

## RECEPTORI

### Receptori

John Langley (1878) - "receptivna supstanca"  
Paul Ehrlich (1854-1915)



Makromolekule koje interaguju sa lekovima ili hormonima i iniciraju ćelijski odgovor.

### Farmakodinamski značaj receptora

- Tri aspekta funkcije lek-receptor:
  1. Receptori su regulatorni proteini i komponenta mehanizma prenosa signala;
  2. Receptori određuju kvantitativni odnos koncentracija leka-biološki odgovor;
  3. Receptori određuju terapijski i toksični efekat leka.

### Struktura i funkcija receptora

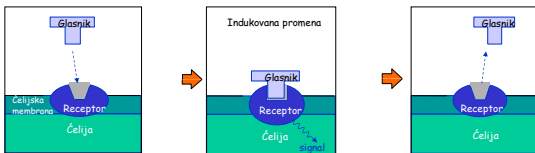
#### Neproteinska ciljna mesta

- RECEPTORI
- DNK: uglavnom citotoksični lekovi, u terapiji kancera
  - Osmotski aktivna jedinjenja
    - Plasma ekspanderi (dekstran)
    - Osmotski aktivni diuretici (manitol)
  - Laksativi (natrijum sulfat; obsolentni)

#### Proteinska ciljna mesta

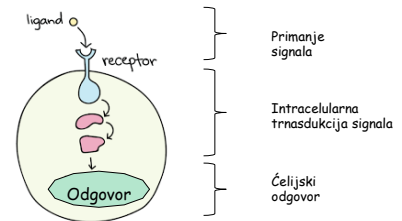
### Funkcija receptora

- Receptori sadrže mesto vezivanja koju prepoznaje hemijski glasnik/ligand
- Receptori primaju signal od hemijskog glasnika (neurotransmiteri, hormoni)
- Vezivanje glasnika indukuje promenu receptorskog proteina
- Promena oblika receptora dovodi do daljih efekata - prenosa (transdukcija) signala.
- Čelijski odgovor



### Osobine receptora

- **Vezuje ligande (lekove);**
- **Prenosi signal (npr. razlika od albumina).**



### Hemijski glasnik/ligand:

- Hemijski glasnici aktiviraju receptore bez pokretanja daljih reakcija.

**Neurotransmiteri:** hemijska jedinjenja koja se oslobađaju na kraju nervnog završetka, prolaze kroz sinapsu i vezuju se za receptor ciljane ćelije (npr. mišićne ćelije ili drugi neuron). Uglavnom kratko deluju i odgovorni su za komunikaciju individualnih ćelija;

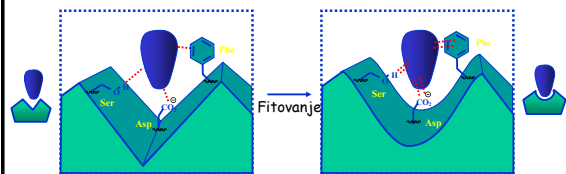
**Hormoni:** hemijska jedinjenja koja oslobađaju ćelije ili žlezde i koja putuju krvotokom do udaljenih ciljnih ćelija.

- Hemijski glasnik ne ulazi u ćeliju (odvaja se od receptora nepromenjen) i nije trajno vezan.

Vezivanje hemijskog glasnika mora biti:

- dovoljno jako i dugo da bi glasnik „proizveo“ signal
- dovoljno slabo da bi kompleks sa receptorom disosovao

- Vezivanje glasnika indukovano „fitovanje“.



Mesto vezivanja menja oblik kako bi se postiglo optimalno intermolekulska vezivanje.

### Prenos signala (transdukcija)

Veživanjem glasnika nastaje signal koji se može transformisati u funkcionalni odgovor (biološki ili fiziološki).

#### Pet osnovnih mehanizama

1. Lipidni, rastvorljivi ligandi prolaze kroz membranu i reaguju sa intracelularnim receptorima;
2. Ligandi se vežu za transmembranski jonski kanal
3. Ligandi se vežu za ekstracelularni domen transmembranskog receptora i aktiviraju tirozin kinazu
4. Ligandi se vežu za transmembranski receptor koji je povezan sa enzimom ili jonskim kanalom preko G-proteina
5. Ligandi se vežu za ekstracelularni domen transmembranskog receptora i aktiviraju enzime u citoplazme

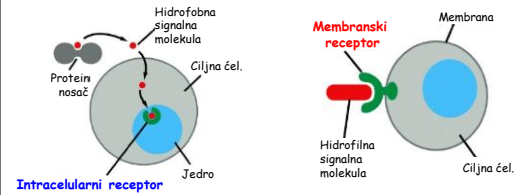
### Receptori-lokalizacija

#### Intracelularni (citozolni, jedarni)

- Lipofilni ligandi ulaze u ćeliju;
- Vežuju se za specifične regione DNK i izazivaju ekspresiju gena;
- Spor odgovor**; npr. tiroksin, testosteron.

#### Ćelijska membrana (membranski)

- receptor je na površini ćel;
- receptori za hidrofилne ligande koji ne prolaze kroz membranu;
- za razliku od intracel. receptora, ne menjaju ekspresiju gena direktno već indirektno;
- brz odgovor**; npr. insulin, adrenalin.



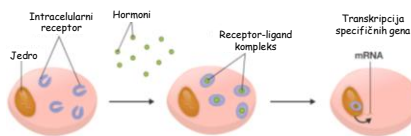
#### Intracelularni receptori

##### Hidrofobna jedinjenja

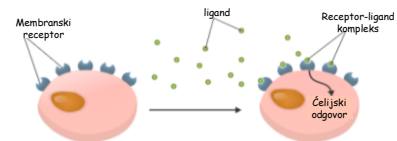
- Ne mogu se deponovati u ćeliji
- Sintetišu se po potrebi
- Transportuju se u krv pomoću nosača (npr. albumin)
- Difunduju kroz plazma membranu
- Vežuju se za intracelularne receptore

##### Spor odgovor ciljne ćelije

- (promena u transkripciji gena)
- steroidi i tiroidni hormoni



#### Membranski receptori

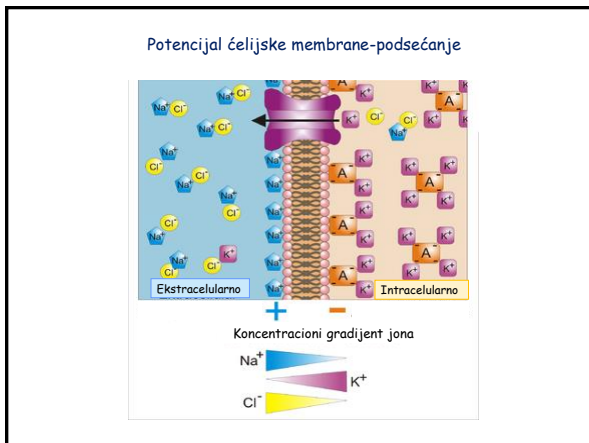
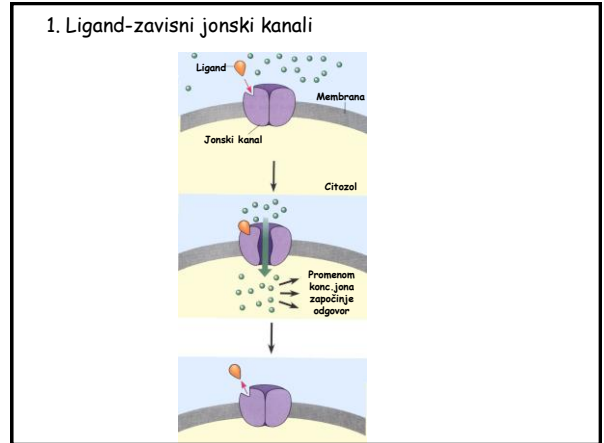
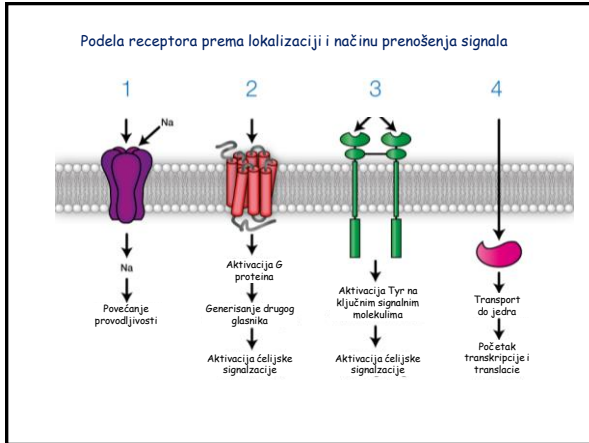


Razlikuju se prema načinu prenošenja signala

Receptori vezani za jonski kanal (promena provodljivosti)

