



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



Дәріс 4. Фармакодинамика және генетика: рецепторлар, ферменттер мен тасымалдаушылардағы мутациялар.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Студенттерге фармакодинамика үдерісіне генетикалық факторлардың әсерін түсіндіру. Рецепторлар, ферменттер мен тасымалдаушы ақуыздардағы генетикалық мутациялар дәрілік заттардың әсер ету механизмі мен клиникалық нәтижесіне қалай ықпал ететінін нақты мысалдармен көрсету.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Фармакодинамика деген не?
2. Дәрілік заттардың әсер ету түрлері
3. Рецепторлардың негізгі түрлері
4. Рецептор мен дәрілік заттардың байланысу түрлері.

Фармакодинамика

Фармакодинамика-бұл дәрілік заттардың биологиялық және терапевтикалық әсерін сандық бағалау. Фармакодинамикалық зерттеулердің әсер ету механизмін анықтауы мүмкін, ал алынған мәліметтер биологиялық әсер мен химиялық құрылымы арасында корреляция жүргізуге мүмкіндік береді. Дәрілік заттар әсер етуі мүмкін:

- а) жасуша сыртында, мысалы, осмостықдиуретиктер, плазмоалмастырғыштар;
- б) жасуша беткейінде, мысалы, пенициллин, инсулин препараттары;
- в) жасуша ішінде, мысалы, цитостатикалық заттар, гормондар және т.б.

Дәрілік заттардың әсер ету түрлері:



Дәрілік зат тек бір жүйені ынталандырып, ал басқасын тежеуі мүмкін. Мысалы, морфин кезбе нерв орталығын, көзқозғалтқыш нервтің ядроларын, триггер зонаның хеморецепторларын ынталандырады, бірақ құсу, жөтелу орталықтарын тежейді. Тіндік құрылымды тітіркендіру тірі жасушаның морфологиясына, өсуіне, қоректенуіне әсер ету. Бұл әсер арнайы жасушамен шектелмейді, кез-келген тінге тән. Тітіркену жасуша құрылымында өзгерістер туғызып, қабыну реакцияларының, дистрофия, некроздың дамуына әкеледі.

Жасушада тітіркену болғанда мынадай өзгерістер жүреді:

Протеиндер преципитациясы, байлама әсер деп те аталады. Егер тітіркендіргіш агент тұнған протеиндерді ерітуге қабілетті болса, онда тіннің зақымдалуы қауіпті болады, себебі тітіркендіргіш фактор терең құрылымға енеді. Тін некрозы дамиды. Көптеген концентрациялы қышқылдар мен сілтілердің некрозға ұшырату қабілеті бар.



Дегидратация



Жасушалық ферментке әсер (әдетте тежеу)

