

# Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

|  |    |
|--|----|
| <b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....  | 11 |
| <b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....   | 13 |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΤ<sub>1</sub> ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ II<br/>ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ</b> ..... | 15 |
| 1.1 Εισαγωγή στην Αρτηριακή Υπέρταση .....   | 17 |
| 1.2 Περιγραφή του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης .....  | 18 |
| 1.3 Υποδοχείς της αγγειοτασίνης II .....   | 18 |
| 1.4 Τρόποι αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης .....   | 19 |
| 1.5 Γενικά για αγωνιστές και ανταγωνιστές .....  | 19 |
| 1.6 Εισαγωγή στους ανταγωνιστές των ΑΤ <sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτασίνης II .....   | 21 |
| 1.7 Σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης .....   | 23 |
| 1.8 Μηχανισμός δράσης ΑΤ <sub>1</sub> ανταγωνιστών .....   | 23 |
| <b>ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ<br/>ΜΕ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ</b> .....   | 25 |
| 1.9 Ο ρόλος της χοληστερόλης στις βιολογικές μεμβράνες .....   | 27 |
| 1.10 Λιπιδικές διπλοστιβάδες διπαλμιτούλοφωσφατιδυλοχολίνης (DPPC) .....   | 29 |
| 1.11 Φωσφολιπιδικές διπλοστιβάδες της διελαϊκής φωσφατιδυλοχολίνης (DOPC) .....  | 31 |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ<br/>ΣΤΕΡΕΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ</b> .....   | 33 |
| 2.1 Θεωρητική Βάση της Φασματοσκοπίας NMR .....  | 35 |
| 2.2 Φασματοσκοπία NMR στερεάς κατάστασης .....   | 35 |
| 2.3 Ανισοτροπία χημικής μετατόπισης (chemical shift anisotropy) .....  | 36 |
| 2.4 Μεγάλοι χρόνοι αποδιέγερσης των πυρήνων των στερεών δειγμάτων .....  | 36 |
| 2.5 Αλληλεπίδραση διπόλου-διπόλου .....  | 37 |
| 2.6 Περιστροφή του δείγματος υπό μαγική γωνία (Magic Angle Spinning – MAS) .....   | 39 |
| 2.7 Διασταυρούμενη πόλωση (Cross polarization) .....   | 39 |
| 2.8 Διπολική αποσύζευξη .....  | 40 |
| 2.9 Τετραπολική ροπή .....   | 41 |
| 2.10 Φασματοσκοπία <sup>2</sup> H-NMR σε στερεά κατάσταση .....  | 41 |
| 2.11 Φασματοσκοπία <sup>13</sup> C NMR υψηλής διαχωριστικότητας σε στερεά κατάσταση .....  | 42 |
| <b>ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> .....   | 44 |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....   | 45 |
| 3.1 Υλικά .....  | 47 |
| 3.2 Παρασκευή δειγμάτων .....  | 47 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΕΥΤΕΡΙΩΜΕΝΗΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΗΣ ΔΙΠΛΟΣΤΙΒΑΔΑΣ ΤΗΣ ΔΙΠΑΛΜΙΤΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΙΔΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΙΛΕΞΙΤΙΛΗ ΤΗΣ ΚΑΝΤΕΣΑΡΤΑΝΗΣ (CANDESARTAN CILEXETIL) ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΣΤΕΡΕΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ <math>^2\text{H}</math> NMR</b>   | 49  |
| 4.1 Αλληλεπιδράσεις 1,2[2',2'- $^2\text{H}_2$ ]-DPPC δευτεριωμένης φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας της διπαλμιτικής φωσφατιδυλοχολίνης με τη σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης   | 51  |
| 4.2 Αλληλεπιδράσεις 1,2[4',4'- $^2\text{H}_2$ ]-DPPC δευτεριωμένης φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας της διπαλμιτικής φωσφατιδυλοχολίνης με τη σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης   | 53  |
| 4.3 Αλληλεπιδράσεις 2[7',7'- $^2\text{H}_2$ ]-DPPC δευτεριωμένης φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας της διπαλμιτικής φωσφατιδυλοχολίνης με τη σιλεξιτίλη της καντεσαρτάνης   | 55  |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ   | 58  |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΣΙΛΕΞΙΤΙΛΗΣ ΤΗΣ ΚΑΝΤΕΣΑΡΤΑΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ Ή ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΔΥΟ ΜΕ ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΕΣ ΔΙΠΛΟΣΤΙΒΑΔΕΣ ΤΗΣ ΔΙΕΛΑΪΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΙΔΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ ΚΑΝΟΝΤΑΣ ΧΡΗΣΗ <math>^1\text{H}</math> NMR ΚΑΙ <math>^{13}\text{C}</math> CP/MAS-NMR</b> | 63  |
| 5.1 Εισαγωγή   | 65  |
| 5.2 Φασματοσκοπία $^1\text{H}$ NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων της DOPC   | 65  |
| 5.3 Φασματοσκοπία $^{13}\text{C}$ CP/MAS-NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων της DOPC   | 67  |
| 5.4 Επίδραση της χοληστερόλης με τη φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα της DOPC  | 69  |
| 5.5 Φασματοσκοπία $^1\text{H}$ NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων DOPC/CHOL(70:30) και DOPC/CHOL(85:15)  | 69  |
| 5.6 Φασματοσκοπία $^{13}\text{C}$ CP/MAS-NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων DOPC/CHOL(70:30) και DOPC/CHOL(85:15)  | 73  |
| 5.7 Δράση της σιλεξιτίλης της καντεσαρτάνης με το φωσφολιπίδιο της DOPC  | 77  |
| 5.8 Φασματοσκοπία $^1\text{H}$ NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων DOPC/CILEX(90:10) και DOPC/CILEX(80:20)  | 78  |
| 5.9 Φασματοσκοπία $^{13}\text{C}$ CP/MAS-NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων DOPC/CILEX(90:10) και DOPC/CILEX(80:20)  | 82  |
| 5.10 Φασματοσκοπία $^1\text{H}$ NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων [DOPC/CHOL(70:30)]/CILEX(80:20) και [DOPC/CHOL(85:15)]/CILEX(80:20)   | 86  |
| 5.11 Φασματοσκοπία $^{13}\text{C}$ CP/MAS-NMR των φωσφολιπιδικών διπλοστιβάδων [DOPC/CHOL(70:30)]/CILEX(80:20) και [DOPC/CHOL(85:15)]/CILEX(80:20)   | 90  |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ   | 96  |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>   | 97  |
| 6.1 Θερμικές, Δυναμικές και Διαμορφωτικές μεταβολές που προκαλούν οι ΑΤ <sub>1</sub> ανταγωνιστές στις λιπιδικές διπλοστιβάδες   | 99  |
| 6.2 Εντοπισμός προφαρμάκου σε στιβάδες λιπιδίων  | 103 |
| 6.3 Τελικά συμπεράσματα και προοπτικές   | 104 |
| 6.4 Γραφήματα  | 106 |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>  | 125 |