

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ P2X7: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ

Δ. Πουρνάρα¹, Α. Παπακώστας¹, Α. Krautloher², Π. Ζουμπουλάκης¹, Α. Nicke², Μ. Κουφάκη¹

¹Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας & Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

²Walther Straub Institute for Pharmacology and Toxicology, Ludwig-Maximilians-University of Munich

Ο πουρινεργικός υποδοχέας P2X7 ενεργοποιείται από υψηλές συγκεντρώσεις εξωκυττάριας ATP και δρα ως εκλεκτικός δίαυλος κατιόντων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο P2X7 είναι σημαντικός ενεργοποιητής του φλεγμονοσώματος NLRP3, το οποίο συνδέεται με σπάνιες και χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση μίας σειράς ενώσεων-αναστολέων του P2X7 υποδοχέα. Ο σχεδιασμός της πρώτης γενιάς αναστολέων βασίστηκε στα υπάρχοντα στη βιβλιογραφία, αμιδικά παράγωγα του αδαμαντανίου.¹ Ο αμιδικός δεσμός αντικαταστάθηκε από το βιοϊσοστερές του 1,2,3-τριαζόλιο, ενώ οι νέες δομές φέρουν ως υποκαταστάτες ομάδες δότες NO ή H₂S, για την ενίσχυση της αντιφλεγμονώδους τους δράσης.

Η δραστικότητα των νέων ενώσεων αξιολογήθηκε *in vitro* με τη χρήση ανθρώπινων υποδοχέων P2X7 που εκφράζονται σε ωκύτταρα και ενεργοποιούνται με την ATP. Με βάση τα *in vitro* δεδομένα της πρώτης γενιάς, αναπτύχθηκε ένα φαρμακοφόρο μοντέλο με στόχο την εύρεση κρίσιμων στερεοηλεκτρονικών χαρακτηριστικών, απαραίτητων για την επιτυχή αλληλεπίδραση με τον P2X7. Επιπλέον, επιτεύχθηκε ο σχεδιασμός της δεύτερης γενιάς πιθανών αναστολέων, όπου το αδαμαντάνιο αντικαταστάθηκε από λιγότερο λιπόφιλες δομές.

Τα μόρια της δεύτερης γενιάς πριν συντεθούν μελετήθηκαν *in silico* για να προβλεφθεί ο βαθμός προσαρμογής τους στο υπάρχον φαρμακοφόρο μοντέλο. Περαιτέρω υπολογισμοί των φυσικοχημικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους επέτρεψε την επιλογή των μορίων με τα κατάλληλα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά. Η σύνθεση της νέας γενιάς βρίσκεται σε εξέλιξη και τα αποτελέσματα της ανταγωνιστικής δράσης τους στον hP2X7 υποδοχέα θα συμβάλλουν στον ορθολογικό σχεδιασμό και την περαιτέρω κατανόηση των δομικών χαρακτηριστικών που είναι υπεύθυνα για την αποτελεσματική δέσμευσή τους.

Ευχαριστίες

Η παρούσα έρευνα υποστηρίζεται εν μέρει από το Κοινωνικό Ίδρυμα Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης (Δ.Π.)

Βιβλιογραφία

1. Furber M. et al. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5882-5885.