

Содержание

Консультативный редакционный совет *vii*
Предисловие *viii*
Список сокращений *x*

ЧАСТЬ 1 ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИИ

1 Введение 3

Что такое фармакология? 3
История фармакологии 6
Наименование и классификация
лекарственных веществ 11
Системы классификации лекарств 13

2 Общие механизмы действия лекарственных средств 15

Что делают лекарства и каким образом 15
Молекулярное действие лекарств 16
Другие молекулы клетки как молекулярные
мишени лекарств 28
Действие лекарств на клетки 35
Тканевое и системное действие лекарств 38
Отношение доза-ответ 40
Оценка ответа и практическое применение
кривых доза-ответ 47

3 Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств 51

Разработка лекарственных средств 51
Этапы разработки лекарственных средств 52
Регламенты для новых лекарственных средств 55
Принятие фармакотерапевтического решения 56
Регулирование доступа к лекарственным средствам 57
Обнаружение нежелательных эффектов лекарств 58

4 Фармакокинетика и факторы, влияющие на действие лекарственных веществ 67

Введение лекарства в организм 67
Факторы, влияющие на абсорбцию
и распределение лекарства 69
Лекарственный метаболизм 74
Экскреция лекарств 79
Фармакокинетика 80
Возраст, пол и наследственность 83
Взаимодействие лекарств 84
Влияние заболеваний на действие лекарства 85

ЧАСТЬ 2 ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

5 Введение 89

6 Лекарства, действующие на возбудителей инфекционных заболеваний 91

Биология вирусов и их чувствительность
к лекарствам 91

Классификация антивирусных препаратов
и места их действия при вирусной репликации 92
Ингибиторы декапсидации вирусов 92
Ингибиторы транскрипции 95
Антивирусные препараты, ингибирующие
вирусную трансляцию 96
Антивирусные препараты, ингибирующие
геномную репликацию РНК или ДНК 97
Ингибиторы высвобождения вируса 105
Ингибиторы репликации ВИЧ 106
Принципы терапии ВИЧ-инфекции 110
Взаимодействия с цитохромом Р-450 113
Механизм действия антибиотиков 114
Выбор подходящего антибиотика 118
Основные антибиотики 120
Биология грибов 142
Лечение инфекций, вызываемых грибами 142
Заболевания, вызываемые простейшими 150
Гельминтозы 150
Лекарства и простейшие 151
Лекарства и гельминтозы 165

7 Лекарственные средства и злокачественные опухоли 175

Канцерогенез 175
Принципы клеточной пролиферации
и химиотерапии 178
Принципы комбинированной химиотерапии 180
Отдаленные побочные эффекты химиотерапии
опухолей 181
Резистентность к химиотерапии 182
Лекарства, взаимодействующие с ДНК
непосредственно 184
Лекарства, повреждающие ДНК
опосредованно 188
Антиметаболиты 192
Тубулин-связывающие агенты 197
Гормоны 199
Различные агенты, применяемые для лечения
злокачественных опухолей 202
Радиофармацевтические препараты 203

ЧАСТЬ 3 ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ НА РАЗЛИЧНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

8 Лекарственные средства и нервная система 209

Общая физиология нервной системы 209
Патофизиология и заболевания периферической
нервной системы 224
Функциональная анатомия центральной нервной
системы 230
Функциональная нейробиология нервной системы 233
Патофизиология и заболевания центральной
нервной системы 237
Инсульт 267

- Лекарственные средства и инфекции центральной нервной системы 267
 Боль 270
 Лекарства, вызывающие пристрастие 277
- 9 Аутоакоиды, лекарственные средства, воспаление и иммунитет 281**
 Физиология иммунной системы 282
 Низкомолекулярные аутоакоиды 284
 Эйкозаноиды 285
 Патофизиология воспалительных заболеваний и иммунной системы 287
 Механизм действия препаратов, применяемых при аутоиммунных заболеваниях 292
- 10 Лекарственные средства и кровь 301**
 Физиология кроветворной системы 301
 Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях крови 302
 Анемия и лекарственные средства для ее лечения 303
 Нарушения гемостаза и антитромботическая терапия 312
 Инсульт 325
 Кровотечения 326
- 11 Лекарственные средства и эндокринная и метаболическая системы 331**
 Общая физиология эндокринной и метаболической систем 331
 Патофизиология заболеваний эндокринной и метаболической систем 333
 Лекарства, влияющие на эндокринную регуляцию репродуктивной системы 366
- 12 Лекарственные средства и система выделения 381**
 Физиология почек 381
 Патофизиология почек и терапевтические цели 383
- 13 Лекарственные средства и сердечно-сосудистая система 401**
 Физиология сердечно-сосудистой системы 401
 Патофизиология и заболевания сердца 406
 Патофизиология и заболевания кровеносных сосудов 464
 Инфекции сердечно-сосудистой системы 467
- 14 Лекарственные средства и система дыхания 473**
 Физиология системы дыхания 473
 Патофизиология и заболевания системы дыхания 474
- 15 Лекарственные средства и костно-мышечная система 497**
 Физиология костно-мышечной системы 497
 Патофизиология и заболевания костно-мышечной системы 497
 Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях костно-мышечной системы 501
- 16 Лекарственные средства и система органов пищеварения 515**
 Физиология органов пищеварения 515
 Патофизиология и заболевания органов пищеварения 516
 Патофизиология и заболевания печени 529
 Патофизиология и заболевания желчных путей 532
 Патофизиология и заболевания поджелудочной железы 533
 Тошнота и рвота 533
- 17 Лекарственные средства и мочеполовая система 547**
 Физиология нижних отделов мочевыводящих путей 547
- Патофизиология и нарушения мочеиспускания 549
 Рак предстательной железы 557
 Эректильная дисфункция 558
 Инфекции мочевыводящих путей 565
 Лекарственные средства и матка 565
- 18 Лекарственные средства и кожа 569**
 Физиология кожи 569
 Патофизиология и заболевания кожи 569
 Лекарства, модифицирующие воспалительную реакцию в коже 580
 Лекарства, защищающие кожу от вредного воздействия факторов внешней среды 582
 Лекарственные средства, действующие на компоненты кожи 587
 Маскирующие кремы 588
- 19 Лекарственные средства и органы зрения 591**
 Строение глаза и принципы использования лекарственных средств для лечения глазных болезней 591
 Болезни органов зрения 596
 Патофизиология глазных болезней 597
 Свойства лекарственных средств для лечения глазных болезней 598
 Лекарственные средства, оказывающие побочные эффекты на органы зрения 606
 Инфекционные болезни органов зрения 607
- 20 Лекарственные средства при заболеваниях уха 609**
 Физиология уха 609
 Патофизиология и заболевания уха 610
 Ототоксичные препараты 615
- 21 Лекарственные средства, используемые в анестезии и интенсивной терапии 619**
 Патофизиология хирургического повреждения и критических состояний 619
 Лекарственные средства и премедикация до анестезии 621
 Лекарственные средства для общей анестезии 623
 Местная анестезия 630
 Седация 631
 Послеоперационное обезболивание 631
 Реанимация и интенсивная терапия 632
- 22 Лекарственные средства, используемые при расстройствах питания 637**
 Адекватное питание 637
 Примеры избыточного и недостаточного потребления калорий 638
 Витамины 642
 Водорастворимые витамины 645
 Жирорастворимые витамины 651
 Микроэлементы 656
- 23 Лекарственные средства, применяемые в стоматологии 659**
 Физиология полости рта 659
 Болезни полости рта 659
- 24 Растения, токсины, зоотоксины и отравляющие вещества 673**
 Растения 673
 Токсины, зоотоксины и отравляющие вещества 676
 Природные зоотоксины, токсины и отравляющие вещества 680
 Промышленные токсичные вещества 684
 Пестициды 691
 Канцерогенез и мутагенез 694
- Предметный указатель 697**



Общие механизмы действия лекарственных средств

ЧТО ДЕЛАЮТ ЛЕКАРСТВА И КАКИМ ОБРАЗОМ

Цель данной главы состоит в том, чтобы объяснить механизмы действия лекарств путем объединения эффектов, производимых ими на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях биологического организма. Основное внимание уделено действию на молекулярном и клеточном уровнях, а специфические действия лекарств на ткани и системы организма рассматриваются в соответствующих главах.

Лекарственные средства действуют на четырех разных уровнях:

- **молекулярном**, на котором белковые молекулы являются непосредственными мишенями для большинства лекарств. Эффекты на данном уровне определяют действие лекарств на следующем уровне;
- **клеточном**, на котором биохимические и другие компоненты клетки участвуют в процессах трансдукции;
- **тканевом**, на котором происходит изменение функций сердца, кожи, легких и др.;
- **системном**, на котором происходит изменение функций сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта и др.

Для того чтобы понять механизм действия лекарств, необходимо знать, на какие молекулярные мишени действует вещество, природу системы трансдукции (клеточный ответ), типы ткани-мишени и механизмы, посредством которых ткань воздействует на системы организма. Механизмы действия лекарственных веществ нужно рассматривать на каждом из четырех уровней.

