

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРИМЕНЕНИЕ В БИОМЕДИЦИНЕ

Д.Е. Щербакова, Н.Ю. Юдина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный лесотехнический университет
имени Г.Ф. Морозова»

Аннотация. В статье рассматривается использование метаболических моделей для прогнозирования эффективности лекарственных препаратов. Метаболические модели помогают понять, как лекарства воздействуют на метаболические пути в клетках, что важно для разработки новых терапий и оптимизации существующих. Основное внимание уделяется методам моделирования метаболических сетей, таким как анализ баланса потоков и ограниченные модели. Приведены примеры применения этих методов для оценки терапевтических эффектов и возможных побочных реакций лекарственных средств.

Ключевые слова: метаболические модели, моделирование, лекарственные препараты, биомедицина, анализ баланса потоков, персонализированная медицина.

USING METABOLIC MODELS TO PREDICT DRUG EFFICACY: APPLICATIONS IN BIOMEDICINE

D.E. Scherbakova, N.Yu. Yudina

Voronezh State University of Forestry and Technologies named after G.F. Morozov

Abstract. The article discusses the use of metabolic models to predict the efficacy of pharmaceuticals. Metabolic models help to understand how drugs affect metabolic pathways in cells, which is crucial for developing new therapies and optimizing existing ones. The focus is on methods for modeling metabolic networks, such as flux balance analysis and constrained models. Examples are provided of how these methods are applied to evaluate therapeutic effects and potential side effects of medications.

Keywords: metabolic models, modeling, pharmaceuticals, biomedicine, flux balance analysis, personalized medicine.

Метаболической сетью называется совокупность метаболических и физических процессов, которые определяют свойства клетки. Метаболические сети – это совокупность химических реакций, метаболических путей и регуляторов взаимодействия. Регуляторы взаимодействия направляют химические реакции метаболизма. Метаболические сети являются мощным инструментом, который используется для моделирования метаболизма, и выявления паттернов сопутствующих заболеваний. А также использование этих сетей дает возможность про-

гнозировать как лекарственные препараты будут взаимодействовать с метаболизмом. Это позволит разработать эффективные методы лечения.

Для анализа и прогнозирования как лекарственные средства будут воздействовать на метаболические сети используют метаболические модели, которые обеспечат ускорить процесс разработки препаратов. Использование метаболических моделей значительно сокращают время на тестирования разработанных лекарственных, тогда как традиционные методы средств значительных временных затрат. Уменьшение времени на тестирование достигается за счет того, что появляется возможность проводить виртуальные эксперименты, что помогает сократить количество необходимых клинических испытаний и повысить эффективность разработки новых лекарств.

