει τον ορισμό ακόμη πιο πολύ σε ομάδες που έχουν όμοιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και παράγουν παρόμοια βιολογική δράση. Το 1991 ο Burger επεκτείνει ακόμη περισσότερο τον ορισμό. Αναφέρεται σε ενώσεις ή ομάδες, οι οποίες έχουν παρόμοια μοριακά σχήματα και όγκους και κατανομή ηλεκτρονίων και που έχουν παρόμοιες φυσικές ιδιότητες.

Οι βιοϊσοστερικές ομάδες διακρίνονται σε κλασικές και μη κλασικές. Παραδείγματα δίνονται στους πιο κάτω πίνακες.

Πίνακας 5.1 Κλασικές ομάδες

Μονοσθενείς	Δισθενείς	Τρισθενείς	Τετρασθενείς
-OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-X, -SH, -PH ₂	-O-	=N-	=Si=
-Si ₃ , -SR-	-S-	=P-	=N ⁺ =
	-Se-	=As-	=P ⁺ =
	-Te-	=Sb-	=As ⁺ =
			=Sb ⁺ =

Πίνακας 5.2 Μη κλασικές ομάδες

-CO-	-COOH	-SO ₂ NH ₂	-H	-CONH-	-COOR	-CONH ₂
-CO ₂	-SO ₃ H	-PO(OH)NH ₂	-F- (ο δεσμός  ζεται;)	-NHCO-	-ROCO-	-CSNH ₂
-SO ₂ -	τετραζόλιο (CH ₂ N ₄)		-OH -CH ₂ OH		κατεχόλη	-C ₄ H ₄ S
-SO ₂ NR-	-SO ₂ NHR -SO ₂ NH ₂		-NH-CS-NH ₂ - (το 2  ζεται;)		βενζιμιδαζόλιο	C ₅ H ₄ N
-CON-	3-υδροξυισοξαζόλιο		-NH-C(=CHNO ₂)-NH ₂ -NH-C(=CHCN)-NH ₂			-C ₆ H ₅
-CH(CN)	2-υδροξυχρωμόνες					-C ₄ H ₄ NH
R-S-R	=N-					
R-O-R'	-C(CN)=R (έβαλ  σμό)					
R-N(CN)-	-CF ₃					
R-X	-CN					
	-N(CN) ₂					
	-C() ₃ (έβαλ  σμό)					

5.4 Παραδείγματα Σύνθεσης Πεπτιδομιμητικών Προϊόντων

Εφαρμόζονται δύο στρατηγικές για τη σύνθεση των πεπτιδομιμητικών μορίων.

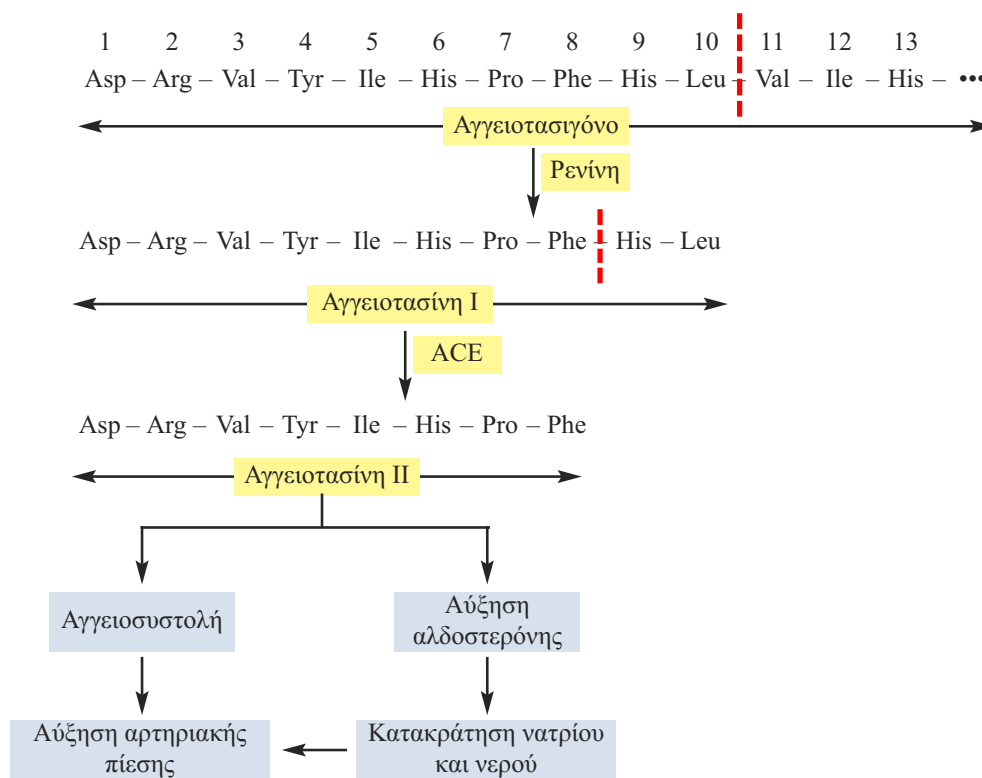
- Η πρώτη, αναφέρεται στη σταδιακή μείωση του πεπτιδικού χαρακτήρα του μορίου, ενώ
- η δεύτερη στο σχεδιασμό ενός νέου μορίου, το οποίο να μιμείται τμήμα του πεπτιδίου αναφοράς.

Πιο συγκεκριμένα, στη δεύτερη περίπτωση, τα φαρμακοφόρα τμήματα του πεπτιδομιμητικού μορίου μιμούνται στερεοχημικά τμήμα του πεπτιδίου αναφοράς. Ποια είναι η περισσότερο πρόσφορη τακτική; Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία, ώστε να εκτιμηθεί με ακρίβεια. Πιθανώς η στρατηγική που θα ακολουθηθεί να εξαρτάται από συγκεκριμένα δομικά χαρακτηριστικά του πεπτιδίου αναφοράς, όπως το μήκος της πεπτιδικής αλυσίδας, καθώς και από τη γνώση που έχουμε για τις αλληλεπιδράσεις τμημάτων του πεπτιδίου με τον υποδοχέα. Και οι δύο δρόμοι είναι δυνατόν να οδηγήσουν στο επιθυμητό αποτέλεσμα, το φαρμακευτικό προϊόν.

