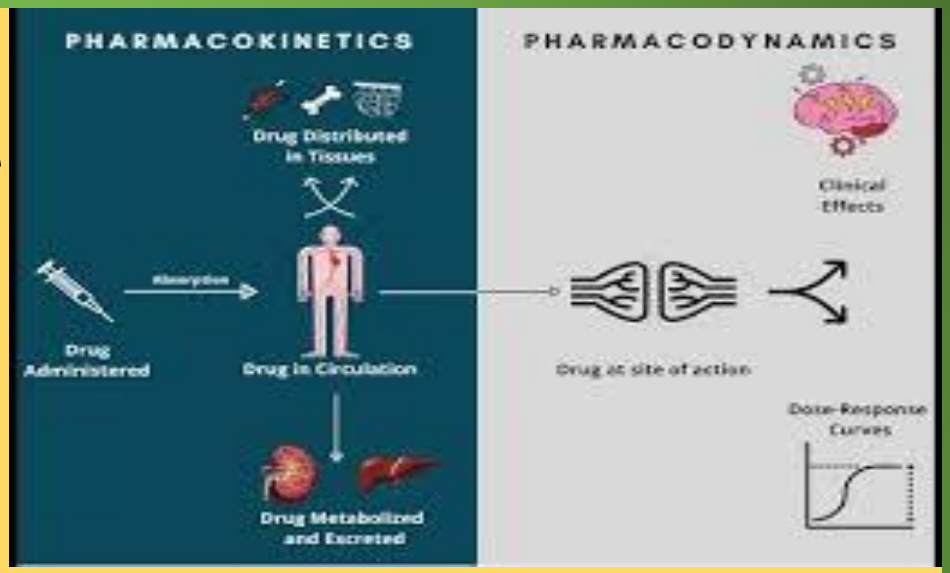
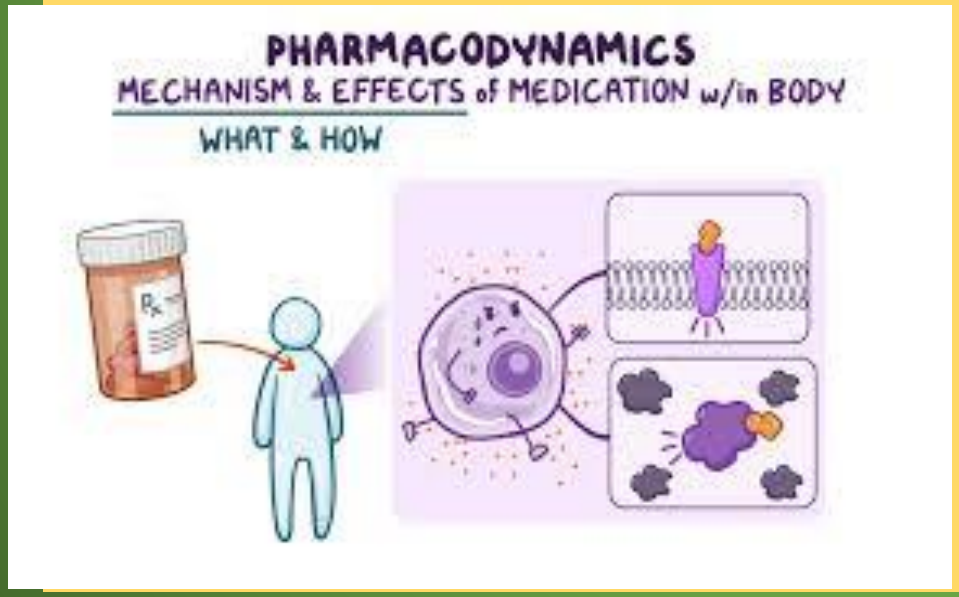
FARMAKODINAMIKA