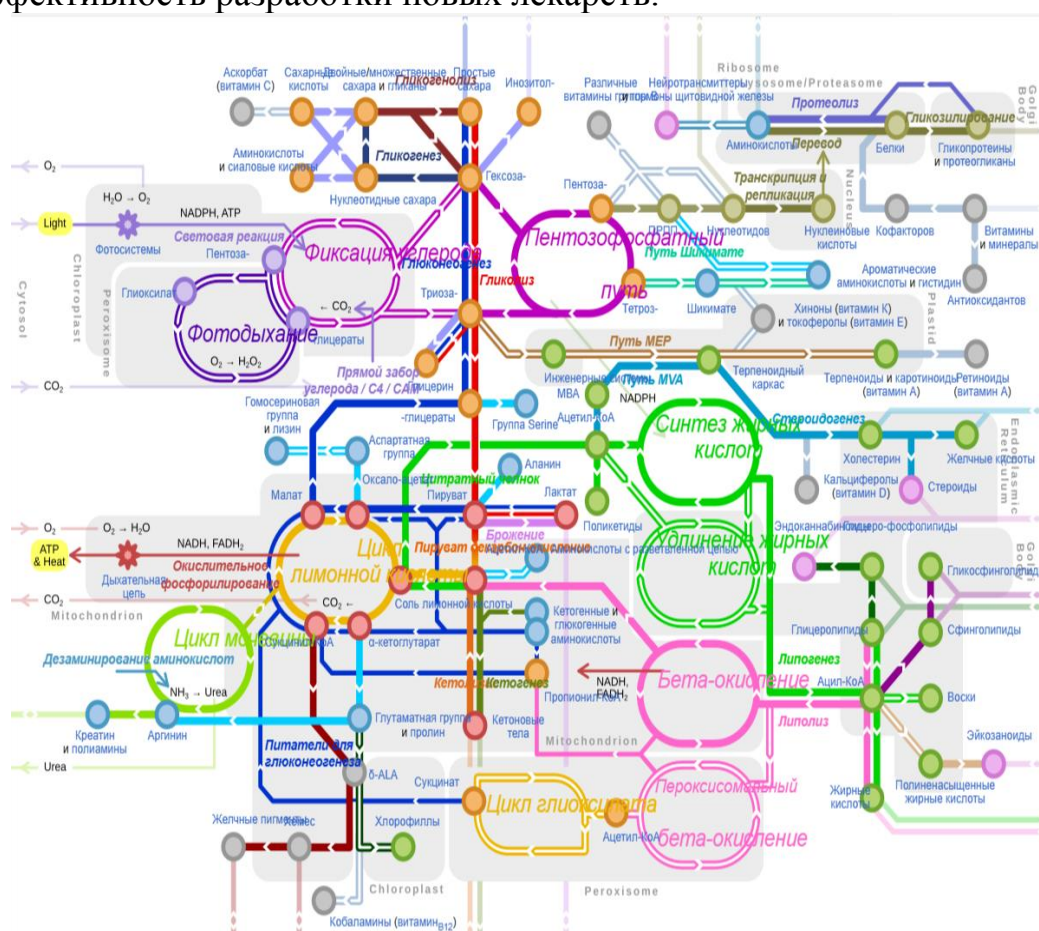


Рисунок 1 – Основные метаболические пути

Описание методов моделирования метаболических сетей представлено ниже.

Анализ баланса потоков (Flux Balance Analysis, FBA) – это метод, основанный на линейной оптимизации, который используется для анализа метаболических сетей в условиях стационарного состояния. Этот метод позволяет предсказать потоки метаболитов через сети на основе заданных ограничений. FBA часто используется для оценки влияния лекарств на метаболизм клеток, что помогает идентифицировать потенциальные терапевтические мишени и побочные эффекты.

Рассмотрим пример использования FBA для анализа влияния препарата на метаболический путь гликолиза. При добавлении препарата, влияющего на активность фермента гликолиза, FBA может предсказать, как изменятся потоки метаболитов в этом пути, и выявить возможные нарушения метаболизма.

Ограниченные модели (Constraint-Based Modeling, CBM) расширяют FBA, позволяя учитывать дополнительные физиологические ограничения, такие как доступность субстратов и изменения в концентрациях метаболитов. Этот подход позволяет проводить более детализированный анализ и учитывать динамические изменения в метаболических путях.

С помощью CBM можно моделировать изменения в метаболических путях при воздействии препарата на клетку, учитывая изменения в концентрациях метаболитов и доступности субстратов. Это помогает более точно предсказать, как препарат будет влиять на клеточный метаболизм.

Эксплетивный метаболический анализ (Explicative Metabolic Analysis, ЕМА) представляет собой метод анализа метаболических путей и сетей, ориентированный на объяснение и интерпретацию метаболических данных. ЕМА фокусируется на понимании, как метаболические процессы взаимодействуют между собой и как изменения в этих процессах могут влиять на физиологическое состояние организма. Этот метод используется для глубокого анализа метаболических данных и их значений.

ЕМА может быть использован для анализа метаболического профиля клеток в ответ на лечение определенным препаратом. Например, при применении ЕМА можно исследовать, как препарат влияет на метаболический путь гликолиза, определяя изменения в концентрациях ключевых метаболитов и активности связанных ферментов. На основе этих данных можно сделать выводы о том, как используемый лекарственный препарат будет изменять метаболизм организма и какие биологические эффекты будут вызваны.

