

Περιεχόμενα

Λίγα λόγια για τον συγγραφέα	30	2.6 Πρωτεομική	67
Λίγα λόγια για τους επιμελητές	30	2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία	68
Πρόλογος	31	2.7.1 Δομικές πρωτεΐνες	68
Τα παιδαγωγικά χαρακτηριστικά του βιβλίου	32	2.7.2 Πρωτεΐνες μεταφοράς	69
Υποστηρικτικό υλικό διδασκαλίας και μελέτης	34	2.7.3 Ένζυμα και υποδοχείς	69
Ευχαριστίες	35	2.7.4 Διάφορες πρωτεΐνες και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών	69
1 Φάρμακα και στόχοι φαρμάκων: μια επισκόπηση	37	3 Ένζυμα: Δομή και λειτουργία	73
1.1 Τι είναι φάρμακο;	37	3.1 Τα ένζυμα ως καταλύτες	73
1.2 Στόχοι φαρμάκων	40	3.2 Πώς τα ένζυμα καταλύουν αντιδράσεις;	74
1.2.1 Κυτταρική δομή	40	3.3 Το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου	74
1.2.2 Στόχοι φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο	41	3.4 Πρόσδεση υποστρώματος σε ενεργό κέντρο	75
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης	42	3.5 Ο καταλυτικός ρόλος των ενζύμων	76
1.3.1 Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί	42	3.5.1 Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης	76
1.3.2 Δεσμοί υδρογόνου	43	3.5.2 Οξεοβασική κατάλυση	77
1.3.3 Αλληλεπιδράσεις van der Waals	46	3.5.3 Πυρηνόφιλες ομάδες	78
1.3.4 Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και ιόντος-διπόλου	46	3.5.4 Σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης	79
1.3.5 Αλληλεπιδράσεις άπωσης	47	3.5.5 Συμπαράγοντες	79
1.3.6 Ρόλος του νερού και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	48	3.5.6 Ονοματολογία και κατηγοριοποίηση ενζύμων	81
1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα	49	3.5.7 Γενετικός πολυμορφισμός και ένζυμα	82
1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων	50	3.6 Ρύθμιση των ενζύμων	82
1.6 Ονοματολογία φαρμάκων	51	3.7 Ισοένζυμα	85
		3.8 Κινητική ενζύμων	86
		3.8.1 Η εξίσωση Michaelis-Menten	86
		3.8.2 Γραφήματα Lineweaver-Burk	87
ΜΕΡΟΣ Α Στόχοι φαρμάκων		Πλαίσιο 3.1 Ο εξωτερικός έλεγχος των ενζύμων από το μονοξείδιο του αζώτου	84
2 Πρωτεϊνική δομή και λειτουργία	57	4 Υποδοχείς: δομή και λειτουργία	91
2.1 Η πρωτοταγής δομή των πρωτεϊνών	57	4.1 Ρόλος των υποδοχέων	91
2.2 Η δευτεροταγής δομή των πρωτεϊνών	58	4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες	93
2.2.1 Η α-έλικα	58	4.3 Τύποι και υπότυποι υποδοχέων	94
2.2.2 Το β-πτυχωτό φύλλο	58	4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων	94
2.2.3 Η β-στροφή	59	4.5 Πώς αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης;	95
2.3 Η τριτοταγής δομή των πρωτεϊνών	60	4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων	97
2.3.1 Ομοιοπολικοί δεσμοί: δισουλφιδικές γέφυρες	62	4.6.1 Γενικές αρχές	97
2.3.2 Ιοντικοί ή ηλεκτροστατικοί δεσμοί	62	4.6.2 Δομή	98
2.3.3 Δεσμοί υδρογόνου	62	4.6.3 Πύλη ελεγχόμενης μεταφοράς	99
2.3.4 Van der Waals και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	63	4.6.4 Διάυλοι εξαρτώμενοι από τον προσδέτη και το δυναμικό μεμβράνης (τάση)	99
2.3.5 Η σχετική σημασία των δεσμικών αλληλεπιδράσεων	63	4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G	100
2.3.6 Η σημασία του επιπέδου πεπτιδικού δεσμού	65	4.7.1 Γενικές αρχές	100
2.4 Η τεταρτοταγής δομή των πρωτεϊνών	65	4.7.2 Δομή	101
2.5 Μετάφραση και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις	66	4.7.3 Η οικογένεια της ροδοψίνης των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	102

4.7.4	Διμερισμός υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	103	5.3.4	Επανασύνθεση της διφωσφορικής φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης	121
4.8	Υποδοχείς κινάσης	104	5.4	Μεταγωγή σήματος που περιλαμβάνει υποδοχείς κινάσης	122
4.8.1	Γενικές αρχές	104	5.4.1	Ενεργοποίηση των σηματοδοτικών πρωτεϊνών και ενζύμων	122
4.8.2	Δομή των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης	105	5.4.2	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος της MAPK	123
4.8.3	Μηχανισμός ενεργοποίησης υποδοχέων κινάσης τυροσίνης	105	5.4.3	Ενεργοποίηση της γουανιλικής κυκλάσης από υποδοχείς κινάσης	123
4.8.4	Οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης ως στόχοι στη φαρμακευτική έρευνα	106	5.4.4	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος JAK-STAT	124
4.8.4.1	Υποδοχείς κινάσης τυροσίνης της οικογένειας ErbB	107	5.4.5	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος PI3K/Akt/mTOR	125
4.8.4.2	Υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα	107	5.5	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος hedgehog	127
4.8.4.3	Υποδοχέας του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα	107			
4.8.4.4	Υποδοχέας αυξητικού παράγοντα βλαστοκυττάρων	107	6	Νουκλεϊκά οξέα: δομή και λειτουργία	129
4.8.4.5	Κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	107	6.1	Η δομή του DNA	129
4.8.4.6	Ο υποδοχέας RET	108	6.1.1	Η πρωτοταγής δομή του DNA	129
4.8.4.7	Υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ηπατοκυττάρων ή υποδοχέας c-MET	108	6.1.2	Η δευτεροταγής δομή του DNA	130
4.9	Ενδοκυττάριοι υποδοχείς	108	6.1.3	Η τριτοταγής δομή του DNA	133
4.10	Ρύθμιση της ενεργότητας των υποδοχέων	109	6.1.4	Χρωματίνες	134
4.11	Γενετικός πολυμορφισμός και υποδοχείς	109	6.1.5	Γενετικός πολυμορφισμός και εξατομικευμένη ιατρική	134
			6.2	Ριβονουκλεϊκό οξύ και σύνθεση πρωτεϊνών	135
5	Υποδοχείς και μεταγωγή σήματος	111	6.2.1	Δομή του RNA	135
5.1	Μονοπάτια μεταγωγής σήματος για υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G	111	6.2.2	Μεταγραφή και μετάφραση	136
5.1.1	Αλληλεπιδράσεις του συμπλόκου υποδοχέα-προσδέτη με τις πρωτεΐνες G	111	6.2.3	Μικρό πυρηνικό RNA	138
5.1.2	Μονοπάτια μεταγωγής σήματος που περιλαμβάνουν την α-υπομονάδα	112	6.2.4	Ο ρυθμιστικός ρόλος του RNA	138
5.2	Μεταγωγή σήματος μέσω πρωτεϊνών G και αδενυλικής κυκλάσης	113	6.3	Γενετικές ασθένειες	138
5.2.1	Ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης μέσω α_s -υπομονάδας	113	6.4	Μοριακή βιολογία και γενετική μηχανική	140
5.2.2	Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A	113			
5.2.3	Η πρωτεΐνη G_i	116	ΜΕΡΟΣ Β Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική		
5.2.4	Γενικά σημεία του σηματοδοτικού καταρράκτη που περιλαμβάνει το κυκλικό AMP	116	7	Τα ένζυμα ως φαρμακευτικοί στόχοι	147
5.2.5	Ο ρόλος του διμερούς βγ	117	7.1	Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου	147
5.2.6	Φωσφορύλιωση	118	7.1.1	Αντιστρεπτοί υπερβλητοί αναστολείς	147
5.3	Μεταγωγή σήματος που περιλαμβάνει πρωτεΐνες G και φωσφολιπάση C_β	119	7.1.2	Μη αντιστρεπτοί ανυπέρβλητοι αναστολείς	149
5.3.1	Η επίδραση της πρωτεΐνης G στη φωσφολιπάση C_β	119	7.2	Αναστολείς που δρουν σε αλλοστερικές θέσεις πρόσδεσης	151
5.3.2	Δράση του δευτερογενούς αγγελιαφόρου: διακυλογλυκερόλη	119	7.3	Συναγωνιστικοί και μη ανταγωνιστικοί αναστολείς	151
5.3.3	Δράση του δευτερογενούς αγγελιαφόρου: τριφωσφορική ινοσιτόλη	120	7.4	Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης: αναστολείς της ρενίνης	152
			7.5	Αναστολείς αυτοκτονίας	153
			7.6	Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων	155
			7.7	Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων	157
			7.7.1	Αναστολείς ενζύμων κατά μικροοργανισμών	157
			7.7.2	Αναστολείς ενζύμων κατά ιών	157

