



**Fakultet veterinarske medicine**

**Katedra za farmakologiju i toksikologiju**

# **FARMAKODINAMIKA**

## **Mehanizam delovanja lekova**

**Prof. dr Mirjana Milovanović**

**LEKOVI**- biološki aktivne supstance koje već u malim količinama menjaju:

- Biohemijske procese
- Fiziološke funkcije
- Pojedine strukture organizma



**Efekat leka** - merljive promene u funkciji ćelija i organa koje nastaju usled međusobnog dejstva leka i određenih delova ćelija, tkiva ili organa.

Lekovi uglavnom **kvantitativno** menjaju aktivnost ćelija, tkiva, organa ili organizma.

# VRSTE I KARAKTER DEJSTVA LEKOVA

## - Lokalno dejstvo:

na kožu, sluzokože

## - Sistemsko dejstvo:

posle apsorpcije i raspodele leka

## - Primarno dejstvo:

dejstvo na određeno tkivo, organ ili parazitski organizam, uslovljeno farmakodinamskim osobinama leka

## - Sekundarno dejstvo

nastaje kao posledica primarnog dejstva

Glukokortikosteroidi → inflamacija tkiva

Insulin → glikemija

Antibiotici → mikroorganizmi (osetljivi)

Antiparazitici → paraziti (osetljivi)

Kardiotonični glikozidi → + inotropno pojačana diureza → rasterećenje miokarda

**Specifično dejstvo** – određeno je strukturom leka i delom ćelije sa kojim lek stupa u interakciju (**lek je sposoban da se veže za svoj receptor**)

adrenergički lekovi, antihistaminici...

**Selektivno dejstvo** – deluje samo na jednu vrstu ćelija u maloj dozi.

U velikoj dozi lek gubi selektivnost! (zato što zaseda i „tuđe“ receptore)

$\beta_2$ -agonisti,  $H_2$ -antihistaminici...

**Nespecifično delovanje** – nije određeno receptorom, već fizičkim, fizičko-hemijskim, hemijskim procesima

medicinski ugalj,  $NaHCO_3$ ...

**Željeno** dejstvo leka



**Neželjeno** dejstvo leka



- **Receptor** – osetljivo mesto sa kojim lek reaguje započinjući lanac biohemijskih procesa koji se završava **efektom** leka koji je merljiv i/ili vidljiv

Značaj receptora (**R**) za farmakoterapijsku praksu:

- **R** - određuju kvantitativne odnose između doze (koncentracije) leka i farmakoloških efekata – **stepen vezivanja leka za receptor** → **jačina farmakološkog dejstva leka**
- **R** - bitni za specifičnost i selektivnost dejstva lekova
- **R** – medijatori dejstva farmakoloških antagonista



# RECEPTORI

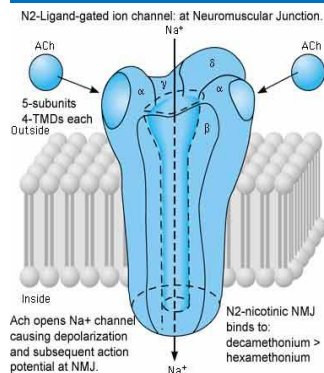
# RECEPTORI-vrste

- **Receptori**– su proteinske strukture na ili u ćeliji sa kojima lekovi interaguju

## VRSTE RECEPTORA

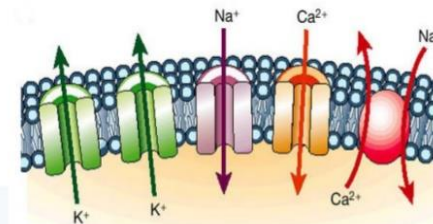
- Regulatorni proteini
- Jonski kanali
- Enzimi
- Transportni proteini (nosači)
- Strukturni proteini

