

Farmakologia molekularna

2-3

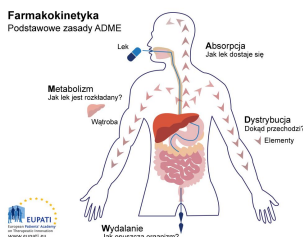
Farmakokinetyka: Definicja

Losy Leku w Organizmie

- **Definicja:** Farmakokinetyka to dział farmakologii badający, **co organizm robi z lekiem**.
- Opisuje procesy, które wpływają na **stężenie leku** w czasie w płynach ustrojowych i tkankach.
- **Cel:** Ustalenie optymalnego dawkowania w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego.
- **Kluczowe Procesy (ADME):**
 - Absorpcja (Wchłanianie)
 - Dystrybucja (Rozmieszczanie)
 - Metabolizm (Biotransformacja)
 - Eliminacja (Wydalenie)

The Pharmacokinetics Process

ADME
Absorption
Distribution
Metabolism
Excretion



A jak Absorpcja: Wchłanianie do Krążenia

- **Definicja:** Przejście leku z **miejsca podania** (np. przewód pokarmowy) do **krążenia ogólnego**.
- Proces ten jest pomijany przy podaniu dożylnym (IV).
- **Czynniki wpływające:**
 - **Droga podania** (doustna, domięśniowa, przezskórna).
 - **Właściwości fizykochemiczne leku** (rozpuszczalność, stopień jonizacji).
 - **Czynniki fizjologiczne** (przepływ krwi, obecność pokarmu).
- **Kluczowy parametr: Dostępność biologiczna (F)**
 - Oznacza procent podanej dawki, który dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej.

D jak Dystrybucja: Transport do Tkanek

- **Definicja:** Rozmieszczanie leku z krwi do **tkanek** i **narządów docelowych**.
- **Czynniki wpływające:**
 - **Przepływ krwi** do danego narządu (szybsza dystrybucja do mózgu, wątroby, nerek).
 - **Wiązanie z białkami osocza** (tylko frakcja wolna jest aktywna i może przenikać do tkanek).
 - **Barier biologiczne** (np. bariera krew-mózg).
- **Kluczowy parametr: Objętość dystrybucji (V_d)**
 - Wskazuje na stopień gromadzenia leku w tkankach poza krwią.

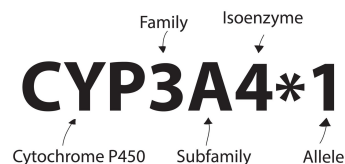
M jak Metabolizm: Przekształcanie Leku

- **Definicja:** Chemiczna przemiana leku (głównie w **wątrobie**) w celu przekształcenia go w **bardziej polarne, nieaktywne metabolity**, co ułatwia wydalanie.
- **Główny Narząd:** Wątroba.
- **Fazy Metabolizmu:**
 - **Faza I (Funkcjonalizacja):** Utlenianie, redukcja (enzymy **CYP450**).
 - **Faza II (Sprzęganie):** Przyłączanie cząsteczek endogennych (np. glukuronidacja).
- **Efekt Pierwszego Przejścia:** Metabolizm zachodzący w ścianie jelita i wątrobie **przed dotarciem do krążenia ogólnego**, obniżający dostępność biologiczną leku doustnego.

Cytochrom P450 (CYP450): Główny Katalizator Metabolizmu

- **Definicja:** Rodzina **enzymów** zlokalizowanych głównie w **wątrobie** (na błonach siateczki śródplazmatycznej), odpowiedzialnych za większość reakcji **Fazy I** metabolizmu leków.
- **Rola:** Przeprowadzają reakcje **utleniania, redukcji i hydrolizy**, które:
 - Wprowadzają lub odsłaniają grupy funkcyjne w cząsteczce leku.
 - Często **inaktywują** lek lub przekształcają go w **aktywny metabolit**.
- **Znaczenie Kliniczne:** Zmienność genetyczna (polimorfizm) i interakcje lekowe związane z CYP450 są kluczowe dla **indywidualnej odpowiedzi** na leczenie.

Cytochrome P450 nomenclature



Budowa i Działanie Cytochromu P450

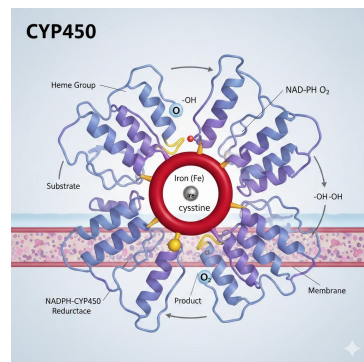
- **Struktura:**
 - CYP450 to enzymy typu **hemoprotein**, co oznacza, że zawierają grupę prostetyczną **hem** (z atomem żelaza, Fe).
 - Zlokalizowane są w **błonach siateczki śródplazmatycznej** hepatocytów (komórek wątroby).
 - Ich unikalną cechą jest intensywne **absorbowanie światła** przy długości fali **450 nm** w stanie zredukowanym, związanym z tlenkiem węgla (CO) – stąd nazwa P450.
- **Miejsce Aktywne:**
 - Aktywność katalityczna zachodzi w **centrum hemu**, gdzie atom żelaza jest skoordynowany z **atorem siarki** (z cysteiny).
 - To centrum jest odpowiedzialne za wiązanie tlenu i substratu (leku).

Budowa i Działanie Cytochromu P450

Mechanizm Działania (Cykl Katalityczny)

CYP450 jest **monooksygenazą** – zużywa jedną cząsteczkę tlenu (O_2) do reakcji, wprowadzając jeden atom tlenu do substratu, a drugi redukując do wody.

1. **Wiązanie Substratu:** Lek wiąże się w miejscu aktywnym.
2. **Redukcja (e^-):** Atom żelaza w hemie (Fe^{3+}) ulega redukcji do Fe^{2+} (z udziałem **reduktazy NADPH-CYP450**).
3. **Wiązanie Tlenu:** Cząsteczka tlenu (O_2) wiąże się z Fe^{2+} .
4. **Druga Redukcja (e^-):** Dostarczenie drugiego elektronu i dwóch protonów (H^+) prowadzi do powstania **wysoce reaktywnego tlenu** (Fe^{3+} z tlenem atomowym).
5. **Hydroksylacja:** Reaktywny tlen atakuje cząsteczkę leku (substrat), najczęściej wprowadzając grupę **hydroksylową** ($-OH$).
6. **Uwolnienie Produktów:** Powstaje **zmetabolizowany lek** (produkt, który jest bardziej polarny) i **woda** (H_2O).



E jak Eliminacja: Usuwanie z Organizmu

- **Definicja:** Nieodwracalne usunięcie **leku** i jego **metabolitów** z organizmu.
- **Główne Drogi Eliminacji:**
 - **Nerki (Mocz):** Filtracja kłębuszkowa, sekrecja, reabsorpcja.
 - **Wątroba (Żółć/Kał).**
 - **Inne:** Płuca (gazy), pot, mleko.
- **Kluczowe Parametry Eliminacji:**
 - **Okres półtrwania ($T_{1/2}$):** Czas potrzebny do zmniejszenia stężenia leku o połowę. Determinuje częstotliwość dawkowania.
 - **Klirens (C_l):** Miara sprawności usuwania leku z osocza w jednostce czasu.

Ro5: Reguła Pięciu Lipinskiego

- **Definicja:** Zbiór **empirycznych zasad** opracowanych przez Christophera Lipinskiego, służących do przewidywania, czy dany związek chemiczny ma dużą szansę na **dobrą wchłanialność po podaniu doustnym** (biodostępność doustna).
- **Zasada działania:** Słaba absorpcja lub permeacja następuje, gdy związek **narusza dwie lub więcej** z czterech poniższych reguł.

