신약개발을 위한 실전 약동학​ II

(Phamacokinetics for pharmaceutical scientists​)

**6.** 후보 물질의 대사 억제 특성 평가

이소진

https://clovanote.naver.com/s/Cuv2DSq5jQg4s

비밀번호: vjtbs6

**6.1 개요**

이 장에서는 개발하는 약물이 과연 inhibitor 역할을 하는 약물인지 확인하고, 어떤 inhibition 특성을 가지는지 확인하는 방법을 살펴보기로 한다. Inhibition의 종류는 크게 두가지로 분류되며, Reversible inhibition 과 Time-dependent inhibition으로 나뉜다. 각각의 inhibition 종류에 따른 inhibition assay 실험 방법과 이를 통해 얻은 데이터를 해석하는 방법, 그리고 이 정보를 DDI prediction에 적용하는 방법에 대해 살펴보겠다.

**6.2 Introduction**

DDI 평가는 중요하며, 특히 여러 종류의 약물을 장기간 병용 투약하는 만성질환을 가진 환자에서 조심해야한다. Inhibitior 역할을 하는 약물은 victim drug 와 병용투여시 victim drug의 체내 약물 농도를 높게 만들고, 이에 따른 이상반응이나 독성이 나타날 수 있다. DDI 평가는 in vitro ADME study 시작에서부터 함께 탐색되는 것을 추천한다. 이와 같은 in vitro 단게에서의 DDI 평가는 FDA 가이던스와 EMA 가이드 라인에서도 추천되어 진다.

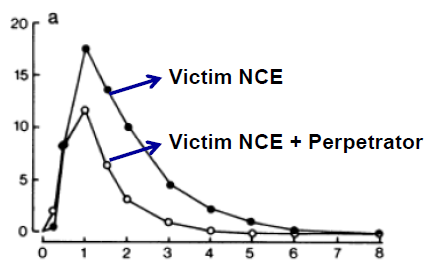


그림 . Perpetrator(inhibitor 또는 inducer) 와 victim drug 병용투여 시의 약물농도

Victim (substrate) : Drug whose PK is affected

Perpetrator : Drug that is affecting PK of victim

네 저는 큐피터 이소진입니다. 이제 이전 강의에서 후보 물질을 섭스트레잇으로서 어떻게 평가하는지 알아봤고요 오늘 이번 첫 시간에는 우리 약물이 이니비터로의 역할을 하는 약물인지 그렇다면 어떤 이니비션 특성을 가지고 있는지



참석자 100:20

어떻게 평가하는지에 대한 내용을 설명드리도록 하겠습니다. 이니비션의 종류는 크게는 두 가지예요. 리버서블 이니비션 타임 디펜던트 이니비이션이 있습니다. 그리고 이 종류에 대해서 설명을 드릴 거고요 각각의 이니베이션 에세이 실험 방법 그리고 그때 얻은 데이터를 해석하는 방법



참석자 100:41

대략 설명드리도록 할게요 그리고 각각 얻은 inivition 파라미터들을 ddi pridection에 어떻게 적용하는지에 대해서 살펴보도록 하겠습니다.



참석자 100:54

ddi 평가는 당연히 중요하고요 특히 여러 약물을 동시에 장기간 복용하는 크로닉 컨디션 가진 환자분에서 조심해야 됩니다. 이제 이니비터와 빅텀 드러그를 같이 주게 되면 체내 약물 농도가 높아지게 되겠죠. 그래서 에드버스 트로그리액션이나 톡시시티가 발생할 수 있고요



참석자 101:15

따라서 ddi 평가는 ib2로 adm이 스터디 시작에서부터 함께 탐색되는 걸 추천드립니다. 이는 fda 파이널 가이던스 2020년에 새로 나온 것 그리고 ema 가이드라인에서도 이미 추천된 내용이죠. 이거 어제 대략 살펴봤죠. 그리고 이제 ddi 인비트로 ddi 평가가 전체 인비트로 adm의 스터디에 어디에 있는지 한번 살펴보도록 하겠습니다.

In vitro 단계의 DDI 평가는 ADME 에서의 metabolism study에 해당하는 부분으로, metabolic DDI 평가에는 inhibition 과 induction 평가가 있다.



참석자 101:45

ddi 평가는 adm에서 메타볼리즘 스터디에 한 부분이고요 이거 레이저 포인트로 한번 써볼게요 메타볼리즘 스터디 한 부분이고 ddi 평가 안에는 대표적으로 이니비션 인덕션 이렇게 있습니다. 그리고 요 앞에 두 개는 우리가 전 시간에 배운 내용들이죠. 이제 이외에는 리액션 피노 타이핑이라고



참석자 102:09

우리 약물이 우리 약물 대사에 어떤 엔자임이 얼마나 관여하는지 살펴보는 시험이 또 있습니다. 이때 우리가 또 ddi 계산에서 활용하는 fm 값이 얻어지는 실험이라고 생각하시면 됩니다. 지금은 그 이니미션 스터디에 대해서 더 자세히 살펴보도록 하겠습니다. 인비트로 이니비션 스터디는 초반 약물 디스커버리 단계에서부터 수행이 돼야 되고요



참석자 102:35

얻어진 값들이 이제 쭉쭉 사이클 드러그 디벨로먼트 사이클이 진행되면서 그 값들이 활용되어져야 됩니다. 디스커버리 단계에서 이제 드러그 리드 옵티마이션 단계에서는 굉장히 많은 수의 캐니데인 약물이 있고 이게 이니미터인지 스크리닝 하는 단계가 필요하고요 이때는 컴바인드 어프로치라고 해서



참석자 103:00

다양한 snnjme을 함대에 넣고 하나 1 sa로 iinivitiz 평가 대략하는 방법이 있고요 그리고 이때 이제 포턴트한 타임 디펜던트 이니비터는 걸러내는 게 좋겠죠. 그렇게 진행을 할 수 있고 이후에 조금 더 디벨로먼트 단계로 와서는



참석자 103:21

몇 개의 리드 컴파운트만 가지고 있을 텐데 이때 조금 더 디테일한 정보를 얻는 이니메이션 실험을 진행하게 됩니다. 임상에 가까워질수록 inbitro nibition sa들은 glp와 같은 수준에서 수행되기를 권고하고 있고요 하지만 이건 법적으로 리퀘어드 된 사항은 아닙니다.