-MEHANIZAM DELOVANJA LEKOVA

-RECEPTORI

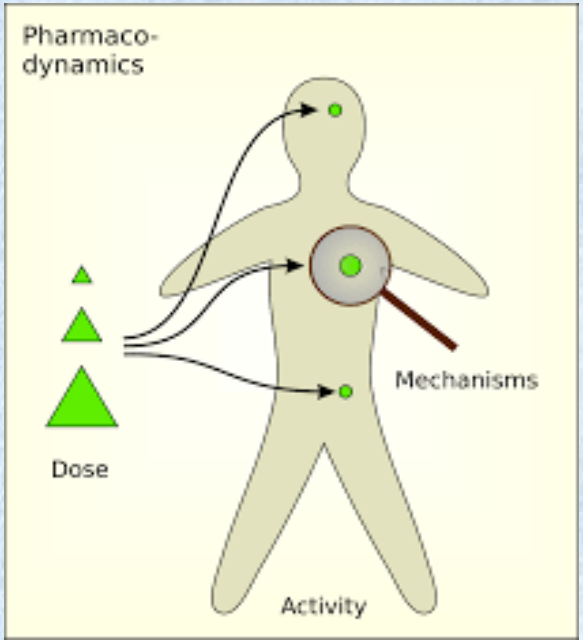


-TRANSMEMBRANSKO PRENOŠENJE SIGNALA



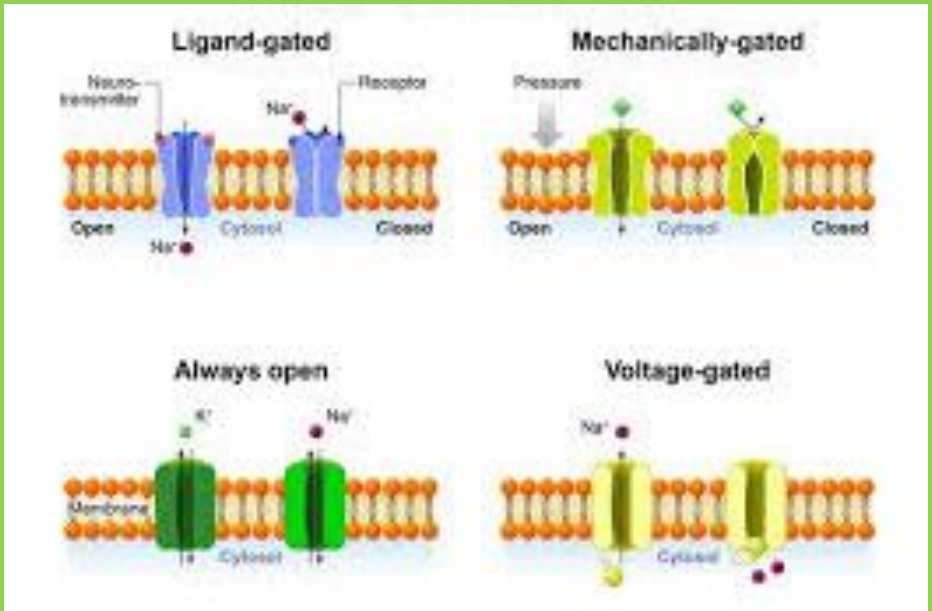
Docent dr Đorđe S. Marjanović

- Lekovi su biološki aktivne supstance koji čak i u relativno malim količinama deluju na organizam ljudi i životinja menjajući fiziološke i biohemijske procese.
- Prema mestu aplikacije lekova, njihova dejstva mogu da budu:
- **lokalna** (nastaju posle primene leka na koži ili sluzokožama).
- **sistemska** (nastaju posle absorpcije i raspodele leka u organizmu).
- Primarno dejstvo leka se manifestuje samo na određenom tkivu ili organu.(antibiotici, antiparazitici,...)
- Sekundarno dejstvo (beta blokatori,diuretici,...)