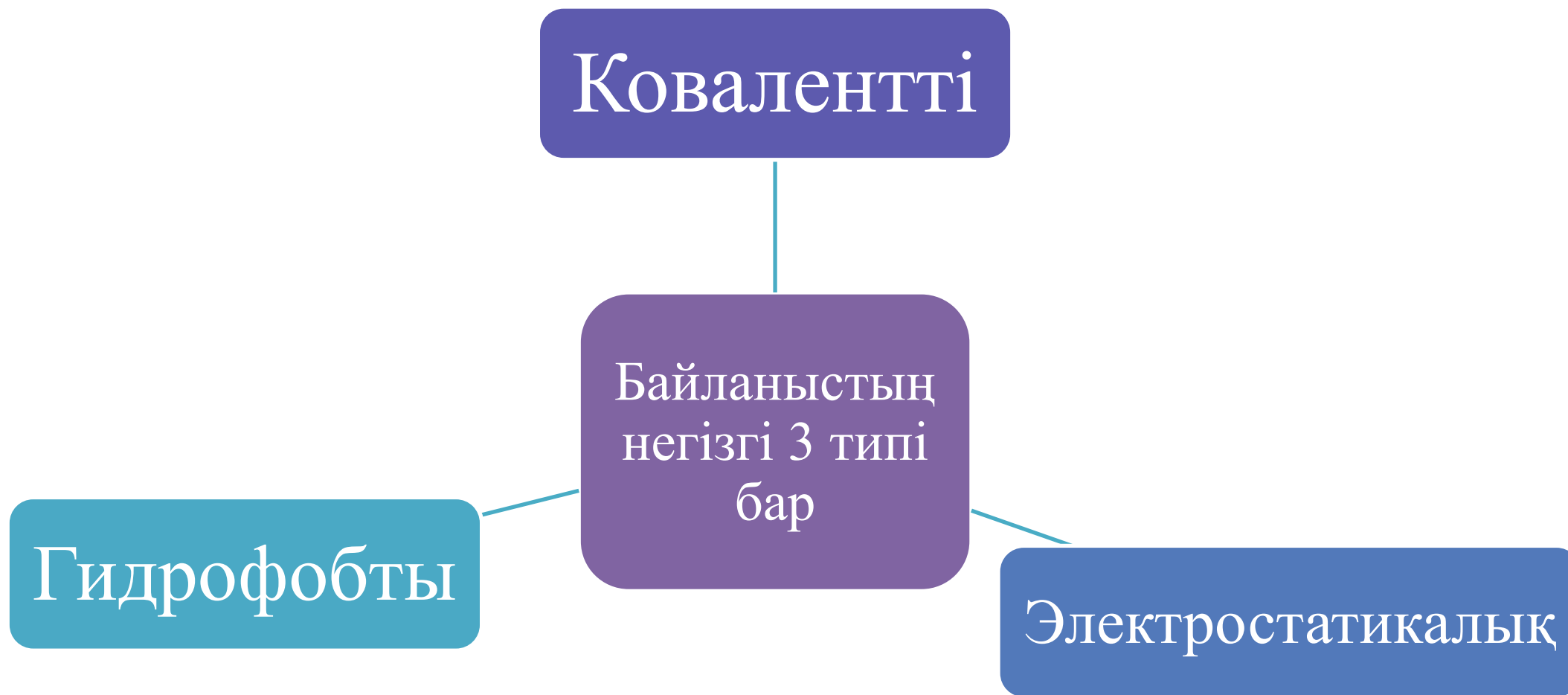


Жасуша қабырғасын немесе ядроны зақымдау (цитостатикалық әсер)