В качестве примера можно привести препарат пропранолол — β -адреноблокатор, используемый для лечения некоторых заболеваний, в том числе стенокардии, сердечной недостаточности из-за локальной ишемии (т.е. недостаточного кровотока) в сердце:

- на молекулярном уровне пропранолол — конкурентный обратимый антагонист адреналина и норадреналина за действие на β -адренорецепторы;
- на клеточном уровне пропранолол предотвращает β -адренозависимое увеличение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), инициирующего фосфорилирование

белков, мобилизацию ионов кальция и окислительный метаболизм;

- на тканевом уровне пропранолол предотвращает β -адренозависимое увеличение силы и частоты сердечных сокращений, т.е. оказывает отрицательные инотропный и хронотропный эффекты;
- на системном уровне пропранолол улучшает функцию сердечно-сосудистой системы. Он снижает β -адренозависимый ответ сердца на активность симпатической нервной системы, уменьшая тем самым потребность тканей сердца в кровотоке, что целесообразно при ограниченном притоке крови (например, при ишемии коронарных артерий).

Механизм действия лекарственных средств на четырех уровнях также можно показать на примере рифампицина, хотя этот препарат действует больше на бактерии, чем на ткани человека. Рифампицин — это эффективный препарат для лечения туберкулеза:

- на молекулярном уровне рифампицин связывает (и блокирует активность) полимеразы рибонуклеиновой кислоты (РНК) в микобактерии, которая вызывает туберкулез;
- на клеточном уровне рифампицин ингибирует синтез РНК в микобактерии и таким образом убивает ее;
- на тканевом уровне рифампицин предотвращает повреждение ткани легких, возникающее вследствие инфекции микобактерии;
- на системном уровне рифампицин предотвращает недостаточность легочной функции, вызванную инфекцией микобактерии.

■ **Лекарства можно классифицировать, основываясь на молекулярном, клеточном, тканевом и системном типах действия**

На молекулярном уровне пропранолол всегда классифицируют как β -адреноблокатор. Но его выявление на клеточном, тканевом и системном уровнях зависит от патологии, для лечения которой его используют (например, стенокардии и гипертензии).

■ **Фармакологическая классификация лекарственных средств включает виды оказываемых ими эффектов**

Безусловно, важно классифицировать лекарства на основе как места их действия, так и вида оказыва-



емого ими действия. Фармакология располагает большим запасом терминов для описания действия лекарств, которые будут представлены далее. Здесь же приводится краткое обсуждение классификации лекарств.

Термины, используемые для описания различных типов фармакологического действия, зачастую составляют пары: «ингибитор» и «активатор», «антагонист» и «агонист», «депрессант» и «экситант», «прямой» и «непрямой». В этих примерах каждый термин из пары является антонимом другому. Такие термины помогают классифицировать тип фармакологического действия, оказываемого лекарством, но сами по себе малоинформативны (более того, часто эти термины используют неуместно):

- термин «ингибитор» используют для определения средств, предотвращающих или уменьшающих физиологическую, биохимическую или фармакологическую активность. Ингибирование может происходить на уровне ферментов, нервной или гормональной системы, рецепторов, ионных каналов, клеточных мембран, а также отдельных органов и целого организма;
- термин «активатор» противоположен по значению термину «ингибитор».

Таким образом, практически любое лекарство может быть рассмотрено либо как ингибитор, либо как активатор. Недостатком является то, что ингибитор в одном случае может выступать активатором в другом, например при стимулировании одного центра путем ингибирования другого.

Термины «антагонист» и «агонист» связаны тем, что антагонист препятствует агонисту осуществлять свое действие, в то время как агонисты — это вещества, производящие эффект. Если термины используют корректно, то и агонист, и антагонист должны воздействовать на один и тот же рецептор. Однако иногда термин «антагонист» используют неточно. Например, антагонистами кальция называют препараты, блокирующие Ca^{2+} -каналы.

Термины «супрессор» и «экситант» менее точные и определяют средства, которые, соответственно, уменьшают и увеличивают активность систем организма, в частности центральной нервной системы (ЦНС).

Некоторые лекарственные средства оказывают эффект в результате прямого действия на определенные ткани, в то время как другие — вследствие непрямого, или опосредованного, действия. Например, лекарства могут расслаблять гладкие мышцы сосудов путем прямого действия на мышцы или вторично — за счет высвобождения релаксантов прямого действия или ингибируя высвобождение и действие сократительных субстанций. В качестве других примеров можно привести отрицательное действие β -блокаторов (например, пропранолола) на сократимость сердца, который уменьшает действие симпатической системы на сердце. Амины (симпатомиметики) непосредственно учащают сокращения сердца путем действия на клетки водителя ритма, контролируемые частоту сокращений,

Таблица 2.1 Четыре уровня воздействия лекарств

Уровни	Определение	Компоненты ответа
Молекулярный	Взаимодействие с молекулярной мишенью препарата	Мишень препарата (рецептор, ионный канал, фермент, молекула-переносчик)
Клеточный	Трансдукция	Молекулы, связанные с мишенью препарата (ионные каналы, ферменты, G-белки)
Тканевый	Воздействие на функцию ткани	Электrogenез, сокращение, секреция, метаболическая активность, пролиферация
Системный	Воздействие на функцию системы	Интегральные системы (нервная, сердечно-сосудистая)

в то время как атропин может ускорять сердечный ритм: как антагонист мускариновых рецепторов, он уменьшает действие парасимпатических нервов (через выход ацетилхолина) на сердце.

■ Ответ на действие лекарств проявляется на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях

Поскольку механизм действия лекарств проявляется на любом из четырех уровней, ответ на действие лекарств может быть определен таким же образом (табл. 2.1). Средства, которые активируют свои молекулярные мишени, называют агонистами или активаторами (точный термин зависит от природы молекулы-мишени). Средства, которые блокируют либо тормозят действие агонистов (активаторов) или инактивируют молекулу-мишень, называют антагонистами, блокаторами либо ингибиторами. Последние не обладают прямым действием на клеточном, тканевом и системном уровнях, но могут блокировать молекулярный ответ на действие эндогенных или экзогенных агонистов (активаторов).

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Мишень — это молекула с центром связывания для лекарства. Эта молекула может содержать мембранные белки, распознающие гормоны или нейротрансмиттеры (рецепторы), а также ионные каналы, нуклеиновые кислоты, молекулы-переносчики или ферменты. Но не все лекарства действуют на рецепторы (см. далее).



Большинство лекарств должны связаться с молекулярной мишенью, чтобы произвести эффект, но существуют и исключения. Уже в первых исследованиях эффектов лекарств на тканях животных в конце XIX в. стало ясно, что большинство лекарств реализуют специфическое действие в определенных тканях, т.е.:

- лекарство, которое оказывает эффект на один тип ткани, может не влиять на другой;
- лекарство может оказывать совершенно разные эффекты на разные ткани.

Например, алкалоид пилокарпин, как и нейротрансмиттер ацетилхолин (см. главу 8), вызывает сокращение гладких мышц кишечника и тормозит частоту сердечных сокращений. С учетом этих феноменов Сэмюэль Лэнгли (1852–1925) в 1878 г., основываясь на изучении эффектов алкалоидов пилокарпина и атропина на слюноотделение, предположил, что «существуют некие рецепторные вещества... с которыми оба могут образовывать соединения». Позже, в 1905 г., изучая действие никотина и кураре на скелетные мышцы, он обнаружил, что никотин вызывает сокращения, когда действует на определенные небольшие участки мышц. Лэнгли заключил, что «рецепторная субстанция» для никотина находится в этих участках и что кураре действует путем блокады взаимодействия никотина с рецептором.

Считается, что Пауль Эрлих (1854–1915) самостоятельно разработал теорию рецепторов, наблюдая, как многие органические красители селективно окрашивают специфические компоненты клетки. В 1885 г. он предположил, что у клеток есть «боковые цепи», или «рецепторы», к которым лекарства или токсины могут присоединяться, реализуя свое действие. До сих пор Эрлих известен благодаря своей идее о «волшебной пуле» — химическом соединении, образованном для выявления селективной токсичности, например, инфекционного агента. Кроме того, Эрлих синтезировал органические производные мышьяка, которые использовали ранее при лечении сифилиса. Развивая теорию рецепторов, Эрлих был первым, кто показал, что быстрая обратимость действия алкалоидов свидетельствует о непрочных (нековалентных) химических связях между лекарством и рецепторами.

Последние достижения молекулярной биологии раскрывают природу связи лекарство–рецептор на молекулярном уровне. Сегодня под рецептором понимают специфическую молекулярную структуру, которая работает как молекулярная мишень для группы соответствующих лекарств (раньше связывающий центр не был определен отдельно от молекулярной мишени, и весь комплекс в целом рассматривали как рецептор).

■ Не все лекарства имеют молекулярные мишени

Для лекарств, действующих на ферменты, молекулярной мишенью является фермент. Рецептором выступает та часть фермента, которая связывается с лекарством. Для большинства лекарств молекулярными мишенями являются белки, углеводы, липиды и другие макромолекулы, на которые направлено действие препаратов. С этой позиции молекулярные мишени определены более точно, чем другие рецепторы.