Τα παραδείγματα, που ακολουθούν, αναφέρονται στο σύστημα Ρενίνης–Αγγειοτασίνης. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν μελετηθεί και άλλα συστήματα, στα οποία από πεπτίδια αναφοράς συντέθηκαν πεπτιδομιμητικά προϊόντα.

Το σύστημα Ρενίνης–Αγγειοτασίνης (Renin Angiotensin System RAS)

Μία από τις σπουδαιότερες θεραπευτικές εφαρμογές συντιθέντων ενζυμικών παρεμποδιστών είναι αυτών, που επιδρούν στο σύστημα Ρενίνης–Αγγειοτασίνης. Το σύστημα RAS (Εικόνα 5.3) χαρακτηρίζεται από μία σειρά ενζυμικών αντιδράσεων, όπου κατά το τελευταίο βήμα απελευθερώνεται η Αγγειοτασίνη II, ένα οκταπεπτίδιο που θεωρείται υπεύθυνο για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι θεραπευτικές προσπάθειες στοχεύουν στην ελάττωση του ποσοστού της παραγόμενης Αγγειοτασίνης II (ANGII).

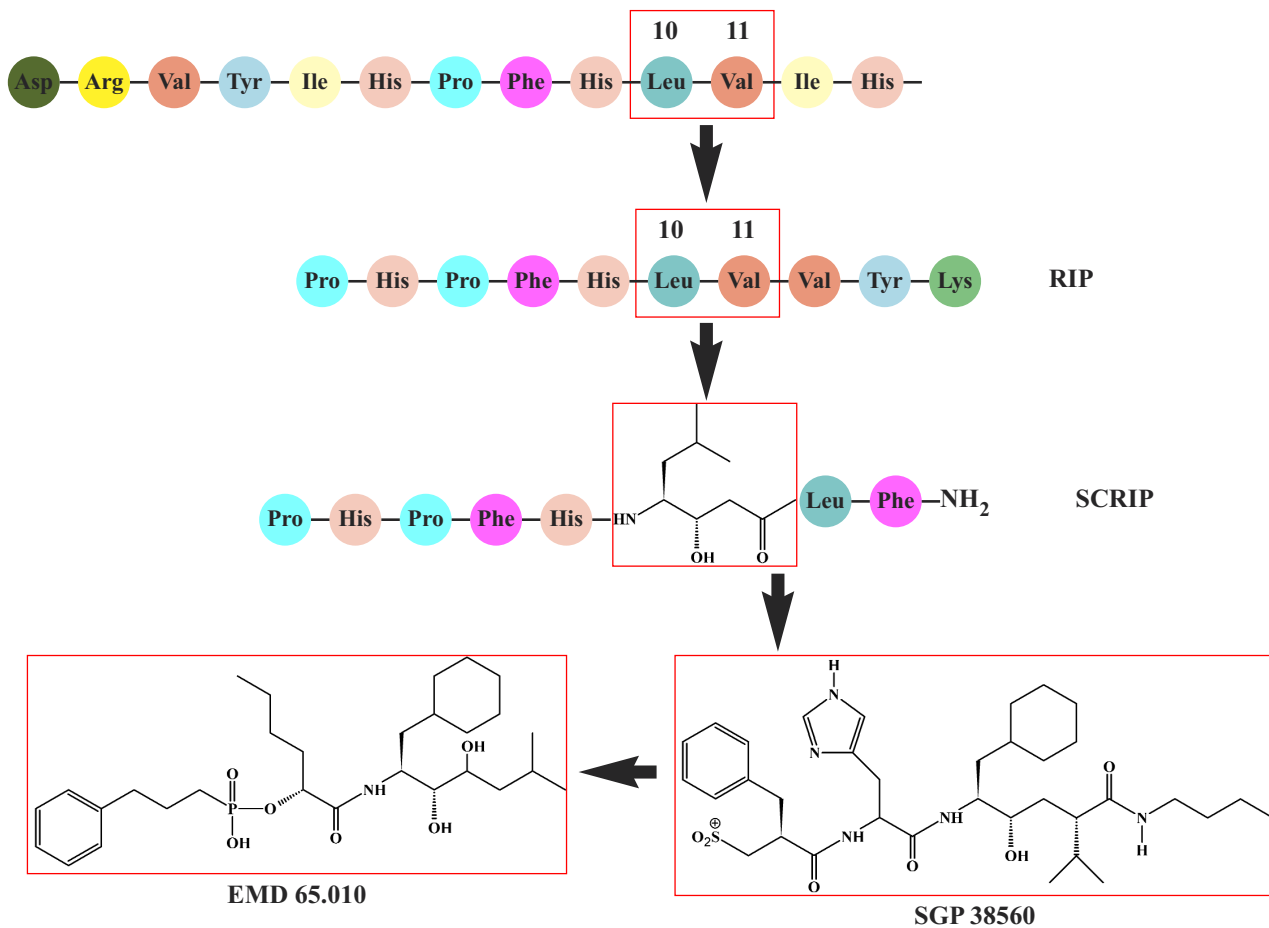


Εικόνα 5.3 Μέρος του συστήματος Ρενίνης–Αγγειοτασίνης.

Το πρώτο βήμα στο RAS σύστημα είναι η διάσπαση του αγγειοτασιναγόνου από μία ασπαρτική πρωτεάση, τη ρενίνη, η οποία εντοπίζεται κύρια στους νεφρούς. Η διάσπαση γίνεται μεταξύ των αμινοξέων Leu10 και Val11, για να δημιουργηθεί το βιολογικά αδρανές δεκαπεπτίδιο αγγειοτασίνη I.

Παρεμποδιστές Ρενίνης.

