Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

"Казанский национальный исследовательский технологический университет"

Кафедра химии и технологии органических соединений азота

Взаимодействие лекарственных средств с мембранами клеток

Выполнил:

магистрант кафедры ХТОСА

Гр.113-М1 Сагутдинова Л.И.

Проверил:

Доктор х.н., ведущий научный

сотрудник, профессор

Юсупова Л.М.

Казань 2014

Содержание

Введение

. Мембраны биологические

. Транспорт веществ в биологических мембранах

3. Механизм действия (фармакодинамика) лекарственных средств

Заключение

Список использованных источников

Введение

Знание механизма действия лекарственного средства (ЛС) врачом и провизором позволяет:

осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания;

правильно комбинировать лекарства и предвидеть возможное возникновение нежелательных эффектов, уменьшить риск появления побочного действия.

осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функционирования его организма;

помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения для того, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в области рецептора.

Подавляющее большинство лекарственных средств оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов.

Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма.

Лекарственные средства могут действовать на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток.

В данной работе остановимся на физико-химическом действии на мембраны клеток. Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал.

Некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов.

Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

лекарственный мембрана препарат клетка

1. Мембраны биологические



Рис.1 Схема строения биологической мембраны:

- углеводные фрагменты гликопротеидов; 2 - липидный бислой; 3 - интегральный белок; 4 - "головки" фосфолипидов; 5 - периферический белок; 6 - холестерин; 7 - жирнокислотные "хвосты" фосфолипидов.

Это функционально активные поверхностные структуры толщиной в несколько молекулярных слоев, ограничивающие цитоплазму и большинство органелл клетки, а также образующие единую внутриклеточную систему канальцев, складок, замкнутых областей (Рис. 1).

Структура мембран

В настоящее время общепризнанной является жидкостно-мозаичная модель биологической мембраны, предложенная в 1971 году Николсоном и Сингером. Согласно этой модели структурную основу биологической мембраны составляет фосфолипидный бимолекулярный слой, который выполняет функцию барьера для ионов и водорастворимых молекул и функцию основы, матрицы для мембранных ферментов, рецепторов и других, встроенных в мембраны, белков, гликолипидов и гликопротеидов. В состав липидов плазматических мембран входит много холестерина.

Молекулы фосфолипидов обладают свойствами амфифильности, которое заключается в том, что часть молекулы полярна (а потому гидрофильна), а другая - неполярна (и гидрофобна). Это обусловлено особенностями химической структуры фосфолипидов, молекулы которых строятся из глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты и полярного соединения, характерного для каждого класса фосфолипидов (холин, серин, этаноламин и др.). При этом полярную гидрофильную часть называют "головкой", а неполярную гидрофобную - "хвостом". Соотношение длин "головки" и "хвоста" составляет 1:4. Благодаря такому строению фосфолипиды мембран в водной среде стремятся расположиться таким образом, чтобы неполярные "хвосты" контактировали друг с другом, а полярные "головки" - с водой. Поэтому липиды в гидрофильной среде самопроизвольно формируют бислой: внутри оказываются гидрофобные участки, а снаружи - гидрофильные. Такая организация липидных молекул отвечает состоянию с наименьшим значением потенциала Гиббса. Образовавшийся билипидный слой не образует краёв, а стремится замкнуться на себя. Подобное строгое пространственное расположение молекул в мембране во многом определяет её физические свойства.

Мембраны имеют высокое удельное электрическое сопротивление, высокую удельную ёмкость и диэлектрическую проницаемость.

Большинство фософолипидов имеют два жирнокислотных остатка. Такие липиды своей формой напоминают сплющенный цилиндр. Если же в липиде одна из двух жирных кислот отсутствует, например, в результате перекисного окисления липидов или действия некоторых фосфолипаз, то молекула напоминает конус. В водном растворе такие липиды образуют мицеллы, а в мембране - гидрофильные поры, через которые способны проходить молекулы воды и ионы, для которых в норме проницаемость мембраны крайне мала. Изменение проницаемости мембраны для веществ может привести к нарушению функционирования и гибели клетки. Так, например, ионизирующее излучение усиливает процессы перекисного окисления липидов, а, следовательно, способствует образованию пор, что является одним из механизмов поражения клетки.

Мембраны содержат большое число различных белков. Их количество так велико, что поверхностное натяжение мембраны ближе к величине поверхностного натяжения на границе раздела "белок-вода", чем "липид-вода". Концентрация мембранных белков зависит от вида клетки. Например, в миелиновой оболочке аксона белков в 2,5 раза меньше, чем липидов, а в эритроцитарной мембране, наоборот, - белков в 2,5 раза больше. Одни белки находятся на поверхности мембраны (периферические), другие частично погружены в липидный слой или пронизывают мембрану насквозь (интегральные белки).

Интегральные белки, так же как и липиды, обладают свойством амфифильности: та часть белка, которая находится в мембране, состоит из гидрофобных аминокислот, скрученных в α-спираль; другая часть, выступающая из мембраны, - гидрофильных аминокислот. Интегральные белки удерживаются в мембране благодаря гидрофобным взаимодействиям. Но иногда их удерживают молекулы цитоскелета - микротрубочки и микрофиламенты. К концу интегрального белка, выступающего во внеклеточную среду, могут быть присоединены углеводы. Эти комплексы называются гликопротеинами. Они часто являются рецепторами, участвующими в иммунных реакциях. Примерами интегральных белков являются белок фоторецепторных мембран - бактериородопсин, пронизывающий мембрану семь раз, белок эритроцитов - гликофорин, к полипептидной цепи которых могут быть присоединены различные олигосахариды; эти гликопротеины определяют группу крови системы АВ0. Многие интегральные белки образуют каналы, через которые могут проходить водорастворимые молекулы и ионы. В этом случае внутренняя часть канала содержит гидрофильные радикалы аминокислот. Интегральные белки связаны с липидами прочными гидрофобными взаимодействиями.