Сегодня рецепторы определены и охарактеризованы с помощью методов молекулярной биологии. Действие некоторых типов лекарств легко объяснить без вовлечения молекулярных мишеней человека. К этим типам лекарств относятся антациды (буферы), которые уменьшают кислотность в желудке, формообразующие слабительные и комплексообразователи. Есть вещества, для механизма действия которых характерно отсутствие четкой химической специфичности. Основным примером являются газообразные и летучие общие анестетики, включая инертный газ ксенон. Для этих препаратов практически невозможно определить связывающий центр или одну молекулярную мишень. Тем не менее, вероятно, их фармакологические эффекты происходят из-за действия на компонент мембран (например, потенциал- или лиганд-зависимые ионные каналы). Этот компонент и является молекулярной мишенью для анестетиков.

■ Теория рецепторов очень важна для средств, которые действуют сходно или антагонистически гормонам, нейrogормонам, нейротрансмиттерам и аутокоидам

Лекарства (включая такие растительные алкалоиды, как никотин, кураре и атропин), которые оказывают сходные или противоположные нейротрансмиттерам эффекты, привели Лэнгли к формулировке теории рецепторов. Изучение действия этих средств первоначально сводилось к оценке их эффектов у животных и на изолированных тканях: например, на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, секрецию или, чаще, сокращения гладких мышц кишечника, бронхов, сосудов или матки. Эти эффекты давно расценивают как побочную реакцию на взаимодействие лекарств с их рецепторами. Теория рецепторов способствовала развитию подходов, использующих эти данные для классификации лекарств по рецепторам, с которыми они взаимодействуют, и разработке новых лекарств, нацеленных на специфические рецепторы.



Молекулярные мишени лекарств

- Рецепторы гормонов и нейротрансмиттеров
- Ферменты
- Молекулы-переносчики (симпортеры и антипортеры)
- Ионные каналы (лиганд- и потенциал-зависимые)
- Идиосинкратические мишени (ионы металлов, белки сурфактанта, содержимое желудочно-кишечного тракта)
- Нуклеиновые кислоты



■ *Классические рецепторы нейротрансмиттеров или гормонов в основном представлены крупными белками, содержащими участки, которые «распознаются» лекарствами и связываются с ними (рис. 2.1). Эти связывающие центры обычно ассоциированы с системой переноса*

Стало ясно, что многие рецепторы являются белками. Они содержат как минимум один отдельный центр, с которым связываются и агонисты, и антагонисты. Когда связывается агонист, он запускает цепь трансдукции, которая либо непосредственно вызывает измеримый ответ (например, открытие канала), либо изменяет активность фермента, что в свою очередь приводит к измеримому ответу. Связь между действием агониста и трансдукцией может быть прямой или вовлекать в действие вторичные мессенджеры и каскад других белков. В общем случае трансдукцию вызывает не распознаваемый участок, а, скорее, происходящие аллостерические изменения рецепторной молекулы, обуславливающие каталитическую активность других частей белка (обычно во внутриклеточной среде). При этом другие части молекулы рецептора могут работать как мишени для других типов лекарственных ингибиторов, которые не являются конкурентными антагонистами.

■ *Активный комплекс агонист–рецептор вызывает клеточный ответ через реакцию трансдукции*

Активный комплекс агонист–рецептор инициирует трансдукцию либо локально на уровне мембраны, либо внутриклеточно. Примеры системы трансдукции приведены далее. Общеизвестно, что в большинстве случаев ассоциация агониста с рецептором ведет к конформационным изменениям последнего и возникновению активного комплекса лекарство–рецептор. Это дает основу для модели, с помощью которой можно объяснить различное действие агонистов, частичных агонистов и антагонистов.

С рецептором могут связываться различные типы лекарства. Здесь связывание определяет лекарство в качестве лиганда для рецептора, а результат связывания показывает, является ли лекарство агонистом, антагонистом, частичным агонистом или обратным агонистом:

- если лиганд связывается с рецептором и вызывает молекулярный ответ (конформационное изменение рецептора) с последующим клеточным ответом, это **агонист**;
- если лиганд связывается с рецептором без индукции молекулярного ответа, ведущего к клеточному и тканевому ответу, и конкурентно блокирует доступ агониста к рецептору, этот лиганд рассматривают как **конкурентный антагонист**;
- если лиганд связывается с рецептором таким образом, что даже высокие концентрации не могут вызвать достаточный молекулярный ответ, лиганд называют **частичным агонистом**. Следовательно, максимальный тканевый ответ на действие частичного агониста будет меньше, чем на действие «полного» агониста;
- если лиганд связывается с рецептором, который в отсутствие агониста находится в активном состоянии, и делает этот рецептор неактивным, этот лиганд — **обратный агонист**. Базальный уровень активности вызывает фоновый уровень трансдукции и клеточных эффектов. Когда обратный агонист связывается с активным рецептором, он инактивирует его и тем самым ингибирует базальную активность.

■ *Тканевые ответы не обязательно прямо пропорциональны клеточным ответам, возникающим от связывания агониста с его рецептором (см. далее)*

Лекарства и эндогенные вещества (гормоны и нейротрансмиттеры), которые активируют рецепторы, называют агонистами. Молекулярный ответ обусловлен активированным состоянием рецептора, который инициирует клеточный ответ.

Эндогенные агонисты есть ко многим рецепторам. Иногда эти агонисты называют первичными мессенджерами, поскольку взаимодействие с их молекулярной мишенью является первым проявлением внутриклеточных связей (аналогично другим молекулам, участвующим в развитии клеточного ответа, известны как вторичные мессенджеры).

Агонист, который полностью активирует рецептор, называют полным агонистом (см. далее в описании частичного агонизма).

В отсутствие агониста большинство рецепторов пребывают в состоянии покоя. Однако даже в этом случае рецептор может временно становиться активным, что приводит к низкоуровневому молекулярному ответу. Появление агониста изменяет равновесие в сторону активированного состояния.

Математическое соотношение между концентрацией агониста (A) и ответом определяется связыванием с рецептором (R) и ответом в результате формирования комплекса агонист–рецептор (AR), который активирует рецептор (R*). Поэтому $A + R \rightleftharpoons AR \rightleftharpoons AR^*$. Для активации некоторых рецепторов необходима связь двух молекул агониста ($A + A + R \rightleftharpoons AAR \rightleftharpoons AAR^*$). Для других рецепторов характерна реакция $A + R + R \rightleftharpoons ARR \rightleftharpoons ARR^*$, т.е. присоединение агониста ведет к связыванию двух неактивных рецепторов в активированный

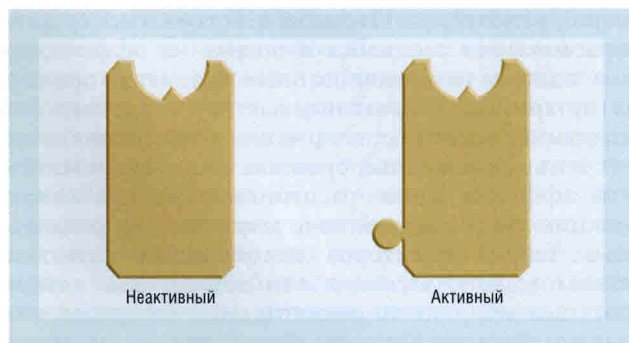


Рис. 2.1 Значки, обозначающие рецептор.



Рис. 2.2 Значок, обозначающий агониста. Этот значок обозначает препараты, которые активируют все молекулярные мишени, включая активаторы ферментов.

гомодимер. Математическая основа для такого соотношения детально обсуждается далее. В книге агонисты указаны специальным значком (рис. 2.2).

В большинстве клеток максимальный клеточный ответ на действие агониста происходит только тогда, когда активирована небольшая часть рецепторов. Другими словами, рецепторов обычно намного больше, чем необходимо для достижения максимального клеточного ответа. Этот избыток рецепторов (резервные рецепторы) очень важен, поскольку он увеличивает чувствительность клетки к малым изменениям концентрации агониста (см. далее).

■ Частичный агонизм — это неэффективная активация рецептора

Лекарство, которое относительно неэффективно активирует рецептор, является частичным агонистом. Частичный агонист — это средство, взаимодействие которого с рецептором оказывает эффект меньше максимального либо вызывает или не вызывает молекулярный ответ (недостаточный молекулярный ответ). В любом случае максимальный клеточный ответ на действие частичного агониста меньше, чем максимальный клеточный ответ на действие полного агониста, действующего на тот же рецептор без вовлечения резервных рецепторов. Для частичных агонистов необходимо взаимодействие с большим количеством рецепторов для возникновения максимального клеточного ответа, когда нет неоккупированных рецепторов или остается их небольшое количество. Если присутствует множество резервных рецепторов, возможно, что частичный агонист вызывает максимальный клеточный ответ, хотя считается, что частичный агонист менее эффективен, чем полный, и требует большей оккупации рецепторов для возникновения максимального клеточного ответа (см. далее). Большинство клеток содержат намного больше рецепторов, необходимых для возникновения максимального клеточного ответа, поэтому частичные агонисты

чаще всего способны вызвать максимальный клеточный ответ, сходный с действием полных агонистов, но для этого необходимы очень высокие дозы препаратов.