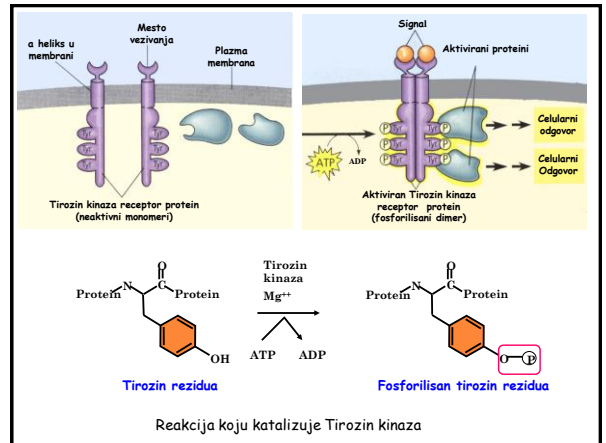
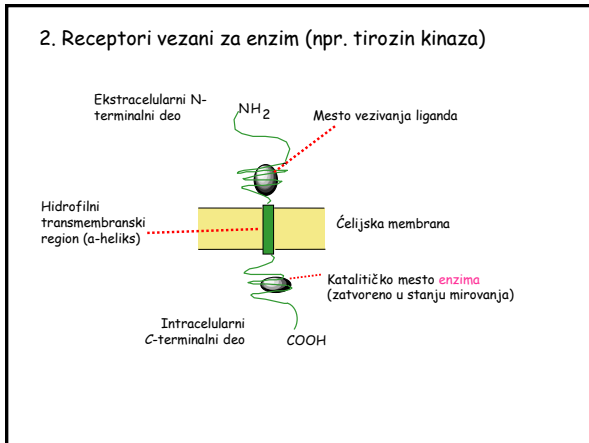
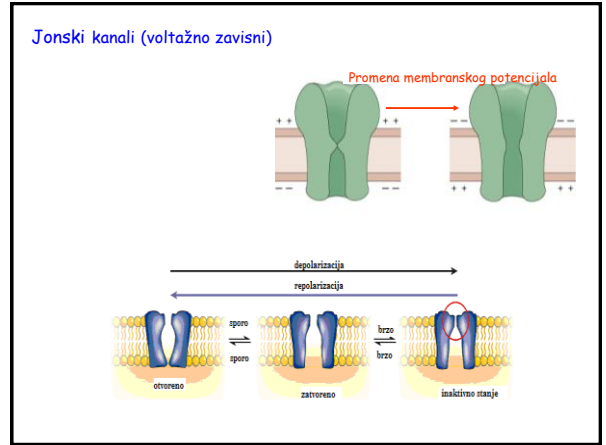
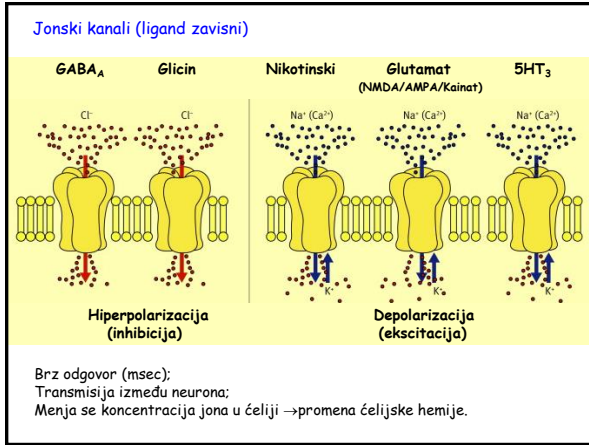
Receptori vezani za enzim (promena enzimске aktivnosti)

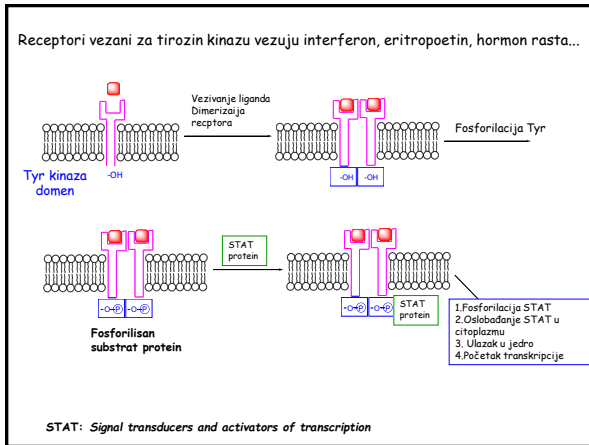
Receptori vezani za G-protein (drugi glasnik)



### Jonski kanali:

- ✓ Ligand-zavisni, voltažni
- ✓ Jonski kanal se otvara ili zatvara; promena koncentracije jona
- ✓ Jonski kanali mogu biti specifični za određene jone (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>)
- ✓ Dolazi do hiperpolarizacije ili depolarizacije nervne membrane; aktiviranja ili deaktiviranja reakcija katalizovanih enzima unutar ćelije;
- ✓ Katjonski jonski kanali za K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> (npr. nikotinski) = **ekscitatorni**
- ✓ Anjonski jonski kanali za Cl<sup>-</sup> (npr. GABA<sub>A</sub>) = **inhibitorni**





### 3. Receptori vezani za G protein (GPCR)

GPCR = G-protein coupled receptor

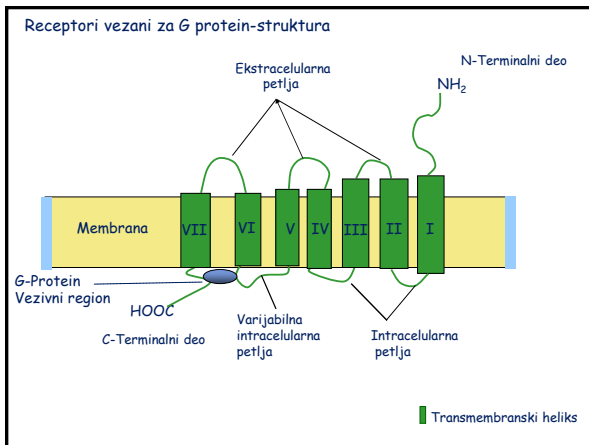
Najveća familija receptora, sedam transmembranskih proteina, receptori za "spore" neurotransmitere.

Aktivnost receptora je regulisana vezivanjem i hidrolizom GTP.

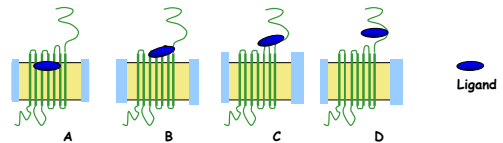
GPCR-odgovorni za svaki aspekt humane biologije: vid, ukus, funkcije simpatikusa i parasimpatikusa, metabolizam, imuni i reproduktivni sistem.....

45 % svih lekova deluju preko GPCR.

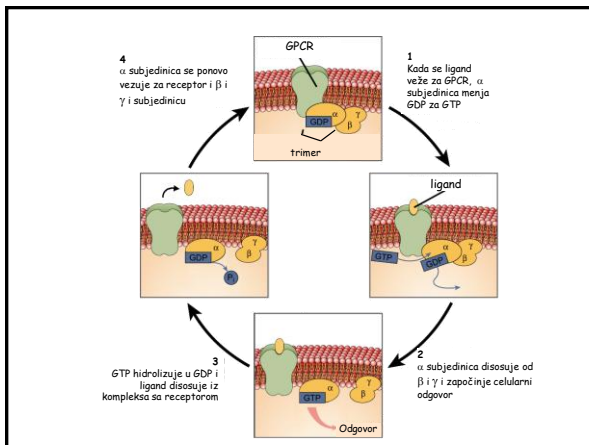
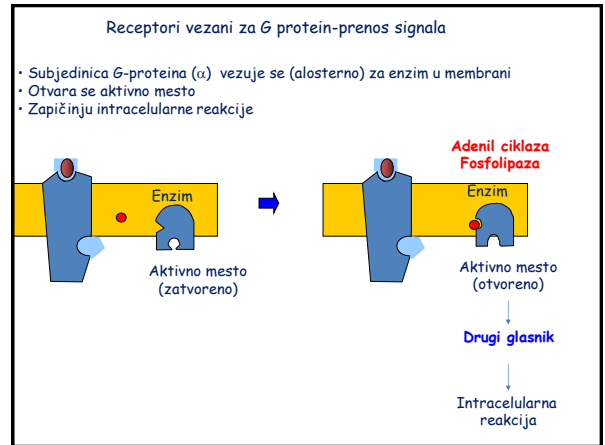
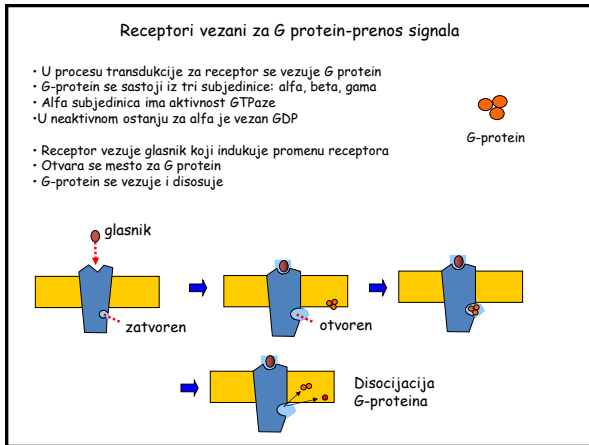
Robert Lefkowitz i Brian Kolbika-2012. g Nobelova nagrada za hemiju za revolucionarno otkriće funkcije GPCR.