### Regulatorni proteini

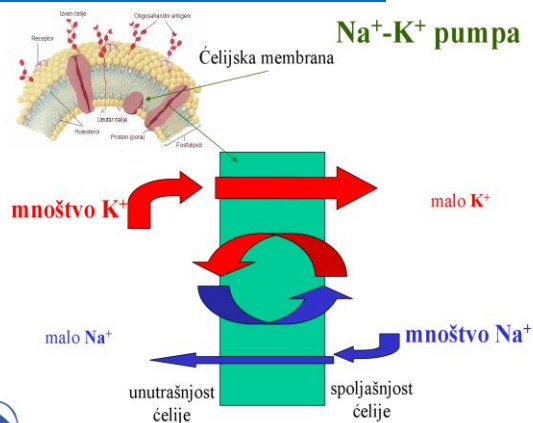


### Jonski kanali

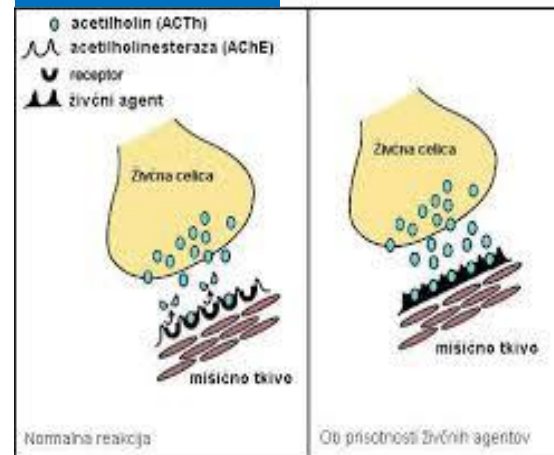
- Proteinske strukture koje grade “tunele” kroz koje prolaze određeni joni.



### Transportni proteini



### Enzimi



# RECEPTORI- Regulatorni proteini

## Regulatorni proteini (receptori u užem smislu)

| Receptori                   | Agonisti                         | Antagonisti   |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------|
| nACh                        | acetilholin, nikotin             | tubokurarin   |
| $\beta$ -adrenoceptor       | noradrenalin, izoprenalin        | propranolol   |
| H <sub>1</sub> -receptor    | histamin                         | difenhidramin |
| $\mu$ -receptor             | endorfin, enkefalin, morfin      | nalokson      |
| 5-HT <sub>2</sub> -receptor | serotonin                        |               |
| D <sub>2</sub> -receptor    | dopamin, bromokriptin            | acepromazin   |
| Insulinski receptor         | insulin                          | nepoznat      |
| Receptor za estrogene       | estradiol, stilbeni              | tamoksifen    |
| Receptor za progesteron     | progesteron, medroksiprogesterom | danazol       |



# RECEPTORI- Regulatorni proteini

## Četiri glavna tipa receptora

|              | Tip 1                                      | Tip 2                                   | Tip 3                                       | Tip 4                                 |
|--------------|--|---|---|---------------------------------------|
|              | Receptorski (ligand-zavisni) jonski kanali | Receptori vezani za G-proteine          | Receptori vezani za kinaze                  | Nukleinski /nuklearni receptori       |
| Lokalizacija | Membrana                                   | Membrana                                | Membrana                                    | Intracelularno                        |
| Efektor      | Jonski kanal                               | Jonski kanal/enzim                      | Enzim                                       | Transkripcija gena                    |
| Veza         | Direktna                                   | G-protein                               | Direktna                                    | Preko DNK                             |
| Primer       | nAChR,<br>GABA <sub>A</sub><br>NMDA-R      | mAChR,<br>adrenoceptori,<br>opioidni -R | R- za insulin,<br>faktor rasta,<br>citokine | R- za steroidne i<br>tiroidne hormone |

## Receptorski (ligand-zavisni) jonski kanali – „jonotropni receptori“

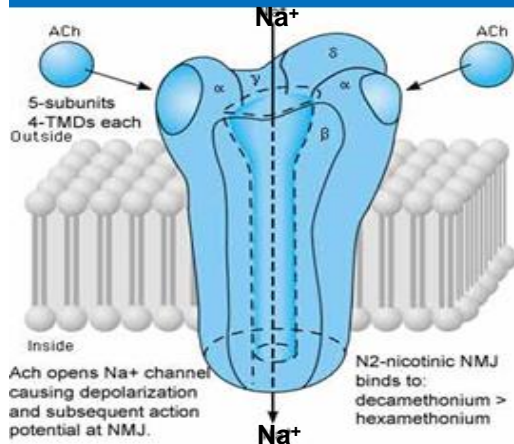
Membranski proteini koji u svom sastavu imaju jonski kanal, ali i mesto za vezivanje **liganda**, obično sa spoljne strane ćelijske mebrane.

**Ligand** – signal aktivirajući molekul koji može da veže specifični protein (receptor), intermolekularnim vezama (jonska, vodonična veza, van der Valsova sila)

Mogu da budu **supstrati** i **neurotransmiteri**.

