

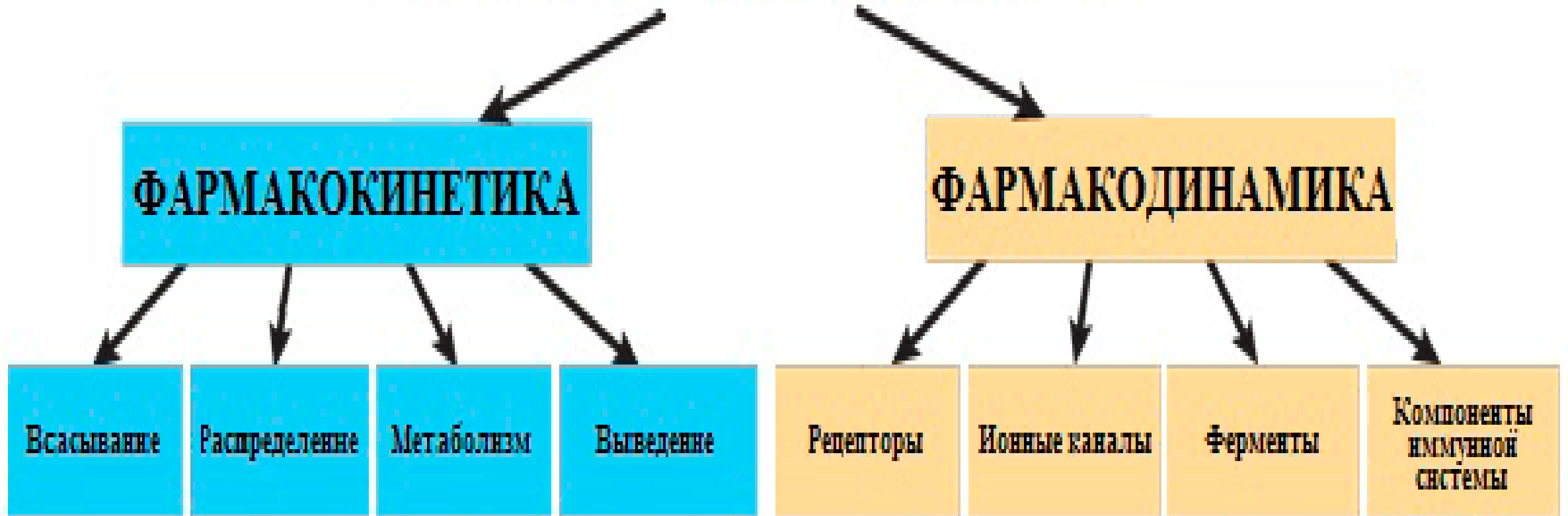
# Генетикалық ерекшеліктердің дәрілік заттардың биотрансформациясына әсері

Дәріс 6

# Генетикалық вариабельділік және дәрілер әсері

- Фармакодинамикалық және фармакокинетикалық әрекеттесуге қатысатын белоктардың генетикалық вариациялары дәрілердің әсерін өзгертеді.
- Маңыздылары метаболизм ферменттерін және белок-тасымалдағыштар, дәрілердің белок-нысаналарын кодтайтын гендер вариациялары болып табылады.

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ



Генетикалық вариабельділік фармакокинетикаға және фармакодинамикаға әсер етеді, дәрілік заттардың әсер ету эффективтілігін өзгертіп, қажетсіз жанама әсердердің пайда болу мүмкіншілігін арттырады

