



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ



Дәріс 3. Фармакокинетика және генетика: дәрілік заттардың сіңірілуі, таралуы, метаболизмі және шығарылуы.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Студенттерге фармакокинетикалық процестерге генетикалық факторлардың әсерін түсіндіру. Генетикалық вариациялар дәрілік заттардың сіңірілуіне, таралуына, метаболизмі мен шығарылуына қалай ықпал ететінін нақты мысалдармен көрсету.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Дәрілік заттардың сіңірілу механизмдерінің түрлері.
2. Пассивті және жеңілдетілген диффузия.
3. Фильтрация (сүзілу).
4. Белсенді тасымал (активті транспорт).
5. Пиноцитоз.
6. Дәрілік заттардың таралуы.
7. Дәрілік заттардың метаболизмі (биотрансформация).

Кіріспе

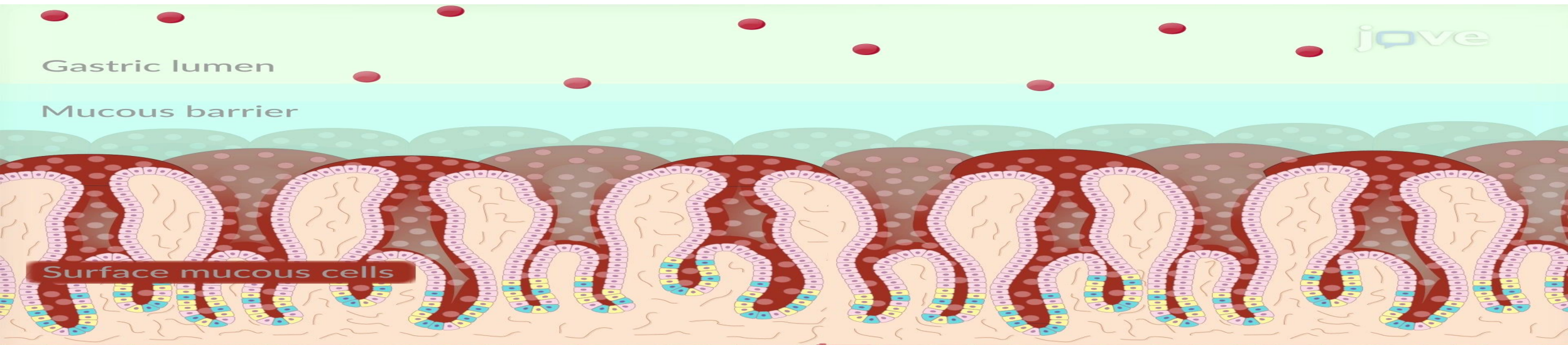
Фармакокинетика – дәрілік заттың ағзадағы қозғалысын зерттейтін ғылым. Дәрілік заттардың фармакокинетикасы дәрілік заттардың сіңірілуін, таралуын метаболизмін және экскрециясын және осы зерттеулер нәтижелерінің фармакологиялық әсерлерімен сәйкес келуін зерттейді. Фармакогенетиканың бірнеше негізгі кезеңдері бар:

1. Сіңірілу (Absorption)
2. Таралу (Distribution)
3. Метаболизм (Metabolism)
4. Шығарылу (Excretion)

Бұл процестерге генетикалық факторлар әсер етеді.

Дәрілік заттардың сіңірілуінің негізгі механизмдері. Сіңірілу (абсорбция).

Сіңірілу (абсорбция) -дәрілік заттың енгізу орнынан қанға өту процесі.Дәрінің сіңірілуі оның енгізілу жолына, дәрілік формаға, физика-химиялық қасиеттеріне (липидтерде еру қабілеті немесе гидрофильділігіне), сондай-ақ енгізу орнындағы қан айналымының қарқындылығына байланысты.Ауыз арқылы қабылданған дәрілер асқазан-ішек жолының шырышты қабығы арқылы сіңіріледі, ал бұл үдеріс олардың липидтерде еру қабілеті мен иондалу дәрежесіне тәуелді.



Дәрілік заттардың сіңірілуінің 4 негізгі механизмі бар:

Диффузия



Фильтрация (сүзілу).



Белсенді тасымал.