참석자 103:47

대부분 약물 대사에는 페이즈1 바이오 트랜스포메이션이 거치고요 그중에 옥시데이션이 굉장히 많이 약물 대사에 관여를 하게 됩니다. 그중에 옥시데이션을 시키는 엔자임이 바로 사이토크롬 p4피피티고요 이 njm은 이제 h파토사인 엔도 이 아래 로케이트 타고 있죠 그리고 이 10을 좀 더 자세히 살펴보면



참석자 104:13

휴번 리버에 이와 같은 다양한 c 아이소품들이 존재합니다. 이 위에 파이 차트는 이제 프레벌런스고요 실제 리버 내에 각 10이 존재하는 비율은 이렇지만 실제로 드러그 메타볼리즘에 중요하게 관여하는 1 그 중요도는 다릅니다. 실제 존재하는 비율과는 그래서 예를 들어서 3a 플러스 2d6 이 두 가지의 신만 하더라도



참석자 104:40

커머셜리 어벨럽을 한 80% 약물의 드러그 메타볼리즘에 관여하는 것으로 이미 알려져 있어요. 그래서 fda에서 보기로 이제 권고하는 메이저 십은 이렇게 7가지 종류가 있습니다. 본격적으로 이니베이션 종류 살펴볼 텐데요.



참석자 105:00

리버서블 이니비션 그리고 메카니즘 베이스 리니비션이 있습니다. 리버서블 이니비션은 다이렉트 이니비션이라고도 불리우고요 이니비터와 엔자인 바인딩이 너무 코벨런트하게 바인드 하는 경우고요 바인딩 되고 나서 빠른 시간 레피드 디소시에이션이 일어납니다. 그리고 바로 nd 액티비티가 리스토어 됩니다. s스트레이스를 굉장히 많이 줄 경우에 이니비이션이 리버스 될 수도 있고요 또는 이건 다른 말로 하면



참석자 105:27

섭스트레이 농도가 굉장히 높을 경우에는 리버서블 이미터의 영향이 아주 작아진다고 생각하면 되겠습니다. 그다음은 메커니즘 베이스도 이니비션이고요 우리가 보통 인터체인저블하게 타임 디펜던트 이니비이션이라고도 불리우는데 이거는 완전히 동일한 단어는 아니고요 타임 디펜던트 이니비션이 조금 더 큰 범주라고 생각하시면 됩니다.



참석자 105:49

타임티 펜더티 이니비이션은 이제 프리 인큐베이션 타임을 거치면 이니베이션 포텐시가 조금 더 좋아지는 그런 이니비션일 경우를 그렇게 불리우고요 메커니즘 베이스드 이니비션은 타임 디펜던트 이니비션의 섭셋 한 종류라고 생각하시면 됩니다. 메커니즘 베이스드 이니비션은 이제 엔자임과 이니비터가 결합을 해서 리액티브 메타볼라이트로 생성을 해서 이제 엔자임이 더 이상



참석자 106:19

액티브하지 않게 인액티브 된 상태를 이야기합니다.



참석자 106:28

이렇게 에세이들이 핵심 에세이들이 있는데요. 리버스브리 이니베이션을 알아보기 위해서는 먼저 ic ppt 값을 구하는 에세이가 있고요 그다음에 이 결과를 바탕으로 inivation constent ki를 구하는 sa를 수행합니다. 그리고 타임 디 펜더트 이니비이션 sa 같은 경우에는 싱글 포인트 세라고 그래서 이니비터 농도를 하나로만 수행하는 간단한 실험을 먼저 거쳐서



참석자 106:54

tdi 즉 타임 디펜던트 이니미터인지 확인을 하고 그다음에 레이터 스테이지에서 조금 더 복잡하고 디테일한 icppt를 구하는 실험을 합니다. 그 icppt 구하는 실험을 해서 tdi인 게 확실해지면은 그다음 이제



참석자 107:14

이니비션 키네틱 파라미터들 k 인액티베이션 그리고 ki를 구하는 실험을 하게 됩니다. 이와 같이 세 종류가 있다고 생각하시면 되고요 리버서블은 대략 크게 두 종류가 있습니다. 그리고 일단 리버서블 이니베이션 sa를 먼저 시작하기 전에 이 icppt를 구하는 실험을 하기 전에 저희가 지난주에 어제 이제 말씀 나눴던 섬 스트레스 추레이션 익스페리먼트를 먼저 해야 돼요 이거는 메타볼릭 스테빌리티 테스트의 일종이었죠.



참석자 107:49

그래서 sustr cncn트레이션에 따른 메타볼릭 포밍 레이트를 구한 실험이었습니다. 그래서 이때 nj 키네틱 파라미터 vm km을 기본적으로 구하게 되죠. 메터릭 스태빌리티 스터디에서 그래서 그 얻어진 km 값을 바탕으로



참석자 108:10

그거를 활용해서 우리는 이제 ic ppt 디터미네이션 실험 디자인을 합니다.



참석자 108:19

간단하게 리버서블 이니비션의 세 가지 종류가 어떻게 다른지 그림으로 설명드릴게요 컴피디티브 이니비션이 리버서블 이니비션 중에 가장 대표적이고요 이니비터와 섭스트레잇이 이제 세임 액티브 바인딩 사이트를 놓고 컴퓨트하는 겁니다. 이니비트와 엔자임이 결합하면 이제 더 이상 기존 엔자임 반응 프로덕트는 나오지 않고요 기존의 프로덕트가 생성이 불가합니다.