Периферические белки могут находиться как с внутренней, так и с внешней стороны мембраны. Обычно они связаны с липидами электростатическими взаимодействиями, то есть значительно слабее, чем интегральные белки. Поэтому периферические белки легко удаляются с мембраны.

В плазматических мембранах большинства клеток к бислою снаружи примыкает гликокаликс, состоящий из гликолипидов и гликопротеинов. Удельная доля углеводов в биомембранах составляет не более 10-15%.

Толщина биологических мембран составляет 5-10 нм, однако, несмотря на это, их доля в сухой массе клеток превышает 50%. Это объясняется плотной упаковкой компонентов мембран, а также большой суммарной площадью цитоплазматических и внутриклеточных мембран.

Все природные мембраны асимметричны, то есть одинаковые молекулы липидов находятся на наружной и внутренней поверхности в различных концентрациях. Свойство асимметрии присуще и расположению мембранных белков.

Мембранные липиды и белки обладают большой подвижностью, то есть способны диффундировать вследствие теплового движения. Если перемещение их молекул происходит в пределах одного мембранного слоя, то такой процесс называется латеральной диффузией; если же их молекулы перемещаются из одного слоя в другой, то такой процесс называется "флип-флоп" - переход. По сравнению с латеральной диффузией "флип-флоп" - переход происходит гораздо реже. Среднее время между переходами молекулы фосфолипида с одной поверхности мембраны на другую не превышает одного часа. Молекулы белков почти не испытывают таких переходов. Скорость перемещения молекул липидов выше, чем молекул белка. Молекулы перемещаются с помощью поступательного движения, могут совершать и вращательные движения. Подвижность некоторых мембранных белков бывает резко ограничена микротрубочками или микрофиламентами, которые удерживают их в определенном месте на мембране. Большие различия между скоростями латеральной диффузии и "флип-флоп" - переходов очень важны. Столь большая скорость латеральной диффузии обеспечивает высокую скорость химических реакций, происходящих на мембранах, а малая скорость "флип-флоп" - переходов способствует сохранению асимметрии мембран.

В организме позвоночных, а также многих беспозвоночных животных существуют так называемые базальные мембраны. Эти мембраны представляют собой стенки, окружающие группы клеток, часто они расположены между эпителиальной и соединительной тканью, в стенках кровеносных сосудов. Строение базальных мембран принципиально отличается от строения билипидных мембран клеток. Базальные мембраны в основном состоят из гликолипидов и белков. Они обеспечивают механические связи между клетками, играют роль фильтра, особенно в стенках кровеносных сосудов, где они регулируют проникновение веществ из крови в ткань. Система базальных мембран капилляров мозга называется гематоэнцефалическим барьером. Благодаря нему в мозг не проникают многие вещества.

Биофизика мембран изучает структуру биологических мембран, транспорт веществ через них, генерацию и распространение нервного импульса, процессы рецепции и преобразования энергии.

Биологические мембраны выполняют в организме множество функций: они ограничивают клетку и клеточные органеллы, разделяя клетку на отдельные области, что позволяет поддерживать неравновесное состояние организма; формируют межклеточные контакты; обеспечивают механическую защиту клеток, избирательный и регулируемый транспорт веществ, проведение нервного импульса; участвуют в синтезе АТФ; обеспечивают оптимальное расположение в пространстве мембранных белков, которые осуществляют ферментативные реакции; обеспечивают работу рецепторов, иммунной системы.

. Транспорт веществ в биологических мембранах

Большинство процессов жизнедеятельности, таких, как всасывание, выделение, проведение нервного импульса, мышечное сокращение, синтез АТФ, поддержание постоянства ионного состава и содержания воды связано с переносом веществ через мембраны. Этот процесс в биологических системах получил название транспорта.

Если перенос вещества происходит с уменьшением электрохимического потенциала, то есть не требует затрат энергии, то такой транспорт называется пассивным. Его разновидностями являются диффузия (перемещение веществ в сторону меньшей концентрации) и фильтрация (просачивание веществ поры в сторону меньших значений давления). С помощью диффузии в клетку проникают растворенные молекулы кислорода и углекислого газа, а также яды и лекарственные препараты. Примером фильтрации в организме является перенос воды через стенки кровеносных сосудов, выдавливание плазмы крови в почечные канальцы.

Транспорт веществ через липидный бислой с помощью простой диффузии совершается с малой скоростью, особенно в случае заряженных частиц, и почти не контролируется. Поэтому в процессе эволюции для некоторых веществ появились специфические мембранные каналы и мембранные переносчики, которые способствуют повышению скорости переноса и, кроме того, осуществляют селективный транспорт. Пассивный транспорт веществ с помощью переносчиков называется облегченной диффузией. (Схема пассивного и активного транспорта представлена на Рис. 2)

Иногда требуется перенести вещество из области с меньшим значением электрохимического потенциала в область с большим его значением. Этот процесс не может протекать самопроизвольно и требует затрат энергии. Такой вид транспорта называется активным. Например, в сторону увеличения электрохимического потенциала осуществляется трансмембранный перенос натрия. Если энергия, необходимая для осуществления активного транспорта, берется за счет гидролиза АТФ или окислительно-восстановительных реакций, то такой транспорт называется первично-активным; если - за счет градиента концентраций других ионов, то - вторично-активным или сопряженным.