7.7.3	Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος	157	9.6	Έλεγχος της γονιδιακής αντιγραφής	199
7.7.4	Ρυθμιστές ενζύμων	157	9.7	Φάρμακα που δρουν στο RNA	200
7.8	Κινητική των ενζύμων	160	9.7.1	Φάρμακα που προσδένονται στα ριβοσώματα	200
7.8.1	Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk	160	9.7.2	Αντινοσηματική θεραπεία	200
7.8.2	Σύγκριση των αναστολέων	162			
Πλαίσιο 7.1	Θεραπεία για τη δηλητηρίαση από αντιψυκτικά	148	10 Διάφοροι στόχοι φαρμάκων		205
Πλαίσιο 7.2	Μη αντιστρεπτή αναστολή για τη θεραπεία της παχυσαρκίας	150	10.1	Οι πρωτεΐνες-μεταφορείς ως φαρμακευτικοί στόχοι	205
Πλαίσιο 7.3	Αναστολείς αυτοκτονίας	155	10.2	Δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	205
Πλαίσιο 7.4	Σχεδιασμός φαρμάκων με εκλεκτικότητα προς συγκεκριμένα ισόένζυμα	156	10.2.1	Ιογενείς δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	206
Πλαίσιο 7.5	Η δράση των τοξινών στα ένζυμα	159	10.2.2	Η τουμπουλίνη ως φαρμακευτικός στόχος	207
Πλαίσιο 7.6	Αναστολείς κινασών	160	10.2.2.1	Φάρμακα που εμποδίζουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης	207
			10.2.2.2	Φάρμακα που εμποδίζουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	207
8 Οι υποδοχείς ως φαρμακευτικοί στόχοι		165	10.3	Δομικές μονάδες ως στόχοι φαρμάκων	209
8.1	Εισαγωγή	165	10.4	Βιοσυνθετικές διεργασίες ως στόχοι φαρμάκων: τερματιστές αλυσίδας	209
8.2	Σχεδιασμός αγωνιστών	165	10.5	Αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	210
8.2.1	Σημεία πρόσδεσης	166	10.6	Λιπίδια ως φαρμακευτικοί στόχοι	215
8.2.2	Η θέση των ομάδων πρόσδεσης	167	10.6.1	«Μόρια σήραγγας»	215
8.2.3	Μέγεθος και σχήμα	168	10.6.2	Μεταφορείς ιόντων	218
8.2.4	Άλλες στρατηγικές σχεδιασμού	169	10.6.3	Προσαρτήματα και άγκιστρα	219
8.2.5	Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	170	10.7	Υδατάνθρακες ως φαρμακευτικοί στόχοι	219
8.2.6	Παραδείγματα αγωνιστών	170	10.7.1	Γλυκομική	219
8.2.7	Αλλοστερικοί ρυθμιστές	170	10.7.2	Αντιγόνα και αντισώματα	221
8.3	Σχεδιασμός ανταγωνιστών	171	10.7.3	Κυκλοδεξτρίνες	223
8.3.1	Ανταγωνιστές που δρουν στη θέση πρόσδεσης	171	Πλαίσιο 10.1	Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που δρουν σε πρωτεΐνες μεταφορείς	206
8.3.2	Ανταγωνιστές που δρουν εκτός της θέσης πρόσδεσης	175	Πλαίσιο 10.2	Στοχεύοντας στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός μεταγραφικού παράγοντα και του συνενεργοποιητή του	210
8.4	Μερικοί αγωνιστές	175	Πλαίσιο 10.3	Κυκλοδεξτρίνες – περισυλλέκτες φαρμάκων	222
8.5	Αντίστροφοι αγωνιστές	177			
8.6	Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση	177	11 Φαρμακοκινητική και σχετικά θέματα		225
8.7	Ανοχή και εξάρτηση	179	11.1	Οι τρεις φάσεις της δράσης του φαρμάκου	225
8.8	Τύποι υποδοχέων και υποτύποι	181	11.2	Η τυπική διαδρομή ενός από του στόματος ενεργού φαρμάκου	225
8.9	Συγγένεια, αποτελεσματικότητα και δραστηριότητα	182	11.3	Η απορρόφηση ενός φαρμάκου	226
Πλαίσιο 8.1	Ένας απροσδόκητος αγωνιστής	169	11.4	Η κατανομή ενός φαρμάκου	229
Πλαίσιο 8.2	Η οιστραδιόλη και ο οιστρογονικός υποδοχέας	173	11.4.1	Κατανομή στην κυκλοφορία του αίματος	229
			11.4.2	Η κατανομή στους ιστούς	229
9 Νουκλεϊκά οξέα ως φαρμακευτικοί στόχοι		187	11.4.3	Η κατανομή στα κύτταρα	229
9.1	Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA	187	11.4.4	Άλλοι παράγοντες κατανομής	230
9.2	Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)	189	11.4.5	Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός	230
9.3	Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες	191	11.4.6	Ο πλακουντιακός φραγμός	231
9.3.1	Μουστάρδες αζώτου	192	11.4.7	Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου – φαρμάκου	231
9.3.2	Νιτροδοουρίες	193			
9.3.3	Βουσουλφάνη	194			
9.3.4	Σισπλατίνη	194			
9.3.5	Δακαρβαζίνη και προκαρβαζίνη	195			
9.3.6	Μιτομυκίνη	195			
9.4	Αλυσοκόπτες	197			
9.5	Τερματιστές αλυσίδων	198			

11.5	Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου	231	12.2.3	Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων μεταξύ διαφορετικών οργανισμών	271
11.5.1	Φάση I και II του μεταβολισμού	232	12.2.4	Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων στον ανθρώπινο οργανισμό	272
11.5.2	Μετασχηματισμοί της φάσης I που καταλύονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450	233	12.2.5	Εξειδικευμένη στόχευση των φαρμάκων σε όργανα και ιστούς	722
11.5.3	Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από φλάβινο-μονοοξυγονάσες	236	12.2.6	Παγίδες κατά την επιλογή στόχου	273
11.5.4	Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από άλλα ένζυμα	236	12.2.7	Φάρμακα που στοχεύουν σε πολλούς στόχους	274
11.5.5	Μετασχηματισμοί φάσης II	237	12.3	Προσδιορισμός των βιολογικών δοκιμασιών	276
11.5.6	Μεταβολική σταθερότητα	240	12.3.1	Επιλογή των βιολογικών δοκιμασιών	276
11.5.7	Μεταβολισμός πρώτης διόδου	242	12.3.2	<i>In vitro</i> δοκιμασίες	276
11.6	Η απέκκριση ενός φαρμάκου	242	12.3.3	<i>In vivo</i> δοκιμασίες	277
11.7	Η χορήγηση ενός φαρμάκου	244	12.3.4	Διαπίστευση των δοκιμασιών	278
11.7.1	Χορήγηση δια του στόματος – Εντερική οδός	244	12.3.5	Έλεγχος υψηλής διακίνησης	278
11.7.2	Απορρόφηση μέσω των βλεννογόνων μεμβρανών	245	12.3.6	Έλεγχος μέσω NMR	279
11.7.3	Χορήγηση από το ορθό	245	12.3.7	Έλεγχος συγγένειας	280
11.7.4	Τοπική χορήγηση	245	12.3.8	Συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων	280
11.7.5	Εισπνεόμενη χορήγηση	246	12.3.9	Δοκιμασία εγγύτητας σπινθηρισμού	281
11.7.6	Ενέσιμη χορήγηση	246	12.3.10	Θερμιδομετρία ισοθερμικής τιτλοδότησης	281
11.7.7	Εμφυτεύματα	247	12.3.11	Εικονικός έλεγχος	281
11.8	Δοσολογία του φαρμάκου	248	12.4	Εύρεση ενός μορίου-οδηγού	282
11.8.1	Χρόνος ημιζωής του φαρμάκου	249	12.4.1	Έλεγχος φυσικών προϊόντων	282
11.8.2	Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης	249	12.4.1.1	Το φυτικό βασίλειο	283
11.8.3	Το φαινόμενο ανοχής ενός φαρμάκου	250	12.4.1.2	Μικροοργανισμοί	283
11.8.4	Βιοδιαθεσιμότητα	251	12.4.1.3	Θαλάσσιες πηγές	284
11.9	Η μορφοποίηση του φαρμάκου	251	12.4.1.4	Ζωικές πηγές	285
11.10	Συστήματα μεταφοράς φαρμάκων	252	12.4.1.5	Δηλητήρια και τοξίνες	285
Πλαίσιο 11.1	Ο μεταβολισμός ενός αντιικού φαρμάκου	241	12.4.2	Φαρμακευτική λαογραφία	285
Μελέτη περίπτωσης 1: Στατίνες		257	12.4.3	Έλεγχος «βιβλιοθηκών» συνθετικών ενώσεων	286
ΜΠ1.1	Χοληστερόλη και στεφανιαία νόσος	257	12.4.4	Υπάρχοντα φάρμακα	287
ΜΠ1.2	Το ένζυμο-στόχος	258	12.4.4.1	«Me too» και «me better» φάρμακα	287
ΜΠ1.3	Η ανακάλυψη των στατινών	260	12.4.4.2	Ενίσχυση μιας παράπλευρης δράσης	288
ΜΠ1.4	Μηχανισμός δράσης των στατινών: φαρμακοδυναμική	262	12.4.5	Ξεκινώντας από το φυσικό υποκαταστάτη ή ρυθμιστή	290
ΜΠ1.5	Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης των στατινών	263	12.4.5.1	Φυσικοί υποκαταστάτες υποδοχέων	290
ΜΠ1.6	Άλλοι μηχανισμοί δράσης των στατινών	265	12.4.5.2	Φυσικά υποστρώματα ενζύμων	290
ΜΠ1.7	Μετάφραση, μετάφραση	265	12.4.5.3	Ενζυμικά προϊόντα ως μόρια-οδηγοί	291
ΜΕΡΟΣ Γ Ανακάλυψη, σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων			12.4.5.4	Φυσικοί ρυθμιστές ως lead ενώσεις	291
12 Ανακάλυψη φαρμάκων: εύρεση του μορίου-οδηγού		269	12.4.6	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση	291
12.1	Επιλογή της νόσου	269	12.4.7	Σχεδιασμός μορίων-οδηγών με τη βοήθεια λογισμικών	291
12.2	Επιλογή του φαρμακευτικού στόχου	269	12.4.8	Ο παράγοντας Τύχη και η ετοιμότητα του μυαλού	292
12.2.1	Φαρμακευτικοί στόχοι	269			
12.2.2	Ανακάλυψη φαρμακευτικών στόχων	271			