### Receptori vezani za G protein-mesto vezivanja

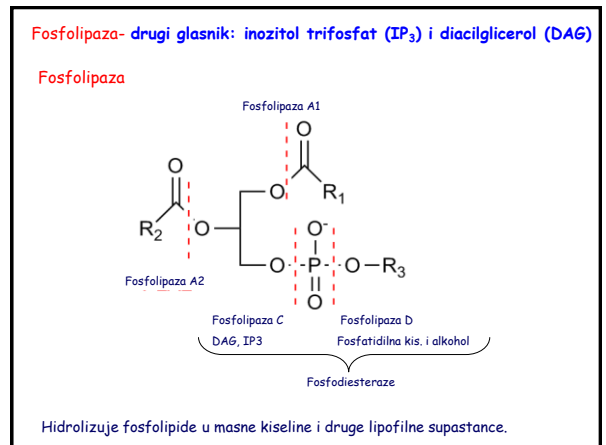
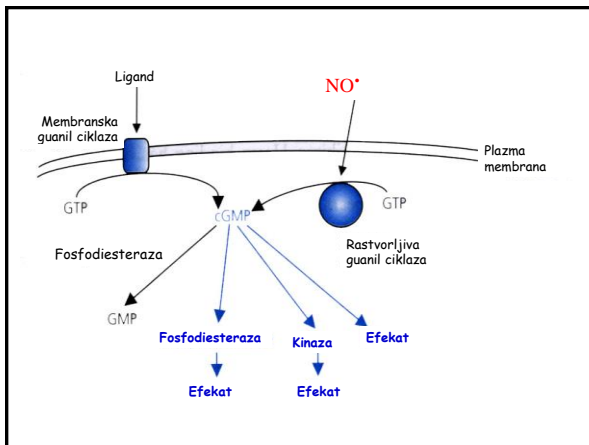
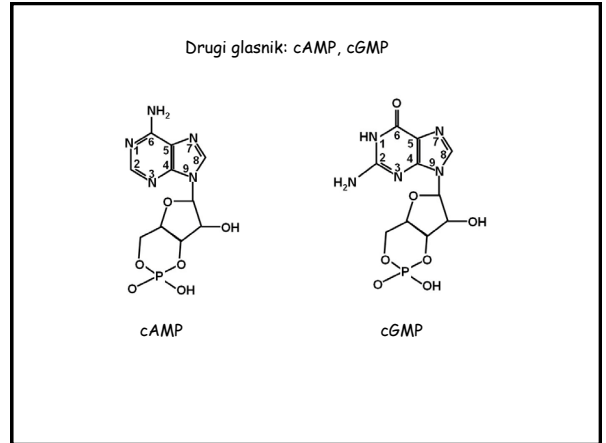
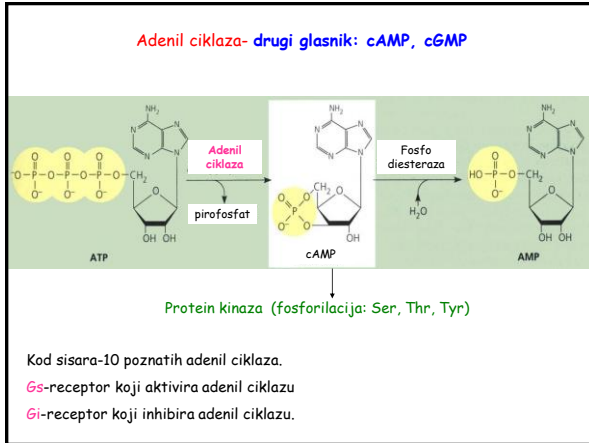


- Monoamini: „džep“ u transmembranskom (TM) heliksu
- Peptidni hormoni: na vhu TM heliksa (ekstracelularna petlja)
- Hormoni: ekstracelularna petlja + N-terminalni kraj
- Glutamat: N-terminalni kraj

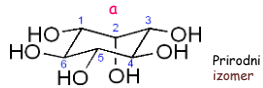
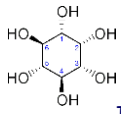


Primer GPCR:

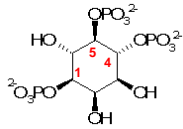
GABA<sub>B</sub>, adrenergički ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), opioidni ( $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ ), receptori za somatostatin, vazopresin, oksitocin i drugi receptori....



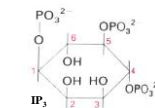
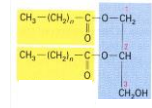


Drugi glasnik: inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>)

Inozitol (u hrani, može se sintetisati u organizmu)



**Inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>)**  
(oslobadja Ca iz endoplaz. retikuluma)

Drugi glasnik: IP<sub>3</sub> i diacilglicerol (DAG)Inozitol- 1,4,5-fosfat (IP<sub>3</sub>)

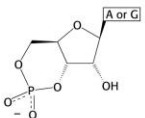
1,2-diacilglicerol (DAG)

Ca<sup>2+</sup> - mala koncentracija u ćeliji, deponovan

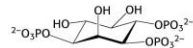
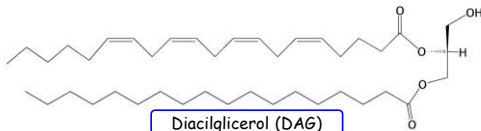
## Drugi glasnik: zaključak

Adenil ciklaza

Fosfolipaza C



cAMP, cGMP

Inozitol-1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>)

Diacilglicerol (DAG)

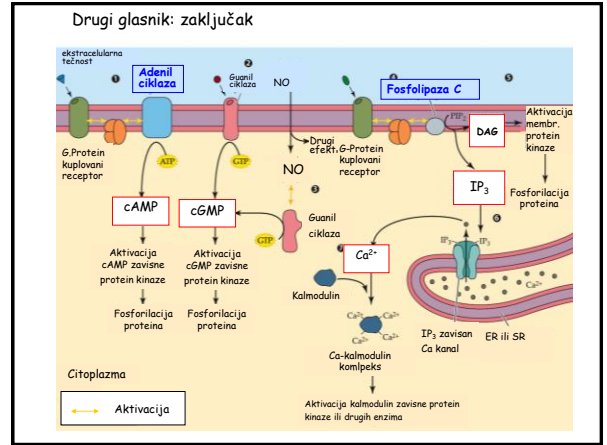
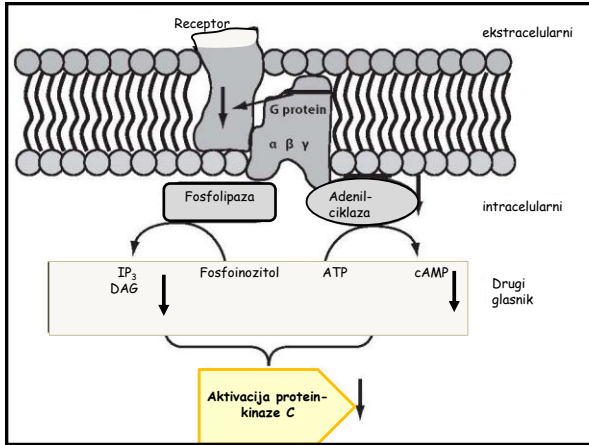
## Drugi glasnik: zaključak

## Adenilat ciklaza kaskada:

- G protein aktivira adenil-ciklazu koja katalizuje sintezu cAMP
- cAMP aktivira protein kinazu (PK)
- PK fosforiliše proteine

## Fosfoinozitol kaskada:

- G protein aktivira fosfolipazu C (PLC)
- PLC hidrolizuje PIP<sub>2</sub> u IP<sub>3</sub> i DAG
- IP<sub>3</sub> otvara kalcijumske kanale u ER
- DAG aktivira PK koja fosforiliše proteine



**G-protein familije**

*G<sub>s</sub>*-stimulišu adenil-ciklazu (npr. β-adrenergički receptori, ↑ provodljivost Ca u srčanim ćelijama);

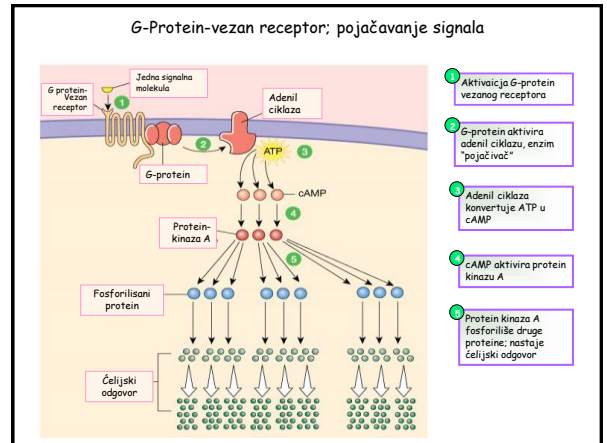
*G<sub>i</sub>*-inhibira adenil-ciklazu;

