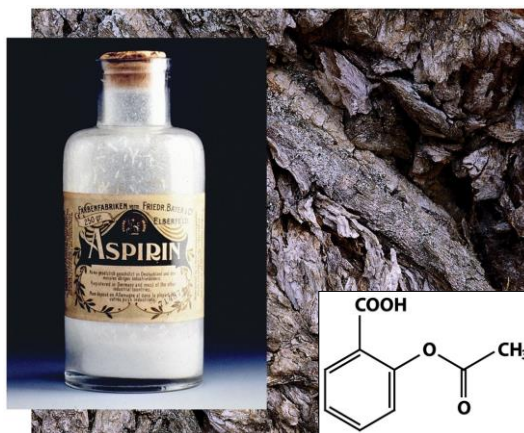


Farmakobiokémia, gyógyszertervezés

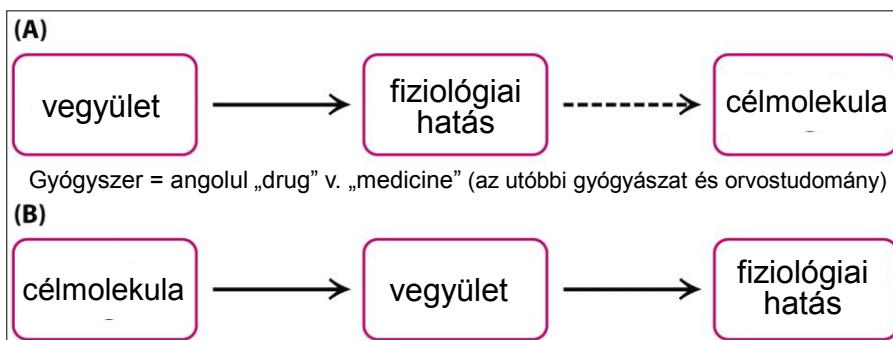


Évente 40e t fogy

Acetil-szalicilsav
(F. Hoffmann, Bayer AG, 1897)

Prostaglandin szintézis
(COX enzim) gátlása
(J. Vane, 1971, 1982)

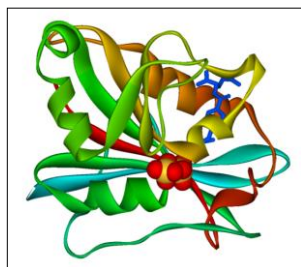
Gyógyszerkutatás, gyógyszerek



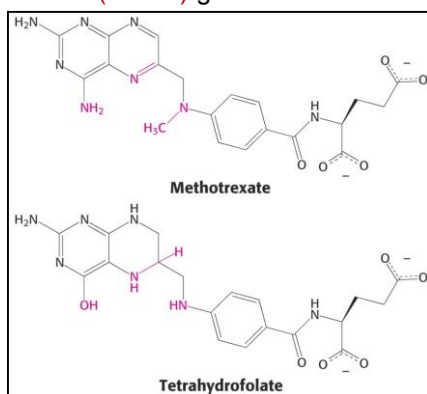
- (A) pl. véletlen felfedezés, gyógynövény hatóanyag
– a gyógyszerek többsége (egyelőre...)
- (B) racionális tervezés
- DrugBank: 7740 (FDA engedély: 1584 kismolekula, 157 fehérje/peptid, >6000 kísérleti gyógyszer)

A gyógyszerek sokszor enzim gátlószerek

- Reverzibilis gátlás (**NEM** allosztérikus)
 - kompetitív
 - pl. **metotrexát** antitumor szer ($K_i > 1$ nM),
folsav-analóg, a **dihidrofolát-reduktáz (DHFR)** gátlószere



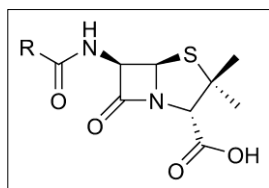
DHFR (folsav: kék)



- (egyéb gátlások: un-kompetitív, kevert és nem-kompetitív)

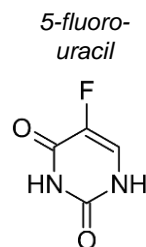
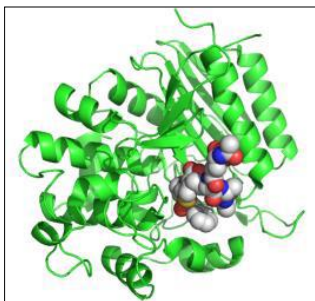
A gyógyszerek sokszor enzim gátlószerek