12.4.9	Ηλεκτρονική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων	292	13.1.16	Έλεγχος δοκιμασιών	314
12.4.10	Ανακάλυψη μορίων-οδηγών βάσει θραυσμάτων	294	13.1.17	SAR στη βελτιστοποίηση φαρμάκων	314
12.4.11	Ιδιότητες του μορίου-οδηγού	297	13.2	Προσδιορισμός της φαρμακοφόρου δομής	315
12.5	Απομόνωση και καθαρισμός	297	13.3	Βελτιστοποίηση μορίων-οδηγών: στρατηγικές για το σχεδιασμό φαρμάκων	317
12.6	Καθορισμός της δομής	298	13.3.1	Διαφοροποίηση των υποκαταστατών	317
12.7	Βοτανικά παρασκευάσματα	298	13.3.1.1	Άλκυλο υποκαταστάτες	317
Πλαίσιο 12.1	Πρόσφατα ανακαλυφθέντες στόχοι: οι κασπάσες	270	13.3.1.2	Υποκαταστάτες σε αρωματικούς ή ετεροαρωματικούς δακτυλίους	318
Πλαίσιο 12.2	Παγίδες στην επιλογή συγκεκριμένων στόχων	273	13.3.1.3	Φαινόμενα Συνέργειας	319
Πλαίσιο 12.3	Προκαταρτικοί έλεγχοι για πιθανή τοξικότητα	274	13.3.2	Επέκταση της δομής	319
Πλαίσιο 12.4	Εκλεκτική βελτιστοποίηση παράπλευρων δράσεων (SOSA)	289	13.3.3	Επιμήκυνση / σύντμηση αλυσίδας	320
Πλαίσιο 12.5	Φυσικοί υποκαταστάτες ως μόρια-οδηγοί	290	13.3.4	Διεύρυνση / συρρίκνωση δακτυλίου	321
Πλαίσιο 12.6	Παραδείγματα τύχης	293	13.3.5	Παραλλαγή είδους δακτυλίου	322
Πλαίσιο 12.7	Ο ρόλος της φασματοσκοπίας NMR στην εύρεση μορίων-οδηγών	294	13.3.6	Σύντηξη δακτυλίων	323
Πλαίσιο 12.8	Click chemistry <i>in situ</i> (χημεία επιτόπιας ζεύξης)	296	13.3.7	Ισοστερή και βιοϊσοστερή	324
13 Σχεδιασμός φαρμάκων: βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με το στόχο		301	13.3.8	Απλοποίηση της δομής	327
13.1	Σχέσεις δομής – δραστηριότητας	301	13.3.9	Εισαγωγή ακαμψίας	329
13.1.1	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αλκοολών και φαινολών	302	13.3.10	Διαμορφωτικοί αποκλειστές	330
13.1.2	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αρωματικών δακτυλίων	303	13.3.11	Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής και μοριακή μοντελοποίηση	322
13.1.3	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αλκενίων	304	13.3.12	Σχεδιασμός φαρμάκων μέσω φασματοσκοπίας NMR	333
13.1.4	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις κετονών και των αλδεϋδών	304	13.3.13	Τύχη και έμπνευση	334
13.1.5	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αμινών	305	13.3.14	Σχεδιασμός φαρμάκων πολλαπλών στόχων	334
13.1.6	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αμιδίων	306	13.3.14.1	Σχεδιασμός πολυτροπικών υποκαταστατών βάσει γνωστών φαρμάκων	334
13.1.7	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις τεταρτοταγών αμμωνιακών αλάτων	308	13.3.14.2	Σχεδιασμός πολυτροπικών υποκαταστατών βάσει μη-εκλεκτικών μορίων-οδηγών	335
13.1.8	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις καρβοξυλικών οξέων	308	Πλαίσιο 13.1	Μετατροπή ενός υποστρώματος ενζύμου σε αναστολέα του ενζύμου με στρατηγικές επέκτασης	321
13.1.9	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις εστέρων	309	Πλαίσιο 13.2	Απλοποίηση	326
13.1.10	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αλκυλ-και αρυλαλογονιδίων	310	Πλαίσιο 13.3	Στρατηγικές εισαγωγής ακαμψίας στο σχεδιασμό φαρμάκων	331
13.1.11	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις θειολών και αιθέρων	310	Πλαίσιο 13.4	Σχεδιασμός βάσει δομής που εφαρμόστηκε στην κριζοτινίμη	333
13.1.12	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις άλλων λειτουργικών ομάδων	311	14 Σχεδιασμός φαρμάκων: βελτιστοποίηση της πρόσβασης στο στόχο		339
13.1.13	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αλκυλο-μάδων και ανθρακικών σκελετών	311	14.1	Βελτιστοποίηση υδροφιλικών/υδροφοβικών ιδιοτήτων	339
13.1.14	Προσδετικές αλληλεπιδράσεις ετεροκυκλικών δακτυλίων	311	14.1.1	Προκάλυψη πολικών ομάδων προς μείωση της πολικότητας	340
13.1.15	Ισοστερή	313	14.1.2	Προσθαφαίρεση πολικών ομάδων προς ρύθμιση της πολικότητας	340
			14.1.3	Παραλλαγή υδρόφοβων υποκαταστατών προς ρύθμιση της πολικότητας	341
			14.1.4	Τροποποίηση N-αλκυλοϋποκαταστατών προς ρύθμιση της pK _a	341

14.1.5	Τροποποίηση αρωματικών υπο-καταστατών προς ρύθμιση της pK_a	342	14.7.1	Συνέργεια στην προστασία από το μεταβολισμό - Φάρμακα «φρουροί»	359
14.1.6	Βιοϊσοστερή πολικών ομάδων	342	14.7.2	Συνέργεια στην εστίαση της περιοχής δράσης	360
14.2	Καθιστώντας τα φάρμακα ανθεκτικότερα στη χημική και ενζυμική αποικοδόμηση	343	14.7.3	Συνέργεια στην βελτίωση της απορρόφησης	360
14.2.1	Στερεοχημική προάσπιση	343	14.8	Ενδογενείς ενώσεις ως φάρμακα	360
14.2.2	Ηλεκτρονιακή επίδραση βιοϊσοστερών	343	14.8.1	Νευροδιαβιβαστές	361
14.2.3	Στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές τροποποιήσεις	344	14.8.2	Φυσικές ορμόνες, πεπτίδια και πρωτεΐνες ως φάρμακα	361
14.2.4	Μεταβολικοί Ανασχέτες	344	14.8.3	Αντισώματα ως φάρμακα	363
14.2.5	Απομάκρυνση ή αντικατάσταση μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	345	14.9	Πεπτίδια και πεπτιδομιμητές στο σχεδιασμό των φαρμάκων	365
14.2.6	Μετατόπιση ομάδων	345	14.9.1	Πεπτιδομιμητές	365
14.2.7	Τροποποίηση δακτυλίου	347	14.9.2	Πεπτιδικά φάρμακα	368
14.3	Καθιστώντας τα φάρμακα λιγότερο ανθεκτικά στο μεταβολισμό	347	14.10	Ολιγονουκλεοτίδια ως φάρμακα	368
14.3.1	Εισαγωγή μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	347	Πλαίσιο 14.1	Η χρήση βιοϊσοστερών για την αύξηση της απορρόφησης	342
14.3.2	Αυτοκαταστρεφόμενα Φάρμακα	348	Πλαίσιο 14.2	Μείωση του χρόνου ζωής ενός φαρμάκου	348
14.4	Στόχευση φαρμάκων	349	Πλαίσιο 14.3	Προσδιορισμός και αντικατάσταση πιθανών τοξικών ομάδων	352
14.4.1	Στόχευση καρκινικών κυττάρων: φάρμακα που «ψάχνουν και εξοντώνουν»	349	Πλαίσιο 14.4	Τροποποίηση εστέρων στα προφάρμακα	353
14.4.2	Στόχευση γαστρεντερικών λοιμώξεων	350	Πλαίσιο 14.5	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	357
14.4.3	Στόχευση περιφερειακών περιοχών αποφεύγοντας το κεντρικό νευρικό σύστημα	350	Πλαίσιο 14.6	Προφάρμακα που βελτιώνουν την υδατοδιαλυτότητα	358
14.4.4	Στόχευση μέσω αγκίστρωσης σε μεμβράνες	350	15 Η πορεία προς την έγκριση κυκλοφορίας ενός φαρμάκου		373
14.5	Μείωση της τοξικότητας	351	15.1	Προκλινικές και κλινικές δοκιμές	373
14.6	Προφάρμακα	351	15.1.1	Έλεγχος τοξικότητας	373
14.6.1	Προφάρμακα για τη βελτίωση διαπερατότητας στις μεμβράνες	352	15.1.2	Μελέτες μεταβολισμού	375
14.6.1.1	Εστέρες ως προφάρμακα	352	15.1.3	Δοκιμές που αφορούν στη φαρμακολογία, στη φαρμακοτεχνική μορφή και στη σταθερότητα	376
14.6.1.2	N-μεθυλιωμένα προφάρμακα	354	15.1.4	Κλινικές δοκιμές	377
14.6.1.3	Η προσέγγιση «δούρειος ίππος» για τις πρωτεΐνες μεταφοράς	354	15.1.4.1	Μελέτες φάσης I	378
14.6.2	Προφάρμακα που παρατείνουν τη δράση του φαρμάκου	354	15.1.4.2	Μελέτες φάσης II	379
14.6.3	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	355	15.1.4.3	Μελέτες φάσης III	379
14.6.4	Προφάρμακα που μειώνουν την υδατοδιαλυτότητα	356	15.1.4.4	Μελέτες φάσης IV	380
14.6.5	Προφάρμακα που αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα	356	15.1.4.5	Ηθικά ζητήματα	381
14.6.6	Προφάρμακα που κατευθύνονται και ενεργοποιούνται στους ιστούς των στόχων τους	357	15.2	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας και κανονιστικές υποθέσεις	382
14.6.7	Προφάρμακα που αυξάνουν τη χημική σταθερότητα	358	15.2.1	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας	382
14.6.8	Προφάρμακα που ενεργοποιούνται από εξωτερικούς παράγοντες (λανθάνοντα φάρμακα)	358	15.2.2	Κανονιστικές υποθέσεις	385
14.7	Συνέργεια φαρμάκων	359	15.2.2.1	Η κανονιστική διαδικασία έγκρισης «ορφανών» φαρμάκων	386
			15.2.2.2	Επισπευσμένη διαδικασία έγκρισης «ορφανών» φαρμάκων	386
			15.2.2.3	Ορθές εργαστηριακές, κατασκευαστικές και κλινικές πρακτικές	386