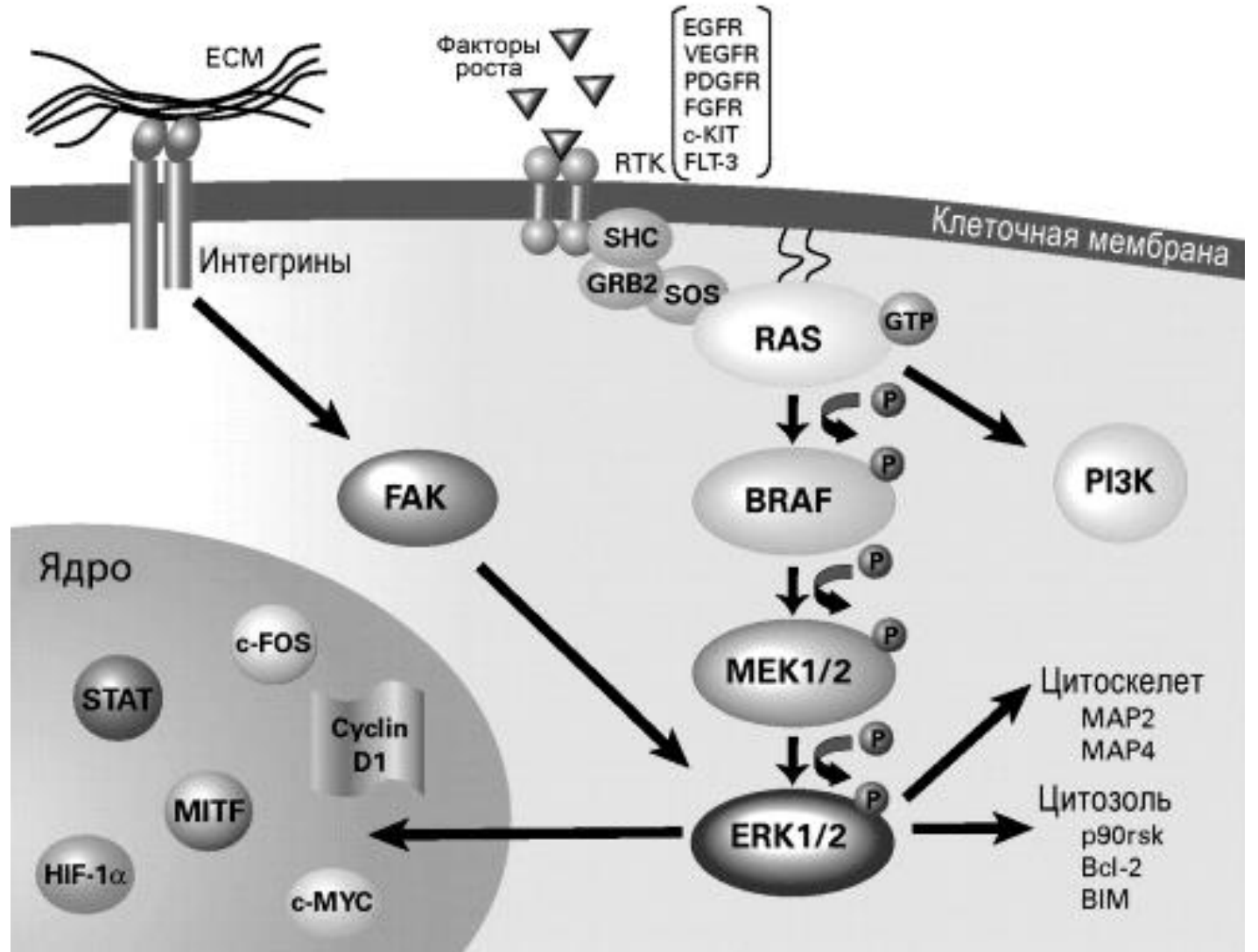
- Фармакокинетикалық белоктарды кодтайтын гендер вариациясы ADME (сіңірілу, таралу, метаболизм және шығарылу) параметрлерінде өзгерістерге алып келеді,
- Нысана-белоктарды кодтайтын гендер вариациясы дәрілік заттар эффективтілігіне әсер етіп, белоктардың мөлшерін немесе молекулалық құрылымын өзгертеді де олардың ДЗ байланысын қиындатады.

