

Περιεχόμενα

Ακρωνύμια και συντομογραφίες	29	2.3.4 Van der Waals και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	71
Λίγα λόγια για τον συγγραφέα	34	2.3.5 Η σχετική σημασία των δεσμικών αλληλεπιδράσεων	71
Λίγα λόγια για τους επιμελητές και τις επιμελήτριες	34	2.3.6 Η σημασία του επίπεδου πεπτιδικού δεσμού	73
Πρόλογος	37	2.4 Η τεταρτοταγής δομή των πρωτεϊνών	73
Τα παιδαγωγικά χαρακτηριστικά του βιβλίου	38	2.5 Μετάφραση και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις	74
Υποστηρικτικό υλικό διδασκαλίας και μελέτης	40	2.6 Πρωτεομική	75
Ευχαριστίες	41	2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία	76
1 Φάρμακα και στόχοι φαρμάκων: Μια επισκόπηση	43	2.7.1 Δομικές πρωτεΐνες	76
1.1 Τι είναι φάρμακο;	43	2.7.2 Πρωτεΐνες μεταφορείς	77
1.2 Στόχοι φαρμάκων	46	2.7.3 Ένζυμα και υποδοχείς	77
1.2.1 Κυτταρική δομή	46	2.7.4 Διάφορες πρωτεΐνες και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών	77
1.2.2 Στόχοι φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο	47	3 Ένζυμα: Δομή και λειτουργία	81
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης	48	3.1 Τα ένζυμα ως καταλύτες	81
1.3.1 Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί	48	3.2 Πώς τα ένζυμα καταλύουν αντιδράσεις;	82
1.3.2 Δεσμοί υδρογόνου	49	3.3 Το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου	82
1.3.2.1 Συμβατικοί δεσμοί υδρογόνου	49	3.4 Πρόσδεση υποστρώματος σε ενεργό κέντρο	83
1.3.2.2 Μη συμβατικοί δεσμοί υδρογόνου	52	3.5 Ο καταλυτικός ρόλος των ενζύμων	84
1.3.3 Αλληλεπιδράσεις van der Waals	52	3.5.1 Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης	84
1.3.4 Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου, ιόντος-διπόλου και αλληλεπιδράσεις π-κατιόντος	53	3.5.2 Οξεοβασική κατάλυση	85
1.3.5 π-π αλληλεπιδράσεις	54	3.5.3 Πυρηνόφιλες ομάδες	86
1.3.6 Δεσμοί αλογόνου	55	3.5.4 Σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης	87
1.3.7 Αλληλεπιδράσεις άπωσης	56	3.5.5 Συμπαράγοντες	87
1.3.8 Ο ρόλος του νερού και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	56	3.5.6 Ονοματολογία και κατηγοριοποίηση ενζύμων	89
1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα	57	3.5.7 Γενετικός πολυμορφισμός και ένζυμα	89
1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων	58	3.6 Ρύθμιση των ενζύμων	90
1.5.1 Βάσει της φαρμακολογικής επίδρασης	58	3.7 Ισοένζυμα	93
1.5.2 Βάσει της χημικής δομής	59	3.8 Κινητική ενζύμων	94
1.5.3 Βάσει του συστήματος στόχου	59	3.8.1 Η εξίσωση Michaelis-Menten	94
1.5.4 Βάσει του μοριακού στόχου	59	3.8.2 Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk	96
1.6 Ονοματολογία φαρμάκων	59	Πλαίσιο 3.1 Ο εξωτερικός έλεγχος των ενζύμων από το μονοξείδιο του αζώτου	92
ΜΕΡΟΣ Α Στόχοι φαρμάκων: Δομή και λειτουργία		4 Υποδοχείς: Δομή και λειτουργία	99
2 Πρωτεϊνική δομή και λειτουργία	65	4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων	99
2.1 Η πρωτοταγής δομή των πρωτεϊνών	65	4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες	101
2.2 Η δευτεροταγής δομή των πρωτεϊνών	66	4.3 Τύποι και υπότυποι υποδοχέων	102
2.2.1 Η α-έλικα	66	4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων	102
2.2.2 Η β-πτυχωτή επιφάνεια	66	4.5 Πώς αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης;	103
2.2.3 Η β-στροφή	67	4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων	105
2.3 Η τριτοταγής δομή των πρωτεϊνών	68	4.6.1 Γενικές αρχές	105
2.3.1 Ομοιοπολικοί δεσμοί: Δισουλφιδικές γέφυρες	70	4.6.2 Δομή	106
2.3.2 Ιοντικοί ή ηλεκτροστατικοί δεσμοί	70		
2.3.3 Δεσμοί υδρογόνου	70		

4.6.3	Πύλη ελεγχόμενης εισόδου	107	5.2.6	Φωσφορυλίωση	127
4.6.4	Δίαυλοι εξαρτώμενοι από τον προσδέτη και το δυναμικό μεμβράνης (τάση)	108	5.3	Μεταγωγή σήματος που περιλαμβάνει πρωτεΐνες G και φωσφολιπάση C _β	129
4.7	Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G	108	5.3.1	Η επίδραση της πρωτεΐνης G στη φωσφολιπάση C _β	129
4.7.1	Γενικές αρχές	108	5.3.2	Δράση του δευτερογενούς αγγελιαφόρου: Διακυλογλυκερόλη	129
4.7.2	Δομή υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	109	5.3.3	Δράση του δευτερογενούς αγγελιαφόρου: Τριφωσφορική ινοσιτόλη	130
4.7.3	Η οικογένεια των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G τύπου ροδοψίνης	110	5.3.4	Επανασύνθεση της διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης	130
4.7.4	Διμερισμός υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	112	5.4	Ο ρόλος των β-αρρεστίνων στη ρύθμιση της ενεργότητας των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	131
4.8	Υποδοχείς κινασών	112	5.5	Μεταγωγή σήματος που περιλαμβάνει υποδοχείς κινασών	132
4.8.1	Γενικές αρχές	112	5.5.1	Ενεργοποίηση των σηματοδοτικών πρωτεϊνών και ενζύμων	132
4.8.2	Δομή των υποδοχέων τυροσινικών κινασών	113	5.5.2	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος της MAPK	133
4.8.3	Μηχανισμός ενεργοποίησης υποδοχέων τυροσινικών κινασών	113	5.5.3	Ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης από υποδοχείς κινασών	135
4.8.4	Οι υποδοχείς τυροσινικών κινασών ως στόχοι στη φαρμακευτική έρευνα	114	5.5.4	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος JAK-STAT	135
4.8.4.1	Υποδοχείς τυροσινικών κινασών της οικογένειας ErbB	115	5.5.5	Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος PI3K/Akt/mTOR	136
4.8.4.2	Υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα	115	5.6	Το σηματοδοτικό μονοπάτι hedgehog	137
4.8.4.3	Υποδοχέας του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα	115	6 Νουκλεϊκά οξέα: Δομή και λειτουργία	141	
4.8.4.4	Υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των βλαστοκυττάρων	115	6.1	Η δομή του DNA	141
4.8.4.5	Κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	115	6.1.1	Η πρωτοταγής δομή του DNA	141
4.8.4.6	Υποδοχέας RET	116	6.1.2	Η δευτεροταγής δομή του DNA	142
4.8.4.7	Υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων ή υποδοχέας c-MET	116	6.1.3	Η τριτοταγής δομή του DNA	145
4.9	Ενδοκυττάριοι υποδοχείς	116	6.1.4	Χρωματίνες	146
4.10	Ρύθμιση της ενεργότητας των υποδοχέων	117	6.1.5	Γενετικός πολυμορφισμός και εξατομικευμένη ιατρική	146
4.10.1	Γενετικός πολυμορφισμός και υποδοχείς	118	6.2	Ριβονουκλεϊκό οξύ και σύνθεση πρωτεϊνών	147
5 Υποδοχείς και μεταγωγή σήματος		121	6.2.1	Η δομή του RNA	147
5.1	Μονοπάτια μεταγωγής σήματος για υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G (GPCRs)	121	6.2.2	Μεταγραφή και μετάφραση	147
5.1.1	Αλληλεπιδράσεις του συμπλόκου υποδοχέα-προσδέτη με τις πρωτεΐνες G	121	6.2.3	Μικρό πυρηνικό RNA	150
5.1.2	Μονοπάτια μεταγωγής σήματος που περιλαμβάνουν την α-υπομονάδα	122	6.2.4	Ο ρυθμιστικός ρόλος του RNA	150
5.2	Μεταγωγή σήματος μέσω πρωτεϊνών G και αδενυλικής κυκλάσης	123	6.3	Γενετικές ασθένειες	151
5.2.1	Ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης μέσω της α _s -υπομονάδας	123	6.4	Μοριακή βιολογία και γενετική μηχανική	152
5.2.2	Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A	123	ΜΕΡΟΣ Β Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική		
5.2.3	Η πρωτεΐνη G _i	126	7 Τα ένζυμα ως φαρμακευτικοί στόχοι	159	
5.2.4	Γενικά σημεία του σηματοδοτικού καταρράκτη που περιλαμβάνει το κυκλικό AMP	126	7.1	Αναστολείς που δρουν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου	159
5.2.5	Ο ρόλος του διμερούς βγ	127	7.1.1	Αντιστρεπτοί (υπερβλητοί) αναστολείς	159
			7.1.2	Μη αντιστρεπτοί (αυπερβλητοί) αναστολείς	161
			7.2	Αναστολείς που δρουν σε αλλοστερικές θέσεις πρόσδεσης	163

