

Фармакодинамика - бұл дәрілік заттардың ағзаға қалай әсер ететінін зерттейтін ғылым. Ең көп таралған механизм - бұл препараттың жасуша мембраналарында немесе жасушаішілік сұйықтықта орналасқан тіндік рецепторлармен әрекеттесуі. Рецепторлардың активтену дәрежесі мен кейінгі биологиялық реакциясы активтендіруші препараттың концентрациясына байланысты («агонист»). Бұл байланыс препараттың әсеріне байланысты дозасын (немесе концентрациясын) көрсететін доза-жауап қисығы арқылы сипатталады. Бұл маңызды фармакодинамикалық байланыс пациент факторларына (мысалы, жасына, ауруына) және бір рецептормен байланысу үшін бәсекелесетін басқа препараттардың болуына әсер етуі мүмкін (мысалы, рецепторлық «антагонистер»). Бір рецепторға (немесе тінге) әсер ететін кейбір дәрілік заттар биологиялық жауап мөлшеріне қарай ерекшеленеді (яғни, дәрілік рецепторларды әр түрлі препараттарға селективті реакциясына қарай жіктеуге болады. Дәрілік заттардың рецепторларға немесе дене жүйелеріне тұрақты әсер етуі кейде реакцияның төмендеуі (яғни «десенсублизацияға»).

Фармакокинетика - бұл ағзаның дәрілік затқа әсерін зерттейтін ғылым, ал фармакодинамика - бұл дәрінің ағзаға тигізетін әсерін зерттейтін ғылым.

Фармакокинетиканың нені білдіретінін есте сақтаудың тағы бір оңай жолы - «кинетика» анықтамасына жүгіну. Кинетика негізінен қозғалысты білдіреді, бірақ анықтамасы бойынша бұл механизмдерге әсер ететін күштерді зерттеу. Осылайша, фармакокинетика кез келген препараттың ағзаға, денеден және сыртқа қозғалысын білдіреді. Ғылыми тұрғыдан фармакокинетика организмдегі химиялық реакциялардың жылдамдығын зерттейді. Фармацевтикалық препараттарға қолданған кезде фармакокинетика сіңірудің, биожетімділіктің, таралудың, метаболизмнің уақыт кестесін және сіздің денеңіздің оны ағзадан қалай шығаратынын сипаттайды. Фармакодинамика нені білдіретінін есте сақтаудың қызықты және тиімді әдісі - бұл динамо сөзі туралы ойлау. Динамо әдетте энергияны немесе қуатты білдіреді. Бірақ фармакодинамикалық тұрғыдан бұл препараттың қалай жұмыс істейтінін және оның ағзаға қалай әсер ететінін көрсетеді. Фармацевтикаға келетін болсақ, фармакодинамика рецепторлардың байланысына, рецептордан кейінгі әсерлерге және химиялық өзара әрекеттесуге бағытталған. Бұл керемет сөздерді сіздің миыңызға жазған кезде осы екі қорқынышты терминді есте сақтау оңай.

Иондық каналмен байланысты рецептор

Иондық арналардың екі негізгі класы бар: кернеумен басқарылатын

және лигандалы. Мембрананың кернеуі өзгерген кезде кернеуді басқаратын иондық каналдар іске қосылады. Қабық шекті потенциалға деполяризацияланған кезде кернеумен басқарылатын Na^+ арналары ашылады және жасуша ішіне Na^+ ағуына мүмкіндік беру арқылы мембрананың одан әрі деполяризациясына ықпал етеді. 16-тарауда сипатталғандай, лидокаин сияқты жергілікті анестетиктер кернеулі Na^+ арналарымен байланысады, нәтижесінде нейрондық деполяризация блокадасына әкеледі. K^+ , Ca^{++} , H^+ және Cl^- үшін де кернеумен жабық иондық арналар бар.