Zastosowanie w Projektowaniu Leków

- **Optymalizacja Wczesnych Faz:** Używana jako **filtr przesiewowy** we wczesnych etapach *drug discovery*, aby skupić się na związkach o najwyższym potencjale terapeutycznym.
- **Redukcja Kosztów:** Zapobiega marnowaniu zasobów na syntetyzowanie i testowanie cząsteczek, które prawdopodobnie będą źle wchłanialne.

Kryterium	Graniczna Wartość	Rola Farmakokinetyczna
1. Masa Cząsteczkowa (MW)	Mniejsza lub równa 500 Daltonów (Da)	Mniejsza masa cząsteczkowa ułatwia dyfuzję przez błony biologiczne.
2. Współczynnik Log P	Mniejszy lub równy 5 (Logarytm współczynnika podziału oktanol/woda)	Wskazuje na lipofilowość , niezbędną do przechodzenia przez błony lipidowe.
3. Liczba Akceptorów Wiązań Wodorowych	Mniejsza lub równa 10	Mniejsza liczba grup akceptorowych (np. atomy N lub O) ułatwia przenikanie.
4. Liczba Donorów Wiązań Wodorowych	Mniejsza lub równa 5	Mniejsza liczba grup donorowych (np. -OH, -NH) minimalizuje hydratację i ułatwia wchłanianie.

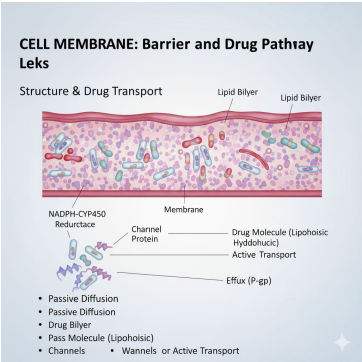
Cztery Kryteria (Graniczne Wartości)

Błona Komórkowa: Bariera i Droga Leku

- Definicja: Błona komórkowa to **półprzepuszczalna bariera** oddzielająca wnętrze komórki od środowiska zewnętrznego.
- Budowa: Podstawę stanowi **dwuwarstwa lipidowa** (fosfolipidy), w której zanurzone są **białka błonowe** (kanały, receptory, transportery).

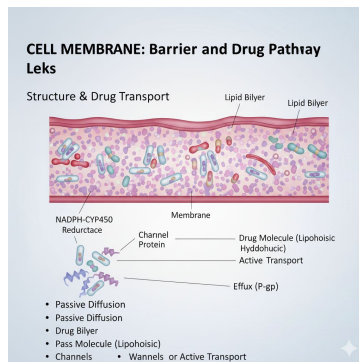
Budowa i Przenikanie Leków

- Dwuwarstwa Lipidowa (Lipofilowość):
 - Większość leków musi być **lipofilowa** (rozpuszczalna w tłuszczach) i **niejonizowana**, aby przejść przez tę warstwę na drodze **biernej dyfuzji** (zgodnie z gradientem stężeń).
 - Im większa lipofilowość (wyższy Log P, zgodnie z Regułą Pięciu), tym łatwiejsze przenikanie.
- Białka Błonowe (Hydrofilowość i Aktywny Transport):
 - Kanały i Pory:** Bardzo małe leki hydrofilowe (rozpuszczalne w wodzie) mogą przechodzić przez kanały białkowe.
 - Transportery Aktywne:** Leki strukturalnie podobne do naturalnych składników organizmu (np. aminokwasy, glukoza) mogą być transportowane z udziałem energii (np. ATP).
 - Transportery Wypływu (Efflux):** Ważne białka, takie jak **glikoproteina P (P-gp)**, aktywnie **wyrzucają** lek z powrotem na zewnątrz komórki (pełnią rolę ochronną), obniżając wchłanianie leku.



Główne Mechanizmy Wchłaniania (Transportu)

1. **Dyfuzja Bierna:** Ruch cząsteczki z obszaru wyższego do niższego stężenia; główna droga dla większości leków lipofilowych. **Nie wymaga energii.**
2. **Transport Aktywny:** Ruch cząsteczki z udziałem białek transportujących, często wbrew gradientowi stężeń. **Wymaga energii (ATP).**
3. **Filtracja:** Przenikanie małych, hydrofilowych cząsteczek przez pory w błonie (np. w naczyniach włosowatych).
4. **Endocytoza/Egzocytoza:** Transport dużych cząsteczek poprzez pęcherzyki, kluczowy dla białek i peptydów.



Rozpuszczalność Leków a Wchłanianie

Rozpuszczalność: Warunek Konieczny do Absorpcji

- **Definicja:** Rozpuszczalność określa maksymalne stężenie leku, jakie może zostać osiągnięte w danym rozpuszczalniku (np. w wodzie, płynach żołądkowo-jelitowych).
- **Wymóg Wchłaniania:** Aby lek mógł zostać wchłonięty z przewodu pokarmowego do krążenia, musi przejść przez dwa etapy:
 1. **Rozpuszczenie (Dissolution):** Cząsteczka leku musi zostać uwolniona z postaci stałej (tabletki, kapsułki) i rozpuścić się w płynach (żołądek, jelito).
 2. **Permeacja (Przenikanie):** Rozpuszczona cząsteczka musi przejść przez błonę komórkową (enterocyty) do krwi.

Czynniki Wpływające na Rozpuszczalność

- **Właściwości Fizykochemiczne Leku:**
 - **Polarność/Lipofilowość:** Leki muszą mieć odpowiedni balans hydrofilowości (by się rozpuścić) i lipofilowości (by przeniknąć błonę).
 - **Forma Krystaliczna (Polimorfizm):** Różne formy krystaliczne tego samego leku mogą mieć różną rozpuszczalność, co wpływa na szybkość uwalniania.
 - **Wielkość Cząsteczki:** Mniejsze cząsteczki na ogół rozpuszczają się szybciej (większa powierzchnia kontaktu).
- **Środowisko Absorpcji:**
 - **pH Płynów:** Rozpuszczalność leku zależy od jego pK_a (stałej dysocjacji) i pH środowiska. Leki słabo kwasowe lepiej rozpuszczają się w środowisku zasadowym, a leki słabo zasadowe lepiej w środowisku kwaśnym.
 - **Obecność Pokarmu:** Tłuszcze w pokarmie mogą zwiększać rozpuszczalność leków lipofilowych.

System Klasyfikacji Biopharmaceutycznej (BCS)

- System ten kategoryzuje leki na podstawie ich **rozpuszczalności** i **przepuszczalności (permeacji)**, co pozwala przewidzieć ich wchłanianie.

Klasa BCS	Rozpuszczalność	Przepuszczalność	Wchłanianie Ograniczone przez
I	Wysoka	Wysoka	Brak
II	Niska	Wysoka	Rozpuszczanie
III	Wysoka	Niska	Przepuszczalność
IV	Niska	Niska	Rozpuszczanie i Przepuszczalność

Wnioski: Leki należące do **Klasy II** stanowią duże wyzwanie w projektowaniu farmaceutycznym, ponieważ ich niska rozpuszczalność jest **czynnikiem ograniczającym** szybkość i stopień wchłaniania.