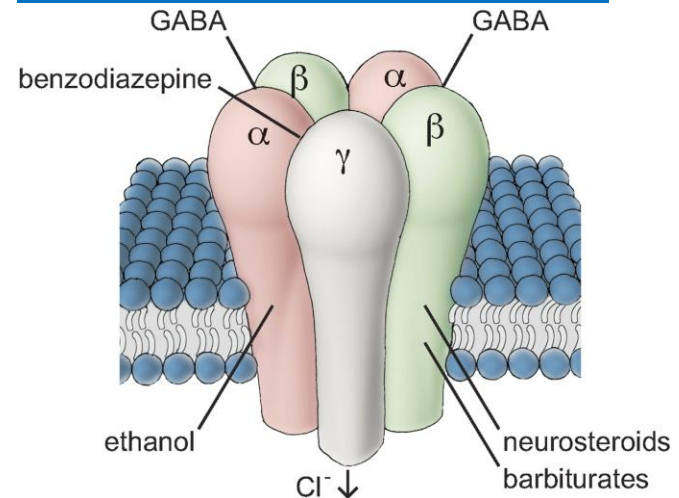
**Ligand + R = promena hemijske konformacije R**

### Nikotinski (ligand-zavisni) receptor



-0,7nM prečnik centralne pore

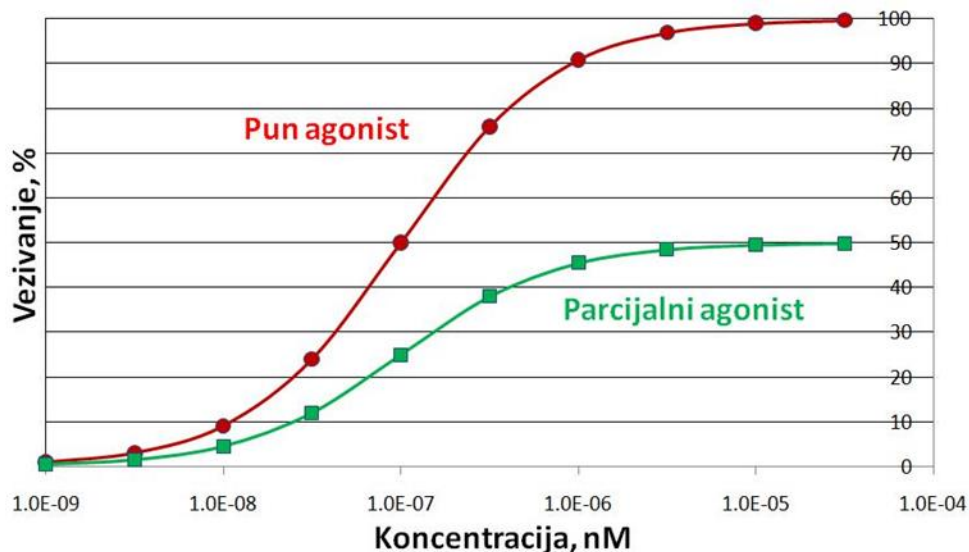
### GABA<sub>A</sub> receptor



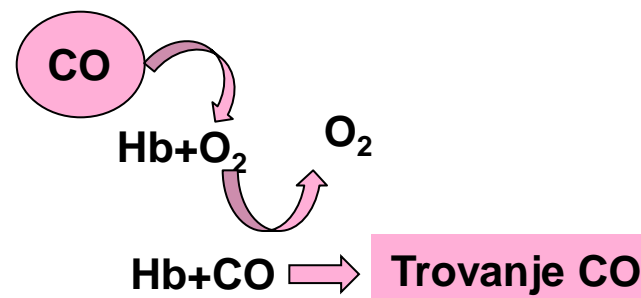
**Ligand** koji može da se veže za receptor, promeni funkciju receptora i inicira fiziološki odgovor se zove **agonist** tog **receptora**.