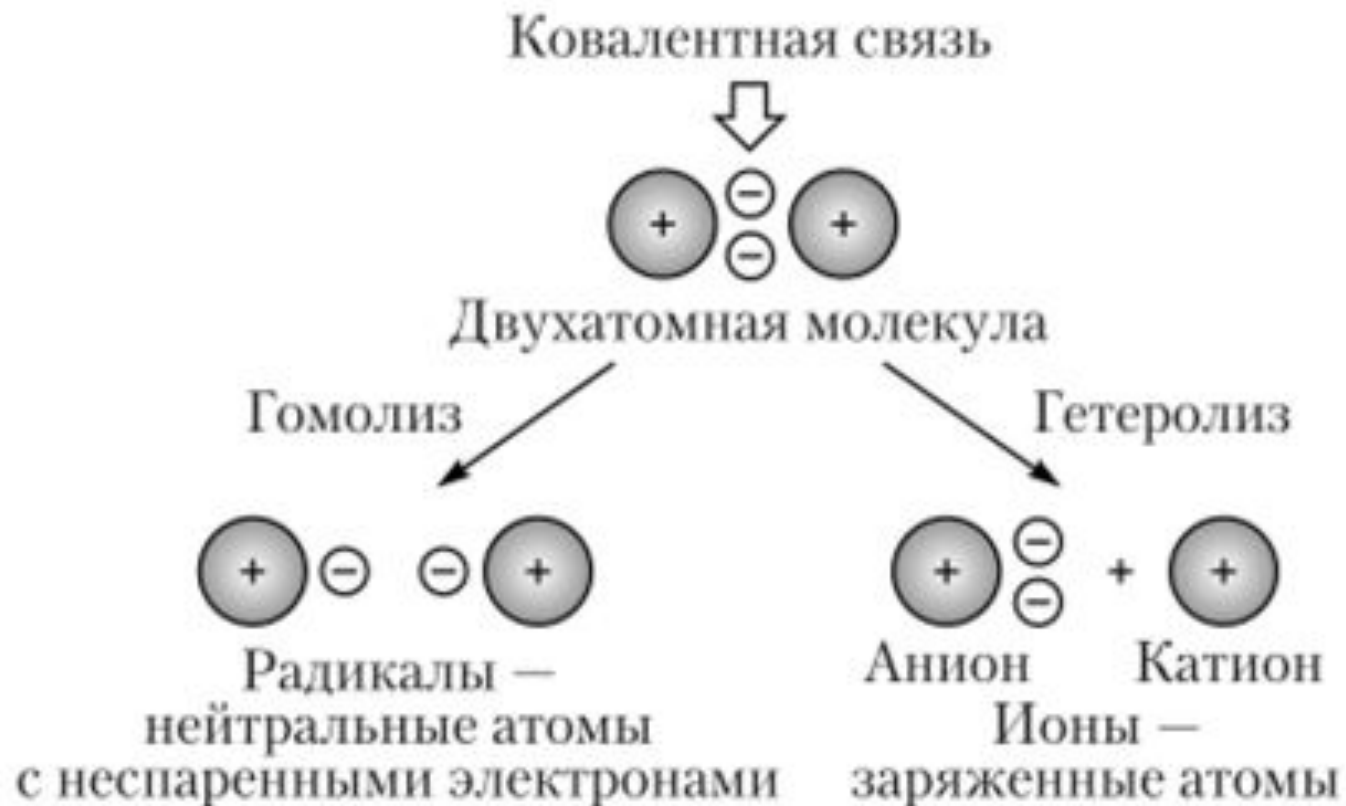
Дәрілік заттардың әсер ету механизміндегі физико-химиялық детерминанттар