■ Обратный агонизм — это инициация явного клеточного ответа путем торможения спонтанной активации рецептора

Молекулярный ответ на обратный агонизм может быть:

- инактивацией активированного рецептора;
- стабилизацией рецептора в неактивной конформации.

Данная модель выглядит как $R \rightleftharpoons R^*$ и $I + R^* \rightleftharpoons IR$, где R^* — активированное состояние, I — обратный агонист.

■ Антагонизм — это предотвращение действия агониста

Многие лекарства связываются с рецептором, образуя комплекс лекарство-рецептор, который не вызывает клеточного ответа. Более того, оккупация рецептора антагонистом препятствует либо связыванию агониста, либо возникновению клеточного ответа при связывании агониста с рецептором. Таким образом, антагонизм может быть результатом различных молекулярных механизмов. Математическое описание эффектов различных типов антагонистов приведено далее. Кратко — антагонизм может возникать вследствие:

- связывания антагониста в том же участке рецептора, который в норме занимает агонист. Связывание антагониста препятствует оккупации центра агонистом (конкурентный антагонизм);
- связывания антагониста с участком рецептора, который в норме не оккупирует агонист (аллостерический центр), ведущего к конформационным изменениям связывающего центра агониста, что либо препятствует связыванию агониста, либо делает невозможным возникновение молекулярного ответа.

Антагонист, связывающийся с аллостерическим центром только в отсутствие агониста, называют **неконкурентоспособным антагонистом**. Если антагонист может связываться с аллостерическим центром даже в присутствии связанного агониста, его называют **неконкурентным антагонистом**. В данном случае центр часто называют лиганд-связывающим (где лигандом может быть агонист, антагонист, частичный агонист и др.).

Связывание антагониста может быть обратимым или необратимым. Различают как минимум шесть возможных типов антагонизма (табл. 2.2). Эффек-

Таблица 2.2 Шесть возможных типов антагонизма

	Конкурентный	Неконкурентоспособный	Неконкурентный
Обратимый	+	+	+
Необратимый	+	+	+



Рис. 2.3 Значок, обозначающий антагониста. Этот значок обозначает препараты, которые блокируют активность других молекулярных мишеней, таких как ферменты (ингибиторы ферментов).

ты, проявляемые антагонистом в ответ на действие агониста, детально описаны далее. Для обозначения антагонистов будет использоваться значок, указанный на рис. 2.3.

■ Физиологический антагонизм отличается от фармакологического антагонизма

Часто термин «физиологический (или функциональный) антагонизм» используют некорректно. Этот термин описывает способность агониста (чаще, чем антагониста) тормозить ответ на другой агонист путем активации разных, физически разделенных рецепторов. Это может происходить, если рецепторы двух агонистов объединены одинаковыми компонентами клеточного ответа, но по-разному действуют на них, или связаны разными компонентами клеточного ответа, которые вызывают противоположные тканевые ответы. Наглядным примером служит взаимодействие между норадреналином и ацетилхолином в артериолах. Норадреналин вызывает сокращение, а ацетилхолин — расслабление. Конечно, бессмысленно описывать норадреналин как антагонист ацетилхолина, поскольку также можно ацетилхолин расценивать как антагонист к норадреналину, поэтому термины «агонист» и «антагонист» становятся взаимозаменяемыми и не имеют смысла. Термин «антагонист» лучше всего подходит для описания лекарств, которые тормозят молекулярный ответ на действие агониста. Термин «функциональный антагонист» лучше не использовать.

■ Количественный анализ механизмов действия лекарств в основном заключается в интерпретации кривых доза-ответ

Количественный анализ действия лекарств важен при разработке новых препаратов, если цель состоит в получении:

- препаратов, селективных по рецепторам, с которыми они взаимодействуют;
- препаратов, селективных по особенностям их взаимодействия только с одним подтипом рецептора.

Существует несколько фундаментальных принципов при оценке кривых связывания лекарства с рецептором и доза-ответ. К большинству препаратов, используемых в клинической практике и в эксперименте, могут быть применимы следующие принципы:

- на любой клетке в ткани находятся рецепторы; большинство клеток экспрессируют множество разных типов рецепторов;
 - в присутствии препарата постоянно случайным образом создаются комплексы лекарство-рецептор благодаря столкновению движущихся молекул лекарства с неоккупированными рецепторами. Комплексы лекарство-рецептор постоянно разрушаются, освобождая таким образом рецепторы для повторного взаимодействия с лекарством;
 - комплексы рецептор-агонист постоянно меняются от неактивной конформации к активной (молекулярный ответ). Последняя вызывает биологические физические изменения, например открытие ионных каналов, или биохимические изменения, например активацию G-белков, что ведет к тканевому ответу;
 - число рецепторов на клетке может изменяться при патологических процессах или длительном приеме лекарств.
- К этим фундаментальным принципам можно добавить два полезных правила:
- субмаксимальный тканевый ответ на агонист пропорционален дозе (концентрации) агониста и числу доступных рецепторов;
 - связываясь с рецепторами, антагонист уменьшает число рецепторов, доступных агонисту, независимо от дозы агониста.

Перечисленные ранее фундаментальные принципы отражают действие лекарств с точки зрения связи между эмпирическими наблюдениями и экспериментальными данными и основными химическими и физико-химическими реакциями. Количественные параметры этой теории в различных аспектах проявляются при связывании радиоактивных меченных лигандов с рецепторами в культуре ткани. Поскольку подобные эксперименты легко воспроизводимы и понятны, удобнее рассматривать связывание лекарства с рецептором до извлечения кривых доза-ответ.

Связывание лекарства с рецептором

Рецептор можно рассматривать как структуру, которая селективно и специфически связывает лекарство. Для упрощения приведем пример селективного связывания лекарства только с одним определенным центром рецептора.

Самая простая модель обратимого связывания лекарства

Согласно самой простой модели обратимого связывания лекарства с рецептором, каждая молекула лекарства (D) может случайно присоединяться к молекуле рецептора (R), формируя комплекс лекарство-рецептор (DR). Этот комплекс впоследствии разрушается, высвобождая молекулу лекарства и неоккупированный рецептор. Согласно закону действия масс, скорость формирования комплекса DR пропорциональна концентрации и концентрации свободных R, т.е. [D] и [R] со



ветственно (концентрацию обозначают в квадратных скобках). В то же время скорость, с которой DR-комплексы разрушаются до D и R, пропорциональна концентрации DR, т.е. [DR].

В состоянии равновесия скорость образования DR-комплексов равна интенсивности их разрушения, т.е.:

$$K_D [DR] = [D] [R], \quad (\text{ф. 2.1})$$

где K_D — константа диссоциации, обычно выражаемая в молях (М). K_D зависит от физических факторов, таких как температура, и химической природы взаимодействующих веществ. В данной простой модели K_D представляет собой соотношение присоединения и отсоединения. Важно отметить, что сходное уравнение применимо к более сложным моделям, в которых присутствуют сложные конформации R и DR, в комплексных случаях K_D зависит от значения всех постоянных, необходимых для описания системы. Тем не менее независимо от количества конформаций R и DR рецептор может рассматриваться только в двух формах — R и DR с $K_D [DR] = [D] [R]$. Другая форма уравнения выглядит как $[DR] = [D] [R]/K_D$.

■ $[DR] + [R]$ является постоянной

Общее количество рецепторов ограничено, поэтому конечная концентрация $[DR] + [R]$ постоянна. Ее обозначают $[R_0]$. Следовательно:

$$[R_0] = [R] + [DR] = [R] (1 + [D]/K_D), \quad (\text{ф. 2.2})$$

если $[DR]$ заменить на $[R] [D]/K_D$ (см. ранее).

Объединение этого уравнения с $K_D [DR] = [D] [R]$ дает:

$$[DR]/[R_0] = ([D]/K_D) (1 + [D]/K_D) \quad (\text{ф. 2.3})$$

при $[DR]/[R_0]$, указывающее, что только один R в данный момент объединен с D.

■ Полулогарифмические графики обычно используют и для кривых концентрация–ответ, и для изучения связывания

График $[DR]$ против $[D]$ для двух лекарств (A и B с очень разными значениями K_D) приведен на рис. 2.4. На нем видно, что хотя оба графика характеризуются одинаковым начальным линейным подъемом по концентрации, который к максимуму уплощается, неудобно использовать одну и ту же ось X для обоих лекарств. На рис. 2.5 те же данные представлены как полулогарифмические, т.е. $[DR]$ против $\log[D]$. Графики показывают, что обе кривые в целом одинаковы и различаются только в положении относительно оси X. Такие полулогарифмические кривые используют для изучения связывания и зависимости доза–ответ.