15.2.2.4	Ανάλυση του κόστους έναντι ωφέλειας	387	16.3.3	Σύνθεση ικριωμάτων	426
15.3	Ανάπτυξη Χημείας και Διεργασιών (Chemical and Process Development)	388	16.3.4	Εναλλαγή υποκαταστατών	426
15.3.1	Χημική ανάπτυξη (Chemical Development)	388	16.3.5	Σχεδιάσμός βιβλιοθηκών ενώσεων για τη βελτιστοποίηση της ένωσης-οδηγού	426
15.3.2	Ανάπτυξη διεργασιών (Process Development)	390	16.3.6	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών μέσω υπολογιστή	428
15.3.3	Επιρροή στην επιλογή του υποψήφιου φαρμάκου	391	16.4	Έλεγχος δραστηριότητας	428
15.3.4	Φυσικά προϊόντα	391	16.4.1	Έλεγχος υψηλής απόδοσης	428
Πλαίσιο 15.1	Μεταβολικές μελέτες και σχεδιασμός φαρμάκων	376	16.4.2	Έλεγχος ενώσεων «επί του σφαιριδίου» και «εκτός του σφαιριδίου»	429
Πλαίσιο 15.2	Σύνθεση του ebalzotan	390	16.5	Παράλληλη σύνθεση	429
Πλαίσιο 15.3	Ανάπτυξη χημικής σύνθεσης και διεργασιών παραγωγής του ICI D7114	391	16.5.1	Εκχύλιση στερεάς φάσης	431
Μελέτη περίπτωσης 2: Ο σχεδιασμός αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιαιοτενσίνης (ACE inhibitors)		396	16.5.2	Η χρήση των ρητινών στην οργανική σύνθεση υγρής φάσης (solution-phase organic synthesis, SPOS)	432
Πλαίσιο ΜΠ2.1	Σύνθεση της καπτοπρίλης και της εναλαπριλάτης	401	16.5.3	Αντιδραστήρια συνδεδεμένα σε στερεά υλικά στήριξης: σύλληψη και απελευθέρωση	432
Μελέτη περίπτωσης 3: Αρτεμισινίνη και σχετικά ανθελνοσιακά φάρμακα		403	16.5.4	Τεχνολογία μικροκυμάτων	434
ΜΠ3.1	Εισαγωγή	403	16.5.5	Η μικρορευστονική στην παράλληλη σύνθεση	435
ΜΠ3.2	Αρτεμισινίνη	403	16.6	Συνδυαστική σύνθεση	436
ΜΠ3.3	Δομή και σύνθεση της αρτεμισινίνης	404	16.6.1	Η μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού στη συνδυαστική σύνθεση	437
ΜΠ3.4	Σχέση Δομής – Δράσης	404	16.6.2	Προσδιορισμός δομής της δραστηκής ένωσης (των δραστηκών ενώσεων)	438
ΜΠ3.5	Μηχανισμός δράσης	406	16.6.2.1	Επισήμανση	438
ΜΠ3.6	Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκου	408	16.6.2.2	Φωτολιθογραφία	440
Πλαίσιο ΜΠ3.1	Κλινική χρησιμότητα της αρτεμισινίνης και των αναλόγων της	407	16.6.3	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση	442
Μελέτη περίπτωσης 4: Ο σχεδιασμός της οξαμνικίνης		410	Πλαίσιο 16.1	Παραδείγματα ικριωμάτων	427
ΜΠ4.1	Εισαγωγή	410	Πλαίσιο 16.2	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση διμερών βανκομυκίνης	443
ΜΠ4.2	Από τη λουκανθόνη στην οξαμνικίνη	411	17 Υπολογιστική φαρμακευτική χημεία		447
ΜΠ4.3	Μηχανισμός δράσης	414	17.1	Μοριακή και κβαντική μηχανική	447
ΜΠ4.4	Άλλα φάρμακα	415	17.1.1	Μοριακή μηχανική	447
Πλαίσιο ΜΠ4.1	Σύνθεση της οξαμνικίνης	415	17.1.2	Κβαντική μηχανική	448
			17.1.3	Επιλογή της μεθόδου	448
			17.2	Σχεδίαση χημικών δομών	448
			17.3	Τριδιάστατες (3D) δομές	449
			17.4	Ελαχιστοποίηση ενέργειας	449
			17.5	Τριδιάστατη (3D) απεικόνιση μορίων	450
			17.6	Μοριακές διαστάσεις	451
			17.7	Μοριακές ιδιότητες	451
			17.7.1	Μερικά φορτία	452
			17.7.2	Μοριακά ηλεκτροστατικά δυναμικά	453
			17.7.3	Μοριακά τροχιακά	454
			17.7.4	Φασματοσκοπικές μεταπτώσεις	455
			17.7.5	Χρήση πλεγμάτων στον υπολογισμό μοριακών ιδιοτήτων	456
			17.8	Διαμορφωτική ανάλυση	457
			17.8.1	Τοπικό και ολικό ενεργειακά ελάχιστα	457
			17.8.2	Μοριακή δυναμική	458
			17.8.3	Σταδιακή περιστροφή δεσμού	459

ΜΕΡΟΣ Δ Εργαλεία για την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό φαρμάκων

16 Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση	419
16.1 Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση στη φαρμακευτική χημεία	419
16.2 Τεχνικές στερεάς φάσης	420
16.2.1 Το στερεό υλικό στήριξης	420
16.2.2 Άγκυρα/συνδέτης	422
16.2.3 Παραδείγματα συνθέσεων σε στερεά φάση	424
16.3 Προγραμματισμός και σχεδιασμός μιας βιβλιοθήκης ενώσεων	425
16.3.1 Ικριώματα «αράχνης»	425
16.3.2 Σχεδιασμός φαρμακο-ομοίων (φαρμακο-συγκλίνοντων) μορίων	426

17.8.4	Μέθοδοι Monte Carlo και Metropolis	460	17.16	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών ενώσεων	496
17.8.5	Γενετικοί και εξελικτικοί αλγόριθμοι	462	17.17	Διαχείριση βάσεων δεδομένων	498
17.9	Σύγκριση δομών και υπερθέσεις	463	Πλαίσιο 17.1	Ελαχιστοποίηση ενέργειας διαμόρφωσης της απομορφίνης	450
17.10	Προσδιορισμός της ενεργούς διαμόρφωσης	465	Πλαίσιο 17.2	Μελέτη HOMO και LUMO τροχιακών	455
17.10.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	465	Πλαίσιο 17.3	Εύρεση των διαμορφώσεων των κυκλικών δομών με μοριακή δυναμική	459
17.10.2	Σύγκριση άκαμπτων και μη άκαμπτων προσδετών	466	Πλαίσιο 17.4	Προσδιορισμός μιας ενεργούς διαμόρφωσης	466
17.11	Ταυτοποίηση της τριδιάστατης (3D) φαρμακοφόρου	468	Πλαίσιο 17.5	Καθορισμός ενός χάρτη υποδοχέα	486
17.11.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	468	Πλαίσιο 17.6	Σχεδιασμός ενός μη στεροειδούς γλυκοκορτικοειδούς αγωνιστή	497
17.11.2	Δομική σύγκριση των δραστικών ενώσεων	468	18 Ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης		501
17.11.3	Αυτόματος προσδιορισμός των φαρμακοφόρων	468	18.1	Γραφικές παραστάσεις και εξισώσεις	502
17.12	Διαδικασίες πρόσδεσης	470	18.2	Φυσικοχημικές ιδιότητες	503
17.12.1	Χειροκίνητη πρόσδεση	470	18.2.1	Λιποφιλικότητα	503
17.12.2	Αυτόματη πρόσδεση	470	18.2.1.1	Συντελεστής μερισμού P	503
17.12.3	Καθορισμός της μοριακής επιφάνειας μιας θέσης πρόσδεσης	471	18.2.1.2	Η σταθερά υδροφοβίας ενός υποκαταστάτη (π)	506
17.12.4	Άκαμπτη πρόσδεση με συμπληρωματικότητα σχήματος	472	18.2.1.3	Συντελεστής μερισμού P έναντι της σταθεράς π	507
17.12.5	Χρήση πλεγμάτων σε προγράμματα πρόσδεσης	475	18.2.2	Ηλεκτρονιακές επιδράσεις	507
17.12.6	Άκαμπτη πρόσδεση μέσω συνταιριασμού των ομάδων που σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου	475	18.2.3	Στερεοχημικοί παράγοντες	510
17.12.7	Άκαμπτη πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: Πρόγραμμα FLOG	476	18.2.3.1	Στερεοχημική σταθερά του Taft (E_s)	511
17.12.8	Πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: προγράμματα αγκύρωσης/βάσης και ανάπτυξης	476	18.2.3.2	Μοριακή διαθλασιμότητα	511
17.12.8.1	Directed Dock και Dock 4.0	477	18.2.3.3	Στερεοχημικές παράμετροι Verloop	512
17.12.8.2	FlexX	477	18.2.4	Άλλες φυσικοχημικές παράμετροι	512
17.12.8.3	Το πρόγραμμα Hammerhead	479	18.3	Εξίσωση Hansch	512
17.12.9	Πρόσδεση εύκαμπτων προσδετών: προσομοιωμένη ανόπτηση και γενετικοί αλγόριθμοι	481	18.4	Διάγραμμα Craig	513
17.13	Αυτοματοποιημένη διαλογή βάσεων δεδομένων για ενώσεις οδηγούς στον σχεδιασμό φαρμάκων	482	18.5	Διάγραμμα Topliss	515
17.14	Χαρτογράφηση πρωτεϊνών	482	18.6	Βιο-ισοστερή	518
17.14.1	Σχεδιάζοντας ένα μοντέλο πρωτεΐνης: μοντελοποίηση ομολογίας	483	18.7	Η ανάλυση Free-Wilson	518
17.14.2	Κατασκευή μιας θέσης πρόσδεσης: υποθετικοί ψευδοϋποδοχείς	485	18.8	Σχεδιάζοντας μια μελέτη QSAR	519
17.15	<i>De novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	487	18.9	Μελέτη περίπτωσης	519
17.15.1	Γενικές αρχές <i>de novo</i> σχεδιασμού φαρμάκων	487	18.10	3D QSAR	523
17.15.2	Αυτοματοποιημένος <i>de novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	488	18.10.1	Ορισμός στερεοχημικών και ηλεκτροστατικών πεδίων	523
17.15.2.1	LUDI	488	18.10.2	Συσχέτιση του σχήματος και της ηλεκτρονιακής κατανομής με τη βιολογική δράση	524
17.15.2.2	SPROUT	492	18.10.3	Πλεονεκτήματα της ανάλυσης CoMFA έναντι της παραδοσιακής μεθόδου QSAR	526
17.15.2.3	LEGEND	495	18.10.4	Πιθανά προβλήματα της ανάλυσης CoMFA	526
17.15.2.4	GROW, ALLEGROW και SYNOPSIS	496	18.10.5	Άλλες μέθοδοι 3D QSAR	527
			18.10.6	Μελέτη περίπτωσης: Αναστολείς του πολυμερισμού της τουμπουλίνης	528
			Πλαίσιο 18.1	Τροποποίηση του $\log P$ για την εξάλειψη των παρενεργειών που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα	506