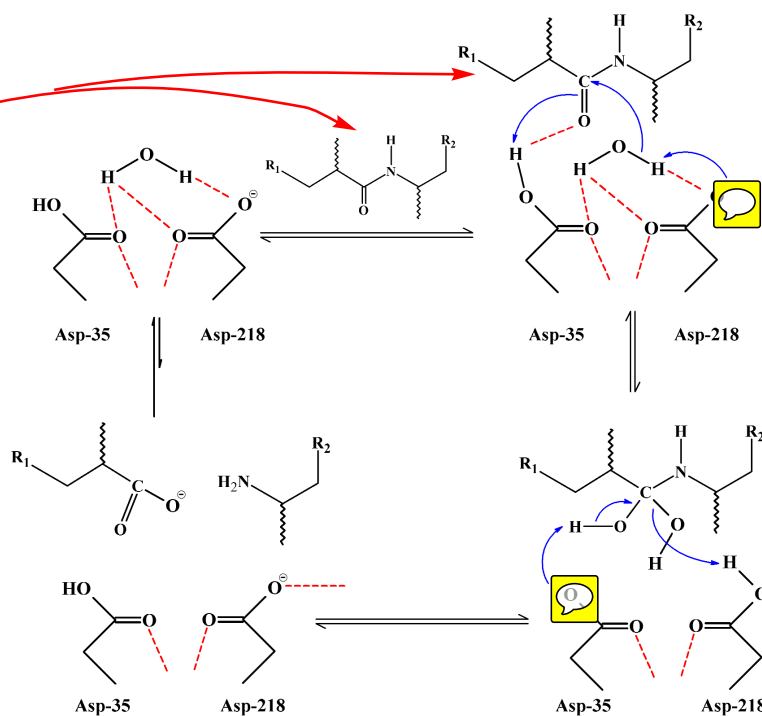
Στην  Εικόνα 5.4 παρουσιάζονται παραδείγματα σταδιακής σύνθεσης παρεμποδιστών ρενίνης.



Εικόνα 5.4 Πορεία σύνθεσης πεπτιδομιμητικών ανταγωνιστών της ρενίνης.

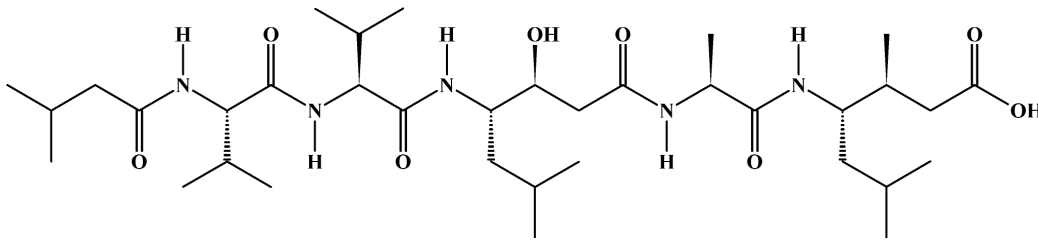
Η ένωση RIP, στην οποία τα δύο αμινοξέα Leu¹⁰-Val¹¹ έχουν αντικατασταθεί από Phe-Phe είναι πλέον ανθεκτική σε διάσπαση από τη ρενίνη. Η επόμενη ένωση SCRIP σχεδιάστηκε να μιμείται την τετραεδρική κατάσταση μετάβασης (transition state), που παρατηρείται κατά την υδρόλυση του φυσικού υποστρώματος. Ο μηχανισμός δημιουργίας της τετραεδρικής μεταβατικής κατάστασης φαίνεται στην Εικόνα 5.5.

Θωμά όταν ξαναζωγράφισα, το αντιδρών πάνω στο βέλος το έκανα διαφανές από αυτό που με σκεπτείες. Στα προϊόντα υπάρχει αυτό που έβαλα και όχι το δικό σου - εκτός και γίνονται άλλα χημικά κόλπα.



Εικόνα 5.5 Ο μηχανισμός δημιουργίας της τετραεδρικής μεταβατικής κατάστασης στην ασπαρτυλική πρωτεάση.

Η παρατήρηση του Umezawa και των συνεργατών του ότι ο παρεμποδιστής της πεπτιδικής ασπαρτικής πρωτεάσης πεστατίνη (Εικόνα 5.6), η οποία απομονώθηκε από φιλτραρισμένες καλλιέργειες μικροοργανισμών, μπορεί να επηρεάσει το RAS σύστημα, λόγω του γεγονότος ότι περιέχει γ-αμινο-β-υδροξυκαρβοξυλικό οξύ, οδήγησε στη χρήση άλλων δομικών υποστρωμάτων.



Umezawa Hamao
(1914–1986)

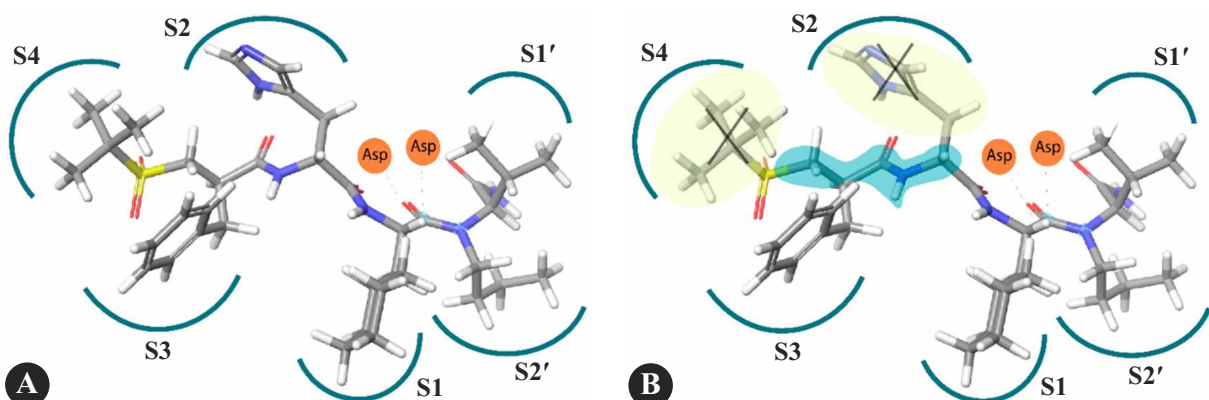
Εικόνα 5.6 Το μόριο της πεστατίνης.

