



МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Уравнение состояния лекарственного вещества в организме

А.А. Бондарев, И.В. Смирнов, В.В. Удуг

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН

В работе дается математическое описание распределения лекарственного вещества по различным энергетическим состояниям. В основе модели лежит термодинамическое описание процессов взаимодействия лекарственного вещества с биологическими мишенями. Рассмотрены решения этой системы для некоторых частных случаев, описывающих фармакологические эффекты. В рамках предложенной модели даны количественные определения селективности и активности вещества. Теоретически описано влияние термодинамических характеристик на активность и селективность, которые в свою очередь определяют величину и спектр фармакологического действия вещества.

Ключевые слова: фармакодинамика, лекарственное вещество, математическая модель, термодинамика.

Целью работы явилось математическое описание состояния молекул вещества в организме и, в частности, их распределение по различным энергетическим состояниям. Также проанализировали некоторые математические закономерности и эффекты, которые могут проявляться в экспериментальных фармакологических исследованиях. Математическая модель была построена без учета кинетики и биотрансформации вещества и рассматривалась как термодинамическая.

Материалы и методы

Для определения аналитического вида уравнения нами был использован пакет программ аналитической алгебры MAXIMA, разработанный в Массачусетском технологическом институте [4].

Результаты и обсуждение

Механизм действия, фармакологическая активность и селективность лекарственного вещества (ЛВ) связаны с его химическим, то есть электронным строением. Взаимодействие ЛВ и биологического субстрата можно описать в терминах термо-

динамики и квантовой химии [3]. Лекарственное вещество в организме взаимодействует со всеми биологическими мишенями (БМ), то есть образует комплексы с этими молекулами. Эти состояния можно охарактеризовать термодинамической величиной ΔG — свободной энергией Гиббса. Одно из этих состояний — молекулы ЛВ в водной среде. В общем, мы имеем набор возможных состояний ЛВ в организме с различной энергией. Энергия взаимодействия зависит от природы ЛВ, БМ и среды.

$$\begin{Bmatrix} N_0 \\ N_1 \\ \vdots \\ N_i \end{Bmatrix} \begin{Bmatrix} \Delta G_0 \\ \Delta G_1 \\ \vdots \\ \Delta G_i \end{Bmatrix} \xRightarrow{K=e^{\frac{-\Delta G}{RT}}} \begin{Bmatrix} n_0 \\ n_1 \\ \vdots \\ n_i \end{Bmatrix} \begin{matrix} A_i = \frac{n_i}{N_i} \\ Q_i = \frac{A_i}{\sum A_j} \end{matrix} \begin{Bmatrix} A_0 \\ A_1 \\ \vdots \\ A_i \end{Bmatrix} \begin{Bmatrix} Q_0 \\ Q_1 \\ \vdots \\ Q_i \end{Bmatrix} \quad (1)$$

Активность ЛВ в отношении данной биологической мишени можно определить количественно по степени воздействия на молекулы мишеней

$$A_i = \frac{n_i}{N_i}$$

где N_i — общее количество БМ, n_i — число образованных комплексов с этими биологическими мишенями, т.е. число измененных БМ [2].

Селективность можно описать отношением активности препарата по отношению к данной мишени, к общей сумме всех активностей с конкурентными мишенями

$$Q_i = \frac{A_i}{\sum A_j}.$$

Зная энергетику этих состояний и используя термодинамический закон распределения по этим состояниям

$$K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}},$$

можно количественно рассчитать число молекул ЛС в каждом состоянии и вычислить активности и селективности отдельно по отношению ко всем возможным биологическим мишеням.

Процесс образования комплексов можно описать с помощью константы равновесия:

$$(L - \sum n_j) \cdot (N_i - n_i) \cdot K_i = n_i \quad L + B = LB \quad K_i = \frac{n_i}{(L - \sum n_j) \cdot (N_i - n_i)} \quad (2)$$

С учетом $A_i = n_i/N_i$; $n_i = A_i \cdot N_i$:

$$K_i = \frac{A_i}{(L - \sum A_j \cdot N_j) \cdot (1 - A_i)} = \frac{A_i}{L_{эф} \cdot (1 - A_i)} \quad (3)$$

где L — исходное число молекул вещества; $L_{эф} = L - \sum A_j \cdot N_j$ — число молекул, находящихся в исходном сольватированном состоянии.

