

Spis treści

Przedmowa	V
Podziękowania	VII
1. Leki i ich działanie	1
1.1. Co to jest lek?	1
1.2. Miejsce działania leku	3
1.2.1. Budowa komórki	3
1.2.2. Miejsca działania leków na poziomie molekularnym	4
1.3. Siły wiązania międzycząsteczkowego	5
1.3.1. Wiązania elektrostatyczne lub jonowe	5
1.3.2. Wiązania wodorowe	6
1.3.3. Siły/oddziaływania van der Waalsa	8
1.3.4. Oddziaływania dipol-dipol i jon-dipol	8
1.3.5. Siły odpychające	10
1.3.6. Rola wody i oddziaływań hydrofobowych	10
1.4. Leki a zagadnienia farmakokinetyczne	11
1.5. Klasyfikacja leków	11
1.6. Nazewnictwo leków (Nazewnictwo produktów leczniczych)	12
CZĘŚĆ A Cele działania leków	
2. Struktura i funkcja białek	17
2.1. Pierwszorzędowa struktura białka	17
2.2. Drugorzędowa struktura białek	18
2.2.1. α -Helisa (helisa alfa)	18
2.2.2. β -Harmonijka (β połałdowana kartka)	18
2.2.3. β -Zakręt	18
2.3. Trzeciorzędowa struktura białek	18
2.3.1. Wiązania kowalencyjne: wiązania disiarczkowe	21
2.3.2. Wiązania jonowe lub elektrostatyczne	21
2.3.3. Wiązania wodorowe	21
2.3.4. Oddziaływania van der Waalsa i hydrofobowe	21
2.3.5. Hierarchia znaczenia oddziaływań wiążących	22
2.3.6. Rola płaskiego wiązania peptydowego	24
2.4. Czwartorzędowa struktura białek	24
2.5. Translacyjne i potranslacyjne modyfikacje białek	24
2.6. Proteomika	25
2.7. Funkcja białka	26
2.7.1. Białka strukturalne	26
2.7.2. Białka transportujące	27
2.7.3. Enzymy i receptory	27
2.7.4. Różne białka i interakcje białko-białko	28

3. Enzymy: struktura i funkcja	31
3.1. Enzymy jako katalizatory	31
3.2. W jaki sposób enzymy katalizują reakcje?	32
3.3. Miejsce aktywne enzymu	32
3.4. Wiązanie substratu w miejscu aktywnym	33
3.5. Katalityczna rola enzymów	33
3.5.1. Oddziaływania wiążące	33
3.5.2. Kataliza kwasowo-zasadowa	34
3.5.3. Grupy nukleofilowe	35
3.5.4. Stabilizacja stanu przejściowego	36
3.5.5. Kofaktory	36
3.5.6. Nazewnictwo i klasyfikacja enzymów	37
3.5.7. Polimorfizm genetyczny i enzymy	38
3.6. Regulacja enzymów	38
3.7. Izoenzymy	41
3.8. Kinetyka enzymatyczna	42
3.8.1. Równanie Michaelisa-Menten	42
3.8.2. Wykresy Lineweavera-Burka	43
 4. Receptory: budowa i funkcja	 45
4.1. Rola receptora	45
4.2. Neuroprzekaźniki i hormony	45
4.3. Typy i podtypy receptorów	47
4.4. Aktywacja receptora	48
4.5. Jak zmienia się kształt miejsca wiążącego?	48
4.6. Receptory kanału jonowego	50
4.6.1. Zasady ogólne	50
4.6.2. Struktura kanałów jonowych	51
4.6.3. Bramkowanie	52
4.6.4. Kanały jonowe bramkowane ligandem i napięciem	52
4.7. Receptory sprzężone z białkiem G	53
4.7.1. Wiadomości ogólne	53
4.7.2. Struktura	54
4.7.3. Rodzina receptorów rodopsynopodobnych sprzężonych z białkiem G	54
4.7.4. Dimeryzacja receptorów sprzężonych z białkiem G	56
4.8. Receptory związane z kinazą	56
4.8.1. Wiadomości ogólne	56
4.8.2. Struktura receptorów kinazy tyrozynowej	57
4.8.3. Mechanizm aktywacji receptorów kinazy tyrozynowej	57
4.8.4. Receptory kinazy tyrozynowej jako cel działania nowych leków	58
4.8.4.1. Rodzina ErbB receptorów kinazy tyrozynowej	58
4.8.4.2. Receptory czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego	59
4.8.4.3. Receptor płytko pochodnego czynnika wzrostu	59
4.8.4.4. Receptor czynnika wzrostu komórek macierzystych	59
4.8.4.5. Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK)	59
4.8.4.6. Receptory RET	59
4.8.4.7. Receptor czynnika wzrostu hepatocytów lub receptor c-MET	59

4.9. Receptory wewnątrzkomórkowe	60
4.10. Regulacja aktywności receptora	60
4.11. Polimorfizm genetyczny a receptory	61

5. Receptory i transdukcja sygnału **63**

5.1. Szlaki transdukcji sygnału dla receptorów sprzężonych z białkiem G	63
5.1.1. Interakcja kompleksu receptor-ligand z białkami G	63
5.1.2. Szlaki przekaźnictwa sygnału z udziałem podjednostki α	64
5.2 Szlaki przekaźnictwa sygnału z udziałem białek G i cyklazy adenylanowej	65
5.2.1. Aktywacja cyklazy adenylanowej przez podjednostkę α_s	65
5.2.2. Aktywacja kinazy białkowej A	65
5.2.3. Białko G_i	66
5.2.4. Charakterystyczne cechy kaskady sygnałowej, w której bierze udział cykliczny AMP	67
5.2.5. Rola dimeru $\beta\gamma$	68
5.2.6. Fosforylacja	68
5.3. Przekaznictwo sygnału z udziałem białek G i fosfolipazy C_β	69
5.3.1. Wpływ białka G na fosfolipazę C_β	69
5.3.2. Działanie pomocniczego przekaźnika: diacyloglicerolu	69
5.3.3. Działanie wtórnego przekaźnika informacji: trifosforanu inozytolu	69
5.3.4. Resynteza difosforanu fosfatydyloinozytolu	71
5.4. Przekaznictwo sygnału z udziałem receptorów kinaz	72
5.4.1. Aktywacja białek sygnałowych i enzymów	72
5.4.2. Szlak przekazywania sygnału MAPK	72
5.4.3. Aktywacja cyklazy guanylanowej przez receptory kinazy	74
5.4.4. Szlak przekazywania sygnału JAK-STAT	74
5.4.5. Szlak przekazywania sygnału PI3K / Akt / mTOR	75
5.5. Ścieżka sygnałowa hedgehog	76

6. Kwasy nukleinowe: struktura i funkcja **79**

6.1. Struktura DNA	79
6.1.1. Pierwszorzędowa struktura DNA	79
6.1.2. Struktura drugorzędowa DNA	79
6.1.3. Struktura trzeciorzędowa DNA	82
6.1.4. Chromatyny	84
6.1.5. Polimorfizm genetyczny a medycyna spersonalizowana	84
6.2. Synteza kwasu rybonukleinowego i białka	84
6.2.1. Struktura RNA	84
6.2.2. Transkrypcja i translacja	85
6.2.3. Mały jądrowy RNA	87
6.2.4. Regulacyjna rola RNA	87
6.3. Choroby genetyczne	87
6.4. Biologia molekularna i inżynieria genetyczna	89