- Нысаналар өзі кодтайтын гендер вариациясынан басқа, ДЗ әсері биохимиялық реакциялар тізбегіндегі белок кодтаушы гендер вариациясын өзгерте алады.
- Мысалы, меланоманы емдеудегі ингибирлеуші таргентті терапия препараты **вермурафинибтің** әсер ету механизмін атауға болады. Бұл клетканың бөліуін іске асыратын сигналды жолдың (RAS/RAF/MEK/ERK) BRAF белогын тежейді.

- Ісік клеткалары вемурафинибпен емдеуге тұрақтылықтың бірнеше стратегиясына ие, солардың бірі аталған препаратпен емдеу басталған соң аз уақыттан соң MEK1 белогын кодтайтын генде мутация пайда болады, нәтижесінде каскадты сигнал іске қосылады, тіпті BRAF белогын тежелген болса да. Төзімділік сәйкес белокты кодтатын RAS генінде мутацияның пайда болуымен байланысты болуы мүмкін.

- Клеткалық сигнал белоктарын генетикалық өзгертумен қатар, ДЗ гипотетикалық жолмен нысана-белоктарының транскрипциясын іске асыратын белок гендерінің вариациясын өзгерте алады. Алайда, мұндай белоктар вариабельділігі аз зерттелген.

# Сигналы каскад RAS/RAF/MEK/ ERK





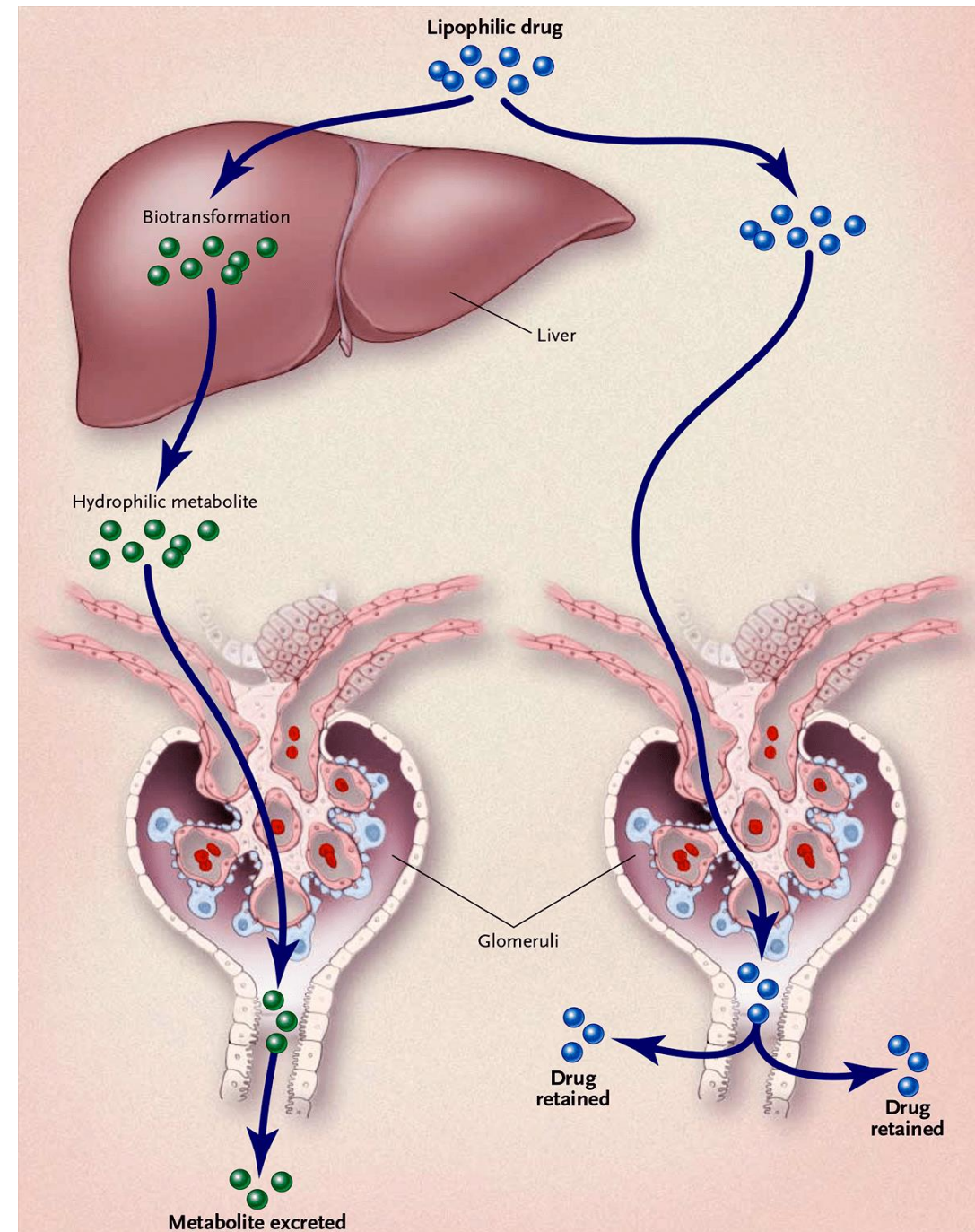
- Қалыпты жағдайда бұл каскад клетка бетіндегі рецепторлардың өсу факторларымен байланысудан басталады, нәтижесінде рецепторлар активтеніп, сигналды клетка ішілік домендерден бөлініп, сигналды белок тізбегімен клетка ядроға береді.
- *BRAF* мутациясы кезінде осы ген өнімі аномальді активтілікке ие болады, алдын-ала активтенусіз бөлінуге сигналды береді де нәтижесінде каскад үнемі қосылып тұрады да клетканың ретсіз бөлінуіне алып келеді.