참석자 108:46

그리고 이 생성이 불가한 이니비션의 임팩트는 km에 들어가게 되고요 이걸 조금 더 이따 뒤에 설명드리도록 할게요 그리고 컴패니티 미니미션의 경우 이제 이니 비터의 농도가 증가할수록 km 값이 증가하게 되고요 따라서 클리어런스는 이 s를 제외한 이 수식



참석자 109:12

근데 km 플러스 s 오버 vm이 되겠죠. 클리어런스 인트린직은 이니비션 농도가 증가할수록 감소가 되고 따라서 auc는 증가하게 됩니다. 이 경우에 섭스트레이 농도가 커질수록 이니비터의 영향은 줄어들게 됩니다.



참석자 109:31

던 컴패티티브 이니비션이 그다음이고요 이거는 이니비터가 프리 엔자윤과도 바인딩하고 그리고 nz 앤 플러스 s스트레이 콤플렉스에도 모두 바인딩할 수 있습니다. 런 콤펙티브 이니미터일 때는 v 맥스도 감소하고 v맥스는 감소하고 km은 그대로라고 생각하시면 됩니다. 이것도 조금 이따가 더 설명드릴 거고요



참석자 109:55

선생님 죄송 그리고 포인터로 마우스 옵션 좀 변경해 주시겠어요. 네네 보이실까요. 보이실까요. 선생님 네 보입니다. 그리고 그다음은 언 콤패드티 리미션이고요 이거는 이니 비터가 이제 앤자인 플러스 섭시 트레이 콤플렉스에만 바인딩하는 경우예요.



참석자 110:17

이 경우는 사실은 굉장히 언뉴주얼하고요 드러그 메타볼리즘 리액션에서 많이 관측되지 않는 이니베이션 종류입니다. 그래서 ancopt티브 이니비터일 때는 km vx가 모두 감소를 하고요 하지만 이 라 더 자세히 설명드릴 건데 이 기울기는 이니비터의 농도에 따라서 달라지지가 않아요. 이 기울기는 vm 오버 kmm으로 인트리즈 클리어런스를 나타냅니다.



참석자 110:49

이게 이제 이니베이션의 특성이고요 낮은 섭스트레이에는 클리어런스의 영향이 거의 적고 ddi가 없게 나타난다고 생각하실 수 있습니다. 아까 보여드린 것 같이 이전에 nn cond 미니미션과 an conbatdiv 니미션은 사실 우리가 sup strat에 따른 mtboly 생성 prat을 그려봤을 때 구분이 잘 가지를 않아요.



참석자 111:16

그래서 따라서 조금 더 이해하기 쉽게 비주얼라이제이션이 잘 될 수 있는 에디 호프티라는 플렛으로 바꿔서 이 둘을 구분하게 되어 있습니다. fda 이제 가이던스에 따라 sa를 이제 설명드리도록 할게요 제일 처음으로 리버서블 이니비이션에 ic pt를 구하는 에세이고요



참석자 111:41

fda 가이던스에 따라 7가지의 메인 1 is 폼을 평가하는 걸 추천드립니다. 따라서 7가지의 ic ppt 값이 나오겠죠. 그리고 리버서블 이니브이션n sa는 c뿐만이 아니라 다른 n자임 이니브이션 포텐셜을 평가할 때도 동일한 스킵으로 진행이 됩니다. 이 실험은 다양한 패스트 컴파운드 즉 다양한 이니미터 농도에서



참석자 112:07

mtvoly fomation이 얼마나 되는지를 측정을 하게 됩니다. 그래서 결국 invinen concentration에 따라 베타볼라 포메이션이 얼마나 이니비션 됐는지를 플라팅하게 되고 이때 50% 이니비션을 나타낸 값을 우리는 ic 피티라고 말하고 이때 이 값을 구합니다. 자세히 실험 오벌 뷰를 살펴보면



참석자 112:34

이니비터 플러스 섭스테레이 플러스 휴먼 리보어 마이크로좀 그리고 코 팩터를 같이 넣어서 짧은 시간 인큐베이터 하는 거고요 그래서 이와 같은 플러스를 얻게 됩니다. 이때의 섭스트레이 농도는 우리가 맨 처음. 메타볼릭 스테빌리티 테스트에서 얻었던 km과 비슷한 수준으로 설정을 하고요 그리고 inviter concentration은



참석자 112:59

ki 주변이면 좋겠지만 아직 ki를 모르는 시점이니까 대부분 그냥 일반적으로 01에서부터 25 마이크로 몰r 레인지 정도로 잡는다고 합니다. 그리고 이제 인바이오먼트로는 휴먼 리버 마이크로좀이 주로 사용이 되고요 이게 이제



참석자 113:21

인 비보 시추에이션을 가장 잘 애프리젠트 할 수 있고 사실 리콤비넌트 엔자임 같은 경우는 atft셜하고 대부분의 경우 nj임들이 오버 익스프레스도 많이 돼 있다고 합니다. 그래서 휴먼 리버 마이크로존에서 이제 이거를 가지고 사용하는 걸 추천을 드리고요



참석자 113:41

이렇게 해서 얻은 이 ic ppt 값을 어떻게 해석할 수 있냐 보면은 1 마이크로 몰라 보다 ict가 작으면 포텐트 이니비터라고 보고요 그리고 1 14이면은 모더의 이니비이션 10 이상이면 위크 이니비터라고 대략 구분할 수 있습니다.



참석자 114:01

이렇게 사용될 수 있는 각 10에 따라 사용될 수 있는 s시트레이과 파지티브 컨트롤 인포메이션들이 있고요 이것들은 이제 fda 가이던스에도 있습니다. 이거는 제가 다른 실험 웹사이트에서 얻은 것들이고요 그리고 특별하게 1 아이소폼 3a



참석자 114:21

폼 중에 3 4는 액티브 바인드 사이트가 1개 이상으로 알려져 있어요. 그래서 따라서 두 개 이상의 s시트레이으로 실험하는 거를 추천드리고요 대표적으로 테스토스테론이랑 미다졸램으로 같이 실험하는 걸 추천드립니다. 그리고 각각 icppt를 구하고 그중 낮은 icppt 값을 씁니다.