CZĘŚĆ B Farmakodynamika i farmakokinetyka

7. Enzymy jako cel działania leków **95**

7.1. Inhibitory działające w miejscu aktywnym enzymu	95
--	----

7.1.1. Odwracalne inhibitory	95
7.1.2. Inhibitory nieodwracalne	97
7.2. Inhibitory allosteryczne	98
7.3. Inhibitory akompetycyjne i niekompetycyjne	98
7.4. Analogi stanu przejściowego: inhibitory reniny	99
7.5. Substraty samobójcze	100
7.6. Selektywność inhibitorów izozymu	101
7.7. Zastosowania lecznicze inhibitorów enzymów	102
7.7.1. Inhibitory enzymów stosowane przeciwko mikroorganizmom	102
7.7.2. Inhibitory enzymów stosowane przeciwko wirusom	104
7.7.3. Inhibitory stosowane przeciwko własnym enzymom organizmu	104
7.7.4. Modulatory enzymatyczne	105
7.8. Kinetyka enzymatyczna	106
7.8.1. Wykresy Lineweavera-Burka	106
7.8.2. Porównanie inhibitorów	108
8. Receptory jako cel działania leków	111
8.1. Wprowadzenie	111
8.2. Projektowanie agonistów	111
8.2.1. Grupy wiążące	111
8.2.2. Położenie grup wiążących	113
8.2.3. Rozmiar i kształt	114
8.2.4. Inne strategie projektowania	114
8.2.5. Farmakodynamika i farmakokinetyka	114
8.2.6. Przykłady agonistów	115
8.2.7. Modulatory allosteryczne	115
8.3. Projektowanie antagonistów	116
8.3.1. Antagoniści działający w miejscu wiążącym	116
8.3.2. Antagoniści działający poza miejscem wiązania	119
8.4. Częściowi agoniści	120
8.5. Odwrotni agoniści	121
8.6. „Odwróżliwienie” i „uwrażliwienie” receptora	121
8.7. Tolerancja i uzależnienie	123
8.8. Typy i podtypy receptorów	123
8.9. Powinowactwo, skuteczność i siła działania	126
9. Kwasy nukleinowe jako cele działania leku	131
9.1. Interkalatory działające na DNA	131
9.2. Nieinterkalujące trucizny topoizomerazy	132
9.3. Środki alkilujące i metalizujące	134
9.3.1. Iperyty azotowe	135
9.3.2. Pochodne nitrozomocznika	135
9.3.3. Busulfan	135
9.3.4. Cisplatyna	135
9.3.5. Dakarbazyna i prokarbazyna	137
9.3.6. Mitomycyna C	138
9.4. Leki działające przez „ciąćcie łańcucha”	138
9.5. Terminatory łańcucha	139
9.6. Kontrola transkrypcji genów	140

9.7. Środki działające na RNA	142
9.7.1. Czynniki wiążące się z rybosomami	142
9.7.2. Terapia antysensowa	142
10. Różne cele działania leków	147
10.1. Białka transportowe jako cele dla leków	147
10.2. Białka strukturalne jako cele dla leków	147
10.2.1. Wirusowe białka strukturalne jako cele działania leków	147
10.2.2. Tubulina jako cel działania leków	148
10.2.2.1. Leki hamujące polimeryzację tubuliny	148
10.2.2.2. Leki hamujące depolimeryzację tubuliny	149
10.3. Biosyntetyczne elementy budulcowe jako cele działania leków	150
10.4. Procesy biosyntetyczne jako cele działania leków: leki powodujące przedwczesne zakończenie łańcucha podczas translacji (<i>chain terminators</i>)	150
10.5. Interakcje białko-białko	151
10.6. Lipidy jako cel działania leków	155
10.6.1. „Cząsteczki tunelujące”	155
10.6.2. Nośniki jonów	158
10.6.3. Łańcuchy i kotwice	159
10.7. Węglowodany jako cel działania leków	159
10.7.1. Glikomika	159
10.7.2. Antygeny i przeciwciała	160
10.7.3. Cykodekstryny	162
11. Farmakokinetyka i zagadnienia pokrewne	165
11.1. Trzy fazy działania leku	165
11.2. Typowa droga leków podawanych doustnie	165
11.3. Absorpcja leku	166
11.4. Dystrybucja leku	168
11.4.1. Dystrybucja poprzez układ krwionośny	168
11.4.2. Dystrybucja do tkanek	168
11.4.3. Dystrybucja leku do komórek	168
11.4.4. Inne czynniki wpływające na dystrybucję	168
11.4.5. Bariera krew-mózg	169
11.4.6. Bariera łożyska	169
11.4.7. Interakcje lek-lek	169
11.5. Metabolizm leków	169
11.5.1. I i II faza metabolizmu	170
11.5.2. Przemiany I fazy katalizowane przez enzymy cytochromu P450	170
11.5.3. Przemiany I fazy katalizowane przez monooksygenazy flawinowe	173
11.5.4. Przemiany I fazy katalizowane przez inne enzymy	173
11.5.5. Przemiany II fazy	174
11.5.6. Stabilność metaboliczna	177
11.5.7. Efekt pierwszego przejścia	179
11.6. Wydalanie leku	179
11.7. Drogi podawania leków	180
11.7.1. Podanie doustne	180

11.7.2. Absorpcja przez błony śluzowe	180
11.7.3. Podanie doodbytnicze	181
11.7.4. Podanie miejscowe	181
11.7.5. Inhalacje	181
11.7.6. Iniekcje	181
11.7.7. Implanty	182
11.8. Dawkowanie leków	182
11.8.1. Okres półtrwania leku	183
11.8.2. Stężenie stacjonarne leku	184
11.8.3. Tolerancja na lek	184
11.8.4. Biodostępność	184
11.9. Formulacja	185
11.10. Dostarczanie leków	185

Analiza przypadku 1: Statyny **189**

■ AP1.1. Cholesterol i choroba wieńcowa serca	189
■ AP1.2. Docelowe enzymy	190
■ AP1.3. Odkrycie statyn	192
■ AP1.4. Mechanizm działania statyn: farmakodynamika	194
■ AP1.5. Oddziaływania wiążące statyn	194
■ AP1.6. Inne mechanizmy działania statyn	195
■ AP1.7. Inne miejsca działania leków obniżających poziom cholesterolu	195

CZĘŚĆ C Odkrywanie, projektowanie i rozwój leków

12. Poszukiwanie leków: odkrycie struktury wiodącej **199**

12.1. Wybór choroby	199
12.2. Wybór miejsca działania leku	199
12.2.1. Miejsca działania leku	199
12.2.2. Odkrywanie miejsc działania leków	199
12.2.3. Międzygatunkowa specyficzność i selektywność miejsc działania leków	201
12.2.4. Specyficzność i selektywność miejsca działania leku w organizmie	201
12.2.5. Powinowactwo leków do specyficznych narządów i tkanek	202
12.2.6. Pułapki	202
12.2.7. Leki aktywne wobec kilku miejsc działania	203
12.3. Określenie testu biologicznego	204
12.3.1. Wybór testu biologicznego	204
12.3.2. Testy <i>in vitro</i>	205
12.3.3. Testy <i>in vivo</i>	205
12.3.4. Walidacja testu	206
12.3.5. Wysokowydajne badania przesiewowe (HTS)	206
12.3.6. Badania przesiewowe z wykorzystaniem NMR	207
12.3.7. Badania przesiewowe powinowactwa	207
12.3.8. Powierzchniowy rezonans plazmonowy	207
12.3.9. Zbliżeniowy test scyntylacyjny	208
12.3.10. Izotermiczna kalorymetria miareczkowa	208
12.3.11. Wirtualne badania przesiewowe	208