Тогда нахождение активностей и $L_{эф}$ сводится к решению системы уравнений:

$$\begin{cases} A_i = \frac{K_i \cdot L_{эф}}{1 + K_i \cdot L_{эф}} \\ L_{эф} = L - \sum A_j \cdot N_j \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} A_i \\ L_{эф} \end{cases} \quad (4)$$

Нами, с помощью программы аналитической алгебры MAXIMA, было найдено решение этой системы для случая одной, двух и трех конкурентных биологических мишеней. Для большего числа

мишеней необходимо решать эту систему в численном виде, так как уже для трех мишеней аналитическое выражение для активности содержит около 10^6 символов, поэтому для систем с большим числом конкурентных мишеней необходимо применять численные методы.

Аналитическое выражение для активности с одной биологической мишенью, без побочных действий, имеет вид:

$$A = \frac{1 + L \cdot K + K \cdot N - \sqrt{(1 + N \cdot K + K \cdot L)^2 - 4 \cdot N \cdot K^2 \cdot L}}{2N \cdot K} \quad (5)$$

График этой функции для различных констант равновесия K , при близких молярных соотношениях L/N :

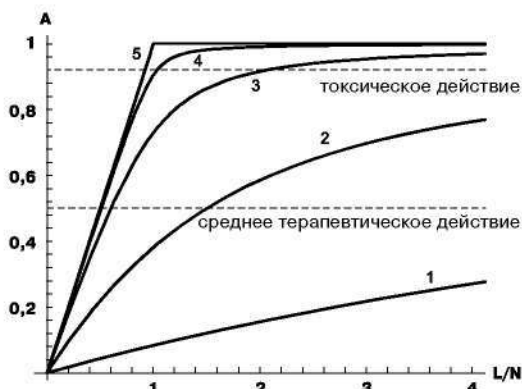


Рис. 1. Зависимость активности от молярного соотношения мишеней и молекул ЛВ при различных константах равновесия:

$$K_1=10^{-8}, K_2=10^{-7}, K_3=10^{-6}, K_4=10^{-5}, K_5=1$$

Константы равновесия для кривых: $K_1=10^{-8}$, $K_2=10^{-7}$, $K_3=10^{-6}$, $K_4=10^{-5}$, $K_5=1$. Рассмотрим более подробно графики этих зависимостей. Кривая 1 соответствует веществу с низким аффинитетом к данной биологической мишени, вещество обладает очень широким терапевтическим интервалом, но средние терапевтические дозы очень велики. Повышение дозы способствует проявлению побочных эффектов. Вторая и третья кривые соответствуют хорошему лекарственному веществу с достаточно широким терапевтическим ин-

тервалом и относительно малой величиной средней терапевтической дозы. Кривая 5 соответствует сильнодействующему веществу с $K > 1$. Это вещество обладает сильнейшим фармакологическим эффектом, но имеет узкий интервал терапевтических доз, сразу за которым следуют токсические дозы. Многие сильнодействующие яды должны иметь подобную зависимость. Кривая 4 приближается к уравнению 5, этот случай следует рассматривать, как граничный, здесь токсическая доза все еще достаточно близка к средней терапевтической и такой препарат относится к группе сильнодействующих лекарственных средств.

Интересный случай — уравнение (5) имеет следующий физический и химический смысл: при $K > 1$ веществу термодинамически не выгодно находиться в водной среде. А с учетом того, что количество молекул воды примерно в 1000 раз больше чем количество других молекул, вода перестает выполнять роль сильного буфера, накапливающего молекулы и снижающего токсичность вещества.

Эти графики построены с приближением только одной комплиментарной мишени и действительны только для высокоселективных веществ. Вторым по емкости и значимости является белковая буферная система, это транспортные и конструкционные белки, воздействия на которые не выражаются в фармакологических эффектах. Учет таких буферных систем в значительной степени изменяет вид кривых зависимости доза—активность.