7.3	Ασυναγώνιστοι και μη συναγωνιστικοί αναστολείς	163	9.2	Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)	203
7.4	Ανάλογα ή μιμητές μεταβατικής κατάστασης: Αναστολείς της ρενίνης	164	9.3	Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες	205
7.5	Υποστρώματα αυτοκτονίας	165	9.3.1	Μουστάρδες αζώτου	206
7.6	Εκλεκτικότητα αναστολέων έναντι ισοενζύμων	167	9.3.2	Νιτροδοουρίες	207
7.7	Φαρμακευτικές χρήσεις αναστολέων ενζύμων	169	9.3.3	Βουσουλφάνη	207
7.7.1	Αναστολείς ενζύμων κατά μικροοργανισμών	169	9.3.4	Σισπλατίνη	208
7.7.2	Αναστολείς ενζύμων κατά ιών	169	9.3.5	Δακαρβαζίνη και προκαρβαζίνη	209
7.7.3	Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος	169	9.3.6	Μιτομυκίνη C	209
7.7.4	Ρυθμιστές ενζύμων	169	9.4	Αλυσκοκόπτες	211
7.8	Κινητική των ενζύμων	172	9.5	Τερματιστές αλυσίδας	212
7.8.1	Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk	172	9.6	Έλεγχος της γονιδιακής αντιγραφής	213
7.8.2	Σύγκριση των αναστολέων	174	9.7	Φάρμακα που δρουν στο RNA	214
Πλαίσιο 7.1	Θεραπεία για τη δηλητηρίαση από αντιψυκτικά	160	9.7.1	Φάρμακα που προσδένονται στα ριβοσώματα	214
Πλαίσιο 7.2	Μη αντιστρεπτή αναστολή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας	162	9.7.2	Αντικωδικοποιητική (αντισυμπληρωματική) θεραπεία	214
Πλαίσιο 7.3	Υποστρώματα αυτοκτονίας	167	10 Διάφοροι στόχοι φαρμάκων		219
Πλαίσιο 7.4	Σχεδιασμός φαρμάκων με εκλεκτικότητα προς συγκεκριμένα ισόενζυμα	168	10.1	Οι πρωτεΐνες μεταφορείς ως φαρμακευτικοί στόχοι	219
Πλαίσιο 7.5	Η δράση των τοξινών στα ένζυμα	171	10.2	Δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	219
Πλαίσιο 7.6	Αναστολείς κινασών	173	10.2.1	Ιογενείς δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	220
8 Οι υποδοχείς ως φαρμακευτικοί στόχοι		177	10.2.2	Η τουμπουλίνη ως φαρμακευτικός στόχος	221
8.1	Εισαγωγή	177	10.2.2.1	Φάρμακα που εμποδίζουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης	221
8.2	Σχεδιασμός αγωνιστών	177	10.2.2.2	Φάρμακα που εμποδίζουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	221
8.2.1	Ομάδες πρόσδεσης	178	10.3	Δομικές μονάδες ως στόχοι φαρμάκων	223
8.2.2	Η θέση των ομάδων πρόσδεσης	179	10.4	Βιοσυνθετικές διεργασίες ως στόχοι φαρμάκων: Τερματιστές αλυσίδας	223
8.2.3	Μέγεθος και σχήμα	181	10.5	Αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	224
8.2.4	Άλλες στρατηγικές σχεδιασμού	182	10.5.1	Αναστολή αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών	224
8.2.5	Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	182	10.5.2	Προώθηση των αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	229
8.2.6	Παραδείγματα αγωνιστών	182	10.6	Λιπίδια ως φαρμακευτικοί στόχοι	231
8.2.7	Αλλοστερικοί ρυθμιστές	183	10.6.1	«Μόρια σήραγγας»	231
8.3	Σχεδιασμός ανταγωνιστών	183	10.6.2	Μεταφορείς ιόντων	234
8.3.1	Ανταγωνιστές που δρουν στη θέση πρόσδεσης	183	10.6.3	Προσαρτήματα και άγκιστρα	236
8.3.2	Ανταγωνιστές που δρουν εκτός της θέσης πρόσδεσης	187	10.7	Υδατάνθρακες ως φαρμακευτικοί στόχοι	236
8.4	Μερικοί αγωνιστές	188	10.7.1	Γλυκομική	236
8.5	Αντίστροφοι αγωνιστές	189	10.7.2	Αντιγόνα και αντισώματα	237
8.6	Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση	191	10.7.3	Κυκλοδεξτρίνες	238
8.7	Ανοχή και εξάρτηση	192	Πλαίσιο 10.1	Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που δρουν σε πρωτεΐνες μεταφορείς	220
8.8	Τύποι και υπότυποι υποδοχέων	192	Πλαίσιο 10.2	Στοχεύοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός μεταγραφικού παράγοντα και του συνενεργοποιητή του	225
8.9	Συγγένεια, αποτελεσματικότητα και δραστηριότητα	195	Πλαίσιο 10.3	Οι κυκλοδεξτρίνες ως δεσμευτές φαρμάκων	238
Πλαίσιο 8.1	Ένας απροσδόκητος αγωνιστής	181			
Πλαίσιο 8.2	Η οιστραδιόλη και ο οιστρογονικός υποδοχέας	186			
9 Τα νουκλεϊκά οξέα ως φαρμακευτικοί στόχοι		201			
9.1	Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA	201			

11 Φαρμακοκινητική και σχετικά θέματα	243	ΜΠ1.5 Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης των στατινών	281
11.1 Οι τρεις φάσεις της δράσης του φαρμάκου	243	ΜΠ1.6 Άλλοι μηχανισμοί δράσης των στατινών	283
11.2 Η τυπική διαδρομή ενός από του στόματος ενεργού φαρμάκου	243	ΜΠ1.7 Άλλοι στόχοι φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης	283
11.3 Η απορρόφηση ενός φαρμάκου	244		
11.4 Η κατανομή ενός φαρμάκου	247		
11.4.1 Κατανομή στην κυκλοφορία του αίματος	247		
11.4.2 Κατανομή στους ιστούς	247		
11.4.3 Κατανομή στα κύτταρα	248		
11.4.4 Άλλοι παράγοντες κατανομής	248		
11.4.5 Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός	248		
11.4.6 Ο πλακουντιακός φραγμός	249		
11.4.7 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου	249		
11.5 Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου	250		
11.5.1 Φάσεις I και II του μεταβολισμού	250		
11.5.2 Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από ένζυμα του κυτοχρώματος P450	251		
11.5.3 Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από φλαβινο-μονοοξυγονάσες	254		
11.5.4 Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από άλλα ένζυμα	254		
11.5.5 Μετασχηματισμοί φάσης II	256		
11.5.6 Μεταβολική σταθερότητα	258		
11.5.7 Μεταβολισμός πρώτης διόδου	261		
11.6 Η απέκκριση ενός φαρμάκου	261		
11.7 Η χορήγηση των φαρμάκων	263		
11.7.1 Χορήγηση από του στόματος – Εντερική οδός	263		
11.7.2 Απορρόφηση μέσω των βλεννογόνων μεμβρανών	263		
11.7.3 Χορήγηση από το ορθό	264		
11.7.4 Τοπική χορήγηση	264		
11.7.5 Εισπνεόμενη χορήγηση	264		
11.7.6 Ενέσιμη χορήγηση	265		
11.7.7 Εμφυτεύματα	266		
11.8 Δοσολογία του φαρμάκου	267		
11.8.1 Χρόνος ημιζωής του φαρμάκου	268		
11.8.2 Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης	268		
11.8.3 Το φαινόμενο ανοχής ενός φαρμάκου	269		
11.8.4 Βιοδιαθεσιμότητα	269		
11.9 Η μορφοποίηση του φαρμάκου	270		
11.10 Συστημική διάδοση φαρμάκων	270		
Πλαίσιο 11.1 Ο μεταβολισμός ενός αντιπυρρικού φαρμάκου	259		
Μελέτη περίπτωσης 1: Στατινές	275		
ΜΠ1.1 Χοληστερόλη και στεφανιαία νόσος	275		
ΜΠ1.2 Το ένζυμο στόχος	276		
ΜΠ1.3 Η ανακάλυψη των στατινών	278		
ΜΠ1.3.1 Στατινές τύπου I	278		
ΜΠ1.3.2 Στατινές τύπου II	279		
ΜΠ1.4 Μηχανισμός δράσης των στατινών: Φαρμακοδυναμική	281		
		ΜΕΡΟΣ Γ Ανακάλυψη, σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων	
		12 Ανακάλυψη φαρμάκων: Εύρεση της ένωσης οδηγού	287
		12.1 Επιλογή της νόσου	287
		12.2 Επιλογή του φαρμακευτικού στόχου	287
		12.2.1 Φαρμακευτικοί στόχοι	287
		12.2.2 Ανακάλυψη φαρμακευτικών στόχων	289
		12.2.3 Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων μεταξύ διαφορετικών οργανισμών	289
		12.2.4 Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων στον ανθρώπινο οργανισμό	290
		12.2.5 Εξειδικευμένη στόχευση των φαρμάκων σε όργανα και ιστούς	290
		12.2.6 Παγίδες κατά την επιλογή στόχου	291
		12.2.7 Φάρμακα πολλαπλής στόχευσης	292
		12.3 Προσδιορισμός των βιολογικών δοκιμασιών	294
		12.3.1 Επιλογή των βιολογικών δοκιμασιών	294
		12.3.2 <i>In vitro</i> δοκιμασίες	294
		12.3.3 <i>In vivo</i> δοκιμασίες	295
		12.3.4 Εγκυρότητα δοκιμασιών	296
		12.3.5 Έλεγχος υψηλής απόδοσης	296
		12.3.6 Έλεγχος μέσω NMR	297
		12.3.7 Έλεγχος συγγένειας	298
		12.3.8 Συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων	298
		12.3.9 Δοκιμασία εγγύτητας σπινθηρισμού	299
		12.3.10 Θερμιδομετρία ισοθερμικής τιτλοδότησης	299
		12.3.11 Εικονικός έλεγχος	300
		12.4 Εύρεση της ένωσης οδηγού	300
		12.4.1 Έλεγχος φυσικών προϊόντων	301
		12.4.1.1 Το φυτικό βασίλειο	301
		12.4.1.2 Μικροοργανισμοί	302
		12.4.1.3 Θαλάσσιες πηγές	303
		12.4.1.4 Ζωικές πηγές	303
		12.4.1.5 Δηλητήρια και τοξίνες	303
		12.4.2 Φαρμακευτική λαογραφία	303
		12.4.3 Έλεγχος «βιβλιοθηκών» συνθετικών ενώσεων	304
		12.4.4 Υπάρχοντα φάρμακα	305
		12.4.4.1 «Me too» και «me better» φάρμακα	305
		12.4.4.2 Ενίσχυση μιας παράπλευρης δράσης	306
		12.4.5 Ξεκινώντας από τον φυσικό προσδέτη ή ρυθμιστή	308

12.4.5.1	Φυσικοί προσδέτες υποδοχέων	308	13.1.7	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις τεταρτοταγών αμμωνιακών αλάτων	328
12.4.5.2	Φυσικά υποστρώματα ενζύμων	308	13.1.8	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις καρβοξυλικών οξέων	328
12.4.5.3	Ενζυμικά προϊόντα ως ενώσεις οδηγού	308	13.1.9	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις εστέρων	329
12.4.5.4	Φυσικοί ρυθμιστές ως ενώσεις οδηγού	309	13.1.10	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αλκυλαλογονιδίων και αρυλαλογονιδίων	329
12.4.6	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση	309	13.1.11	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις θειολών και αιθέρων	330
12.4.7	Σχεδιασμός ενώσεων οδηγών με τη βοήθεια λογισμικών	310	13.1.12	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις φωσφορικών, φωσφονικών και φωσφινικών ενώσεων	330
12.4.8	Ο παράγοντας τύχη και η ετοιμότητα του μυαλού	310	13.1.13	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις άλλων λειτουργικών ομάδων	331
12.4.9	Ηλεκτρονική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων	310	13.1.14	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αλκυλομάδων και ανθρακικών σκελετών	332
12.4.10	Ανακάλυψη ενώσεων οδηγών βάσει θραυσμάτων	312	13.1.15	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις ετεροκυκλικών δακτυλίων	332
12.4.11	Ιδιότητες της ένωσης οδηγού	315	13.1.16	Ισοστερή	334
12.5	Απομόνωση και καθαρισμός	317	13.1.17	Διαδικασίες ελέγχου	335
12.6	Προσδιορισμός της δομής	317	13.1.18	Μελέτες SAR για τη βελτιστοποίηση φαρμάκων	335
12.7	Βοτανικά παρασκευάσματα	318	13.2	Προσδιορισμός της φαρμακοφόρου δομής	335
Πλαίσιο 12.1	Πρόσφατα ανακαλυφθέντες στόχοι: Οι κασπάσες	288	13.3	Βελτιστοποίηση ενώσεων οδηγών: Στρατηγικές για τον σχεδιασμό φαρμάκων	338
Πλαίσιο 12.2	Παγίδες στην επιλογή συγκεκριμένων στόχων	291	13.3.1	Διαφοροποίηση (τροποποίηση) υποκαταστατών	338
Πλαίσιο 12.3	Προκαταρκτικοί έλεγχοι για πιθανή τοξικότητα	292	13.3.1.1	Άλκυλο υποκαταστάτες	338
Πλαίσιο 12.4	Εκλεκτική βελτιστοποίηση παράπλευρων δράσεων (SOSA)	307	13.3.1.2	Υποκαταστάτες σε αρωματικού ή ετεροαρωματικούς δακτυλίου	339
Πλαίσιο 12.5	Φυσικοί προσδέτες ως ενώσεις οδηγού	309	13.3.1.3	Διαφοροποίηση των υποκαταστατών προς ρύθμιση της pK_a των ιοντιζόμενων ομάδων	340
Πλαίσιο 12.6	Παραδείγματα τυχαίων ανακαλύψεων	311	13.3.1.4	Φαινόμενα συνέργειας	341
Πλαίσιο 12.7	Ο ρόλος της φασματοσκοπίας NMR στην εύρεση ενώσεων οδηγών	313	13.3.2	Επέκταση της δομής	341
Πλαίσιο 12.8	Click chemistry <i>in situ</i> (χημεία επιτόπιας ζεύξης)	314	13.3.3	Επιμήκυνση/συρρίκνωση αλυσίδας	342
Πλαίσιο 12.9	Η συνεισφορά της κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ στον σχεδιασμό δομικών υποβάθρων βάσει θραυσμάτων	316	13.3.4	Διεύρυνση/συρρίκνωση δακτυλίου	342
13 Σχεδιασμός φαρμάκων: Βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με τον στόχο		321	13.3.5	Διαφοροποίηση (τροποποίηση) είδους δακτυλίου	344
13.1	Σχέσεις δομής-δράσης	321	13.3.6	Συμπυκνωμένοι δακτύλιοι	345
13.1.1	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αλκοολών και φαινολών	322	13.3.7	Ισοστερή και βιοίσοστερή	346
13.1.2	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αρωματικών δακτυλίων	324	13.3.8	Απλοποίηση της δομής	348
13.1.3	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αλκενίων	324	13.3.9	Εισαγωγή δομικής ακαμψίας	350
13.1.4	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις κετονών και αλδευδών	324	13.3.10	Διαμορφωτικοί αποκλειστές	352
13.1.5	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αμινών	325	13.3.11	Εισαγωγή ακαμψίας μέσω ενδομοριακών δεσμών	354
13.1.6	Προσδεδτικές αλληλεπιδράσεις αμιδίων	326	13.3.12	Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής και μοριακή μοντελοποίηση	354
			13.3.13	Σχεδιασμός φαρμάκων μέσω φασματοσκοπίας NMR	355
			13.3.14	Τύχη και έμπνευση	356
			13.3.15	Σχεδιασμός φαρμάκων πολλαπλής στόχευσης	357
			13.3.15.1	Σχεδιασμός μορίων	