Endocytoza – Mechanizm Wprowadzania Leków

Tytuł: Endocytoza: Aktywny Transport do Wnętrza Komórki

- Definicja:** Zbiór procesów, w których komórka **aktywnie pobiera duże cząsteczki**, makrocząsteczki, a nawet całe komórki (np. bakterie) ze środowiska zewnętrznego, **otaczając je fragmentem błony komórkowej**.
- Charakterystyka:** Jest to forma **transportu aktywnego**, ponieważ wymaga wydatku energii (ATP) i reorganizacji cytoszkieletu.
- Znaczenie:** Pozwala na transport cząsteczek, które są zbyt duże lub zbyt polarne, by przejść przez błonę na drodze dyfuzji biernej.

Trzy Główne Typy Endocytozy

- Pinocytoza (Picie Komórkowe):**
 - Pobrane elementy:** Płyn zewnątrzkomórkowy wraz z rozpuszczonymi substancjami.
 - Pęcherzyk:** Małe pęcherzyki (pinosomy).
 - Rola:** Transport niektórych leków peptydowych i nanocząsteczek.
- Fagocytoza (Jedzenie Komórkowe):**
 - Pobrane elementy:** Duże cząstki stałe, bakterie, pozostałości komórkowe.
 - Pęcherzyk:** Duże pęcherzyki (fagosomy).
 - Rola:** Mechanizm obronny (immunologiczny), rzadziej związany z wchłanianiem leków (dotyczy makrofagów).
- Endocytoza Zależna od Receptorów:**
 - Pobrane elementy:** Specyficzne cząsteczki (ligandy) wiążące się z receptorami na powierzchni komórki.
 - Pęcherzyk:** Pęcherzyki oplaszczone (np. klatryną).
 - Rola:** Bardzo **selektywny** sposób wprowadzania substancji, wykorzystywany przez niektóre leki celowane, które naśladują naturalne ligandy.

Pinocytoza: "Picie Komórkowe" jako Mechanizm Wchłaniania Leków

- **Definicja: Pinocytoza** (gr. *pinō* – piję, *kytos* – komórka) to rodzaj **endocytozy**, w której komórka **pochłania krople płynu zewnątrzkomórkowego** wraz z rozpuszczonymi w nim substancjami (np. lekami) poprzez tworzenie małych pęcherzyków.
- Jest to proces transportu **aktywnego**, ponieważ wymaga wydatku energii (ATP).

Przebieg Procesu

1. **Invaginacja (Wpuklenie):** Błona komórkowa w miejscu kontaktu z płynem zewnątrzkomórkowym tworzy wgłębienie.
2. **Tworzenie Pęcherzyka:** Wgłębienie pogłębia się i otacza płyn zewnątrzkomórkowy. Ostatecznie krawędzie błony łączą się, odcinając **pęcherzyk pinocytotyczny** (pinosom) do wnętrza cytoplazmy.
3. **Wchłanianie:** W ten sposób płyn i rozpuszczone w nim cząsteczki (w tym leki) zostają wprowadzone do komórki.
4. **Dalsze Losy:** Pinosom może ulec fuzji z lizosomami (gdzie zawartość jest trawiona), lub cząsteczki mogą być transportowane przez komórkę i uwolnione po przeciwnej stronie (proces **transcytozy**).

Znaczenie dla Farmakokinetyki

- **Transport Dużych Cząsteczek:** Pinocytoza jest kluczową drogą wchłaniania dla **dużych, polarnych cząsteczek**, które nie mogą dyfundować biernie przez błonę lipidową (np. niektóre **peptydy**, **białka**, a także niektóre **leki biologiczne** i **nanocząsteczki**).
- **Wchłanianie w jelitach:** Choć dyfuzja bierna dominuje, pinocytoza odgrywa rolę w wchłanianiu leków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza tych o dużej masie cząsteczkowej.

Fagocytoza – Wchłanianie Cząstek Stałych

- **Definicja:** Rodzaj endocytozy, w której komórka pochłania **duże cząstki stałe** (np. mikroorganizmy, fragmenty obumarłych komórek) poprzez tworzenie dużych pęcherzyków zwanych **fagosomami**.
- **Kluczowe Komórki:** Proces ten jest charakterystyczny dla **profesjonalnych komórek żernych (fagocytów)**, takich jak makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne.

Przebieg Procesu (Z Perspektywy Leków)

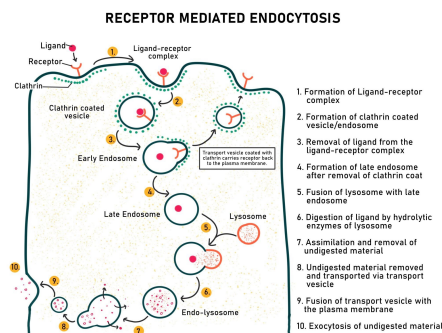
1. **Rozpoznanie:** Cząstka (np. bakteria lub nanocząsteczka z lekiem) wiąże się z receptorami na powierzchni fagocyta.
2. **Wytworzenie Pseudopodiów:** Błona komórkowa aktywnie wysyła wypustki (pseudopodia), które otaczają cząstkę.
3. **Tworzenie Fagosomu:** Pseudopodia zamykają się, odcinając duży pęcherzyk (fagosom) do wnętrza komórki.
4. **Fuzja:** Fagosom łączy się z lizosomem, tworząc **fagolizosom**, w którym enzymy trawienne degradują pochłoniętą cząstkę.

Znaczenie dla Farmakoterapii

- **Dostarczanie Leków Celowanych:** Fagocytoza jest wykorzystywana w nowoczesnym **systemach dostarczania leków**. Nanocząsteczki, mikrokapsułki lub liposomy zawierające lek mogą być tak zaprojektowane, aby były **wyłapywane** przez makrofagi.
- **Leczenie Infekcji:** Lek może być celowo wprowadzany do fagocytów, aby zwalczać patogeny, które **ukrywają się** w tych komórkach (np. niektóre bakterie gruźlicy).
- **Usuwanie z Krążenia:** Fagocyty w wątrobie i śledzionie (elementy układu siateczkowo-śródbłonkowego) są odpowiedzialne za **oczyszczanie krwi** z większych kompleksów leków, co jest formą eliminacji.

Endocytoza: Aktywny Transport do Wnętrza Komórki

- **Definicja:** Zbiór procesów, w których komórka **aktywnie pobiera duże cząsteczki**, makrocząsteczki, a nawet całe komórki (np. bakterie) ze środowiska zewnętrznego, **otaczając je fragmentem błony komórkowej**.
- **Charakterystyka:** Jest to forma **transportu aktywnego**, ponieważ wymaga wydatku energii (ATP) i reorganizacji cytoszkieletu.
- **Znaczenie:** Pozwala na transport cząsteczek, które są zbyt duże lub zbyt polarne, by przejść przez błonę na drodze dyfuzji biernej.



Dystrybucja: Przemieszczanie Leku do Miejsca Działania

- **Definicja:** Proces **odwrotnego przemieszczania** leku z krążenia ogólnego do **tkanek i płynów ustrojowych**. Obejmuje zarówno tkanki docelowe (miejsce działania), jak i tkanki magazynujące (np. tkanka tłuszczowa).
- **Cel:** Osiągnięcie **równowagi** między stężeniem leku we krwi a jego stężeniem w tkankach docelowych, co umożliwia efekt farmakologiczny.