Рис. 2. Схема пассивного и активного транспорта

Через мембрану могут переноситься не только отдельные молекулы, но и твердые тела (фагоцитоз), растворы (пиноцитоз). Если вещество транспортируется внутрь клетки, то такой вид транспорта называется эндоцитозом, если наружу, то - экзоцитозом. В первом случае на наружной стороне мембраны образуется впячивание, которое постепенно превращается в пузырек. Пузырек отрывается от мембраны внутри клетки. Такой пузырек содержит в себе транспортируемое вещество, окруженное билипидной оболочкой (везикулой). В дальнейшем везикула сливается с какой-нибудь клеточной органеллой и выпускает в неё своё содержимое. В случае экзоцитоза процесс происходит в обратной последовательности: везикула подходит к мембране с внутренней стороны клетки, сливается с ней и выбрасывает своё содержимое в межклеточное пространство.

Пассивный транспорт нейтральных частиц

При наличии градиента концентраций вещества совершается диффузия или пассивный транспорт указанного вещества из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией. Это явление происходит самопроизвольно (без затрат энергии) до тех пор, пока концентрации не выровняются, и суммарный поток вещества не обратится в ноль (в случае живых клеток такое выравнивание может и не наступить, если вещества непрерывно синтезируются или, наоборот, затрачиваются в ходе химической реакции).

Различают несколько типов пассивного переноса веществ через мембраны: простая диффузия, перенос через каналы и транспорт с помощью переносчиков за счет диффузии переносчика вместе с веществом в мембране (подвижный переносчик) или эстафетной передачи вещества от одной молекулы переносчика к другой (молекулы переносчика образуют временную цепочку поперек мембраны). Все механизмы переноса веществ делят на две группы:

Такие, при которых каждая молекула переносится независимо от других и эффекты концентрационного насыщения отсутствуют;

Такие, в которых перенос осуществляется после связывания транспортируемой молекулы переносчиком; по мере заполнения свободных переносчиков наблюдается эффект концентрационного насыщения скорости переноса.

Пассивный перенос вещества вдоль оси х описывается уравнением Фика:

Φ = -Ddc/dx,

где Φ - поток вещества;- коэффициент диффузии;/dx - градиент концентрации c в направлении x.

Знак " - " означает, что поток направлен в сторону меньших значений концентрации, то есть приводит к уменьшению величины концентрационного градиента.

Для расчетного описания переноса веществ через биологическую мембрану пользуются законом Фика для пассивного транспорта веществ через мембрану:

Φ = -DK/l •(cвн-cвв) = -P(cвн-cвв),

где Φ - плотность потока;- коэффициент диффузии;

К - коэффициент распределения вещества между мембраной и окружающей водной фазой;- толщина мембраны; cвв - концентрация частиц внутри клетки;

свн - концентрация частиц снаружи клетки;- коэффициент проницаемости (см. тему 2).

Иными словами, величина потока и скорость транспорта веществ через мембрану прямо пропорциональны коэффициенту распределения, который количественно отражает степень липофильности вещества. Чем больше значение коэффициента распределения, тем лучше вещество растворяется в мембране и с тем большей скоростью переносится через неё.

Если рассматривать пассивный переход с позиций превращения энергии, то поток, проходящий через биологическую мембрану, равен:

Φ = - uc (dG/dx),

где u = D/RT - коэффициент пропорциональности, который зависит от скорости диффузии молекул и называется подвижностью.

Таким образом, поток пропорционален концентрации вещества и градиенту термодинамического потенциала в направлении тока.

Пассивный транспорт ионов

. В том случае, когда изменяется концентрация вещества и электрический потенциал, уравнения для потоков незаряженных и заряженных частиц сходны:

Φ = - uc (dG/dx).

. Если изменяется еще и стандартный электрохимический потенциал, то уравнение для потока вещества описывается уравнением Теорелла:

Φ = - cu • (dμ/dx),

где μ - электрохимический потенциал, который зависит от природы вещества и природы растворителя.

. Если во всей рассматриваемой области диффузии отсутствуют химические превращения вещества и растворитель одинаков, то в этом случае уравнение Теорелла сводится к электродиффузному уравнению Нернста-Планка:

Φ = -uRT (dc/dx) -cuz• Fdφ/dx.

Это уравнение описывает пассивный перенос частиц в условиях существования градиентов концентрации вещества и электрического потенциала в растворе или в однородной незаряженной мембране.

. Если известны концентрации ионов по обе стороны мембраны, трансмембранная разность потенциалов и коэффициент проницаемости, то величину пассивного потока ионов описывают с помощью уравнения Гольдмана:

Φ ={zFΔφΡ/RT} • {[c2exp(zFΔφ/RT) -c1]/[1-exp(zFΔφ/RT]}.

. Если потоки направлены противоположно, то их отношение описывается уравнением Уссинга-Теорелла:

Φ2/Φ1 = c1/c2exp[- zFΔφ/RT].

Вывод: пассивный транспорт ионов может происходить только в случае наличия на мембране градиентов концентрации или электрического потенциала и описывается в общем случае уравнениями Нернста-Планка, Гольдмана или Уссинга-Теорелла. Невыполнение этих уравнений свидетельствует о том, что перенос ионов осуществляется активно или через мембранные каналы, где невозможно существование независимых ионных потоков.

