Казахский национальный университет имени аль-Фараби

Факультет биологии и биотехнологии

Кафедра молекулярной биологии и генетики

Дисциплина «Фармакогенетика»

Лекция 3

Фармакодинамика лекарственных средств и молекулярные мишени

Типы рецепторов, механизмы передачи сигнала, аффинитет и внутренняя активность, толерантность, взаимосвязь ФК/ФД и терапевтический индекс

Автор: Амирова Айгуль Кузембаевна, к.б.н., ассоциированный профессор
Электронная почта: aigul_amir@mail.ru

Цель и структура лекции

Цель: изучить механизмы взаимодействия лекарственных средств с молекулярными мишенями и количественные закономерности фармакодинамики

01 Молекулы-мишени ЛС

Рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы и нуклеиновые кислоты

02 4 суперсемейства рецепторов

GPCR (G-белки), тирозинкиназы, лиганд-управляемые каналы и ядерные рецепторы

03 Агонизм и антагонизм

Понятия аффинитета, внутренней активности, полных/парциальных агонистов и блокаторов

04 Спектр эффектов ЛС

Специфическое vs неспецифическое действие, селективность, системные и побочные эффекты

05 Динамика при повторах

Латентный период, десенситизация, тахифилаксия, кумуляция, толерантность и зависимость

06 Взаимосвязь ФК и ФД

Зависимость «концентрация — эффект», терапевтическая широта и индекс (LD50/ED50)

Фармакодинамика и природа молекул-мишеней лекарственных средств

Если фармакокинетика отвечает на вопрос «что организм делает с лекарством», то фармакодинамика — «что лекарство делает с организмом»

Задачи фармакодинамики

- Изучает биохимические и физиологические эффекты ЛС и первичные механизмы их действия
- Оценивает локализацию действия, силу, скорость развития и продолжительность эффекта
- Исследует количественную связь между концентрацией ЛС у рецептора и выраженностью ответа
- Анализирует причины индивидуальной чувствительности при мутациях генов-мишеней

↔

Основные классы молекулярных мишеней

- Рецепторы клеток (специализированные сенсорные белки для медиаторов и гормонов)
- Ферменты метаболизма (ингибирование ЦОГ, АПФ, ГМГ-КоА-редуктазы, МАО)
- Ионные каналы (потенциал-зависимые Na^+, Ca^{2+}, K^+-каналы сердца и нейронов)
- Транспортные белки (Na^+/K^+-АТФаза, переносчики обратного захвата серотонина) и гены

Четыре основных типа рецепторов клеточной сигнализации

Классификация рецепторных мишеней по строению, скорости ответа и пути трансдукции сигнала

Тип рецептора	Механизм передачи сигнала	Скорость ответа	Примеры мишеней и лигандов
1. Сопряженные с G-белками (GPCR, 80% рецепторов)	7-трансмембранных спиралей → активация Gs/Gi/Gq → цАМФ (ПКА) или ИФ3/ДАГ (Ca^{2+})	Секунды	β1/β2-адренорецепторы, м-холинорецепторы, D2, 5-НТ, Н1/Н2
2. Рецепторные тирозинкиназы (RTK)	Димеризация рецептора при связывании лиганда → аутофосфорилирование тирозина → каскад MAPK/PI3K	Минуты – часы	Рецепторы инсулина, EGFR, HER2, VEGF (мишени моноклональных антител)
3. Лиганд-зависимые ионные каналы	Прямое открытие трансмембранной поры для ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} или Cl^- с изменением потенциала	Миллисекунды	н-холинорецепторы (скелетные мышцы), ГАМК-А-рецепторы, глициновые, NMDA
4. Внутриклеточные / ядерные рецепторы	Липофильный лиганд проникает в цитоплазму/ядро → комплекс с ДНК → регуляция транскрипции генов	Часы – сутки	Рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, альдостерона, гормонов щитовидной железы

Количественные параметры взаимодействия «препарат — рецептор»

Почему два вещества, связывающиеся с одним и тем же рецептором, могут давать противоположный клинический эффект

Сродство молекулы ЛС к рецептору

- Способность ЛС распознавать активный центр рецептора и образовывать с ним обратимый комплекс
- Количественно оценивается константой диссоциации (Kd); чем ниже Kd, тем выше сродство

Способность активировать рецептор

- Способность образованного комплекса индуцировать конформационный сдвиг и клеточный сигнал
- У полных агонистов α = 1; у антагонистов α = 0 (связывают рецептор, но сигнал не запускают)

Сочетание агонизма и антагонизма

- Имеет высокий аффинитет, но неполную внутреннюю активность (0 < α < 1)
- На фоне избытка эндогенного медиатора действует как функциональный антагонист (бупренорфин, арипипразол)