**Ligand sa visokim afinitetom** – „**pun**“ **agonist** – u niskoj koncentraciji maksimalno zaposeda receptore i daje efekat jakog intenziteta

**Ligand sa niskim afinitetom** – „**parcijalni**“ **agonist** – u visokoj koncentraciji zaposeda mali broj receptora i daje efekat slabog intenziteta



metil-alkohol  $\leftrightarrow$  etil-alkohol



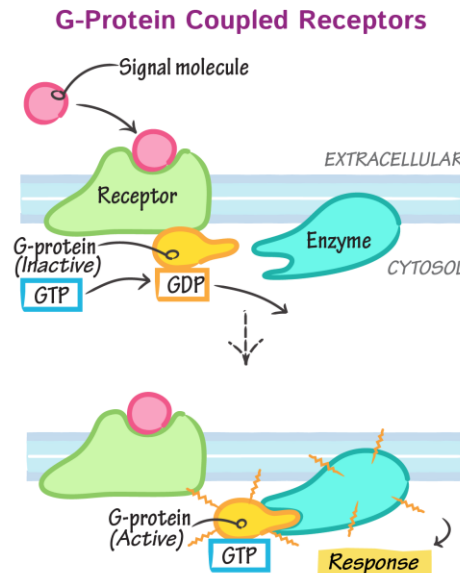
**Ligandi** koji se vezuju za receptor, a ne proizvode fiziološki odgovor su "**antagonisti**", R.

### Receptori vezani za G-proteine (GPCR) – „metabotropni receptori“

Transmembranski receptori povezani sa intracelularnim efektornim sistemima preko **G-proteina**.

**G-proteini** (guanin-nukleotid vezujući proteini) familija proteina koja učestvuje u prenosu hemijskih signala izvan ćelije, i uzrokuje promene unutar ćelije.

**Aktivacija GPCR** : signalni molekul se vezuje za domen lociran sa spoljne strane ćelijske membrane. Intracelularni domen aktivira G-proteine, a oni aktiviraju kaskadu drugih jedinjenja što rezultira promenama u ćeliji koje su merljive ➔ **efekat**.



## Receptori -Tip 2

Adrenalin  $\rightarrow \beta_R \rightarrow$  G-protein  $\rightarrow$  Adenilna ciklaza  $\rightarrow$  cAMP  $\rightarrow$  Protein kinaza = vazorelaksacija

**Alferd G Gilman i Martin Rodbel**  
**Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu (1994)**

Muskarin  $\rightarrow$  mAChR  $\rightarrow$  G-protein  $\rightarrow$  Fosfolipaza-C  $\rightarrow$  PIP<sub>2</sub>  $\rightarrow$  Ca<sup>++</sup> Intracel. = sekrecija

(PIP<sub>2</sub>)- fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat

## Receptori -Tip 3

### Receptori vezani za kinaze

Membranski receptori povezani sa intracelularnim efektornim sistemima preko enzima (tirozin kinaza, citosolne kinaze gvanilatna ciklaza)

R- za insulin, faktor rasta, citokine, receptori za atrijalni natriuretski peptid

## Receptori -Tip 4

**Nukleinski/nuklearni receptori** – smešteni u jedru regulišu gensku transkripciju

Termin nuklearni receptor ponekad ne odgovara zato što se neki od njih nalaze u citoplazmi ali u prisustvu liganda migriraju u jedro

R- za steroidne hormone, tireoidni hormon, retinonsku kiselinu i vit. D, neke antibiotike (hinoloni, sulfonamidi)