Уравнение Нернста

В живом организме по обе стороны любой биологической мембраны находятся ионные растворы, причем концентрации одного и того же иона по обе стороны часто отличаются. Одной из причин установления и поддержания этих градиентов концентраций является различная проницаемость мембраны для тех или иных ионов. В этом случае градиент концентрации одного вещества может поддерживаться за счет наличия градиента концентрации другого вещества и/или разности потенциалов по обе стороны мембраны (так называемой трансмембранной разности потенциалов). Условием установления равновесия между двумя растворами, разделенными полупроницаемой мембраной, с различными концентрациями одинаковых ионов является равенство электрохимических потенциалов по одну и другую сторону мембраны. Значение разности электрических потенциалов, которая устанавливается на мембране при наличии градиента концентраций, рассчитывается с помощью уравнения Нернста:

Δφ = φi - φ0 = (RT/zF)•lg (c0/ci).

Равновесие Доннана

В клетке кроме малых ионов находятся еще и заряженные макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты). Как правило, эти макромолекулы заряжены отрицательно. Мембрана проницаема для малых ионов и непроницаема для макромолекул. Для каждого из растворов, находящихся по обе стороны мембраны, необходимо выполнение условия электронейтральности, то есть сумма положительных и отрицательных зарядов всех ионов должна равняться нулю. Для компенсации внутри клетки отрицательных зарядов макромолекул часть отрицательных малых ионов выходит из клетки, а часть положительных зарядов проходит в клетку из межклеточной среды. То есть на мембране возникает так называемая доннановская разность потенциалов, которая составляет

φi - φ0 = -RT/F•[R-]i /2c.

Ионный транспорт через каналы

Механизм обычной электродиффузии в живой клетке обеспечивает проницаемость мембран для кислорода и углекислого газа. Этот процесс происходит слишком медленно и плохо контролируется, поэтому клетка не может его использовать для переноса питательных веществ и необходимых для жизнедеятельности ионов. Так, из каждых 1061 ионов, находящихся в водном растворе, только один находится в липидной фазе мембраны. Скорость переноса ионов значительно возрастает, если в мембране существуют ионные каналы. Наиболее распространены каналы для ионов калия, натрия, кальция. Ионные мембранные каналы образованы интегральными белками. Такой канал может быть либо открыт, либо закрыт для транспорта ионов. Эти два состояния реализуются изменением конформации каналообразующих белков, что может быть вызвано изменением условий в клетке и во внеклеточной среде, например, изменением мембранного потенциала.

Так как обычно с помощью каналов транспортируются гидрофильные вещества, то во внутренней полости их имеется большое число гидрофильных химических групп. Каждый канал неоднороден по строению: вдоль его внутренней полости располагаются различные химические группы, сродство ионов к которым неодинаково. Канал может иметь один или несколько ионных центров связывания. Эти центры представляют собой заряженные группы. Когда ион попадает в канал, он связывается с этими группами и таким образом попадает в потенциальную яму. Для того чтобы попасть в другую потенциальную яму, иону требуется преодолеть некоторый потенциальный барьер. Таких барьеров вдоль длины канала может быть несколько, причем высота их, обычно, неодинакова и может изменяться в зависимости от наличия или отсутствия ионов в канале, или изменения трансмембранной разности потенциалов. Так как в канале находятся заряженные группы, то изменение мембранного потенциала является нелинейным. Кроме этого, наличие заряженных групп может привести к непостоянству значений коэффициента распределения по длине канала.

Многие мембранные каналы настолько узки, что ионы не могут в них двигаться в различных направлениях независимо друг от друга: если в какой-либо потенциальной яме уже есть ион, то другой не может в неё попасть. Это относится, например, к калиевым каналам. Встречные потоки ионов натрия через натриевые каналы можно считать независимыми, но если через эти каналы движутся ионы калия, то принцип независимости уже не выполняется. Для многих каналов, в зависимости от их строения, при высоких концентрациях ионов в окружающей среде наблюдается

а) эффект насыщения: при увеличении концентрации ионов скорость их переноса повышается, но только до определенного уровня, выше которого скорость не изменяется;

б) блокировка: при концентрациях ионов выше некоторого значения скорость переноса начинает снижаться.

При переходе иона из окружающей среды в канал свободная энергия уменьшается. При этом величина потенциального барьера ниже, чем при переходе иона непосредственно через липидный бислой мембраны.

Ионные каналы обладают селективностью, то есть имеют различные величины проводимости для различных ионов. Каждый канал транспортирует преимущественно ионы одного вида, например, натриевый канал - ионы натрия, калиевый - ионы калия. Через катионные каналы не способны проходить анионы и наоборот. Но для ионов того же знака, что и основной ион, канал уже не обладает такой абсолютной селективностью. Проводимость канала для других ионов своего знака ниже, чем для собственного, но отлична от нуля. Например, через специфические натриевые каналы способны транспортироваться также и ионы калия, но в 20 раз медленнее, чем ионы натрия.