Czynniki Wpływające na Dystrybucję

1. **Przepływ Krwi do Tkanek (Perfuzja):**
 - Dystrybucja zachodzi **najszybciej** do narządów **dobrze ukrwionych** (wysoki wskaźnik perfuzji), takich jak płuca, nerki, wątroba i mózg.
 - Dystrybucja jest **wolniejsza** do narządów słabo ukrwionych, takich jak mięśnie szkieletowe czy tkanka tłuszczowa.
2. **Właściwości Leku:**
 - **Lipofilowość:** Leki **lipofilowe** łatwo przenikają przez błony lipidowe i gromadzą się w tkance tłuszczowej.
 - **Hydrofilowość:** Leki **hydrofilowe** pozostają głównie w przestrzeniach wodnych (osocze, płyn śródmiąższowy).
3. **Wiązanie z Białkami Osocza:**
 - Leki mogą wiązać się z białkami, głównie **albuminami** (dla leków kwaśnych) lub **α -kwaśną glikoproteiną** (dla leków zasadowych). Tylko **wolna frakcja leku** (niezwiązana) jest **aktywna** farmakologicznie, zdolna do przenikania błon i eliminacji.
 - Duże wiązanie może działać jak rezerwuuar, spowalniając eliminację.
4. **Barier Biologiczne:**
 - **Bariera Krew-Mózg (BKM):** Chroni ośrodkowy układ nerwowy. Przepuszcza głównie leki **silnie lipofilowe** i transportowane aktywnie. Większość leków polarnych jest zatrzymywana.
 - **Bariera Łożyskowa:** Nie stanowi całkowitej bariery, leki mogą przenikać do płodu.

Objętość Dystrybucji (V_d)

Kluczowy Parametr: Objętość Dystrybucji (V_d)

- **Definicja:** **Hipotetyczna objętość płynów ustrojowych**, w której musiałaby się rozpuścić cała podana dawka leku, aby osiągnąć stężenie równe stężeniu we krwi (osoczu).
- **Interpretacja:**
 - **Niska V_d** (zbliżona do objętości płynów ustrojowych) oznacza, że lek pozostaje **głównie w osoczu** (jest silnie związany z białkami lub jest wysoce hydrofilowy).
 - **Wysoka V_d** (znacznie przekraczająca objętość całego ciała) oznacza, że lek **gromadzi się intensywnie w tkankach** poza krążeniem (jest silnie lipofilowy).

$$V_d = D/C_0$$

gdzie: **D** to podana dawka leku, a **C_0** to stężenie leku w osoczu w czasie zero (po równowadze).

Bariera Krew-Mózg:

Ochrona Ośrodkowego Układu Nerwowego

- **Definicja:** BKM to **wysoce selektywna, półprzepuszczalna bariera** oddzielająca krążący krew od płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i płynu pozakomórkowego Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN).
- **Funkcja:** Chroni neurony i komórki glejowe przed toksynami, patogenami oraz przed gwałtownymi zmianami w składzie chemicznym krwi, utrzymując **ściśłą homeostazę** w OUN.
- **Wyzwanie Farmakologiczne:** Stanowi **największą przeszkodę** w dostarczaniu wielu leków do mózgu w celu leczenia schorzeń neurologicznych i psychicznych.

Budowa i Składniki BKM

1. **Komórki Śródbłonka (Endothelial Cells):** W odróżnieniu od śródbłonka w innych narządach, komórki te posiadają:
 - **Ścisłe Połączenia (Tight Junctions):** Zapewniają **ciągłość** bariery, minimalizując przechodzenie substancji drogą parakomórkową (międzykomórkową).
 - **Niewiele Pęcherzyków:** Ograniczenie transportu przez transcytozę.
2. **Okolenie Naczyniowe (Pericyty):** Otaczają naczynia włosowate i **regulują przepływ** krwi, a także wpływają na szczelność połączeń ścisłych.
3. **Astrocyty:** Ich wypustki (stopki końcowe) otaczają naczynia krwionośne, wspierając fizycznie i biochemicznie barierę.

Transport Leków przez BKM

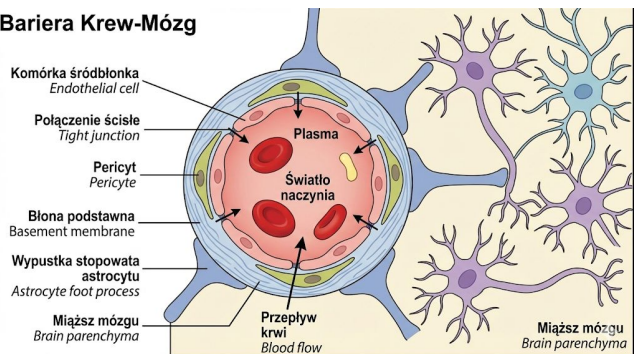
Tylko leki, które są **silnie lipofilowe** i/lub mają **małą masę cząsteczkową**, mogą efektywnie przenikać przez BKM na drodze dyfuzji biernej.

- **Dyfuzja Bierna:** Główna droga dla leków lipofilowych, które rozpuszczają się w błonie lipidowej.
- **Systemy Transportu Aktywnego:**
 - **Transportery Wpływu (Influx):** Specjalne transportery dla niezbędnych składników odżywczych (np. glukoza, aminokwasy), które mogą być wykorzystane przez leki jako "koń trojański".
 - **Transportery Wypływu (Efflux):** Najważniejsze jest białko **Glikoproteina P (P-gp)**. P-gp aktywnie **wyrzuca** wiele lipofilowych leków (substratów) z powrotem do krwiobiegu, co znacząco obniża ich stężenie w mózgu.

Podsumowanie

Aby lek działał w OUN, musi posiadać: **wysoką lipofilowość** (wysoki Log P) i/lub **być odporny** na działanie transporterów wypływu, takich jak P-gp.

Bariera Krew-Mózg



Dystrybucja Tkankowa: Od Krwi do Komórki

- **Definicja:** Etap, w którym lek opuszcza łożysko naczyniowe (kapilary) i wnika do płynu śródmiąższowego oraz komórek tkanek.
- **Decydujący Czynniki:** Szybkość i stopień dystrybucji zależą od równowagi między **ukrwieniem** narządu a **przepuszczalnością** jego naczyń.

Dystrybucja Limitowana Przepływem (Perfusion-Limited):

- **Dla jakich leków:** Leki silnie **lipofilowe** lub bardzo małe cząsteczki, które błyskawicznie przenikają przez błony naczyń.
- **Zasada:** Lek przechodzi do tkanki tak szybko, jak tylko krew go tam dostarczy. Bariera błonowa "nie stawia oporu".
- **Kolejność nasycania:**
 1. **Grupa I (Szybka):** Mózg, serce, wątroba, nerki (błyskawiczny wzrost stężenia).
 2. **Grupa II (Pośrednia):** Mięśnie, skóra.
 3. **Grupa III (Wolna):** Tkanka tłuszczowa, kości (lek gromadzi się tam powoli, ale może zalegać długo).

Dystrybucja Limitowana Dyfuzją (Permeability-Limited):

- **Dla jakich leków:** Leki **polarne (hydrofilowe)**, zjonizowane lub duże cząsteczki.
- **Zasada:** Przepływ krwi jest wystarczający, ale lek ma trudności z pokonaniem ściany naczynia włosowatego (bariery).
- **Zależność:** Szybkość zależy od obecności porów w naczyniach, grubości błony i właściwości fizykochemicznych leku, a nie od szybkości krwi.

Albumina: Główny Nośnik Leków w Osoczu

- **Charakterystyka:** Albumina to najważniejsze i najliczniej występujące białko osocza krwi (ok. 60% wszystkich białek). Produkowana jest w **wątrobie**.
- **Preferencje Wiązania:** Albumina wiąże przede wszystkim leki o charakterze **kwaśnym** (np. NLPZ, warfaryna, sulfonamidy) oraz niektóre leki obojętne.
 - **Uwaga:** Leki zasadowe wiążą się głównie z *alpha₁-kwaśną glikoproteiną (AAG)*.