Дозозависимое вытеснение

- Конкурентные антагонисты (налоксон, пропранолол) обратимо блокируют сайт связывания
- Потеря селективности: при росте дозы ЛС начинает связываться с низкоаффинными рецепторами (рост НЛР)

Типы фармакологического действия и селективность препаратов

Классификация эффектов по механизму инициации сигнала и анатомической распространенности

Специфическое и неспецифическое действие

- Специфическое действие: обусловлено точным структурным комплементарным связыванием со специфическими рецепторами в низких концентрациях (ацетилхолин ↔ атропин)
- Неспецифическое действие: определяется физико-химическими свойствами в высоких дозах без участия рецепторов
- Примеры неспецифического действия: осмотические диуретики (маннитол), антациды (нейтрализация HCl), антисептики, адсорбенты (активированный уголь)

↔

Основное, побочное, местное и системное действие

- Основное действие — лечебный эффект, ради которого назначается препарат; остальные эффекты относят к побочным
- Местное (локальное) действие возникает в точке аппликации без всасывания (местные анестетики, мази)
- Резорбтивное (системное) действие реализуется после поступления ЛС в общий кровоток
- Монотерапия часто вызывает плейотропные эффекты из-за влияния на несколько подтипов рецепторов в разных органах

Временные периоды фармакологического действия при однократном введении

Динамика развития ответа на лекарство определяется скоростью достижения мишени и прочностью связывания

1 1. Латентный период

Время от введения до начала эффекта (зависит от всасывания или синтеза новых белков)

2 2. Максимальное действие

Достижение пика эффекта при оптимальной оккупации рецепторов в биофазе

3 3. Период удержания

Плато терапевтического ответа, пока концентрация в плазме выше МЭК

4 4. Период последействия

Сохранение эффекта после падения уровня ЛС в крови (необратимые ингибиторы, омепразол, ГКС)

Причина длительного латентного периода: кумуляция вещества в тканях (хлорохин/делагил) или время синтеза мРНК и белков (варфарин, тироксин).

Феномены, возникающие при повторном и длительном применении ЛС

Адаптационная перестройка рецепторного аппарата и систем детоксикации

Феномен	Механизм развития	Клинический пример
Кумуляция (материальная/функц.)	Накопление препарата (или его эффектов) при интервале введения короче времени полного выведения	Интоксикация сердечными гликозидами (дигоксин) при почечной недостаточности
Толерантность (привыкание)	Снижение реакции на повторную дозу из-за индукции ферментов (ФК) или уменьшения плотности рецепторов (ФД)	Ослабление анальгезии морфина или нитратов при длительном курсе; необходимость роста дозы
Тахифилаксия	Быстро (за часы или минуты) развивающаяся толерантность из-за истощения депо медиатора или интернализации	Снижение сосудосуживающего эффекта эфедрина или нафтизина при частых закапываниях
Сенситизация (up-regulation)	Увеличение числа или чувствительности рецепторов на мембране после длительной блокады	Синдром «рикошета» (тахикардия и скачок АД) при резкой отмене β-блокаторов и клонидина
Идиосинкразия / Гиперреактивность	Генетически обусловленная качественно извращенная или резко усиленная реакция с первой дозы	Апноэ на суксаметоний (BCHE), гемолиз на примахин (дефицит G6PD)