Согласно современным представлениям, селективность канала, прежде всего, определяется радиусом транспортируемого иона. Ионы, радиус которых превышает радиус канала, не способны проходить через канал вследствие такого стерического несоответствия. Ионы, обладающие меньшим радиусом, по сравнению с радиусом канала, также не всегда могут пройти через канал. Чем меньше радиус иона по сравнению с радиусом канала, тем меньше вероятность прохождения иона через этот канал. Этот эффект объясняется тем, что ионы в водном растворе всегда находятся в гидратированном состоянии. Перенос же через канал требует сброса нескольких гидратных оболочек, в результате которого ион остается лишь в одной гидратной "одежке". Сброшенная гидратная оболочка заменяется другими полярными соединениями, в роли которых выступают фиксированные дипольные группы канала. Размер иона должен быть таковым, чтобы он мог взаимодействовать с оптимальным числом этих полярных групп. Например, ион калия в своем селективном канале взаимодействует со всеми пятью атомами кислорода, а меньший по размеру ион натрия может связаться в калиевом канале только с двумя атомами кислорода. Следовательно, прочность связи канала с ионом натрия будет минимальна. А если связи иона с дипольными группами нет совсем, то и пройти он через этот канал не может. Следовательно, лучше всего проходит через канал тот ион, который имеет радиус (вместе с одинарной гидратной "одежкой") равный радиусу канала.

Селективность каналов определяется не только зависимостью проводимости канала от радиуса транспортируемого иона, но и химическим строением иона. Например, через натриевые каналы переносятся ионы гидроксиламмония и не переносятся ионы метиламмония, хотя их радиусы равны радиусу канала. Это объясняется тем, что гидроксильная группа гидроксиламмония способна образовывать водородные связи с атомами кислорода, выстилающими внутренний диаметр канала, а метильная группа метиламмония с ними не взаимодействует.

Каналы могут блокироваться некоторыми соединениями, которые связываются с селективными фильтрами или с входом в канал, закупоривая его. Так как молекула-блокатор должна стерически соответствовать участку блокируемого канала, то для каналов определённого вида существуют специфические блокаторы. Например, молекулы тетродоксина блокируют натриевые каналы, а молекулы тетраэтиламмония - калиевые.

Пассивный транспорт веществ с помощью переносчиков

Для некоторых веществ существуют специфические переносчики белковой природы, которые понижают энергию активации, необходимую для переноса вещества через липидный бислой. Переносчики осуществляют так называемую облегченную диффузию. Общий поток веществ через мембрану при участии переносчиков состоит из двух компонент: потока, вызванного простой диффузией, и потока, вызванного облегченной диффузией. Поэтому в данном случае вещества транспортируются с большей скоростью, чем при простой диффузии. Переносчики, осуществляющие пассивный транспорт, переносят вещества из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией и не требуют затрат энергии.

Переносчики обеспечивают транспорт веществ, которые сами по себе проникают через мембрану крайне медленно из-за высокой гидрофильности. Существуют переносчики для некоторых аминокислот, углеводов, пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеозидов. Таким образом, например, происходит всасывание многих пищевых продуктов в кишечнике, процессы реабсорбции в почках.

Отличительные признаки транспорта веществ с помощью переносчиков:

. Переносчики обладают высокой химической специфичностью, то есть способны переносить только определённые субстраты (некоторые переносчики даже способны различать L- и D-изомеры одного и того же вещества).

. Скорость переноса возрастает пропорционально концентрации переносимого вещества, но лишь до некоторой определённой величины, то есть наблюдается эффект насыщения переносчика. Но в реальной клетке часто бывает так, что даже при полном насыщении переносчика при увеличении разности концентраций скорость переноса всё равно будет возрастать за счет простой диффузии.

. Переносчики способны конкурентно ингибироваться веществами, структура которых сходна со структурой субстрата.

Одним из наиболее изученных случаев пассивного транспорта веществ с помощью переносчиков является перенос глюкозы в эритроциты. Переносчик D-глюкозы способен транспортировать также вещества, структурно напоминающие субстрат, например, D-маннозу, D-ксилозу, D-арабинозу и D-галактозу, но не соответствующие L-сахара. Перечисленные D-изомеры углеводов вызывают конкурентное ингибирование переносчика D-глюкозы, который вынужден переносить эти вещества вместо своего собственного субстрата. Для того, чтобы специфический переносчик сахара перенёс другое вещество, последнее должно иметь в своей структуре шестиуглеродный пиранозный скелет.

Явление насыщения переносчика при высоких концентрациях транспортируемого вещества можно увидеть на примере реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Плазма крови выдавливается под действием гидростатического давления в почечный клубочек, а затем реабсорбируется обратно за исключением продуктов обмена и избыточных количеств воды и электролитов. Если концентрация глюкозы в плазме крови не превышает так называемый почечный порог, величина которого составляет 11 ммоль/л, то глюкоза реабсорбируется полностью. В противном случае наблюдается явление насыщения системы переноса глюкозы и тогда её остаток выделяется с мочой. Почечный порог реабсорбции существует и для некоторых других веществ, например, фосфата, сульфата, аминокислот. Явление насыщения переносчиков иногда может способствовать поддержанию постоянной концентрации данного вещества в организме. В случае глюкозы почечный порог вдвое выше её нормальной концентрации в плазме крови, поэтому почки не могут принимать участия в регуляции содержания глюкозы в крови. Для фосфата же нормальная концентрация в крови почти совпадает с величиной почечного порога, что приводит к выведению излишнего его количества с мочой и поддержанию его концентрации на постоянном уровне.