12.4. Poszukiwanie struktury wiodącej	209
12.4.1. Przegląd związków naturalnych	209
12.4.1.1. Królestwo roślin	209
12.4.1.2. Świat mikroorganizmów	210
12.4.1.3. Świat morza	210
12.4.1.4. Świat zwierząt	210
12.4.1.5. Jady i toksyny	211
12.4.2. Medycyna ludowa	212
12.4.3. Przegląd związków syntetycznych	212
12.4.4. Uznane leki	213
12.4.4.1. Leki „ja też” („me too”) i „ja lepszy” („me better”)	213
12.4.4.2. Wykorzystanie działań niepożądanych	213
12.4.5. Naturalne ligandy lub modulatory w projektowaniu leków	214
12.4.5.1. Naturalne ligandy receptorów	214
12.4.5.2. Naturalne substraty enzymów	216
12.4.5.3. Produkty enzymów jako struktury wiodące	216
12.4.5.4. Naturalne modulatory jako struktury wiodące	216
12.4.6. Synteza kombinatoryczna i równoległa	216
12.4.7. Projektowanie struktury wiodącej wspomagane komputerowo	217
12.4.8. Przypadkowość i bystry umysł	217
12.4.9. Komputerowe banki danych strukturalnych	217
12.4.10. Odkrycie fragmentów struktury wiodącej	217
12.4.11. Właściwości struktur wiodących	220
12.5. Izolowanie i oczyszczanie	221
12.6. Określanie struktury	221
12.7. Leki roślinne	222

13. Projektowanie leku: optymalizacja zamierzonych oddziaływań **225**

13.1. Zależność budowa chemiczna-działanie	225
13.1.1. Rola grupy alkoholowej i fenolowej w wiązaniu z miejscem działania	226
13.1.2. Rola pierścieni aromatycznych w wiązaniu z miejscem działania	227
13.1.3. Rola alkenów w wiązaniu z miejscem działania	227
13.1.4. Rola grupy ketonowej i aldehydowej w wiązaniu z miejscem działania	228
13.1.5. Rola grupy aminowej w wiązaniu z miejscem działania	228
13.1.6. Rola ugrupowania amidowego w wiązaniu z miejscem działania	229
13.1.7. Rola czwartorzędowych soli amoniowych w wiązaniu z miejscem działania	230
13.1.8. Rola kwasów karboksylowych w wiązaniu z miejscem działania	231
13.1.9. Rola ugrupowania estrowego w wiązaniu z miejscem działania	232
13.1.10. Rola halogenków alkilowych i arylowych w wiązaniu z miejscem działania	232
13.1.11. Rola grupy tiolowej i eterowej w wiązaniu z miejscem działania	233
13.1.12. Rola innych grup funkcyjnych w wiązaniu z miejscem działania	233
13.1.13. Rola grup alkilowych i szkieletu węglowego w wiązaniu z miejscem wiązania	233
13.1.14. Rola heterocykli w wiązaniu z miejscem wiązania	233

13.1.15. Izostery	235
13.1.16. Procedury badania	236
13.1.17. SAR w optymalizacji leków	237
13.2. Identyfikacja farmakoforu	237
13.3. Optymalizacja leku: strategie w projektowaniu leków	238
13.3.1. Zmienność podstawników	239
13.3.1.1. Podstawniki alkilowe	239
13.3.1.2. Podstawniki pierścieni aromatycznych lub heteroaromatycznych	239
13.3.1.3. Efekty synergistyczne	240
13.3.2. Powiększanie cząsteczki	240
13.3.3. Wydłużanie / skracanie łańcucha	241
13.3.4. Powiększanie lub zmniejszanie pierścienia	241
13.3.5. Wymiana pierścieni	242
13.3.6. Łączenie/kondensacja pierścieni	244
13.3.7. Izostery i bioizostery	244
13.3.8. Upraszczanie struktury	246
13.3.9. Usztywnianie cząsteczki	248
13.3.10. Blokery konformacyjne	250
13.3.11. Projektowanie i modelowanie molekularne leków oparte na strukturze	251
13.3.12. Projektowanie leków za pomocą spektroskopii NMR	252
13.3.13. Rola przypadku i kreatywności	253
13.3.14. Projektowanie leków oddziałujących z więcej niż jednym miejscem działania	253
13.3.14.1. Środki opracowane na podstawie znanych leków	253
13.3.14.2. Leki opracowane z nioselektywnych związków wiodących	254
14. Projektowanie leków: optymalizacja dostępu do celu	257
14.1. Optymalizacja właściwości hydrofilowych/ hydrofobowych	257
14.1.1. Maskowanie polarnych grup funkcyjnych w celu zmniejszenia polarności	258
14.1.2. Dodawanie lub usuwanie polarnych grup funkcyjnych w celu zmiany polarności	258
14.1.3. Różnicowanie podstawników hydrofobowych w celu zmiany polarności	258
14.1.4. Wpływ podstawników N-alkilowych na zmiany pK_a	259
14.1.5. Wpływ podstawników aromatycznych na zmiany pK_a	259
14.1.6. Bioizostery dla grup polarnych	259
14.2. Projektowanie leków odpornych na rozkład chemiczny i enzymatyczny	260
14.2.1. Przeszkody steryczne	260
14.2.2. Efekty elektronowe bioizosterów	260
14.2.3. Modyfikacje steryczne i elektronowe	261
14.2.4. Blokery metaboliczne	261
14.2.5. Usunięcie lub zastąpienie wrażliwych grup metabolicznych	262
14.2.6. Zmiana położenia podstawników	262
14.2.7. Zamiana pierścienia i podstawników w pierścieniu	263
14.3. Otrzymywanie leków mniej odpornych na metabolizm	264

14.3.1. Wprowadzenie grup podatnych na metabolizm	264
14.3.2. Leki samodestrukcyjne	264
14.4. Projektowanie leków	265
14.4.1. Leki ukierunkowane na komórki nowotworowe: leki „szukaj i niszczy”	265
14.4.2. Leki ukierunkowane na infekcje przewodu pokarmowego	265
14.4.3. Leki ukierunkowane na obwodowy układ nerwowy bez wpływu na ośrodkowy układ nerwowy	266
14.4.4. Wiązanie leku ze strukturami błonowymi	266
14.5. Zmniejszenie toksyczności	266
14.6. Proleki	268
14.6.1. Proleki zwiększające przepuszczalność przez błony	268
14.6.1.1. Estry jako proleki	268
14.6.1.2. N-Metylowane proleki	269
14.6.1.3. Podejście konia trojańskiego do białek transportowych	269
14.6.2. Proleki przedłużające działanie leku	270
14.6.3. Proleki maskujące toksyczność leku i działania uboczne	270
14.6.4. Proleki zmniejszające rozpuszczalność w wodzie	271
14.6.5. Proleki zwiększające rozpuszczalność w wodzie	272
14.6.6. Proleki działające w określonym miejscu docelowym	272
14.6.7. Proleki zwiększające trwałość chemiczną	273
14.6.8. Proleki aktywowane przez czynniki zewnętrzne (leki utajone)	273
14.7. Synergizm działania leków	274
14.7.1. Leki „wartownicy”	274
14.7.2. Ograniczenie obszaru działania leku	274
14.7.3. Zwiększenie wchłaniania	274
14.8. Związki endogenne jako leki	275
14.8.1. Neuroprzekazniki	275
14.8.2. Naturalne hormony, peptydy i białka jako leki	275
14.8.3. Przeciwciała jako leki	277
14.9. Peptydy i peptydomimetyki w projektowaniu leków	278
14.9.1. Peptydomimetyki	278
14.9.2. Leki peptydowe	280
14.10. Oligonukleotydy jako leki	281
15. Wprowadzenie leku na rynek	285
15.1. Badania przedkliniczne i kliniczne	285
15.1.1. Badanie toksyczności	285
15.1.2. Badania metabolizmu leków	285
15.1.3. Badania farmakologiczne, formulacji i trwałości	287
15.1.4. Badania kliniczne	288
15.1.4.1. Badania I fazy	288
15.1.4.2. Badania II fazy	289
15.1.4.3. Badania III fazy	289
15.1.4.4. Badania IV fazy	290
15.1.4.5. Kwestie etyczne	290
15.2. Zagadnienia patentowe i prawne	292
15.2.1. Patenty	292
15.2.2. Zagadnienia prawne	293