# RECEPTORI- Jonski kanali

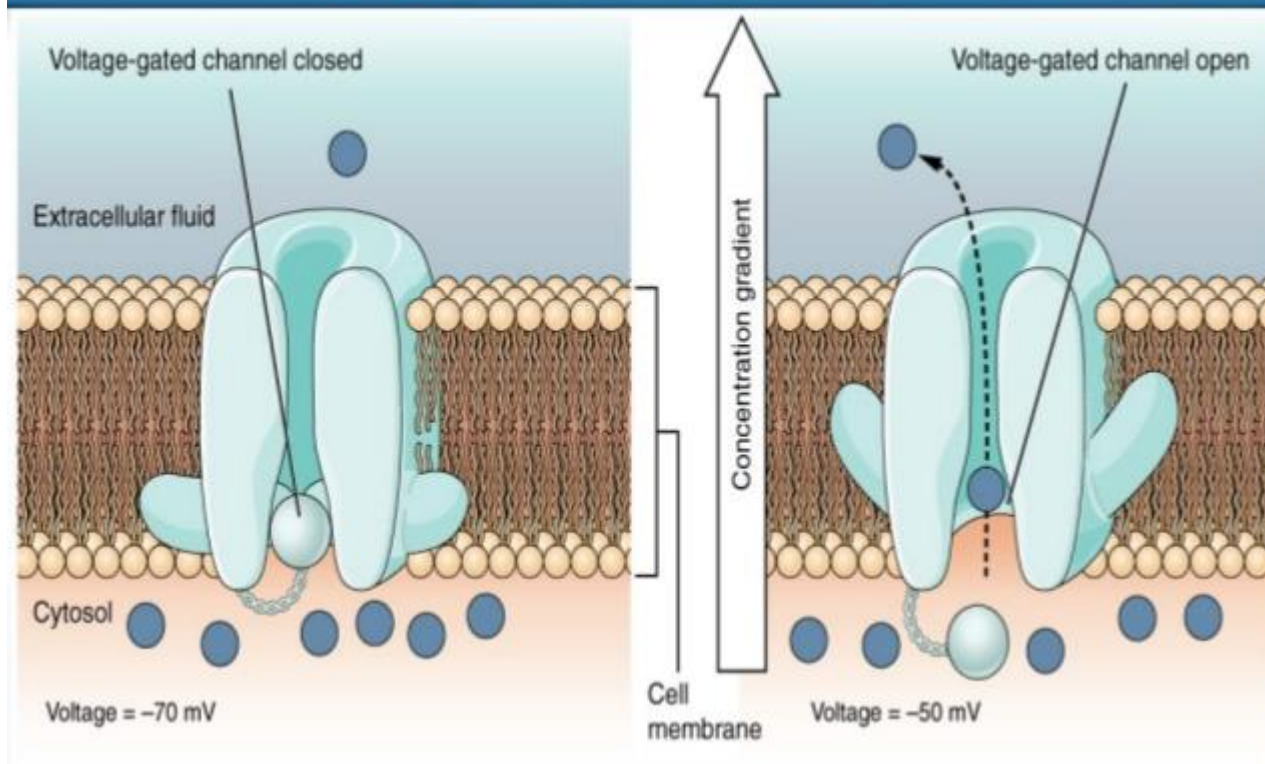
## Jonski kanali

|   | <b>Aktivatori</b>                  | <b>Blokatori</b>                  |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| Voltažno-zavisni Na <sup>+</sup> -kanali  | depolarizacija, veratridin         | lokalni anestetici, tetrodotoksin |
| Voltažno-zavisni Ca <sup>++</sup> -kanali | depolarizacija, cAMP (neki)        | verapamil, nifedipin, amlodipin   |
| Voltažno-zavisni K <sup>+</sup> -kanali   | depolarizacija, anestetici (neki)  | 4-aminopiridin, dendrotoksini     |
| ATP-zavisni K <sup>+</sup> -kanali        | derivati sulfonilureje, kromakalin | Intracelularni ATP                |
| GABA-zavisni Cl <sup>-</sup> -kanali      | GABA<br>benzodiazepini             | pikrotoksin                       |
| Glutamat-zavisni (NMDA) katjonski kanali  | glutamat                           | Mg <sup>++</sup> , ketamin        |
| Glicin-zavisni Cl <sup>-</sup> -kanali    | glicin                             | strijnin                          |

# Voltažno-zavisni jonski kanali

**Jonski kanali** - sastoje se iz proteinskih molekula koji formiraju vodom ispunjene pore kroz ćelijsku membranu i koji mogu da se otvaraju i zatvaraju naizmenično.

- **Voltažno-zavisni jonski kanali** (otvorenost zavisi od električnog signala).





## Karakteristike jonskih kanala:

- **Selektivnost**
- **Aktivacione osobine**

## Aktivacija

**Depolarizacija membrane (0mV)**

## Selektivnost

**Selektivni za katjone: Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>**

**Selektivni za anjone: Cl<sup>-</sup>**

**Neselektivni: propuštaju sva tri tipa katjona**

**Voltažno-zavisne jonske kanale imaju:**

- ***Nervne***
- ***Mišićne***
- ***Žlezdane ćelije***

# RECEPTORI-Enzimi

|                                  | <b>Inhibitori</b>         |
|----------------------------------|---------------------------|
| Acetilholinesteraza              | neostigmin, organofosfati |
| Ciklooksigenaza                  | aspirin                   |
| Angiotenzin-konvertujući enzim   | kaptopril                 |
| Monoaminooksidaza A/B            | ipronazid, seleglin       |
| Dihidrofolat reduktaza           | trimetoprin, metotreksat  |
| DNK polimeraza                   | citarabin                 |
| Enzimi kaskadne koagulacije krvi | heparin                   |
| Timidin kinaza                   | aciklovir                 |