Πλαίσιο 18.2	Εντομοκτόνος δράση των διαιθυλοφαινυλο φωσφορικών εστέρων	510	19.5.2.3	Κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς	568
Πλαίσιο 18.3	Εντομοκτόνος δράση των διαιθυλοφαινυλο φωσφορικών εστέρων	514	19.5.2.4	Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς	570
Μελέτη περίπτωσης 5: Σχεδιασμός αναστολέα της θυμιδυλικής συνθετάσης		531	19.5.2.5	Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς	570
ΜΕΡΟΣ Ε Επιλεγμένα θέματα φαρμακευτικής χημείας			19.5.2.6	Κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς	571
19 Αντιβακτηριακά φάρμακα		539	19.5.2.7	Κεφαλοσπορίνες πέμπτης γενιάς	571
19.1	Η ιστορία των αντιβακτηριακών φαρμάκων	539	19.5.2.8	Ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες	572
19.2	Το βακτηριακό κύτταρο	541	19.5.3	Άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης (β-λακταμικά αντιβιοτικά)	573
19.3	Μηχανισμοί της αντιβακτηριακής δράσης	542	19.5.3.1	Καρβαπενέμες	573
19.4	Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν ενάντια στον κυτταρικό μεταβολισμό (αντιμεταβολίτες)	543	19.5.3.2	Μονοβακτάμες	574
19.4.1	Σουλφοναμίδια	543	19.5.4	Αναστολείς της β-λακταμάσης	575
19.4.1.1	Η ιστορία των σουλφοναμιδίων	543	19.5.4.1	Κλαβουλανικό οξύ	575
19.4.1.2	Σχέσεις δομής-δράσης	543	19.5.4.2	Παράγωγα σουλφόνης του πενικιλανικού οξέος	576
19.4.1.3	Σουλφανιλαμιδικά ανάλογα	544	19.5.4.3	Ολιβανικά οξέα	576
19.4.1.4	Εφαρμογές των σουλφοναμιδίων	544	19.5.4.4	Η αβιβακτάμη	577
19.4.1.5	Μηχανισμός δράσης	545	19.5.5	Άλλα φάρμακα που δρουν στη βιοσύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος	577
19.4.2	Παραδείγματα άλλων αντιμεταβολιτών	547	19.5.5.1	D-Κυκλοσερίνη και βακιτρακίνη	578
19.4.2.1	Η τριμεθοπρίμη	547	19.5.5.2	Τα γλυκοπεπτιδία: βανκομυκίνη και ανάλογα βανκομυκίνης	578
19.4.2.2	Σουλφόνες	548	19.6	Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν στη δομή της πλασματικής μεμβράνης	584
19.5	Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος	548	19.6.1	Βαλινομυκίνη και γραμισιδίνη A	584
19.5.1	Πενικιλίνες	548	19.6.2	Πολυμυξίνη B	584
19.5.1.1	Ιστορία των πενικιλινών	548	19.6.3	Νανοσωλήνες δολοφόνοι	584
19.5.1.2	Δομή της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλο- πενικιλίνης	550	19.6.4	Κυκλικά λιποπεπτιδία	584
19.5.1.3	Ιδιότητες της βενζυλοπενικιλίνης	550	19.7	Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναχαιτίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση: μετάφραση	585
19.5.1.4	Μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης	550	19.7.1	Αμινογλυκοσίδες	586
19.5.1.5	Ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη	554	19.7.2	Τετρακυκλίνες	589
19.5.1.6	Μέθοδοι σύνθεσης πενικιλινικών αναλόγων	557	19.7.3	Χλωραμφενικόλη	593
19.5.1.7	Σχέσεις δομής-δράσης της πενικιλίνης	558	19.7.4	Μακρολίδια	593
19.5.1.8	Πενικιλινικά ανάλογα	558	19.7.5	Λινκοζαμίδες	595
19.5.1.9	Συνέργεια της πενικιλίνης με άλλα φάρμακα	564	19.7.6	Στρεπτογραμίνες	596
19.5.2	Κεφαλοσπορίνες	566	19.7.7	Οξαζολιδινόνες	596
19.5.2.1	Κεφαλοσπορίνη C	566	19.7.8	Πλευρομυτιλίνες	596
19.5.2.2	Σύνθεση αναλόγων κεφαλοσπορίνης με παραλλαγές στη θέση 7	567	19.8	Φάρμακα που δρουν στη μεταγραφή και αντιγραφή των νουκλεϊκών οξέων	598
			19.8.1	Κινολόνες και φθοροκινολόνες	598
			19.8.2	Αμινοακρινίδες	599
			19.8.3	ΡΙφαμυκίνες	601
			19.8.4	Νιτροϊμιδαζόλια και νιτροφουραντοΐνη	601
			19.8.5	Αναστολείς της βακτηριακής RNA πολυμεράσης	601
			19.9	Διάφορα άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα	603

19.10	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα	604	20.5	Αντιϊικά φάρμακα: γενικές αρχές	616
19.10.1	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω μεταλλάξης	605	20.6	Αντιϊικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια στους DNA ιούς	618
19.10.2	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω γενετικής μεταφοράς	605	20.6.1	Αναστολείς της ιικής DNA πολυμεράσης	618
19.10.3	Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακευτική ανθεκτικότητα	606	20.6.2	Αναστολείς πολυμερισμού της τουμπουλίνης	622
19.10.4	Το επόμενο βήμα	606	20.6.3	Αντινοσηματική-αντικωδικοποιητική θεραπεία	622
Πλαίσιο 19.1	Σουλφοναμιδικά ανάλογα με μειωμένη τοξικότητα	544	20.7	Αντιϊικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	623
Πλαίσιο 19.2	Θεραπεία εντερικών λοιμώξεων	545	20.7.1	Δομή και κύκλος ζωής του HIV	623
Πλαίσιο 19.3	Κλινικές ιδιότητες της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλοπενικιλίνης	551	20.7.2	Αντιϊκή θεραπεία ενάντια στον HIV	624
Πλαίσιο 19.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	554	20.7.3	Αναστολείς της ιικής αντίστροφης μεταγραφάσης	625
Πλαίσιο 19.5	Ισοξαζολικές πενικιλίνες	561	20.7.3.1	Νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	625
Πλαίσιο 19.6	Κλινικές εφαρμογές των ανθεκτικών στη β-λακταμάση πενικιλινών	561	20.7.3.2	Μη νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	626
Πλαίσιο 19.7	Προφάρμακα αμπικιλίνης	563	20.7.4	Αναστολείς πρωτεάσης	629
Πλαίσιο 19.8	Κλινικές εφαρμογές των πενικιλινών ευρέος φάσματος	565	20.7.4.1	Το ένζυμο πρωτεάση του HIV	630
Πλαίσιο 19.9	Σύνθεση των 3-μέθυλο κεφαλοσπορινών	569	20.7.4.2	Σχεδιασμός αναστολέων της πρωτεάσης του HIV	631
Πλαίσιο 19.10	Κλινικές εφαρμογές των κεφαλοσπορινών	572	20.7.4.3	Σακουιναβίρη	633
Πλαίσιο 19.11	Κλινικές εφαρμογές διαφόρων αντιβιοτικών β-λακτάμης	574	20.7.4.4	Ριτοναβίρη και λοπιναβίρη	635
Πλαίσιο 19.12	Κλινικές εφαρμογές της κυκλοσερίνης, της βακιτρακίνης και της βανκομυκίνης	583	20.7.4.5	Ινδιναβίρη	639
Πλαίσιο 19.13	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στην πλασματική μεμβράνη	585	20.7.4.6	Νελφιναβίρη	640
Πλαίσιο 19.14	Κλινικές εφαρμογές των αμινογλυκοσιδών	588	20.7.4.7	Παλιναβίρη	641
Πλαίσιο 19.15	Κλινικές εφαρμογές των τετρα-κυκλινών και της χλωραμφενικόλης	592	20.7.4.8	Αμπρεναβίρη και δαρουναβίρη	641
Πλαίσιο 19.16	Κλινικές εφαρμογές των μακρολιδίων, των λινκοζαμίδων, των στρεπτογρμμινών, των οξαζολιδινονών και των πλευρομυτιλινών	599	20.7.4.9	Αταζαναβίρη	642
Πλαίσιο 19.17	Σύνθεση της σιπροφλοξασίνης	600	20.7.4.10	Τιπραναβίρη	642
Πλαίσιο 19.18	Κλινικές εφαρμογές των κινολονών και των φθοροκινολονών	602	20.7.4.11	Εναλλακτικές στρατηγικές σχεδιασμού αντιϊικών φαρμάκων που στοχεύουν στο ένζυμο πρωτεάση του HIV	644
Πλαίσιο 19.19	Κλινικές εφαρμογές των ριφαμυκινών και διάφορων άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων	603	20.7.5	Αναστολείς άλλων στόχων	644
Πλαίσιο 19.20	Οργανοαρσενικές ενώσεις ως αντιπαρασιτικά φάρμακα	609	20.8	Αντιϊικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: ιός της γρίπης	647
20 Αντιϊικά φάρμακα		613	20.8.1	Δομή και κύκλος ζωής του ιού της γρίπης	647
20.1	Ιοί και ιογενείς ασθένειες	613	20.8.2	Διαταράκτες διαύλων ιόντων: αδαμαντάνια	650
20.2	Δομή των ιών	614	20.8.3	Αναστολείς της νευραμινιδάσης	650
20.3	Κύκλος ζωής των ιών	614	20.8.3.1	Δομή και μηχανισμός της νευραμινιδάσης	650
20.4	Εμβολιασμός	616	20.8.3.2	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: ανάπτυξη του zanamivir (Relenza)	653
			20.8.3.3	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: 6-καρβοξαμίδια	654