Główne funkcje albuminy

1. **Utrzymanie ciśnienia onkotycznego**
 - Albumina odpowiada za większość ciśnienia koloidosmotycznego osocza, zapobiegając przenikaniu płynu do przestrzeni międzykomórkowej i powstawaniu obrzęków.
2. **Transport substancji**
Albumina wiąże i przenosi:
 - wolne kwasy tłuszczowe
 - bilirubinę
 - jony metali (np. wapń)
 - hormony (np. hormony tarczycy w niewielkim stopniu)
 - leki (np. niektóre przeciwzapalne, przeciwpadaczkowe)
 - toksyny i produkty przemiany materii
3. **Utrzymywanie rezerwy białkowej**
 - Stanowi bufor aminokwasów dostępnych dla organizmu w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania.
4. **Działanie buforujące**
 - Albumina pomaga utrzymywać równowagę kwasowo-zasadową dzięki obecności licznych reszt ujemnie naładowanych.

Budowa Strukturalna Albuminy: Uniwersalny Nośnik

- **Ogólna Charakterystyka:**
 - Ludzka albumina osocza (HSA - *Human Serum Albumin*) to pojedynczy łańcuch polipeptydowy składający się z **585 aminokwasów**.
 - Masa cząsteczkowa wynosi około **66,5 kDa**.
 - Nie posiada reszt cukrowych (jest białkiem nieglikozylowanym).

Organizacja Przestrzenna (3D)

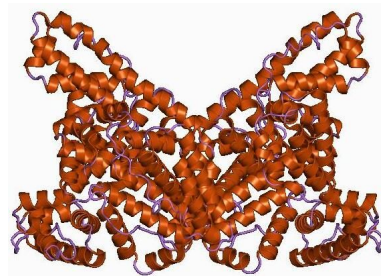
- **Kształt:** W przestrzeni przyjmuje kształt zbliżony do **serca**.
- **Struktura Drugorzędowa:** Składa się w niemal 67% z **helis alfa**. Nie zawiera struktur beta-hamioniki, co nadaje jej dużą **elastyczność** i stabilność.
- **Stabilizacja:** Strukturę utrzymuje **17 mostków dwusiarczkowych**, co czyni ją odporną na zmiany pH i temperatury.

Domeny i Miejsca Wiążące (Kluczowe dla Leków)

Struktura dzieli się na **3 homologiczne domeny** (I, II, III), z których każda składa się z dwóch poddomen (A i B). Najważniejsze dla farmakokinetyki są hydrofobowe kieszenie wewnątrz tych domen.

1. **Miejsce Sudlow I (w poddomenie IIA):**
 - Znané jako miejsce wiązania **warfaryny**.
 - Wiąże leki o budowie heterocyklicznej, np. warfaryna, fenylobutazon, amiodaron.
2. **Miejsce Sudlow II (w poddomenie IIIA):**
 - Znané jako miejsce wiązania **indolu/benzodiazepin**.
 - Wiąże leki aromatyczne z grupą karboksylową, np. ibuprofen, diazepam, naproksen.

Wniosek: Unikalna, elastyczna budowa z wieloma kieszeniami hydrofobowymi pozwala albuminie działać jak "gąbka", transportując szerokie spektrum substancji chemicznych.



Mechanizm: Równowaga "Wolny vs. Związany"

Wiązanie leku z albuminą jest zazwyczaj **odwracalne**. We krwi ustala się stan równowagi dynamicznej:



1. **Fracja Związana (Kompleks):**
 - Jest **nieaktywna** farmakologicznie (nie działa na receptory).
 - Nie przechodzi przez błony biologiczne (jest zbyt duża).
 - Nie ulega metabolizmowi ani filtracji nerkowej.
 - Pełni rolę **magazynu (rezerwuaru)** leku we krwi.
2. **Fracja Wolna:**
 - Jest **aktywna** farmakologicznie.
 - Przenika do tkanek, dociera do miejsca działania.
 - Ulega eliminacji.

Znaczenie Kliniczne

1. **Zjawisko Wypierania (Interakcje):**
 - Leki mogą konkurować o to samo miejsce wiążące na albuminie.
 - Jeśli podamy Lek A (o silniejszym powinowactwie), może on **wyprzeć** Lek B z połączeń z białkiem.
 - **Skutek:** Gwałtowny wzrost stężenia **wolnej frakcji** Lek B > Ryzyko **toksyczności** (nawet przy standardowej dawce).
 - **Przykład:** Sulfonamidy wypierające bilirubinę u noworodków (ryzyko żółtaczki jąder podkorowych) lub leki przeciwcukrzycowe.
2. **Hipoalbuminemia:**
 - U pacjentów z niskim poziomem albumin (np. marskość wątroby, zespół nerczycowy, niedożywienie), jest mniej dostępnych "nośników".
 - Więcej leku pozostaje w postaci **wolnej**, co zwiększa jego siłę działania i toksyczność.

Metabolizm:

Przekształcanie Leków dla Ułatwienia Eliminacji

- **Definicja:** Proces chemicznej transformacji leków, mający na celu przekształcenie związków **lipofilowych** (rozpuszczalnych w tłuszczach, łatwo wchłanianych, ale trudno wydalanych) w związki **hydrofilowe** (rozpuszczalne w wodzie, łatwo wydalone).
- **Główna Lokalizacja:** **Wątroba** (hepatocyty), choć procesy zachodzą też w jelitach, nerkach i płucach.
- **Fazy:** Proces ten jest podzielony na dwie główne, sekwencyjne fazy.

Znaczenie Kinetyczne

- **Proleki (Prodrugs):** Faza I jest niezbędna do **aktywacji** niektórych leków (prolek jest nieaktywny, aktywny jest dopiero jego metabolit).
- **Toksyczność:** W rzadkich przypadkach Faza I prowadzi do powstania **toksycznych pośredników**, które Faza II (np. sprzęganie z glutationem) musi szybko zneutralizować. Jeśli zdolności detoksykacyjne zostaną przekroczone, może dojść do uszkodzenia komórek (np. uszkodzenie wątroby przez paracetamol).

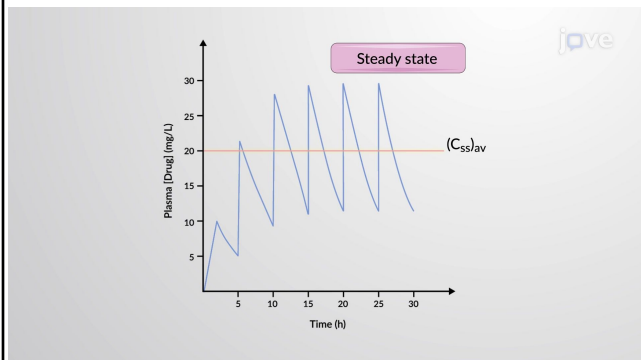
Faza I: Funkcjonalizacja

- **Cel:** Wprowadzenie lub odsłonięcie **reaktywnych grup funkcyjnych** (-OH, -NH₂, -COOH), co zwiększa polarność leku i umożliwia reakcje Fazy II.
- **Główne Reakcje:**
 - **Utlenianie:** Najważniejsze; katalizowane przez rodzinę enzymów **Cytochromu P450 (CYP450)**.
 - **Redukcja**
 - **Hydroliza** (rozkład wiązań estrowych lub amidowych).
- **Produkty:** Lek po Fazie I może być:
 - **Nieaktywny** (większość leków).
 - **Aktywny** (metabolit jest aktywny farmakologicznie).
 - **Reaktywny i toksyczny** (wytworzenie wolnych rodników).