Индуцированный ионный транспорт

Транспорт ионов с помощью переносчиков называется индуцированным ионным транспортом, а сам переносчик - ионофором. Структура ионофора такова, что снаружи он покрыт неполярными группами, благодаря чему ему выгодно находиться в гидрофобной части мембраны. Внутри ионофора имеется полость, которая покрыта полярными группами, к которым и присоединяются ионы. Многие ионофоры выделены из микроорганизмов, другие имеют синтетическое происхождение. Известны две разновидности ионных переносчиков. Так называемые подвижные переносчики связываются с ионом, диффундируют с ним через мембрану, высвобождают его по другую сторону и возвращаются обратно. Другие переносчики остаются неподвижными относительно мембраны, они формируют мембранные каналы, которые обычно не пронизывают мембрану насквозь. Ионы, пересекая мембрану, вынуждены переходить по цепочке из одной молекулы-переносчика в другую, поэтому такой перенос называется эстафетным.

Активный транспорт

В организме часто наблюдается транспорт нейтральных частиц или ионов, в процессе которого электрохимический потенциал возрастает. Например, концентрация ионов калия в клетке намного выше, чем в межклеточной среде, а натрия, наоборот, - ниже. Высокий градиент концентрации калия поддерживается градиентом электрического потенциала, направленным в противоположную сторону, и подчиняется условию равновесия, определяемым уравнением Нернста. Направление градиента электрического потенциала таково, что ионам натрия также гораздо выгоднее находиться в клетке, чем во внеклеточной среде. Самопроизвольный вынос из клетки ионов натрия невозможен и осуществляется только за счет притока энергии. Известны системы активного транспорта дл ионов калия, натрия, кальция и водорода.

Поддержание градиента концентраций ионов натрия и калия обеспечивается работой натрий-калиевого насоса. Он представляет собой мембранные белки, которые работают как ферменты аденозинтрифосфатазы (АТФазы). Задачей этих ферментов является расщепление АТФ на АДФ и неорганический фосфат. Процесс распада сопровождается выделением энергии, которая расходуется на транспорт ионов в сторону увеличения электрохимического потенциала. Расщепление АТФ стимулируется ионами натрия и калия и зависит от наличия магния. Активный транспорт возможен только за счет сопряжения транспорта какого-либо вещества с реакцией гидролиза АТФ.

Механизм сопряжения окончательно не выяснен. Вероятнее всего, энергия АТФ расходуется на изменение конформации транспортного белка, что изменяет его сродство (константу связывания) к тем или иным ионам. Транспорт всегда осуществляется в ту сторону, где сродство ниже. В клетке константа связывания переносчика с Na+ значительно выше, чем с K+. Поэтому ионы натрия в клетке связываются с белком и транспортируются во внеклеточную среду. По другую сторону мембраны конформация белка меняется таким образом, что константа связывания с Na+уменьшается, а с K+ - увеличивается. Структура ионсвязывающего участка белка в этом случае такова, что к нему могут присоединяться уже не три, а два иона калия, которые и переносятся в клетку.

Согласно современным представлениям, процесс активного транспорта Na+ и K+ происходит в следующие семь этапов.

. В присутствии Mg2+ на внутренней стороне мембраны образуется комплекс фермента АТФазы с АТФ.

. Присоединение АТФ изменяет конформацию фермента таким образом, что к образовавшемуся комплексу присоединяются три иона натрия.

. Происходит фосфорилирование Na+,K+ - АТФазы и отщепление АДФ.

. Ионсвязывающий центр фермента перемещается относительно толщины мембраны, в результате чего ион натрия оказывается на внешней стороне клетки.

. Снаружи клетки вследствие уменьшения сродства фермента к ионам натрия и повышения сродства к калию происходит обмен этими ионами.

. После отщепления фосфата фермент с присоединенными ионами калия снова изменяет положение относительно мембраны.

. Ионы калия и неорганический фосфат высвобождаются в цитоплазму, и фермент возвращается в исходное состояние.

Таким образом, энергии, выделяющейся при гидролизе одной молекулы АТФ достаточно, чтобы вынести из клетки три иона натрия и внести два иона калия. Na+,K+ - насос способствует не только повышению градиентов концентраций ионов, но и возрастанию градиента электрического потенциала, то есть является электрогенным, так как сумма вносимых зарядов неравна сумме выносимых. Межклеточная среда приобретает "более положительный" заряд по сравнению с клеткой за счет выноса одного "лишнего" положительного иона.

В мембранах саркоплазматического ретикулума мышечных клеток и цитоплазматических мембранах кардиомиоцитов существует Ca2+ - насос, работа которого во многом сходна с механизмом переноса ионов Na+,K+ - насосом. За один цикл, в процессе которого расходуется одна молекула АТФ, переносится два иона кальция.

Активный транспорт протонов может осуществляться как с помощью подвижных переносчиков, так и через мембранные каналы. Протонные каналы представляют собой интегральные белки, образующие внутреннюю пору, где содержатся участки, к которым могут присоединяться протоны. Энергия АТФ расходуется на изменение конформации белковых молекул, вследствие чего сродство одних участков связывания к протонам понижается, а других - увеличивается, что заставляет протон перескочить на другой участок канала, сродство которого к протону на данный момент выше. Путем таких перескоков с одного участка связывания на другой ион водорода пересекает мембрану.

Перенос Н+ против градиентов их концентраций осуществляется не только за счет энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ, но и за счет энергии фотонов. Этот способ используется галофильными бактериями, которые на свету выкачивают протоны из клетки, а энергию создавшегося градиента концентраций используют для синтеза АТФ.