Η βιοδραστική διαμόρφωση του πεπτιδομμητικού αναστολέα CGP 38560 καθώς και οι αλληλεπιδράσεις του με το ενεργό κέντρο της ρενίνης ήταν γνωστό μέσα από την κρυσταλλογραφία και τις μελέτες της Μοριακής Μοντεντολοποίησης. Ο αναστολέας σχηματίζει έξι ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου με το ενεργό κέντρο της ρενίνης και αλληλεπιδρά με τις θήκες S4, S3, S2, S1, S1' και S2' (Εικόνα 5.7). Από μελέτες προέκυψε ότι οι αλληλεπιδράσεις με τις θήκες S1 και S3 συνεισφέρουν περισσότερο στη δραστηριότητα ενός αναστολέα ρενίνης σε σχέση με τις S2 και S4.



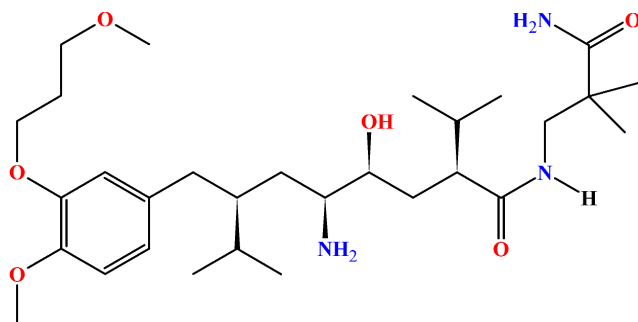
Εικόνα 5.7 Το υπόστρωμα της ασπαρτικής πρωτεάσης της ρενίνης το οποίο περιέχει θήκες (rockets) και θέσεις (sites) για τη δέσμευση αναστολέων.

Είχε κατανοηθεί ότι ο πεπτιδικός χαρακτήρας των αναστολέων ήταν η αιτία της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας και της μειωμένης αποτελεσματικότητας. Γι' αυτό τα νέα μόρια στόχευαν στην απόλυση των πεπτιδικών δεσμών (στο EMD 65010 διατηρείται μόνο ένας). Σε αυτά τα μόρια διατηρείτο η ικανότητα των μορίων να σχηματίζουν δεσμό υδρογόνου με το αμινοξύ Ser 219. Οι πλευρικές ομάδες που αλληλεπιδρούν με τις θήκες S1 και S3 δεν συνδέονταν μέσω του πεπτιδικού δεσμού της αλυσίδας. Οι θήκες S2 και S4 αγνοήθηκαν αρχικά έχοντας υπόψη ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, αν αυτό κρινόταν αναγκαίο (Εικόνα 5.8).



Εικόνα 5.8 (Α) Μοριακές αλληλεπιδράσεις CGP 38560 με το ένζυμο της ρενίνης. (Β) Ορθολογικός σχεδιασμός βασισμένος στον αναστολέα CGP 38560.

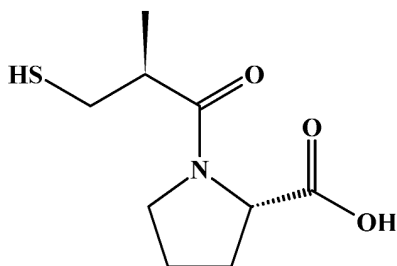
Με τέτοιους ορθολογικούς σχεδιασμούς προχώρησαν στη σύνθεση εκατοντάδων αναλόγων και προέκυψε η αλίσκινη (aliskiren), η οποία προωθήθηκε στη φαρμακευτική αγορά ως αντυπερτασικό από την εταιρία Novartis (Εικόνα 5.9). Δυστυχώς λόγω των παρενεργειών του (μάλιστα μια από αυτές είναι και η ασυμβατότητά του προς τους αναστολείς του ACE και τους AT1 ανταγωνιστές) αποσύρθηκε το 2015 και αυτός είναι ο λόγος που περιγράφηκε μόνο σύντομα ο ορθολογικός σχεδιασμός του.



Εικόνα 5.9 Η χημική δομή της αλίσκινης η οποία κυκλοφόρησε στο εμπόριο με την ονομασία Tekturma ή Resilez.

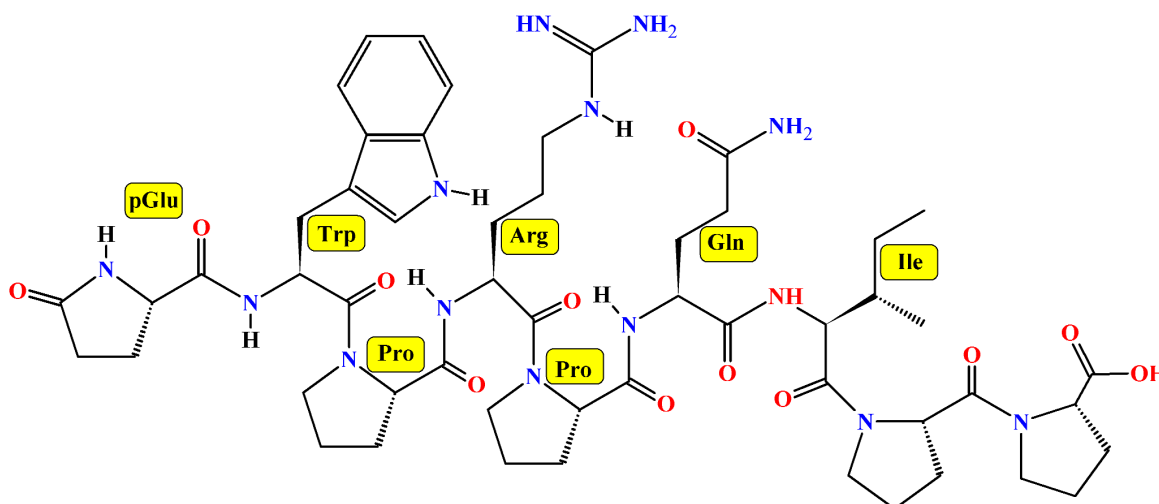
5.5 Παρεμποδιστές Αγγειομετατροπικού Ενζύμου

Το 1968 ο Bakhle απέδειξε ότι το αγγειομετατροπικό ένζυμο (Angiotensin Converting Enzyme - ACE) του πνεύμονα σκύλου αναστέλλε το μίγμα πεπτιδίων το οποίο προερχόταν από ένα είδος πολύ δηλητηριώδους οχιάς (*Bothrops jararaca*) ενδημικής στη Νότια Αμερική (νότια Βραζιλία, Παραγουάη και βόρεια Αργεντινή). Το συγκεκριμένο όνομα, jararaca, προέρχεται από τις λέξεις Turiyagará και ca, που σημαίνει «μεγάλο φίδι». Το μίγμα αυτό περιγράφηκε από τον Ferreira ως παράγοντας βραδυκινίνης (bradykinin potentiating factor - BPF) (Εικόνα 5.10).



