

Obsah

Předmluva	3
1. Úvod do výzkumu nových léčiv	6
1.1. Základní pojmy.....	6
1.2. Názvy léčiv.....	7
1.3. Onemocnění a výzkum léčiv	8
2. Biologické cíle léčiv (drug targets).....	11
2.1. Enzymy jako biologické cíle léčiv	12
2.2. Receptory.....	16
2.3. Jaderné receptory.....	19
2.4. Transportéry jako biologické cíle léčiv	19
3. Výzkum léčiv.....	22
3.1. Přístupy k výzkumu léčiv	22
4. Identifikace biologických cílů	23
4.2. Vztah genů a potenciálních molekulových biologických cílů.....	24
4.3. Přístupy k odhalení nových biologických cílů	25
4.4. Bioinformatika.....	25
4.5. Metodiky moderní genomiky a proteomiky	25
5. Validace biologického cíle	30
5.1. Yeast two-hybrid systém	30
5.2. Antisense oligonukleotidy	31
5.3. RNA interference (RNAi)	31
5.4. Využití „knock-outovaných“ organismů.....	31
6. Objev Hitu	32
6.1. Biologický test (assay, bioassay).....	32
6.2. Strategie objevu hitů 1 - Screening	33
6.3. Strategie objevu hitů 2 – využití biologických informací	35
6.5. Strategie objevu hitů 3 – design analog.....	36
6.6. Strategie objevu hitů 4 – racionální design léčiv	38
7. Od hitu k leadu.....	49
7.1. Struktura hit-to-lead procesu	49
7.2. Vztah mezi strukturou a aktivitou	50
7.3. Interakce proteinu s ligandem	50

7.4. Typy molekulárních interakcí mezi proteiny a ligandy.....	52
7.5. Interakce jednotlivých funkčních skupin a ověření významu pro vazbu na molekulový cíl ..	56
8. Strategie optimalizace hitu (leadu)	64
8.1. Homologie	64
8.2. Izosterie a bioizosterie.....	70
8.2.1. Klasické bioizostery.....	71
8.2.2. Neklasické bioizostery.....	73
8.2.3. Dělení bioizosterů podle funkčních skupin	73
8.3. Záměna skeletu jako strategie přípravy nových funkčních derivátů.....	84
9. Rigidizace struktury v SAR	88
10. Chiralita a její vliv na aktivitu léčiv.....	90
10.1. Chirální záměna („chiral switch“).....	94
11. Optimalizace leadu.....	95
11.1. Absorpce látky.....	96
11.1.1. Orální dostupnost a její predikce	98
11.2. Distribuce látek v organismu.....	99
11.3. Metabolismus léčiv a dalších látek.....	100
11.3.1. Metabolismus fáze I.....	101
11.3.2. Metabolismus fáze II	104
11.3.3. In vitro testy pro predikci metabolické stability	107
11.4. Vylučování (exkrece) potenciálních léčiv	108
11.5. Důležité fyzikálněchemické a ADME parametry užívané v raných fázích výzkumu a vývoje léčiv	108
12. Medicinálně chemické přístupy k optimalizaci ADME vlastností látek.....	111
12.1. Optimalizace absorpce	111
12.2. Optimalizace metabolismu	113
12.3. Proléčiva	116
Použitá literatura	121