	πολυτροπικής δράσης βάσει γνωστών φαρμάκων	357	14.4.3	Στόχευση περιφερικών περιοχών αποφεύγοντας το κεντρικό νευρικό σύστημα	374
13.3.15.2	Σχεδιασμός παραγόντων βάσει μη εκλεκτικών ενώσεων οδηγών	358	14.4.4	Στόχευση μέσω αγκίστρωσης σε μεμβράνες	374
13.4	Εκλεκτικότητα	359	14.4.5	Στόχευση αντιβακτηριακών παραγόντων με χρήση σιδηροφόρων	375
13.5	Φαρμακοκινητική	360	14.5	Μείωση της τοξικότητας	375
Πλαίσιο 13.1	Μετατροπή ενός υποστρώματος ενζύμου σε αναστολέα του ενζύμου με στρατηγικές επέκτασης της δομής	343	14.6	Προφάρμακα	377
Πλαίσιο 13.2	Απλοποίηση	348	14.6.1	Προφάρμακα για τη βελτίωση της διαπερατότητας στις μεμβράνες	377
Πλαίσιο 13.3	Στρατηγικές εισαγωγής ακαμψίας στον σχεδιασμό φαρμάκων	353	14.6.1.1	Εστέρες ως φάρμακα	377
Πλαίσιο 13.4	Σχεδιασμός βάσει δομής που εφαρμόστηκε στην κριζοτινίμπη	356	14.6.1.2	N-μεθυλιωμένα προφάρμακα	379
			14.6.1.3	Η προσέγγιση «δούρειος ίππος» για τις πρωτεΐνες μεταφορείς	379
14 Σχεδιασμός φαρμάκων: Βελτιστοποίηση της πρόσβασης στον στόχο		363	14.6.2	Προφάρμακα που παρατείνουν τη δράση του φαρμάκου	379
14.1	Βελτιστοποίηση υδρόφιλων/υδρόφοβων ιδιοτήτων	363	14.6.3	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	380
14.1.1	Κάλυψη πολικών ομάδων προς μείωση της πολικότητας	364	14.6.4	Προφάρμακα που μειώνουν την υδατοδιαλυτότητα	381
14.1.2	Προσθήκη ή απομάκρυνση πολικών ομάδων προς ρύθμιση της πολικότητας	364	14.6.5	Προφάρμακα που αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα	381
14.1.3	Τροποποίηση υδρόφοβων υποκατα- στατών προς ρύθμιση της πολικότητας	365	14.6.6	Προφάρμακα που κατευθύνονται και ενεργοποιούνται στους ιστούς των στόχων τους	382
14.1.4	Τροποποίηση N-άλκυλο υποκατα- στατών προς ρύθμιση της pK_a	365	14.6.7	Προφάρμακα που αυξάνουν τη χημική σταθερότητα	383
14.1.5	Άλλες δομικές τροποποιήσεις που επηρεάζουν την pK_a	366	14.6.8	Προφάρμακα που ενεργοποιούνται από εξωτερικούς παράγοντες (λανθάνοντα φάρμακα)	383
14.1.6	Βιοϊσοστερή πολικών ομάδων που εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης	366	14.7	Συνέργεια φαρμάκων	384
14.2	Καθιστώντας τα φάρμακα ανθεκτικότερα στη χημική και ενζυμική αποικοδόμηση	367	14.7.1	Συνέργεια στην προστασία από τον μεταβολισμό – Φάρμακα «φρουροί»	384
14.2.1	Στερεοχημική παρεμπόδιση	367	14.7.2	Συνέργεια στην εστίαση της περιοχής δράσης	385
14.2.2	Ηλεκτρονιακή επίδραση βιοϊσοστε- ρών και υποκαταστατών	367	14.7.3	Συνέργεια στη βελτίωση της απορρόφησης	385
14.2.3	Στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές τροποποιήσεις	368	14.8	Ενδογενείς ενώσεις ως φάρμακα	385
14.2.4	Μεταβολικοί ανασχέτες	368	14.8.1	Νευροδιαβιβαστές	385
14.2.5	Απομάκρυνση ή αντικατάσταση μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	369	14.8.2	Φυσικές ορμόνες, πεπτίδια και πρωτεΐνες ως φάρμακα	386
14.2.6	Μετατόπιση ομάδων	369	14.9	Πεπτίδια και πεπτιδομιμητές στον σχεδιασμό φαρμάκων	388
14.2.7	Τροποποίηση δακτυλίου	371	14.9.1	Πεπτιδομιμητές	389
14.3	Καθιστώντας τα φάρμακα λιγότερο ανθεκτικά στον μεταβολισμό	371	14.9.2	Πεπτιδικά φάρμακα	391
14.3.1	Εισαγωγή μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	372	14.10	Ολιγονουκλεοτίδια ως φάρμακα	392
14.3.2	Αυτοκαταστρεφόμενα φάρμακα	372	Πλαίσιο 14.1	Η χρήση βιοϊσοστερών για την αύξηση της απορρόφησης	367
14.4	Στόχευση φαρμάκων	373	Πλαίσιο 14.2	Μείωση του χρόνου ζωής ενός φαρμάκου	372
14.4.1	Στόχευση καρκινικών κυττάρων: Φάρμακα που «ψάχνουν και εξοντώνουν»	373	Πλαίσιο 14.3	Προσδιορισμός και αντικατάσταση πιθανών τοξικών ομάδων	376
14.4.2	Στόχευση γαστρεντερικών λοιμώξεων	374			

Πλαίσιο 14.4	Τροποποίηση εστέρων στα προφάρμακα	377	ΜΠ3.5	Μηχανισμός δράσης	428
Πλαίσιο 14.5	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	381	ΜΠ3.6	Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκου	429
Πλαίσιο 14.6	Προφάρμακα που βελτιώνουν την υδατοδιαλυτότητα	382	Πλαίσιο ΜΠ3.1	Κλινικές εφαρμογές της αρτεμισινίνης και των αναλόγων της	430
15	Η πορεία προς την έγκριση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου	395	Μελέτη περίπτωσης 4: Ο σχεδιασμός της οξαμινικής		432
15.1	Προκλινικές και κλινικές δοκιμές	395	ΜΠ4.1	Εισαγωγή	432
15.1.1	Έλεγχος τοξικότητας	395	ΜΠ4.2	Από τη λουκανθόνη στην οξαμινική	433
15.1.2	Μελέτες μεταβολισμού	397	ΜΠ4.3	Μηχανισμός δράσης	436
15.1.3	Δοκιμές που αφορούν τη φαρμακο- λογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή και τη σταθερότητα	398	ΜΠ4.4	Άλλα φάρμακα	437
15.1.4	Κλινικές δοκιμές	399	Πλαίσιο ΜΠ4.1	Σύνθεση της οξαμινικής	437
15.1.4.1	Μελέτες φάσης I	400	Μελέτη περίπτωσης 5: Η φοσμιδομυκίνη ως ανθελο- νοσιακά παράγοντα		439
15.1.4.2	Μελέτες φάσης II	401	ΜΠ5.1	Εισαγωγή	439
15.1.4.3	Μελέτες φάσης III	401	ΜΠ5.2	Το παράσιτο της ελονοσίας	439
15.1.4.4	Μελέτες φάσης IV	402	ΜΠ5.3	Ο στόχος της φοσμιδομυκίνης: Αναγωγική ισομεράση της DOXP	440
15.1.4.5	Δεοντολογικά ζητήματα	403	ΜΠ5.4	Η φοσμιδομυκίνη ως ανάλογο μεταβατικής κατάστασης	440
15.2	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας και κανονιστικά ζητήματα	404	ΜΠ5.5	Προσδεδετικές αλληλεπιδράσεις της φοσμιδομυκίνης	441
15.2.1	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας	404	ΜΠ5.6	Σχέσεις δομής-δράσης (SAR)	441
15.2.2	Κανονιστικά ζητήματα	407	ΜΠ5.7	Ιδιότητες της φοσμιδομυκίνης	442
15.2.2.1	Η κανονιστική διαδικασία	407	ΜΠ5.8	Ανάλογα της φοσμιδομυκίνης μέσω στρατηγικής επέκτασης	442
15.2.2.2	Επισπευσμένη διαδικασία έγκρισης ορφανών φαρμάκων	408	ΜΠ5.9	Προφάρμακα της φοσμιδομυκίνης	443
15.2.2.3	Ορθές εργαστηριακές, παραγωγικές και κλινικές πρακτικές	409	ΜΕΡΟΣ Δ Εργαλεία για την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό φαρμάκων		
15.2.2.4	Ανάλυση του κόστους έναντι της ωφέλειας	410	16	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση	447
15.3	Ανάπτυξη χημείας και διεργασιών	410	16.1	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση στη φαρμακευτική χημεία	447
15.3.1	Χημική ανάπτυξη	410	16.2	Τεχνικές στερεάς φάσης	448
15.3.2	Ανάπτυξη διεργασιών	413	16.2.1	Το στερεό υλικό στήριξης	448
15.3.3	Επιλογή του υποψήφιου φαρμάκου	415	16.2.2	Άγκυρα/συνδέτης	449
15.3.4	Φυσικά προϊόντα	415	16.2.3	Παραδείγματα συνθέσεων σε στερεά φάση	451
Πλαίσιο 15.1	Μεταβολικές μελέτες και σχεδιασμός φαρμάκων	398	16.3	Προγραμματισμός και σχεδιασμός μιας βιβλιοθήκης ενώσεων	453
Πλαίσιο 15.2	Σύνθεση του ebalzotan	412	16.3.1	Δομικά υπόβαθρα «αράχνης»	453
Πλαίσιο 15.3	Ανάπτυξη χημικής σύνθεσης και διεργασιών παραγωγής του ICI D7114	413	16.3.2	Σχεδιασμός φαρμακο-όμοιων (φαρμακο-ομοιοζόντων) μορίων	453
Μελέτη περίπτωσης 2: Ο σχεδιασμός αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE)		418	16.3.3	Σύνθεση δομικών υποβάθρων	454
Πλαίσιο ΜΠ2.1	Σύνθεση της καπτοπρίλης και της εναλαπριλάτης	424	16.3.4	Εναλλαγή υποκαταστατών	454
Μελέτη περίπτωσης 3: Αρτεμισινίνη και σχετικά ανθελνοσοσιακά φάρμακα		425	16.3.5	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών ενώσεων για τη βελτιστοποίηση της ένωσης οδηγού	454
ΜΠ3.1	Εισαγωγή	425	16.3.6	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών μέσω υπολογιστή	456
ΜΠ3.2	Αρτεμισινίνη	426	16.4	Έλεγχος δράσης	456
ΜΠ3.3	Δομή και σύνθεση της αρτεμισινίνης	426	16.4.1	Έλεγχος υψηλής απόδοσης	456
ΜΠ3.4	Σχέση δομής-δράσης	426	16.4.2	Έλεγχος ενώσεων «επί του σφαιριδίου» και «εκτός του σφαιριδίου»	456
			16.5	Παράλληλη σύνθεση	457