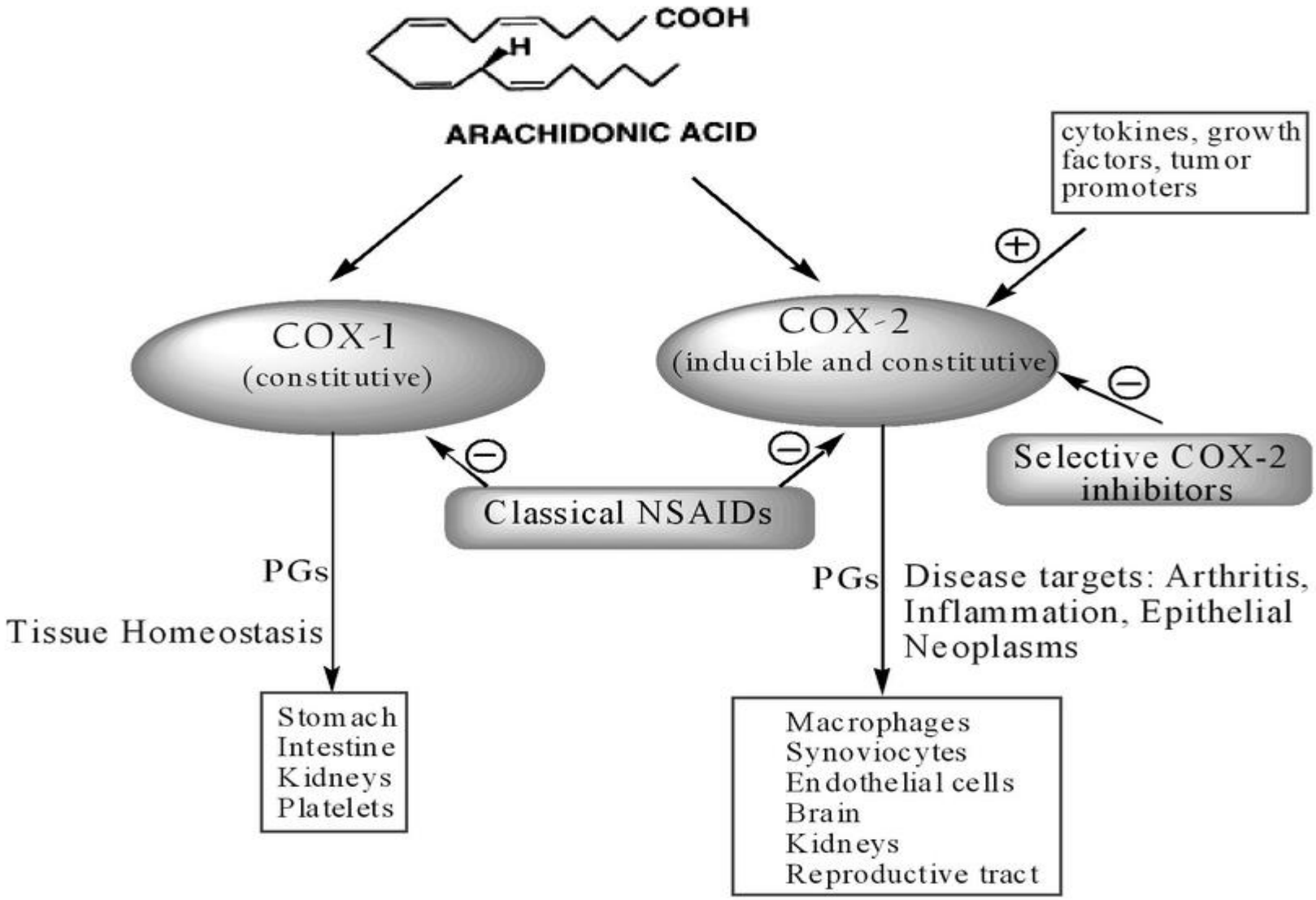


Mehanizmi delovanja lekova

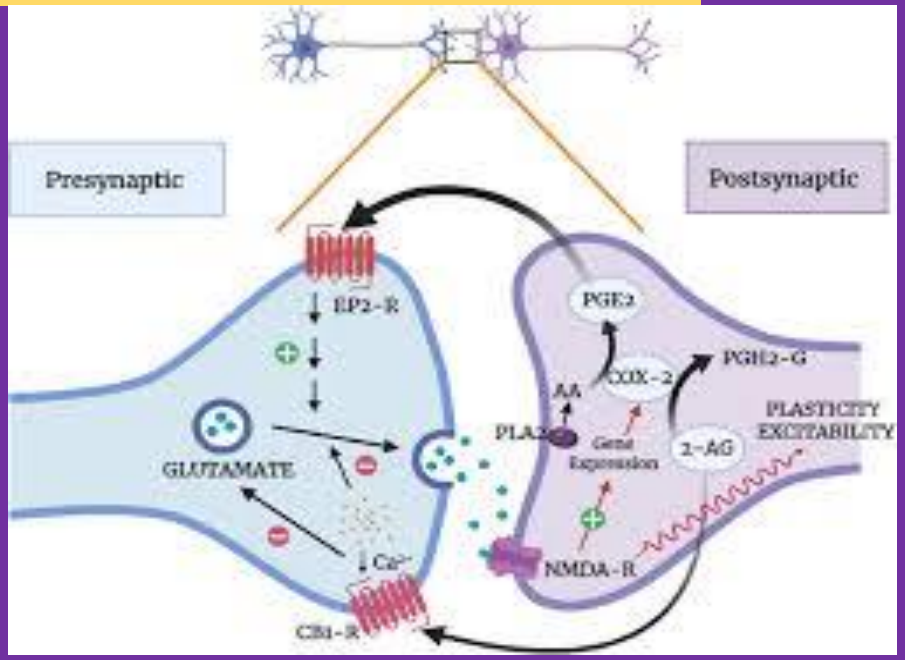
- Prvu grupu čine lekovi koji svoje dejstvo ispoljavaju posredstvom specifičnih receptora koji postoje na ćelijama.
- Drugu grupu čine lekovi koji deluju različitim mehanizmima, ali nezavisno od specifičnog receptora.
- Aktivna mesta na koja lekovi deluju na ili u ćelijama su:
- JONSKI KANALI