Дәрілердің физикалық табиғаты. Дәрілердің молекулалық өлшемі өте кішіден (литий йоны-7мм) өте үлкенге дейін (альтеплаза-59050мм ақуыз) тербеледі, бірақ дәрілік заттардың көбісі 100мм-ден 1000-ға дейін жетеді. Осы тар диапазонның төменгі деңгейі, мүмкін әсер ету спецификалығымен анықталады. Тек бір рецепторға сәйкес келу үшін дәрі молекуласы заряды, ормасы бойынша белгілі болу керек. Мұндай таңдаулы байланысқа қол жеткізу үшін молекула 100мм-ден аз болмауы керек, ол оның ағзада қозғалуына қажет (мысалы, енгізген жерден әсер ету жеріне дейін) 1000 мм-ден асатын дәрілер компартаменттер арасында жеңіл әсер ете алмайды. Өте ірі молекулалар (мысалы ақуыз) өзі әсер ететін компартаментке шығу керек, сол жерде ол әсер етеді. Альтеплазаны (тромбты ерітетін фермент) инъекция жолымен тікелей қантамырға енгізеді.

Дәрі рецептормен химиялық жолмен әсерлеседі



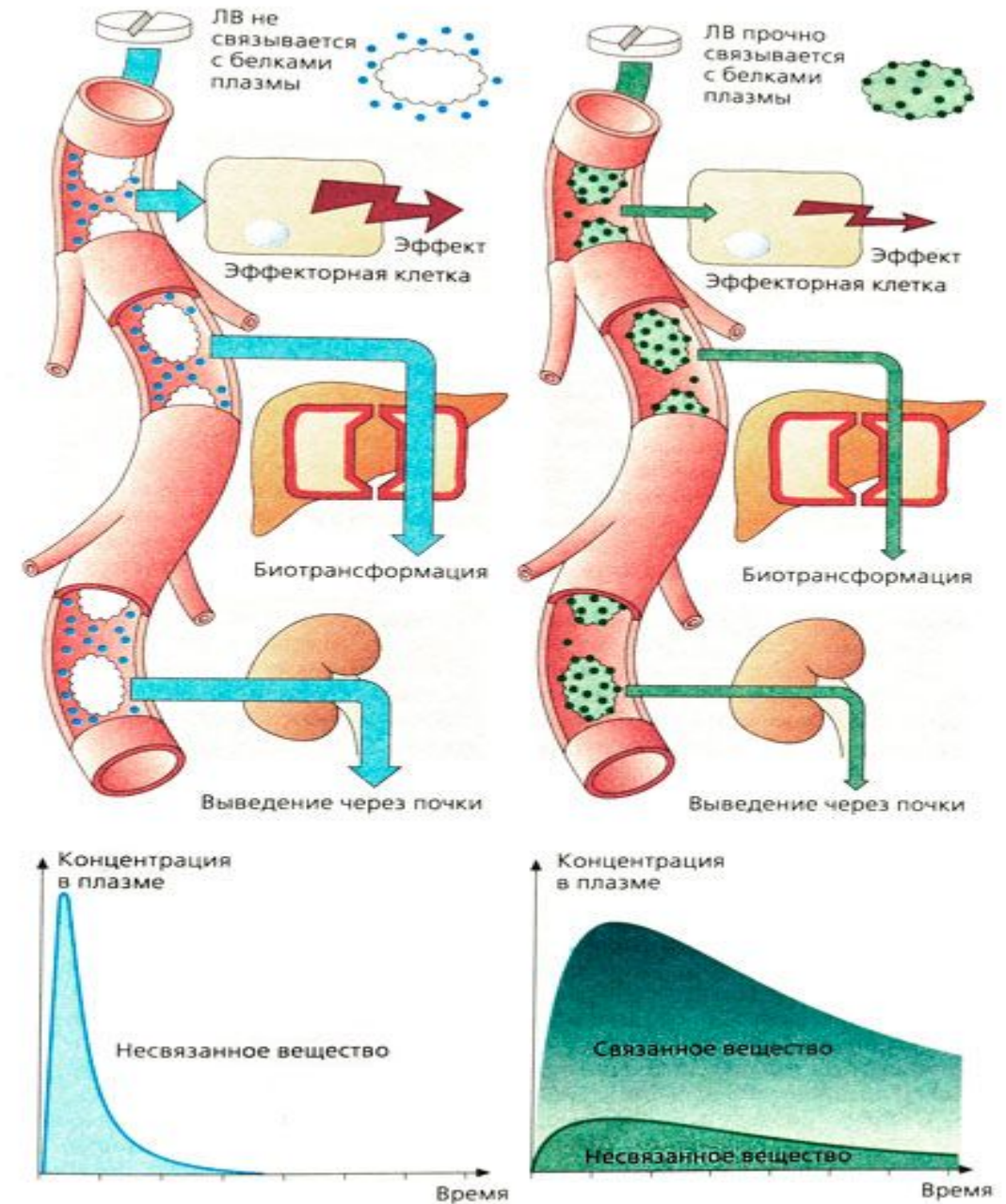
Ковалентті байланыс физиологиялық жағдайда өте қатаң. Норадреналин үшін феноксибензаминнің белсенді формасы мен альфа-рецептор арасында түзілген ковалентті байланысты ұзу қиын (рецептордың блокадасына әкеледі). Басқа мысалы, жоғары реактивті ковалентті байланыс түзетін дәрілер-ДНҚ-алкилдеуші дәрілер, ісік жасушаларының бөлінуін ұзу үшін ісікті емдеу үшін қолданылады



Дәрі мен рецептор әсерлесуінде кең таралған байланыстың бірі электростатикалық байланыс. Электростатикалық байланыстар тұрақты зарядталған иондалған молекулалардың салыстырмалы күшті қосылыстарынан әлсіз сутектік байланысқа және өте әлсіз дипольді байланыстарға дейін вариациялайды. Электростатикалық байланыс ковалентті байланысқа қарағанда әлсіз.



Гидрофобты күштер әдетте өте әлсіз, бірақ жоғары липофильді дәрілердің рецепторлық «қалталардың ішкі қабырғасымен әсерлесуі үшін қажет болуы мүмкін. Өзінің рецепторларымен әлсіз байланысатын дәрілер күшті байланыспен қосылғандарға қарағанда таңдамалы. Ол өзінің әсерін көрсету үшін дәрінің рецептор конфигурациясына дәл келуін талап көрсету үшін дәрінің рецептор конфигурациясына дәл келуін талап етумен анықталады. Тек кейбір дәрілер ғана рецептордың арнайы құрылымына дәл сәйкес келуі мүмкін. Дәрі молекуласының формасы оның рецептормен байланысуына жағдай жасайтындай болу керек, яғни молекула формасы рецептор формасына комплементарлы болса.