Εικόνα 5.10 Η καρποπρίλη, όπως θα κατανοηθεί από την ιστορία παρακάτω, θα προέλθει από πεπτίδιο το οποίο βρίσκεται στο δηλητήριο του φιδιού *Bothrops jararaca*.

Το πιο ισχυρό από τα μεγάλα πεπτίδια τα οποία συνέθεσαν ήταν ένα εννεαπεπτίδιο, πολύ σταθερό και το οποίο ονόμασαν τετραπροτίδιο (terprotide). Το όνομα του αντανακλά τα τέσσερα αμινοξέα που βοηθούν στη σταθερότητά του (Εικόνα 5.11).



Εικόνα 5.11 Τεπροτίδιο



Bakhle Yeshwant Shriharsh (1936-)



Ferreira Sérgio Henrique (1934-2016)

Ο Ferreira και Greene απομόνωσαν και χαρακτήρισαν το πρώτο πεπτίδιο, το πενταπεπτίδιο, που ισχυροποιεί τη βραδυκινίνη και το οποίο ονόμασαν BPP5a. Αυτό ανέστειλε το ACE και παροδικά ελάττωνε την πίεση στα ζωικά μοντέλα.

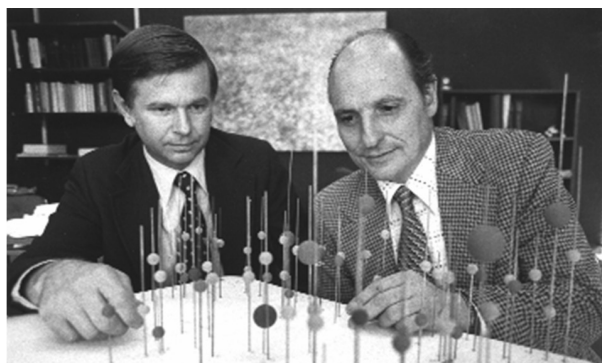
Ο Cushman και Ondetti απομόνωσαν, χαρακτήρισαν και συνέθεσαν ένα εξαπεπτίδιο με διαφορετική αμινοξική αλληλουχία από το

Το τεπροτιδίο και μια σειρά αρκετών αναλόγων χαρακτηρίστηκαν επαρκώς *in vitro* και *in vivo*. Αυτός ο χαρακτηρισμός επιτεύχθηκε από τον B. Rubie, ο οποίος δημιούργησε αρκετές σπουδαίες βιολογικές δοκιμές για την αξιολόγηση αναστολέων ACE.

Πρόέκυψαν δύο σημαντικά αποτελέσματα από αυτές τις δύο ερευνητικές εργασίες:

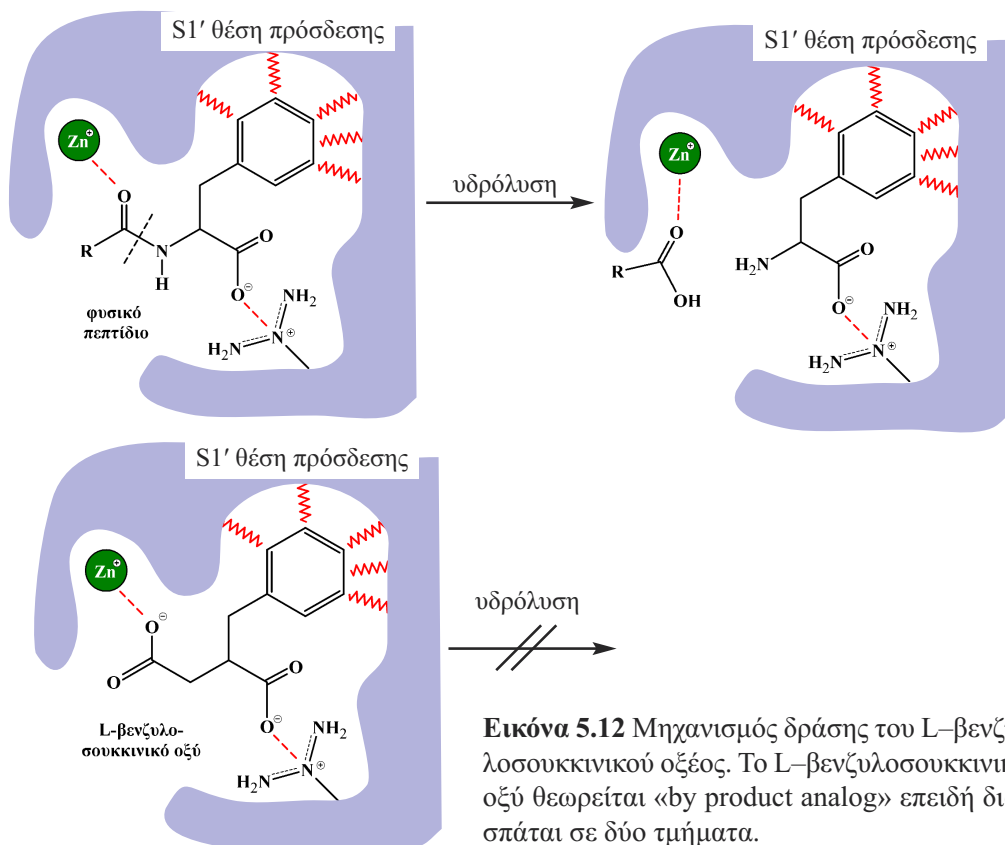
- Το τεπροτιδίο αποδείχθηκε ένα ισχυρό αντιυπερτασικό φάρμακο με περιορισμένη χρήση λόγω τους κόστους και της αδυναμίας δράσης του από το στόμα.
- Σχέσεις δομής–δράσης με ανάλογα του τεπροτιδίου και BPP5a βοήθησαν να βελτιωθεί το αναδυόμενο υποθετικό μοντέλο του ενεργού κέντρου του ACE, το οποίο θεωρήθηκε να είναι μια μεταλλοπεπτιδάση ψευδαργύρου. Η τελική ακολουθία Trp–Ala–Pro του BPP5a ή της σχετιζόμενης αλλά πολύ σταθερότερης ακολουθίας Phe–Ala–Pro του BPP5a βρέθηκε να είναι βέλτιστη στη δράση του ενεργού κέντρου του ACE.