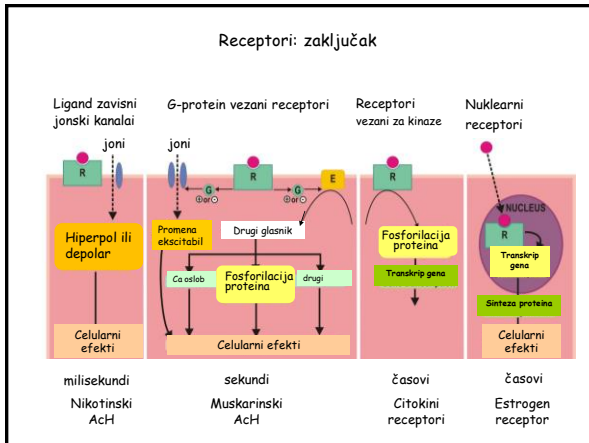
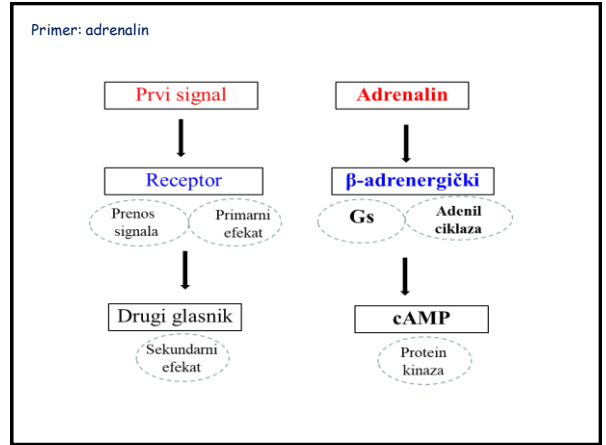
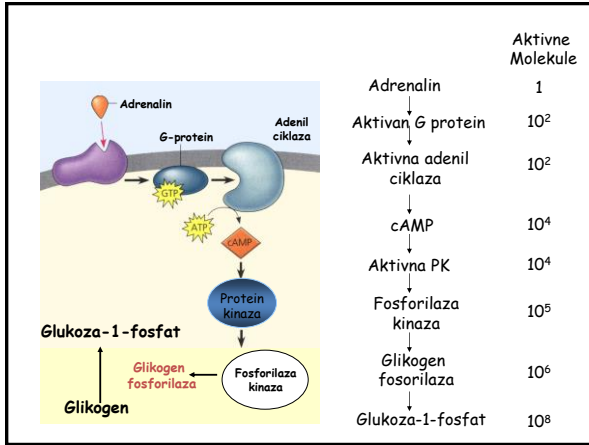
*G<sub>q</sub>*-aktivira fosfolipazu;

*G<sub>t</sub>*-transducin: vezuje se za fotoreceptore u retini;

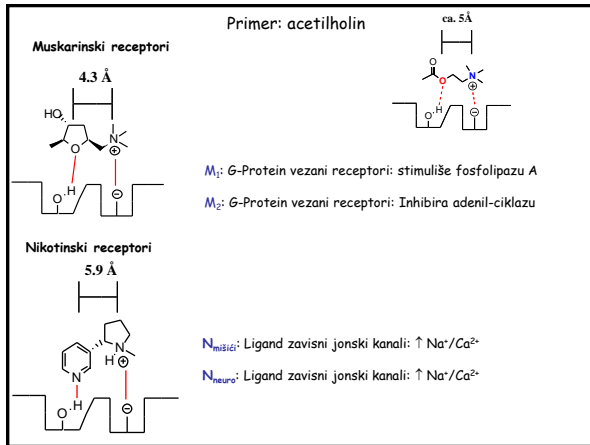
*G<sub>o</sub>*-regulišu provodljivost Ca kanala;

*G<sub>k</sub>*-deluje na K kanale.





- Podtipovi receptora**
- Većina klasa receptora ima više podtipova;
  - Svaki podtip receptora može da veže različite agoniste (antagoniste);
  - Tipovi i podtipovi receptora nisu podjednako distribuirani u tkivima;
  - Selektivnost prema određenom tipu/podtipu receptora znači selektivnost prema tkivu.
- Srčani mišić:  $\beta_1$  adrenergički receptori  
 Lipidne ćelije:  $\beta_3$  adrenergički receptori  
 Mišići bronhija:  $\alpha_1$  &  $\beta_2$  adrenergički receptori  
 GIT:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  &  $\beta_2$  adrenergički receptori



### Interakcija lek-receptor: hemijski aspekt

- Receptori na površini sadrže **mesta vezivanja (aminokiseline)** koje prepoznaje ligand/hemijski glasnik;
- Vezivanje uključuje građenje **intermolekulskih veza**;
- Hemijski glasnik ne ulazi u ćeliju (odvaja se od receptora nepromenjen) i nije trajno vezan.

Osnovni postulati interakcije lek-receptor:

**Prepoznatljivost**- potein receptora mora postojati u konformacionom obliku koji omogućava prepoznavanje i interakciju;

**Vezivanje za receptor je reverzibilno** (nekovalentne veze: H-veze, van der Waal's, elektrostatičke...);

**Zasićenost** (saturabilnost)- određen, konačan broj receptora;

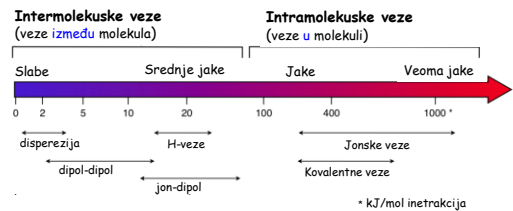
**Stereoselektivnost** - receptori prepoznaju jedan od optičkih izomera (+ ili -, d ili l, S ili R).

**Specifičnost prema agonisti**;

**Specifičnost tkiva**: interakcija treba da se ostvari u tkivima za koje je poznato da su osetljiva na endogeni ligand (pri fiziološki relevantnim koncentracijama).

Vezivanje leka za receptor ostvaruje se građenjem hemijskih veza.

- **Jonske veze**
- **Dipol-dipol**
- **Jon-dipol**
- **Vodonične veze**
- **Van der Waalove sile privlačenja (VdW)**



Jonske interakcije: najjači tip nekovalentnih veza (5-10 kcal/mol), rezultat privlačenja jona sa suprotnim naelektrisanjem;

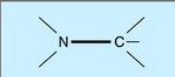

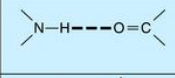
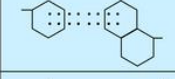
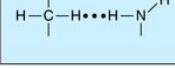
Jon-Dipol: rezultati privlačenja jona i parcijalnog naelektrisanja dipola; relativno jake veze (1-7 kcal/mol);

Dipol-Dipol: delimično pozitivni atom jednog dipola privlači delimično negativan atom drugog dipola (1-7 kcal/mol);

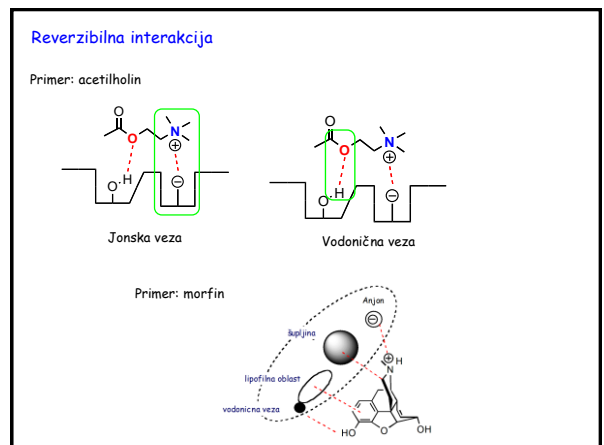
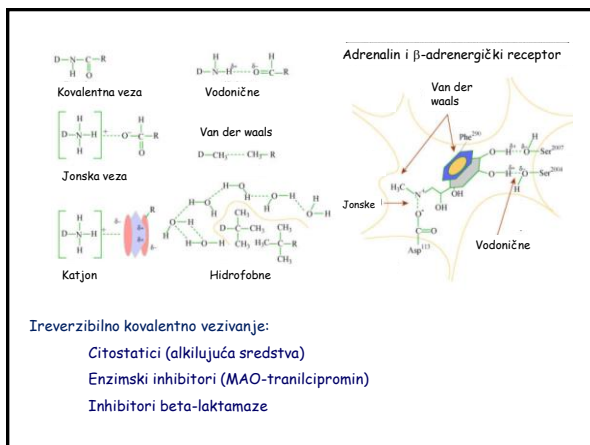
Vodonično vezivanje: Dipol-dipol interakcija u kojoj učestvuje vodonik vezan za heteroatom (1-7 kcal/mol);

Van der Vaalove veze: javljaju se kod nepolarnih grupa, slabe (0,5-1 kcal/mol), jačina opada sa rastojanjem;

Kovalentne veze: najjače vezivanje, **od 40 do 140 kcal/mol!**

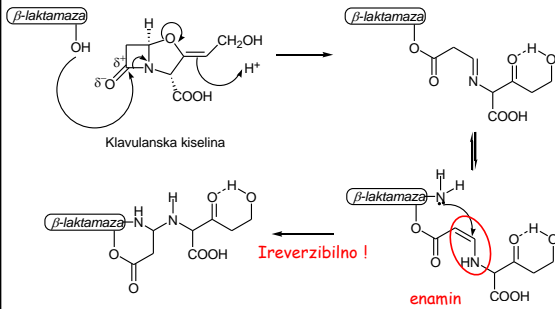
	Kovalentna
	Jonska
	Vodonična
	Hidrofobna
	Van der Waals

Jačina veze



### Ireverzibilna interakcija

Primer: suicidalni supstrati (inhibitori enzima i supstrati) !!!

