

Дәрі -дәрмектерді ашудағы жаңа түсініктер: біріккен тиімділік және рұқсат етілген антагонизм

Авторы: Terry Kenakin

Аннотация | G-протеинмен байланысқан рецепторлардың (GPCR) сигналдарының күрделілігі туралы жаңа түсініктер және GPCR мінез-құлқын зерттеу үшін қолданыстағы құралдардың рұқсатының жоғарылауы GPCR әсер ететін дәрілердің ашылуына әсер ететін жаңа гипотезалар тұжырымдамасына әкелді. Синтетикалық агонистер мен антагонисттерді іздеуде жанама тиімділік пен антагонизмді шешудің жаңа тұжырымдамаларын ескере отырып, бірегей емдік профильдері бар препараттарды іздеуде маңызды болады. Бұл жерде АИТВ -ға қарсы препараттардың дизайны осы тұжырымдамаларды жалпы GPCR -ге бағытталған препараттар үшін қалай ескеруге болатынының мысалы ретінде пайдаланылады.

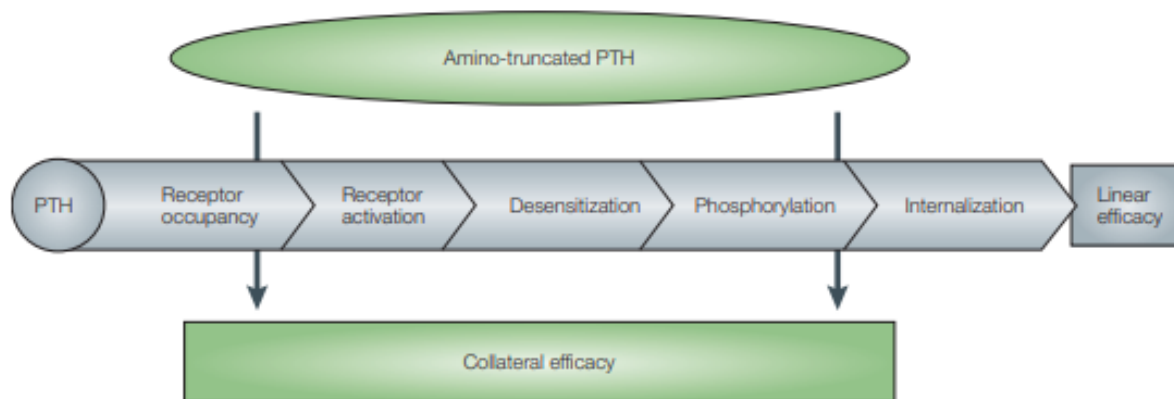
Рецепторлық теорияның дамуымен дәрілік заттардың ашылуы G-ақуызмен байланысқан рецепторлардың (GPCRs) белсенділігіне әсер ету құралын іздеді, бұл жасушаның барлық жерде болатын биологиялық бақылау нүктелері. Рецепторлар қарапайым қосқыштар деген алғашқы түсініктерге сәйкес, әдетте, препараттар рецепторларды (тиісінше толық және ішінара агонистер) толық немесе ішінара белсендіреді немесе рецепторларды (антагонисттерді) инактивациялайды (белсенділікті болдырмайды) деп ойлады. Мұндай жағдайларда синтетикалық агонистер әдетте эндогендік агонистердің суррогат көшірмелері болды, олар рецепторға жібере алатын сигнал күшімен ғана ерекшеленді; бұл синтетикалық агонистер, әдетте, эндогендік агонистермен бірдей әсер береді деген болжам бар. Бұл тұрғыда рецептор-субъект-селективті агонистерінің синтезі әрекеттің физиологиялық селективтілігін алудың негізгі құралы болды. Рекомбинаттар рецепторлық жүйесіндегі агонизмді зерттеу, бұл, өз кезегінде, жеке рецепторлардың плеотропты G-ақуызының активтенуін ажыратуға мүмкіндік берді, физиологиялық биологиялық модификацияда мүмкін болатын нюанстарды бағалауға мүмкіндік берді.