Το ερευνητικό πρόγραμμα του τεπροτιδίου θα είχε λάβει άδοξο τέλος παρόλο που τα κλινικά αποτελέσματά του ήταν υποσχόμενα. Ο λόγος που θα σταματούσε το ερευνητικό αυτό πρόγραμμα ήταν η μη ύπαρξη εμπορικού ενδιαφέροντος. Παρόλα αυτά οι Cushman και Ondetti πίστευαν ότι τα αποτελέσματα του τεπροτιδίου οδηγούσαν στο συμπέρασμα ότι οι αναστολείς ACE είχαν ισχυρό δυναμικό για να χρησιμοποιηθούν ως αντιυπερτασικά φάρμακα αλλά δεν γνώριζαν πώς να αναπτύξουν μια δραστική ουσία με κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και απορρόφηση από το στόμα. Ο Ondetti άρχισε να ασχολείται με τα αντιβιοτικά και ο Cushman με τις προσταγλανδίνες. Ευτυχώς κάποιοι διευθυντές κλειδιά (?) όπως ο Z. Horwitz και A. Welch αναγνώρισαν την εμπορική αξία των ACE αναστολέων. Έτσι συντέθηκαν ποικίλες δομές χωρίς το επιθυμητό αποτέλεσμα. Συγχρόνως τελειοποιήθηκαν και οι βιολογικές δοκιμές.



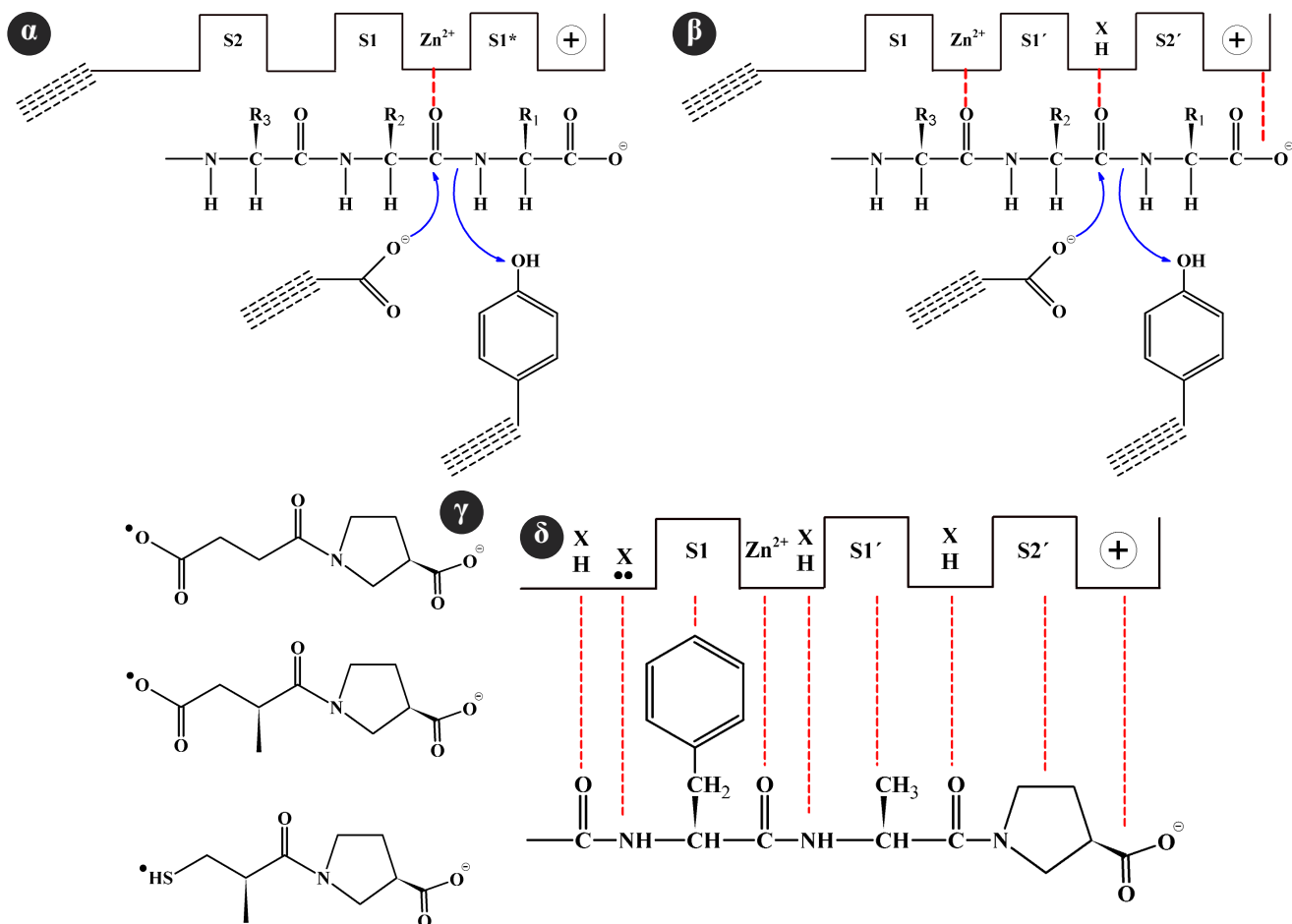
Οι πρωτεργάτες της ανακάλυψης της καπτοπρίλης David Cushman και Miguel Ondetti.