При изучении связывания рецепторы инкубируют при различных концентрациях D, когда D мечен радиоактивным изотопом (обычно ^3H), затем их быстро фильтруют и промывают для удаления несвязанного лекарства. Последующий подсчет остаточной радиоактивности показывает, сколько

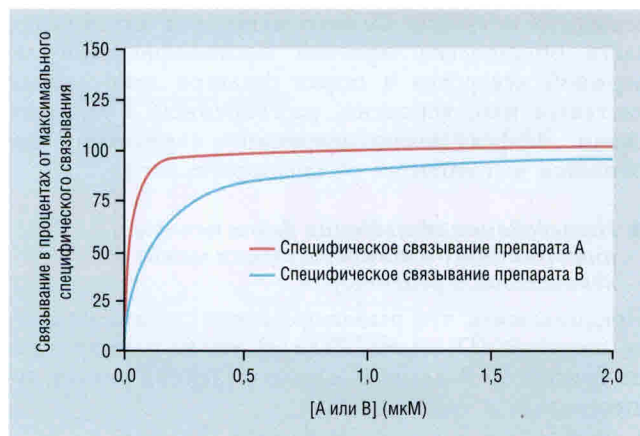


Рис. 2.4 Линеарный график специфического и неспецифического рецепторного связывания двух препаратов, А и В, где $K_D = 0,01$ мкМ (K_A) и $K_D = 0,1$ мкМ (K_B). По оси Y: связывание (образование AR или BR), выраженное в процентах от максимального специфического связывания А и В соответственно. По оси X: концентрации А и В. Примечание: шаг на оси концентраций равный (линейный), пересечение соответствует 0,0. мкМ — микромолярная концентрация.

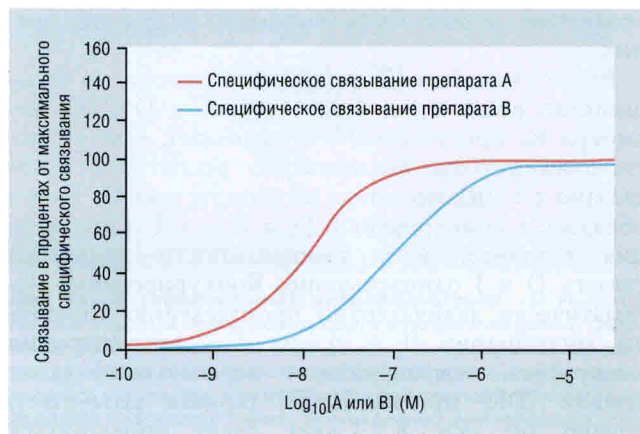


Рис. 2.5 Полулогарифмический график рис. 2.4. Связывание при более высоких концентрациях А и В было изучено в таких же условиях, как на рис. 2.4, где $K_A = 0,01$ мкМ и $K_B = 0,1$ мкМ. На данном рисунке ось X отображена $\log_{10}$ в пределах концентраций от 10^{-10} до $> 10^{-5}$ М, что является снижением концентрации в 100 000 раз. Пересечение осей X и Y находится в 0, -10. Аффинитет — это способность препарата связываться со своим рецептором, которую измеряют через K_D . Кривизна кривой связывания показывает природу связывания. Эта простая модель имеет значение 1, поскольку одна молекула D связывается с одной молекулой R. М — молярная концентрация.



Общая модель обратимого связывания лекарства с рецепторами

- Каждая молекула лекарства (D) может случайно сталкиваться с молекулой рецептора (R), формируя таким образом комплекс лекарство–рецептор (DR)
- DR-комплекс может разрушиться в любой момент, высвобождая молекулу неизмененного лекарства (D) и неоккупированный рецептор (R)
- В состоянии равновесия $K_D [DR] = [D] [R]$, где K_D — константа диссоциации (моль)



лекарства осталось. Однако некоторая оставшаяся часть обусловлена простой неспецифической задержкой лекарства в порах фильтра либо между клетками или, вероятно, растворением в липидах ткани. Эффект неспецифического связывания выражается в процентах от специфического.

■ **Исследования связывания дают ценную информацию о взаимодействиях между лекарством и рецептором**

Предположим, что рецептор может связать молекулу лекарства (D) и лекарства (I), но не одновременно (рис. 2.6). В данном случае рецептор может существовать в трех формах:

- свободный R с концентрацией [R];
- DR с концентрацией $[DR] = [R][D]/K_D$;
- IR с концентрацией $[IR] = [R][I]/K_I$ (где K_I — константа диссоциации IR). Из указанного можно вывести следующее уравнение:

$$[R_t] = [R] + [DR] + [IR], \quad (\text{ф. 2.4})$$

где $[R_t]$ — сумма всех форм R. Сходные уравнения могут быть получены для [DR] и [IR]. Далее серия уравнений может быть выведена путем замещения.

Важно, что если [D] достаточно высока, то большинство рецепторов будет связано с D (DR), несмотря на присутствие I. И наоборот, если [I] достаточно высока, большинство рецепторов будет связано с I (IR), несмотря на присутствие D. Таким образом, I конкурирует с D, а D — с I. Конкуренция возникает из-за невозможности рецептора связать D и I одновременно. Конкурирование математически эквивалентно произведению константы диссоциации $(1 + c)$, где c — концентрация конкурента, индуцирующего параллельный сдвиг кривой [DR] против $\log[D]$ (кривая доза-ответ) вправо по оси X. Сдвиг будет определяться $\log(1 + c)$, где $c = [I]/K_I$ (рис. 2.7).

На этом построен метод экспериментального определения константы диссоциации конкурирующей молекулы. При любой [I] отношение доз

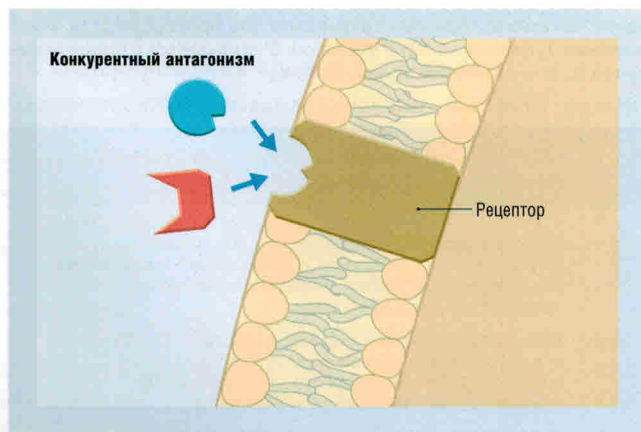


Рис. 2.6 Два разных препарата конкурируют за связывание с активным специфическим центром рецептора.

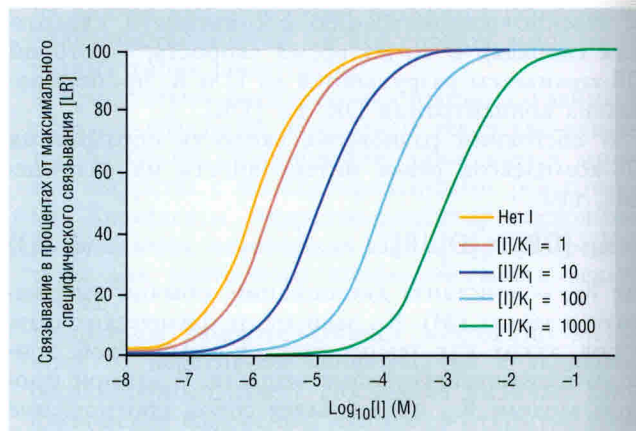


Рис. 2.7 Специфическое связывание препарата (L) в присутствии конкурентного антагониста (I) при различных концентрациях $[I]/K_I = 1, 10, 100$ или 1000 . Как и на рис. 2.5, это полулогарифмический график, на котором ось X выражена в $\log_{10}$. Примечание: присутствие I сдвигает кривую концентрация-связывание для L вправо параллельно. Величина сдвига зависит от $[I]/K_I$, при которой каждое 10-кратное увеличение вызывает параллельный сдвиг на $\log 1,0 (= 10)$. K_I — константа диссоциации I; M — молярная концентрация.

(dose ratio) (DR), равное значениям [D], формирующим такую же [DR] в присутствии или в отсутствии C, рассчитывают как:

$$DR = 1 + [I]/K_I \quad (\text{ф. 2.5})$$

Преобразовав это уравнение, получаем:

$$(DR - 1)/[I] = 1/K_I \quad (\text{ф. 2.6})$$

Данный метод менее важен при исследовании связывания, но представляет большой интерес при оценке зависимости функциональная концентрация-ответ при взаимодействии агониста/антагониста с рецептором, когда ответ на [DR] измерен точнее, чем связывание. Добавление конкурентного антагониста I в присутствии агониста D эквивалентно уменьшению концентрации агониста на фактор $(1 + [I]/K_I)$. Это приводит к сдвигу кривой ответ- $\log[\text{агонист}]$ вправо, который аналогичен сдвигу на рис. 2.7. Таким образом, первоначальные ответы определяются произведением доз агониста и DR, которое равно $1 + [I]/K_I$.