Вторично-активный транспорт

Транспорт, источником энергии которого служит не непосредственно АТФ или энергия окислительно-восстановительных реакций, а градиент концентраций других веществ, называется вторично-активным, или сопряженным транспортом. Существует три вида вторично-активного транспорта ионов (представлена на рис.3): унипорт, симпорт и антипорт.

. В случае унипорта за счет существования на мембране градиента электрического потенциала осуществляется однонаправленный транспорт заряженных частиц в сторону меньшего значения потенциала. Например, митохондрии в процессе своего функционирования активно выкачивают протоны из матрикса в цитоплазму, в результате чего их внутренняя область оказывается заряженной более отрицательно, чем внешняя. В нормальных условиях созданный градиент электрохимического потенциала используется для синтеза АТФ.

. В процессе антипорта осуществляется транспорт одинаково заряженных ионов двух типов в разные стороны.

. По механизму симпорта осуществляется транспорт противоположно заряженных ионов в одну сторону. При этом транспорт одного из ионов осуществляется по градиенту концентраций, а транспорт второго - по градиенту электрического потенциала, создаваемого транспортом первого иона.



Рис. 3. Схема вторично-активного транспорта веществ.

Одним из наиболее изученных случаев вторично-активного транспорта незаряженных молекул является всасывание глюкозы в стенках кишечника. Концентрация глюкозы в энтероцитах выше, чем в просвете кишечника, поэтому пассивное её всасывание невозможно. Клетки кишечника активно выкачивают натрий из энтероцитов в серозную область кишечника, в результате чего концентрация Na+ в клетке снижается по сравнению с его концентрацией снаружи. Благодаря этому становится возможным пассивный транспорт натрия из просвета кишечника в энтероцит. Однако простая диффузия ионов через бислой мало вероятна и натрий может пересечь мембрану только с помощью переносчика. При этом переносчик связывается не только с натрием, но и с молекулой глюкозы. Образовавшийся комплекс пассивно по градиенту концентраций ионов натрия и электрического потенциала переносится внутрь клетки. Таким образом, транспорт глюкозы осуществляется против градиента концентрации, но не за счет энергии АТФ, а за счет существования градиента концентрации другого вещества, в данном случае - ионов натрия. Подобные системы транспорта существуют и для многих других веществ, например, углеводов и аминокислот, что очень важно, так как для них отсутствуют специфические насосы.

. Механизм действия (фармакодинамика) лекарственных средств

Механизм действия лекарств связан с их воздействием на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека.

Фармакодинамика подавляющего большинства лекарственных средств является следствием их влияния на функцию биологически активных веществ (БАВ), участвующих либо в передаче нервного импульса, либо являющихся гормонами, витаминами, аминокислотами, метаболитами и пр.

Многие лекарственные вещества могут изменять активность рецепторов (компонентов цитоплазматической мембраны, внутриклеточных структур, в том Числе ферментов, структурных белков и пр.), существующих в организме для взаимодействия с БАВ. Для каждого эндогенного БАВ существуют специфические рецепторы. Лекарства же могут быть в разной степени похожими (по структуре, пространственному расположению частей молекулы) на эти эндогенные вещества. Их структурные аналоги или вещества очень похожего строения могут взаимодействовать с соответствующим рецептором, вызывать его возбуждение и имитировать эффект эндогенного вещества. Лекарственные средства, менее похожие по структуре на БАВ, тоже могут взаимодействовать с рецептором, слегка его возбуждать, но блокировать реакцию на эндогенное БАВ и его агонисты (неполный антагонист, антагонист с внутренней миметической активностью). Наконец, лекарственное вещество может взаимодействовать с рецептором и полностью блокировать его реакцию и на соответствующее БАВ, и на его агонисты.

Лекарства могут вступать в связь не с самим рецептором, находящимся, например, на поверхности клеточной мембраны, а с другими ее компонентами, окружающими рецептор. При этом могут произойти изменения в пространственном расположении компонентов мембраны так, что рецептор станет более или менее доступным для БАВ. В результате может возникнуть либо сенсибилизация (повышение чувствительности), либо десенситизация (снижение чувствительности) рецептора по отношению к БАВ. Поскольку в этом случае лекарство влияло не на рецепторы, а на другие участки мембраны, то этот эффект называют аллостерическим (от греч. alios - другой).

Взаимодействие лекарственных средств - аналогов БАВ - с рецепторами, расположенными на поверхности клеточных мембран или внутри клетки, приводит (как и при контакте с БАВ) к возникновению сигнала для начала активности клетки. Как уже сказано, для каждого БАВ существуют свои рецепторы, нередко разные (по 2-5 и более). Но реакции клеток на возникший сигнал обычно развиваются с помощью внутриклеточных посредников (мес-сенджеров) и могут оказаться одинаковыми независимо от качества БАВ или похожего на него вещества.

Рецептор, локализованный на поверхности клеточной мембраны, может быть компонентом (доменом) системы, в которую помимо самого рецептора входит каталитическая (ферментная, энзиматическая) субъединица (домен), находящаяся внутри клетки. Оба компонента (домены) связаны друг с другом короткой цепью из гидрофобных остатков аминокислот внутри самой клеточной мембраны.

Такими рецепторами являются, например, рецепторы для полипептидных гормонов, регулирующих рост, дифференцировку, развитие и иногда быстрые метаболические реакции. Эти рецепторы представляют собой протеинкиназы, катализирующие фосфорилирование протеинов-мишеней. Мишенями могут быть энзимы (в том числе другие киназы), регуляторные или структурные протеины. Фосфорилирование изменяет активность этих протеинов. В них чаще фосфорилируются остатки тирозина с помощью тирозинкиназ, например, в рецепторах для инсулина, эпидермального ростового фактора, некоторых лимфокинов. Фосфорилироваться могут остатки серина или треонина в протеинах, например при взаимодействии рецептора с трансформирующим ростовым Р-фактором.