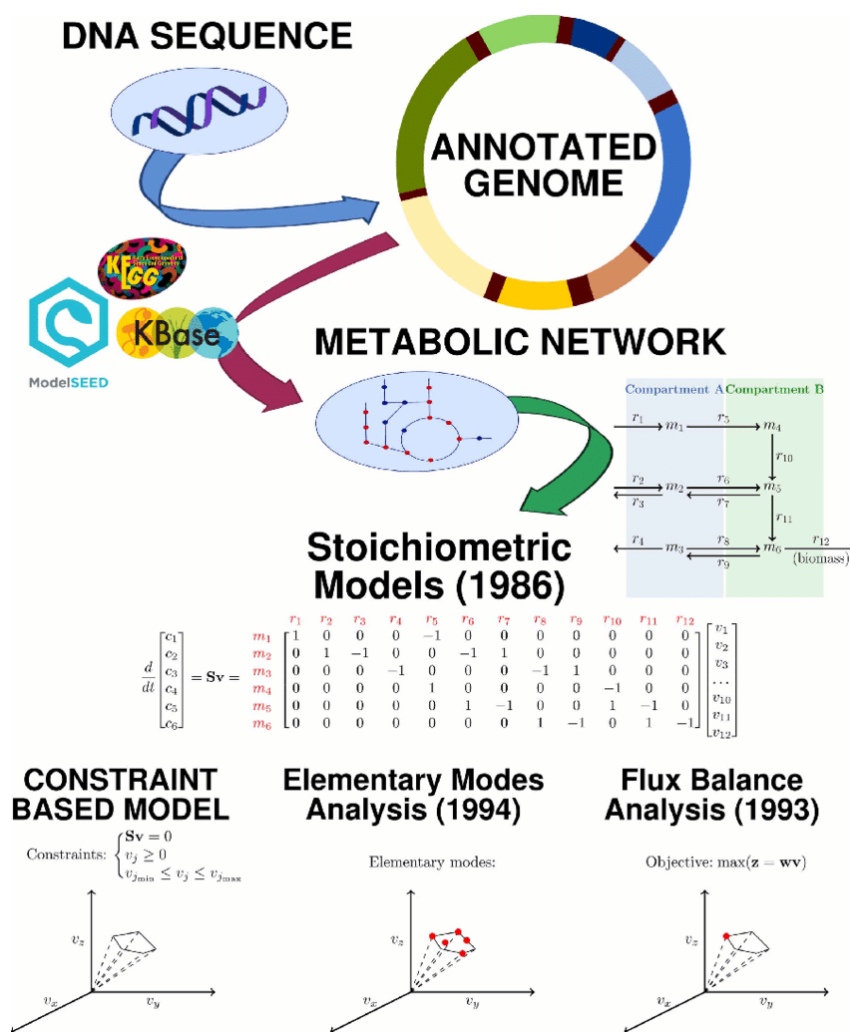


Рисунок 2 – Существующие методы моделирования

Метаболические модели позволяют предсказать насколько будет эффективно использование лекарственных средств с учетом их влияния на метаболические пути. Это позволит смоделировать влияние на потоки метаболитов в клетке и оценить влияние препарата на ключевые метаболические пути.

Так используя метод FBA, появляется возможность предсказать как метформин снижает потребление глюкозы. А также изменяет концентрацию метаболитов в путях гликолиза. Метформин, который используется в этом методе применяется для лечения сахарного диабета и влияет на метаболизм глюкозы.

Использование метаболических моделей позволяет предсказать побочные эффекты лекарственных средств. Например, можно выявить изменения в метаболических путях при воздействии доксауробина при его воздействии на митохондрии. Доксауробин вызывает нарушение в цикле трикарбоновых кислот. Моделирование данного процесса позволит понять механизм действия препарата предсказать побочные эффекты.

Выявить сильные и слабые стороны методов моделирования можно, если провести их сравнительный анализ. Так FBA лучше использовать для проведения анализа в стационарном состоянии, а CBM позволит учесть дополнительные ограничения. Более глубокое понимание о режимах метаболизма даст метод ЕМА.

Исследования метаболических сетей имеет важное значение для понимания сложных биологических систем и их функционирования. Метаболические сети представляют собой мощный инструмент, который позволяет изучать и анализировать обмен веществ в клетках организмов.

Использование методов моделирования и интеграция данных из различных источников открывает большие возможности в оптимизации лечения.

Список литературы

1. Рябов, В. В. Метаболомика и метаболические модели: Принципы и методы. — М.: Наука, 2020. — 384 с.
2. Ших, В. А. Моделирование биологических систем: Методы и приложения. — СПб.: БХВ-Петербург, 2019. — 296 с.
3. Иванов, А. В. Фармакологическое моделирование: Теория и практика. — М.: Физматлит, 2021. — 312 с.
4. Кузнецова, Н. В. Метаболические сети: Анализ и моделирование. — М.: Медицина, 2018. — 280 с.
5. Воронцов, В. Н. Системная биология и её применения в медицинских науках. — СПб.: Наука, 2022. — 260 с.

References

1. Ryabov, V. V. Metabolomics and Metabolic Models: Principles and Methods. — Moscow: Nauka, 2020. — 384 p.
2. Shikh, V. A. Modeling Biological Systems: Methods and Applications. — St. Petersburg: BHV-Petersburg, 2019. — 296 p.
3. Ivanov, A. V. Pharmacological Modeling: Theory and Practice. — Moscow: Fizmatlit, 2021. — 312 p.
4. Kuznetsova, N. V. Metabolic Networks: Analysis and Modeling. — Moscow: Medicina, 2018. — 280 p.
5. Vorontsov, V. N. Systems Biology and Its Applications in Medical Sciences. — St. Petersburg: Nauka, 2022. — 260 p.