Faza II: Sprzęganie (Koniugacja)

- **Cel:** Przyłączenie **dużych, endogennych, polarnych cząsteczek** do leku lub metabolitu Fazy I. Prowadzi to do powstania bardzo polarnych, nieaktywnych i łatwo wydalanych kompleksów.
- **Główne Reakcje:**
 - **Glukuronidacja:** Sprzęganie z **kwasem glukuronowym** (najważniejsza reakcja). Katalizowana przez transferazy urydyno-difosfo-glukuronylowe (UGT).
 - **Sulfatacja:** Sprzęganie z grupą siarczanową.
 - **Acetylowanie, metylacja, sprzęganie z glutationem.**
- **Produkty:** Zazwyczaj są to **nieaktywne i wysoce hydrofilowe** metabolity, gotowe do szybkiej eliminacji przez nerki lub z żółcią.

Dawkowanie: Osiąganie Okna Terapeutycznego



- **Dawkowanie (Dosing):** Ustalanie optymalnej ilości leku (D), drogi podania i interwału czasowego (t) w celu **utrzymania stężenia leku w oknie terapeutycznym**.
- **Cel Terapeutyczny:** Utrzymanie stężenia leku między **Minimalnym Stężeniem Efektywnym (MEC)** a **Minimalnym Stężeniem Toksycznym (MTC)**.
- **Stan Stacjonarny (C_{ss}):** Stałe, przewidywalne stężenie leku osiągnięte po regularnym, wielokrotnym dawkowaniu (zazwyczaj po $5 \cdot T_{1/2}$).

Kluczowe Dawki i Wzory Kinetyczne

Dawka Nasycająca (Loading Dose, D_L):

- **Rola:** Szybkie osiągnięcie docelowego stężenia terapeutycznego (C_{ss}) bez konieczności czekania na 5 okresów półtrwania.
- **Zastosowanie:** Stosowana dla leków o **długim okresie półtrwania** ($T_{1/2}$) lub w stanach nagłych.
- **Zależność:** Zależy głównie od Objętości Dystrybucji (V_d) – im wyższa V_d , tym większa D_L .

$$D_L = V_d * C_{ss}$$

Dawka Podtrzymująca (Maintenance Dose, D_M):

- **Rola:** Zastąpienie leku, który jest eliminowany z organizmu między kolejnymi dawkami, aby utrzymać C_{ss} .
- **Zależność:** Zależy głównie od Klirensu (Cl) leku. Im wyższy klirens, tym większa musi być dawka podtrzymująca.

$$D_M = Cl * C_{ss} * t$$

Jak dostosować dawkowanie leków, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność?



Klirens i TDM

Dostosuj dawkę w oparciu o funkcję narządów i monitorowanie stężenia leku



Interakcje Lekowe

Zmodyfikuj dawkę w oparciu o wpływ na enzymy CYP450

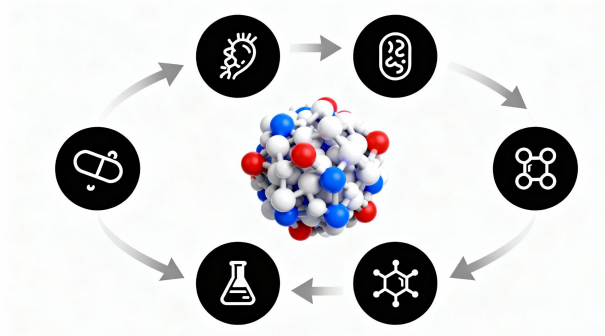
Made with Napkin

Indywidualizacja i Korekta Dawkowania

- **Klirens a Korekty:** Ponieważ D_M zależy od Cl , w przypadku **niewydolności nerek** (obniżony klirens nerkowy) lub **niewydolności wątroby** (obniżony klirens metaboliczny), dawkę podtrzymującą należy **zredukować**, aby zapobiec kumulacji i toksyczności.
- **TDM (Monitorowanie Stężenia Leku):** Niezbędne dla leków o **wąskim indeksie terapeutycznym** (np. digoksyna, lit), aby utrzymać stężenie w bezpiecznym i skutecznym zakresie.
- **Interakcje Lekowe:** Należy uwzględnić wpływ innych leków na enzymy **CYP450** (indukcja lub inhibicja), co może wymagać zmiany D_M .

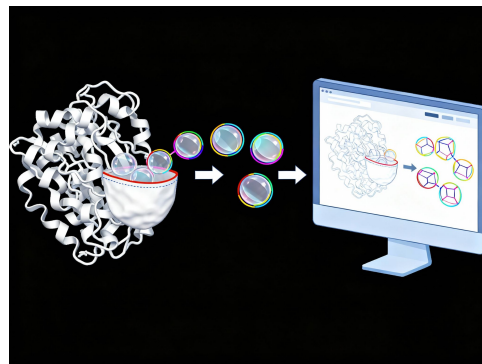
Od Cząsteczki do Leku: Główne Strategie Projektowania

- **Definicja:** Projektowanie leków (*Drug Design*) to proces mający na celu identyfikację, syntezę i optymalizację związków, które będą wykazywać pożądany efekt biologiczny, minimalizując jednocześnie działania niepożądane. Proces ten opiera się na znajomości **celu molekularnego** (receptora, enzymu, białka).



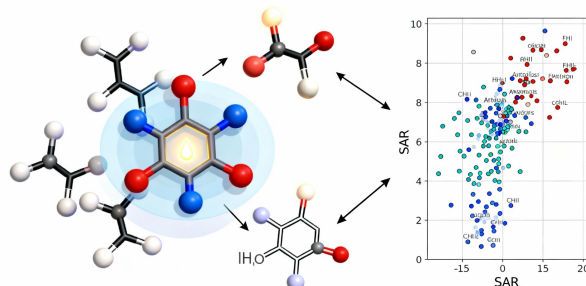
1. Projektowanie oparte na strukturze celu (SBDD - Structure-Based Drug Design)

- **Zasada:** Wymaga znajomości trójwymiarowej **struktury molekularnej celu** (np. enzymu, receptora), uzyskanego zazwyczaj metodami krystalografii rentgenowskiej lub NMR.
- **Metody:**
 - **Docking molekularny:** Komputerowe "dopasowywanie" wirtualnych cząsteczek leków do kieszeni wiążącej celu w celu przewidzenia powinowactwa.
 - **Design de novo:** Komputerowe projektowanie nowych cząsteczek, które idealnie pasują do kieszeni wiążącej.
- **Zaleta:** Bardzo precyzyjne; umożliwia optymalizację dopasowania i siły wiązania.



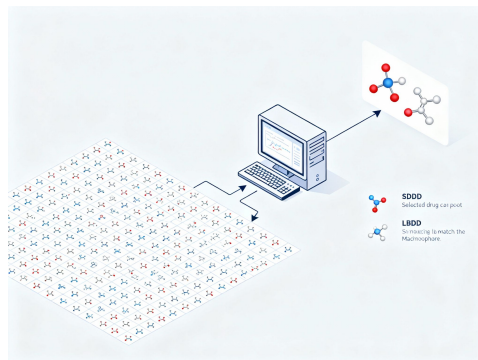
Projektowanie oparte na ligandach (LBDD - Ligand-Based Drug Design)

- **Zasada:** Stosowane, gdy **struktura 3D celu jest nieznana**, ale znane są inne cząsteczki (ligandy/leki), które wiążą się z tym celem i wykazują aktywność.
- **Metody:**
 - **Farmakofofor:** Opracowanie modelu **krytycznych grup chemicznych** w przestrzeni, które są niezbędne do wiązania i aktywności. Model ten jest następnie wykorzystywany do przeszukiwania bibliotek związków.
 - **SAR (Structure-Activity Relationship):** Badanie, jak zmiany w strukturze chemicznej znanego ligandu wpływają na jego aktywność.