Пиноцитоз

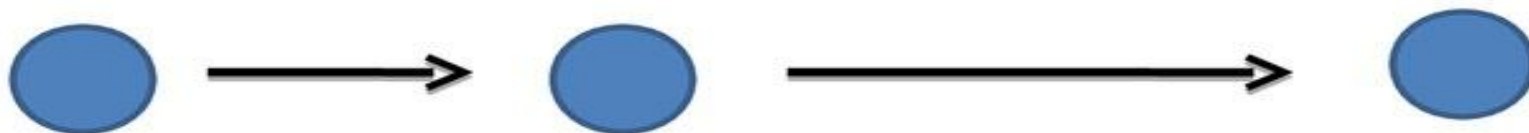
Виды транспорта лекарств через мембранные барьеры

Внешнее пространство

Мембрана

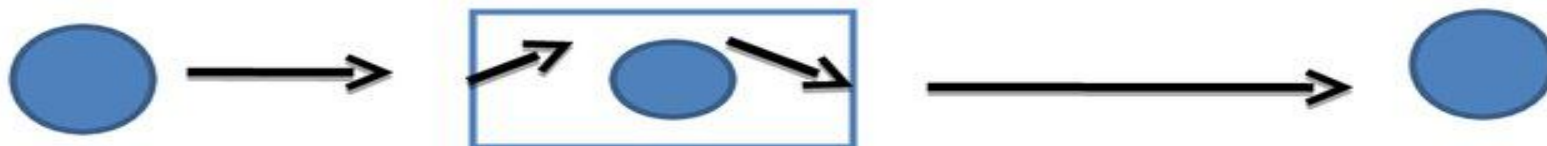
Внутреннее пространство

1. Пассивная
Диффузия



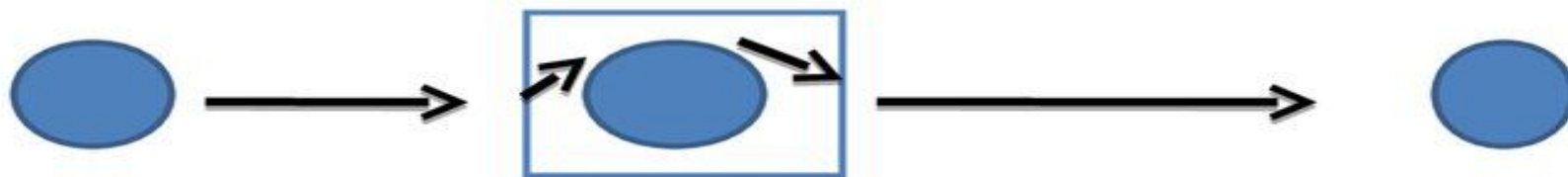
По концентрационному градиенту

2. Облегченная
Диффузия



Переносчик против градиента

3. Активный
Транспорт



АТФ

4. Фильтрация



5. Пиноцитоз

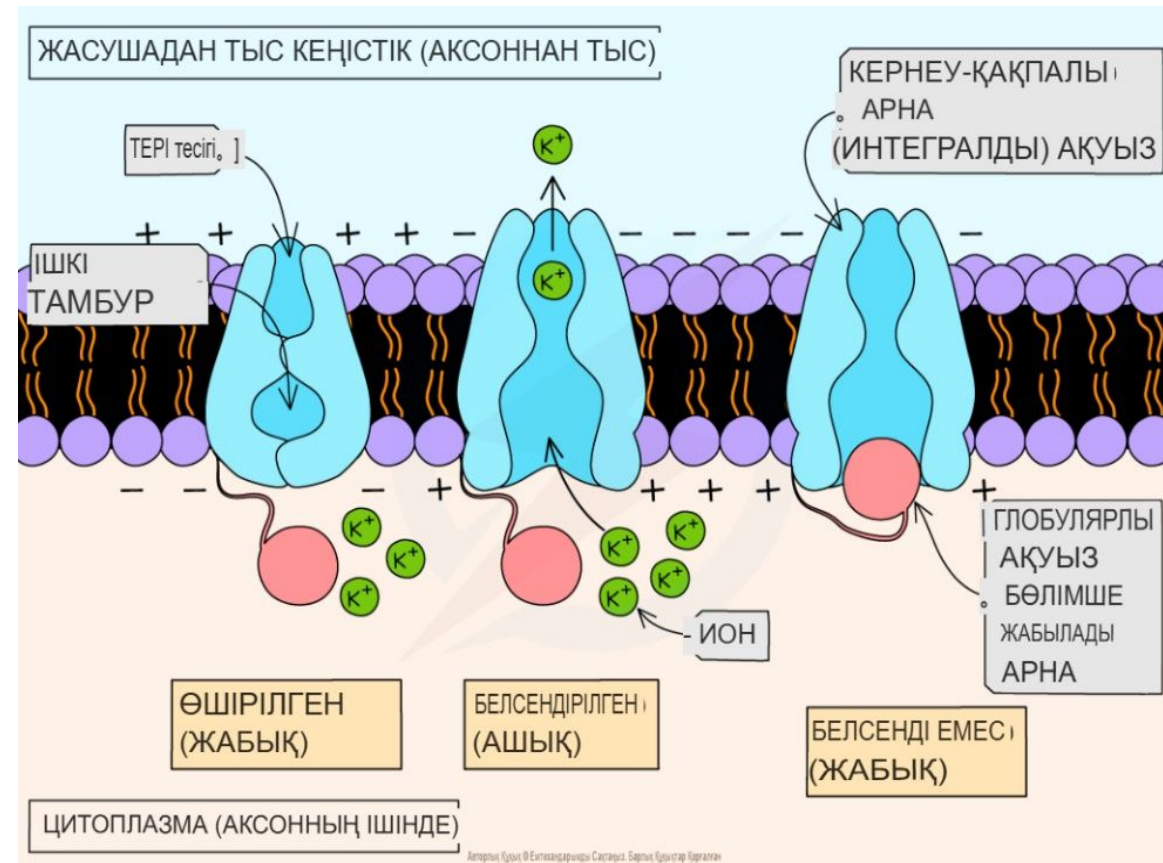


Пассивті диффузия

Бұл үдеріс жасушалық мембрана арқылы жүзеге асады. Сіңірілу дәрінің концентрациясы мембрананың екі жағында теңескенше жалғасады. Осылайша липофильді (майда еритін) заттар, мысалы барбитураттар, бензодиазепиндер, метопролол және т.б. сіңіріледі. Заттың липофильдігі неғұрлым жоғары болса, оның жасуша мембранасы арқылы өту қабілеті соғұрлым белсенді болады. Пассивті диффузия энергия шығынынсыз концентрация градиенті бағытымен жүреді.

Жеңілдетілген диффузия

Бұл - дәрілік заттардың биологиялық мембраналар арқылы арнайы тасымалдаушы молекулалардың қатысуымен өтуі. Мұнда тасымалдау да концентрация градиенті бойынша жүреді, бірақ оның жылдамдығы әлдеқайда жоғары. Мысалы, осылай цианкобаламин (В12 дәрумені) сіңіріледі. Оның тасымалына гастромукопротеид (Каслдың ішкі факторы) деп аталатын арнайы ақуыз қатысады, ол асқазанда түзіледі. Бұл ақуыздың түзілуі бұзылған жағдайда, цианкобаламиннің сіңірілуі төмендеп, нәтижесінде зиянды (пернициозды) анемия дамиды.