15.2.2.1. Proces regulacyjny	293
15.2.2.2. Szybkie ścieżki i leki sieroce	294
15.2.2.3. Dobra praktyka laboratoryjna, produkcyjna i kliniczna	295
15.2.2.4. Analiza kosztów i korzyści	295
15.3. Rozwój chemiczny i proces wytwarzania	296
15.3.1. Rozwój chemiczny	296
15.3.2. Rozwój procesu	297
15.3.3. Wybór kandydata na lek	298
15.3.4. Produkty naturalne	299

Analiza przypadku 2: Projektowanie inhibitorów ACE **301**

Analiza przypadku 3: Artemizynina i pokrewne leki przeciwmalaryczne **307**

■ AP3.1. Wstęp	307
■ AP3.2. Artemizynina	307
■ AP3.3. Budowa i synteza artemizyniny	308
■ AP3.4. Zależność budowa chemiczna - działanie	308
■ AP3.5. Mechanizm działania	308
■ AP3.6. Projektowanie i rozwój leku	310

Analiza przypadku 4: Projektowanie oksamnichiny **313**

■ AP4.1. Wstęp	313
■ AP4.2. Od lukantonu do oksamnichiny	313
■ AP4.3. Mechanizm działania	316
■ AP4.4. Inne leki	317

CZĘŚĆ D Narzędzia handlu

16. Synteza kombinatoryczna i równoległa **321**

16.1. Synteza kombinatoryczna i równoległa w projektach chemii medycznej	321
16.2. Techniki syntezy na fazie stałej	321
16.2.1. Synteza na nośniku	322
16.2.2. Kotwica/łącznik	323
16.2.3. Przykłady reakcji na fazie stałej	325
16.3. Planowanie i projektowanie biblioteki związków	325
16.3.1. Częsteczka-pająk	326
16.3.2. Częsteczka lekopodobna	326
16.3.3. Synteza centroidów	326
16.3.4. Zmiany podstawników	327
16.3.5. Projektowanie bibliotek związków w celu optymalizacji struktury wiodącej	327
16.3.6. Biblioteki projektowane komputerowo	327
16.4. Badanie aktywności	327
16.4.1. Wysokowydajne badania przesiewowe	327
16.4.2. Badanie związków wolnych i związanych z nośnikiem	328
16.5. Synteza równoległa	329
16.5.1. Ekstrakcja na fazie stałej	330

16.5.2. Zastosowanie żywic w syntezie w roztworze organicznym	331
16.5.3. Odczynniki dołączone do stałego nośnika: złap i uwolnij	331
16.5.4. Technologia mikrofalowa	332
16.5.5. Mikrociecze w syntezie równoległej	333
16.6. Synteza kombinatoryczna	335
16.6.1. Metoda mieszaj i dziel w syntezie kombinatorycznej	335
16.6.2. Ustalenie struktury aktywnego związku (związków)	336
16.6.2.1. Znaczniki	336
16.6.2.2. Fotolitografia	338
16.6.3. Dynamiczna synteza kombinatoryczna	338
17. Komputery w chemii medycznej	345
17.1. Mechanika molekularna i kwantowa	345
17.1.1. Mechanika molekularna	345
17.1.2. Mechanika kwantowa	345
17.1.3. Wybór metody	346
17.2. Rysowanie związków chemicznych	346
17.3. Struktury 3D	346
17.4. Minimalizacja energii	347
17.5. Podgląd trójwymiarowych cząsteczek	347
17.6. Wymiary cząsteczki	349
17.7. Właściwości cząsteczki	349
17.7.1. Ładunki cząstkowe	349
17.7.2. Cząsteczkowe potencjały elektrostatyczne	350
17.7.3. Orbitale molekularne	350
17.7.4. Przejścia spektroskopowe	351
17.7.5. Stosowanie siatek w pomiarach właściwości cząsteczki	351
17.8. Analiza konformacyjna	353
17.8.1. Lokalne i globalne minima energetyczne	353
17.8.2. Dynamika molekularna	354
17.8.3. Stopniowa rotacja wokół wiązania	354
17.8.4. Metody Monte Carlo i Metropolis	356
17.8.5. Algorytmy genetyczne i ewolucyjne	357
17.9. Porównywanie struktur i nakładanie	358
17.10. Identyfikacja aktywnej konformacji	360
17.10.1. Krystalografia rentgenowska	360
17.10.2. Porównywanie ligandów usztywnionych i nieusztywnionych	360
17.11. Identyfikacja trójwymiarowego (3D) farmakofora	362
17.11.1. Badania krystalograficzne	362
17.11.2. Porównanie struktury związków aktywnych	362
17.11.3. Zautomatyzowane metody identyfikacji farmakoforów	362
17.12. Proces dokowania	363
17.12.1. Dokowanie ręczne	363
17.12.2. Dokowanie automatyczne	364
17.12.3. Definiowanie powierzchni molekularnej miejsca działania	364
17.12.4. Sztywne dokowanie poprzez komplementarność kształtu	365
17.12.5. Stosowanie siatek w programach dokowania	367
17.12.6. Sztywne dokowanie przez dopasowanie wiązań wodorowych	368
17.12.7. Sztywne dokowanie giętkich ligandów: program FLOG	368