16.5.1	Εκχύλιση στερεάς φάσης	459	17.11.3	Αυτόματος προσδιορισμός των φαρμακοφόρων	496
16.5.2	Η χρήση των ρητινών στην οργανική σύνθεση υγρής φάσης (SPOS)	460	17.12	Διαδικασίες μοριακής πρόσδεσης	498
16.5.3	Αντιδραστήρια συνδεδεμένα σε στερεά υλικά στήριξης: Πρόσληψη και απελευθέρωση	460	17.12.1	Χειροκίνητη πρόσδεση	498
16.5.4	Τεχνολογία μικροκυμάτων	462	17.12.2	Αυτόματη πρόσδεση	498
16.5.5	Η μικρορευστονική στην παράλληλη σύνθεση	463	17.12.3	Καθορισμός της μοριακής επιφάνειας μιας θέσης πρόσδεσης	499
16.6	Συνδυαστική σύνθεση	464	17.12.4	Άκαμπτη πρόσδεση με συμπληρω- ματικότητα σχήματος	500
16.6.1	Η μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού στη συνδυαστική σύνθεση	465	17.12.5	Χρήση πλεγμάτων σε προγράμματα πρόσδεσης	503
16.6.2	Προσδιορισμός δομής των δραστικών ενώσεων	466	17.12.6	Άκαμπτη πρόσδεση μέσω συνταιρια- σμού των ομάδων που σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου	503
16.6.2.1	Επισήμανση	466	17.12.7	Άκαμπτη πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: Πρόγραμμα FLOG	504
16.6.2.2	Φωτολιθογραφία	468	17.12.8	Πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: Προγράμματα αγκύρωσης/βάσης και ανάπτυξης	504
16.6.3	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση	468	17.12.8.1	Directed Dock και Dock 4.0	505
Πλαίσιο 16.1	Παραδείγματα δομικών υποβάθρων	455	17.12.8.2	FlexX	505
Πλαίσιο 16.2	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση διμερών βανκομυκίνης	470	17.12.8.3	Το πρόγραμμα Hammerhead	507
17 Υπολογιστική φαρμακευτική χημεία		475	17.12.9	Πρόσδεση εύκαμπτων προσδετών: Προσομοιωμένη ανόπτηση και γενετικοί αλγόριθμοι	509
17.1	Μοριακή και κβαντική μηχανική	475	17.13	Αυτοματοποιημένη διαλογή βάσεων δεδομέ- νων για ενώσεις οδηγούς στον σχεδιασμό φαρμάκων	510
17.1.1	Μοριακή μηχανική	475	17.14	Χαρτογράφηση πρωτεϊνών	510
17.1.2	Κβαντική μηχανική	476	17.14.1	Σχεδιάζοντας ένα μοντέλο πρωτεΐνης: Μοντελοποίηση ομολογίας	511
17.1.3	Επιλογή της μεθόδου	476	17.14.2	Κατασκευή μιας θέσης πρόσδεσης: Υποθετικοί ψευδοϋποδοχείς	513
17.2	Σχεδίαση χημικών δομών	477	17.15	<i>De novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	515
17.3	Τριδιάστατες (3D) δομές	477	17.15.1	Γενικές αρχές <i>de novo</i> σχεδιασμού φαρμάκων	515
17.4	Ελαχιστοποίηση ενέργειας	478	17.15.2	Αυτοματοποιημένος <i>de novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	516
17.5	Τριδιάστατη (3D) απεικόνιση μορίων	479	17.15.2.1	LUDI	516
17.6	Μοριακές διαστάσεις	479	17.15.2.2	SPROUT	519
17.7	Μοριακές ιδιότητες	480	17.15.2.3	LEGEND	523
17.7.1	Μερικά φορτία	480	17.15.2.4	GROW, ALLEGROW και SYNOPSIS	524
17.7.2	Μοριακά ηλεκτροστατικά δυναμικά	481	17.16	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών ενώσεων	525
17.7.3	Μοριακά τροχιακά	482	17.17	Διαχείριση βάσεων δεδομένων	526
17.7.4	Φασματοσκοπικές μεταπτώσεις	483	Πλαίσιο 17.1	Ελαχιστοποίηση ενέργειας διαμόρφωσης της απομορφίνης	478
17.7.5	Χρήση πλεγμάτων στον υπολογισμό μοριακών ιδιοτήτων	484	Πλαίσιο 17.2	Μελέτη HOMO και LUMO τροχιακών	483
17.8	Διαμορφωτική ανάλυση	485	Πλαίσιο 17.3	Εύρεση των διαμορφώσεων των κυκλικών δομών με μοριακή δυναμική	487
17.8.1	Τοπικό και ολικό ενεργειακό ελάχιστο	485	Πλαίσιο 17.4	Προσδιορισμός μιας ενεργής διαμόρφωσης	495
17.8.2	Μοριακή δυναμική	486	Πλαίσιο 17.5	Καθορισμός ενός χάρτη υποδοχέα	514
17.8.3	Σταδιακή περιστροφή δεσμού	487	Πλαίσιο 17.6	Σχεδιασμός ενός μη στεροειδούς γλυκοκορτικοειδούς αγωνιστή	525
17.8.4	Μέθοδοι Monte Carlo και Metropolis	488			
17.8.5	Γενετικοί και εξελικτικοί αλγόριθμοι	490			
17.9	Σύγκριση δομών και υπερθέσεις	491			
17.10	Προσδιορισμός της ενεργής διαμόρφωσης	493			
17.10.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	493			
17.10.2	Σύγκριση άκαμπτων και μη άκαμπτων προσδετών	494			
17.11	Ταυτοποίηση της τριδιάστατης (3D) φαρμακοφόρου	496			
17.11.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	496			
17.11.2	Δομική σύγκριση των δραστικών ενώσεων	496			

18 Ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης	529	19.2 Το βακτηριακό κύτταρο	569
18.1 Γραφικές παραστάσεις και εξισώσεις	530	19.3 Μηχανισμοί της αντιβακτηριακής δράσης	570
18.2 Φυσικοχημικές ιδιότητες	531	19.4 Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν ενάντια στον κυτταρικό μεταβολισμό (αντιμεταβολίτες)	571
18.2.1 Λιποφιλία	531	19.4.1 Σουλφοναμίδια	571
18.2.1.1 Συντελεστής μερισμού P	531	19.4.1.1 Η ιστορία των σουλφοναμιδίων	571
18.2.1.2 Η σταθερά υδροφοβίας ενός υποκαταστάτη (π)	534	19.4.1.2 Σχέσεις δομής-δράσης	571
18.2.1.3 Συντελεστής μερισμού P έναντι της σταθεράς π	535	19.4.1.3 Σουλφανιλαμιδικά ανάλογα	572
18.2.2 Ηλεκτρονιακές επιδράσεις	535	19.4.1.4 Εφαρμογές των σουλφοναμιδίων	572
18.2.3 Στερεοχημικοί παράγοντες	538	19.4.1.5 Μηχανισμός δράσης	572
18.2.3.1 Στερεοχημική σταθερά του Taft (E_s)	539	19.4.2 Παραδείγματα άλλων αντιμεταβολιτών	575
18.2.3.2 Μοριακή διαθλασιμότητα	539	19.4.2.1 Τριμεθοπρίμη	576
18.2.3.3 Στερικές παράμετροι Verloop	539	19.4.2.2 Σουλφόνες	576
18.2.4 Άλλες φυσικοχημικές παράμετροι	540	19.5 Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος	577
18.3 Εξίσωση Hansch	540	19.5.1 Πενικιλίνες	577
18.4 Διάγραμμα Craig	542	19.5.1.1 Η ιστορία των πενικιλινών	577
18.5 Διάγραμμα Topliss	543	19.5.1.2 Δομή της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλοπενικιλίνης	578
18.6 Βιοίσοστερή	546	19.5.1.3 Ιδιότητες της βενζυλοπενικιλίνης	579
18.7 Η ανάλυση Free-Wilson	546	19.5.1.4 Μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης	579
18.8 Σχεδιάζοντας μια μελέτη QSAR	547	19.5.1.5 Ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη	582
18.9 Μελέτη περίπτωσης: Αντιαλλεργική δράση σε μια σειρά πυρανεναμινών	547	19.5.1.6 Μέθοδοι σύνθεσης πενικιλινικών αναλόγων	585
18.10 3D QSAR	551	19.5.1.7 Σχέσεις δομής-δράσης της πενικιλίνης	586
18.10.1 Ορισμός στερεοχημικών και ηλεκτροστατικών πεδίων	551	19.5.1.8 Πενικιλινικά ανάλογα	587
18.10.2 Συσχέτιση του σχήματος και της ηλεκτρονιακής κατανομής με τη βιολογική δράση	552	19.5.1.9 Συνέργεια της πενικιλίνης με άλλα φάρμακα	593
18.10.3 Πλεονεκτήματα της ανάλυσης CoMFA έναντι της παραδοσιακής μεθόδου QSAR	554	19.5.2 Κεφαλοσπορίνες	594
18.10.4 Πιθανά προβλήματα της ανάλυσης CoMFA	554	19.5.2.1 Κεφαλοσπορίνη C	594
18.10.5 Άλλες μέθοδοι 3D QSAR	555	19.5.2.2 Σύνθεση αναλόγων κεφαλοσπορίνης με παραλλαγές στη θέση 7	595
18.10.6 Μελέτη περίπτωσης: Αναστολείς του πολυμερισμού της τουμπουλίνης	556	19.5.2.3 Κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς	596
Πλαίσιο 18.1 Τροποποίηση του $\log P$ για την εξάλειψη των παρενεργειών που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα	534	19.5.2.4 Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς	598
Πλαίσιο 18.2 Εντομοκτόνος δράση των διαιθυλοφαινύλο φωσφορικών εστέρων	538	19.5.2.5 Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς	598
Πλαίσιο 18.3 Η εξίσωση Hansch για μια σειρά ανθελονοσιακών ενώσεων	541	19.5.2.6 Κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς	599
Μελέτη περίπτωσης 6: Σχεδιασμός αναστολέα της θυμιδυλικής συνθάσης	560	19.5.2.7 Κεφαλοσπορίνες πέμπτης γενιάς	599
ΜΕΡΟΣ Ε Επιλεγμένα θέματα φαρμακευτικής χημείας		19.5.2.8 Ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες	602
19 Αντιβακτηριακά φάρμακα	567	19.5.3 Άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης (β-λακταμικά αντιβιοτικά)	603
19.1 Η ιστορία των αντιβακτηριακών φαρμάκων	567	19.5.3.1 Καρβαπενέμες	603