Фильтрация (сүзілу)

Бұл механизм де пассивті болып саналады және жасушалық мембраналардың ұсақ тесіктері (порлары) арқылы жүреді. Энергия жұмсалмайды және үдеріс концентрация градиенті бағытымен жүзеге асады. Көбіне гидрофильді заттарға (мысалы, атенолол, лизиноприл және т.б.) және иондалған қосылыстарға тән. Сүзілу кезінде дәрілік заттардың қантамыр қабырғасында және жасушалар мембранасында су өзекшелері арқылы және жасушааралық кеңістік арқылы өтеді. Бұл сіңірілу механизмі дәрілік заттардың көлеміне байланысты шектеледі, себебі өзекшелердің диаметрі шамамен 0,4 нм тең ($1\text{ нм} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ м}$). Мембранадағы осындай өзекшелерден су, несепнәр, кейбір иондар өтуі мүмкін.

Белсенді тасымал (активті транспорт)

Бұл үдеріс жасушалық мембрананың арнайы тасымалдаушы жүйелерінің қатысуымен жүреді. Пассивті диффузия мен фильтрациядан айырмашылығы-энергия шығынын қажет етеді және концентрация градиентіне қарсы бағытта жүруі мүмкін. Кейбір заттар бір тасымалдау жүйесі үшін өзара бәсекеге түсуі ықтимал. Белсенді тасымалдау тәсілдері жоғары ерекшелікке ие, өйткені олар организмнің физиологиялық қажеттіліктерін қамтамасыз ету мақсатында ұзақ эволюция барысында қалыптасқан. Дәл осы механизмдер жасушаларға қоректік заттардың жеткізілуін және алмасу өнімдерінің шығарылуын қамтамасыз етеді.