Для случая нескольких конкурентных мишеней могут наблюдаться более сложные закономерности, которые влияют на наблюдаемые фармакологические эффекты. Интересным случаем проявления математических эффектов является пример, показанный на рис. 2, где: B_1 — необходимая биологическая подсистема, воздействие на которую мы наблюдаем как основной фармакологический эффект; B_2 —

подсистема, воздействие на которую не проявляется в виде фармакологического эффекта (например транспортные, конструкционные белки); B_3 — другие подсистемы.

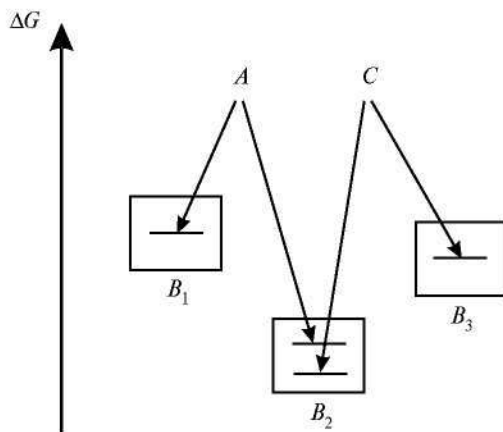


Рис. 2. Диаграмма энергетических состояний веществ А и С с различными биологическими мишенями (B_1, B_2, B_3 — биологические подсистемы, А и С — действующие вещества)

Вещество А воздействует на B_1 и B_2 , но аффинитет к B_2 выше (это состояние ниже по энергии), значит большая часть вещества А будет в комплексе с B_2 .

Под действием вещества С, имеющего более высокий аффинитет к B_2 , оно будет вытеснять вещество А из комплекса AB_2 . Высвободившаяся часть вещества А будет образовывать комплекс AB_1 и таким образом вещество С будет усиливать основное фармакологическое действие вещества А. Отсюда следует, что хотя само вещество С не вызывает этого фармакологического эффекта, оно усиливает действие лекарственного вещества А.

В общем виде состояние лекарственного вещества в организме, т.е. распределение его по различным энергетическим состояниям, влияет на функционирование организма следующим образом:

$$\Delta G_i \xRightarrow{f_T(\Delta G_i, N_i)} A_i \xRightarrow{f_B(A_i, X_i)} Ph_i \quad (6)$$

Термодинамический спектр вещества ΔG_i в отношении биологического субстрата позволяет с помощью полученных уравнений (1) $f_T(\Delta G_i, N_i)$ вычислить активности A_i . Активности вещества в отношении различных биологических субстратов в свою очередь с помощью биологических закономерностей $f_A(A_i, X_i)$ позволяют определить многие наблюдаемые фармакологические эффекты Ph_i , т. е. фармакологический спектр вещества. В общем, обнаруженные теоретически или экспериментально физико-химические (ΔG_i), математические (f_T) и биологические f_A эф-

фекты и зависимости имеют свое отражение в наблюдаемых фармакологических закономерностях.

Литература

1. *Сергеев П.В.* Биохимическая фармакология. М.: Высшая школа, 1982. — 343 с.
2. *Гусельникова В.И.* Общие и прикладные вопросы хеморецепции. М.: Наука, 1977. — 165 с.
3. *Каркищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2004.
4. *Wester W.* Computer Algebra Systems: A Practical Guide, UK, 1999.

THE EQUATION OF DRUG STATE IN ORGANISM

A.A. Bondarev, I.V. Smirnov, V.V. Udud

*Pharmacology Research Institute of Tomsk Research Center
(Siberian Department of RAMS)*

This paper concerns mathematical description of drug distribution at different energy states. The model is based on thermodynamic description of drugs and biological targets interaction. Some solutions for special cases of pharmacological effects are derived. This model suggests quantitative determination of substrates' selectivity and activity. Theoretical description is given for influence of thermodynamic characteristics on activity and selectivity which in turn determine the magnitude and spectrum of substrate's pharmacological action.

Key words: pharmacodynamic, drug, mathematical model, thermodynamic.