Классификация рецепторов лекарств

Лекарства, действующие на рецепторы, вызывают широкий спектр тканевых и системных ответов по двум причинам. Во-первых, на разных тканях находятся различные рецепторы. Во-вторых, различным типам рецепторов присуща разная структура и, соответственно, функция, поэтому клеточный ответ на активацию рецептора (трансдукция) значительно варьирует в зависимости от структуры рецептора. Выделяют четыре типа рецепторов (рис. 2.8), которые отличаются кинетическими характеристиками:

- G-белок-связанные рецепторы;
- ДНК-связанные рецепторы;

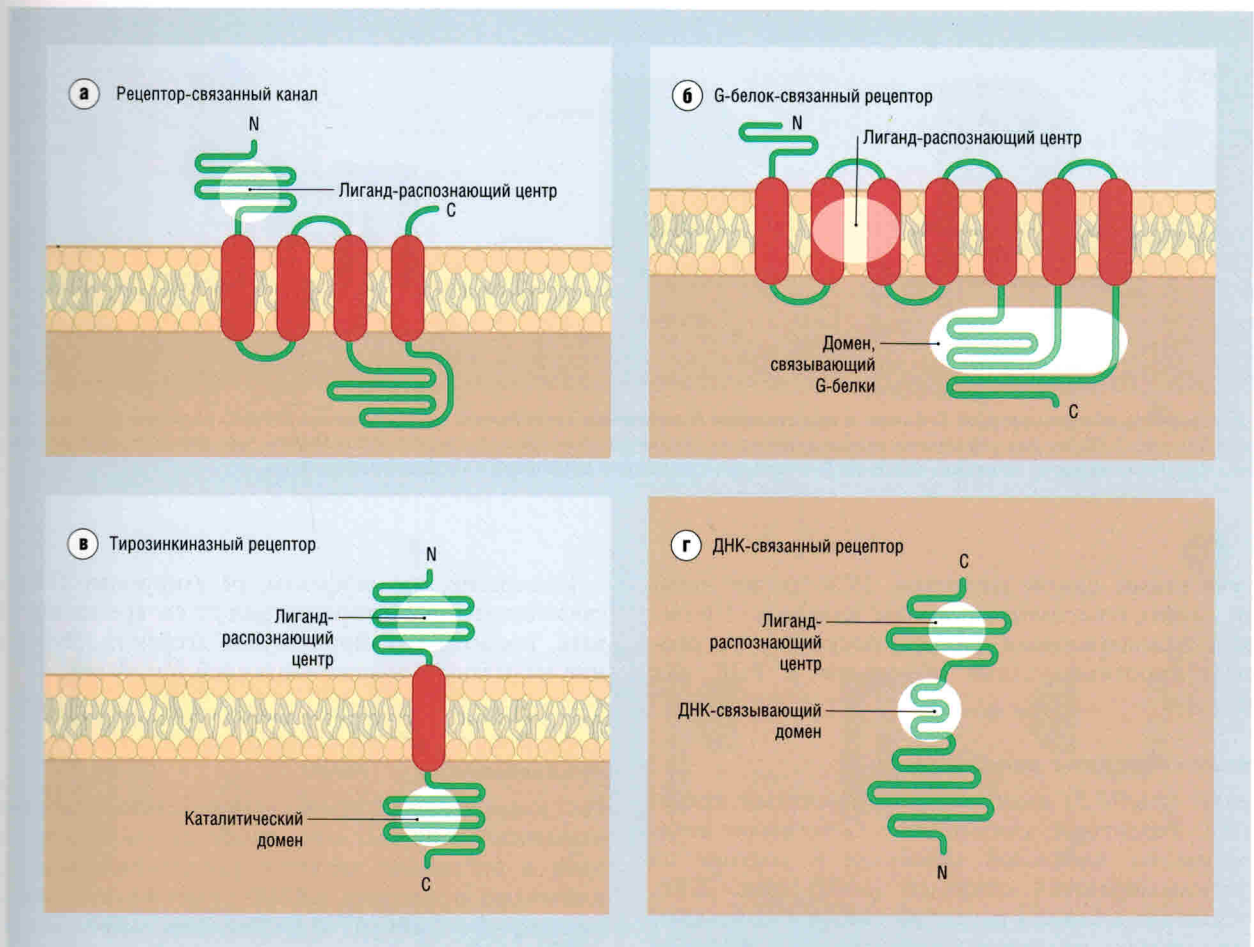


Рис. 2.8 Схематическое отображение общей структуры четырех групп гормональных нейромедиаторов. (а) Рецептор-связанный канал: внеклеточный связывающий домен связан с гидрофобным α -участком белка, образующего мембранный домен. Общая структура, образующая комплекс, окружающий центральный ионный канал, может содержать до 5 субъединиц. Лучшим примером является никотиновый рецептор ацетилхолина (см. рис. 2.14). Обычно такой тип рецептора обеспечивает очень быстрое действие нейромедиатора. (б) G-белок-связанный рецептор: связывающий лекарство центр находится в α -участке, а мембранный домен связан с внутриклеточным доменом, который связан с G-белками. Это типичная структура рецептора для многих гормонов и медленно действующих систем нейромедиаторов, влияющих через G-белок-связанную систему трансдукции (например, норадреналин, действующий на сердечную мышцу). Домен, связывающий G-белки, является частью рецептора, который взаимодействует с α -субъединицей G-белка и инициирует трансдукцию после связывания агониста со связывающим доменом. (в) Рецепторы к тирозинкиназе: рецепторы к различным факторам роста и инсулину имеют внеклеточный активный центр, непосредственно связанный с внутриклеточным каталитическим доменом, который обладает либо тирозинкиназной, либо гуанилилкиназной активностью, где лиганд-связывающий центр оккупирован соответствующим агонистом. Эти рецепторы являются ферментами. (г) ДНК-связанный рецептор: активный центр связан с ДНК-связывающим доменом, как, например, рецепторы для стероидов и тиреоидных гормонов. Эти рецепторы называют ДНК-связанными рецепторами. С — С-окончание; N — N-окончание; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота [Pharmacology, 3rd edn, by Rang, Dale and Ritter, Churchill Livingstone, 1995].

- рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью (тирозинкиназные рецепторы);
- рецептор-связанные каналы (РСК).

Тирозинкиназные рецепторы и РСК отличаются от остальных тем, что для проявления клеточного ответа они не требуют клеточной трансдукции компонентов при активации агонистом, поэтому молекула рецептора играет большую роль, чем молекулярное звено между лекарством и трансдукцией. Тирозинкиназный рецептор — в действительности мембраносвязанный фермент, который «включается» агонистом. РСК — специфический ионный канал, который структурно отличается от потенциал-зависимых каналов, регулируемых лекарством или нейротрансмиттером, тем, что он присоединяется



Группы рецепторов

- **Рецептор-связанные каналы**
- **G-белок-связанные рецепторы**
- **Рецепторы-ферменты (например, тирозинкиназные рецепторы)**
- **ДНК-связанные рецепторы**

к высокоспецифическому лиганд-связывающему центру, а не к специфическому потенциал-чувствительному участку. В РСК лиганд-связывающий центр и канал являются функционально различными



Рис. 2.9 Значки, обозначающие G-белок в неактивном и активном состояниях. α -Субъединица (α_s) диссоциирует при неактивном G-белке (см. рис. 2.11), но для упрощения значок активного G-белка показан как интактный с добавлением (как для активного рецептора; см. рис. 2.1). Помимо этого, показано значение G-белка для связывания рецептора в каскаде трансдукции.

ми участками одной молекулы. РСК также называют лиганд-зависимым ионным каналом. Приведенная классификация удобна, поскольку рассматривает тирозинкиназные структуры и РСК как рецепторы.

G-белок-связанные рецепторы

G-белки (рис. 2.9) являются компонентами трансдукции. Рецепторы, связанные с G-белками, локализованы на клеточной мембране и состоят из 7 трансмембранных спиралей (I-VII) (рис. 2.10). В отсутствие агониста рецептор связан с G-белком, что удерживает рецептор в неактивной конформации. Сам по себе G-белок — это комплекс трех субъединиц (α , β и γ). Когда рецептор находится в состоянии покоя, три субъединицы G-белка и гуанозиндифосфат (ГДФ) прочно связаны с α -субъединицей G-белка. Связывание агониста приводит к конформационным изменениям рецептора, что, в свою очередь, вызывает конформационное изменение G-белка, ведущее к диссоциации ГДФ от α -субъединицы. Это инициирует последовательность реакций и способствует трансдукции G-белок-связанного рецептора, которая описывается далее.

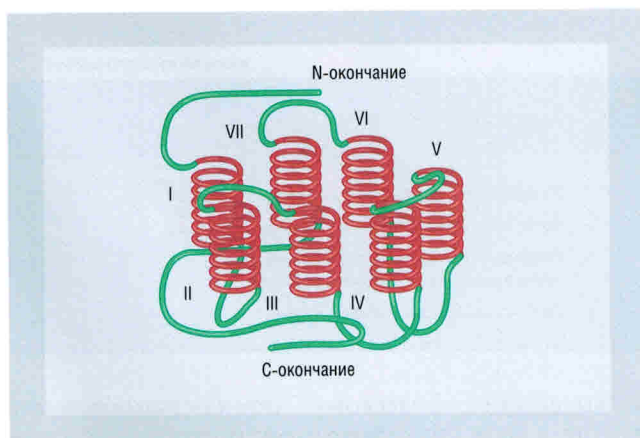


Рис. 2.10 Схематическое изображение G-белок-связанного рецептора с 7 трансмембранными участками (I-VII).