Рецепторлардың негізгі түрлері

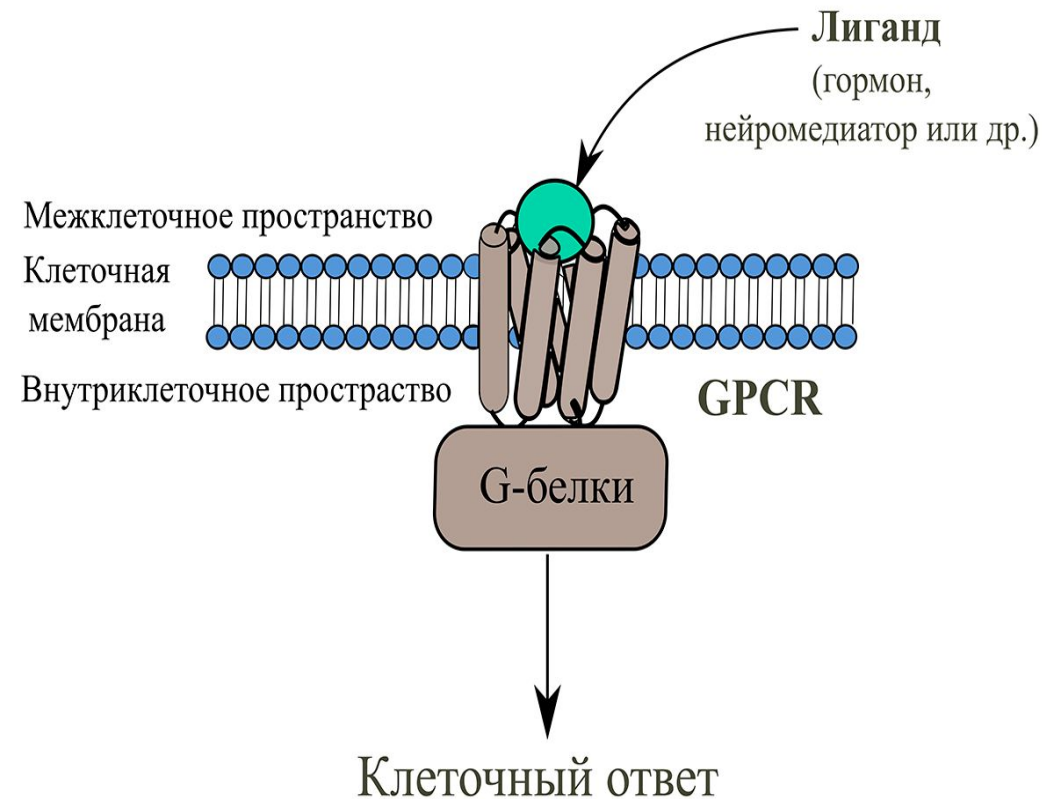
Молекула-нысана (молекула-мишень) — бұл дәрілік заттардың әсер ететін биологиялық құрылымдары. Олардың химиялық табиғаты күрделі және біртекті емес: көпшілігі белоктық молекулалар болып табылады, алайда олардың құрамына нуклеин қышқылдары, иондар, липидтер, нуклеотидтер, гликозидтер, цереброзидтер де кіруі мүмкін. Мұндай молекулалар әртүрлі функционалдық топтардың кеңістіктік орналасу ерекшелігімен сипатталады. Молекула-нысаналар қатарына көптеген гормондардың, нейромедиаторлардың және нейромодуляторлардың арнайы рецепторлары жатады.

Гормондар мен нейромедиаторлар төрт негізгі типтегі рецепторлармен өзара әрекеттеседі. Олардың үшеуі цитоплазмалық мембрананың құрамында орналасқан, ал төртінші түрі — ерігіш (еркін) жасушаішілік рецепторлар болып табылады (мысалы, стероидтық және қалқанша без гормондарының рецепторлары).