Активный транспорт

Виды активного транспорта

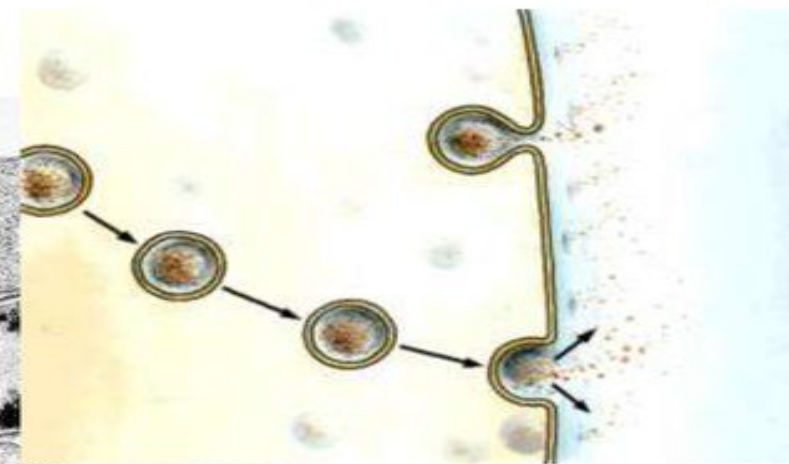
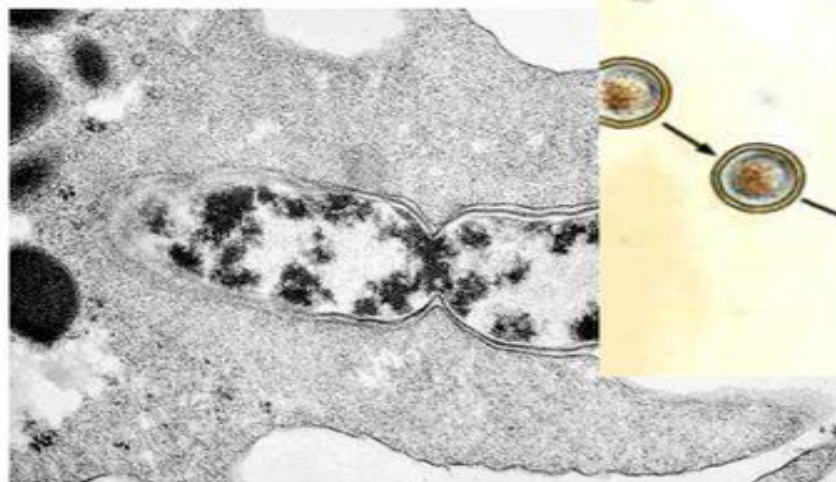
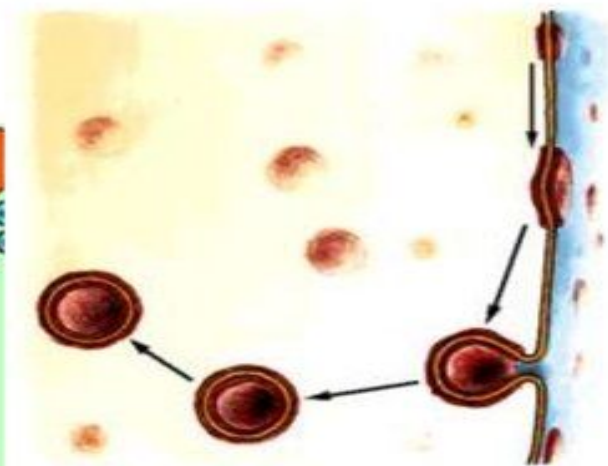
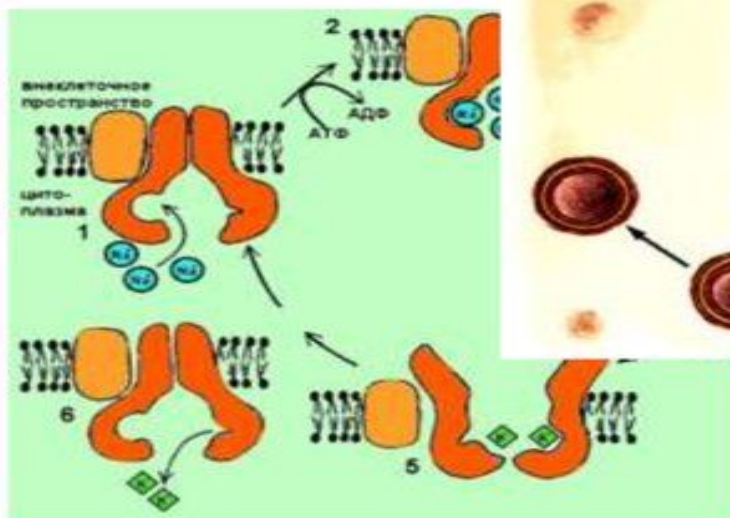
Ионные
насосы