Интересно, что эффекты, регулируемые G-белок-связанными рецепторами, могут со временем убывать, несмотря на присутствие агониста. Это явление называют десенситилизацией (см. далее).

Трансдукция, связанная с циклическими нуклеотидами

Из компонентов трансдукции, непосредственно связанных с G-белками, наиболее распространенным в организме является аденилициклаза. Циклический нуклеотид цАМФ синтезируется из аденозинтрифосфата (АТФ) ферментом аденилициклазой. цАМФ обладает различными биологическими эффектами.

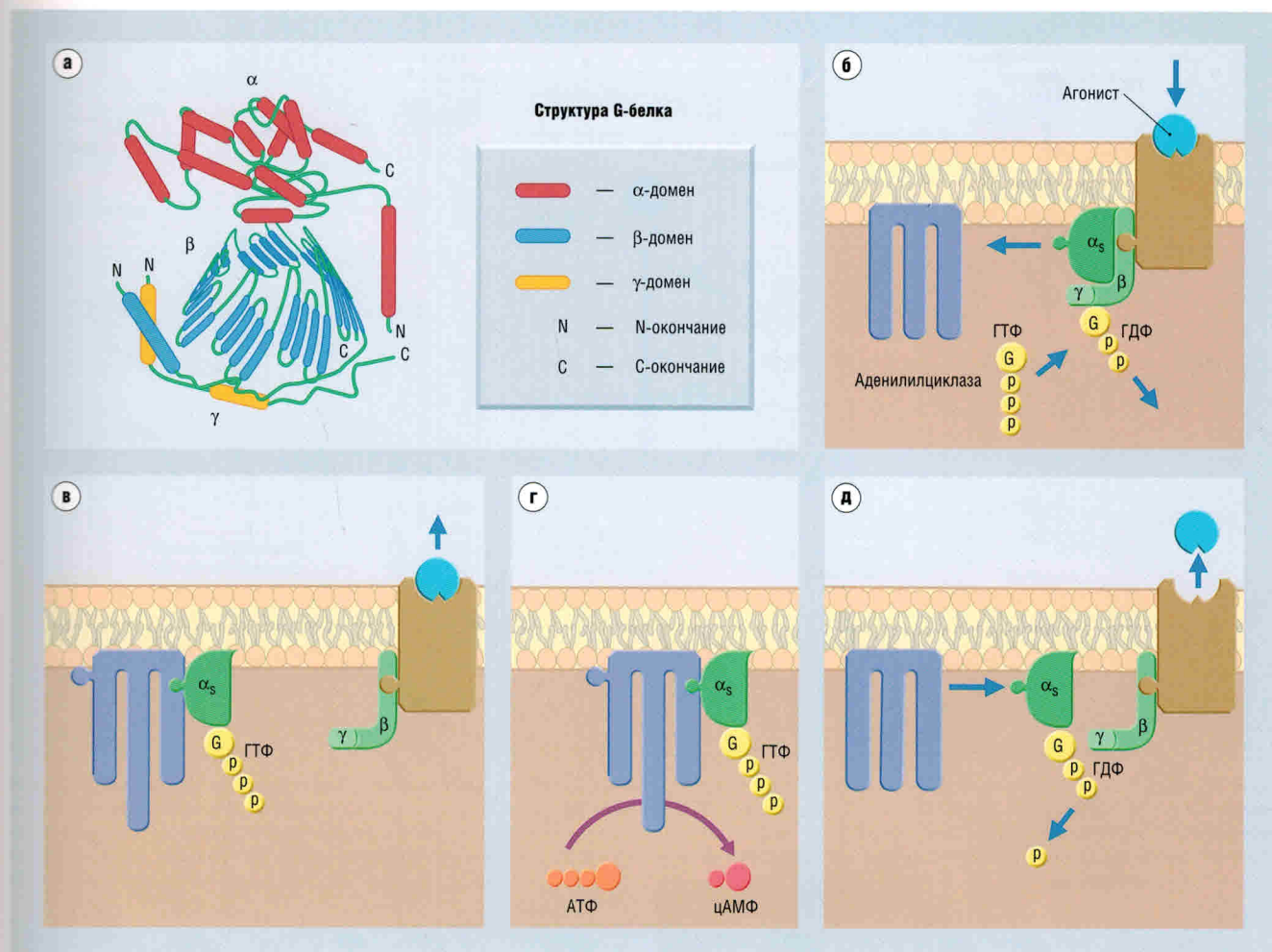
■ цАМФ оказывает действие на энергетический обмен, клеточную дифференцировку, функцию ионных каналов и сократительные белки

цАМФ фосфорилирует внутриклеточные белки (чаще ферменты) через воздействие цАМФ-зависимых протеинкиназ. Эти протеинкиназы активируют цАМФ и фосфорилируют аминокислоты серин и треонин, используя АТФ как источник фосфора (рис. 2.11). Результат фосфорилирования состоит в:

- активации гормон-чувствительных липаз;
- инактивации гликогенсинтазы;
- активации фосфорилазы и превращения неактивной фосфорилазы в активную, что приводит к ускорению липолиза, снижению синтеза и ускорению распада гликогена;
- активации Ca^{2+} -каналов L-типа и саркоплазматического ретикулума в сердечных клетках за счет фосфорилирования, что увеличивает выход кальция.

Диацилглицерол- и инозитол-1,4,5-трифосфат-связанные рецепторы

Многие G-белки активируют диацилглицерол- и инозитол-1,4,5-трифосфатный путь. Один из G-белков, обозначаемый G_q , стимулирует активность фосфолипазы C. Этот фермент, в свою очередь,



редь, способствует продукции диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃) через гидролиз полифосфотинозитов. Альтернативный путь включает активацию G-белками мембранной фосфолипазы A₂, что ведет к образованию ДАГ и фосфатидной кислоты. Эти компоненты трансдукции обладают различными эффектами.

IP₃ представлен не только инозитолфосфатом, продуцируемым фосфолипазой в клетках. Существует множество соединений, которые могут обладать различными функциями. Считается, что инозитол-1,3,4,5-тетрафосфат облегчает вход кальция в различные внутриклеточные компартменты (см. рис. 2.26).

ДНК-связанные рецепторы

Внутриклеточные рецепторы, которые взаимодействуют с ДНК, связываются с гормонами, такими как ретиноевая кислота, кортикостероиды, тиреоидные гормоны и витамин D. Эти рецепторы со-

стоят из ядерных белков. Таким образом, агонисты должны пройти через клеточную мембрану, чтобы достичь рецептора. Например, стероиды проникают в клетку и связываются с цитоплазматическим рецептором, который зачастую имеет прицепленную тормозящую молекулу, например белок теплового шока с массой 90 кДа (HSP90). Молекулярным ответом является изменение конформации рецептора, что ведет к диссоциации рецептора от тормозящей молекулы. Существует множество вариантов клеточных ответов на активацию ДНК-рецепторов, как показано на рис. 2.12 (см. примеры в следующих главах).

Рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью (тирозинкиназные рецепторы)

Действие агонистов на тирозинкиназные рецепторы (рис. 2.13) сопряжено с регуляцией роста, клеточной дифференцировкой и ответом на метаболические стимулы. К эндогенным агонистам относят