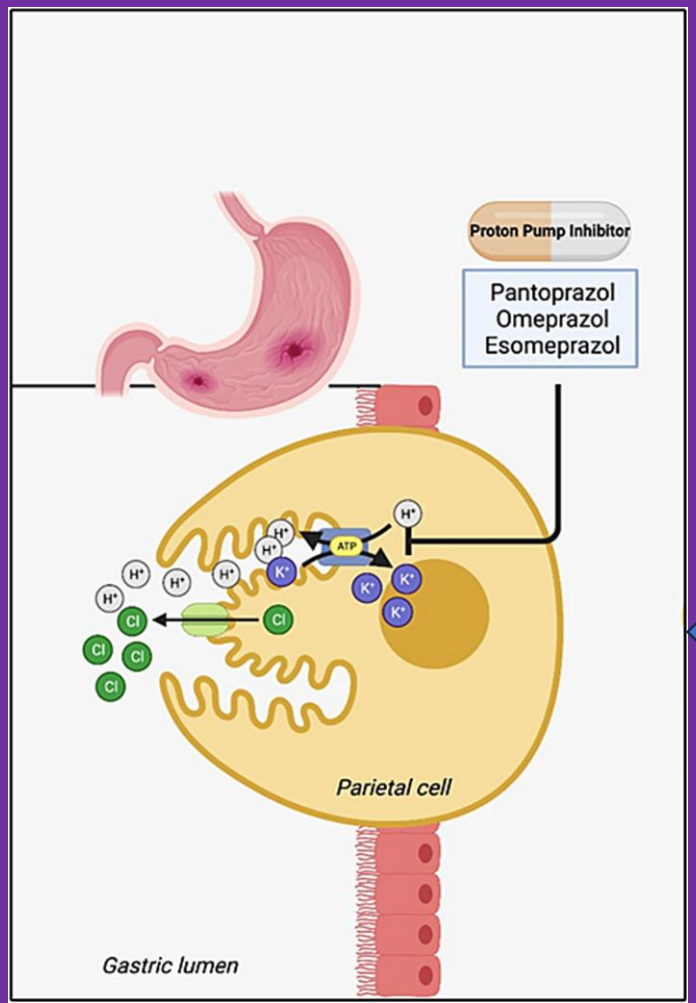


CIKLOOKSIGENAZA 1 i 2



RECEPTORI NEUROPEPTIDA



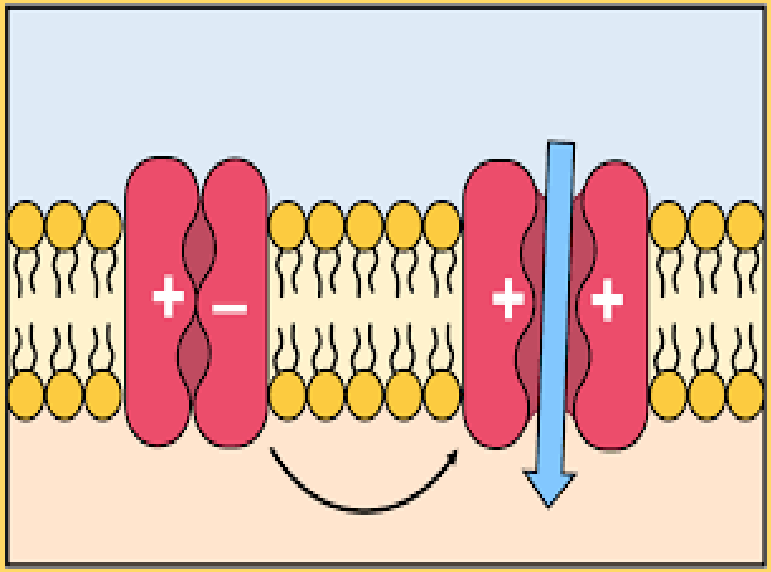


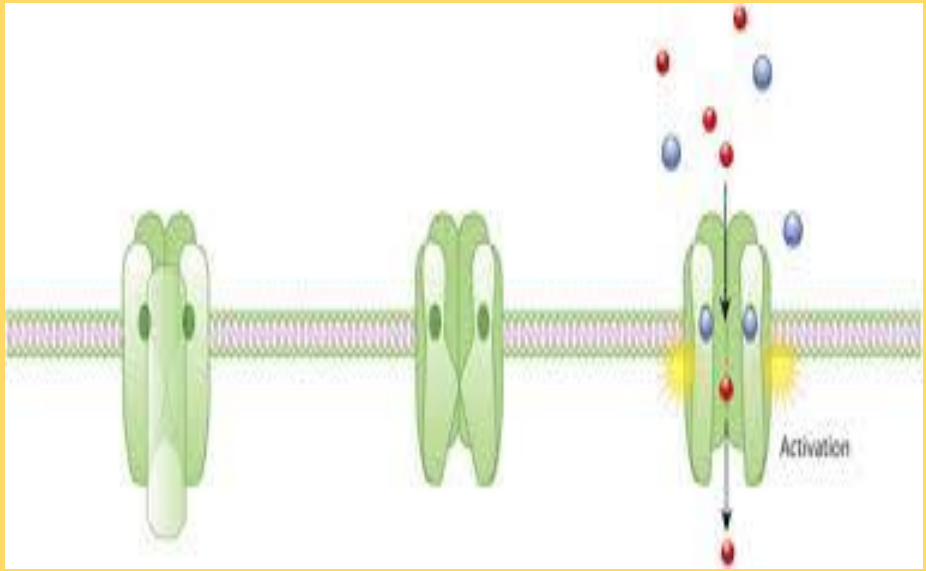
PROTONSKA PUMPA

Mehanizmi delovanja lekova preko receptora

- Receptor je osetljivo mesto sa kojim molekul leka reaguje čime se započinje lanac događaja koji se manifestuje kao efekat leka.
- **Receptori određuju kvantitativne odnose između doze ili koncentracije leka i farmakoloških efekata.**
- ***Receptori su bitni za selektivnost dejstva lekova.***