20.8.3.4	Καρβοκυκλικά ανάλογα: ανάπτυξη της οσελταμιβίρης (Tamiflu)	656	καταστολής όγκου (αντι-ογκογονίδια)	676	
20.8.3.5	Άλλα συστήματα δακτυλίων	658	21.1.3.3	Οι συνέπειες των γενετικών ατελειών	676
20.8.3.6	Μελέτες ανθεκτικότητας	659	21.1.4	Μη φυσιολογικά σηματοδοτικά μονοπάτια	677
20.9	Αντιιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: ιός του κοινού κρυολογήματος	660	21.1.5	Απευασθητοποίηση στα ανασταλτικά για την ανάπτυξη σήματα	677
20.10	Αντιιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: ηπατίτιδα C	662	21.1.6	Ανωμαλίες στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου	678
20.10.1	Αναστολείς της πρωτεάσης NS3-4A του HCV	662	21.1.7	Απόπτωση και πρωτεΐνη p53	680
20.10.1.1	Εισαγωγή	662	21.1.8	Τελομερή	681
20.10.1.2	Σχεδιασμός της μποσεπρεβίρης και της τελαπρεβίρης	662	21.1.9	Αγγειογένεση	682
20.10.1.3	Αναστολείς πρωτεάσης δεύτερης γενιάς	664	21.1.10	Εισβολή σε ιστούς και μετάσταση	684
20.10.2	Αναστολείς της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης NS5B του HCV	665	21.1.11	Θεραπεία του καρκίνου	685
20.10.3	Αναστολείς της πρωτεΐνης NS5A του HCV	666	21.1.12	Ανθεκτικότητα	686
20.10.4	Άλλοι στόχοι	670	21.2	Φάρμακα που δρουν απευθείας στα νουκλεϊκά οξέα	688
20.11	Αντιιικοί παράγοντες ευρέος φάσματος	670	21.2.1	Παράγοντες παρεμβολής	688
20.11.1	Παράγοντες που δρουν κατά της συνθετάσης της τριφωσφορικής κυτιδίνης	670	21.2.2	Μη παρεμβαλλόμενοι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	690
20.11.2	Παράγοντες που δρουν κατά της υδρολάσης της S-αδενοσυλοομοκυστεΐνης	670	21.2.2.1	Ποδοφυλλοτοξίνες	690
20.11.3	Ριμπαβιρίνη	671	21.2.2.2	Καμπθοθεκίνες	690
20.11.4	Ιντερφερόνες	671	21.2.3	Αλκυλιωτικοί πάγοντες και παράγοντες επιμετάλλωσης	691
20.11.5	Αντισώματα και ριβοζύμες	671	21.2.3.1	Μουστάρδες αζώτου	691
20.12	Βιοτρομοκρατία και ευλογία	672	21.2.3.2	Σισπλατίνη και ανάλογα της σισπλατίνης: Παράγοντες επιμετάλλωσης	693
Πλαίσιο 20.1	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της ιικής DNA πολυμεράσης	622	21.2.3.3	Ανάλογα του CC 1065	694
Πλαίσιο 20.2	Κλινικές εφαρμογές αντιιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ενάντια κατά του HIV	626	21.2.3.4	Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες	694
Πλαίσιο 20.3	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης	628	21.2.4	Αλυσοκόπτες	694
Πλαίσιο 20.4	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων πρωτεάσης	643	21.2.5	Αντινοσηματική/αντικωδικοποιητική θεραπεία	696
Πλαίσιο 20.5	Κλινικές εφαρμογές των αντιικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C	669	21.3	Φάρμακα που δρουν σε ένζυμα: αντιμεταβολίτες	696
21	Αντικαρκινικά φάρμακα	675	21.3.1	Αναστολείς της διϋδροφολικής αναγωγάσης	696
21.1	Καρκίνος: εισαγωγή	675	21.3.2	Αναστολείς της θυμιδυλικής συνθάσης	698
21.1.1	Ορισμοί	675	21.3.3	Αναστολείς της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγάσης	700
21.1.2	Αιτίες καρκίνου	675	21.3.4	Αναστολείς της απαμινάσης της αδενοσίνης	700
21.1.3	Γενετικά λάθη που οδηγούν σε καρκίνο: πρωτο-ογκογονίδια και ογκογονίδια	676	21.3.5	Αναστολείς των DNA πολυμερασών	701
21.1.3.1	Ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων	676	21.3.6	Ανταγωνιστές πουρίνης	703
21.1.3.2	Απενεργοποίηση των γονιδίων		21.4	Θεραπείες με βάση τις ορμόνες	703
			21.4.1	Γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, προγεστίνες και ανδρογόνα	703
			21.4.2	Αγωνιστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης	704
			21.4.3	Αντι-οιστρογόνα	705
			21.4.4	Αντιανδρογόνα	705

21.4.5	Αναστολείς της αρωματάσης	706	21.9.4	Ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων μεταγραφικού παράγοντα-συνενεργοποιητή	749
21.5	Φάρμακα που δρουν σε δομικές πρωτεΐνες	708	21.10	Αντισώματα, συζεύγματα αντισώματος και γονιδιακή θεραπεία	750
21.5.1	Φάρμακα που αναστέλλουν το πολυμερισμό της τουμπουλίνης	709	21.10.1	Μονοκλωνικά αντισώματα	750
21.5.2	Φάρμακα που αναστέλλουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	710	21.10.2	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου	752
21.6	Αναστολείς των μονοπατιών σηματοδότησης	713	21.10.3	Κατευθυνόμενη από Αντίσωμα Ενζυμική Προφαρμακευτική Θεραπεία (Antibody-directed enzyme prodrug therapy, ADEPT)	754
21.6.1	Αναστολή της φαρνεσυλοτρανσφεράσης και της πρωτεΐνης Ras	713	21.10.4	Κατευθυνόμενη από Αντίσωμα Αντιζυματική Προφαρμακευτική Θεραπεία (Antibody-directed abzyme prodrug therapy, ADAPT)	756
21.6.2	Αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών	715	21.10.5	Κατευθυνόμενη από Γονίδιο Ενζυμική Προφαρμακευτική Θεραπεία (Gene-directed enzyme prodrug therapy, GDEPT)	756
21.6.2.1	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)	717	21.10.6	Άλλες μορφές γονιδιακής θεραπείας	757
21.6.2.2	Αναστολείς κινάσης των Abelson κινάσης τυροσίνης, c-KIT, PDGFR και SRC	721	21.11	Φωτοδυναμική θεραπεία	758
21.6.2.3	Αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs)	725	21.12	Ίλική θεραπεία	759
21.6.2.4	Αναστολείς κινάσης του μονοπατιού μεταγωγής σήματος MAPK	726	Πλαίσιο 21.1	Κλινικές εφαρμογές των παραγόντων παρεμβολής	689
21.6.2.5	Αναστολείς κινάσης των μονοπατιών PI3K-PIP ₃	728	Πλαίσιο 21.2	Κλινικές εφαρμογές των μη παρεμβαλλόμενων παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	691
21.6.2.6	Αναστολείς της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	728	Πλαίσιο 21.3	Κλινικές εφαρμογές των αλκυλιωτικών παραγόντων και των παραγόντων επιμετάλλωσης	695
21.6.2.7	Αναστολείς κινάσης της RET και της KIF5B-RET	729	Πλαίσιο 21.4	Κλινικές εφαρμογές των αντιμεταβολιτών	701
21.6.2.8	Αναστολείς της κινάσης Janus	729	Πλαίσιο 21.5	Κλινικές εφαρμογές των ορμονοθεραπειών	707
21.6.2.9	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGFR)	730	Πλαίσιο 21.6	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στις δομικές πρωτεΐνες	712
21.6.2.10	Αναστολείς πολλαπλών υποδοχέων κινάσης τυροσίνης	730	Πλαίσιο 21.7	Γενική σύνθεση της γεφιτινίμης και σχετικών αναλόγων	721
21.6.2.11	Αναστολή κινάσης μέσω αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	734	Πλαίσιο 21.8	Γενική σύνθεση της ιματινίμης και αναλόγων της	724
21.6.3	Ανταγωνιστές του υποδοχέα του σηματοδοτικού μονοπατιού hedgehog	734	Πλαίσιο 21.9	Ο σχεδιασμός της σοραφενίμης	731
21.7	Αναστολείς διαφόρων ενζύμων	735	Πλαίσιο 21.10	Κλινικές πτυχές των αναστολέων κινάσης	732
21.7.1	Αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνικών μίτρων	735	Πλαίσιο 21.11	Κλινικές πτυχές των αντισωμάτων και των συζευγμάτων αντισώματος-φαρμάκου	750
21.7.2	Αναστολείς πρωτεασώματος	737	Πλαίσιο 21.12	Γεμουζουμάμπη οζογαμικίνη: ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου	755
21.7.3	Αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών	740	22	Χολινεργικά, αντιχολινεργικά και αντιχολινεστεράσες	763
21.7.4	Αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης)	742	22.1	Το περιφερειακό νευρικό σύστημα	763
21.7.5	Άλλοι ενζυμικοί στόχοι	743	22.2	Κινητικά νεύρα του περιφερειακού νευρικού συστήματος	764
21.8	Παράγοντες που επηρεάζουν την απόπτωση	744			
21.9	Διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα	746			
21.9.1	Συνθετικά φάρμακα	746			
21.9.2	Φυσικά προϊόντα	747			
21.9.3	Πρωτεϊνική θεραπεία	748			