Рецепторы могут быть связаны не с протеинкиназами, а с внутриклеточной гуанилатциклазой, образующей вторичный мессенджер - гуанозинмонофосфат (ГМФ), например, рецептор, взаимодействующий с предсердным натриуретическим пептидом.

Рецепторы для различных нейромедиаторов могут быть у медиаторозависимых (лигандозависимых) ионных каналов в плазматических мембранах клеток, по которым происходит передвижение ионов как внутрь, так и из клетки. Например, рецепторы для ацетилхолина (Н), гамма-аминомасляной кислоты: ГАМК-А, рецепторы для глутамата, аспартата, глицина, серотонина. Эти каналы являются частью сложной структуры, состоящей из нескольких компонентов, способных реагировать на различные агонисты и антагонисты названных БАВ.

Ионы кальция - внутриклеточные посредники 3-го порядка в активности многих БАВ и их аналогов, стимулирующих образование цАМФ или гидролиз ФИФ2 и либо увеличивающих поступление его в клетку, либо освобождающих его из внутриклеточных депо (эндо - или саркоплазматического ретикулума, митохондрий). Повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует процессы освобождения нейромедиаторов, сокращения миокарда, скелетных и гладких мышц, секрецию эндо - и экзокринных желез, агрегацию тромбоцитов; Са++ повышает активность многих ферментов, участвующих в белковом, жировом и углеводном обмене, способствующих освобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов и пр. Посредником в активности Са++ является кальмодулин - белок, состоящий из 148 остатков аминокислот. Комплекс кальмодулина с Са++ стимулирует функцию многих ферментов: фосфодиэстераз циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), протеинканаз, зависящих от этих нуклеотидов, Са++-, М-Фазы цитоплазматической мембраны, фосфорилазы, киназы гликогенсинтетазы, фосфолипазы А2, сукциндегидрогеназы, N-метилтрансферазы и многих других. Под влиянием этого комплекса (кальмодулина с Са +) могут одновременно увеличиваться процессы образования цАМФ и распада цГМФ. Кальмодулин участвует в регуляции деления клеток (стимулируя синтез ДНК, вступление клетки в фазу митоза), в сократительной функции миокарда, склелетных мышц, миометрия.

Кроме кальциевых каналов, открывающихся под влиянием различных медиаторов и гормонов (стимулирующих образование цАМФ), существует по крайней мере три типа "медленных" кальциевых каналов, открывающихся под влиянием деполяризации клеточной мембраны (потенциал - или вольтажзависимые каналы). В настоящее время существует большая группа лекарственных веществ (блокаторы кальциевых каналов), блокирующих эти потенциалзависимые каналы, препятствующих поступлению Са++ внутрь клетки и этим ограничивающих его чрезмерную активнодть. Некоторые лекарства могут тормозить кальмодулин.

В фармакодинамике ряда лекарственных средств имеет значение их способность взаимодействовать (вместо БАВ) с ферментами (холинэстеразами, моно-аминоксидазами, редуктазой фолиевой кислоты, кининазами, ангиотензин-конвертирующим ферментом, плазмином, калликреином, синтетазой оксида азота и др.), тормозить их активность и этим изменять зависимые от них биохимические процессы.

Заключение

Активным средством в руках врача, с помощью которого он может влиять на течение того или иного заболевания, является лекарственный препарат.

Лекарственное средство в руках знающего врача приносит огромную пользу людям. Незнание лекарственных средств, неумение пользоваться ими, низкие морально-этические требования к себе могут привести к непоправимым последствиям для больного человека.

Нередко перед врачом стоит сложная задача - выбрать из большого арсенала лекарственных средств не только самое эффективное, но и наименее токсичное, а также уменьшить риск появления побочного действия. Это в значительной мере обусловлено тем, что при различных условиях одно и то же вещество может оказаться лекарством или ядом. Так, стрихнин, морфин, фосфакол и другие ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества в сравнительно небольших, так называемых терапевтических дозах оказывают лечебный эффект. С увеличением доз этих ЛС выше допустимых они могут проявлять токсическое действие, нередко приводящее к тяжелым последствиям. Иногда обычные дозы ЛС вместо желаемого действия могут оказать отрицательное влияние на организм, что связывают с индивидуальной чувствительностью больных к этому ЛС. Отсюда вытекает необходимость знания особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств в повседневной деятельности провизора.

Список использованных источников

1. http://internet-apteka.su/dt8/doc/mehanizm-deystviya-farmakodinamika-sredstv

. Журнал Биофайл.ру.

. Биологические мембраны, под ред. Д.С. Парсонса, пер. с англ., М., 1978

. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран, М., 1986, библиогр.

. Конев С.В. и Мажуль В.М. Межклеточные контакты. Минск, 1977

. Кульберг А.Я. Рецепторы клеточных мембран, М., 1987, библиогр.

. Маленков А.Г. и Чуич Г.А. Межклеточные контакты и реакции ткани, М., 1979

. Сим Э. Биохимия мембран, пер. с англ., М., 1985, библиогр.

. Финеан Дж., Колмэн Р. и Митчелл Р. Мембраны и их функции в клетке, пер. с англ., М., 1977, библиогр.