19.5.3.2	Μονομπακτάμες	604	Πλαίσιο 19.3	Κλινικές εφαρμογές της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλοπενικιλίνης	579
19.5.4	Αναστολείς της β-λακταμάσης	605	Πλαίσιο 19.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	582
19.5.4.1	Κλαβουλανικό οξύ	605	Πλαίσιο 19.5	Ισοξαζολικές πενικιλίνες	589
19.5.4.2	Παράγωγα σουλφόνης του πενικιλανικού οξέος	606	Πλαίσιο 19.6	Κλινικές εφαρμογές των ανθεκτικών στη β-λακταμάση πενικιλινών	590
19.5.4.3	Ολιβανικά οξέα	606	Πλαίσιο 19.7	Προφάρμακα αμπικιλίνης	591
19.5.4.4	Αναστολείς της β-λακταμάσης που δεν διαθέτουν δακτύλιο β-λακτάμης	607	Πλαίσιο 19.8	Κλινικές εφαρμογές των πενικιλινών ευρέος φάσματος	593
19.5.5	Άλλα φάρμακα που δρουν στη βιοσύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος	608	Πλαίσιο 19.9	Σύνθεση των 3-μέθυλο κεφαλοσπορινών	597
19.5.5.1	D-κυκλοσερίνη και βακιτρακίνη	609	Πλαίσιο 19.10	Κλινικές εφαρμογές των κεφαλοσπορινών	601
19.5.5.2	Τα γλυκοπεπτίδια: Βανκομυκίνη και ανάλογα βανκομυκίνης	610	Πλαίσιο 19.11	Κλινικές εφαρμογές διαφόρων αντιβιοτικών β-λακτάμης	604
19.6	Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν στη δομή της πλασματικής μεμβράνης	615	Πλαίσιο 19.12	Κλινικές εφαρμογές της κυκλοσερίνης, της βακιτρακίνης και της βανκομυκίνης	614
19.6.1	Βαλινομυκίνη και γραμισιδίνη Α	615	Πλαίσιο 19.13	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στην πλασματική μεμβράνη	616
19.6.2	Πολυμυξίνη Β	615	Πλαίσιο 19.14	Κλινικές εφαρμογές των αμινογλυκοσιδών	619
19.6.3	Νανοσωλήνες δολοφόνοι	615	Πλαίσιο 19.15	Σύνθεση της πλαζομικίνης	620
19.6.4	Κυκλικά λιποπεπτίδια	615	Πλαίσιο 19.16	Σύνθεση της μινοκυκλίνης και της αμαδακυκλίνης	625
19.7	Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναχαιτίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση: Μετάφραση	617	Πλαίσιο 19.17	Σύνθεση της εραβακυκλίνης	626
19.7.1	Αμινογλυκοσίδες	617	Πλαίσιο 19.18	Κλινικές εφαρμογές των τετρακυκλινών και της χλωραμφενικόλης	627
19.7.2	Τετρακυκλίνες	622	Πλαίσιο 19.19	Κλινικές εφαρμογές των μακρολιδίων, των λινκοζαμινών, των στρεπτογραμινών, των οξαζολιδινονών και των πλευρομουτιλινών	634
19.7.3	Χλωραμφενικόλη	628	Πλαίσιο 19.20	Σύνθεση της σιπροφλοξασίνης	636
19.7.4	Μακρολίδια	629	Πλαίσιο 19.21	Κλινικές εφαρμογές των κινολονών και των φθοροκινολονών	638
19.7.5	Λινκοζαμίδες	631	Πλαίσιο 19.22	Νιτροϊμιδαζόλια για τη θεραπεία της ασθένειας του ύπνου	639
19.7.6	Στρεπτογραμίνες	631	Πλαίσιο 19.23	Κλινικές εφαρμογές των ριφαμυκινών και διαφόρων άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων	642
19.7.7	Οξαζολιδινόνες	631	Πλαίσιο 19.24	Οργανοαρσενικές ενώσεις ως αντιπαρασιτικά φάρμακα	649
19.7.8	Πλευρομουτιλίνες	632			
19.8	Φάρμακα που δρουν στη μεταγραφή και την αντιγραφή των νουκλεϊκών οξέων	635			
19.8.1	Κινολόνες και φθοροκινολόνες	635			
19.8.2	Σπειροπυριμιδινοτριόνες	637			
19.8.3	Αμινοακρίδινες	637			
19.8.4	Ριφαμυκίνες	638			
19.8.5	Νιτροϊμιδαζόλια και νιτροφουραντοϊνη	639			
19.8.6	Αναστολείς της βακτηριακής RNA πολυμεράσης	640			
19.9	Διάφορα άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα	641			
19.10	Αντισώματα	643			
19.11	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα	644			
19.11.1	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω μετάλλαξης	645			
19.11.2	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω γενετικής μεταφοράς	645			
19.11.3	Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακευτική ανθεκτικότητα	645			
19.11.4	Τα επόμενα βήματα	646			
Πλαίσιο 19.1	Σουλφοναμιδικά ανάλογα με μειωμένη τοξικότητα	573			
Πλαίσιο 19.2	Θεραπεία εντερικών λοιμώξεων	574			
			20 Αντιικά φάρμακα		653
			20.1	Ιοί και ιογενείς ασθένειες	653
			20.2	Δομή των ιών	654
			20.3	Κύκλος ζωής των ιών	655
			20.4	Εμβολιασμός	656
			20.5	Αντιικά φάρμακα: Γενικές αρχές	657
			20.6	Αντιικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια στους DNA ιούς	658
			20.6.1	Αναστολείς της ιικής DNA πολυμεράσης	658

20.6.2	Αναστολείς του συμπλόκου της DNA τερμινάσης	661	20.8.2	Διαταράκτες διαύλων ιόντων: Αδαμαντάνια	702
20.6.3	Αναστολείς κινάσης	663	20.8.3	Αναστολείς της νευραμινιδάσης	702
20.6.4	Αναστολείς πολυμερισμού της τουμπουλίνης	663	20.8.3.1	Δομή και μηχανισμός της νευραμινιδάσης	702
20.6.5	Αντικωδικοποιητική (αντισυμπληρωματική) θεραπεία	663	20.8.3.2	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: Ανάπτυξη της ζαναμιβίρης (<i>RelenzaTM</i>)	705
20.6.6	Αντιικά φάρμακα που δρουν ενάντια στην ηπατίτιδα Β	663	20.8.3.3	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: 6-καρβοξαμίδια	706
20.7	Αντιικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	665	20.8.3.4	Καρβοκυκλικά ανάλογα: Ανάπτυξη της οσελταμιβίρης (<i>TamifluTM</i>)	708
20.7.1	Δομή και κύκλος ζωής του HIV	665	20.8.3.5	Άλλα συστήματα δακτυλίων	709
20.7.2	Αντιική θεραπεία ενάντια στον HIV	667	20.8.3.6	Μελέτες ανθεκτικότητας	710
20.7.3	Αναστολείς της ιικής αντίστροφης μεταγραφάσης	668	20.8.4	Αναστολείς των «καλυμμα»-εξαρτώμενων ενδονουκλεασών	711
20.7.3.1	Νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	668	20.9	Αντιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: Ιός του κοινού κρουολογήματος	714
20.7.3.2	Μη νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	669	20.10	Αντιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: Ηπατίτιδα C	716
20.7.4	Αναστολείς πρωτεάσης	674	20.10.1	Αναστολείς της πρωτεάσης NS3-4A του HCV	716
20.7.4.1	Το ένζυμο πρωτεάση του HIV	674	20.10.1.1	Εισαγωγή	716
20.7.4.2	Σχεδιασμός αναστολέων της πρωτεάσης του HIV	677	20.10.1.2	Σχεδιασμός της μποσεπρεβίρης και της τελαπρεβίρης	717
20.7.4.3	Σακουιναβίρη	678	20.10.1.3	Αναστολείς πρωτεάσης δεύτερης γενιάς	718
20.7.4.4	Ριτοναβίρη και λοπιναβίρη	680	20.10.2	Αναστολείς της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης NS5B του HCV	720
20.7.4.5	Ινδιναβίρη	683	20.10.3	Αναστολείς της πρωτεΐνης NS5A του HCV	721
20.7.4.6	Νελφιναβίρη	685	20.10.3.1	Συμμετρικοί αναστολείς	721
20.7.4.7	Παλιναβίρη	686	20.10.3.2	Μη συμμετρικοί αναστολείς	724
20.7.4.8	Αμπρεναβίρη και δαρουναβίρη	686	20.10.4	Άλλοι στόχοι	726
20.7.4.9	Αταζαναβίρη	687	20.11	Αντιικοί παράγοντες ευρέος φάσματος	733
20.7.4.10	Τιπραναβίρη	687	20.11.1	Παράγοντες που δρουν κατά της συνθετάσης της τριφωσφορικής κυτιδίνης	733
20.7.4.11	Εναλλακτικές στρατηγικές σχεδιασμού αντιικών φαρμάκων που στοχεύουν το ένζυμο πρωτεάση του HIV	688	20.11.2	Παράγοντες που δρουν κατά της υδρόλάσης της S-αδενοσυλοομοκυστεΐνης	733
20.7.5	Αναστολείς ιντεγκράσης	688	20.11.3	Ριμπαβιρίνη	733
20.7.6	Αναστολείς κυτταρικής εισόδου	693	20.11.4	Ιντερφερόνες	733
20.7.6.1	Αναστολείς σύντηξης που στοχεύουν την ιική γλυκοπρωτεΐνη gp41	693	20.11.5	Αντισώματα και ριβοζύμες	734
20.7.6.2	Αναστολείς της ιικής γλυκοπρωτεΐνης gp120	695	20.11.5.1	Αντισώματα	734
20.7.6.3	Αναστολείς της πρωτεΐνης CD4 του κυττάρου ξενιστή	697	20.11.5.2	Ριβοζύμες	735
20.7.6.4	Αναστολείς του υποδοχέα χημειοκίνης CCR5 του κυττάρου ξενιστή	698	20.12	Βιοτρομοκρατία και ευλογία	735
20.8	Αντιικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: Ιός της γρίπης	699	Πλαίσιο 20.1	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της ιικής DNA πολυμεράσης ή του συμπλόκου DNA τερμινάσης	662
20.8.1	Δομή και κύκλος ζωής του ιού της γρίπης	699	Πλαίσιο 20.2	Κλινικές εφαρμογές αντιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά του HIV	668
			Πλαίσιο 20.3	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης	673