Экзоцитоз

Эндоцитоз

Фагоцитоз

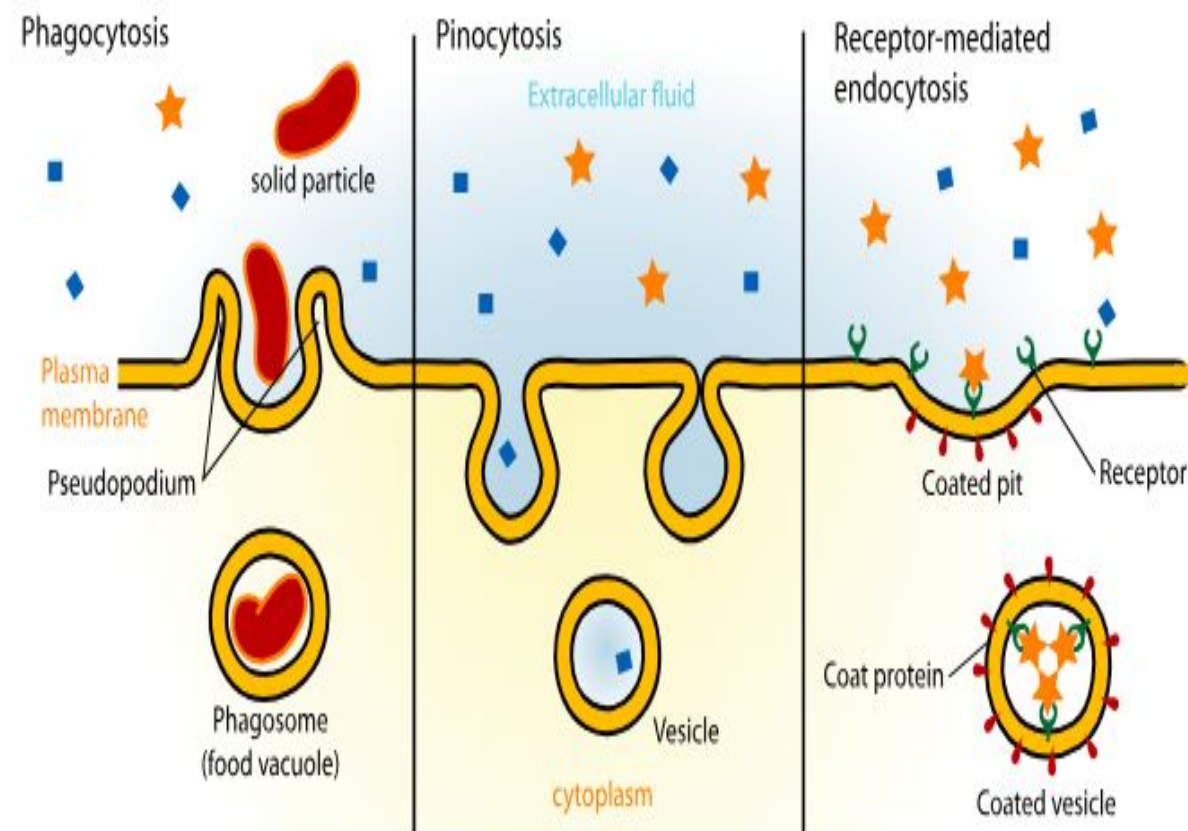
Пиноцитоз



Пиноцитоз

Пиноцитоз(немесе корпускулярлық сіңірілу)-энергия шығынын қажет ететін және кейде концентрация градиентіне қарсы жүретін сіңірілу түрі.Бұл үдерісте дәрілік зат жасуша мембранасы арқылы вакуоль түзе отырып, мембрананың ішке қарай бүгілуі (инвагинация) арқылы өтеді.Кейін бұл вакуоль жасушаның қарама-қарсы бетіне жетіп, экзоцитоз арқылы дәрілік затты босатады.