# Метаболизм рөлі

- Метаболизм негізінен бауырда - басты детоксикация мүшесінде өтеді. Аталған үдеріске қатысатын ферменттер организмнің басқа да ұлпаларында кездеседі.

Бауыр клеткасындағы биотрансформация — майда еритін ДЗ суда еритін метаболиттерге айналып, бүйрек арқылы шығарылуы

Нармуратова М.Х.

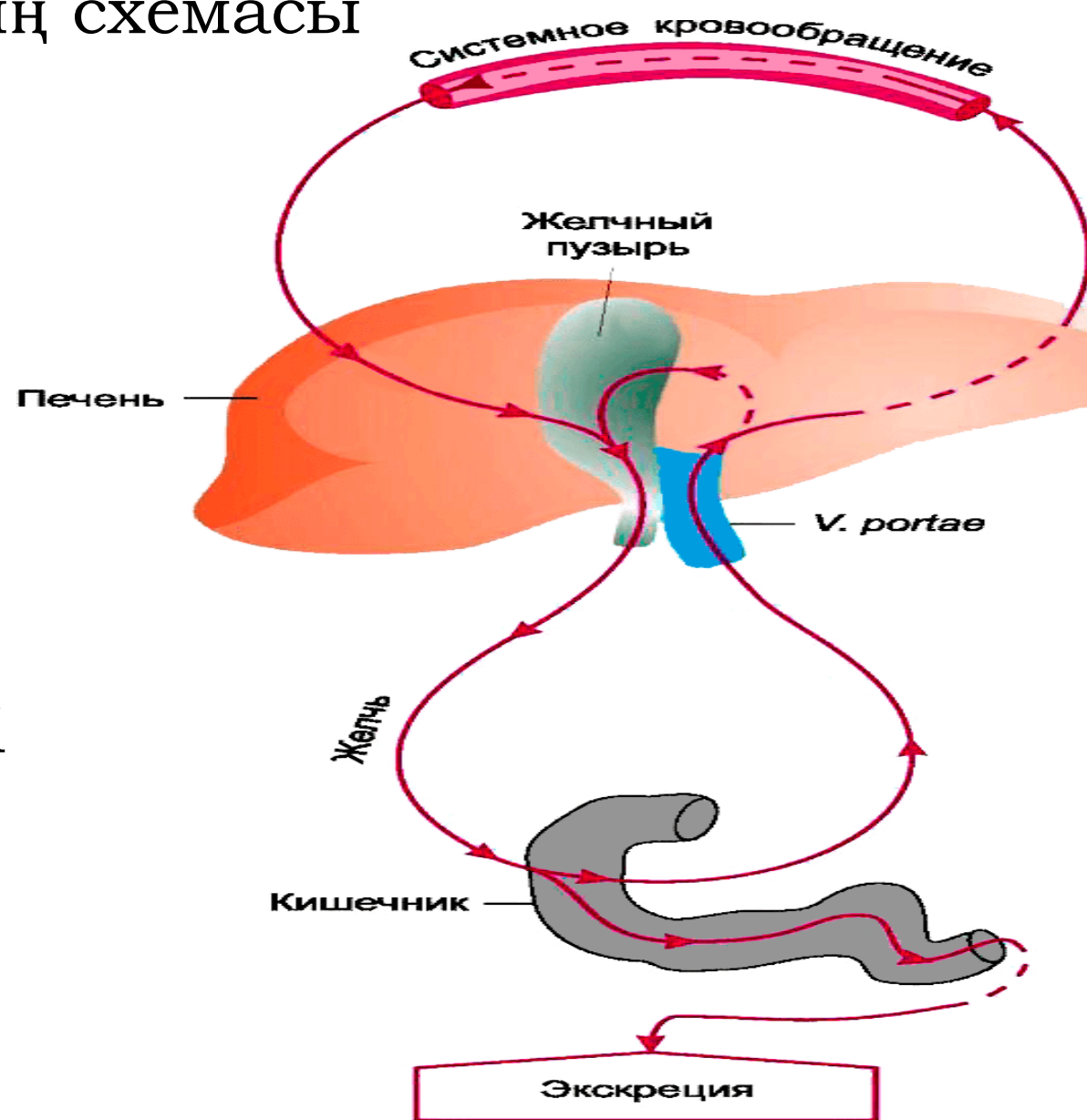


- ✓ Көпшілік ДЗ гидрофобты: липидтерде жақсы, ал суда – нашар ериді.
- ✓ Ферменттер майда еритін молекулаларды суда еритін метаболиттерге айналдырады, олар организмнен оңай шығарылады.
- ✓ Негізінен дәрілік заттар зәрмен шығарылады, бірақ кейде асқазан-ішек должары арқылы өт құрамында шығарылады.
- ✓ Экскрецияның негізгі жолдарынан (бүйрек және ішек) басқа, ДЗ организмнен аз мөлшерде тер және сілекей бездері арқылы шығарылады.

## ДЗ ішек экскрециясының схемасы

ДЗ өтке бөлініп, ішекке түседі, содан соң организмнен шығарылады.

ДЗ молекуласының бір бөлігі реабсорбцияланып – қайта сіңіріліп, қайта қан айналым жүйесі арқылы бауырға одан қайта өтке немесе ішекке өтеді немесе жүйелік қан айналым арқылы бүйрекке өтіп шығарылады. Мұндай «дәрілік айналым» препараттардың әсерін арттырады



# Гендер метаболизмді қалай өзгертеді?

- Бүгінгі таңда метаболизмге қатысатын 30-ға жуық ферменттер туысы бар, ал оларды кодтайтын гендер полиморфизмдері көптеген дәрілік заттардың әсерін жасайды.
- Метаболизм интенсивтілігі ферменттерді кодтайтын гендердің саны мен қызметіне байланысты. Мұндай гендердің нуклеотидті айырмашылығы кодтаушы белоктардың альтернативті варианттарының (изоформалардың) пайда болуына алып келеді. Ал гендер көшірмесінің санының айырмашылығына сәйкес ферменттер санының өзгеруіне, яғни ферменттік активтіліктің өзгеруіне алып келеді.