Η δημοσίευση του L-βενζυλοσουκκινικού οξέος ως του πιο ισχυρού αναστολέα της εξωπεπτιδάσης καρβοπεπτιδάσης A ανακίνησε ξανά το ενδιαφέρον. Η μεταλλοπεπτιδάση ψευδαργύρου ACE εμφανιζόταν να περιέχει παρόμοιο ενεργό κέντρο με την εξωπεπτιδάση A (Εικόνα 5.12). Το μόριο αυτό χαρακτηρίστηκε ως ανάλογο το οποίο διασπάται σε δύο τμήματα στο ενεργό κέντρο (byproduct analog – Byers και Wolfenden).



Εικόνα 5.12 Μηχανισμός δράσης του L-βενζυλοσουκκινικού οξέος. Το L-βενζυλοσουκκινικό οξύ θεωρείται «by product analog» επειδή διασπάται σε δύο τμήματα.

Προτάθηκε η έναρξη δοκιμών από τη D-2-μεθυλοσουκκινυλο-L-προλίνη, ένα ανάλογο του διπεπτιδίου Gly-Pro. Η ιδέα αυτή γεννήθηκε στις 13.3.1974. Σε ενάμισυ χρόνο από την ιδέα θα γεννηθεί η καπτοπρίλη. Το μόριο της σουκκινυλο-L-προλίνης παρουσίαζε 30000 φορές λιγότερη δράση από την καπτοπρίλη, ήταν όμως εκλεκτική. Αυτό ώθησε στη σύνθεση του μορίου D-2-μεθυλο παραγώγου της σουκκινυλο-L-προλίνης που ήταν 15 φορές πιο δραστικό μόριο. Αυτή η πρώτη παρατήρηση αναστολέα ACE δραστικού από το στόμα επιτεύχθη στις 31.3.1975 (Εικόνα 5.13).



Εικόνα 5.13 (α) ενεργό κέντρο καρβοξυπεπτιδάσης. (β,δ) ενεργό κέντρο ACE. (γ) κρίσιμα βήματα κατά τη σύνθεση της καπτοπρίλης. Από το πεπτιδικό ανάλογο (α) του δηλητηρίου συντέθηκαν διαδοχικά η σουκκινυλο-Pro, η D-2-μεθυλοσουκκινυλο-Pro και τελικά η καπτοπρίλη.

Ο Cushman και Ondetti σε ιστορική αναδρομή ανακάλυψης της καπτοπρίλης αναφέρουν ότι η ανακάλυψη της δε βασίστηκε σε θεωρητικές ιδέες όπως το ανάλογο μεταβατικής κατάστασης ή του ανάλογου που κατά τη δράση του στον υποδοχέα διασπάται και μπορεί να δράσει σε δύο διακριτά τμήματα. (byproduct analog – Byers και Wolfenden). Πρότειναν και δοκίμασαν πέντε πιθανές αλληλεπιδράσεις του πρωτότυπου D-2-μεθυλοσουκκινυλο-L-προλίνη. Η πιο σπουδαία αλληλεπίδραση ήταν μεταξύ του ιόντος ψευδαργύρου και του ενεργού κέντρου του ACE. Μέχρι την ανακάλυψη της καπτοπρίλης οι Chushman και Ondetti δοκίμασαν να αντικαταστήσουν το σουκκινυλικό καρβοξύλιο με άλλες λειτουργικές ομάδες οι οποίες θα μπορούσαν να αλληλεπιδρούν περισσότερο δραστικά με το ιόν ψευδαργύρου. Αρκετές ομάδες έδωσαν ενεργές ενώσεις, αλλά οι υδροξυμικές και φωσφονικές ομάδες ήταν πολύ δραστικότερες από τη σουκκινυλική καρβοξυλομάδα. Όταν η καρβοξυλομάδα αντικαταστάθηκε από τη σουλφιδρυλομάδα ($-SH$) η ανασταλτική ικανότητα αυξήθηκε 2000 φορές. Εξήντα ενώσεις παρασκευάστηκαν με τη λογική να εξακριβώσουν τις δραστικές αλληλεπιδράσεις και να οδηγηθούν στην ένωση με τη βέλτιστη δράση.

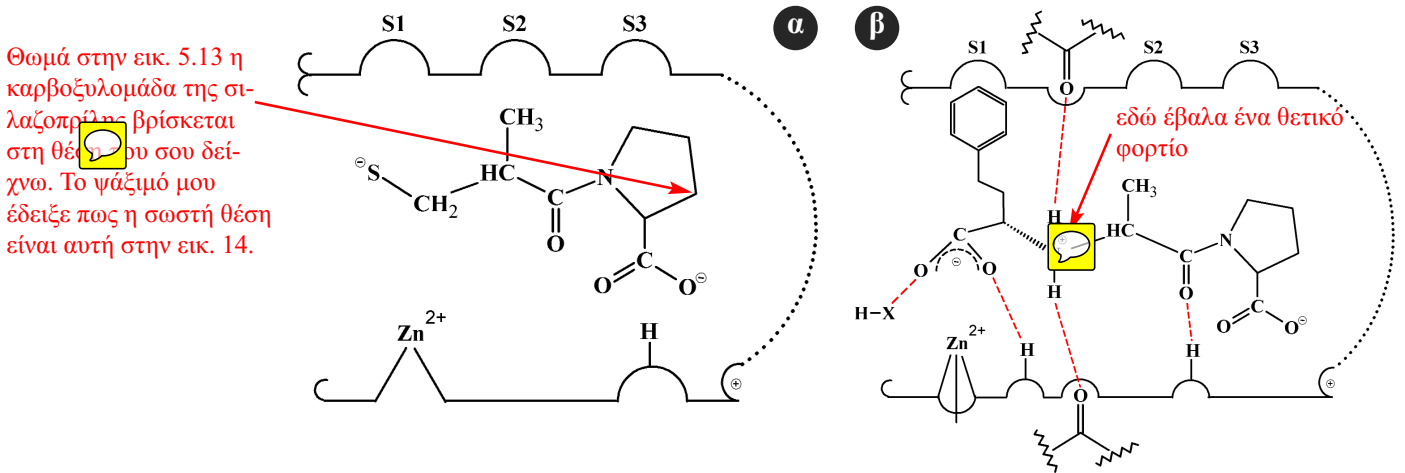
Με αυτά τα λογικά βήματα συντέθηκε η καπτοπρίλη. Αρκετές εκατοντάδες ενώσεις συντέθηκαν και παράγωγα της καπτοπρίλης και η μόνη χρήσιμη δομική αλλαγή ήταν η προσθήκη μερικών υδροφοβικών τμημάτων του δακτυλίου της προλίνης.

