

W chemii medycznej jako miarę siły działania leków podaje się różne parametry, w tym  $K_D$  (stała dysocjacji),  $K_i$  (stała inhibicji),  $IC_{50}$  (ang. *inhibitory concentration*, IC) i  $EC_{50}$  (ang. *effective concentration*, EC). Definicje tych parametrów są różne i powinny być odpowiednio stosowane.

$K_i$  odnosi się do stałej inhibicji, podczas gdy  $K_D$  oznacza stałą dysocjacji. Oba terminy są używane do opisu powinowactwa, które ligand ma do enzymu lub receptora. Różnica polega na tym, że  $K_D$  jest terminem bardziej ogólnym, obejmującym różnego typu kompleksy. Stała inhibicji  $K_i$  to również stała dysocjacji, ale dla wiązania inhibitora z enzymem.

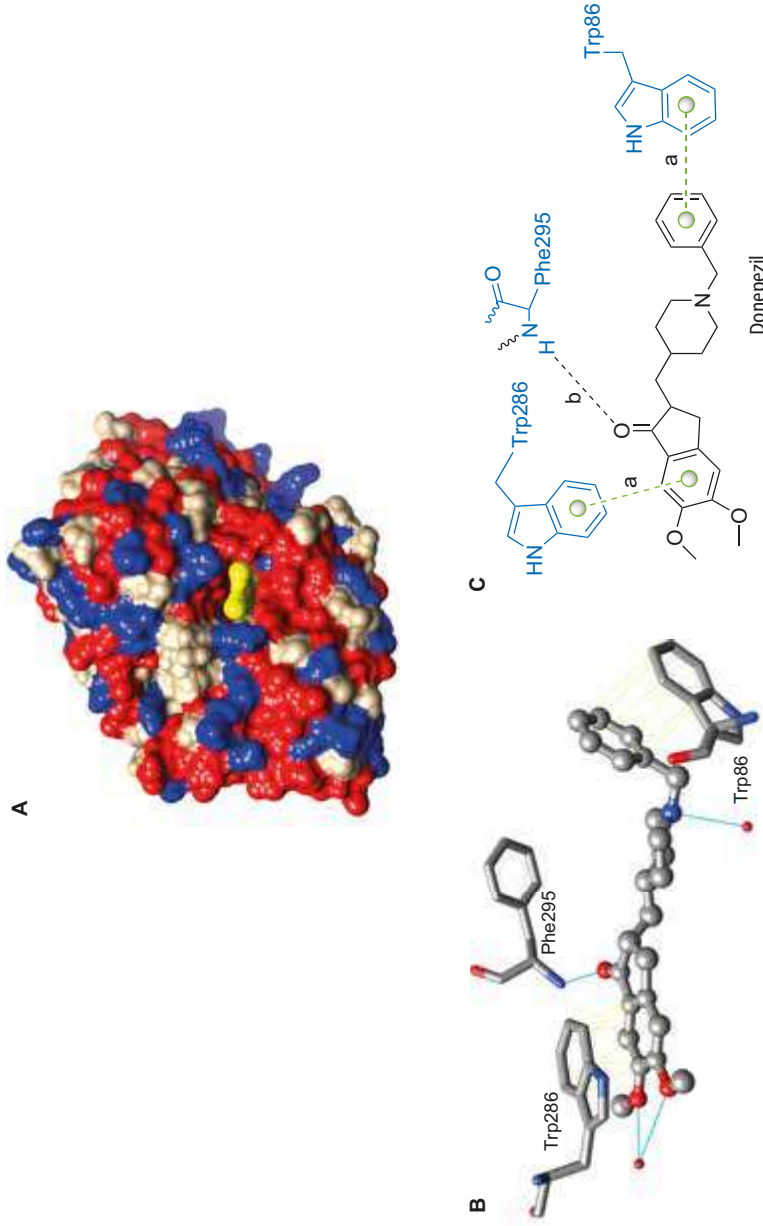
$IC_{50}$  oznacza stężenie inhibitora, które obniża aktywność enzymu o 50%. Ponieważ podczas wyznaczania wartości  $IC_{50}$  nie mierzy się bezpośrednio równowagi dysocjacji kompleksu enzym–inhibitor,  $IC_{50}$  jest mniej precyzyjne niż  $K_i$  lub  $K_D$ . Co ważne, uzyskane wartości są w dużym stopniu zależne od warunków pomiaru i mechanizmu hamowania. Wartości  $K_i$  i  $IC_{50}$  można porównywać ze sobą tylko w szczególnym przypadku, gdy mamy do czynienia z niekompetycyjnym mechanizmem inhibicji.