- Irreverzibilis (kovalens) gátlás
 - aktív hely oldallánc módosítás
 - „öngyilkos” gátlószerek
 - **penicillin, cefalosporin** (β -laktám) antibiotikumok
 - D-Ala-D-Ala-transzpeptidáz inhibitor



penicillin

DD-transzpeptidáz +
cefalosporin



- **5-F-uracil** (timidilát-szintáz gátlószér)

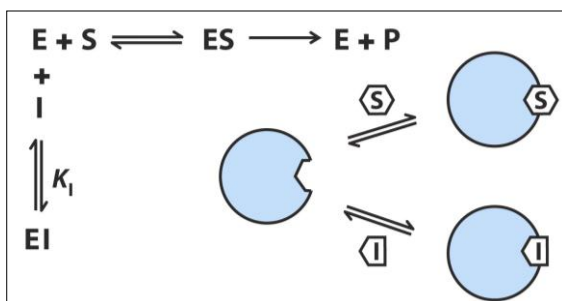
Kompetitív gátlás

- A kompetitív inhibitor és a szubsztrát vetélkedik az aktív helyhez kötődésben
 - szerkezeti hasonlóság
- K_M^{app} növekszik, V_{max} változatlan

$$K_M^{\text{app}} = \alpha K_M$$

$$\alpha = 1 + [I]/K_I$$

$$K_I = [E][I]/[EI]$$



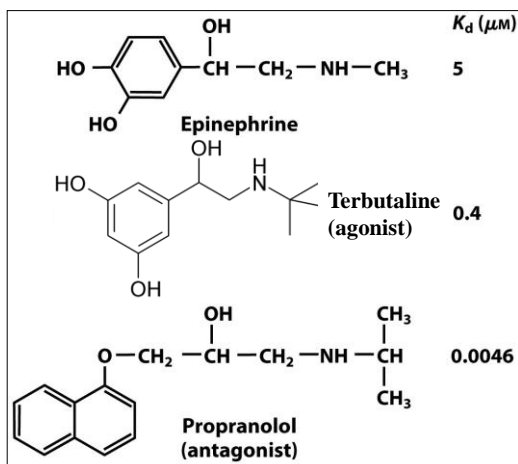
$$K_I = K_{d(\text{gyógyszer})}$$

$$K_d^{\text{app}} = K_d(1 + [S]/K_M)$$

Szubsztrát koncentráció csökkenti a gyógyszer gátlóhatását!

Receptorhoz kötődő gyógyszerek

- **Agonista:** természetes ligandum „mimikálás”
- **Antagonista:** reverzibilis inhibitor



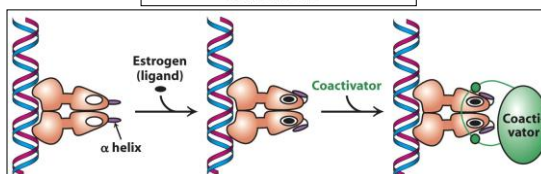
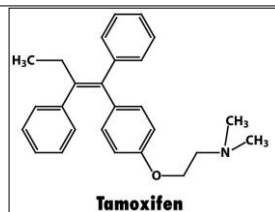
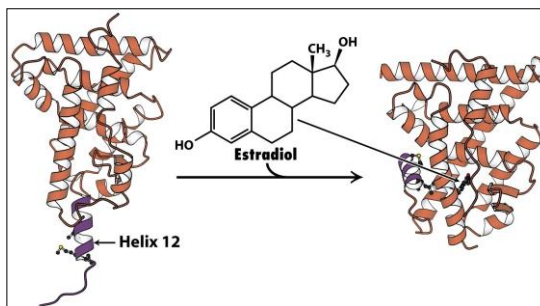
- **β -adrenerg receptor**
(G-fehérje-kapcsolt receptor)
- Agonista: **terbutalin** (Brycanil), asztma elleni simaizom relaxáns
- Antagonista: **propranolol** (Inderal), β -blokkoló remegés, angina, magas vérnyomás ellen (J. Black, 1988)

Receptorhoz kötődő gyógyszerek

- Ösztrogén receptor antagonist/agonista (modulátor):

tamoxifen (Nolvadex)