22.2.1	Το σωματικό κινητικό νευρικό σύστημα	764	22.12.1	Δράση των αντιχολινεστερασών	786
22.2.2	Το αυτόνομο κινητικό νευρικό σύστημα	764	22.12.2	Δομή του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράσης	787
22.2.3	Το εντερικό σύστημα	765	22.12.3	Το ενεργό κέντρο της ακετυλοχολινεστεράσης	787
22.2.4	Ελαττώματα στη μεταβίβαση των κινητικών νευρών	765	22.12.3.1	Σημαντικά αμινοξέα του ενεργού κέντρου	788
22.3	Το χολινεργικό σύστημα	766	22.12.3.2	Ο μηχανισμός της υδρόλυσης	788
22.3.1	Το χολινεργικό σηματοδοτικό σύστημα	766	22.13	Φάρμακα αντιχολινεστεράσης	790
22.3.2	Προσυναπτικά συστήματα ελέγχου	767	22.13.1	Καρβαμικά	790
22.3.3	Συνδιαβιβαστές	767	22.13.1.1	Φυσοστιγμίνη	790
22.4	Αγωνιστές στον χολινεργικό υποδοχέα	767	22.13.1.2	Ανάλογα της φυσοστιγμίνης	791
22.5	Ακετυλοχολίνη: δομή, SAR και πρόσδεση σε υποδοχέα	769	22.13.2	Οργανοφωσφορικές ενώσεις	792
22.6	Η αστάθεια της ακετυλοχολίνης	771	22.13.2.1	Νευροτοξικοί παράγοντες	793
22.7	Σχεδιασμός αναλόγων της ακετυλοχολίνης	771	22.13.2.2	Φάρμακα	794
22.7.1	Στερεοχημικοί παρεμποδιστές	771	22.13.2.3	Εντομοκτόνα	794
22.7.2	Ηλεκτρονιακά φαινόμενα	772	22.14	Πραλιδοξίμη: ένα αντίδοτο για οργανοφωσφορικά	795
22.7.3	Συνδυάζοντας στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές δράσεις	773	22.15	Οι αντιχολινεστεράσες ως «έξυπνα φάρμακα»	795
22.8	Κλινικές χρήσεις των χολινεργικών αγωνιστών	773	22.15.1	Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης	795
22.8.1	Μουσκαρινικοί αγωνιστές	773	22.15.2	Φαρμακομόρια διπλής δράσης που δρουν στο ένζυμο της ακετυλοχολινεστεράσης	797
22.8.2	Νικοτινικοί αγωνιστές	774	22.15.3	Φαρμακομόρια πολλαπλής στόχευσης που δρουν στην ακετυλοχολινεστεράση και στον M ₂ μουσκαρινικό υποδοχέα	796
22.9	Ανταγωνιστές των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων	774	Πλαίσιο 22.1	Κλινικές εφαρμογές των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	779
22.9.1	Δράσεις και χρήσεις των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	774	Πλαίσιο 22.2	Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές για τη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)	779
22.9.2	Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	775	Πλαίσιο 22.3	Τα βρύα παίζουν έξυπνα	800
22.9.2.1	Ατροπίνη και υοσκίνη	775			
22.9.2.2	Δομικά ανάλογα της ατροπίνης και της υοσκίνης	776			
22.9.2.3	Απλοποιημένα ανάλογα της ατροπίνης	777			
22.9.2.4	Μουσκαρινικά φαρμακομόρια κινουκλιδινίου	778	23 Φάρμακα που δρουν στο αδρενεργικό νευρικό σύστημα		803
22.9.2.5	Άλλοι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	778	23.1	Το αδρενεργικό νευρικό σύστημα	803
22.10	Ανταγωνιστές των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων	781	23.1.1	Περιφερειακό νευρικό σύστημα	803
22.10.1	Εφαρμογές των νικοτινικών ανταγωνιστών	781	23.1.2	Κεντρικό νευρικό σύστημα	803
22.10.2	Νικοτινικοί ανταγωνιστές	781	23.2	Αδρενεργικοί υποδοχείς	804
22.10.2.1	Το κουράριο και η τουβοκουραρίνη	781	23.2.1	Τύποι αδρενεργικών υποδοχέων	804
22.10.2.2	Το δεκαμεθόνιο και το σουξαμεθόνιο	782	23.2.2	Κατανομή των υποδοχέων	804
22.10.2.3	Στεροειδείς νευρομυϊκοί αποκλειστές	783	23.3	Ενδογενείς αγωνιστές για τους αδρενεργικούς υποδοχείς	805
22.10.2.4	Το ατρακούριο και το μιβακούριο	784	23.4	Βιοσύνθεση των κατεχολαμινών	806
22.10.2.5	Άλλοι νικοτινικοί ανταγωνιστές	785	23.5	Μεταβολισμός των κατεχολαμινών	806
22.11	Δομές υποδοχέων	786	23.6	Νευροδιαβίβαση	807
22.12	Αντιχολινεστεράσες και ακετυλοχολινεστεράση	786	23.6.1	Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης	807
			23.6.2	Συνδιαβιβαστές	807
			23.6.3	Προσυναπτικοί υποδοχείς και μηχανισμός ελέγχου	808
			23.7	Στόχοι φαρμάκων	808
			23.8	Η αδρενεργική θέση πρόσδεσης	809
			23.9	Σχέση δομής-δράσης	810

23.9.1	Σημαντικές ομάδες πρόσδεσης των κατεχολαμινών	810	24.6.2	Επιμήκυνση δομής φαρμάκου	838
23.9.2	Εκλεκτικότητα για τους α- έναντι των β-αδρενοϋποδοχέων	811	24.6.3	Απλοποίηση ή ανατομή φαρμάκου	840
23.10	Αδρενεργικοί αγωνιστές	812	24.6.3.1	Αφαίρεση του δακτυλίου E	841
23.10.1	Γενικοί αδρενεργικοί αγωνιστές	812	24.6.3.2	Αφαίρεση του δακτυλίου D	841
23.10.2	α ₁ -, α ₂ -, β ₁ - και β ₂ -αγωνιστές	813	24.6.3.3	Αφαίρεση των δακτυλίων C και D	841
23.10.3	β ₂ -αγωνιστές και θεραπεία του άσθματος	813	24.6.3.4	Αφαίρεση των δακτυλίων B, C και D	842
23.11	Ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων	817	24.6.3.5	Αφαίρεση των δακτυλίων B, C, D και E	844
23.11.1	Γενικοί α/β-αποκλειστές	817	24.6.4	Εισαγωγή ακαμψίας	845
23.11.2	α-αποκλειστές	817	24.7	Αγωνιστές και ανταγωνιστές	849
23.11.3	β-αποκλειστές ως καρδιαγγειακά φάρμακα	818	24.8	Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια και οπιοειδή	850
23.11.3.1	β-αποκλειστές πρώτης γενιάς	818	24.8.1	Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια	850
23.11.3.2	Σχέσεις δομής-δράσης των αρυλοξυπροπανολαμινών	819	24.8.2	Ανάλογα των εγκεφαλινών και δ-εκλεκτικά οπιοειδή	852
23.11.3.3	Εκλεκτικοί β ₁ -αποκλειστές (δεύτερης γενιάς β-αποκλειστές)	820	24.8.3	Θεωρίες πρόσδεσης για τις εγκεφαλίνες	853
23.11.3.4	β-αποκλειστές βραχείας δράσης	821	24.8.4	Αναστολείς πεπτιδασών	855
23.12	Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αδρενεργική μεταγωγή σήματος	823	24.8.5	Ενδογενής μορφίνη	856
23.12.1	Φάρμακα που επηρεάζουν τη βιοσύνθεση των αδρενεργικών	824	24.9	Το μέλλον	856
23.12.2	Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης σε αποθηκευτικά κυστίδια	824	24.9.1	Η προσέγγιση μηνύματος-διεύθυνσης	856
23.12.3	Απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα αποθηκευτικά κυστίδια	824	24.9.2	Διμερή υποδοχέα	856
23.12.4	Αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης στους προσυναπτικούς νευρώνες	825	24.9.3	Εκλεκτικοί αγωνιστές έναντι οπιοειδών πολλαπλών στόχων	858
23.12.5	Αναστολή των μεταβολικών ενζύμων	827	24.9.4	Οπιοειδή που δρουν στο περιφερειακό νευρικό σύστημα	858
Πλαίσιο 23.1	Κλινική θεώρηση των αδρενεργικών παραγόντων	805	24.10	Μελέτη περίπτωσης: Σχεδιασμός της ναλφουραφίνης	858
Πλαίσιο 23.2	Σύνθεση της σαλβουταμόλης	815	Πλαίσιο 24.1	Η κλινική θεώρηση της μορφίνης	832
Πλαίσιο 23.3	Σύνθεση των αρυλοξυπροπανολαμινών	820	Πλαίσιο 24.2	Σύνθεση N-αλκυλιωμένων αναλόγων μορφίνης	839
Πλαίσιο 23.4	Κλινική θεώρηση των β-αποκλειστών	822	Πλαίσιο 24.3	Τα οπιοειδή ως αντιδιαρροϊκά φάρμακα	845
24	Τα οπιοειδή αναλγητικά	831	Πλαίσιο 24.4	Σύνθεση των ορβινολών	847
24.1	Η ιστορία του οπίου	831	Πλαίσιο 24.5	Σύγκριση των οπιοειδών και των επιδράσεών τους στους υποδοχείς οπιοειδών	851
24.2	Κύρια δραστική ουσία: η μορφίνη	831	Πλαίσιο 24.6	Σχεδιασμός της ναλτρινδόλης	854
24.2.1	Απομόνωση της μορφίνης	831	25	Αντιελκωτικά φάρμακα	863
24.2.2	Δομή και ιδιότητες	832	25.1	Πεπτικά έλκη	863
24.3	Σχέση δομής-δράσης	833	25.1.1	Ορισμός	863
24.4	Ο μοριακός στόχος της μορφίνης: οι υποδοχείς οπιοειδών	835	25.1.2	Αιτίες	863
24.5	Μορφίνη: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	836	25.1.3	Θεραπεία	863
24.6	Ανάλογα μορφίνης	838	25.1.4	Έκκριση γαστρικού οξέος	864
24.6.1	Εναλλαγή υποκαταστατών	838	25.2	H ₂ ανταγωνιστές	865
			25.2.1	Ισταμίνη και ισταμινικοί υποδοχείς	866
			25.2.2	Αναζήτηση ένωσης οδηγού	867
			25.2.2.1	Ισταμίνη	867
			25.2.2.2	N ^α -γουανυλοϊσταμίνη	867
			25.2.3	Ανάπτυξη της ένωσης οδηγού: μια θεωρία χηλίωσης	870
			25.2.4	Από τους μερικούς αγωνιστές στους	