$EC_{50}$  odnosi się do stężenia leku, przy którym osiąga się 50% jego maksymalnego efektu biologicznego. Termin jest dość ogólny i ma zastosowanie niezależnie od tego, czy lek wzmacnia, czy osłabia efekt biologiczny. W przypadkach, gdy lek niemalże całkowicie hamuje aktywność biologiczną w wysokich dawkach, wartości  $EC_{50}$  i  $IC_{50}$  są identyczne. Jednak niektóre leki powodują tylko częściowe osłabienie aktywności biologicznej, nawet przy wysokich stężeniach. W takim przypadku wartości  $IC_{50}$  mogą wprowadzać w błąd co do siły działania leku. Załóżmy np., że inhibitor zmniejsza aktywność enzymu co najwyżej do 60%. Tu wartość  $IC_{50}$  byłaby nieokreślona, ponieważ 50% hamowanie nigdy nie zostało osiągnięte. Wartości  $EC_{50}$  umożliwiają ilościowe przedstawienie efektu biologicznego w zależności od dawki.

Wszystkie wymienione parametry:  $K_i$ ,  $K_D$ ,  $IC_{50}$ , i  $EC_{50}$ , są stężeniami aktywnego związku (liganda), a zatem rozważając równowagi przedstawione powyżej, można powiedzieć, że im niższą wartość przyjmują te parametry, tym większe jest powinowactwo związku do makrocząsteczki, czyli związek jest bardziej aktywny. Szczegółowe informacje na temat kompleksów z białkami enzymatycznymi można znaleźć w repozytorium Brenda (<https://www.brenda-enzymes.org>).

Warto wspomnieć, że w farmakologii istnieją jeszcze definicje siły działania i skuteczności leków. Siła działania odnosi się do dawki leku potrzebnej do uzyskania pewnego wymiernego efektu biologicznego, podczas gdy skuteczność określa wielkość maksymalnego efektu. Dlatego leki o dużej sile działania mają niskie wartości  $EC_{50}$ , ale niekoniecznie niskie wartości  $IC_{50}$ . Ponadto bardzo skuteczne leki mają podobne wartości  $IC_{50}$  i  $EC_{50}$  niż leki mniej skuteczne.

Aby dokonać analizy oddziaływań w kompleksie białko–ligand musimy pozyskać strukturę przestrzenną (3D) takiego kompleksu. Struktury 3D makrocząsteczek biologicznych pozyskane z badań eksperymentalnych są deponowane w bazie



Rysunek 2.1. Oddziaływanie donepezilu z acetylocholinoesterazą na podstawie kompleksu PDB ID 4EY7. **A.** Powierzchnia molekularna: kolor czerwony aminokwasy hydrofobowe, kolor niebieski aminokwasy hydrofilowe, kolor żółty donepezil. **B.** Donepezil w projekcji *ball and stick*, kolory atomów: węgiel szary, tlen czerwony, azot niebieski; oddziałyujące reszty aminokwasów w projekcji *stick*: wiązania wodorowe niebieskie linie, oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$  żółte linie. **C.** Diagram z oddziaływaniami: (a) oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$ , (b) wiązania wodorowe (A i B przygotowane w programie Chimera UCSF)