참석자 114:46

이제 icppt를 sa를 해서 icppt 값을 구했으면 그다음은 inivion cons턴스 ki 값을 구하는 실험을 하는데요. 미리 산출된 그 icppt 값은 실험에 적합한 이니미tr concentration을 구하기 위해 사용돼요 그래서 요 icppt 값을 기반으로 이니 비트 컨센트레이션을 설정을 하고요



참석자 115:13

이 실험은 이제 다양한 서스트레이 농도 이니비터 농도에서 진행이 되는 실험입니다. 그래서 얻는 그래프는 이제 mtbly fomation lit valsis supstr concentration이 되겠습니다. 그리고 이제 가로축을 조금 modify 해서 리액션 레이 나누기 섭스리 컨센트레이션 하면 이와 같은 왼쪽 그래프가 오른쪽과 같이 변형이 되고요 이 두 가지 종류의 그래프를 주로 많이 봅니다.



참석자 115:44

그래서 ki는 우리가 이니비션 컨스턴트라고 알고 있고요 이거는 이거에 대해서 간단히 설명드리면 인트린지 컨스턴트라고 합니다. 이니비터가 앤덴과 바인드 하는 어피니티를 나타내고요 또는 이니비션의 포테시를 나타낸다고도 이야기합니다. 이와 반대로 ic ppt 값은 어떻게 다르냐 그 값의 특성은 무엇이냐 생각해 보면 icppt 값은



참석자 116:12

일단 익스트린지 컨스턴트고요 랩 툴의 베리어빌리티가 있는 값입니다. 그래서 따라서 리프로디 소을 하지 않을 수도 있고요 섭스트레이스의 종류 그리고 섭스트레이스의 컨센트레이션 그리고 션 인큐베이션 타임에 따라서 달라질 수 있는 값이 ictft입니다. 그래서 따라서 ki는 특정 이니비터와 nj의 고유한 값으로 생각할 수 있고요 어떤 ss트레이을 사용하든 달라지지 않는 값입니다.



참석자 116:41

케이아이는 더 리프로 디서블 하고 더 릴레이어블 한 값이라고 생각할 수 있고요 인 디보 디비아 필요할지 알려주는 조금 더 정확한 값으로 생각할 수 있습니다.



참석자 116:58

이제 ki를 구하는 에세이의 오벌뷰고요 여기에서 이제 얻어지는 요 플라슨 아까 리스펀스 나누기 섭시 트레이 오버 리스펀스 커브이고요 이거는 콤패렉티브 이니비이션일 때의 예시고요 이때 이미 알려진 모델이 있습니다. 이와 같이



참석자 117:21

리액션 레잇은 에스 섭스트레임 더하기 케이엠 모가 브이 맥스 그리고 에스 이렇게 기존에 알려져 있는 리액션 레이에 다 이제 임팩트 이니비션의 임팩트가 km에 이렇게 들어가 있는 거라고 생각하시면 될 것 같습니다.



참석자 117:44

그래서 컨센트레이션은 sc 컨센트레이션은 km 주변으로 설정을 하게 하면 되고요 이 실험에서 이니비터의 컨센트레이션은 ic ppt 위주로 실험을 하면 됩니다. 그리고 이렇게 해서 이 그래프를 얻고 이제 리그레션을 통해서 모델을 피팅한 다음에 케아를 얻을 수 있습니다.



참석자 118:09

또는 더 간단한 방법들도 있고요 그래서 요 얻은 ki를 가지고 이제 fda 가이던스에 언급하고 있는 스탠팅 모델의 r 값을 구하는데 바로 넣어서 사용을 할 수 있고요 또는 메카니스틱 스테틱 모델 ki 값 또는 pbp k 모델에 사용하는 ki 값으로도 입력되어서 사용될 수 있습니다.



참석자 118:32

그 케이아이밸류를 리그레션으로 그 그래프를 통해서 구할 수도 있다고 말씀드렸고요 또 굉장히 간단한 방법으로는 icpipt value 얻은 것을 가지고 이렇게 단순하게 계산을 해서 ki 값을 얻을 수도 있습니다. 우리가 이 실험을 수행하는 구간은 사실 퍼스트홀더 키네틱이 가장 잘 관측되는 구간에서 실험을 하고 싶고



참석자 118:57

그때는 spstr concetration이 km과 비슷하거나 작을 때예요. 그래서 살펴보면 우리가 대부분 ki는 icppt랑 비슷하거나 또는 ki는 icppt를 2로 나눠서 진행하는 경우들이 많습니다. 그리고 그다음은 이제 그래픽 컬리 칼큘레이터을 한 이와 같은 다양한 라인 비버 버크 플라 등을 만들어서



참석자 119:24

이거는 각 세로축 y축을 역수로 치환을 해서 직선으로 만들어주는 플라이고요 이렇게 단순한 형태로 그래프로 만들어서 이때의 이제 x extra폴레이션한 인터 세프트가 ki와 동일하다라는 계산 식으로



참석자 119:43

이렇게 그래프로 그려서 계산을 할 수도 있습니다. 네 그래서 ddi ki 값을 얻어진 것을 이렇게 stading mode에는 넣을 수도 있고요 그리고 메카니스틱 스테틱 모델에도 이렇게 들어갈 수 있다는 거 염두에 두셨으면 좋겠습니다.