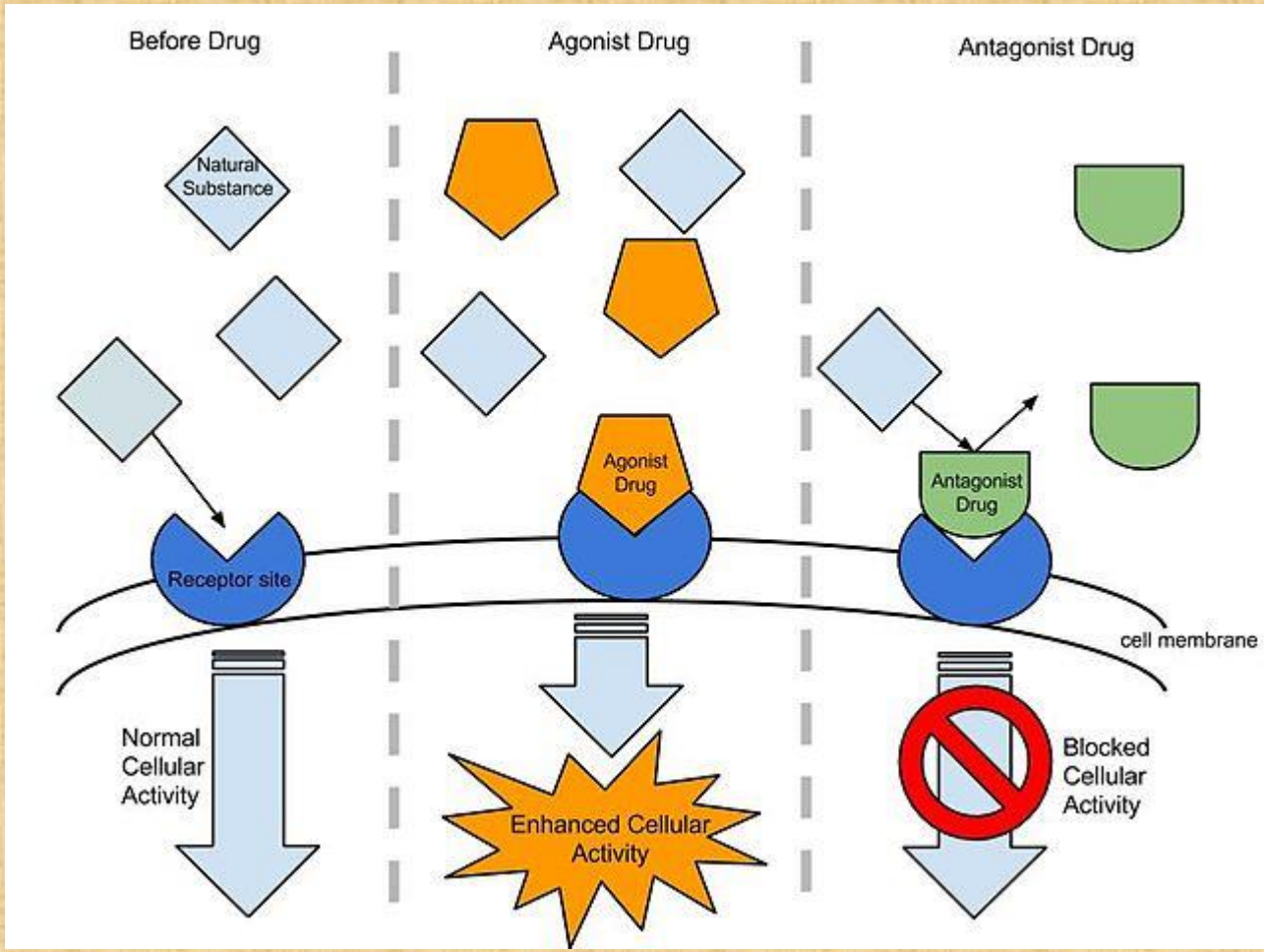
Veličina i oblik molekula leka kao i njegov električni naboj, upravo određuju u kojoj meri će se lek vezati za odgovarajući receptor.





AGONISTI I ANTAGONISTI

- AGONISTA-Svojstvo afiniteta i efikasnosti
- ANTAGONISTA-Svojstvo vezivanja bez efikasnosti



RECEPTORI

Dva bitna svojstva koja su zajednička za sve receptore su:

- **Raspoznavanje ekstracelularnih supstanci**
- **Prenošenje informacija na intracelularnu mašinu.**

Po sastavu receptori su najčešće proteini, ali mogu biti i nukleinske kiseline.

- **Proteinski receptori su receptori za hormone, faktore rastenja, neurotransmitere, proteini u transportnim sistemima (Na^+-K^+-ATPaza), enzimi (acetilholin-esteraza, dihidrofolat-reduktaza)**

Hemijska struktura i prostorna konfiguracija leka i receptora su podudarne (komplementarne).

Receptor se može shvatiti kao negativni otisak molekula leka.

Najpoznatiji receptori su:

Regulatorni proteini preko kojih se odvijaju dejstva mnogih endogenih supstanci, kao što su neurotransmiteri, hormoni i druge biološki aktivne supstance.

- **Enzimi** su posebna klasa proteina i identifikovani su kao receptori na koje lekovi mogu delovati inhibitorno (što je češće) ili aktivirajući ih.
-

Enzim dihidrofolat-reduktaza za koji se vezuje citostatik metotreksat. Acetilholin esteraza je enzim za koji se vezuju organofosfati.

-
- **Transportni protein** može vršiti ulogu receptora, kao što je to slučaj pri delovanju kardiotoničkih glikozida koji deluju preko Na+/K+-ATP-aze. Ovaj membranski enzim ima veliki značaj za prenošenje Na+ i K+ kroz membranu miocita.