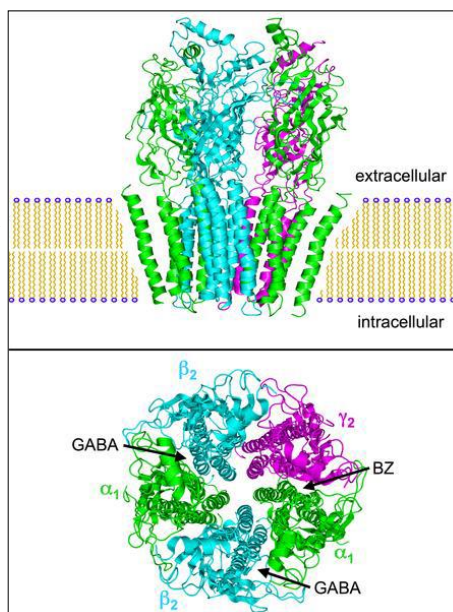
- ösztrogén-függő mellrák gyógyszer (de méhrákot okozhat)
- **(pro-gyógyszer: citokróm P450** metabolizálja aktív gyógyszeré)



Receptorhoz kötődő gyógyszerek

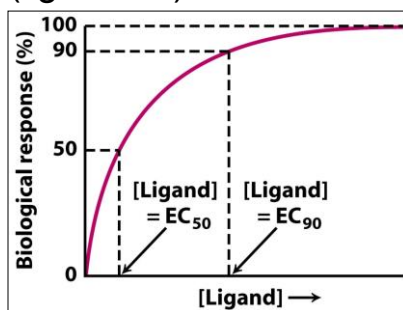
- Allosztérikus effektorok (kevesebb)
 - pl. benzodiazepinek (BZ, pl. Seduxen, Xanax), barbiturátok (Sevinal, Veronal), altatógázok, **etanol**: pszichoaktív GABA-receptor pozitív effektor (GABA: gátló neurotranszmitter) (GABAR: ligandum-függő Cl⁻csatorna, iontróp receptor)

GABA-receptor (oldal és felülnézet) (5 alegység, mindben 4 transzmembrán hélix)



Gyógyszerhatás mérése

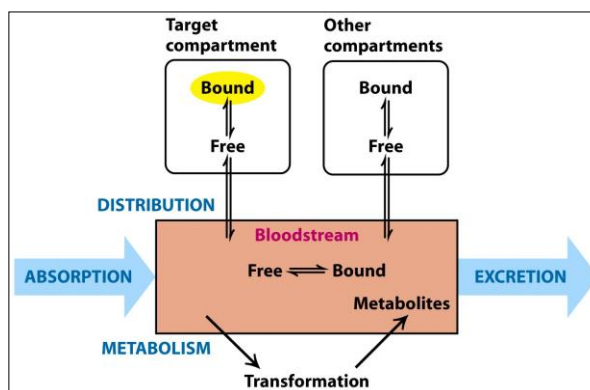
- EC_{50} (ED_{50}): agonista „effektív koncentrációja”, maximális hatás (agonista) 50%-hoz szükséges konc. („potency”: hatásosság)
- IC_{50} : *in vitro* 50%-os gátláshoz szükséges antagonistá (ligandum) koncentráció



gyógyszer *dózis-hatás görbe*

Gyógyszertulajdonságok

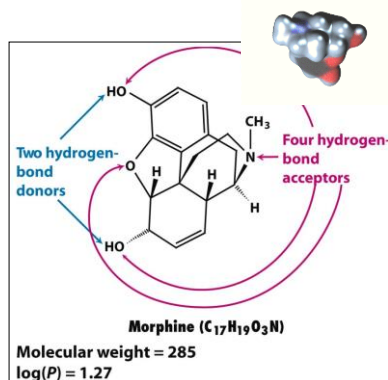
- **ADME(T)** (farmakokinetikai tulajdonságok)
 - adagolás és abszorpció
 - disztribúció (szövet és sejt kompartmentalizáció)
 - metabolizmus
 - exkréción
 - (toxicitás)