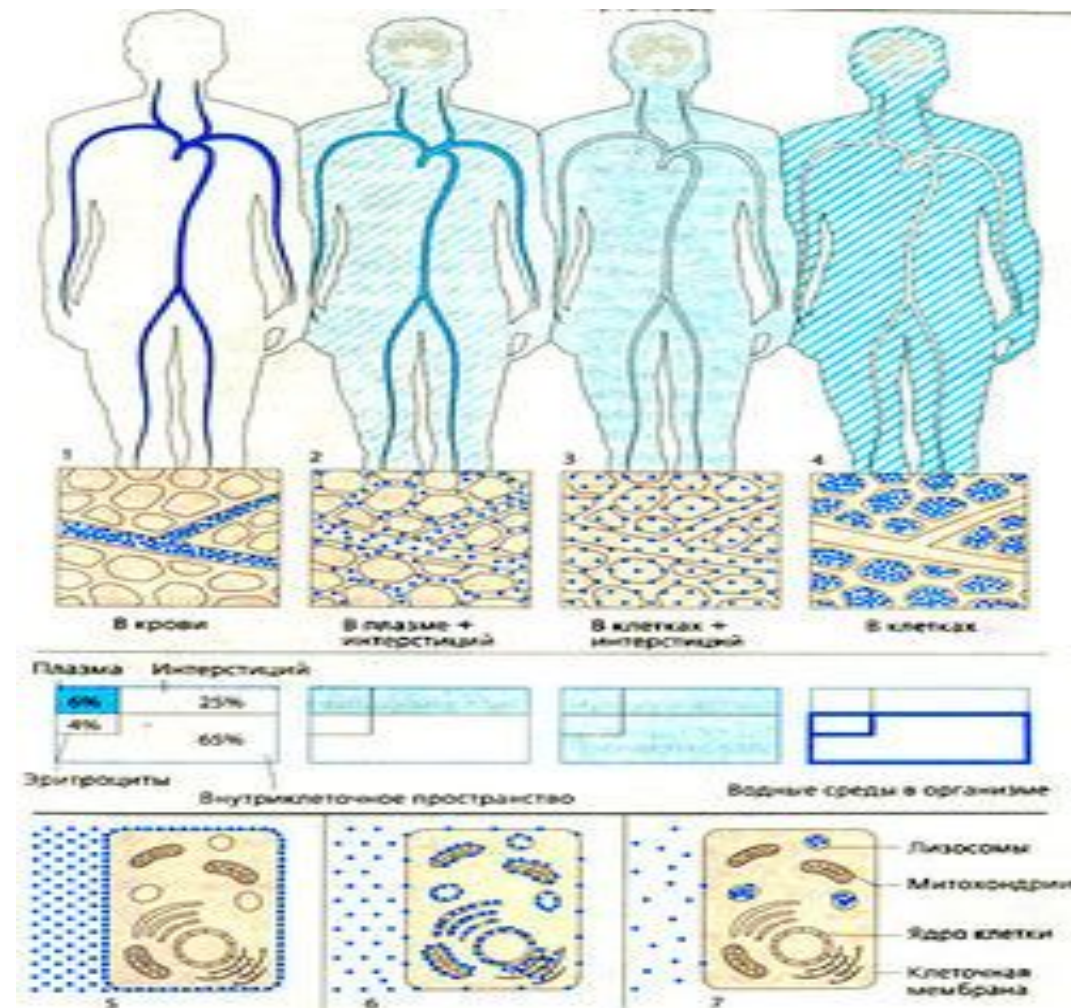
Endocytosis



Дәрілік заттардың таралуы

Дәрілік заттар (ДЗ) қан айналым жүйесіне түскеннен кейін ағзаның әртүрлі мүшелері мен тіндеріне тарай бастайды. Көптеген дәрілер ағзада біркелкі таралмайды. Таралу сипаты көптеген факторларға байланысты:

