

Langmuir(ラングミュア)式

結合定数の式を変形することにより Langmuir 式が得られる。

〈Langmuir 式〉

$$\frac{[DP]}{[P]} = r = \frac{n \cdot K \cdot [D_i]}{1 + K \cdot [D_i]}$$

$[DP]$: 結合形薬物濃度

$[P]$: 全タンパク質濃度

$[P_i]$: タンパク質分子中で薬物が結合していない結合部位の濃度

r : タンパク質 1 分子あたりの結合薬物分子数

n : 結合部位数

K : 結合定数

$[D_i]$: 非結合形薬物濃度

$$[D_i] + [P_i] \xrightleftharpoons{K} [DP] \text{ より、平衡状態では、} K = \frac{[DP]}{[D_i][P_i]}$$

となり、 $[DP] = K[D_i][P_i]$ ……①

$$\text{結合部位の全濃度 } n \cdot [P] = [P_i] + [DP] \text{ より、} [P_i] = \frac{[P_i] + [DP]}{n} \text{ ……②}$$

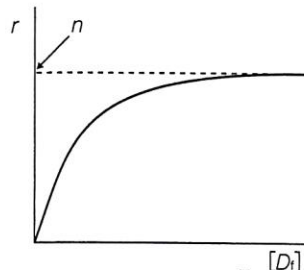
$$r = \frac{[DP]}{[P]} \text{ に① ②を代入し、}$$

$$r = \frac{n \cdot K \cdot [D_i][P_i]}{[P_i] + [DP]} = \frac{n \cdot K \cdot [D_i]}{1 + K \cdot [D_i]}$$

●Langmuir(ラングミュア)プロット、Scatchard(スキャッチャード)プロット、両辺逆数プロット

→ 結合定数 K やタンパク質 1 分子あたりの薬物結合部位数 n を求める際に用いられる

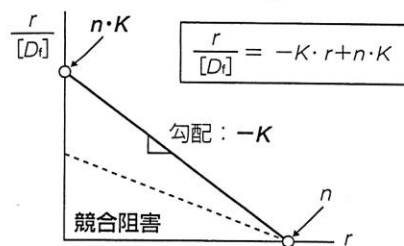
〈Langmuir プロット〉



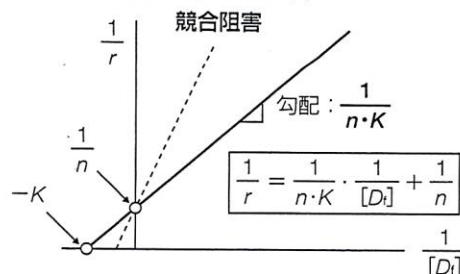
〈Langmuir 式〉

$$\text{タンパク質 1 分子あたりの結合形薬物分子数 } r = \frac{n \cdot K \cdot [D_i]}{1 + K \cdot [D_i]}$$

〈Scatchard プロット〉



〈両辺逆数プロット〉

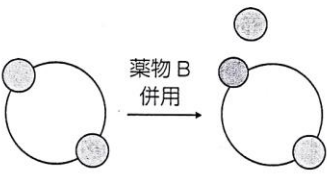
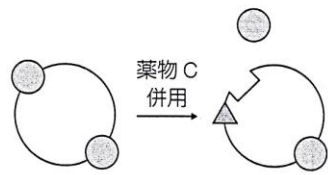
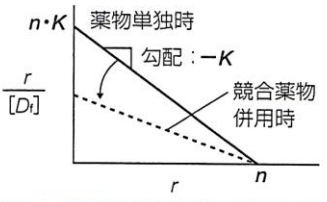
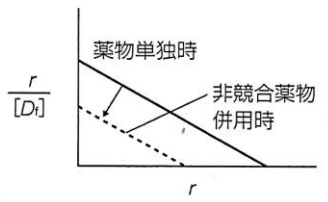
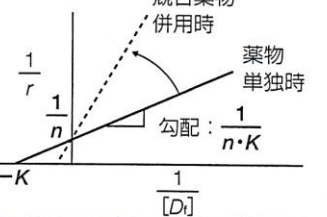
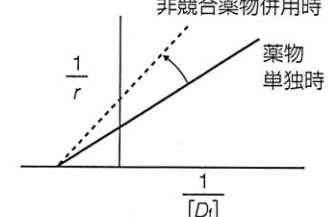


競合阻害

- ・薬物の $f_p \uparrow$ 、 $K \downarrow$ 、 n 変化なし
- ・例) ワルファリン+インドメタシン → ワルファリンの遊離型濃度 $\uparrow$