참석자 120:04

그리고 중요한 게 사실 1 플러스 kio버 i 이 값이기 때문에 이 값 으로만도 ddi 프리딕션 당연히 할 수 있고요 근데 지금 기준에서 이거는 언바운드된 옛날 기준이라고 생각하시면 돼요 지금은



참석자 120:22

아이오버 ki 요 값이 다 언바운드 언바운드 값이고요 이 기준이 0.0 이상이면은 포텐셜 dbi가 있어서 폴더 ddi 인베스티게이션을 더 해라 이렇게 나와 있습니다. 이렇게 다양한 리버서블 리니미션 모델들이 존재를 하고요 아까 우리가 ki 실험에서 얻은 플라시 딕썸 플라 그리고 에디 호스티 플라시라고 생각하시면 돼요



참석자 120:52

살펴보면 이 첫 번째 박스가 컴패드티브 인디뷰션에 해당되는 박스고요 두 번째는 나 컴패드티브 세 번째 언 컴패드티브입니다. 각각 플러스를 보면은 우리가 원하는 값들을 바로 구할 수 있게 돼 있어요. 딕슨 플러스 우리가 메타블릭 스태빌리티 스터디에서 얻은 섭시처리 세추레이션 플라이 기본적인 거라고 생각하시면 되고요



참석자 121:18

두 번째 플라은 요 가로축만 변형한 거죠. 그래서 에디오프티 플라에서 와 인터 세트는 브이 맥스고요 그리고 슬로은 km입니다. 그리고 이거에 다 역수를 취한 이 라이브 워 버크 플락 같은 경우에는 와이 인터세트는 이제 역수를 취했으니까 원 오버 브이 맥스 값이고요



참석자 121:42

그리고 엑스 인터셉트는 원 오버 케이엠 값이 됩니다. 그리고 기울기는 케이엠 오버 브이 맥스 값이 되겠습니다. 이렇게 prad를 변형해가면서 원하는 값들을 구할 수 있다고 생각하시면 되고요 그리고 이제 콤패드티브 이니베이션일 때가 저희가 항상 주요하게 보는 리버서블 이니베이션 타입이기 때문에



참석자 122:08

cnbctive inivition의 임팩트는 km에 가해져서 전체적으로 클리어런스에 해당되는 이 포션 이 감소를 하고요 왜냐하면 km이 증가되니까 그래서 auc는 결국은 증가된다고 생각하시면 될 것 같습니다. 넌 콤패티티브 이니비션일 때는요 브이맥스가 감소를 하고요



참석자 122:30

그리고 ann cpadtive inivision일 때는 km vimax 모두 감소를 합니다. 그리고 또 언 cpadtive랑 난 콤패디티브는 사실 첫 번째 딕슨 플러스로는 전혀 구분이 가지 않아요. 그 다른 이와 같은 변형 플라을 사용해서만 구분을 할 수 있습니다.



참석자 122:52

그다음은 타임 디펜던트 이니비이션이에요. 타임 디펜던트 이니비이션은 더 심각한 결과를 나타낼 수 있는 이니베이션이고요 애니비터 엔자임 콤플렉스가 바인드 해서 이제 엔자이밍 유넥티베이션 됩니다. 그리고 다시 그 액티비티를 리스토어 하기 위해서는 새로 njm이 리 신티 사이즈 돼야 됩니다. 그래서 시간이 걸리는 다시



참석자 123:16

enjm이 능력을 회복할 때는 시간이 걸리는 프로세스고요 meta vly과 즉 이제 미니비터와 엔자임이 코베일런트 본딩을 하게 됩니다. 그래서 이비버스더블 인액티베이션을 시키고요 이때 active matvolit이 생깁니다. 그래서 이로 인해서 njme이 intiv 되는 것을 이제 메카니즘 베이스d inivition이라고



참석자 123:41

말합니다. 따라서 드러그 디스커버리에서 최대한 빠르게 이와 같은 이니메이션을 걸러내고 싶기 때문에 빠르게 탐색하는 걸 추천드립니다. 이거는 이제 파마스리컬 컴퍼니들을 대상으로 tdisa 어떤 것들을 하고 어떤 게 comprectice인지 정리한 논문이고요 거기에서 보면 tld afrarc를 쓰고 있어요.



참석자 124:08

대부분 세 가지의 tdi 에세이를 진행하는데요. 첫 번째로는 싱글 포인트 세이 진행을 하고요 이거는 이제 리버서블 십 이니비이션 sa와 페렐렐하게도 진행을 할 수 있습니다. 하지만 revo sbs sa를 요거 이전에 먼저 하기를 추천을 드리고요 글 포인트 세이는 cadidas



참석자 124:30

드로 캐디데이 많을 때 진행을 하고요 ict 시프트 sa는 드러그 디빌로먼트의 뒷스테이지에 진행되는 경우가 많고요 더 많은 정보를 획득하게 됩니다. 그리고 키네틱 스테디 플레닝 즉 케인네트 케아를 구하는데 요 값들이 또 사용되게 됩니다.



참석자 124:51

이거는 이제 tdi 타임 디펜던트 이니비터로 알려진 약물들이고요 그래서 싱글 포인트 에세이부터 먼저 살펴보도록 할게요 하나의 이니비터 컨센트레이션 싱글 컨센트레이션으로 이니비터로 진행이 되는 거고요 이때는 굉장히 높은 농도의 이니비터 컨센트레이션 그리고 높은 농도의 섭스트리 컨센트레이션을 줍니다.



참석자 125:16

그래서 리버서블 이니vion이 최소화될 수 있도록 조건을 만들어줘요. 그래서 타임 dpndet 이니비이션만 일어날 수 있도록 그래서 메타볼라잇이 생성되는 리스펀스가 측정이 되고요 이와 같은 tdi 수식에 따라서 pcent invition이 계산이 됩니다. 그래서 타임 dependent invition purcentz가 계산이 되게 되죠.