- **Strukturni protein**, kakav je na primer tubulin, je receptor za kolhicin.

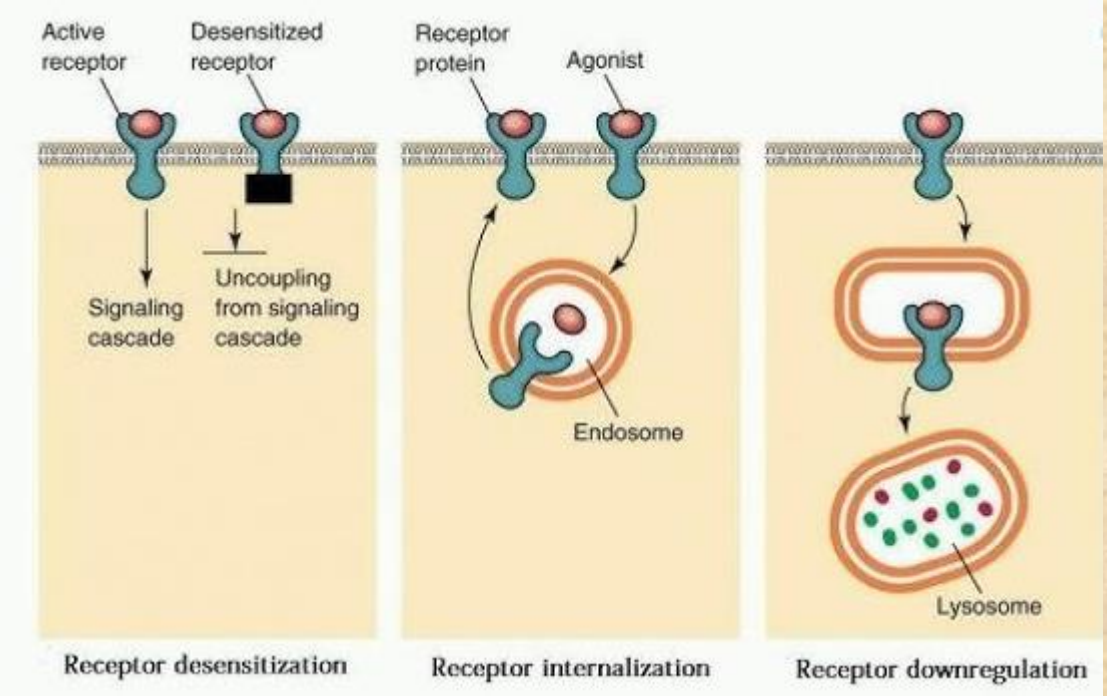
REGULACIJA RECEPTORA

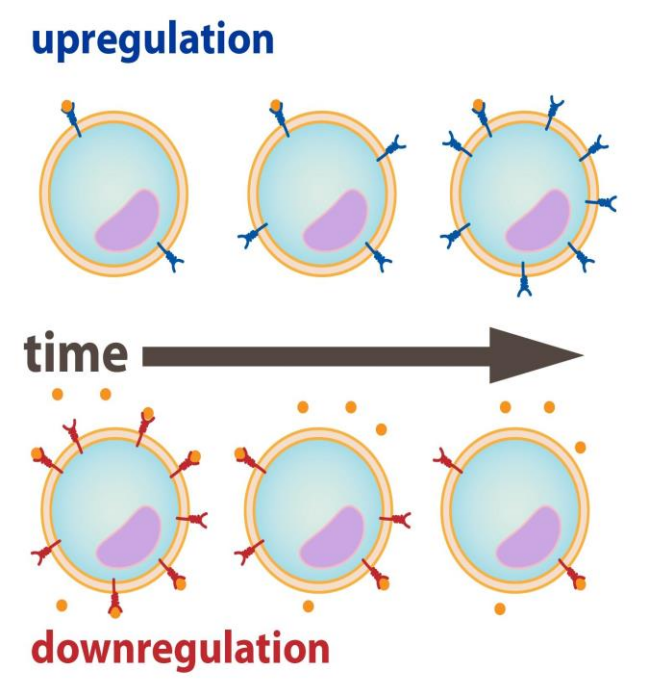
- Receptori podležu regulatornoj i homeostatskoj kontroli.