	ανταγωνιστές: η ανάπτυξη του βουριμαμιδίου	871	26.3.5	Ανταγωνιστές του αλατοκορτικοειδή υποδοχέα	905
25.2.5	Ανάπτυξη του μετιαμιδίου	873	26.3.6	Δραστικές ενώσεις διπλής δράσης	905
25.2.6	Ανάπτυξη της σιμετιδίνης	876	26.4	Ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθληλινών ως αντιυπερτασικοί παράγοντες	906
25.2.7	Σιμετιδίνη	877	26.4.1	Ενδοθληλινές και υποδοχείς ενδοθληλινών	906
25.2.7.1	Βιολογική δράση	877	26.4.2	Ανταγωνιστές ενδοθληλινής	906
25.2.7.2	Δομή και δραστικότητα	877	26.4.3	Δραστικές ενώσεις διπλής δράσης	907
25.2.7.3	Μεταβολισμός	878	26.5	Αγγειοδιασταλτικά	908
25.2.8	Περαιτέρω μελέτες αναλόγων σιμετιδίνης	879	26.5.1	Ρυθμιστές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης	908
25.2.8.1	Διαμορφωτικά ισομερή	879	26.5.2	Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	910
25.2.8.2	Αποδιαλύτωση	880	26.5.3	Αναστολείς νεπριλυσίνης	910
25.2.8.3	Ανάπτυξη της ομάδας πρόσδεσης νιτροκετενοαμινάλης	881	26.5.4	Αγωνιστές προστακυκλίνης	912
25.2.9	Άλλοι H ₂ ανταγωνιστές	883	26.5.5	Διάφοροι αγγειοδιαστολείς	913
25.2.9.1	Ρανιτιδίνη	883	26.6	Αποκλειστές εισόδου ασβεστίου	913
25.2.9.2	Φαμοτιδίνη και νιζατιδίνη	884	26.6.1	Εισαγωγή	913
25.2.9.3	H ₂ ανταγωνιστές με παρατεταμένη δράση	885	26.6.2	Διυδροπυριδίνες	914
25.2.10	Σύγκριση των H ₁ και H ₂ ανταγωνιστών	885	26.6.3	Φαινυλακυλαμίνες	916
25.2.11	H ₂ υποδοχείς και H ₂ ανταγωνιστές	886	26.6.4	Βενζοθειαζεπίνες	917
25.3	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	886	26.7	Αναστολείς του διαύλου ιόντων Funny	918
25.3.1	Καλυπτήρια κύτταρα και αντλία πρωτονίων	886	26.8	Δραστικές ενώσεις ρύθμισης λιπιδίων	919
25.3.2	Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)	887	26.8.1	Στατίνες	919
25.3.3	Μηχανισμός αναστολής	888	26.8.2	Φιβράτες	920
25.3.4	Μεταβολισμός των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων	890	26.8.3	Αγωνιστές διπλής και παν-PPAR	921
25.3.5	Σχεδιασμός της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης	890	26.8.4	Αντινοσηματικά φάρμακα	921
25.3.6	Άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων	892	26.8.5	Αναστολείς πρωτεϊνών μεταφοράς	921
25.4	Το ελικοβακτήριο του πυλωρού και η χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων	894	26.8.6	Αντισώματα ως δραστικές ουσίες μείωσης των λιπιδίων	922
25.4.1	Ανακάλυψη του ελικοβακτηρίου του πυλωρού	894	26.9	Αντιθρομβωτικά φαρμακομόρια	923
25.4.2	Θεραπεία	894	26.9.1	Αντιπηκτικά	923
25.5	Παραδοσιακά και φυτικά φάρμακα	895	26.9.1.1	Εισαγωγή	923
Πλαίσιο 25.1	Σύνθεση της σιμετιδίνης	878	26.9.1.2	Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης	924
Πλαίσιο 25.2	Σύνθεση της ομεπραζόλης και εσομεπραζόλης	893	26.9.1.3	Αναστολείς του παράγοντα Xa	925
26	Φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος	897	26.9.2	Αντ αιμοπεταλιακοί παράγοντες	926
26.1	Εισαγωγή	897	26.9.2.1	Εισαγωγή	926
26.2	Το καρδιαγγειακό σύστημα	897	26.9.2.2	Ανταγωνιστές του PAR-1	927
26.3	Αντιυπερτασικά που επηρεάζουν την ενεργότητα του συστήματος RAAS	899	26.9.2.3	Ανταγωνιστές των P2Y ₁₂	928
26.3.1	Εισαγωγή	899	26.9.2.4	Ανταγωνιστές του GpIIb/IIIa	929
26.3.2	Αναστολείς ρενίνης	900	26.9.3	Ινωδολυτικά φάρμακα	930
26.3.3	Αναστολείς ACE	901	Πλαίσιο 26.1	Η σύνθεση των διυδροπυριδινών	914
26.3.4	Ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης	902	Μελέτη περίπτωσης 6: Στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις ουσίες	933	
			ΜΠ6.1	Εισαγωγή στα στεροειδή	933
			ΜΠ6.2	Δραστικά από του στόματος χορηγούμενα ανάλογα κορτιζόλης	934
			ΜΠ6.3	Τοπικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή ως αντιφλεγμονώδεις ενώσεις	936
			Μελέτη περίπτωσης 7: Τρέχουσα έρευνα για αντικαταθλιπτικές ουσίες	945	

ΜΠ7.1 Εισαγωγή	945	ΜΠ9.6 Η ανάπτυξη του rivoraxaban	965
ΜΠ7.2 Η υπόθεση/θεωρία της μονοαμίνης	945	ΜΠ9.7 Η ανάπτυξη του edoxaban	966
ΜΠ7.3 Σύγχρονες αντικαταθλιπτικές ουσίες	946	Μελέτη περίπτωσης 10: Αντιστρεπτοί αναστολείς της πρωτεάσης HCVNS3-4A	967
ΜΠ7.4 Σύγχρονοι τομείς έρευνας	946	ΜΠ10.1 Εισαγωγή	967
ΜΠ7.5 Ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT ₇	947	ΜΠ10.2 Ταυτοποίηση μίας ένωσης οδηγού	967
Μελέτη περίπτωσης 8: Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη της αλισκερίνης	951	ΜΠ10.3 Τροποποιήσεις της ένωσης οδηγού	968
ΜΠ8.1 Εισαγωγή	951	ΜΠ10.4 Από εξαπεπτίδιο σε τριπεπτίδιο	969
ΜΠ8.2 Η αντίδραση που καταλύεται από τη ρενίνη	951	ΜΠ10.5 Από το τριπεπτίδιο στο μακροκυκλικό παράγωγο (BILN-2061)	970
ΜΠ8.3 Από την ένωση οδηγό σε πεπτιδικούς αναστολείς	952	ΜΠ10.6 Από το BILN-2061 στη σιμεπρεβίρη (simeprevir)	971
ΜΠ8.4 Πεπτιδομιμητικές στρατηγικές	953	Παράρτημα 1 Βασικά αμινοξέα	973
ΜΠ8.5 Σχεδιασμός μη πεπτιδικών αναστολέων	954	Παράρτημα 2 Ο τυπικός γενετικός κώδικας	974
ΜΠ8.6 Βελτιστοποίηση της δομής	955	Παράρτημα 3 Στατιστικά δεδομένα μιας QSAR ανάλυσης	975
Μελέτη περίπτωσης 9: Αναστολείς του παράγοντα πήξεως Χα	959	Παράρτημα 4 Η λειτουργία των νεύρων	979
ΜΠ9.1 Εισαγωγή	959	Παράρτημα 5 Μικροοργανισμοί	984
ΜΠ9.2 Ο στόχος	959	Παράρτημα 6 Εμπορικές ονομασίες και φάρμακα	986
ΜΠ9.3 Γενικές στρατηγικές στο σχεδιασμό αναστολέων του παράγοντα πήξεως Χα	960	Παράρτημα 7 Αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου	995
ΜΠ9.4 Αrixaban: από οδηγό δομή σε ένωση οδηγό	961	Γλωσσάρι	997
ΜΠ9.5 Αrixaban: από ένωση οδηγό σε τελική δομή	962	Γενική περαιτέρω ανάγνωση	1025