競合阻害と非競合阻害

●競合阻害と非競合阻害

	競合阻害	非競合阻害
概要	2つの薬物が同一の結合部位に結合するとき競合阻害(競合的置換)が起きる	ある薬物がタンパク質の異なる部位に結合することでタンパク質のコンフォメーション(構造)が変化し、もう一方の薬物の結合が阻害される
模式図		
変化	結合定数 K は低下 結合部位数 n は変化しない	結合定数 K は変化しない 結合部位数 n は低下する
薬物例	ワルファリン+インドメタシン	ワルファリン +クロロフェノキシイソ酪酸
Scatchard プロット		
両辺逆数 プロット		

●分布容積

分布容積 V_d とは、薬物が血中濃度と同じ濃度で全身に移行すると仮定した場合に、体内の全薬物量を含有するのに必要な液性容積であり仮想的な値である。薬物の分布のしやすさの目安になり、以下の式で定義される。

$$V_d = \frac{X}{C} \dots \textcircled{1} \quad X: \text{体内薬物量}, C: \text{血中薬物濃度}$$

●分布容積 V_d : 薬物の分布のしやすさの目安

$V_d = \frac{\text{体内薬物量 } X}{\text{血漿中薬物濃度 } C} = \frac{\text{血漿容積 } V_p \cdot C + \text{組織容積 } V_t \cdot C_t}{C} \therefore V_d = V_p + V_t \cdot \frac{C_t}{C} \dots \textcircled{1} \text{式}$ 分布平衡では $C \cdot f_p = C_t \cdot f_t \Leftrightarrow \frac{C_t}{C} = \frac{f_p}{f_t} \therefore V_d = V_p + V_t \cdot \frac{f_p}{f_t} \dots \textcircled{2} \text{式}$		
チオベンタール ジゴキシン	細胞内結合性が高く、組織内に蓄積的に分布する ($C \ll C_t$)	V_d は全体液量を大きく超える (①式より $V_d \approx V_t \cdot \frac{C_t}{C}$)
アンチピリン	細胞膜の透過性が高く、細胞内を含めて全体液中に均等に分布する ($C = C_t$)	V_d は全体液量 ($V_p + V_t$) にほぼ等しい (①式より $V_d \approx V_p + V_t$)
エバンスブルー	血漿タンパク質との結合性が強く、ほとんど血漿中に存在する ($C \gg C_t$)	V_d は血漿容積にほぼ等しい (①式より $V_d \approx V_p$)

●血漿タンパク結合の測定(例)

- ・平衡透析法 … 非結合形薬物のみが半透膜を透過できることを利用した測定方法
- ・限外ろ過法 … 限外ろ過膜を用いて、非結合形薬物を分離(ろ過)する方法

①

ある薬物のアルブミンに対する結合定数を、半透膜の袋を用いた平衡透析法により測定した。袋の内液中のアルブミン濃度を 2.4 mmol/L、外液中の薬物初濃度を 1.0 mmol/L とし、平衡状態に達したときの外液中の薬物濃度を測定したところ、0.3 mmol/L であった。薬物の結合定数 K (L/mmol) として最も近い値は次のどれか。

1 つ選べ。

ただし、アルブミン 1 分子あたりの薬物の結合部位数を 1 とする。また、内液及び外液の容積は同じで、薬物もアルブミンも容器や膜には吸着しないものとする。

- 1 0.05 2 0.1 3 0.3 4 0.5 5 0.7

②

薬物のタンパク結合が Langmuir 型で表されるとき、次の記述のうち、正しいのはどれか。2 つ選べ。

- 1 タンパク質が薬物分子に対して同じ親和性をもつとき、横軸に薬物の非結合形濃度の逆数、縦軸にタンパク質 1 分子あたりの結合形薬物分子数の逆数をとると右上がりの直線が得られ、縦軸との切片の逆数はタンパク質 1 分子あたりの薬物の結合部位数となる。
- 2 結合定数が大きい薬物では、薬物濃度がある限度以上になると、血漿中の非結合形分率が急激に増大し、過度の薬効を発現する場合がある。
- 3 タンパク結合における競合阻害現象がある場合、阻害物質の存在で、当該薬物の見かけの結合定数が増大するが、タンパク質の結合部位の数には変化はない。
- 4 アスピリンは、ワルファリンの血漿タンパク結合を非競合的に阻害する。