참석자 125:43

그다음은 이제 icptsa는 레이터 스테이지에 수행되는 시험이고요 요 시험으로 리버서블 이니비션인지 이리벌서블 이니비션인지 구분이 가능합니다. 이때 특징적으로 이 실험에서는 어떤 특성이 있냐면 프리 인큐베이션을 이제 코펙터 nadph를



참석자 127:21

그래서 ndph가 있을 때 없을 때 각각의 icbt를 구하게 되고요 이렇게 보통 nadph를 넣으면 left sift가 일어난다 그러고요 이거는 이제 이니베이션 포텐 시가 조금 더 mad ph를 넣으면서 셀렸다고 생각하시면 됩니다. 그래서 요 시프트가 아까 말씀드린 1.5배 이상이면



참석자 127:48

타임 디펜더트 이니비터로 분류합니다. 그리고 이제 타임 디펜더트 이니비션 icpt를 구하는 실험을 했으면 그다음에는 이제 타임 디펜던트 이니비터 키네틱 파라미터인 케이 인넥트와 케아를 구하는 실험을 합니다. kinnet는 m시v 레이노v nj inactivvation이고요 그리고 ki는 이제 icfipt 같은 개념이죠.



참석자 128:16

inviter의 concentration이고 kinect의 50 를 만족하는 consentration입니다. 이때 베리어스 이니비터 컨센트레이션 그리고 다양한 프리 인큐베이션 타임으로 진행이 됩니다. 이 실험에서 핵심은 프리 인큐베이션 타임을 다양하게 줬다는 거고요 아까는 30분 딱 하나였고요 지금은 다양한 레인지로 줍니다. 그래서 얻어지는 플rat은 pussn limain activity rass pre inquivation 타임



참석자 128:49

즉 프리 인큐베이션 타임에 따른 다양한 이니미터의 농도에 따른 퍼센트 리메이닝 액티비티라고 생각하실 수 있습니다. 그리고 이 기울기를 이제 다시 y 축으로 만드는 이제 그래프 변형을 다시 한 번 하게 되고요 여기서 보여드리도록 하겠습니다.



참석자 129:14

말씀드린 대로 프리 인큐베이션 타임을 0에서부터 30분까지 다양하게 잡아서 실험을 해서 케넥트랑 ki를 구합니다. 이렇게 구하고 여기에서 이제



참석자 129:32

싱글 포인트 그리고 앞서 수행된 icppt 시프트에서 구해진 이 값들을 기반으로 이니비터 컨센트레이션을 설정하게 됩니다. 그래서 살펴보면 이니비터 컨센트레이션 레인지는 대략 한 5개 정도로 컨센트레이션을 다양하게 잡고요 요 컨센트레이션은 인 액티베이션이 일어나지 않는 컨센트레이션부터 맥시멀로 일어날



참석자 130:00

것으로 기대되는 concentration까지 레인nge를 잡습니다. supstric concentration은 대략 km의 5배 정도를 잡습니다. 이렇게 해서 얻어진 위의 플라이 이제 퍼센 리미네이티비티 오버 프리 인큐베이션 타임이었고요 요 기울기를 세로축으로 만든 그래프가 아래 그래프인데요.



참석자 130:22

따라서 이제 니 이니비터의 concentration 오버e slop이 되겠습니다. 이 슬로은 k osv라고도 불리고요 이것의 수식이 이제 아 더하기 아 그리고 k 인넥트 곱하기 아이로 생각하시면 됩니다.



참석자 130:42

그래서 이 수식을 리그 n 리미어 리그레션으로 애널리시스를 하면은 바로 당연히 이맥스 모델 같이 케인액티브에이션 컨설턴트와 ki를 구할 수 있게 됩니다. 그렇게 구할 수 있는 거고요 그렇게 나 리뉴 리그레션 해서 구하는 방법이 있고요 또는 그렇게 플라즐



참석자 131:05

역수로 변환을 해서 직접적으로 그래프 익스트라폴레이션해서 x축이 이제 0이 되는 시점 이때 x 인터세트는 1오버 ki고요 y 인터세트는 1오버 kin 액티베이션입니다. 이와 같은 수식으로 기반돼서 구해지고요 이렇게 그래프로도 바로 구할 수 있습니다. 네 이렇게 우리가 각각



참석자 131:31

리버서블 이니비션과 탈렌디 펜더트 이니비션에서 중요한 파라미터를 얻는 에세이들을 한번 살펴봤고요 그 얻어진 파라미터들은 리버스 이미베이션 같은 경우에는 ki였고 타임 디펜던트 디니비이션 같은 경우는 케이 인넥트 그리고 케이아이였습니다. 그래서 각각



참석자 131:51

다양한 모델에 사용될 수 있는 값들이고요 스튜팅 모델은 fd 가이드라인에 나와 있는 가장 간단한 방법이고 r 원 값을 이렇게 넣어서 컷오프 밸류를 넣는지를 확인하면 되는 방법입니다. 그리고 이제 메카니스틱 스테틱 모델은 조금 더 한 단계 나아가는 방법이죠. 그래서 이거는 이제 다양한 엔자임에서



참석자 132:17

영향을 종합적으로 평가할 수 있고요 이때 r1을 생각해보면 lers in트린지의 이제 폴드 리덕션으로 생각할 수 있습니다. 그리고 이것에 이제 역수 ac r a유씨 레이쇼가 될 거고요



참석자 132:43

그리고 조금 더 복잡하게는 메커니스틱 다이나믹 모델로 시간에 따른 이와 같은 농도의 변화와 엔자임 다이나믹 변화를 예측하는 pbpk 모델링이 있습니다. 이게 스테팅 모델이고요 이거 어제 가이드라인에서 쭉 설명 주신 부분이었죠. 제가 조금 이거를 준비하면서 궁금했던 부분이 ki를 우리는 잘 구했는데



참석자 133:07

fda 가이드라인에서는 이제 언 바운드 ki를 사용하라고 하고 있어요. 그래서 언바운드 ki는 어떻게 구하는지 설명드리도록 하겠습니다. 원 바운드 ki는 이제 nun spassipc 바인딩이 반영된 값이고요 이때 구하는 수식은 간단합니다. 이제 nonspassivic binding t macrosomal protin을 flection anbund