17.12.8. Dokowanie elastycznych ligandów: programy kotwica i wzrost (<i>anchor and grow</i>)	368
17.12.8.1. Programy Directed Dock and Dock 4.0	369
17.12.8.2. FlexX	369
17.12.8.3. Program Hammerhead	371
17.12.9. Dokowanie elastycznego Uganda: symulowane algorytmy wyżarzania i algorytmy genetyczne	372
17.13. Automatyczny przegląd baz danych w poszukiwaniu struktury wiodącej i projektowaniu leków	373
17.14. Odwzorowanie białek	373
17.14.1. Budowanie modelu białka: budowanie homologii	373
17.14.2. Budowanie miejsca wiążącego: hipotetyczne pseudoreceptory	375
17.15. Projektowanie leków <i>de novo</i>	377
17.15.1. Ogólne zasady projektowania leków <i>de novo</i>	377
17.15.2. Zautomatyzowane projektowanie leków <i>de novo</i>	378
17.15.2.1. LUDI	378
17.15.2.2. SPROUT (kiełkowanie)	380
17.15.2.3. LEGEND	383
17.15.2.4. GROW, ALLEGROW i SYNOPSIS	384
17.16. Planowanie biblioteki związków	384
17.17. Obsługa baz danych	386
18. Ilościowa zależność między budową a działaniem (QSAR)	389
18.1. Wykresy i równania	389
18.2. Właściwości fizykochemiczne	390
18.2.1. Hydrofobowość	391
18.2.1.1. Współczynnik podziału (P)	391
18.2.1.2. Stała hydrofobowości podstawników (π)	392
18.2.1.3. Współczynnik podziału P a stała hydrofobowości π	393
18.2.2. Efekty elektronowe	394
18.2.3. Czynniki steryczne	396
18.3.3.1. Steryczny czynnik Tafta (E_s)	396
18.2.3.2. Refrakcja molowa	397
18.2.3.3. Steryczny parametr Verloopa	397
18.3.4. Inne parametry fizykochemiczne	397
18.3. Równanie Hansha	397
18.4. Wykres Craiga	399
18.5. Schemat Toplissa	400
18.6. Bioizostery	402
18.7. Podejście Free-Willsona	402
18.8. Planowanie badań QSAR	403
18.9. Opis przypadku	403
18.10. 3D QSAR	406
18.10.1. Określenie pól sferycznych i elektrostatycznych	406
18.10.2. Wpływ kształtu cząsteczki i rozkładu elektronów na aktywność biologiczną	406
18.10.3. Zalety CoMFA w stosunku do tradycyjnej analizy QSAR	407
18.10.4. Potencjalne problemy związane z CoMFA	408
18.10.5. Inne metody 3D QSAR	409

18.10.6. Opis przypadku: inhibitory polimeryzacji tubuliny	409
--	-----

Analiza przypadku 5: Projektowanie inhibitorów syntazy tymidylanowej	413
---	------------

CZĘŚĆ E Wybrane zagadnienia z chemii medycznej

19. Leki przeciwbakteryjne	419
19.1. Historia środków przeciwbakteryjnych	419
19.2. Komórka bakteryjna	420
19.3. Mechanizmy działania przeciwbakteryjnego	421
19.4. Środki przeciwbakteryjne zaburzające metabolizm komórkowy (antymetabolity)	422
19.4.1. Sulfonamidy	422
19.4.1.1. Historia sulfonamidów	422
19.4.1.2. Zależność budowa chemiczna-działanie	422
19.4.1.3. Analogi sulfanilamidu	422
19.4.1.4. Zastosowania sulfonamidów	423
19.4.1.5. Mechanizm działania	424
19.4.2. Przykłady innych antymetabolitów	425
19.4.2.1. Trimetoprim	425
19.4.2.2. Sulfony	426
19.5. Środki przeciwbakteryjne hamujące syntezę ściany komórkowej	426
19.5.1. Penicyliny	426
19.5.1.1. Historia penicylin	426
19.5.1.2. Budowa benzylopenicyliny i fenoksymetylopenicyliny	427
19.5.1.3. Właściwości benzylopenicyliny	428
19.5.1.4. Mechanizm działania penicyliny	428
19.5.1.5. Oporność na penicylinę	430
19.5.1.6. Metody syntezy analogów penicyliny	433
19.5.1.7. Zależności budowa chemiczna-działanie penicylin	434
19.5.1.8. Analogi penicyliny	434
19.5.1.9. Synergizm penicylin z innymi lekami	441
19.5.2. Cefalosporyny	441
19.5.2.1. Cefalosporyna C	441
19.5.2.2. Synteza analogów cefalosporyn modyfikowanych w pozycji 7	442
19.5.2.3. Pierwsza generacja cefalosporyn	442
19.5.2.4. Druga generacja cefalosporyn	444
19.5.2.5. Trzecia generacja cefalosporyn	445
19.5.2.6. Czwarta generacja cefalosporyn	445
19.5.2.7. Piąta generacja cefalosporyn	446
19.5.2.8. Oporność na cefalosporyny	446
19.5.3. Inne antybiotyki β -laktamowe	446
19.5.3.1. Karbapenemy	446
19.5.3.2. Monobaktamy	448
19.5.4. Inhibitory β -laktamaz	449
19.5.4.1. Kwas klawulanowy	449
19.5.4.2. Pochodne sulfonowe kwasu penicylanowego	450
19.5.4.3. Kwasy oliwanowe	450

19.5.4.4. Awibaktam	450
19.5.5. Inne leki działające na biosyntezę ściany komórki bakteryjnej	451
19.5.5.1. D-Cykloseryna i bacytracyna	451
19.5.5.2. Glikopeptydy: wankomycyna i analogi wankomycyny	452
19.6. Związki przeciwbakteryjne oddziałujące i na strukturę błony cytoplazmatycznej	456
I 19.6.1. Walinomycyna i gramicydyna A	456
19.6.2. Polimyksyna B	456
19.6.3. Zabójcze nanorurki	456
19.6.4. Cykliczne lipopeptydy	457
19.7. Środki przeciwbakteryjne zaburzające syntezę białek: translacja	458
19.7.1. Aminoglikozydy	458
19.7.2. Tetracykliny	460
19.7.3. Chloramfenikol	463
19.7.4. Makrolidy	464
19.7.5. Linkozamidy	465
19.7.6. Streptograminy	466
19.7.7. Oksazolidynony	467
19.7.8. Pleuromutyliny	467
19.8. Czynniki oddziałujące na transkrypcję i replikację kwasów nukleinowych	468
19.8.1. Chinolony i fluorochinolony	468
19.8.2. Aminoakrydyny	471
19.8.3. Ryfamycyny	471
19.8.4. Nitroimidazole i nitrofurantoina	471
19.8.5. Inhibitory polimerazy RNA bakterii	471
19.9. Inne związki	472
19.10. Oporność na leki	474
19.10.1. Oporność w wyniku mutacji	474
19.10.2. Oporność lekowa poprzez transfer genetyczny	474
19.10.3. Inne czynniki wpływające na oporność na leki	475
19.10.4. Kierunki badań	475
20. Leki przeciwwirusowe	481
20.1. Wirusy i choroby wirusowe	481
20.2. Budowa wirusów	481
20.3. Cykl rozwojowy wirusów	482
20.4. Szczepienie	483
20.5. Leki przeciwwirusowe: zasady ogólne	484
20.6. Leki przeciwwirusowe stosowane przeciw wirusom DNA	485
20.6.1. Inhibitory wirusowej polimerazy DNA	485
20.6.2. Inhibitory polimeryzacji tubulin	488
20.6.3. Terapia antysensowa	488
20.7. Leki przeciwwirusowe działające przeciw wirusom RNA: wirus ludzkiego niedoboru odporności	489
20.7.1. Budowa i cykl rozwojowy HIV	489
20.7.2. Terapia przeciwwirusowa HIV	490
20.7.3. Inhibitory wirusowej odwrotnej transkryptazy	491
20.7.3.1. Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy	491