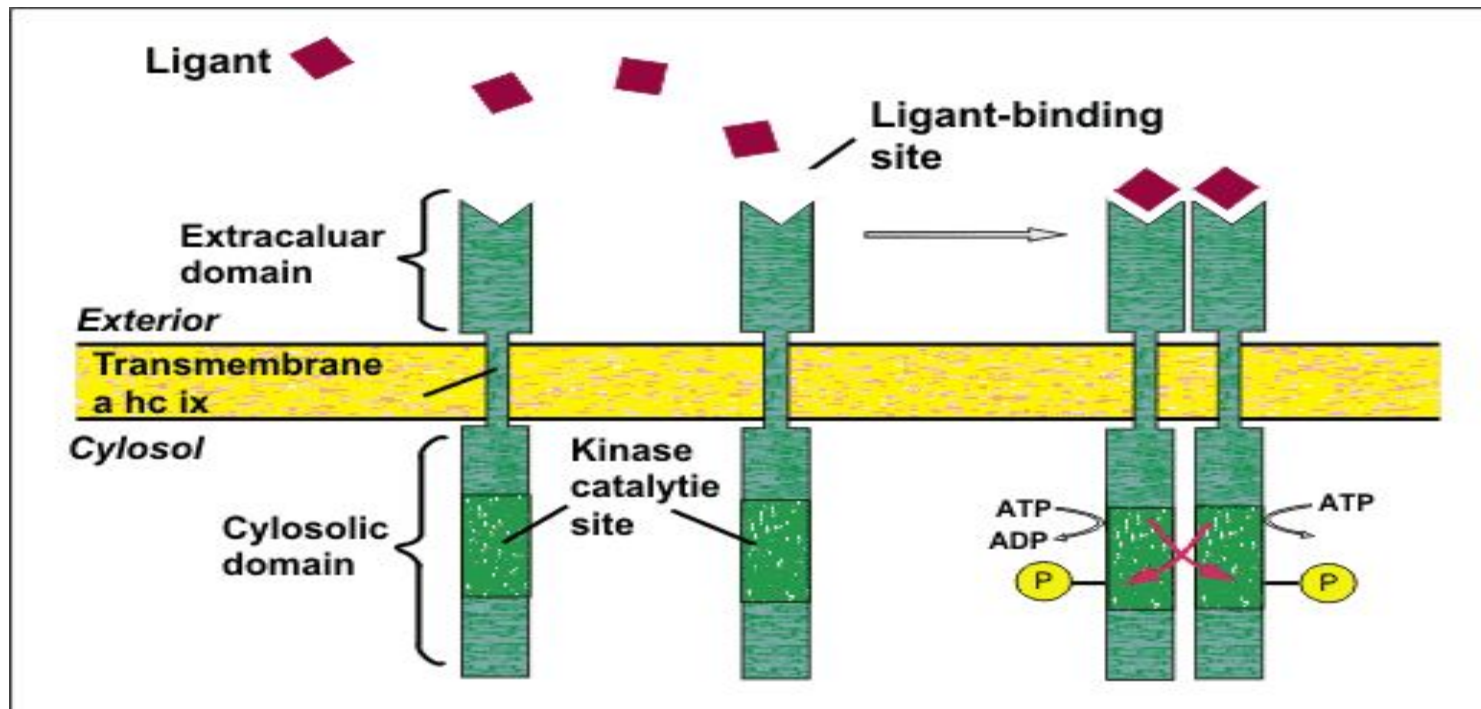
1-типті рецепторлар — G-белоктармен байланысқан рецепторлар

Барлық рецепторлардың шамамен 80%-ын осы тип құрайды. Бұл рецепторлардың лигандтары (яғни байланысатын молекулалары) көбіне гидрофильді болады. Лигандтардың рецепторлармен өзара әрекеттесуі цитоплазмалық мембрананың сыртқы бетінде жүреді және нәтижесінде G-белоктардың белсенуі байқалады. Белсенген G-белоктар әртүрлі эффекторлық жүйелердің (мысалы, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, инозитолфосфат жүйелері, иондық каналдар) жұмысын белсендіреді немесе тежейді.