참석자 133:33

mic라고 표현을 하면 프렉션 언바운드 mic 곱하기 우리가 얻은 ki를 해주면 됩니다. 이렇게 해서 구간 값이 케아 유고요 그리고 언바운드 스테디 스테이스서의 맥시멈 이니비터 컨센트레이션 요것들을 요거가 이제 002가 넘으면 시그니 뷰 퀀트



참석자 133:56

해서 folder didi vestigation을 해라라는 겁니다. 그리고 ore drog일 때는 13a만 관련해서 보고요 r1 것을 구하게 되어 있습니다. 그리고 타임 디펜던트 이니비션일 경우에는 이와 같은 r2 밸류를 구하게 되어 있고요



참석자 134:16

케이옵스가 아까 보여드렸던 슬롭이고요 케이비그는 이미 알려져 있는 각 엔자엠의 디그레데이션 레이입니다. 이거는 문원 값을 사용하면 되고요 그리고 요 케이 옵스가 아까 까 말씀드린 그 수십에서 구할 수 있는 값들입니다. 우리가 리그레션 또는 그 플라팀을 통해서 케이맥트 kimm 값



참석자 134:39

이건 이미 알고 있죠 ki 가 케이넥 값을 구했으니까 케옵스 값을 바로 구할 수 있습니다. 그래서 알2 값도 구할 수 있고요 네 이건 좀 정리를 다시 한 거고 k 디그 값이 이렇게 나와 있고요 사실 k 디그 값도 10 각각의 10에 따라 굉장히 다양한 레인지로 이미 알려져 있습니다.



참석자 135:06

이제 스테틱 모델보다는 조금 한 단계 더 나아간 메카니스틱 스테틱 모델로도 이제 저희 우리가 얻은 파라미터 값들을 활용할 수 있는데요. 이때는 달라진 부분이 이제 fm 프렉ection mtbolized by 1이 들어가 있고요 이 fm 값은 전체 토탈 클리어런스에서 해당 십을 통해서 몇 퍼센트의 클리어런스가 소실되느냐



참석자 135:34

그 중요도라고 생각하시면 됩니다. 그리고 여기에서



참석자 135:43

사실 맨 처음. 설명드린 stadig appro치보다 조금 더 정교한 방법으로 생각하시면 되고요 그리고 오rl drg일 경우에는 이제 겉에서의 바이오 오벨리빌리티가 이니비터를 먹냐 안 먹냐에 따라서 달라지기 때문에 이와 같은 것에서의 바이오벨리빌리티 상수를 계산을 해서 넣어서 계산을 하게 됩니다.



참석자 136:15

이건 다시 정리를 한 거고요 타임 디펜던트 이니비터 원 이니비터일 때는 이제 이런 시그마가 없이 그냥 하나의 수식으로 계산을 하면 되지만 여러 가지 이니비터가 인볼브대인 경우에는 이게 더하기로 들어갑니다.



참석자 136:34

그리고 그다음에 이제 겉이 인볼브 된 경우에는 fgi 오버 fg를 곱해준다고 생각하시면 됩니다. 여기에서 이 밑에 해당되는 부분이 사실 폴드 리덕션이죠. clearn스의 폴드 리덕션 요거에 역수의 역수를 취했기 때문에 사실 폴드 리덕션 클리어런스가 3배 감소됐어요. 해서 폴드 리덕션이 3이다.



참석자 137:02

하면 3분의 1에 1 하면 결국 3이거든요. 그래서 ac 레이쇼 즉 auc가 이니비터를 넣으면서 aoc가 증가된 비율은 3이다. 이렇게 생각하실 수 있습니다. 이렇게 fda 가이드라인에도 이렇게 메카니스틱 스테틱 모델 계산하는 방법이 이렇게 나와 있고요



참석자 137:25

이제는 한 단계 더 나아가서 메커니스틱 다이나믹 모델에서도 지금 인비트로 데이터에서 구해진 아 케이맥트 ki 값이 사용될 수 있습니다. 피비 피키 모델에서는 인트린지 팩터들 익스트리지 벡터들 다 넣을 수 있는 건 넣게 되어 있고요 그래서 올간을 이렇게 다양하게 나눠서



참석자 137:48

모델링을 할 수 있습니다. 살펴보면 우리가 이건 e그 샘플이고요 시간에 따른 이제 엔자임 체인지를 나타낸 디프렌셜 이코에전입니다. 여기에서는 이 예시에서는 이제 타임 디펜더트 이니베이션과 cnpadity inivition이 같이 들어가 있는 예시에요. 보시면은 dipendent inivition은



참석자 138:14

ki와 케이넥트로 나타나져 있는 걸 볼 수 있고요 그 안에 또 아 곱해져서 들어간 요 값이 이제 컴패드티 미니메이션에 해당되는 부분으로 생각할 수 있습니다. 간단하게 이 수식을 살펴보면 시간에 따라 edm의 변화는 이제 red sintesis 마이너스 degrdation 레이트리데이션으로 생각할 수 있고요 요 앞에



참석자 138:39

신테시스에 더 추가되는 부분은 이건 인덕션 관련된 부분이고요 왜냐하면 인덕션이 이제 nsm의 cdss를 증가시키기 때문에 그런데 우리는 지금 요 수식에는 요건 없고요 이 뒷부분에 이제 dgradao을 더 증가시키는 이니비터를 넣음으로써 더 증가시키는 양식으로 이렇게 수식이 들어가 있습니다.



참석자 139:04

d 셈으로 표현이 돼서 ladave inactivation이 추가가 됩니다. 네 여기까지가 제가 준비한 부분이고요 인비트로 이니베이션 데이터를 활용을 해서 ddi를 예측하는 데 굉장히 많은 발전들이 있었고 많은 논리주의와 레퍼런스들이 쌓였습니다.