Nowoczesne Podejścia i Strategie

- **Wysokoprzepustowe Przesiewanie (HTS - High-Throughput Screening):**
 - **Zasada:** Szybkie, zautomatyzowane testowanie **tysięcy związków** z biblioteki chemicznej przeciwko wybranemu celowi molekularnemu.
 - **Cel:** Znalezienie "trafień" (*hits*), które są punktem wyjścia do dalszej optymalizacji.
- **Optymalizacja Właściwości ADMET:**
 - **Zasada:** Wczesne modyfikowanie związków nie tylko pod kątem skuteczności (*efficacy*), ale także pod kątem właściwości **farmakokinetycznych (ADME)** i **toksyczności (T)**, często w oparciu o Regułę Pięciu Lipinskiego.
- **Projektowanie Proleków (Prodrug Design):**
 - **Zasada:** Celowe projektowanie nieaktywnej formy leku, która ulega **aktywacji metabolicznej** w organizmie (np. w wątrobie) w celu poprawy biodostępności, rozpuszczalności lub penetracji do specyficznej tkanki (np. przez BKM).



CADD: Komputerowe Narzędzia w Odkrywaniu Leków

- **Definicja:** Projektowanie leków wspomagane komputerowo (CADD – *Computer-Aided Drug Design*) to zestaw technik i algorytmów obliczeniowych wykorzystywanych do **optymalizacji procesu odkrywania leków** poprzez:
 - **Modelowanie** interakcji leku z celem molekularnym.
 - **Przewidywanie** właściwości biologicznych, farmakokinetycznych (ADMET) i toksyczności związków.
 - **Wirtualne przesiewanie** dużych bibliotek związków.
- **Cel:** Znaczne **skrócenie czasu** i **obniżenie kosztów** badań oraz zwiększenie szans na sukces kliniczny.

Kluczowe Korzyści

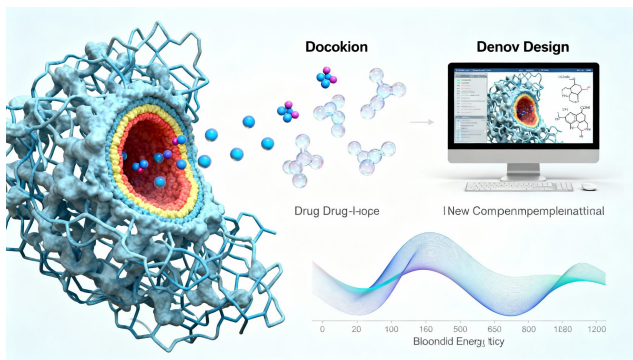
- **Selektywność:** Umożliwia projektowanie leków o wysokiej **specyficzności** do celu, minimalizując interakcje z innymi białkami (efekty uboczne).
- **Optymalizacja ADMET:** Wczesne odrzucanie związków, które prawdopodobnie będą miały złe właściwości farmakokinetyczne lub toksykologiczne.

Główne Metody CADD

CADD dzieli się na dwie główne kategorie, zależne od dostępności struktury 3D celu molekularnego:

1. Metody Oparte na Strukturze Celu (SBDD – Structure-Based Drug Design)

- **Zastosowanie:** Gdy znana jest trójwymiarowa **struktura docelowego białka** (np. z krystalografii lub NMR).
- **Techniki:**
 - **Docking Molekularny (Molecular Docking):** Wirtualne "dokowanie" (dopasowywanie) małej cząsteczki leku do kieszeni wiążącej białka, aby przewidzieć orientację i siłę wiązania.
 - **Design de Novo:** Generowanie nowych struktur chemicznych "od zera", które są komplementarne do kształtu i właściwości kieszeni wiążącej.
 - **Dynamika Molekularna (MD):** Symulacja ruchu białka i leku w czasie, co pozwala na oszacowanie stabilności kompleksu i energii wiązania w warunkach fizjologicznych.

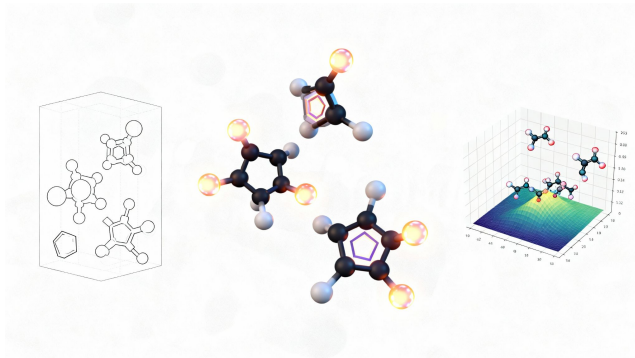


Główne Metody CADD

CADD dzieli się na dwie główne kategorie, zależne od dostępności struktury 3D celu molekularnego:

2. Metody Oparte na Ligandach (LBDD – Ligand-Based Drug Design)

- **Zastosowanie:** Gdy **struktura celu jest nieznana**, ale znane są związki aktywne (ligandy), które się z nim wiążą.
- **Techniki:**
 - **Modelowanie Farmakoforu (Pharmacophore Modeling):** Tworzenie abstrakcyjnego modelu przestrzennego, który definiuje kluczowe cechy chemiczne (np. atomy akceptorowe/donorowe wiązań wodorowych, pierścienie aromatyczne) niezbędne do aktywności biologicznej.
 - **QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship):** Tworzenie modeli matematycznych, które korelują **właściwości fizykochemiczne** cząsteczki (np. Log P, masa, polarność) ze **stopniem jej aktywności biologicznej**.



Docking Molekularny: Wirtualne Dopasowanie Liganda do Celu

- **Definicja:** Metoda obliczeniowa służąca do przewidywania **orientacji (pozycji) i konformacji** cząsteczki leku (liganda) w miejscu wiążącym docelowego białka (receptora lub enzymu).
- **Cel:** Oszacowanie **siły wiązania** (energii swobodnej wiązania) kompleksu lek-białko oraz identyfikacja najlepszych kandydatów na leki w wirtualnej bibliotece.
- **Wymagania:** Konieczna jest znana trójwymiarowa **struktura docelowego białka** (SBDD).

Kluczowe Etapy

1. **Przygotowanie Cząsteczek:** Przygotowanie leku (liganda) oraz kieszeni wiążącej białka (cele).
2. **Generacja Pozycji (Pose Generation):** Program eksploruje tysiące możliwych pozycji i konformacji, w jakich lek może się związać z białkiem.
3. **Ocena i Ranking (Scoring):** Użycie **funkcji oceny (scoring functions)** do obliczenia energii interakcji dla każdej pozycji. Niższa energia (bardziej ujemna) oznacza silniejsze i bardziej stabilne wiązanie.

Rodzaje Dockingu

- **Docking Sztwywny (Rigid Docking):** Zarówno lek, jak i białko są traktowane jako sztywne struktury (historyczny, rzadko używany).
- **Docking Elastyczny (Flexible Docking):** Umożliwia ruch cząsteczki leku oraz rotację niektórych reszt aminokwasowych w miejscu aktywnym białka, co lepiej symuluje rzeczywiste wiązanie.