Керісінше, лигандқа негізделген иондық каналдар белгілі лигандтардың немесе препараттардың байланысуына жауап ретінде белсендіріледі. Көптеген нейротрансмиттерлер мен препараттар, сонымен қатар кейбір цитоплазмалық лигандалар, мембраналық лигандқа тәуелді иондық арналарды белсендіреді, оның ішінде глутамат рецепторларының бірнеше түрлері мен Na^+ , K^+ немесе Ca^{++} қозғалысын жеңілдететін бір 5-гидрокситриптами (5-HT₃) рецепторлары. Cl^- және белгілі бір гамма-аминобутир қышқылы және Cl^- -ағынына ықпал ететін глицин рецепторлары. Ионның зарядына және ағынның бағытына байланысты лиганд басқаратын иондық арналар жасуша мембранасын деполяризациялайды немесе гиперполяризациялайды.

Никотинді рецептор, 12,22 толық сипатталған бірінші мембраналық дәрілік рецептор лигандқа тәуелді иондық каналдың маңызды мысалы болып табылады. Олигомерлік құрылым, никотиндік рецептордың полипептидтік компоненттері концентрлі орналасқан, олар ацетилхолиннің (АС) екі молекуласының байланысы арқылы рецептор активтендірілгенде, плазмалық мембрана арқылы ұсақ иондар өтетін арна құрады. Басқа иондық каналдар сияқты, никотиндік рецепторлардың көптеген кіші түрлері бар, олар белгілі лигандтар үшін әр түрлі аффиниттерді көрсетеді.

Жоғары кернеулі иондық каналдың саңылауларының минималды аймақтарының аминқышқылдарының реттілік қатынастарының көрінісі. Құрылымдық байланысты иондық канал гендерінің 143 мүшесінің бұл жаһандық көзқарасы иондық арналар тобының жеті тобын және олардың мембраналық топологиясын бөліп көрсетеді. Төрт доменді арналар (CaV және NaV) көк бұтақтармен, калий селективті арналар қызыл бұтақтармен, циклді нуклеотидтермен бекітілген арналар күрең бұтақтармен, ал өтпелі рецепторлық потенциалдармен (TRP) және олармен байланысты арналар

жасыл бұтақтармен көрсетілген. . Фондық түстер иондық канал белоктарын байланысты топтарға бөледі: ашық көк, CaV және NaV; ашық жасыл, TRP арналары; ашық қызыл, калий арналары, KV10–12 қоспағанда, циклдік нуклеотидтермен байланысатын доменге ие және CNG және HCN арналарымен тығыз байланысты; ақшыл сарғыш, KV10–12 арналар және циклді нуклеотидтермен модуляцияланған CNG және HCN арналары (Yu және Catterall, 2004 ж.)

Cl каналдары, аквапориндер мен конексиндер сияқты басқа иондық арналар бөлек дамыған және VGL арналарына мүлдем басқа құрылымдық қасиеттерге ие.

Иондық арналар функциясының ақаулары «каннелопатиялар» деп аталатын көптеген ауытқуларды тудырады, олар иондық каналдардың мутациясынан туындаған жағдайларды қамтиды (мысалы, муковисцидоз, ұзын QT синдромы, қысқа QT синдромы- иондық каналдың тұқым қуалайтын аурулары Lieve and Wilde (2015)) және иондық арналарға аутоиммунды шабуылдан туындаған аурулар (мысалы, миастения грависі және мүмкін бірнеше склероз- аутоиммунитет пен каннелопатия РамаКришнан мен Санкаранараянан (2016)).

Ионды каналды модуляторлар-бұл өте табысты дәрілік класс, олар тек амлодипин, золпидем, альпразолам, сульфонилмочевина, репаглинид және натеглинид бар G протеинмен байланысқан рецепторларға бағытталған препараттардан кейін екінші орында, олардың әзірлеушілері үшін үлкен табыс әкеледі. Жоғары өткізу қабілеттілігі бар скринингтік әдістеменің техникалық жетістіктері мен иондық каналдардың жоғары ажыратымдылықтағы кристалды құрылымдары болашақтағы иондық препараттардың дамуына мүмкіндік береді. Бағдарламалық жасақтаманың жаңа иондық арналары Мақсаты Bagal et al.