Adagolás és abszorpció

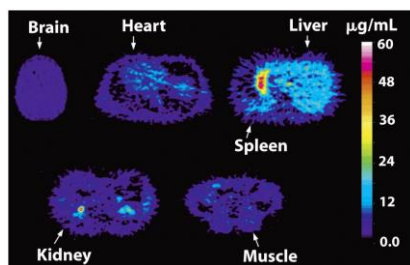
- Tabletta, intramuszkuláris injekció, stb.
- Biológiai hasznosíthatóság („bioavailability”): felszívódott és beadott adag hányadosa
- **Lipinski-szabály**: jó (orális) felszívódás követelményei
 - $M_s < 500$
 - H-kötés donor < 5
 - H-kötés akceptor < 10
 - partíciós koefficiens ($\lg P$) < 5
(membránoldékonyság mértéke)

morfium (GPCR opiát-receptor agonista analgetikum; 500e t/év): L-szabály teljesül (de injekció gyorsabb)

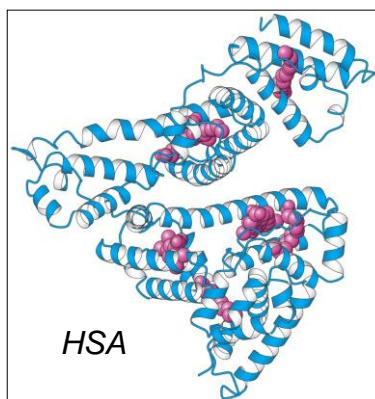


Gyógyszermegoszlás

- Sok hidrofób gyógyszer a vérben szérum albuminhoz köt
- Nehezen átjárható: vér-agy gát

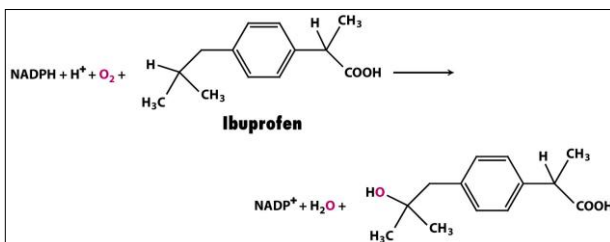


fluconazole (Diflucan): gomba citokróm P450-hez kötődő antifungális szer és eloszlása

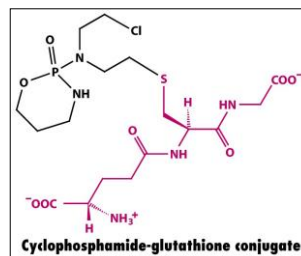


Gyógyszer metabolizmus

- A gyógyszer xenobiotikum
- **Oxidáció** (I. fázisú biotranszformáció)
 - máj citokróm P450 enzimek (>50-féle; e⁻-donor: NADPH) oxidálnak
- **Konjugáció** (II. fázisú biotranszformáció)
 - glutation, glükuronsav, szulfát stb.
- Szolubilitás növekedés



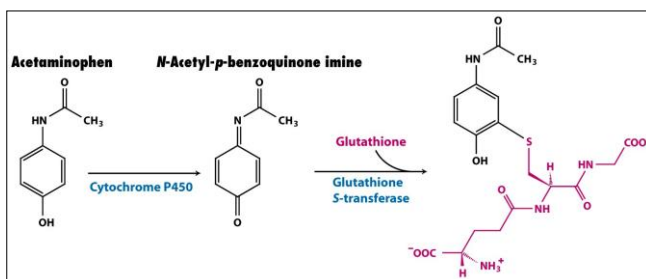
Ibuprofén: nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID), **COX inhibitor** (reverzibilis gátlószer!)



Ciklofoszfamid: kemoterápiás „prodrug”

Mellékhatások, toxicitás

- A mellékhatások nagyon gyakoriak
 - szelektivitás hiánya, genetikai háttér (polimorfizmus), gyógyszerkölcsönhatás stb.
- **LD₅₀** (TD₅₀): letális v. toxikus dózis
 - kísérleti állatok 50%-a elpusztul
- Terápiás index: **LD₅₀/EC₅₀**
 - minél nagyobb, annál biztonságosabb gyógyszer



acetaminofen
(Paracetamol, láz- és fájdalomcsillapító)
túladagolás: glutation deplécio miatt májelégtelenség