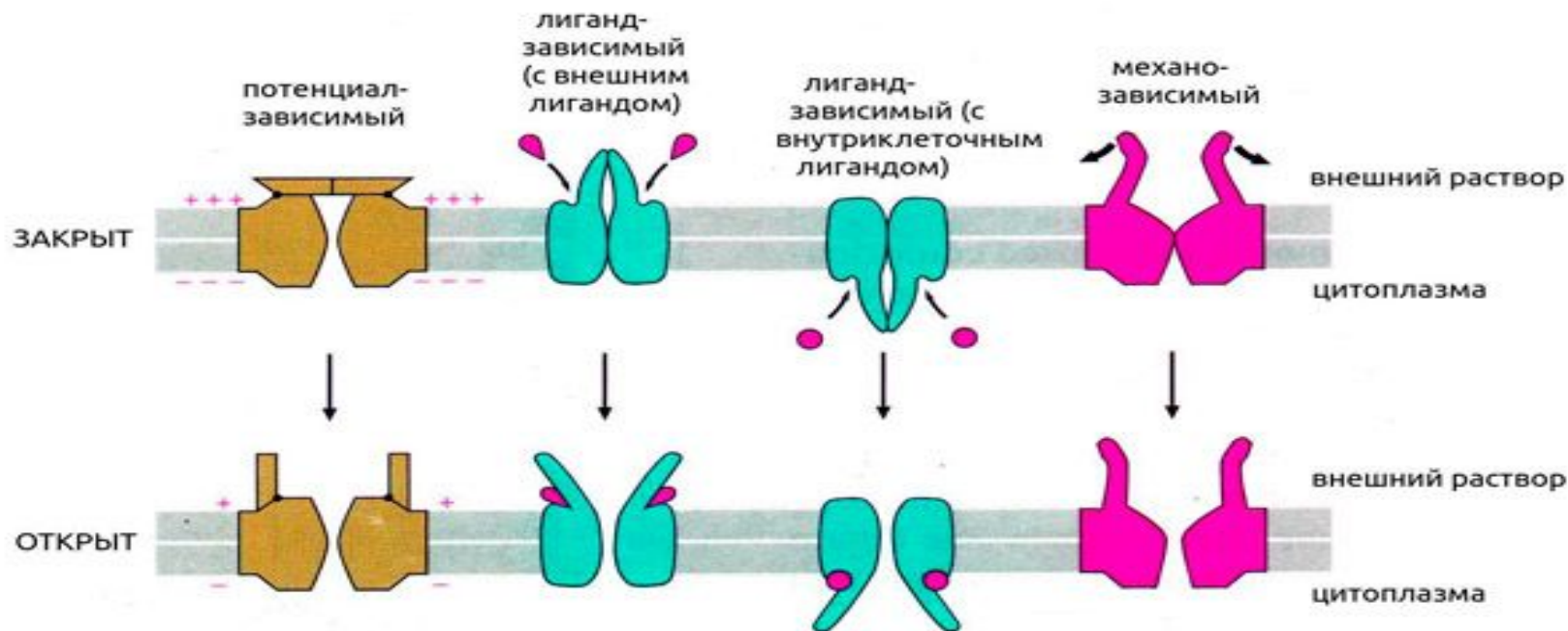
2-типті рецепторлар -тирозин-протеинкиназалар

Бұл топқа инсулиннің, эпидермалдық өсу факторының және басқа да заттардың рецепторлары жатады. Лигандтың рецептордың жасуша сырты доменімен байланысуының ішкі (жасушаішілік) протеинкиназдық доменін белсендіреді, нәтижесінде әртүрлі реттеуші белоктардың тирозин қалдықтарының фосфорлануы жүреді. Бұл жасушаішілік сигнал берудің маңызды механизмі болып табылады.