20.7.3.2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy	492
20.7.4. Inhibitory proteazy	494
20.7.4.1. Proteaza HIV	495
20.7.4.2. Projektowanie inhibitorów proteazy HIV	496
20.7.4.3. Sakwinawir	497
20.7.4.4. Rytonawir i lopinawir	499
20.7.4.5. Indynawir	502
20.7.4.6. Nelfinawir	502
20.7.4.7. Palinawir	504
20.7.4.8. Amprenawir i darunawir	504
20.7.4.9. Atazanawir	505
20.7.4.10. Tipranawir	505
20.7.4.11. Alternatywne strategie projektowania leków przeciwwirusowych skierowanych przeciwko proteazie HIV	507
20.7.5. Inhibitory innych celów	507
20.8. Leki przeciwwirusowe działające przeciw wirusom RNA: wirus grypy	509
20.8.1. Budowa i cykl rozwojowy wirusa grypy	509
20.8.2. Zaburzenie czynności kanałów jonowych: adamantany	511
20.8.3. Inhibitory neuraminidazy	512
20.8.3.1. Budowa i mechanizm działania neuraminidazy	512
20.8.3.2. Inhibitory stanu przejściowego: badania rozwojowe zanamiwiru (Relenza)	514
20.8.3.3. Inhibitory stanu przejściowego: 6-karboksyamidy	516
20.8.3.4. Analogi karbocykliczne: badania rozwojowe oseltamiwiru (Tamiflu)	517
20.8.3.5. Inne układy pierścieniowe	518
20.8.3.6. Badania oporności	519
20.9. Leki przeciwwirusowe działające przeciw wirusom RNA: wirus przeziębienia	520
20.10. Leki przeciwwirusowe działające przeciw wirusom RNA: zapalenie wątroby typu C	522
20.10.1. Inhibitory proteazy HCV NS3-4A	522
20.10.1.1. Wstęp	522
20.10.1.2. Projektowanie boceprewiru i telaprewiru	522
20.10.1.3. Druga generacja inhibitorów proteazy	524
20.10.2. Inhibitory HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA	525
20.10.3. Inhibitory białka HCV NS5A	525
20.10.4. Inne cele	528
20.11. Leki o szerokim spektrum działania przeciwwirusowego	529
20.11.1. Leki hamujące syntetazę trifosforanu cytydyny	529
20.11.2. Leki hamujące hydrolazę S-adenozylhomocysteiny	529
20.11.3. Rybawiryna	530
20.11.4. Interferony	530
20.11.5. Przeciwciała i rybozomy	530
20.12. Bioterroryzm i oспа	531
21. Leki przeciwnowotworowe	533
21.1. Rak: wstęp	533

21.1.1. Definicje	533
21.1.2. Przyczyny raka	533
21.1.3. Wady genetyczne prowadzące do raka: protoonkogeny i onkogeny	533
21.1.3.1. Aktywacja protoonkogenów	533
21.1.3.2. Inaktywacja genów supresji nowotworów (anty-onkogeny)	534
21.1.3.3. Konsekwencje defektów genetycznych	534
21.1.4. Nieprawidłowe szlaki sygnałowe	534
21.1.5. Niewrażliwość na sygnały hamujące wzrost	535
21.1.6. Nieprawidłowości w regulacji cyklu komórkowego	535
21.1.7. Apoptoza i białko p53	536
21.1.8. Telomery	538
21.1.9. Angiogeneza	538
21.1.10. Inwazja tkanek i przerzuty	540
21.1.11. Leczenie nowotworów	540
21.1.12. Oporność	541
21.2. Leki działające bezpośrednio na kwasy nukleinowe	543
21.2.1. Czynniki interkalujące	543
21.2.2. Środki nieinterkalujące hamujące działanie topoisomeraż na DNA	544
21.2.2.1. Podofilotoksyny	544
21.2.2.2. Kamptotecyny	545
21.2.3. Środki alkilujące i związki kompleksowe metali	545
21.2.3.1. Iperyty azotowe	546
21.2.3.2. Cisplatyna i analogi cisplatyny: związki kompleksowe metali	547
21.2.3.3. Analogi CC 1065	548
21.2.3.4. Inne czynniki alkilujące	548
21.2.4. Środki tnące łańcuchy DNA	549
21.2.5. Terapia antysensowa	549
21.3. Leki działające na enzymy: antymetabolity	550
21.3.1. Inhibitory reduktazy dihydrofolianowej	550
21.3.2. Inhibitory syntazy tymidylanowej	551
21.3.3. Inhibitory reduktazy rybo nukleotydowej	553
21.3.4. Inhibitory deaminazy adenozyiny	553
21.3.5. Inhibitory polimeraz DNA	554
21.3.6. Antagoniści puryn	554
21.4. Hormonoterapia	556
21.4.1. Glikokortykoidy, estrogeny, progestyny i androgeny	556
21.4.2. Agoniści i antagoniści receptora hormonu uwalniającego hormon luteinizujący	556
21.4.3. Antyestrogeny	557
21.4.4. Antyandrogeny	557
21.4.5. Inhibitory aromatazy	558
21.5. Leki działające na białka strukturalne	561
21.5.1. Środki hamujące polimeryzację tubuliny	561
21.5.2. Środki hamujące depolimeryzację tubuliny	562
21.6. Inhibitory szlaków sygnałowych	564
21.6.1. Hamowanie farnezylotransferazy i białka Ras	565
21.6.2. Inhibitory kinazy białkowej	566

21.6.2.1. Inhibitory kinaz receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR)	566
21.6.2.2. Inhibitory kinaz kinazy tyrozynowej Abelsona, c-KIT, PDGFR i SRC	572
21.6.2.3. Inhibitory kinaz zależnych od cyklin (CDK)	576
21.6.2.4. Inhibitory kinaz szlaku transdukcji sygnału MAPK	577
21.6.2.5. Inhibitory kinaz szlaku PI3K-PIP3	578
21.6.2.6. Inhibitory kinaz kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK)	578
21.6.2.7. Inhibitory kinazy RET i KIF5B-RET	579
21.6.2.8. Inhibitory kinazy kinaz janusowych	579
21.6.2.9. Inhibitory kinaz receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGFR)	580
21.6.2.10. Wieloreceptorowe inhibitory kinaz tyrozynowych	580
21.6.2.11. Hamowanie kinazy obejmujące oddziaływania wiążące białko-białko	583
21.6.3. Antagoniści receptora szlaku sygnałowego hedgehog	584
21.7. Inhibitory różnych enzymów	585
21.7.1. Inhibitory metaloproteiny macierzy	585
21.7.2. Inhibitory proteasomu	586
21.7.3. Inhibitory deacetylazy histonu	589
21.7.4. Inhibitory polimerazy poli-ADP rybozy	590
21.7.5. Inne cele enzymów	591
21.8. Środki wpływające na apoptozę	592
21.9. Różne środki przeciwnowotworowe	593
21.9.1. Środki syntetyczne	593
21.9.2. Produkty naturalne	594
21.9.3. Terapia białkowa	596
21.9.4. Modulacja oddziaływań czynnik transkrypcji-koaktywator	596
21.10. Przeciwciała, koniugaty przeciwciał i terapia genowa	597
21.10.1. Przeciwciała monoklonalne	597
21.10.2. Koniugaty przeciwciało-lek	599
21.10.3. Terapia prolekiem ukierunkowana przez kompleks przeciwciało-enzym (ADEPT)	601
21.10.4. Terapia prolekiem ukierunkowana przez przeciwciało-abzym (ADAPT)	602
21.10.5. Terapia prolekiem ukierunkowana genem enzymu (GDEPT)	602
21.10.6. Inne formy terapii genowej	603
21.11. Terapia fotodynamiczna	603
21.12. Terapia wirusowa	604