참석자 139:26

그래서 적절하게 다 활용을 해서 정확한 인비트로 이디비이션 실험을 해서 값들을 구해서 활용을 할 수 있을 것 같고요 그래서 이 렉처에서는 이제 유비트로 이니비션 스터디를 대략적으로 처음에 어떻게 스크리닝을 하고 나중에 어떻게 자세하게 진행하는지 설명드렸고 다양한 종류의



참석자 139:52

이니뷰션 타입에 대해서 설명을 드렸습니다. 그리고 그 차이에 대해서 그리고 각각의 수행되는 sa 그리고 얻어지는 값들 그리고 그게 어떻게 dbi 프로젝션에 활용될 수 있는지 이건 아주 간략하게 살펴봤습니다.



참석자 140:11

네 제가 준비한 부분은 네 여기까지입니다. 감사합니다.



네 소진 쌤 감사합니다. 타볼릭 이니미션에 대해서 많이 공부를 해보았습니다. 조금 일찍 끝나서 질문을 충분히 받을 수 있을 것 같은데 질문이 아직 안 올라왔네요. 처음. 들으시는 분 좀 좀 어려울 수도 있겠습니다. 간단한 질문이라도 기초적인 질문이라도 좋으니까요.



참석자 240:49

질문 있으신 분은 질문 없으세요. 질문 없으면 좀 쉬는 시간을 길게 해라



참석자 241:22

없겠습니다.



참석자 241:55

최대한 이제 좀 쉽게 풀어쓴다고 했는데도 여전히 좀 어려운 부분이 있었던 것 같습니다. 수진 쌤 몇 가지 질문이 올라왔는데 질문 읽어주시고 답변해 주실 수 있을까요. 물어



참석자 142:18

네 질문 확인했고요 지금 말씀 주신 게 미다졸렌과 테스토스테론을 섭스트릿으로 사용하지 못하면 대체가 가능한 섭스트릿을 무엇을 쓰시는지 궁금합니다. 이거는 저희가 만약에 우리가 실험하고자 하는 약물이 3a 관련된 것이라면



참석자 142:41

그것만 관련해서 사실 보고 싶기 때문에 3 aol sup스트레잇을 사용하기를 추천드리고요 그것들은 검색을 해서 찾아야 될 것 같습니다. 저희가 실제로 지금 하는 일에서



참석자 142:58

이 인비트레스의 실험을 하고 있지는 않기 때문에 대표적으로 이 두 개는 쓴다는 건 많이 알려졌고요 그 외의 것들은 문헌 검색을 통해서 확인해야 될 것 같습니다. 그리고 다른 십을 안 건드리는 서스트레이으로 찾아야 될 것 같습니다.



참석자 243:16

배 박사님이 추가 코멘트를 해 주셨는데요. 리페디핀 사용 가능하지만 빛에서 분해되는 경향이 있어서 이 비트로 시험할 때는 적절하지 않을 수 있다. 말씀해 주셨습니다. 다음 질문은 ic ppt와 ki 차이를 다시 설명 부탁드리려고 했습니다.



참석자 143:35

네 그 슬라이드로 한번 다시 가볼까요.



참석자 143:42

ic ppt도 단위는 농도 단위고요 ki도 단위는 농도 단위입니다. ki는 조금 더 인트린직한 값으로 생각하시면 될 것 같고요 그리고 rcppt는 익스트린지 컨스턴트입니다. icppt 값은 저희가 구하는 s스트레이 컨센트레이션이나



참석자 144:06

서스트의 종류 그리고 인큐베이션 타임에 따라서 달라지는 값입니다. 하지만 그리고 랩트의 베리어빌리티가 있어서 리프로우디 s을 하지 않을 수도 있고요 ki는 이니비터랑 엔자m의 고유한 값이고요 어떤 서스트릿을 사용하던 달라지지 않는 값입니다.



참석자 144:30

그래서 사실 ic ppt를 먼저 구하는 이유는 ki 실험에서 사용하기 위한 미니미터의 농도 구간을 찾기 위해서예요. 그래서 ic ppt 자체는 리버서블 이니베이션에서 그 값은 디디아이 프리딕션에 사용을 하지 않고요



참석자 144:50

아 얻어진 그 케이아이 값을 이제 ddr 프레딕션의 메인 파라미터로 사용합니다.



참석자 145:03

네 그리고 만약에 ki 값이 없으면 당연히 아까 설명드린 것과 같이 icpp 값을 기반해서 ki를 예측하기도 합니다. 그래서 이 값이 없을 경우 이 실험을 안 했을 경우 이렇게 활용되기도 합니다.



참석자 245:43

네 발표를 준비하시다가 업데이트된 내용이 좀 있어서 저희가 며칠 전에 보내드린 자료하고는 좀 다를 수 있습니다. 막판까지 저희가 열심히 자료 찾고 하다 보니까 업데이트가 좀 됐는데요. 업데이트된 자료는 오늘 중에 제가 별도의 공간에 올린 후에 메일로 다시 한번 공지 드리도록 하겠습니다.



참석자 246:08

배 박사님이 이제 ki와 icpt에 대해서 또 채팅창에 남겨주셨는데 채팅 혹시 못 본 분이 있어서 제가 읽어드리겠습니다. 애플리케이션 측면에서 만약 ki 값이 없으면 icpt가 km 근처에서 구해진 값으로 가정하고 ki 콜 icpp 곱하기 2분의 1로 계산해서 사용할 수 있습니다.



참석자 246:30

하지만 icpt의 경우 랩 베리어빌리티가 커서 kr 실험을 권고한다라고 추가 커멘트를 해주셨습니다. 그러면 이번 시간에 여기까지 하는 걸로 정리를 할 수 있을 것 같고요 좀 쉬는 시간을 길게 가져서 2시 35분부터 최수인 선생님이 이번에 인덕션에 대한 특성 평가를 준비하도록 하겠습니다.



참석자 246:56

도 드시고 길게 한번 켜시고