## Pojedini lekovi deluju na enzime

### Kompetitivni inhibitori enzima - reverzibilni

| Lek         | Enzim                   |
|-------------|-------------------------|
| neostigmin  | ACh-esteraza            |
| fizostigmin |                         |
| seleglin    | Monoaminooksidaza (MAO) |
| kofein      | Fosfodiesteraza         |
| etamifilin  |                         |
| diprofilin  |                         |

### Lek-lažni supstrat

| Lek          | Rezultat delovanja                                      |
|--------------|---|
| fluorouracil | Blokada sinteze DNK kancer ćelije                       |
| sulfonamidi  | Blokada sinteze folne kiseline u osetljivim bakterijama |

### Kompetitivni inhibitori enzima - ireverzibilni

| Lek      | Enzim                    |
|----------|--------------------------|
| Aspirin  | Ciklooksigenaza (COX1/2) |
| Diazinon | Ach-esteraza             |

# RECEPTORI -Transportni proteini (nosači)

|   | Inhibitori                        |
|---|-----------------------------------|
| Nosači holina (nervni završeci)   | hemiholin*                        |
| Preuzimanje NOR-a   | triciklični antidepresivi, kokain |
| Preuzimanje NOR-a (vezikularno)   | rezerpin**                        |
| Nosači slabih kiselina (bubrežni tubuli)  | probenecid***                     |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> - kotransporteri (Henleova petlja) | diuretici Henleove petlje         |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> pumpa   | kardiotonički glikozidi           |
| Protonska pumpa   | omeprazol, pantoprazol            |

\*- hemiholin – eksperimentalna supstanca

\*\* -rezerpin – nekada kao antihipertenziv, danas eksperimentalno

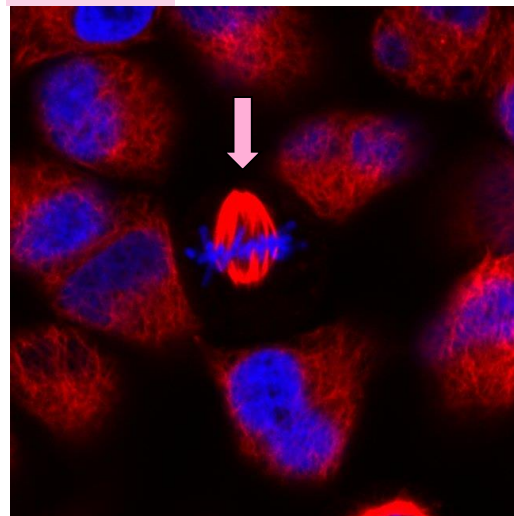
\*\*\* - probenecid - urikozurik

# RECEPTORI – Strukturni proteini

|               | Inhibitori  |
|---------------|-------------|
| Tubulin*      | kolhicin    |
| Imunofilini** | ciklosporin |

- ❖ **Tubulin** – gradivni protein mikrotubula deobnog vretena ćelija
- ❖ **Imunofilini** - citoplazmatske proteinske strukture u T ćelijama odgovorne za aktivaciju kalcijum-zavisnih signalnih transdukcionih puteva u transkripciji i sintezi interleukina (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5) i drugih citokina (GM-CSF, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ ).

Tubulin



Receptorske proteine sintetišu ćelije koje ih eksprimiraju

- **Kratkotrajna regulacija funkcije receptora - Desenzitizacija**
- **Dugotrajna regulacija funkcije receptora – Povećanje/smanjenje ekspresije receptora – Nishodna/Ushodna regulacija receptora**

## Promenljivost reakcije prema lekovima

- *Idiosinkrazija*
- *Tolerancija*
- *Tahifilaksija*
- *Stečena preosetljivost*

# LEKOVI KOJI DELUJU NESPECIFIČNIM MEHANIZMOM

Lekovi koji deluju na osnovu svojih fizičkih i hemijskih karakteristika

## Promena osmotskog pritiska

- **MgSO<sub>4</sub>** (laksativ)
- **Manitol, ureja** (diuretici)
- **Dekstran** (ekspander krvi)

## Adsorpcija

- **Medicinski ugalj**
- **Kaolin**
- **Pektin**
- **Magnezijum trisilika**
- **Dimerkaprol (BAL)**
- **Deferoksamin**

# LEKOVI KOJI DELUJU NESPECIFIČNIM MEHANIZMOM

## Lekovi koji deluju fizičkim mehanizmom

- **Inhalacioni anestetici**

## Lekovi koji deluju hemijskim putem

- **Kaustici**
- **Dezinficijensi**
- **Adstrigensi**
- **Neutralizacija**
- **Helacija**