Πλαίσιο 20.4	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων πρωτεάσης	675	21.2.3.2	Σισπλατίνη και ανάλογά της: Παράγοντες επιμετάλλωσης	758
Πλαίσιο 20.5	Χρήση ενός χειρόμορφου κέντρου για τον έλεγχο της απόλυτης διαμόρφωσης ενός δεύτερου χειρόμορφου κέντρου	691	21.2.3.3	Ανάλογα του CC 1065	758
Πλαίσιο 20.6	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων ιντεγκράσης	694	21.2.3.4	Εκτεΐνασκιδίνες	760
Πλαίσιο 20.7	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κυτταρικής εισόδου	698	21.2.3.5	Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες	761
Πλαίσιο 20.8	Κλινικές εφαρμογές των αντιικικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C	726	21.2.4	Αλυσοκόπτες	761
Πλαίσιο 20.9	Η πανδημία COVID-19	728	21.3	Φάρμακα που δρουν σε ένζυμα: Αντιμεταβολίτες	762
Πλαίσιο 20.10	Η πρωτεάση 3C-like του SARS-CoV-2 ως στόχος για νέους αντιϊκούς παράγοντες	731	21.3.1	Αναστολείς της διυδροφυλλικής αναγωγής	762
21 Αντικαρκινικά φάρμακα		739	21.3.2	Αναστολείς της θυμιδυλικής συνθάσης	763
21.1	Καρκίνος: Εισαγωγή	739	21.3.3	Αναστολείς της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής	765
21.1.1	Ορισμοί	739	21.3.4	Αναστολείς της απαμινάσης της αδενοσίνης	766
21.1.2	Αιτίες καρκίνου	739	21.3.5	Αναστολείς της απαμινάσης της κυτιδίνης	766
21.1.3	Γενετικά λάθη που οδηγούν σε καρκίνο: Πρωτο-ογκογονίδια και ογκογονίδια	740	21.3.6	Αναστολείς των DNA πολυμερασών	767
21.1.3.1	Ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων	740	21.3.7	Ανταγωνιστές πουρίνης	767
21.1.3.2	Απενεργοποίηση των γονιδίων καταστολής όγκου (αντι-ογκογονίδια)	740	21.3.8	Αναστολείς της DNA μεθυλο-τρανσφεράσης	767
21.1.3.3	Οι συνέπειες των γενετικών ατελειών	740	21.4	Θεραπείες με βάση τις ορμόνες	771
21.1.4	Μη φυσιολογικά σηματοδοτικά μονοπάτια	741	21.4.1	Γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, προγεστίνες και ανδρογόνα	771
21.1.5	Απευαισθητοποίηση στα ανασταλτικά για την ανάπτυξη σήματα	741	21.4.2	Αγωνιστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης	772
21.1.6	Ανωμαλίες στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου	742	21.4.3	Αντιοιστρογόνα	773
21.1.7	Απόπτωση και πρωτεΐνη p53	744	21.4.4	Αντιανδρογόνα	773
21.1.8	Τελομερή	745	21.4.5	Αναστολείς της αρωματάσης	775
21.1.9	Αγγειογένεση	746	21.4.6	Μιτοτάνη	776
21.1.10	Εισβολή σε ιστούς και μετάσταση	748	21.4.7	Αγωνιστές του υποδοχέα της σωματοστατίνης	778
21.1.11	Θεραπεία του καρκίνου	748	21.5	Φάρμακα που δρουν σε δομικές πρωτεΐνες	779
21.1.12	Ανθεκτικότητα	750	21.5.1	Φάρμακα που αναστέλλουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης	779
21.2	Φάρμακα που δρουν απευθείας στα νουκλεϊκά οξέα	752	21.5.2	Φάρμακα που αναστέλλουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	782
21.2.1	Παράγοντες παρεμβολής	752	21.6	Αναστολείς των σηματοδοτικών μονοπατιών	783
21.2.2	Μη παρεμβαλλόμενοι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	754	21.6.1	Αναστολή της φαρνεζυλοτρανσφεράσης και της πρωτεΐνης Ras	784
21.2.2.1	Ποδοφυλλοτοξίνες	754	21.6.1.1	Αναστολή της φαρνεζυλοτρανσφεράσης	784
21.2.2.2	Καμποθεσίνες	754	21.6.1.2	Αναστολή της KRAS	786
21.2.3	Αλκυλιωτικοί παράγοντες και παράγοντες επιμετάλλωσης	755	21.6.2	Αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών	787
21.2.3.1	Μουστάρδες αζώτου	755	21.6.3	Ανταγωνιστές υποδοχέα του σηματοδοτικού μονοπατιού hedgehog	788
			21.7	Διάφοροι αναστολείς ενζύμων	791
			21.7.1	Αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας	791
			21.7.2	Αναστολείς πρωτεασώματος	793
			21.7.3	Αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστώνων	796

21.7.4	Αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης)	798	22.1.3	Εκλεκτικότητα και ανθεκτικότητα	828
21.7.5	Αναστολείς της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης	804	22.2	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)	829
21.7.6	Αναστολείς του ενισχυτή του ομολόγου 2 του Zeste	809	22.3	Αναστολείς για τις τυροσινικές κινάσες Abelson, c-KIT, PDGFR και SRC	835
21.7.7	Άλλοι ενζυμικοί στόχοι	810	22.4	Αναστολείς των κινασών c-KIT και PDGFR	839
21.8	Παράγοντες που επηρεάζουν αντι-αποπτωτικές και προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες	811	22.5	Αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs)	841
21.9	Φάρμακα που επηρεάζουν τις πυρηνικές πρωτεΐνες μεταφορείς	814	22.6	Αναστολείς κινασών του μονοπατιού μεταγωγής σήματος MAPK	844
21.10	Διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα	815	22.6.1	Αναστολείς BRAF	844
21.10.1	Συνθετικά φάρμακα	815	22.6.2	Αναστολείς MEK	846
21.10.2	Φυσικά προϊόντα	816	22.7	Αναστολείς κινασών του μονοπατιού PI3K-PIP ₃	849
21.10.3	Ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων μεταγραφικού παράγοντα-συνενεργοποιητή	818	22.7.1	Εισαγωγή	849
21.10.4	PROTAC	819	22.7.2	Αναστολείς της κινάσης του 3-φωσφοϊνοσιτιδίου	849
21.11	Φωτοδυναμική θεραπεία	820	22.7.3	Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton	852
21.12	Ραδιονουκλιδική θεραπεία	821	22.8	Αναστολείς της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	857
21.13	Ο ρόλος των βιολογικών φαρμάκων στη θεραπεία του καρκίνου	822	22.9	Αναστολείς των κινασών RET και KIF5B-RET	862
Πλαίσιο 21.1	Κλινικές εφαρμογές των παραγόντων παρεμβολής	753	22.10	Αναστολείς της κινάσης Janus	864
Πλαίσιο 21.2	Κλινικές εφαρμογές των μη παρεμβαλλόμενων παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	755	22.11	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR)	865
Πλαίσιο 21.3	Κλινικές εφαρμογές των αλκυλιωτικών παραγόντων και των παραγόντων επιμετάλλωσης	759	22.12	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR)	866
Πλαίσιο 21.4	Κλινικές εφαρμογές των αντιμεταβολιτών	769	22.13	Αναστολείς κινάσης του νευροτροφικού τροπομοσινικού υποδοχέα τυροσινικής κινάσης (NTRK ή TRK) και ROS1	869
Πλαίσιο 21.5	Κλινικές εφαρμογές των ορμονοθεραπειών	777	22.14	Αναστολείς κινάσης της FMS-ομοιάζουσας τυροσινικής κινάσης 3 (FLT3)	871
Πλαίσιο 21.6	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στις δομικές πρωτεΐνες	781	22.15	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών 1 (CSF-1R)	873
Πλαίσιο 21.7	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων του σηματοδοτικού μονοπατιού hedgehog	790	22.16	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR ή c-MET)	875
Πλαίσιο 21.8	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων PARP-1	806	22.17	Αναστολείς τυροσινικών κινασών πολλαπλών υποδοχέων	878
Πλαίσιο 21.9	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης (IDH)	808	22.18	Αναστολή κινάσης μέσω προσδετικών αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	880
Πλαίσιο 21.10	Κλινικές εφαρμογές της ταζεμετοστάτης	810	22.19	Αποικοδόμηση κινασών που προκαλείται από αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	881
Πλαίσιο 21.11	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της εξπορτίνης 1	815	22.20	Περίληψη	882
22 Αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών ως αντικαρκινικοί παράγοντες		825	Πλαίσιο 22.1	Γενική σύνθεση της γεφιτινίμης και των σχετικών αναλόγων	829
22.1	Εισαγωγή	825	Πλαίσιο 22.2	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινάσης του υποδοχέα EGF	833
22.1.1	Το ενεργό κέντρο των πρωτεϊνικών κινασών	825	Πλαίσιο 22.3	Γενική σύνθεση της ιματινίμης και αναλόγων της	836
22.1.2	Ταξινόμηση των αναστολέων πρωτεϊνικών κινασών	827	Πλαίσιο 22.4	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινασών που δρουν στις Bcr-Abl, c-KIT και PDGFR	840

Πλαίσιο 22.5	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κυκλινοεξαρτώμενων κινασών	842	23.3.7.1	Αντισώματα που στοχεύουν το CD52	895
Πλαίσιο 22.6	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινασών που επηρεάζουν το μονοπάτι μεταγωγής σήματος MAPK	848	23.3.7.2	Αντισώματα που στοχεύουν το CD20	895
Πλαίσιο 22.7	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινασών που στοχεύουν το μονοπάτι PI3K-PIP ₃	855	23.3.7.3	Αντισώματα που στοχεύουν το CD19	896
Πλαίσιο 22.8	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	861	23.3.8	Αντισώματα που στοχεύουν τις πρωτεΐνες CD στα πλασματοκύτταρα	898
Πλαίσιο 22.9	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινασών RET και KIF5B-RET	863	23.3.8.1	Αντισώματα που στοχεύουν την πρωτεΐνη SLAMF7 (CD319)	898
Πλαίσιο 22.10	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της κινάσης Janus	865	23.3.8.2	Αντισώματα που στοχεύουν το CD38	899
Πλαίσιο 22.11	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών	868	23.3.9	Αντισώματα που στοχεύουν τον υποδοχέα CCR4	900
Πλαίσιο 22.12	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινάσης του νευροτροφικού τροπομοσοινικού υποδοχέα τυροσινικής κινάσης (NTRK ή TRK) και ROS1	870	23.3.10	Μονοκλωνικά αντισώματα που δρουν σε σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού	901
Πλαίσιο 22.13	Κλινικές εφαρμογές διαφόρων αναστολέων κινασών	873	23.3.10.1	Εισαγωγή	901
Πλαίσιο 22.14	Σχεδιασμός της σοραφενίμπης	879	23.3.10.2	Αντισώματα που στοχεύουν τη CTLA-4	901
Πλαίσιο 22.15	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινάσης πολλαπλών στόχων και των αναστολέων των αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	880	23.3.10.3	Αντισώματα που στοχεύουν τον υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου (PD-1)	902
23 Αντισώματα και άλλες βιολογικές θεραπείες		885	23.3.10.4	Αντισώματα που στοχεύουν τον προσδέτη του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1)	903
23.1	Το ανοσοποιητικό σύστημα	885	23.4	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου	904
23.1.1	Εισαγωγή	885	23.4.1	Εισαγωγή	904
23.1.2	Φαγοκύτταρα	885	23.4.2	Σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου με στόχο τον HER2	907
23.1.3	B-κύτταρα, πλασματοκύτταρα και παραγωγή αντισωμάτων	886	23.4.3	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύουν το αντιγόνο της τροφοβλάστης στην κυτταρική επιφάνεια	908
23.1.4	T-κύτταρα λεμφοκύτταρα	886	23.4.4	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύουν τη νεκτίνη 4	909
23.1.5	Το σύστημα συμπληρώματος	886	23.4.5	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύουν τα B-κύτταρα	910
23.1.6	Αντισώματα	887	23.4.5.1	Αντισώματα που στοχεύουν το CD19	910
23.2	Παραγωγή αντισωμάτων	889	23.4.5.2	Αντισώματα που στοχεύουν το CD20	910
23.3	Μονοκλωνικά αντισώματα ως αντικαρκινικοί παράγοντες	891	23.4.5.3	Αντισώματα που στοχεύουν το CD22	911
23.3.1	Εισαγωγή	891	23.4.5.4	Αντισώματα που στοχεύουν το CD30	912
23.3.2	Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν την οικογένεια υποδοχέων HER	892	23.4.5.5	Αντισώματα που στοχεύουν το CD33	913
23.3.3	Αντισώματα που στοχεύουν τον VEGF και τον VEGFR	893	23.4.5.6	Αντισώματα που στοχεύουν το CD79	913
23.3.4	Αντισώματα που στοχεύουν τον προσδέτη RANK	893	23.4.5.7	Αντισώματα που στοχεύουν το CD142	914
23.3.5	Αντισώματα που στοχεύουν το γλυκολιπίδιο GD2	894	23.5	Κατευθυνόμενη από αντίσωμα ενζυμική θεραπεία με προφάρμακα	915
23.3.6	Αντισώματα που στοχεύουν τις ιντερλευκίνες	894	23.6	Κατευθυνόμενη από αντίσωμα αβζύμης θεραπεία με προφάρμακα (ADAPT)	917
23.3.7	Αντισώματα που στοχεύουν τις πρωτεΐνες CD σε B-κύτταρα	895			