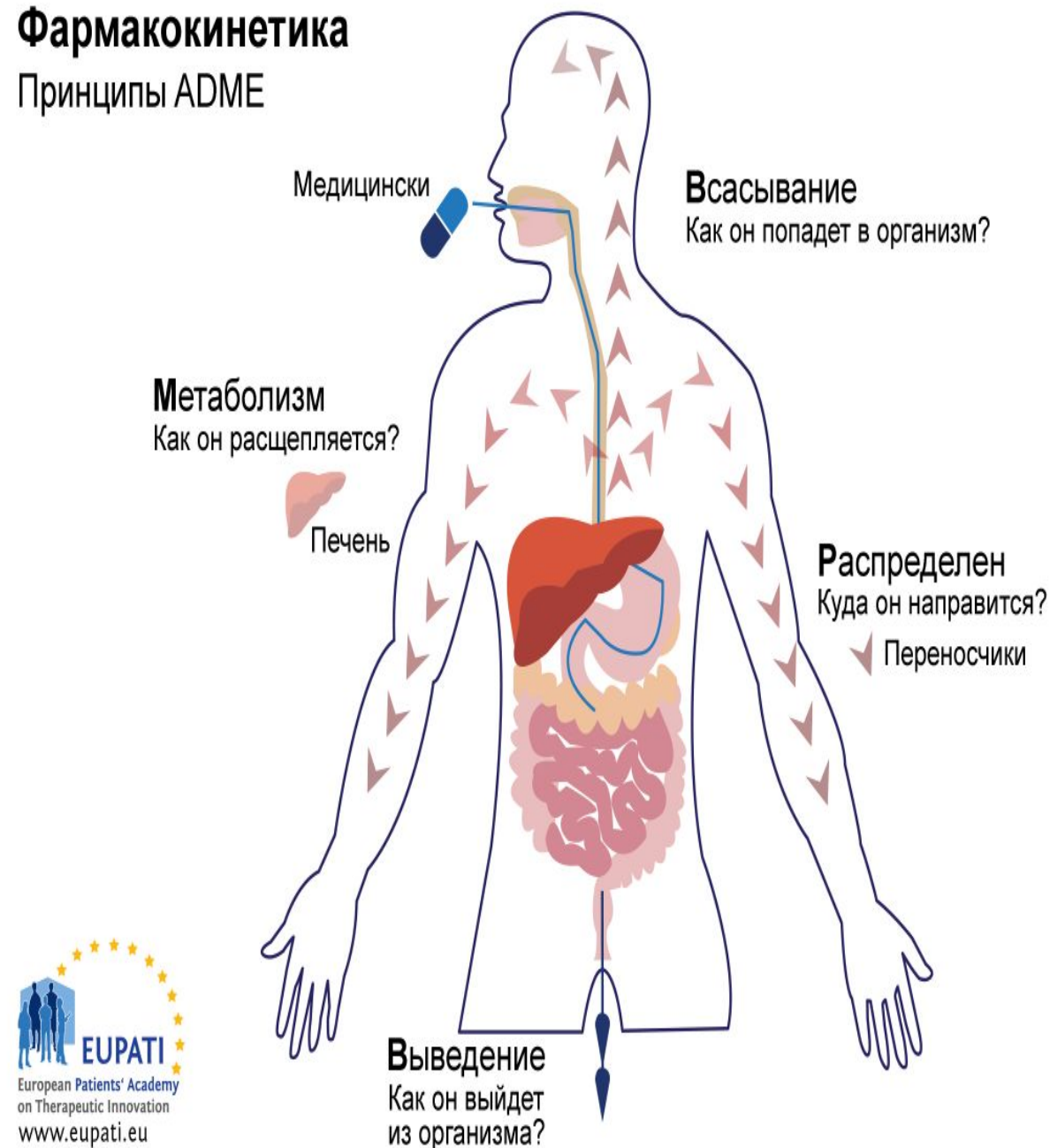
- дәрінің ерітіндідегі еру қабілетіне,
- қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесіне,
- жекелеген мүшелердегі қан айналымының қарқындылығына және т.б.



Осыған байланысты дәрілік заттардың ең жоғары концентрациясы сіңірілгеннен кейінгі алғашқы минуттарда қанмен жақсы қамтамасыз етілетін мүшелерде (жүрек, бауыр, бүйрек) байқалады. Препараттар бұлшықетке, теріге және май тініне баяу өтеді. Алайда дәрілік заттардың нақты бір мүше немесе тінге әсері олардың концентрациясымен емес, сол тіндердің дәріге сезімталдығымен анықталады. Дәрілік заттардың биологиялық субстраттарға жақындығы (аффинділігі) олардың әсер ету арнайы бағыттылығын (спецификалығын) айқындайды.

