

Лекция №9.

Мишени лекарственных средств

Где и как действуют лекарственные вещества, вызывая те или иные эффекты, то есть установить мишени, с которыми взаимодействуют лекарства.

В качестве мишеней лекарственных средств выступают рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы, гены. Рецепторами называют активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия вещества, называют специфическими.

Выделяют 4 типа рецепторов:

рецепторы, осуществляющие прямой контроль за функцией ионных каналов (Н-холинорецепторы, ГАМКА-рецепторы);

рецепторы, сопряженные с эффектором через систему "G-белки-вторичные передатчики" или "G-белки-ионные каналы". Такие рецепторы имеются для многих гормонов и медиаторов (М-холинорецепторы, адренорецепторы);

рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента. Они непосредственно связаны с тирозинкиназой и регулируют фосфорилирование белков (рецепторы инсулина);

рецепторы, осуществляющие транскрипцию ДНК. Это внутриклеточные рецепторы. С ними взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны.

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса "вещество-рецептор", обозначается термином "аффинитет". Способность вещества при взаимодействии со специфическим рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект называется внутренней активностью.

Понятие о веществах-агонистах и антагонистах

Вещества, которые при взаимодействии со специфическими рецепторами

вызывают в них изменения, приводящие к биологическому эффекту, называют агонистами. Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. Если агонист, взаимодействуя с рецепторами, вызывает максимальный эффект, то это полный агонист. В отличие от последнего частичные агонисты при взаимодействии с теми же рецепторами не вызывают максимального эффекта.

Вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляции, называют антагонистами. Их внутренняя активность равна нулю. Их фармакологические эффекты обусловлены антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами), а также с экзогенными веществами-агонистами. Если они оккупируют те же рецепторы, с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о конкурентных антагонистах; если другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то говорят о неконкурентных антагонистах.

Если вещество действует как агонист на один подтип рецепторов и как антагонист - на другой, оно обозначается как агонист-антагонист.

Выделяют и так называемые неспецифические рецепторы, связываясь с которыми вещества не вызывают возникновения эффекта (белки плазмы крови, мукополисахариды соединительной ткани); их еще называют местами неспецифического связывания веществ.

Взаимодействие "вещество-рецептор" осуществляется за счет межмолекулярных связей. Один из наиболее прочных видов связи - ковалентная связь. Она известна для небольшого количества препаратов (некоторые противобластомные вещества). Менее стойкой является более распространенная ионная связь, типичная для ганглиоблокаторов и ацетилхолина. Важную роль играют вандерваальсовы силы (основа гидрофобных взаимодействий) и водородные связи.

В зависимости от прочности связи "вещество-рецептор" различают обратимое действие, характерное для большинства веществ, и необратимое действие (в случае ковалентной связи).

Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным. Основой избирательности действия является сродство (аффинитет) вещества к рецептору.

Другой важной мишенью лекарственных веществ являются ионные каналы. Особый интерес представляет поиск блокаторов и активаторов Ca^{2+} -каналов с преимущественным влиянием на сердце и сосуды. В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию K^{+} -каналов.

Важной мишенью многих лекарственных веществ являются ферменты. Например, механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов. Антибластомный препарат метотрексат блокирует дигидрофолатредуктазу, препятствуя образованию тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуринового нуклеотида-тимидилата. Ацикловир ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

Еще одна возможная мишень лекарственных средств - транспортные системы для полярных молекул, ионов и мелких гидрофильных молекул. Одно из последних достижений в этом направлении - создание ингибиторов протонного насоса в слизистой оболочке желудка (омепразол).

Важной мишенью многих лекарственных веществ считаются гены. Исследования в области геной фармакологии получают все более широкое распространение.