22. Leki cholinergiczne, antycholinergiczne i inhibitory acetylocholinoesterazy	609
22.1. Obwodowy układ nerwowy	609
22.2. Nerwy ruchowe obwodowego układu nerwowego	609
22.2.1. Somatyczny motoryczny układ nerwowy	610
22.2.2. Autonomiczny motoryczny układ nerwowy	610
22.2.3. Układ nerwowy przewodu pokarmowego (GI)	611
22.2.4. Zaburzenia przekąźnictwa w neuronach motorycznych	611
22.3. Układ cholinergiczny	611
22.3.1. Cholinergiczny system sygnałowy	611

22.3.2. Presynaptyczne układy kontrolne	612
22.3.3. Neuroprzekaźniki białkowe	612
22.4. Agoniści receptorów cholinergiczych	612
22.5. Acetylocholina - struktura, SAR i wiązanie się z receptorem	613
22.6. Nietrwałość acetylocholiny	615
22.7. Projektowanie analogów acetylocholiny	616
22.7.1. Zawada przestrzenna	616
22.7.2. Efekty elektronowe	616
£ 22.7.3. Połączone efekty steryczne i elektronowe	617
22.8. Zastosowanie kliniczne agonistów cholinergiczych	617
22.8.1. Agoniści muskarynowi	617
22.8.2. Agoniści nikotynowi	617
22.9. Antagoniści muskarynowych receptorów cholinergiczych	618
22.9.1. Działanie i zastosowanie antagonistów muskarynowych	618
K 22.9.2. Antagoniści muskarynowi	618
22.9.2.1. Atropina i hioscyna	618
22.9.2.2. Analogi strukturalne atropiny i hioscyny	620
22.9.2.3. Uprozczone analogi atropiny	620
22.9.2.4. Antagoniści muskarynowi o budowie chinuklidynowej	622
22.9.2.5. Pozostali antagoniści muskarynowi	622
22.10. Antagoniści nikotynowych receptorów cholinergiczych	624
22.10.1. Zastosowanie antagonistów receptorów nikotynowych	624
22.10.2. Antagoniści nikotynowi	624
22.10.2.1. Kurara i tubokuraryna	624
22.10.2.2. Dekametonium i suksametonium	625
22.10.2.3. Steroidowe środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	626
22.10.2.4. Atrakurium i miwakurium	626
22.10.2.5. Inni antagoniści cholinergiczni	627
22.11. Struktury receptorów	628
22.12. Inhibitory acetylocholinoesterazy i acetylocholinoesteraza	629
22.12.1. Działanie inhibitorów acetylocholinoesterazy	629
22.12.2. Struktura enzymu acetylocholinoesterazy	629
22.12.3. Miejsce aktywne acetylocholinoesterazy	629
22.12.3.1. Istotne aminokwasy w miejscu aktywnym	630
22.12.3.2. Mechanizm hydrolizy	630
22.13. Inhibitory acetylocholinoesterazy	632
22.13.1. Karbaminiany	632
22.13.1.1. Fizostygmina	632
22.13.1.2. Analogi fizostygminy	633
22.13.2. Związki fosforoorganiczne	634
22.13.2.1. Gazy paraliżujące	634
22.13.2.2. Leki	635
22.13.2.3. Insektycydy	635
22.14. Pralidoksym - antidotum przeciw związkom fosforoorganicznym	636
22.15. Inhibitory acetylocholinoesterazy jako „inteligentne” leki	637
22.15.1. Inhibitory acetylocholinoesterazy	637
22.15.2. Związki dwufunkcyjne działające na acetylocholinoesterazę („Podwójne” inhibitory acetylocholinoesterazy)	638

22.15.3. Związki wielofunkcyjne działające na acetylocholinoesterazę oraz receptory muskarynowe M ₂	639
23. Leki działające na adrenergiczny układ nerwowy	643
23.1. Adrenergiczny układ nerwowy	643
23.1.1. Obwodowy układ nerwowy	643
23.1.2. Ośrodkowy układ nerwowy	643
23.2. Receptory adrenergiczne	643
23.2.1. Typy receptorów adrenergicznych	643
23.2.2. Rozmieszczenie receptorów w organizmie	644
23.3. Endogenne agoniści receptorów adrenergicznych	645
23.4. Biosynteza amin katecholowych	645
23.5. Metabolizm katecholoamin	646
23.6. Przewodnictwo nerwowe (neurotransmisja)	646
23.6.1. Proces przewodnictwa nerwowego	646
23.6.2. Neuroprzekaźniki białkowe (neuromodulatory)	646
23.6.3. Receptory presynaptyczne i kontrola	647
23.7. Miejsca działania leków	648
23.8. Adrenergiczne miejsca wiążące	648
23.9. Zależność struktura-aktywność	649
23.9.1. Ważne grupy wiążące katecholoamin	649
23.9.2. Selektywność α -adrenoreceptorów a selektywność β -adrenoreceptorów	650
23.10. Agoniści adrenergiczni	651
23.10.1. Ogólni agoniści receptorów adrenergicznych	651
23.10.2. Agoniści α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_3 -receptorów	651
23.10.3. β_2 -Agoniści i leczenie astmy	652
23.11. Antagoniści receptora adrenergicznego	655
23.11.1. α - i β -blokery	655
23.11.2. β -blokery	655
23.11.3. β -Blokery jako leki sercowo-naczyniowe	656
23.11.3.1. Pierwsza generacja β -blokerów	656
23.11.3.2. Zależność struktura-aktywność aryloksypropanoloamin	657
23.11.3.3. Selektywne β_1 -blokery (β -blokery drugiej generacji)	658
23.11.3.4. Krótko działające β -blokery	659
23.12. Inne leki działające na przewodnictwo adrenergiczne	661
23.12.1. Leki wpływające na biosyntezę leków adrenergicznych	661
23.12.2. Leki hamujące wychwytywanie noradrenaliny do pęcherzyków magazynowych	661
23.12.3. Uwalnianie noradrenaliny z pęcherzyków magazynowych	662
23.12.4. Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny do neuronów presynaptycznych	662
23.12.5. Hamowanie enzymów metabolicznych	664
24. Narkotyczne leki przeciwbólowe	667
24.1. Historia opium	667
24.2. Składnik czynny: morfina	667
24.2.1. Wyodrębnienie morfiny	667
24.2.2. Budowa i właściwości	668

24.3. Zależność struktura-działanie	668
24.4. Cel molekularny morfiny: receptory opioidowe	670
24.5. Morfina: farmakodynamika i farmakokinetyka	671
24.6. Analogi morfiny	673
24.6.1. Zmiana podstawników	673
24.6.2. Powiększenie cząsteczki leku	673
24.6.3. Uproszczenie struktury lub fragmentacja leku	675
24.6.3.1. Usunięcie pierścienia E	675
24.6.3.2. Usunięcie pierścienia D	675
24.6.3.3. Usunięcie pierścienia C i D	676
24.6.3.4. Usunięcie pierścienia B, C i D	677
24.6.3.5. Usunięcie pierścienia B, C, D i E	678
24.6.4. Usztywnienie struktury	679
24.7. Agoniści i antagoniści	682
24.8. Endogenne peptydy opioidowe i opioidy	684
24.8.1. Endogenne peptydy opioidowe	684
24.8.2. Analogi enkefalin i S-selektywnych opioidów	685
24.8.3. Teorie wiążące enkefalin	686
24.8.4. Inhibitory peptydaz	688
24.8.5. Endogenna morfina	688
24.9. Przyszłość	688
24.9.1. Koncepcja wiadomość-adres	688
24.9.2. Dimery receptorów	689
24.9.3. Selektywni agoniści opioidowi a wielofunkcyjne opioidy	690
24.9.4. Opioidy o działaniu obwodowym	690
24.10. Studium przypadku: projektowanie nalfurafiny	690
25. Związki przeciwrzodowe	695
25.1. Wrzody trawienne	695
25.1.1. Definicja	695
25.1.2. Przyczyny	695
25.1.3. Leczenie	695
25.1.4. Uwalnianie kwasu żołądkowego	695
25.2. Antagoniści receptora H_2	696
25.2.1. Histamina i receptory histaminowe	697
25.2.2. Poszukiwanie struktury wiodącej	698
25.2.2.1. Histamina	698
25.2.2.2. N^{α} -guanylohistamina	698
25.2.3. Opracowanie struktury wiodącej - teoria chelatowania wiązania	700
25.2.4. Od częściowego agonisty do antagonisty - odkrycie burimamidu	702
25.2.5. Odkrycie metiamidu	703
25.2.6. Odkrycie cymetydyny	706
25.2.7. Cymetydyna	707
25.2.7.1. Aktywność biologiczna cymetydyny	707
25.2.7.2. Struktura i aktywność	708
25.2.7.3. Metabolizm	708
25.2.8. Dalsze badania analogów cymetydyny	709
25.2.8.1. Izomery konformacyjne	709
25.2.8.2. Desolvatacja	710