Распределение лекарственных мишеней среди семейств белков и рецепторов

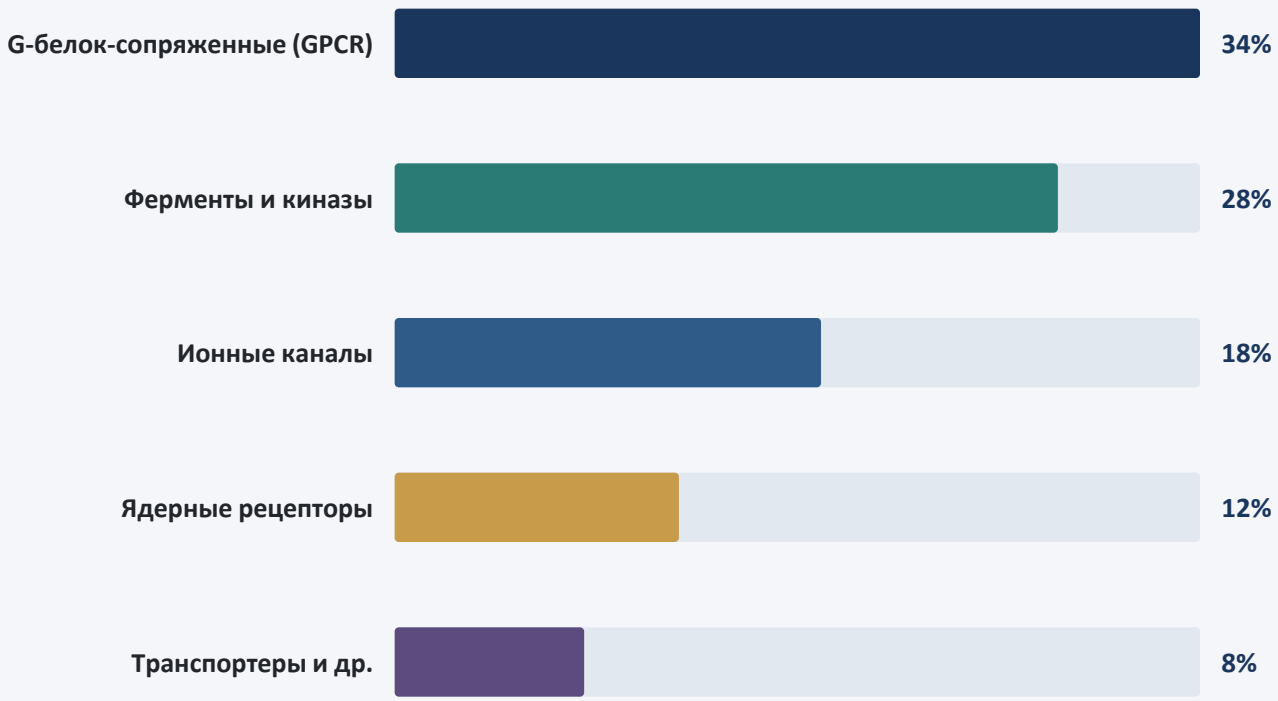
Доминирующая роль G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) и ферментов в современной фармакотерапии

~80%
Рецепторы типа GPCR

4
Класса рецепторов

>50%
Успешных ЛС на GPCR/ферментах

Доля одобренных таргетных и классических ЛС по типам молекулярных мишеней (%)



Фармакогенетический вывод

- Рецепторы с GPCR составляют до 80% всех мембранных рецепторов и являются главной мишенью кардиологических и психотропных ЛС
- Даже одна аминокислотная замена в сайте сопряжения с G-белком (например, ADRB1 Arg389Gly) кардинально меняет эффективность препарата
- Нарушения синтеза/экспрессии ионных каналов (RYR1, KCNH2) вызывают опасные фармакодинамические каналопатии

Модель взаимосвязи фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД)

Интеграция пути движения препарата к мишени и кинетики клеточного ответа

1 Введенная доза ЛС

Способ введения (в/в без фазы всасывания или пероральный) и кратность приема

2 Концентрация в плазме (ФК)

Определяется ADME: биодоступностью, Vd, активностью CYP450 и функцией почек/печени

3 Концентрация в биофазе

Достижение органа-мишени через тканевые барьеры (возможна задержка равновесия)

4 Рецепторный ответ (ФД)

Зависит от числа свободных рецепторов, аффинитета (Kd) и генного полиморфизма мишени

Только многофакторный учет ФК (сколько пришло к мишени) и ФД (как ответила мишень) позволяет точно предсказать клинический эффект.

Ключевые количественные показатели терапевтической безопасности ЛС

Определение границ концентрации в плазме, отделяющих эффективное лечение от передозировки

Минимальная эффективная концентрация

- Порог концентрации в плазме, ниже которого фармакологический эффект отсутствует
- Начало действия совпадает с моментом пересечения кривой уровня МЭК

Минимальная токсическая концентрация

- Порог концентрации, при превышении которого развиваются дозозависимые НЛР типа А
- Резко снижается порог токсичности при органной недостаточности или полипрагмазии

Диапазон между МТК и МЭК

- Отношение верхней (МТК) и нижней (МЭК) границ терапевтического коридора
- ЛС с узкой широтой (варфарин, дигоксин, литий, такролимус) требуют ТЛМ и PGx-теста

Отношение LD50 / ED50 (или TD50 / ED50)

- Интегральный доклинический и клинический показатель запаса безопасности препарата
- Чем выше значение TI, тем шире терапевтический коридор и безопаснее подбор дозы

Фармакодинамическая теория оккупации рецепторов и влияние генетики

Почему мутации генов мишеней изменяют величину максимального эффекта (Emax) и EC50

Теория оккупации и заместительная терапия

- Выраженность реакции пропорциональна числу рецепторов, занятых молекулами препарата
- При избытке свободных доноров/медиаторов наблюдается феномен «плато»: дальнейшее повышение дозы органических нитратов или тироксина не усиливает эффект, а повышает риск НЛР
- Классическое подтверждение теории — заместительная терапия инсулином при СД 1 типа и факторами свертывания при гемофилии