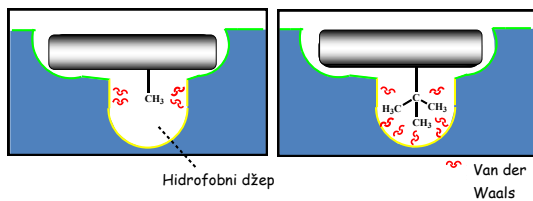


Faktori koji utiču na vezivanje:

- Molekulska struktura
  - Izomerija
  - Funkcionalne grupe
  - Rigidnost

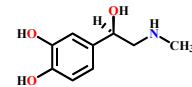
### Interakcija lek-receptor: promene u strukturi

Varijacija alkil supstituenata

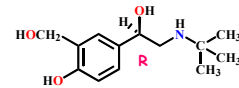


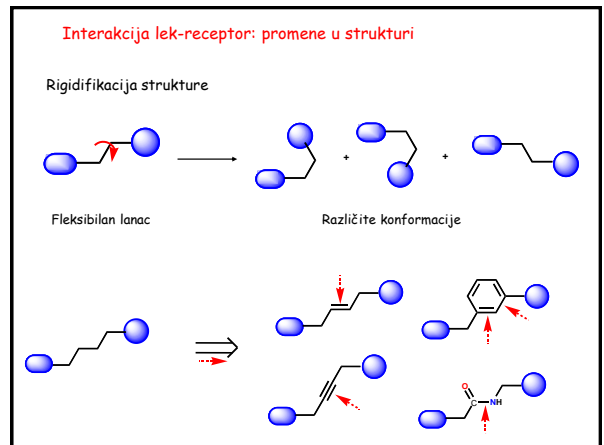
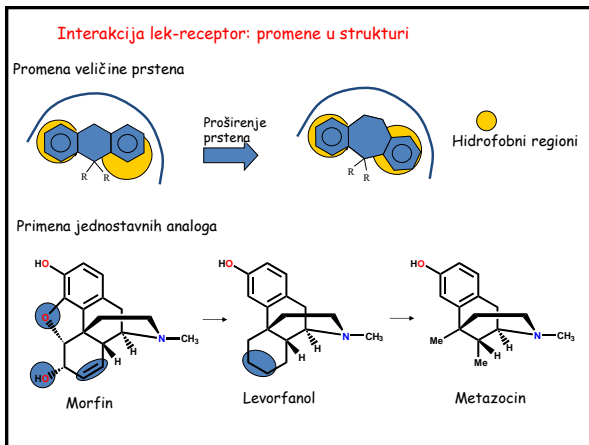
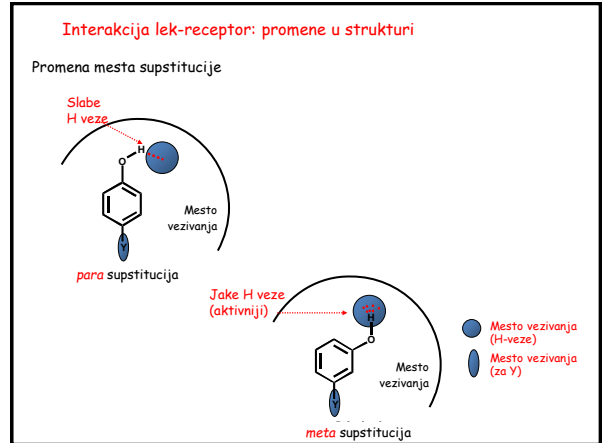
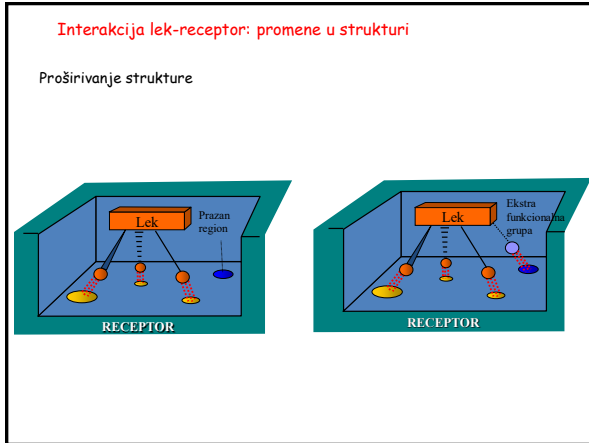
Primer:

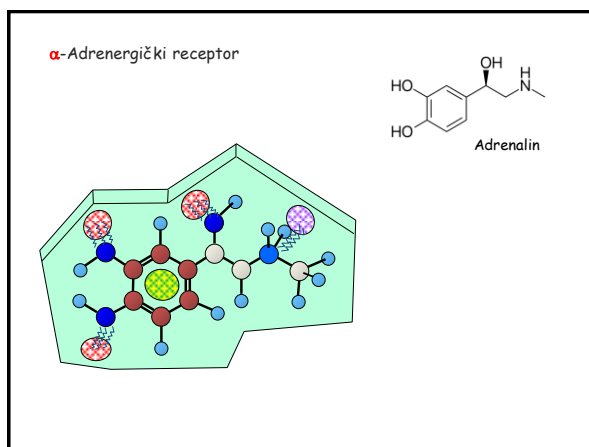
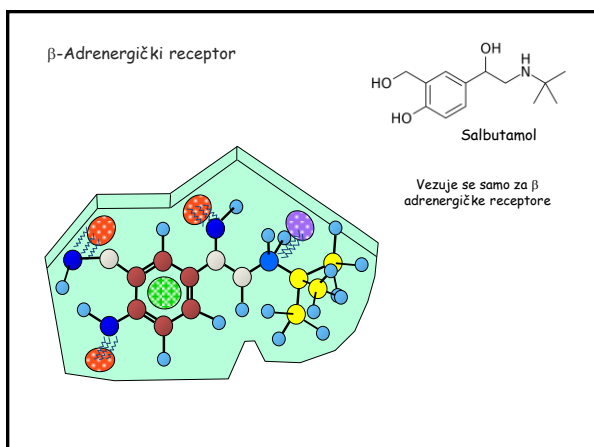
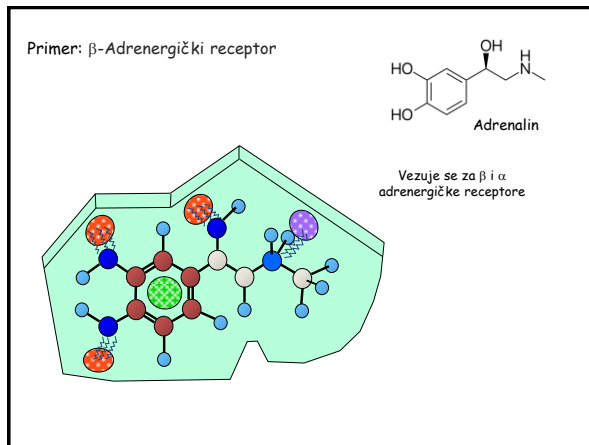
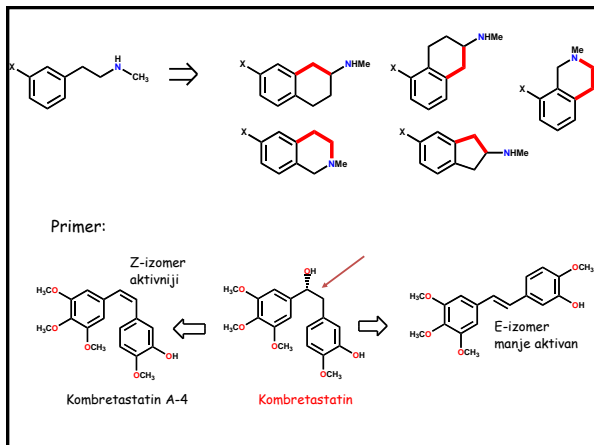
Adrenalin  
( $\alpha, \beta$ )



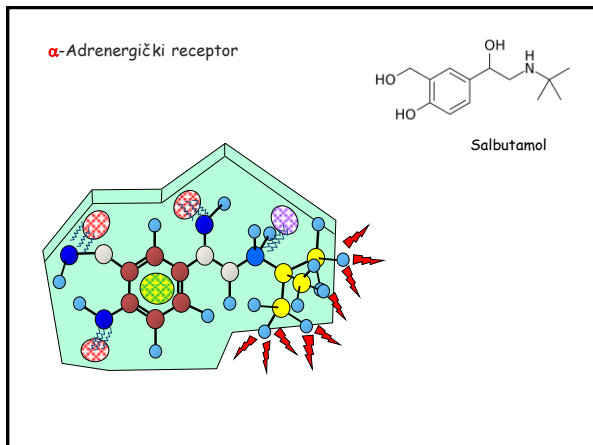
Salbutamol  
(samo  $\beta_2$ )











## Teorije o interakciji lek-receptor

### teorija o okupiranosti receptora

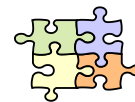
interakcija lek receptor se odvija prema zakonu o delovanju masa (parcijalni agonista ?)