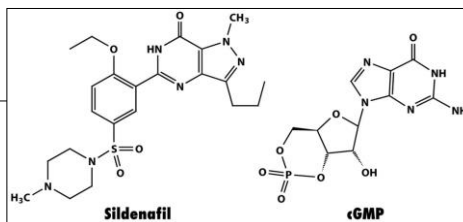
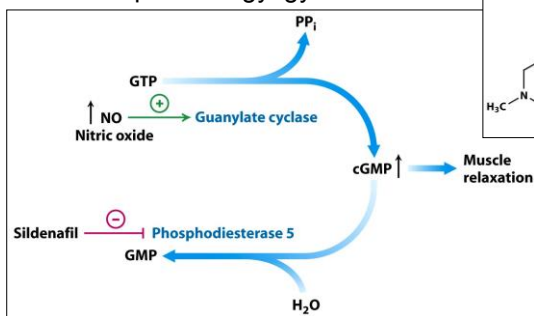
Gyógyszerek felfedezése

- Véletlen felfedezés („serendipity”)

- penicillin (A. Fleming, 1928)

- Viagra (szildenafil): foszfodiészteráz-5 inhibitor (cGMP → GMP), cGMP „mimika”

- nem vérnyomáscsökkentő,
 - hanem simaizom relaxáns → impotencia gyógyszer



Gyógyszerek felfedezése

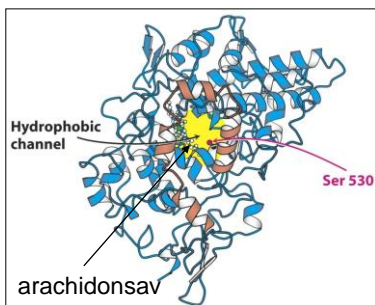
- Természetes vegyületek

- aszpirin (prostaglandin H₂-szintáz ciklooxygenáz reakció gátlása kovalens enzim módosítással)

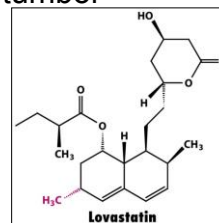
- fűzfakéreg szalicilsav módosítva (analgetikum, antipiretikum, gyulladásgátlás)



- lovasztatin (HMG-CoA reduktáz gátlással koleszterin szint csökkentés) *Aspergillus terreus* fermentumból

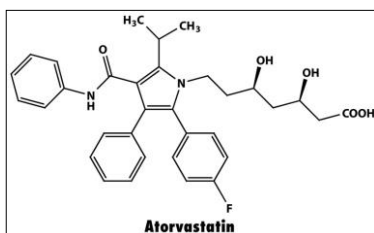


Az aszpirin acetilál egy Ser-t a Pr H₂-szintáz enzim (sima ER membrán) arachidonsav-kötő csatornában (membrán-horgony hélixek: narancs)

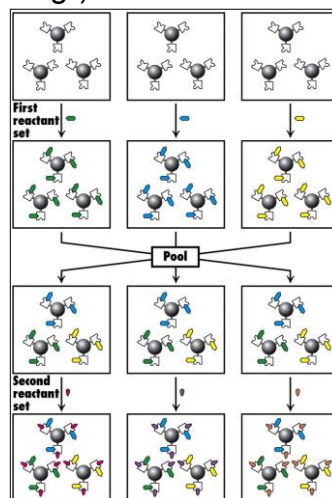


Gyógyszerek felfedezése

- Kombinatorikus könyvtárak nagy áteresztőképességű szűrése (HTS: „high-throughput screening”)
 - szilárd fázisú kombinatorikus szintézis, pl. „split-pool” módszer
 - pl. n reaktív csoport és m reaktáns, reakció, n x m vegyület

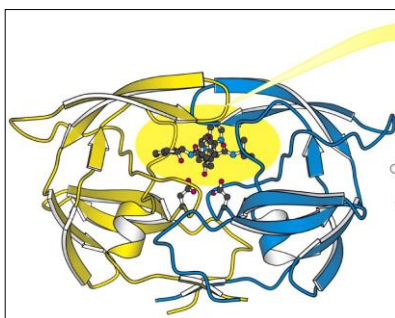


Atorvasztatin (Lipitor): szintetikus koleszterin csökkentő

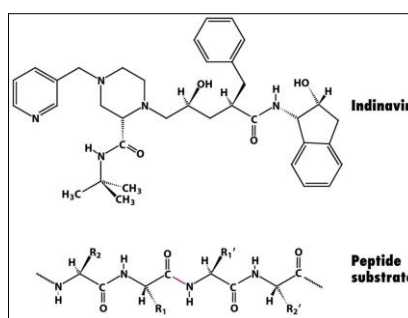


Gyógyszerek racionális tervezése

- Szerkezet-alapú gyógyszertervezés
 - molekuláris dokkolás (*in silico* kötészvizsgálat)
 - QSAR: kvantitatív szerkezet-aktivitás összefüggés
 - pl. **indinavir** (Crixivan): **HIV-proteáz** inhibitor AIDS gyógyszer