23.7 Κατευθυνόμενη από γονίδιο ενζυμική θεραπεία με προφάρμακα	917	24.9.2.5 Άλλοι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	938
23.8 Άλλες μορφές αντικαρκινικής θεραπείας	918	24.10 Ανταγωνιστές των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων	939
23.8.1 Γονιδιακή θεραπεία	918	24.10.1 Εφαρμογές των νικοτινικών ανταγωνιστών	939
23.8.2 Αντικωδικοποιητική (αντισυμπληρω- ματική) θεραπεία	918	24.10.2 Νικοτινικοί ανταγωνιστές	941
23.9 Πρωτεϊνική θεραπεία	918	24.10.2.1 Κουράριο και τουβοκουραρίνη	941
23.10 Ιική θεραπεία	919	24.10.2.2 Δεκαμεθώνιο και σουξαμεθώνιο	942
Πλαίσιο 23.1 Παραδείγματα αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη	890	24.10.2.3 Στεροειδείς νευρομυϊκοί αποκλειστές	943
Πλαίσιο 23.2 Γεμουζουμάμπη οζογαμική: Ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου	913	24.10.2.4 Ατρακούριο και μιβακούριο	943
24 Χολινεργικά, αντιχολινεργικά και αντιχολινεστεράσες	923	24.10.2.5 Άλλοι νικοτινικοί ανταγωνιστές	945
24.1 Το περιφερικό νευρικό σύστημα	923	24.11 Δομές υποδοχέων	945
24.2 Κινητικά νεύρα του περιφερικού νευρικού συστήματος	924	24.12 Αντιχολινεστεράσες και ακετυλοχολινεστεράση	946
24.2.1 Το σωματικό κινητικό νευρικό σύστημα	924	24.12.1 Δράση των αντιχολινεστερασών	946
24.2.2 Το αυτόνομο κινητικό νευρικό σύστημα	924	24.12.2 Δομή του ενζύμου της ακετυλοχολινεστεράσης	946
24.2.3 Το εντερικό σύστημα	925	24.12.3 Το ενεργό κέντρο της ακετυλοχολινεστεράσης	947
24.2.4 Ελαττώματα στη διαβίβαση μηνυ- μάτων μέσω των κινητικών νεύρων	925	24.12.3.1 Σημαντικά αμινοξέα του ενεργού κέντρου	947
24.3 Το χολινεργικό σύστημα	926	24.12.3.2 Ο μηχανισμός της υδρόλυσης	947
24.3.1 Το χολινεργικό σηματοδοτικό σύστημα	926	24.13 Φάρμακα αντιχολινεστεράσης	950
24.3.2 Προσυναπτικά συστήματα ελέγχου	927	24.13.1 Καρβαμιδικά παράγωγα	950
24.3.3 Συνδιαβιβαστές	927	24.13.1.1 Φυσοστιγμίνη	950
24.4 Αγωνιστές στον χολινεργικό υποδοχέα	927	24.13.1.2 Ανάλογα της φυσοστιγμίνης	951
24.5 Ακετυλοχολίνη: Δομή, SAR και πρόσδεση σε υποδοχέα	929	24.13.2 Οργανοφωσφορικές ενώσεις	952
24.6 Η αστάθεια της ακετυλοχολίνης	931	24.13.2.1 Νευροτοξικοί παράγοντες	953
24.7 Σχεδιασμός αναλόγων της ακετυλοχολίνης	931	24.13.2.2 Φάρμακα	953
24.7.1 Στερεοχημική παρεμπόδιση	931	24.13.2.3 Εντομοκτόνα	954
24.7.2 Ηλεκτρονιακά φαινόμενα	932	24.14 Πραλιδοξίμη: Ένα αντίδοτο για οργανοφωσφορικά παράγωγα	954
24.7.3 Συνδυάζοντας στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές δράσεις	933	24.15 Οι αντιχολινεστεράσες ως «έξυπνα φάρμακα»	955
24.8 Κλινικές χρήσεις των χολινεργικών αγωνιστών	933	24.15.1 Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης	955
24.8.1 Μουσκαρινικοί αγωνιστές	933	24.15.2 Φαρμακομόρια διπλής δράσης που δρουν στο ένζυμο της ακετυλοχολινεστεράσης	956
24.8.2 Νικοτινικοί αγωνιστές	933	24.15.3 Φαρμακομόρια πολλαπλής στόχευσης που δρουν στην ακετυλοχολινεστεράση και στον M ₂ μουσκαρινικό υποδοχέα	958
24.9 Ανταγωνιστές των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων	934	Πλαίσιο 24.1 Κλινικές εφαρμογές των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	939
24.9.1 Δράσεις και χρήσεις των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	934	Πλαίσιο 24.2 Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές για τη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)	940
24.9.2 Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	935	Πλαίσιο 24.3 Τα βρύα «παίζουν έξυπνα»	957
24.9.2.1 Ατροπίνη και υοσκίνη	935		
24.9.2.2 Δομικά ανάλογα της ατροπίνης και της υοσκίνης	936		
24.9.2.3 Απλοποιημένα ανάλογα της ατροπίνης	936		
24.9.2.4 Μουσκαρινικά φαρμακο- μόρια κινουκλιδίνης	938		

25 Φάρμακα που δρουν στο αδρενεργικό νευρικό σύστημα	963		
25.1 Το αδρενεργικό νευρικό σύστημα	963		
25.1.1 Περιφερικό νευρικό σύστημα	963		
25.1.2 Κεντρικό νευρικό σύστημα	963		
25.2 Αδρενεργικοί υποδοχείς	964		
25.2.1 Τύποι αδρενεργικών υποδοχέων	964		
25.2.2 Κατανομή των υποδοχέων	964		
25.3 Ενδογενείς αγωνιστές για τους αδρενεργικούς υποδοχείς	965		
25.4 Βιοσύνθεση των κατεχολαμινών	966		
25.5 Μεταβολισμός των κατεχολαμινών	966		
25.6 Νευροδιαβίβαση	967		
25.6.1 Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης	967		
25.6.2 Συνδιαβιβαστές	968		
25.6.3 Προσυναπτικοί υποδοχείς και μηχανισμός ελέγχου	968		
25.7 Στόχοι φαρμάκων	968		
25.8 Η αδρενεργική θέση πρόσδεσης	969		
25.9 Σχέσεις δομής-δράσης (SAR)	970		
25.9.1 Σημαντικές ομάδες πρόσδεσης των κατεχολαμινών	970		
25.9.2 Εκλεκτικότητα για τους α- έναντι των β-αδρενοϋποδοχέων	971		
25.10 Αδρενεργικοί αγωνιστές	972		
25.10.1 Γενικοί αδρενεργικοί αγωνιστές	972		
25.10.2 α ₁ -, α ₂ -, β ₁ - και β ₃ -αγωνιστές	973		
25.10.3 β ₂ -αγωνιστές και θεραπεία του άσθματος	974		
25.11 Ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων	977		
25.11.1 Γενικοί α/β-αποκλειστές	977		
25.11.2 α-αποκλειστές	977		
25.11.3 β-αποκλειστές ως καρδιαγγειακά φάρμακα	978		
25.11.3.1 β-αποκλειστές πρώτης γενιάς	978		
25.11.3.2 Σχέσεις δομής-δράσης των αρυλοξυπροπανολαμινών	980		
25.11.3.3 Εκλεκτικοί β ₁ -αποκλειστές (δεύτερης γενιάς β-αποκλειστές)	981		
25.11.3.4 β-αποκλειστές βραχείας δράσης	981		
25.12 Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αδρενεργική διαβίβαση σήματος	984		
25.12.1 Φάρμακα που επηρεάζουν τη βιοσύνθεση των αδρενεργικών	984		
25.12.2 Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης σε αποθηκευτικά κυστίδια	984		
25.12.3 Απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα αποθηκευτικά κυστίδια	985		
25.12.4 Αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης στους προσυναπτικούς νευρώνες	985		
		25.12.5 Αναστολή των μεταβολικών ενζύμων	987
		Πλαίσιο 25.1 Κλινικές εφαρμογές των αδρενεργικών παραγόντων	965
		Πλαίσιο 25.2 Σύνθεση της σαλβουταμόλης	975
		Πλαίσιο 25.3 Σύνθεση των αρυλοξυπροπανολαμινών	980
		Πλαίσιο 25.4 Κλινικές εφαρμογές των β-αποκλειστών	982
		26 Τα οπιοειδή αναλγητικά	991
		26.1 Η ιστορία του οπίου	991
		26.2 Κύριο ενεργό συστατικό: Η μορφίνη	991
		26.2.1 Απομόνωση της μορφίνης	991
		26.2.2 Δομή και ιδιότητες	992
		26.3 Σχέση δομής-δράσης	993
		26.4 Ο μοριακός στόχος της μορφίνης: Οι υποδοχείς οπιοειδών	995
		26.5 Μορφίνη: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	996
		26.6 Ανάλογα μορφίνης	998
		26.6.1 Διαφοροποίηση (τροποποίηση) υποκαταστατών	998
		26.6.2 Επέκταση δομής φαρμάκου	998
		26.6.3 Απλοποίηση ή ανατομή φαρμάκου	1000
		26.6.3.1 Αφαίρεση του δακτυλίου E	1001
		26.6.3.2 Αφαίρεση του δακτυλίου D	1001
		26.6.3.3 Αφαίρεση των δακτυλίων C και D	1001
		26.6.3.4 Αφαίρεση των δακτυλίων B, C και D	1002
		26.6.3.5 Αφαίρεση των δακτυλίων B, C, D και E	1004
		26.6.4 Εισαγωγή ακαμψίας	1005
		26.7 Αγωνιστές και ανταγωνιστές	1009
		26.8 Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια και οπιοειδή	1010
		26.8.1 Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια	1010
		26.8.2 Ανάλογα των εγκεφαλινών και δ-εκλεκτικά οπιοειδή	1012
		26.8.3 Θεωρίες πρόσδεσης για τις εγκεφαλίνες	1013
		26.8.4 Αναστολείς πεπτιδασών	1014
		26.8.5 Ενδογενής μορφίνη	1015
		26.9 Το μέλλον	1015
		26.9.1 Η προσέγγιση μηνύματος-διεύθυνσης	1015
		26.9.2 Διμερή υποδοχέα	1016
		26.9.3 Εκλεκτικοί αγωνιστές έναντι οπιοειδών πολλαπλών στόχων	1017
		26.9.4 Οπιοειδή που δρουν στο περιφερικό νευρικό σύστημα	1017
		26.9.5 Μεροληπτικοί αγωνιστές	1017
		26.10 Μελέτη περίπτωσης: Σχεδιασμός της ναλφουραφίνης	1018
		Πλαίσιο 26.1 Κλινικές εφαρμογές της μορφίνης	992