↔

Генетические сдвиги фармакодинамики

- Аллельные варианты рецепторов меняют конформацию кармана связывания и кривую «доза–эффект» сдвигается вправо (рост EC50 — резистентность) или вниз (снижение Emax)
- Пример 1: мутации гена VKORC1 вызывают как гиперчувствительность (-1639G>A), так и резистентность (Asp36Tyr) к варфарину
- Пример 2: соматические мутации тирозинкиназы EGFR (делеция экзона 19 vs T790M) определяют чувствительность к ингибиторам киназ

Клиническое значение узкого терапевтического индекса и ФД-токсичности

Примеры жизнеугрожающих дозозависимых и генетически обусловленных реакций на уровне мишеней

Лекарственное средство	Механизм / Мишень ФД	Осложнение при превышении окна или мутации мишени
Варфарин	Ингибирование эпоксидредуктазы вит. К (VKORC1)	Геморрагический синдром (при -1639A/A) или тромбозы (при резистентности мишени)
Дигоксин	Блокада Na^+/K^+-АТФазы кардиомиоцитов	Узкий TI: желудочковые аритмии, атриовентрикулярная блокада, ксантопсия
Терфенадин / Цизаприд (сняты FDA)	Блокада калиевых hERG-каналов (KCNH2)	Лекарственно-индуцированное удлинение QTc и фатальная аритмия torsades de pointes
Ингаляционные анестетики (галотан)	Активация мутантного канала RYR1 скелетных мышц	Фульминантный выброс Ca^{2+} и злокачественная гипертермия с летальностью до 70% без дантролена
Атропин / Холиноблокаторы	Неселективная блокада мускариновых M1–M5 рецепторов	С ростом дозы системный антихолинергический делирий, тахикардия, парез кишечника

Факторы, модифицирующие силу и характер фармакодинамического ответа

Комплексная оценка пациента перед выбором целевой терапевтической дозы

1 Генотип мишени

Полиморфизмы рецепторов (ADRB1, ADRB2, BDKRB2) и сигнальных белков (GNB3, GRK5)

2 Возраст и онтогенез

Разная плотность рецепторов и чувствительность ЦНС/ССС у новорожденных и пожилых

3 Сопутствующая патология

Ацидоз, электролитный дисбаланс (гипокалиемия при приеме гликозидов) и эндокринопатии

4 Комбинация ЛС

Синергизм (потенцирование) или фармакодинамический антагонизм двух препаратов

Реальная клиническая эффективность зависит от сложного взаимодействия генетического профиля мишеней, фармакокинетики и состояния органов.

Контрольные вопросы и ключевые выводы

Закрепление материала лекции 3

? Контрольные вопросы

- 1. Дайте определение фармакодинамики и перечислите основные классы молекулярных мишеней лекарственных средств.
- 2. Охарактеризуйте четыре суперсемейства рецепторов по структуре, механизму передачи сигнала и скорости клеточного ответа.
- 3. Чем отличаются аффинитет и внутренняя активность? Сравните полные агонисты, парциальные агонисты и антагонисты.
- 4. Раскройте сущность феноменов тахифилаксии, толерантности, сенситизации (синдром отмены) и идиосинкразии.
- 5. Что такое терапевтическая широта и терапевтический индекс (LD50/ED50)? Какова связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой?

✓ Ключевые выводы

- Фармакодинамика описывает первичное связывание ЛС с мишенями (GPCR, тирозинкиназы, каналы, ядерные рецепторы) и каскад физиологических ответов.
- Около 80% клеточных рецепторов относятся к GPCR, а сила действия ЛС задается балансом аффинитета (Kd) и внутренней активности (α).
- При длительном применении рецепторный аппарат адаптируется через десенситизацию (down-regulation) или сенситизацию (up-regulation).
- Препараты с узким терапевтическим индексом требуют интеграции ФК-мониторинга (ТЛМ) и ФД-генетики для профилактики токсичности.

Рекомендуемая литература

Источники по молекулярной фармакодинамике и клинической фармакологии

1 Основная литература

- 1. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник (раздел «Общая фармакология: фармакодинамика»). — М.: ГЭОТАР-Медиа.
- 2. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология: учебник для вузов. — М.: ГЭОТАР-Медиа.
- 3. Brunton L.L., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (14th ed.). — McGraw-Hill, 2023.
- 4. Katzung B.G., Vanderah T.W. Basic & Clinical Pharmacology (16th ed.). — McGraw-Hill, 2024.

2 Дополнительная литература и ресурсы

- 1. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY (официальный каталог рецепторов и мишеней ЛС): https://www.guidetopharmacology.org
- 2. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика (глава «Фармакогенетика мишеней лекарственных средств»). — М.: ГЭОТАР-Медиа.
- 3. DrugBank Database (мишени и механизмы действия препаратов): https://go.drugbank.com
- 4. PharmGKB Pharmacodynamic Pathways: https://www.pharmgkb.org

Благодарю за внимание! • Кафедра молекулярной биологии и генетики КазНУ