### teorija brzine

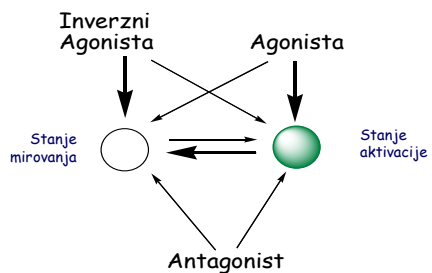
aktiviranje receptora je proporcionalno broju sudara između molekula leka i receptora; farmakološko delovanje je funkcija asocijacije i disocijacije kompleksa.

### teorija o indukovanom slaganju (hipoteza ključ-brava)

aktivni centar može da postoji u dve različite konformacije, tj. vezivanje leka indukuje konformacijsku promenu receptora.



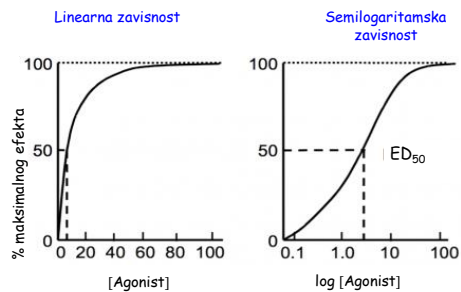
## Hipoteza dva stanja

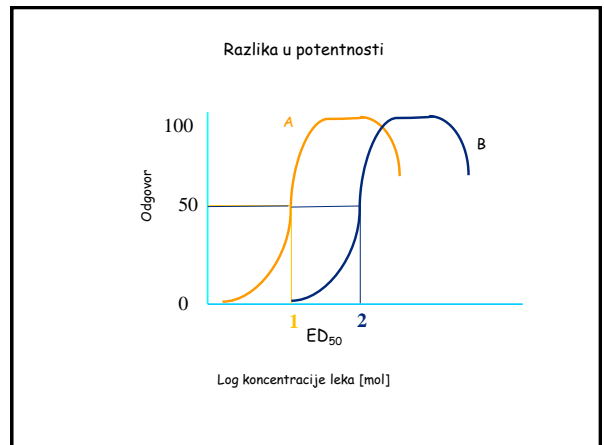
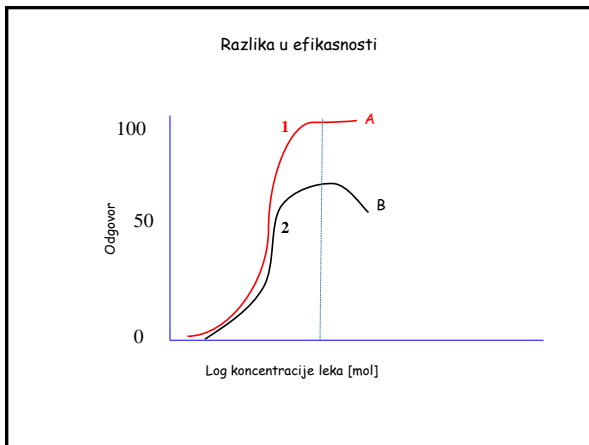
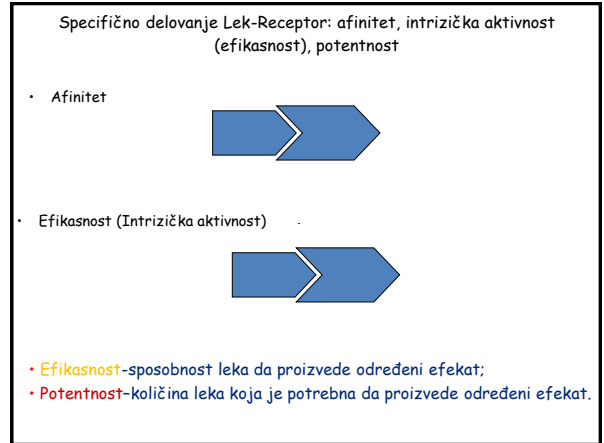
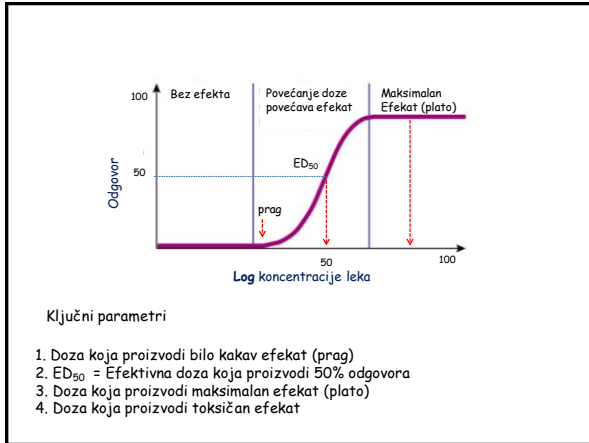


## Grafik doza-odgovor

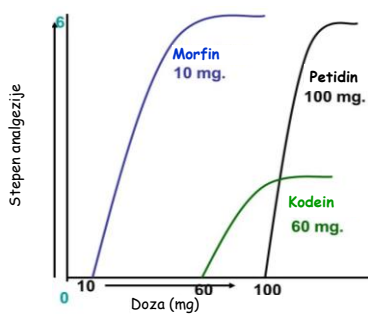
Doza = količina leka uneta u organizam

Odgovor = efekat u organizmu koji lek proizvodi

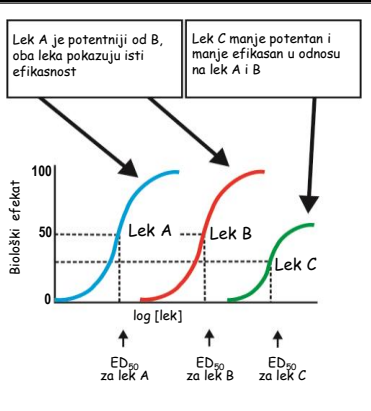
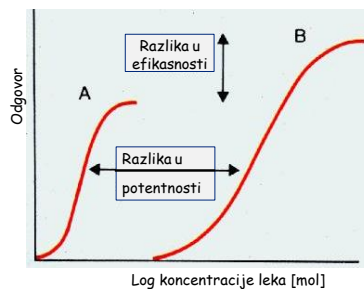




Primer:



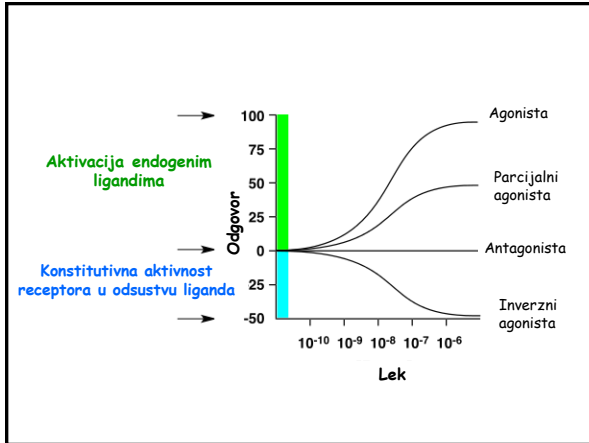
## Potentnost vs Efikasnost



Razlika u potentnosti i efikasnosti

## Klasifikacija lekova na osnovu lek-receptor interakcije

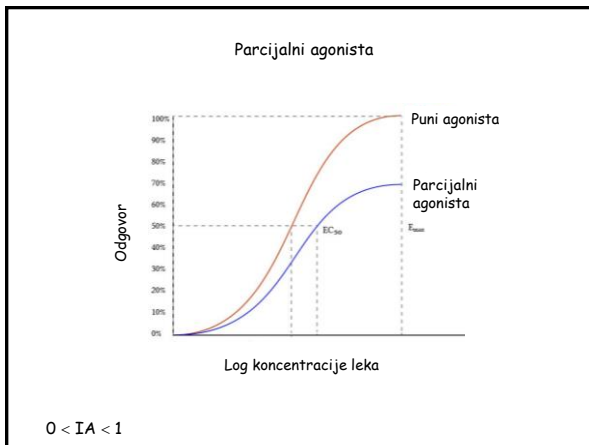
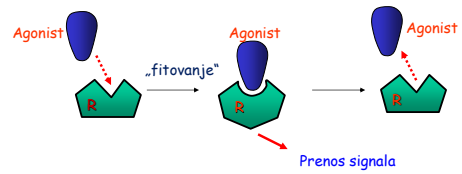
- Intrinzička aktivnost (IA)
  - Puni agonista - IA = 1 (\*jednaka endogenim ligandima)
  - Antagonista - IA = 0
  - Parcijalni agonista - IA = 0~1
- Agonista: lek koji se vezuje za receptor i inicira ćelijski odgovor; i afinitet i efikasnost.
- Parcijalni agonista: Lek koji, bez obzira na dozu ne može da proizvede 100 % odgovor.
- Antagonist: lek koji se vezuje za receptor ali ne inicira ćelijski odgovor; afinitet ali ne i efikasnost.
- Inverzni agonist: Lek koji se vezuje za receptor ali proizvodi efekte suprotne od agoniste; stabilizuje receptor u neaktivnom stanju.