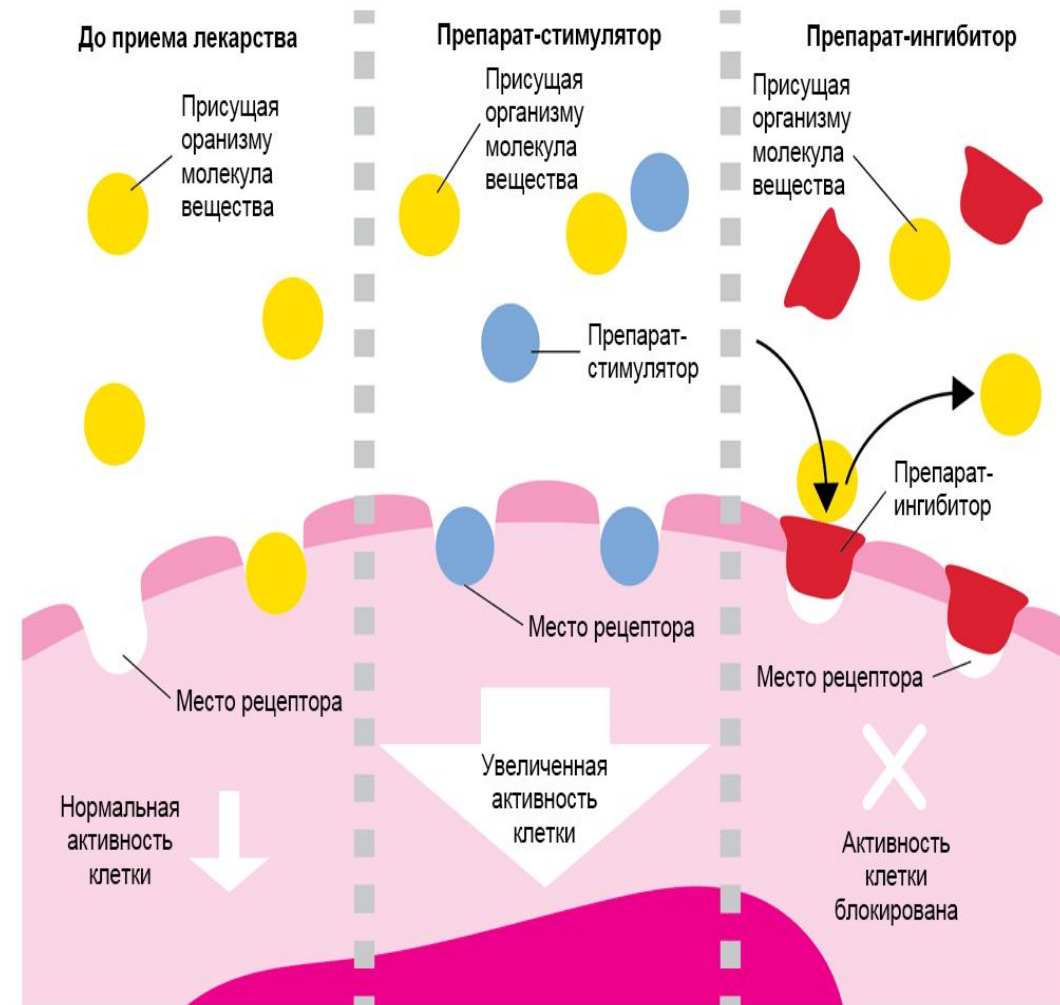
3-типті рецепторлар — иондық каналдық рецепторлар

3-типті рецепторлар-иондық каналдық рецепторлар. Бұл топқа никотиндік холинорецепторлар, глициндік рецепторлар және басқа да катиондық немесе аниондық каналдар түріндегі рецепторлар жатады. Лигандтардың мембраналық белоктармен байланысуы мембрананың иондарға өткізгіштігін өзгертеді, яғни мембраналық потенциалдың немесе жасуша ішілік ион концентрациясының өзгеруіне алып келеді. Бұл нейрондық қозуды және жасушалық жауапты реттейтін негізгі механизмдердің бірі.



Рецепторлармен өзара әрекеттесудің химиялық негізі

Дәрілік заттардың рецепторлармен химиялық немесе физика-химиялық өзара әрекеттесуі рецептор молекуласының белгілі бір бөліктерінің кеңістіктік құрылымының (конформациясының) өзгеруіне алып келеді. Реакцияның сипаты, күші, қайтымдылығы және әсер ету ұзақтығы дәрілік заттың рецептормен немесе басқа мақсаттық молекулалармен байланысу қасиеттеріне байланысты анықталады.



Бақылау сұрақтары:

1. Фармакодинамика нені зерттейді және ол фармакокинетикадан несімен ерекшеленеді?
2. Рецепторлардағы генетикалық мутациялар дәрі әсеріне қалай ықпал етеді?
3. Ферменттердегі мутациялардың клиникалық мысалдарын келтіріңіз.
4. Тасымалдаушы ақуыздардағы өзгерістер қандай салдарға әкеледі?
5. ADRB2, VKORC1 және SLCO1B1 гендерінің фармакологиялық маңызы қандай?
6. Персонализирленген медицинада фармакодинамикалық генетика не үшін қажет?

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. Meyer U.A. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics, 2004.
5. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. Science, 1999.
6. Roden D.M., George A.L. The genetic basis of variability in drug responses. Nature Reviews Drug Discovery, 2002.