

# Obsah

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | Základy kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou . . . . .                  | 11 |
| 1.1.   | Úvod . . . . .  | 11 |
| 1.2.   | Obecné zásady uplatnění vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou . . . . .                  | 11 |
| 1.3.   | Historický vývoj QSAR . . . . .   | 15 |
|        | Literatura . . . . .  | 17 |
| 2.     | Hodnocení biologické aktivity . . . . .   | 19 |
| 2.1.   | Obecné úvahy . . . . .  | 19 |
| 2.2.   | Interakce léčiva s receptorem . . . . .   | 20 |
| 2.3.   | Druhy molekulárních interakcí . . . . .   | 22 |
| 2.4.   | Závislost biologického účinku na čase . . . . .   | 26 |
| 2.5.   | Způsoby vyjádření biologické aktivity . . . . .   | 28 |
| 2.6.   | Vyjádření účinnosti disociovaných látek . . . . .   | 31 |
|        | Literatura . . . . .  | 33 |
| 3.     | Parametrizace fyzikálně chemických vlastností . . . . .   | 36 |
| 3.1.   | Obecné úvahy . . . . .  | 36 |
| 3.2.   | Lipofilní parametry . . . . .   | 37 |
| 3.2.1. | Základní pojmy . . . . .  | 37 |
| 3.2.2. | Experimentální stanovení rozdělovacího koeficientu . . . . .                                      | 39 |
| 3.2.3. | Rozdělovací koeficienty disociujících látek . . . . .   | 41 |
| 3.2.4. | Výběr rozdělovací soustavy a vztahy mezi rozdělovacími koeficienty v různých soustavách . . . . . | 44 |
| 3.2.5. | Aditivita rozdělovacího koeficientu . . . . .   | 48 |
| 3.2.6. | Intramolekulové interakce a lipofilita aromatických sloučenin . . . . .                           | 62 |
| 3.2.7. | Rozdělovací chromatografie a lipofilita . . . . .   | 65 |
| 3.2.8. | Ostatní parametry lipofility . . . . .  | 74 |
|        | Literatura . . . . .  | 78 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 3.3.     | Elektronové parametry . . . . .  | 82  |
| 3.3.1.   | Úvod . . . . .   | 82  |
| 3.3.2.   | Elektronové efekty v aromatických sloučeninách . . . . .   | 84  |
| 3.3.2.1. | Druhy polárních konstant . . . . .   | 84  |
| 3.3.2.2. | Polysubstituce a heterocyklické systémy . . . . .  | 91  |
| 3.3.2.3. | <i>Ortho</i> -substituce . . . . .   | 94  |
| 3.3.3.   | Elektronové efekty v alifatických sloučeninách . . . . .   | 96  |
| 3.3.4.   | Ostatní elektronové parametry . . . . .  | 98  |
|          | Literatura . . . . .   | 103 |
| 3.4.     | Sterické parametry . . . . .   | 107 |
| 3.4.1.   | Empirické sterické parametry . . . . .   | 107 |
| 3.4.2.   | Sterické parametry odvozené z velikosti molekuly . . . . .   | 108 |
| 3.4.3.   | Sterické parametry odvozené z molekulových obrysů . . . . .  | 109 |
| 3.4.4.   | Metoda minimálního sterického rozdílu (MSD) . . . . .  | 113 |
| 3.4.5.   | Minimální topologický rozdíl (MTD) . . . . .   | 114 |
|          | Literatura . . . . .   | 116 |
| 3.5.     | Indikátorové proměnné . . . . .  | 117 |
|          | Literatura . . . . .   | 122 |
| 3.6.     | Topologie molekuly a kódování chemických struktur . . . . .  | 122 |
| 3.6.1.   | Molekulová konektivita . . . . .   | 122 |
| 3.6.2.   | Kódování chemických struktur . . . . .   | 134 |
|          | Literatura . . . . .   | 137 |
| 3.7.     | Volba orientační série a kolinearita parametrů . . . . .   | 138 |
|          | Literatura . . . . .   | 147 |
| 4.       | Metody hodnocení vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou . . . . .                                  | 149 |
| 4.1.     | Hanschův multiparametrový vztah a parabolický model závislosti biologické aktivity na lipofilitě . . . . . | 149 |
| 4.2.     | Další modely nelineárního vztahu mezi aktivitou a lipofilitou . . . . .                                    | 153 |
| 4.3.     | Regresní analýza . . . . .   | 156 |
| 4.3.1.   | Úvod . . . . .   | 156 |
| 4.3.2.   | Mnohonásobná regresní analýza . . . . .  | 157 |
| 4.3.3.   | Výpočet regresních koeficientů . . . . .   | 158 |
| 4.3.4.   | Interpretace regresních koeficientů . . . . .  | 159 |
| 4.3.5.   | Statistické hodnocení regresních rovnic . . . . .  | 160 |
| 4.3.6.   | Výběr nezávisle proměnných . . . . .   | 163 |
| 4.3.7.   | Problémy regresní analýzy . . . . .  | 164 |
| 4.3.8.   | Vzájemné závislosti proměnných (kolinearita). . . . .  | 165 |
| 4.3.9.   | Prezentace regresních rovnic . . . . .   | 166 |
| 4.3.10.  | Tvorba matematického modelu regresní analýzou . . . . .  | 167 |
| 4.4.     | Využití regresních rovnic . . . . .  | 171 |