Παρατηρήθηκε ότι παράγωγα υποκατεστημένης γλουταρυλοπρολίνης ήταν ισοδύναμα ή ισχυρότερα δραστικά από τις αντίστοιχες σουκκινυλοπρολίνες. Αυτό ήταν το εναρκτήριο σημείο για τους ερευνητές της Merck να ανα-

πτύξει την επόμενη κύρια ομάδα ACE αναστολέων, μια σειρά από ανάλογα τριπεπτιδία συμπεριλαμβανομένων της εναλαπρίλης και λισινοπρίλης.

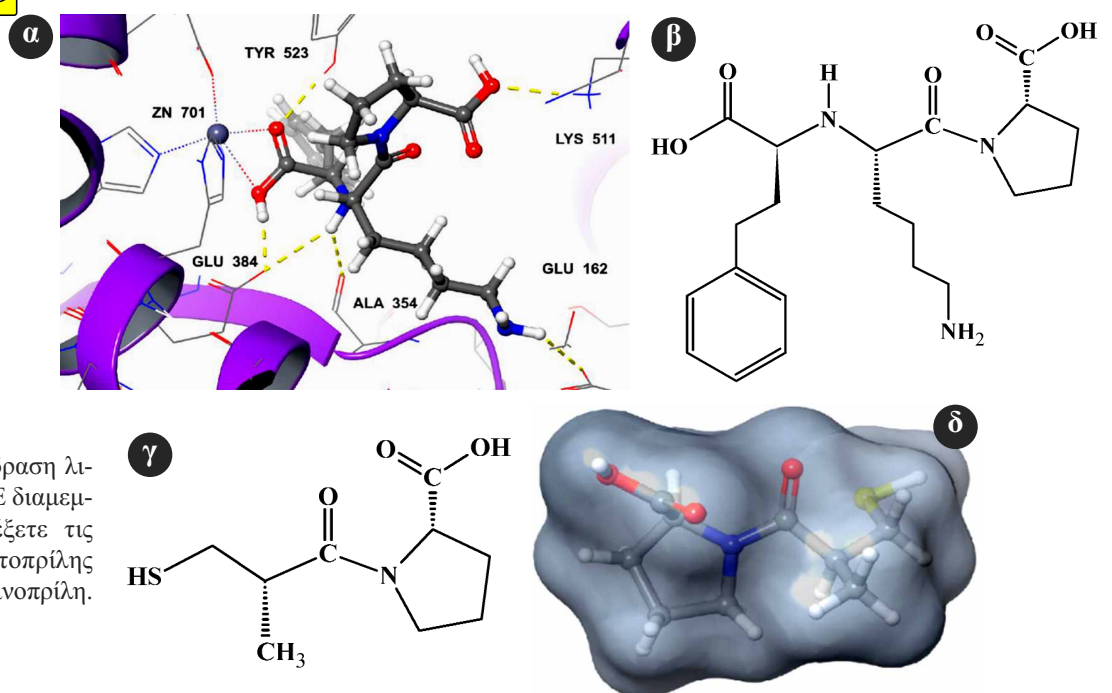
Από το ιστορικό αυτό περίγραμμα της ανακάλυψης της καπτοπρίλης καθίσταται φανερό ότι η εφαρμογή ορθολογικού σχεδιασμού στο δραστικό κέντρο ενός ενζύμου με βάση ένα ομόλογο του οδήγησε στην ανάπτυξη φαρμακευτικών μορίων που βοηθούν στην ανθρώπινη υγεία όσον αφορά τις καρδιαγγειακές ασθένειες και ιδιαίτερα την υπέρταση και συγκοπή καρδιάς.

Για τον σχεδιασμό της εναλαπρίλης (enalapril), επίσης επιτυχημένο φαρμακευτικό μόριο κατά της υπέρτασης, χρησιμοποιήθηκε άλλη προσέγγιση. Το μόριο αυτό χαρακτηρίζεται από την επιπρόσθετη φαινυλαιθυλική πλευρική αλυσίδα, συγκριτικά με την καπτοπρίλη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δημιουργείται μία επιπρόσθετη υδροφοβική αλληλεπίδραση με την S1 υπομονάδα του αζώτου (Εικόνα 5.14). Στην πραγματικότητα, μόνο ο εστέρας της εναλαπρίλης (enalapril) είναι κατάλληλος για χορήγηση *per os* (από το στόμα - έβαλα επεξήγηση), επειδή το ελεύθερο οξύ δεν επαναπορροφάται από το επιθηλιακό τοίχωμα του εντέρου. Ο εστέρας, μετά την απορρόφησή του, υδρολύεται ενζυμικά, για να δώσει το ελεύθερο οξύ. Έτσι, αυτός μπορεί να θεωρηθεί ως προφάρμακο. Η σιλαζαπρίλη (cilazapril) και το υδροξαμικό οξύ αποτελούν άλλες βιοδραστικές ενώσεις, που έχουν συντεθεί και διατίθενται από τη φαρμακευτική βιομηχανία.



Εικόνα 5.14 Μηχανισμός αλληλεπίδρασης ανταγωνιστών (α) καπτοπρίλης και (β) εναλαπρίλης του αγγειοματαρπτικού ενζύμου με το δραστικό κέντρο του.

Η απομόνωση τμήματος του ACE διαμεμβρανικού υποδοχέα με προσδότη τη λισινοπρίλη, θα δώσει νέα ώθηση στην παρασκευή νέων ACE ανταγωνιστών. Η πρόσδεση της λισινοπρίλης σε ACE διαμεμβρανικό υποδοχέα, παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.15.



Εικόνα 5.15 (α,β) Αλληλεπίδραση λισινοπρίλης με τμήμα του ACE διαμεμβρανικού υποδοχέα. Προσέξτε τις δομικές ομοιότητες της καπτοπρίλης (γ,δ) με το παράγωγό του λισινοπρίλη.