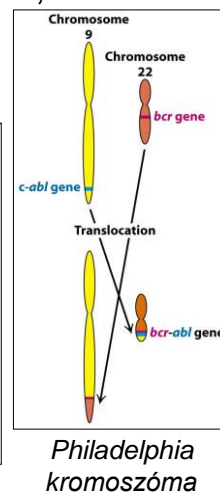
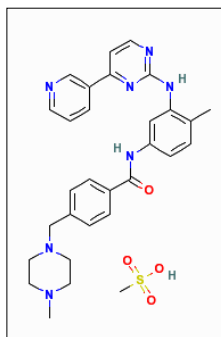
HIV-proteáz (Asp-proteáz) + indinavir komplex



Indinavir: peptid szubsztrát tetraéderez átmeneti állapot analóg

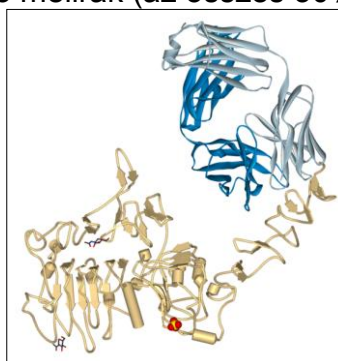
Gyógyszerek racionális tervezése

- Kináz-inhibitor rákgyógyszerek
- **Imatinib** (Gleevec): **Bcr-Abl** kináz inhibitor, krónikus mielogén leukémia (CML) gyógyszer



Gyógyszerek racionális tervezése

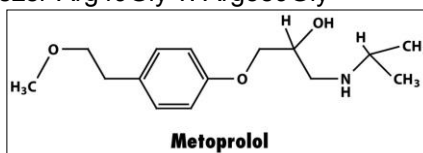
- Monoklonális ellenanyag rákgyógyszerek (bioszimiláris gy.)
- **Herceptin** (*trastuzumab*): humanizált monoklonális antitest
 - **Her2** (*Erb2*; receptor Tyr-kináz, epidermális növekedési faktor receptor izoforma) ligandum kötését gátolja
 - Her2 túltermelő mellrák (az összes 30%-a) gyógyszere



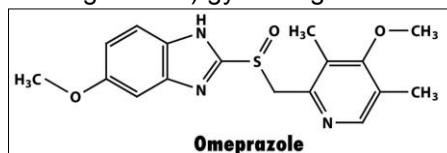
Her2-herceptin komplex

Farmakogenomika

- Genetikai polimorfizmus és gyógyszerhatás (érzékenység) viszonya
 - pl. **metoprolol** (Betabloc; **β 1-adrenerg receptor** antagonistista) magas vérnyomás elleni gyógyszer Arg49Gly v. Arg389Gly homozigótánál nem hat



- Egér „knockout” törzsek és egér genom ismerete → új célfehérjék
 - pl. **omeprazol** (Prilosec; **H⁺K⁺-ATPáz** gátlószer) gyomorégés (reflux) ellen



Gyógyszerfejlesztés

- (~1,5 milliárd USD/gyógyszer)
- sok ezer gyógyszerjelölt → egy gyógyszer
- jelenleg <500 célfehérje
- Célfehérje (~5000) kiválasztása → „lead” molekula megtalálása → optimalizálása (preklinikai fázis)
- Klinikai fázis 0 (farmakokinetikai, dinamikai vizsgálatok)
- Klinikai fázis I (10-100 önkéntes): dózis vizsgálat
- Klinikai fázis II (100-300 önkéntes): hatékonyság, toxicitás
- Klinikai fázis III (>1000 beteg és egészséges): hatékonyság, mellékhatások
- Törzskönyvezés

H1N1

- oseltamivir (Tamiflu) és zanamivir (Relenza): neuraminidáz gátlók