Design de Novo: Projektowanie Częsteczek od Podstaw

- **Definicja:** Metoda CADD, w której cząsteczki leków są projektowane **atom po atomie** lub **fragment po fragmencie** bezpośrednio wewnątrz kieszeni wiążącej docelowego białka.
- **Cel:** Generowanie **całkowicie nowych** struktur, które są optymalnie dopasowane do kształtu i właściwości elektrostatycznych miejsca aktywnego, zamiast testowania istniejących bibliotek.
- **Wymagania:** Podobnie jak Docking, wymaga znanej **struktury 3D celu** (SBDD).

Kluczowe Procesy Tworzenia Częsteczki

1. **Inicjacja (Seed Placement):** Program umieszcza początkowy atom lub mały fragment chemiczny (tzw. *seed*) w miejscu wiążącym.
2. **Wzrost (Growth):** Związek jest budowany poprzez dodawanie kolejnych atomów lub grup funkcyjnych. Każdy dodatek jest oceniany pod kątem **poprawy dopasowania i energii wiązania**.
3. **Optymalizacja:** Po utworzeniu kompletnej cząsteczki, jest ona optymalizowana pod kątem geometrii i potencjalnych właściwości ADMET (np. zgodnie z Regułą Pięciu).

Zalety

- Pozwala na odkrywanie **innowacyjnych chemicznie** struktur (*novel scaffolds*), które nie występują w tradycyjnych bibliotekach leków.
- Zapewnia bardzo wysoki stopień **komplementarności** między lekiem a celem molekularnym.

Dynamika Molekularna: Symulacja Ruchu Kompleksu Lek-Białko

- **Definicja:** Metoda obliczeniowa służąca do symulowania **fizycznego ruchu atomów i cząsteczek** w systemie biologicznym (np. lek + białko + woda) przez określony czas, wykorzystując **zasady mechaniki klasycznej** (prawo Newtona).
- **Cel:** Dostarczenie **informacji dynamicznych** i kinetycznych, które są niedostępne w statycznych strukturach (np. krystalografii). MD pozwala badać stabilność kompleksu, zmiany konformacyjne białka, oraz mechanizm wejścia/wyjścia leku z kieszeni wiążącej.
- **Wymagania:** Zazwyczaj poprzedzona Dockingiem. Wymaga ogromnej mocy obliczeniowej.

Co Symuluje MD?

- **Ruch Termiczny:** Wahanie atomów w temperaturze pokojowej.
- **Zmiany Konformacyjne Białka:** Zmiana kształtu kieszeni wiążącej pod wpływem leku (*induced fit*).
- **Wpływ Środowiska:** Wpływ otaczającej wody (solwentu) i jonów na interakcje lek-białko.

Zastosowanie w Projektowaniu Leków

- **Poprawa Oceny Dockingu:** MD może korygować błędy statycznych funkcji oceny (scoring functions) poprzez weryfikację stabilności kompleksu w czasie.
- **Wiązanie Wodne:** Ocena, czy cząsteczki wody odgrywają krytyczną rolę w stabilizacji lub destabilizacji wiązania leku.
- **Optymalizacja Wiązania:** Pomaga zidentyfikować, które interakcje są **najważniejsze** dla utrzymania stabilnego wiązania w warunkach dynamicznych.

Farmakofor: Esencja Aktywności Leku

- **Definicja:** Abstrakcyjny model przestrzenny, który opisuje **zestaw kluczowych cech molekularnych** i ich **przestrzenne rozmieszczenie**, niezbędne do wywołania pożądanej aktywności biologicznej.
- **Cel:** Identyfikacja wspólnych elementów strukturalnych wśród aktywnych związków i wykorzystanie tego modelu do **wyszukiwania nowych leków** w bazach danych.
- **Wymagania:** Jest to metoda **oparta na ligandach (LBDD)** – nie wymaga znajomości struktury 3D celu, ale wymaga znajomości co najmniej kilku aktywnych cząsteczek.

Elementy Farmakoforu

Model Farmakoforu składa się z geometrycznych centrów reprezentujących funkcje chemiczne:

- **Donory/Akceptory Wiązań Wodorowych:** Miejsca, w których cząsteczka może tworzyć wiązania wodorowe.
- **Centra Hydrofobowe:** Obszary, w których pożądane są grupy nierozpuszczalne w wodzie (np. pierścienie aromatyczne).
- **Centra Naładowane:** Obszary wymagające ładunku dodatniego (kation) lub ujemnego (anion).
- **Wykluczona Objętość (Excluded Volume):** Obszary w przestrzeni, które nie powinny być zajmowane przez cząsteczkę (jeśli prowadzi to do kolizji z białkiem).

Zastosowanie

- **Wirtualne Przesiewanie:** Farmakofor działa jako "wzór do przeszukiwania". Bazy danych są filtrowane w celu znalezienia związków, które **dopasowują** się do modelu w przestrzeni 3D.
- **Optymalizacja:** Pomaga zrozumieć, które części cząsteczki są **niezbędne** do aktywności, umożliwiając modyfikację reszty struktury (np. w celu poprawy ADMET).

QSAR: Ilościowa Relacja Struktura-Aktywność

- **Definicja:** Zestaw metod statystycznych i obliczeniowych, które tworzą **modele matematyczne** korelujące **właściwości strukturalne** leku z **ilościową miarą jego aktywności biologicznej** (np. IC_{50} , EC_{50} , $\log P$, itp.).
- **Cel:** Przewidywanie aktywności nowych, jeszcze nie zsyntetyzowanych związków oraz zrozumienie, **które cechy strukturalne** są najważniejsze dla danej aktywności.
- **Wymagania:** Jest to metoda **oparta na ligandach (LBDD)**. Wymaga zbioru aktywnych związków o znanych aktywnościach biologicznych.

Proces Tworzenia Modelu QSAR

1. **Deskryptory Molekularne (Cechy):** Obliczanie numerycznych wartości opisujących strukturę (np. $\log P$, masa cząsteczkowa, polarność, energia HOMO/LUMO, objętość cząsteczki).
2. **Zbiór Treningowy:** Wykorzystanie dużej grupy związków o znanej aktywności do "nauczenia" modelu.
3. **Modelowanie Statystyczne:** Użycie regresji liniowej, metod uczenia maszynowego lub innych algorytmów do znalezienia funkcji $f(x)$, która najlepiej opisuje relację:

$$f(x) = \text{Aktywność} = f(\text{Deskryptory Strukturalne})$$

Zastosowanie w Optymalizacji

- **Optymalizacja ADMET:** Modele QSAR mogą być używane do przewidywania **właściwości farmakokinetycznych** (np. przewidywanie rozpuszczalności, przenikania przez BKM, klirensu).
- **Filtrowanie:** Szybkie filtrowanie wirtualnych bibliotek w celu odrzucenia cząsteczek o przewidywanej niskiej aktywności, oszczędzając czas na syntezę.
- **Homologia:** Pomaga określić, jak duża zmiana w strukturze jest akceptowalna, zanim aktywność leku zostanie utracona.

Wirtualne Przesiewanie (Virtual Screening, VS)

- **Definicja:** Komputerowe testowanie olbrzymich bibliotek związków (miliony cząsteczek) w celu szybkiego zidentyfikowania kandydatów z największym potencjałem.
- **Typy:** VS może być przeprowadzane zarówno metodami SBDD (np. wysokoprzepustowy docking), jak i LBDD (np. wyszukiwanie według modelu farmakoforu).