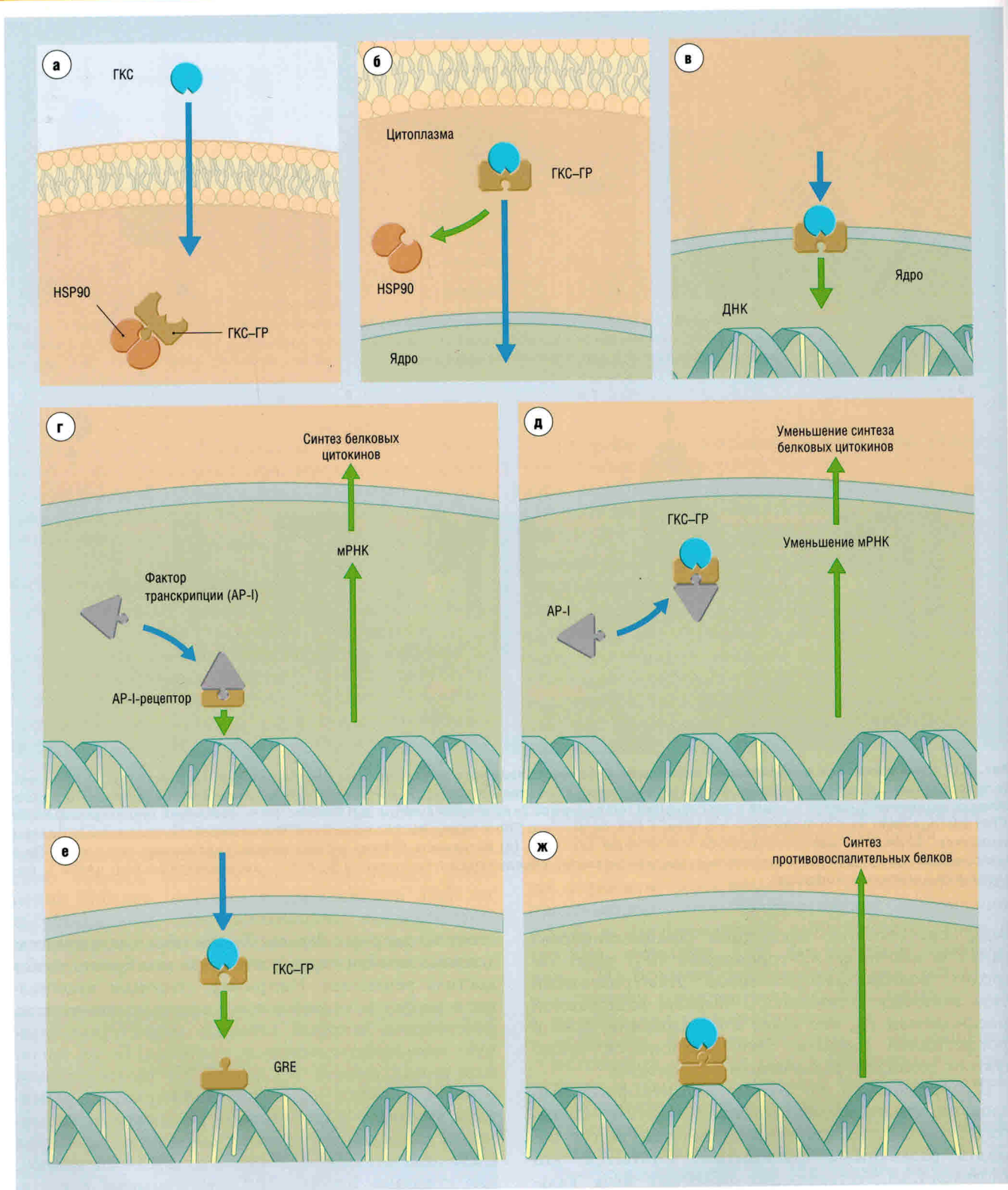


Рис. 2.12 Пример трансдукции ДНК-связанного рецептора. Считается, что глюкокортикоиды (ГКС) реализуют свой эффект посредством как минимум двух механизмов. (а) ГКС пересекают клеточную мембрану и связываются рецептором в цитоплазме (здесь они связаны в неактивной форме с белком теплового шока с массой 90 кДа, HSP90). (б) Первый этап трансдукции: диссоциация комплекса глюкокортикоид и глюкокортикоидного рецептора (ГР) от HSP90. (в) Второй этап трансдукции: транслокация ГКС-ГР в ядро клетки. (г) В некоторых клетках синтез белков (например, провоспалительных цитокинов) может быть запущен факторами транскрипции (например, AP-1), тем самым уменьшая количество синтезированного белка. Если этот белок — медиатор воспаления (например, цитокин), то эффектом будет уменьшение воспаления. (е) Помимо этого, ГКС-ГР может связаться с генами, реагирующими на глюкокортикоиды (GRE, рецептор на ДНК). (ж) Связывание ГКС-ГР и GRE стимулирует синтез белков, обладающих противовоспалительным действием (например, липокортинов). ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

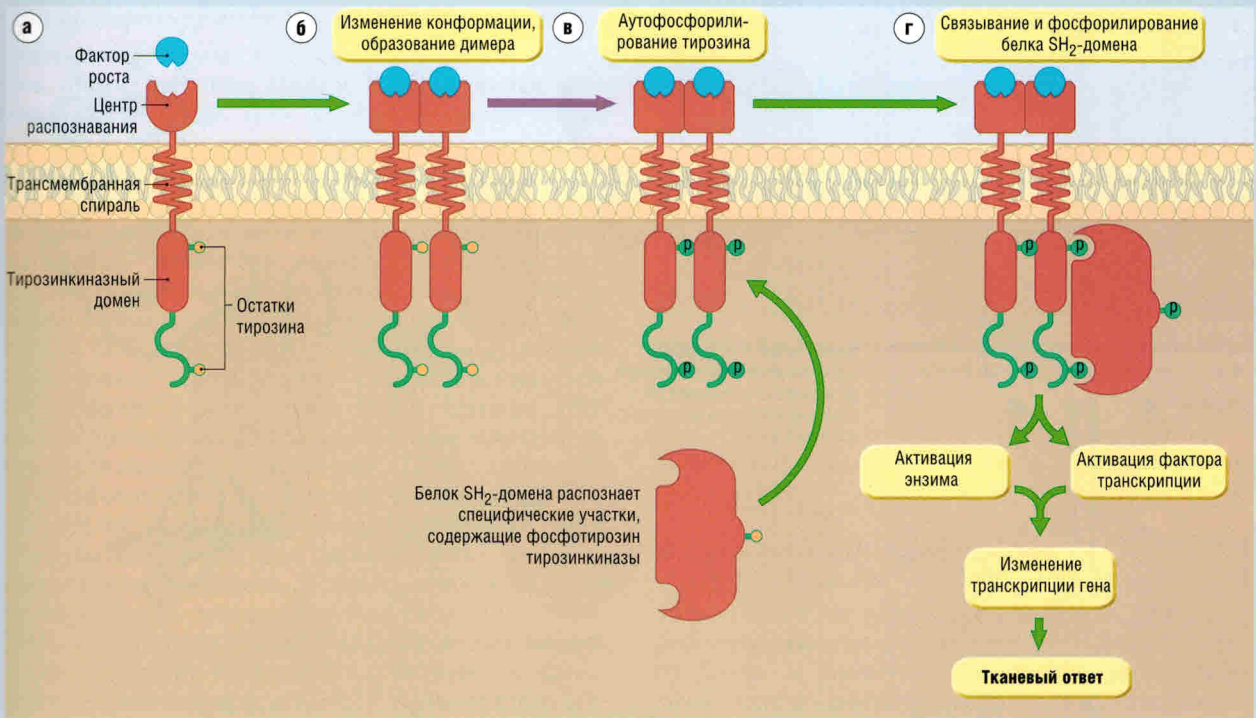


Рис. 2.13 Механизм трансдукции в рецепторах тирозинкиназы. (а) Связывание фактора роста с N-окончением рецептора (б) ведет к конформационным изменениям и образованию димера. Это приводит к аутофосфорилированию остатков тирозина в домене тирозинкиназы в рецепторе (в). Специфические участки в домене тирозинкиназы, содержащие фосфотирозин, затем соединяются с SH₂-доменом, что приводит к активации различных внутриклеточных и последующих тканевых ответов (г) [Pharmacology, 3rd edn, by Rang, Dale and Ritter, Churchill Livingstone, 1995].

инсулин, фактор роста эпидермиса и фактор роста тромбоцитов. Агонисты вызывают изменение конформации рецептора и действуют как тирозинкиназные ферменты, фосфорилируя остатки тирозина в широком спектре молекул внутри клетки.

Рецептор-связанные каналы

РСК состоят из субъединиц, каждая из которых имеет четыре трансмембранных домена. Эти домены образуют комплексы с различной стехиометрией (рис. 2.14). Существует несколько различных типов РСК. Каждый несет в своей структуре внеклеточный центр, связывающий лекарство. При присоединении лекарства к нему запускаются конформационные изменения других частей молекулы РСК, что приводит к открытию центральной ион-селективной поры. Ток ионов происходит только при открытой поре. Молекулярная конфигурация канала в этом случае определяет состояние канала.

Простейшая модель состояний канала включает три варианта:

- состояние покоя (неуправляемый канал, т.е. закрытый, но открывающийся в ответ на соответствующий стимул);
- состояние активации (открытый канал);
- состояние инактивации (т.е. закрытый и неспособный к открытию канал в ответ на соответ-

ствующий стимул в отличие от канала в состоянии покоя).

Некоторые лекарства обладают молекулярным механизмом действия, который вовлекает модуляции перехода РСК из одного состояния в другое (процесс также называют «гейтинг»; см. «Потенциал-зависимые каналы»).

Центр, связывающий лекарство, обычно обозначают как рецептор (который оперирует каналом). В данной книге РСК обозначен значком, отличающимся от значка для рецепторов гормонов, нейротрансмиттеров и аутокидов (рис. 2.15). РСК для удобства обозначают как рецептор, а также канал или канал с рецепторным центром. Так, никотиновый холинэргический рецептор является РСК (этот РСК содержит два центра, связывающих лекарство).

В большинстве случаев агонист РСК открывает канал, в то время как антагонист препятствует его открытию, а обратный агонист закрывает открытый канал. К РСК относят:

- никотиновые РСК (активируются ацетилхолином);
- ГАМК-РСК (активируются гамма-аминомасляной кислотой, ГАМК);
- глициновые РСК (активируются глицином);
- 5-НТ₃-РСК (активируются 5-гидрокситриптамимином);
- Р_{2х}-РСК (активируются аденозином).