Әртүрлі адамдардағы түрлі ферменттік активтілік бірдей дозадағы дәрілердің әртүрлі әсеріне алып келеді. Мысалы, белсенді ДЗ жылдам метаболизмге түссе, оның эффектілігі төмендейді, бірақ продрәрілер үшін жылдам метаболизм олардың белсенді метаболиттерінің қандағы мөлшерін арттырып, әсерін күшейтеді.

Керісінше метаболизмнің төмендеуі ДЗ шығуын төмендеті, препарат әсерін ұзартады. Организмдегі дәрілік заттардың (бастапқы формасы мен оның метаболиттерін) метаболизмге әсерін есептеу әсіресе қосылыстары жоғары уыттылыққа ие препаратпен емдеу кезінде өте маңызды болып табылады.

# Фенотиптеу

- Дебризохин мен спартеиннің биотрансформациясының интенсивтілігі бойынша метаболизм типін анықтайтын әдіс бар. Аталған дәрілерді қабылдаған соң, біраз уақыттан кейін биологиялық сұйықтық (зәр) үлгілерін алып, бастапқы ДЗ пен оның метаболиттерінің концентрациясын метаболиттік индекс бойынша анықтайды. Индекс жоғары болса биотрансформация интенсивті түрде жүріп жатыр.
- Метаболиттік индексті есептеу метаболизм типін және оған сәйкес генетикалық профильді анықтауға болады. Бұл әдісті **фенотиптеу** (немесе терапевтік мониторинг) деп атайды.

-

- Ферменттердің метаболиттік активтілігін анықтайтын дебризохин мен спартеиннен басқа бір қатар дәрілер бар. Фенотиптеудің *in vivo* әдісінде шектеулер бар. Қолданылатын дәрілер қауіпсіз, арзан болуы керек, сонымен қатар, зерттелетін ферменттердің генетикалық белсенділігі мен интенсивті биотрансформация интенсивтілігіне тәуелділігі болуы керек.



- *in vivo* фенотиптеудің альтернативті жолы *in vitro* фенотиптеу болып табылады.
- Әдісте метаболизмді зерттеу үшін модель ретінде қан клеткаларын қолданады, дәрілік заттармен бірге арнайы таңдалып алынған жағдайда (температура, рН, т.б биотрансформация үшін қолайлы жағдайда) инкубацияланады. Инкубация аяқталған соң зерттелетін үлгіде ферменттік активтілікті анықтайды.

# Тасымалдағыш белоктардың вариабельділігі дәрілердің әсерін өзгертеді

- Мембранада орналасқан тасымалдағыш белоктар түрлі заттарды (соның ішінде дәрілік заттарды) цитоплазма мен қоршаған орта арасында тасымалдау қызметін атқарады. Мұндай белоктардың қызметі оларды кодтайтын гендер вариабельділігіне байланысты. Мысалы, CFTR хлоридті каналды кодтайтын ген мутациясы - муковисцидозға алып келеді.

- Тасымалдағыш белоктардың екі туысы бар:
- Еріген заттар тасымалдағыштары (*solute carrier transporters*) АТФ энергиясын шығындамайтын, пассивті транспорт.
- АВС тасымалдағыштары (***ATP-binding cassette***), керісінше, активті тасымалдауды (АТФ энергиясын шығындап) жүзеге асырады, клеткадан заттарды шығарады.
- АВС тасымалдағыштар субстратқа тән: тек белгілі заттарды шығарады, солардың ішінде — көптеген дәрілік заттар.