25.2.8.3. Opracowanie nitroketenoaminalowej grupy wiążącej	710
25.2.9. Kolejni antagoniści receptora H ₂	712
25.2.9.1. Ranitydyna	712
25.2.9.2. Famotydyna i nizatydyna	713
25.2.9.3. Antagoniści receptorów H ₂ o przedłużonym działaniu	714
25.2.9.4. Porównanie antagonistów receptorów H ₁ i H ₂	714
25.2.11. Receptory H ₂ i jego antagoniści	715
25.3. Inhibitory pompy protonowej	715
25.3.1. Komórki okładzinowe i pompa protonowa	715
25.3.2. Inhibitory pompy protonowej	716
25.3.3. Mechanizm hamowania pompy protonowej	717
25.3.4. Metabolizm inhibitorów pompy protonowej	718
25.3.5. Projektowanie omeprazolu i esomeprazolu	718
25.3.6. Inne inhibitory pompy protonowej	720
25.4. <i>Helicobacter pylori</i> i leki przeciwbakteryjne	722
25.4.1. Odkrycie <i>Helicobacter pylori</i>	722
25.4.2. Leczenie	722
25.5. Leki tradycyjne i ziołowe	723
26. Leki układu krążenia	725
26.1. Wprowadzenie	725
26.2. Układ krążenia	725
26.3. Leki hipotensyjne wpływające na aktywność układu RAA	727
26.3.1. Wprowadzenie	727
26.3.2. Inhibitory reniny	728
26.3.3. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)	728
26.3.4. Antagoniści receptora angiotensyny	729
26.3.5. Antagoniści receptorów mineralokortykoidowych	731
26.3.6. Leki o podwójnym działaniu	732
26.4. Antagoniści receptorów dla endoteliny jako leki hipotensyjne	732
26.4.1. Endoteliny i receptory endotelinowe	732
26.4.2. Antagoniści receptorów endotelinowych	732
26.4.3. Leki o podwójnym działaniu	733
26.5. Leki rozszerzające naczynia	734
26.5.1. Modulatory rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej	734
26.5.2. Inhibitory fosfodiesterazy 5	736
26.5.3. Inhibitory neprylizyny	737
26.5.4. Agoniści prostacykliny	737
26.5.5. Pozostałe leki rozszerzające naczynia	737
26.6. Blokery kanałów wapniowych	738
26.6.1. Wprowadzenie	738
26.6.2. Pochodne dihydropirydyny	740
26.6.3. Fenyloalkiloaminy	741
26.6.4. Benzotiazepiny	742
26.7. Inhibitory kanałów jonowych I _f	743
26.8. Leki hipolipemizujące	744
26.8.1. Statyny	744
26.8.2. Fibraty	744
26.8.3. Podwójni i potrójni agoniści PPAR	745

26.8.4. Leki antysensowe	746
26.8.5. Inhibitory białek transferowych	746
26.8.6. Przeciwciała jako leki hipolipemizujące	747
26.9. Leki przeciwzakrzepowe	747
26.9.1. Leki przeciwzakrzepowe (antykoagulanty)	747
26.9.1.1. Wprowadzenie	747
26.9.1.2. Bezpośrednie inhibitory trombiny	748
26.9.1.3. Inhibitory czynnika Xa	749
26.9.2. Leki przeciw płytkowe	749
26.9.2.1. Wprowadzenie	749
26.9.2.2. Antagoniści receptorów PAR-1	750
26.9.2.3. Antagoniści P2Y ₁₂	751
26.9.2.4. Antagoniści GpIIb/IIIa	752
26.9.3. Leki fibrynolityczne	753
Analiza przypadku 6: Steroidowe leki przeciwzapalne	755
■ AP6.1. Wprowadzenie do steroidów	755
■ AP6.2. Analogi kortyzolu aktywne po podaniu doustnym	756
■ AP6.3. Miejscowe glukokortykoidy jako środki przeciwzapalne	757
Analiza przypadku 7: Aktualne badania nad lekami przeciwdepresyjnymi	765
■ AP7.1. Wprowadzenie	765
■ AP7.2. Hipoteza monoaminowa	765
■ AP7.3. Obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne	765
■ AP7.4. Aktualne obszary badań	766
■ AP7.5. Antagoniści receptora 5-HT ₇	766
Analiza przypadku 8: Projektowanie i rozwój aliskirenu	770
■ AP8.1. Wprowadzenie	770
■ AP8.2. Reakcja katalizowana przez reninę	770
■ AP8.3. Od związku wiodącego do inhibitorów peptydowych	770
■ AP8.4. Strategie peptydomimetyczne	772
■ AP8.5. Projektowanie niepeptydowych inhibitorów	772
■ AP8.6. Optymalizacja struktury	774
Analiza przypadku 9: Inhibitory czynnika Xa	777
■ AP9.1. Wprowadzenie	777
■ AP9.2. Cel	777
■ AP9.3. Ogólne strategie w projektowaniu inhibitorów czynnika Xa	778
■ AP9.4. piksaban: od identyfikacji cząsteczki aktywnej do związku wiodącego	778
■ AP9.5. Apiksaban: od związku wiodącego do ostatecznej struktury	779
■ AP9.6. Rozwój rywaroksabanu	782
■ AP9.7. Rozwój edoksabanu	783
Analiza przypadku 10: Odwracalne inhibitory proteazy HCV NS3-A4	784
■ AP10.1. Wprowadzenie	784

■ AP10.2. Identyfikacja związku wiodącego	784
■ AP10.3. Modyfikacje związku wiodącego	784
■ AP10.4. Od heksapeptydu do tripeptydu	786
■ AP10.5. Od tripeptydu do związku makrocyklicznego (BILN-2061)	786
■ AP10.6. Od BILN-2061 do simprenawiru	787
Załącznik 1 Niezbędne aminokwasy	789
Załącznik 2 Standardowy kod genetyczny	790
Załącznik 3 Dane statystyczne do QSAR	791
Załącznik 4 Działanie włókien nerwowych	795
Załącznik 5 Mikroorganizmy	799
Załącznik 6 Oddziaływania za pomocą wiązań wodorowych	801
Słowniczek	803
Polecana literatura uzupełniająca	825
Skorowidz	827

oprac. BPK