Қазіргі уақытта рецепторлардың антагонизмі рұқсатты болуы мүмкін екенін көрсететін GPCR функциясының жаңа түсініктері пайда болды, бұл ретте рецепторланған сигналдардың барлығын емес, бұғаттауға болады. Осы тұрғыдан алғанда, антагонизмнің «текстурасы» болуы мүмкін, яғни ол кейбіреулерін, бірақ барлығын емес, сигналды блоктау тұрғысынан көп өлшемді болуы мүмкін. Жалпы алғанда, GPCR лигандтарын GPCR сигналдарын имитациялау немесе өшіру ретінде сипаттайтын идеялар енді шектеусіз болып көрінеді.

Агонизм және кешілдік тиімділігі

Стивенсон бірінші рет анықтағандай, **тиімділік** - бұл биологиялық препаратқа фармакологиялық жауап беруге мүмкіндік беретін молекуланың қасиеті. Кейінгі зерттеулер көрсеткендей, GPCR-де G-ақуыздардың активтенуінен, басқа мембраналық ақуыздармен 3-4 өзара әрекеттесуден, гомо- және гетеродимерлер мен жоғары дәрежелі рецепторлық олигомерлерді қалыптастыруға, фосфорлану арқылы сигнал беруді реттеу қабілетіне дейінгі мінез-құлық репертуары бар, десенсибилизация және интернализация.

Бұл мінез -құлық туралы шартты көзқарастар оларды сызықтық байланысты деп есептейді; яғни олар жауап алу үшін рецептордың бастапқы активациясынан туындайды деп есептеледі. Тұтастай алғанда, рецепторлардың десенсбилизациясы, фосфорлануы мен интернализациясы жасушаның шамадан тыс қозуын болдырмау үшін бақылау механизмдерінің сериясы ретінде активтену сатысынан өтеді деп есептеледі. Осы тұрғыдан алғанда, рецепторлардың активтенуін бақылайтын бір молекулалық «тиімділік» GPCR мінез -құلقىның барлық спектрін басқарады.



Сызықтық және кепілдік тиімділігі. Сызықтық тиімділік фармакологиялық әрекеттерді әдетте рецепторлардың орналасуынан және G-ақуызының кейінгі активтенуінен басталатын реттілікке жатқызады. Мысалы, паратиронид гормоны (РТГ) рецепторды алады, белсенді рецепторлық күйді тудырады, ол жасушалық реакцияны тудырады, ал рецептордың ұзақ активтенуі кезінде фосфорлану мен десенсбилизацияны* тудырады және ақырында рецепторды цитозолға енгізеді. Керісінше, пептидтердің аминқышқылдары (PTH (7-34) және PTH (7-84) антагонистері) рецепторды алады (РТГ жауаптарының антагонизмін тудырады), активтендірмейді, бірақ рецепторлардың интернализациясын* тудырады. Бұл аналогтар PTH тиімділігінің кейбір қасиеттеріне ие, бірақ барлығы емес.

Мұндай бірегей молекулаларды табудың кілті - оларды көру үшін көздің болуы. Кәдімгі талдаулардың көпшілігі молекулалық скринингте GPCR -дің бір мінез -құлын бөледі (әдетте активация). Егер рецепторлық эндоцитоз қалаған соңғы нүкте болса, онда әдеттегі стратегиялар ССК және PTH рецепторлары үшін жоғарыда талқыланған молекулалардың интернализация қасиеттерін анықтай алмайтынын көруге болады. Шын мәнінде, молекулалар үшін мінез -құлық жиынтығын қабылдау (сызықтық тиімділік) скрининг үшін нақты физиологиялық соңғы нүкте қолданылмайтын (немесе қолданылмайтын) жағдайларда кемшілік болып табылады; бұл жерде «суррогаттық скрининг» деп аталады.

Биологиялық сенсбилизация (лат. Sensibilis, француз sensibilization - сезімтал) - организмнің бөгде заттарға - аллергендерге ерекше жоғары сезімталдықты алуы, оның тітіркендіргіштерге сезімталдығын жоғарылатуы. Ал **десенсбилизация** бұл керісінше сезімталдықты жоғалту.

Интернализация (латын тілінен *interims* - ішкі) - бұл сыртқы құрылымдарды меңгеру процесі, нәтижесінде олар ішкі реттегішке айналады.

Дәрілік препараттардың тиімділігі аурудың ағымына оң әсер ету дәрежесінің сипаттамасы болып табылады.

Сілтемелер:

- 1) <file:///C:/Users/Admin/Downloads/kenakin2005.pdf>