|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 4.5.   | Využití QSAR ve vývoji nesteroidních protizánětlivých látek kyselého povahy . . . . . | 174 |
| 4.5.1. | Hodnocení protizánětlivého účinku . . . . .   | 174 |
| 4.5.2. | Vzájemné vztahy mezi aktivitami in vitro a in vivo . . . . .                          | 176 |
| 4.5.3. | Protizánětlivá účinnost arylalifatických kyselin . . . . .                            | 183 |
| 4.6.   | Antithrombotické aktivity arylalifatických kyselin . . . . .                          | 185 |
| 4.6.1. | Úvod . . . . .  | 185 |
| 4.6.2. | Arylalifatické kyseliny v aktivaci fibrinolýzy . . . . .                              | 187 |
| 4.6.3. | Arylalifatické kyseliny v inhibici agregace krevních destiček . . . . .               | 191 |
| 4.7.   | Metoda Freeho a Wilsona . . . . .   | 193 |
|        | Literatura . . . . .  | 195 |
| 5.     | QSAR ve farmakokinetice léčiv . . . . .   | 200 |
| 5.1.   | Úvod . . . . .  | 200 |
| 5.2.   | Základní farmakokinetické parametry . . . . .   | 201 |
| 5.3.   | Mechanismus transportu látky biologickým systémem . . . . .                           | 204 |
| 5.4.   | Absorpce . . . . .  | 205 |
| 5.5.   | Vazba na proteiny a další složky krve . . . . .                                       | 208 |
| 5.6.   | Distribuce . . . . .  | 210 |
| 5.7.   | Eliminace . . . . .   | 211 |
| 5.8.   | Biotransformační procesy . . . . .  | 212 |
|        | Literatura . . . . .  | 213 |
| 6.     | Jednoduché orientační metody v hledání účinných látek . . . . .                       | 216 |
| 6.1.   | Úvod . . . . .  | 216 |
| 6.2.   | Toplissovo operační schéma . . . . .  | 216 |
| 6.3.   | Simplexová optimalizace . . . . .   | 219 |
| 6.4.   | Fibonacciho optimalizace . . . . .  | 220 |
|        | Literatura . . . . .  | 221 |
| 7.     | Počítačová grafika . . . . .  | 222 |
|        | Literatura . . . . .  | 226 |
| 8.     | Metody rozpoznávání vzorů . . . . .   | 228 |
| 8.1.   | Úvod . . . . .  | 228 |
| 8.2.   | Formulace problému . . . . .  | 228 |
| 8.3.   | Použití analogie při klasifikaci chemických dat . . . . .                             | 230 |
| 8.4.   | Základní pojmy rozpoznávání vzorů . . . . .   | 231 |
| 8.5.   | Primární zpracování dat . . . . .   | 233 |
| 8.6.   | Metody zobrazení . . . . .  | 235 |
| 8.7.   | Klasifikace . . . . .   | 236 |
| 8.8.   | Lineární diskriminační funkce . . . . .   | 236 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 8.9.  | Metoda nejbližších sousedů . . . . .   | 240 |
| 8.10. | Shluková analýza . . . . .   | 241 |
| 8.11. | Metoda SIMCA . . . . .   | 242 |
| 8.12. | Praktické použití metod rozpoznávání vzorů ve vztazích mezi strukturou a aktivitou . . . . . | 245 |
| 8.13. | Problémy metod rozpoznávání vzorů . . . . .  | 255 |
|       | Literatura . . . . .   | 257 |
|       | Rejstřík . . . . .   | 258 |