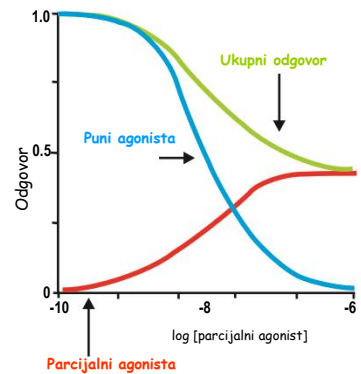
### Agonista

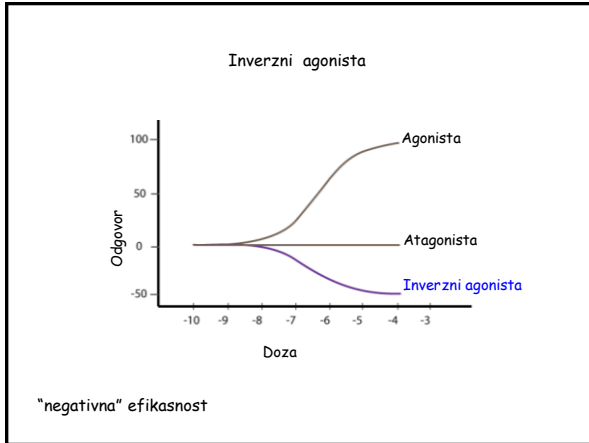
Lek se vezuje za receptor i aktivira ga; pokazuje i afinitet i efikasnost.

- Agonisti se vežu reverzibilno za receptor;
- Nastaju slične intermolekulske veze kao i kod prirodnog glasnika;
- Vezivanje za receptor indukuje promenu oblika (slično kao prirodni glasnik);
- Receptor je aktiviran.
- Agonisti su često slične hemijske strukture kao i prirodni glasnik.



### Efekat parcijalnog agoniste

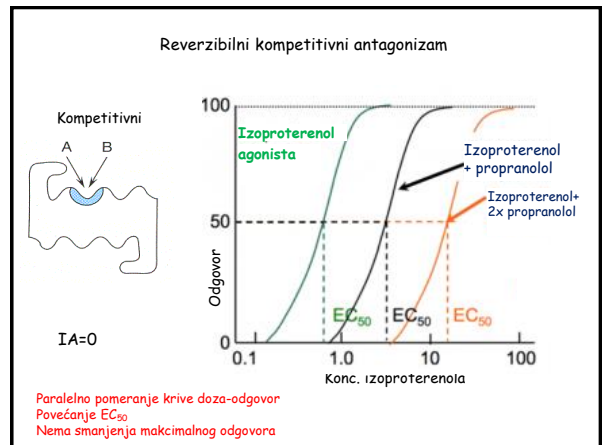
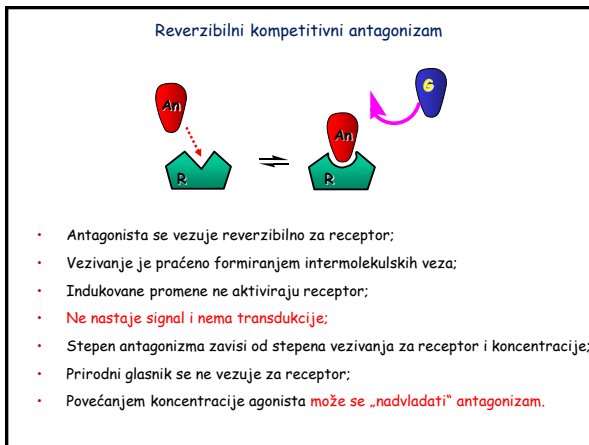


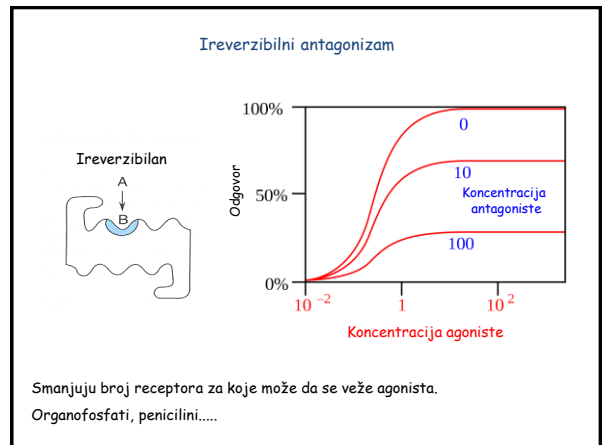
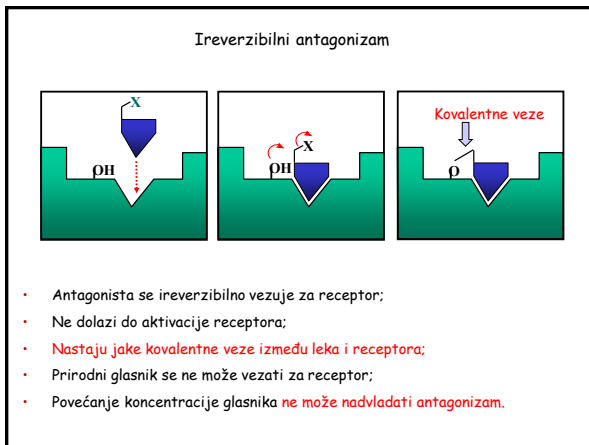
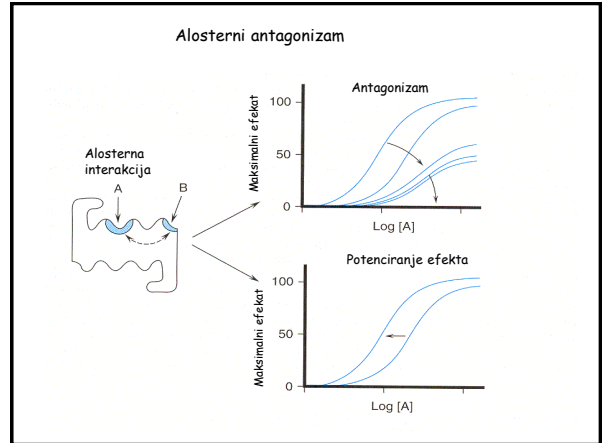
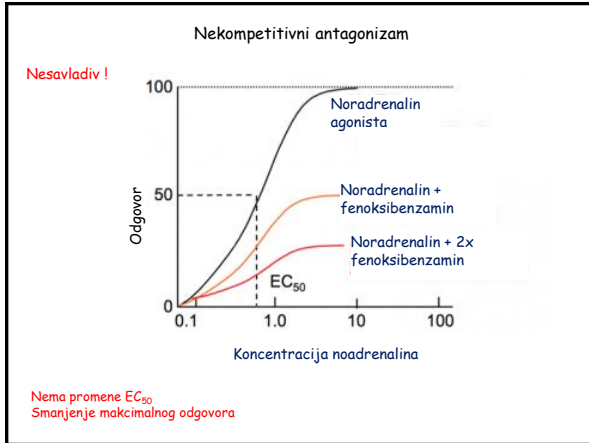


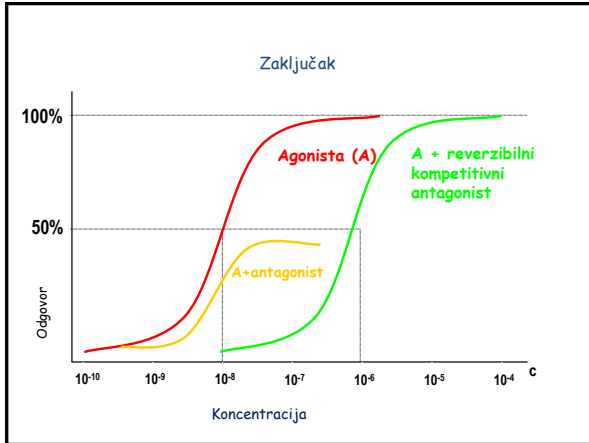
### Antagonista

Lek se vezuje za receptor ali ga ne aktivira; pokazuje afinitet ali ne efikasnost.

- **Kompetitivni:** antagonista se vezuje **reverzibilno/ireverzibilno** za isto mesto kao i agonista;
- **Nekompetitivni:** antagonisti se ne vezuju za isto mesto kao i agonista (blokatori Ca kanala);
- **Alosterni:** Antagonista i agonista se vezuju za različito mesto na istom receptoru;
- **Fiziološki:** Dva leka imaju suprotan efekat zbog različitih mehanizama (histamin i omeprazol);
- **Farmakokinetski:** (varfarin i fenobarbiton);
- **Hemijski** (u rastvoru).