Πλαίσιο 26.2	Σύνθεση <i>N</i> -αλκυλιωμένων αναλόγων μορφίνης	999	27.3.5	Σχεδιασμός της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης	1050
Πλαίσιο 26.3	Τα οπιοειδή ως φάρμακα κατά της διάρροιας	1005	27.3.6	Άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων	1052
Πλαίσιο 26.4	Σύνθεση των ορβινολών	1007	27.4	Το ελικοβακτήριο του πυλωρού και η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων	1054
Πλαίσιο 26.5	Σύγκριση των οπιοειδών και των επιδράσεων τους στους υποδοχείς οπιοειδών	1011	27.4.1	Ανακάλυψη του ελικοβακτηρίου του πυλωρού	1054
Πλαίσιο 26.6	Σχεδιασμός της ναλτρινδόλης	1013	27.4.2	Θεραπεία	1055
27 Φάρμακα κατά του έλκους		1023	27.5	Παραδοσιακά και φυτικά φάρμακα	1055
27.1	Πεπτικά έλκη	1023	Πλαίσιο 27.1	Σύνθεση της σιμετιδίνης	1038
27.1.1	Ορισμός	1023	Πλαίσιο 27.2	Σύνθεση της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης	1053
27.1.2	Αιτίες	1023	28 Φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος		1059
27.1.3	Θεραπεία	1023	28.1	Εισαγωγή	1059
27.1.4	Έκκριση γαστρικού οξέος	1024	28.2	Το καρδιαγγειακό σύστημα	1059
27.2	H ₂ ανταγωνιστές	1025	28.3	Αντιυπερτασικά που επηρεάζουν την ενεργότητα του συστήματος RAAS	1061
27.2.1	Ισταμίνη και ισταμινικοί υποδοχείς	1026	28.3.1	Εισαγωγή	1061
27.2.2	Αναζήτηση ένωσης οδηγού	1027	28.3.2	Αναστολείς ρενίνης	1062
27.2.2.1	Ισταμίνη	1027	28.3.3	Αναστολείς του ACE	1063
27.2.2.2	N ^α -γουανυλοϊσταμίνη	1027	28.3.4	Ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης	1064
27.2.3	Ανάπτυξη της ένωσης οδηγού: Μια θεωρία χηλίωσης	1030	28.3.5	Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών	1067
27.2.4	Από τους μερικούς αγωνιστές στους ανταγωνιστές: Η ανάπτυξη της βουριμαμίδης	1031	28.3.6	Παράγοντες διπλής δράσης	1067
27.2.5	Ανάπτυξη του μετιαμιδίου	1033	28.4	Ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης ως αντιυπερτασικοί παράγοντες	1068
27.2.6	Ανάπτυξη της σιμετιδίνης	1036	28.4.1	Ενδοθηλίνες και υποδοχείς ενδοθηλινών	1068
27.2.7	Σιμετιδίνη	1037	28.4.2	Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης	1068
27.2.7.1	Βιολογική δράση	1037	28.4.3	Παράγοντες διπλής δράσης	1069
27.2.7.2	Δομή και δραστηριότητα	1037	28.5	Αγγειοδιασταλτικά	1070
27.2.7.3	Μεταβολισμός	1038	28.5.1	Ρυθμιστές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης	1070
27.2.8	Περαιτέρω μελέτες αναλόγων σιμετιδίνης	1039	28.5.2	Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	1072
27.2.8.1	Διαμορφωτικά ισομερή	1039	28.5.3	Αναστολείς νεπριλυσίνης	1073
27.2.8.2	Αποδιαλύτωση	1040	28.5.4	Αγωνιστές προστακυκλίνης	1074
27.2.8.3	Ανάπτυξη της ομάδας πρόσδεσης νιτροκετενοαμινάλης	1040	28.5.5	Διάφορα αγγειοδιασταλτικά	1074
27.2.9	Άλλοι H ₂ ανταγωνιστές	1043	28.6	Αποκλειστές εισόδου ασβεστίου	1075
27.2.9.1	Ρανιτιδίνη	1043	28.6.1	Εισαγωγή	1075
27.2.9.2	Φαμοτιδίνη και νιζατιδίνη	1044	28.6.2	Διυδροπυριδίνες	1076
27.2.9.3	H ₂ ανταγωνιστές με παρατεταμένη δράση	1045	28.6.3	Φαινυλαλκυλαμίνες	1078
27.2.10	Σύγκριση των H ₁ και H ₂ ανταγωνιστών	1045	28.6.4	Βενζοθειαζεπίνες	1079
27.2.11	H ₂ υποδοχείς και H ₂ ανταγωνιστές	1045	28.7	Αναστολείς των ιοντικών διαύλων funny	1080
27.3	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)	1046	28.8	Παράγοντες ρύθμισης λιπιδίων	1081
27.3.1	Τοιχωματικά κύτταρα και αντλία πρωτονίων	1046	28.8.1	Στατίνες	1081
27.3.2	Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)	1047	28.8.2	Φιβράτες	1082
27.3.3	Μηχανισμός αναστολής	1048	28.8.3	Αγωνιστές διπλής δράσης και παν-PPAR αγωνιστές	1082
27.3.4	Μεταβολισμός των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων	1050	28.8.4	Αντικωδικοποιητικά (αντισυμπληρωματικά) φάρμακα	1084

28.8.5	Αναστολείς πρωτεϊνών μεταφορέων	1084	ΜΠ9.2	Η αντίδραση που καταλύεται από τη ρενίνη	1114
28.8.6	Αντισώματα ως παράγοντες μείωσης των λιπιδίων	1085	ΜΠ9.3	Από την ένωση οδηγό σε πεπτιδικούς αναστολείς	1115
28.8.7	Αναστολείς της ATP-κιτρικής λυάσης	1085	ΜΠ9.4	Πεπτιδομμητικές στρατηγικές	1115
28.9	Αντιθρομβωτικά φαρμακομόρια	1086	ΜΠ9.5	Σχεδιασμός μη πεπτιδικών αναστολέων	1116
28.9.1	Αντιπηκτικά	1087	ΜΠ9.6	Βελτιστοποίηση της δομής	1118
28.9.1.1	Εισαγωγή	1087	Μελέτη περίπτωσης 10: Αναστολείς του παράγοντα πήξης Χα		
28.9.1.2	Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης	1087	ΜΠ10.1	Εισαγωγή	1121
28.9.1.3	Αναστολείς του παράγοντα Χα	1089	ΜΠ10.2	Ο στόχος	1121
28.9.2	Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες	1090	ΜΠ10.3	Γενικές στρατηγικές στον σχεδιασμό αναστολέων του παράγοντα Χα	1122
28.9.2.1	Εισαγωγή	1090	ΜΠ10.4	Απιξαμπάνη: Από την αρχική βιοδραστική ένωση στην ένωση οδηγό	1123
28.9.2.2	Ανταγωνιστές του PAR-1	1090	ΜΠ10.5	Απιξαμπάνη: Από την ένωση οδηγό στην τελική δομή	1124
28.9.2.3	Ανταγωνιστές των P2Y ₁₂	1091	ΜΠ10.6	Η ανάπτυξη της ριβαροξαμπάνης	1127
28.9.2.4	Ανταγωνιστές του GpIIb/IIIa	1092	ΜΠ10.7	Η ανάπτυξη της εδοξαμπάνης	1128
28.9.3	Ινωδολυτικά φάρμακα	1093	Μελέτη περίπτωσης 11: Αντιστρεπτοί αναστολείς της πρωτεάσης NS3-4A του HCV		
Πλαίσιο 28.1	Σύνθεση των διυδροπυριδινών	1076	ΜΠ11.1	Εισαγωγή	1129
Μελέτη περίπτωσης 7: Στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες			ΜΠ11.2	Ταυτοποίηση μιας ένωσης οδηγού	1129
ΜΠ7.1	Εισαγωγή στα στεροειδή	1096	ΜΠ11.3	Τροποποιήσεις της ένωσης οδηγού	1130
ΜΠ7.2	Δραστικά από του στόματος χορηγούμενα ανάλογα κορτιζόλης	1097	ΜΠ11.4	Από εξαπεπτίδιο σε τριπεπτίδιο	1131
ΜΠ7.3	Τοπικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες	1099	ΜΠ11.5	Από το τριπεπτίδιο στο μακροκυκλικό παράγωγο (BILN-2061)	1132
ΜΠ7.3.1	Ανάλογα κορτιζόλης	1099	ΜΠ11.6	Από το BILN-2061 στη σιμπερεβίρη	1133
ΜΠ7.3.2	21-δεοξυστεροειδή	1099	Γλωσσάρι		
ΜΠ7.3.3	11-κετοστεροειδή	1101	Γενική βιβλιογραφία για περαιτέρω μελέτη		
ΜΠ7.3.4	Ανάλογα με τροποποιημένες πλευρικές αλυσίδες στον άνθρακα C-17	1101	Ευρετήριο		
ΜΠ7.3.5	Χρήση γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία του άσθματος	1101	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ ONLINE		
ΜΠ7.3.6	Χρήση γλυκοκορτικοειδών στην οφθαλμολογία	1102	Παράρτημα 1	Βασικά αμινοξέα	1
ΜΠ7.3.7	Παρατεταμένη αποδέσμευση τοπικών αντιφλεγμονωδών παραγόντων	1105	Παράρτημα 2	Ο τυπικός γενετικός κώδικας	2
Πλαίσιο ΜΠ7.1	Κλινικές εφαρμογές των γλυκοκορτικοειδών	1106	Παράρτημα 3	Στατιστικά δεδομένα μιας ανάλυσης ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης (QSAR)	3
Μελέτη περίπτωσης 8: Τρέχουσα έρευνα για αντικαταθλιπτικές ουσίες			Παράρτημα 4	Η λειτουργία των νεύρων	7
ΜΠ8.1	Εισαγωγή	1108	Παράρτημα 5	Μικροοργανισμοί	12
ΜΠ8.2	Η υπόθεση των μονοαμινών	1108	Παράρτημα 6	Φάρμακα και οι εμπορικές ονομασίες τους	14
ΜΠ8.3	Σύγχρονες αντικαταθλιπτικές ουσίες	1109	Παράρτημα 7	Εμπορική ονομασία (όνομα φαρμάκου)	26
ΜΠ8.4	Σύγχρονοι τομείς έρευνας	1109	Παράρτημα 8	Πιθανοί δότες δεσμών υδρογόνου (HBDs) και αποδέκτες δεσμών υδρογόνου (HBAs) σε κοινές λειτουργικές ομάδες	41
ΜΠ8.5	Ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT ₇	1110	Παράρτημα 9	Χρησιμοποιώντας την Τράπεζα Δεδομένων Πρωτεϊνών	43
Μελέτη περίπτωσης 9: Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη της αλσικιρένης					
ΜΠ9.1	Εισαγωγή	1114			