Фармакокинетика

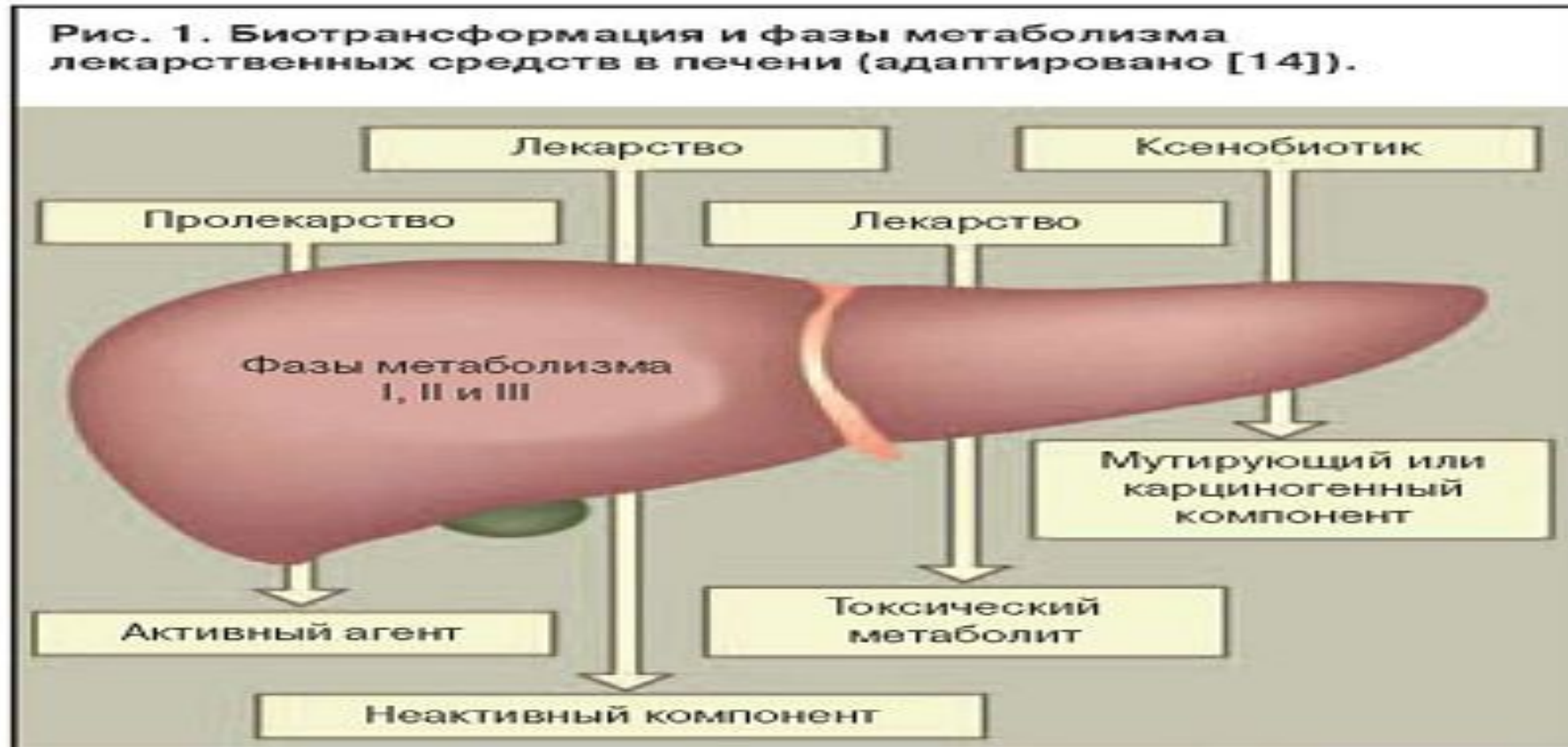
Принципы ADME



Дәрілік заттардың метаболизмі

Биотрансформация (немесе метаболизм) — бұл дәрілік заттардың (ДЗ) физика-химиялық және биологиялық өзгерістерінің жиынтығы, нәтижесінде гидрофильді қосылыстар түзіледі. Мұндай қосылыстар ағзадан жеңіл шығарылады және, әдетте, бастапқы дәріге қарағанда әлсіздеу фармакологиялық әсерге ие немесе оны мүлде жоғалтады. Сондықтан метаболизм процесі кезінде көптеген дәрілік заттар өз белсенділігін жоғалтып, бірақ бүйрек арқылы шығаруға ыңғайлы түрге айналады. Кейбір жоғары гидрофильді және иондалған қосылыстар (мысалы, хондроитин, глюкозамин және т.б.) ағзада биотрансформацияға ұшырамай, өзгеріссіз күйінде шығарылады. Сонымен қатар, аз ғана мөлшердегі кейбір дәрілердің биотрансформациясы нәтижесінде бастапқы қосылысқа қарағанда белсендірек метаболиттер түзілуі мүмкін.

Мысалы, дезлоратадин, фамцикловир, периндоприл және басқа пролекарстволардың (алғашқы дәрілердің) әсері дәл осы алғашқы өту (пресистемалық метаболизм) процесіне негізделген. Яғни, мұндай заттар фармакологиялық тұрғыдан белсенді күйге тек алғашқы метаболизмнен кейін ғана айналады. Дәрілік заттардың биотрансформациясы көбіне бауырда, сондай-ақ ішек қабырғасында, бүйректе және басқа да мүшелерде жүруі мүмкін.



Бақылау сұрақтары:

1. Фармакокинетика дегеніміз не және оның негізгі кезеңдері қандай?
2. Генетикалық факторлар дәрілік заттардың сіңірілуіне қалай әсер етеді?
3. Цитохром Р450 жүйесінің фармакокинетикадағы рөлі қандай?
4. Баяу және жылдам метаболизаторлар дегеніміз не?
5. NAT2, CYP2C9, CYP2D6 гендерінің клиникалық маңызы қандай?
6. Генетикалық вариациялар дәрілердің шығарылу жылдамдығына қалай әсер етеді?
7. Персонализирленген терапияда фармакокинетика не үшін маңызды?

Қолданылған әдебиеттер:

1. Әбілов Ш. А., Рысқалиева С. Ж. Медициналық генетика. – Алматы: Эверо, 2020.
2. Нұрғалиева Г. С. Фармакология негіздері. – Алматы, 2018.
3. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М.: Медицина, 2017.
4. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature, 2015.
5. Meyer U.A. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics, 2004.
6. Wilkinson G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. New England Journal of Medicine, 2005.