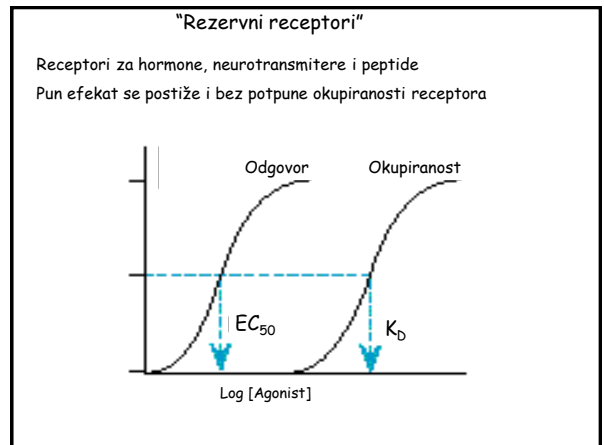
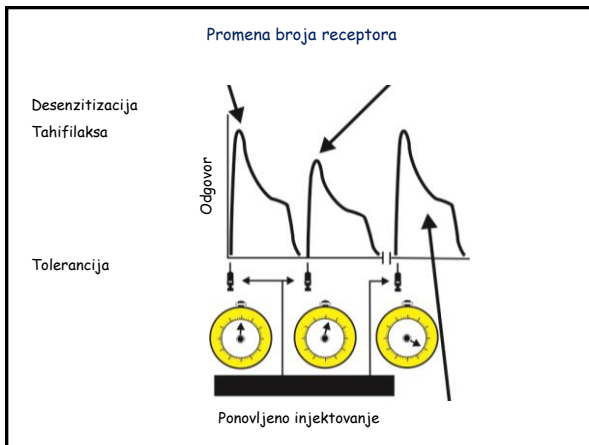
Fiziološki antagonizam

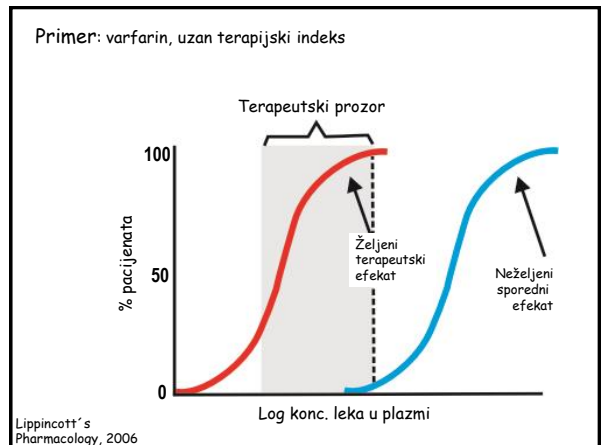
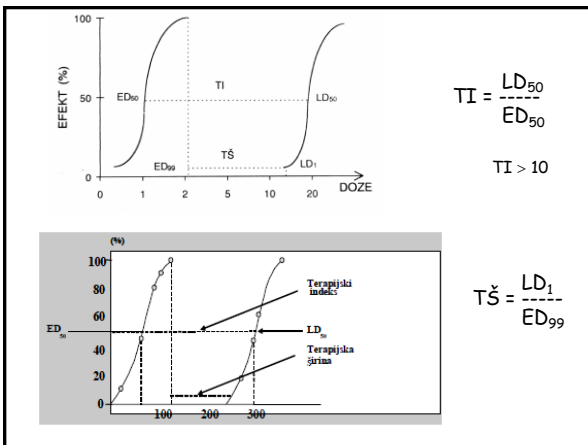
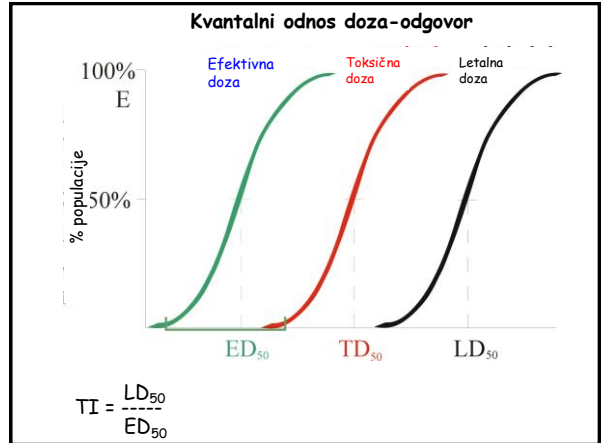
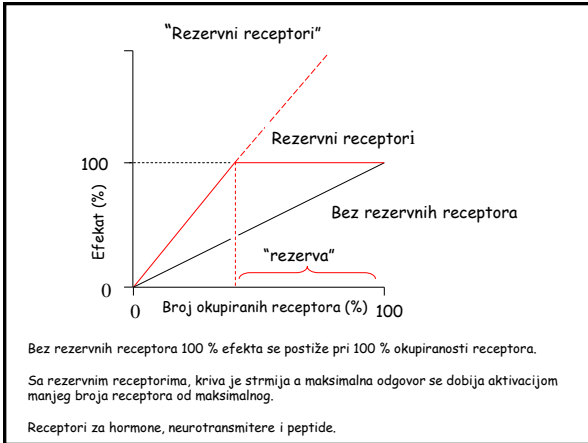
Suprotan efekat dva leka koji se vezuju za različite receptore.

Hemijski antagonizam

Antagonizam nastao kao posledica hemijske interakcije.

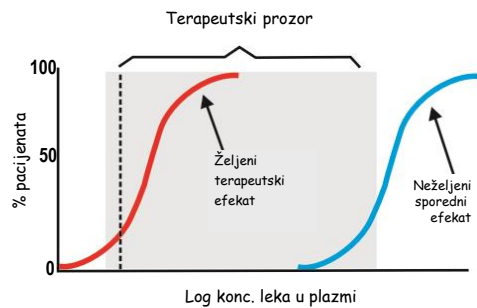
Aditivnost, sinergizam







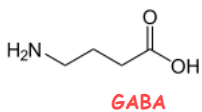
Primer: penicilin, širok terapijski indeks



Lippincott's  
Pharmacology, 2006

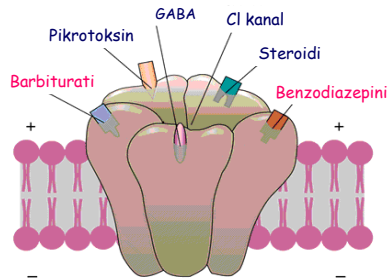
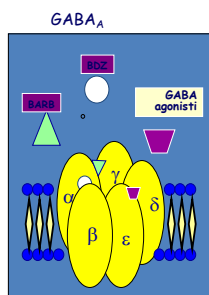
## PRIMERI

### 1. Agonisti GABA receptora



Glavni inhibični neurotransmiter

GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub>-jonotropni  
GABA<sub>B</sub>-metabotropni



Agonisti: alkohol, barbiturati, benzodiazepini, muscimol, zopiklon....

## 2. Blokatori kalcijumskih kanala

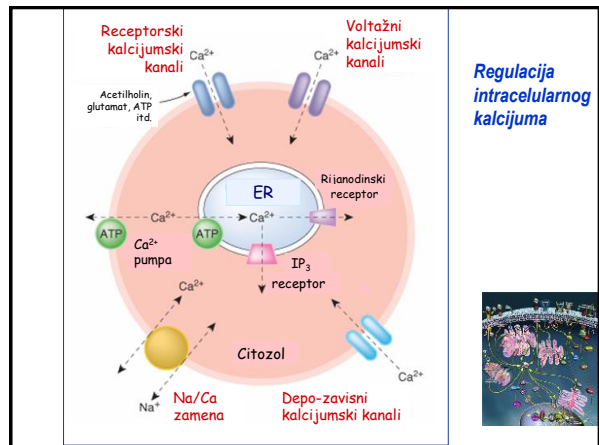
Konzentracija u ćeliji-  $0,1 \mu\text{mol}$ , u tkivnoj tečnosti-  $2,4 \text{ mmol}$  !  
U organelama (ER, SR, mitohondrijama).

Procesi koji započinju intracelularnim kalcijumom:

- kontrakcija srčanog i skeletnih mišića
- kontrakcija glatkih mišića
- egzocitoza neurotransmitera (sinapsa) i hormona (žlezde)
- i dr (metabolička regulacija, apoptoza...)

Regulacija kalcijuma:

- ❖ Kontrola ulaska
- ❖ Kontrola izlaska
- ❖ Razmena Ca između citosola i intracelularnih depoa



Tipovi i funkcije kalcijumskih kanala

Glavni tipovi	Otvara ih	Lokalizacija i funkcija	Uticao lekova
<b>L</b>	Napon	Ćelijska membrana; glavni izvor $\text{Ca}^{2+}$ za kontrakcije srčanog i glatkih mišića	Blokatori: dihidropiridini, verapamil, diltiazem
<b>N</b>		Izvor $\text{Ca}^{2+}$ za oslobađanje transmitera u nervnim završecima	Blokira $\text{g}_\alpha$ -konotoksin (komponenta otrova puževa)
<b>T</b>		Široko rasprostranjen: značajan u održavanju rada srca	Blokira $\text{g}_\alpha$ mibefradil
<b>P/Q</b>		Nervni završeci: oslobađanje transmitera	Blokira $\text{g}_\alpha$ -agatoksin (komponenta otrova pauka)
<b>R</b>		?	
$\text{IP}_3$ receptor	Inozitol trifosfat	ER/SR; reguliše oslobađanje $\text{Ca}^{2+}$ kao odgovor na $\text{IP}_3$	Ne reaguje direktno sa lekovima
Rijanodinski receptor	Joni kalcijuma	ER/SR; reguliše $\text{Ca}^{2+}$ -izazvano oslobađanje $\text{Ca}^{2+}$ u mišićima	Aktiviraju se kofeinom, blokiraju se rijanodinom
Depo zavisni	Pražnjenje depoa	U plazmatskoj membrani	Ne vezuju se lekovi