Produženo prisustvo agoniste na receptorima prouzrokuje njihovu nishodnu regulaciju, odnosno smanjivanje njihovog broja i afiniteta.

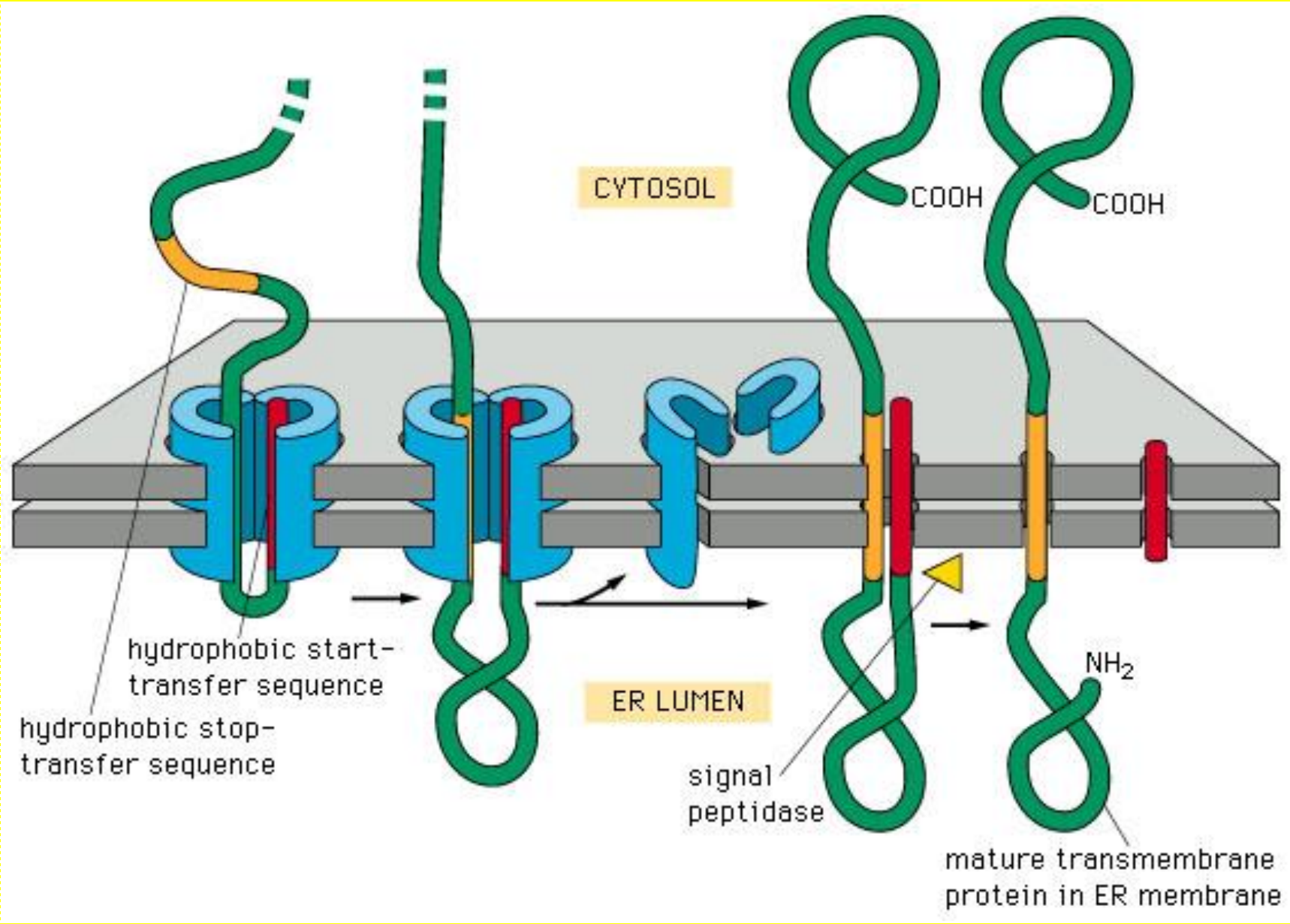
Produženo delovanje antagoniste na receptorima dovodi do njihove ushodne regulacije, povećavanja broja i afiniteta receptora.

Receptori nisu nepromenjive i njihov broj i afinitet se mogu menjati u zavisnosti od fizioloških potreba ili pod dejstvom lekova.

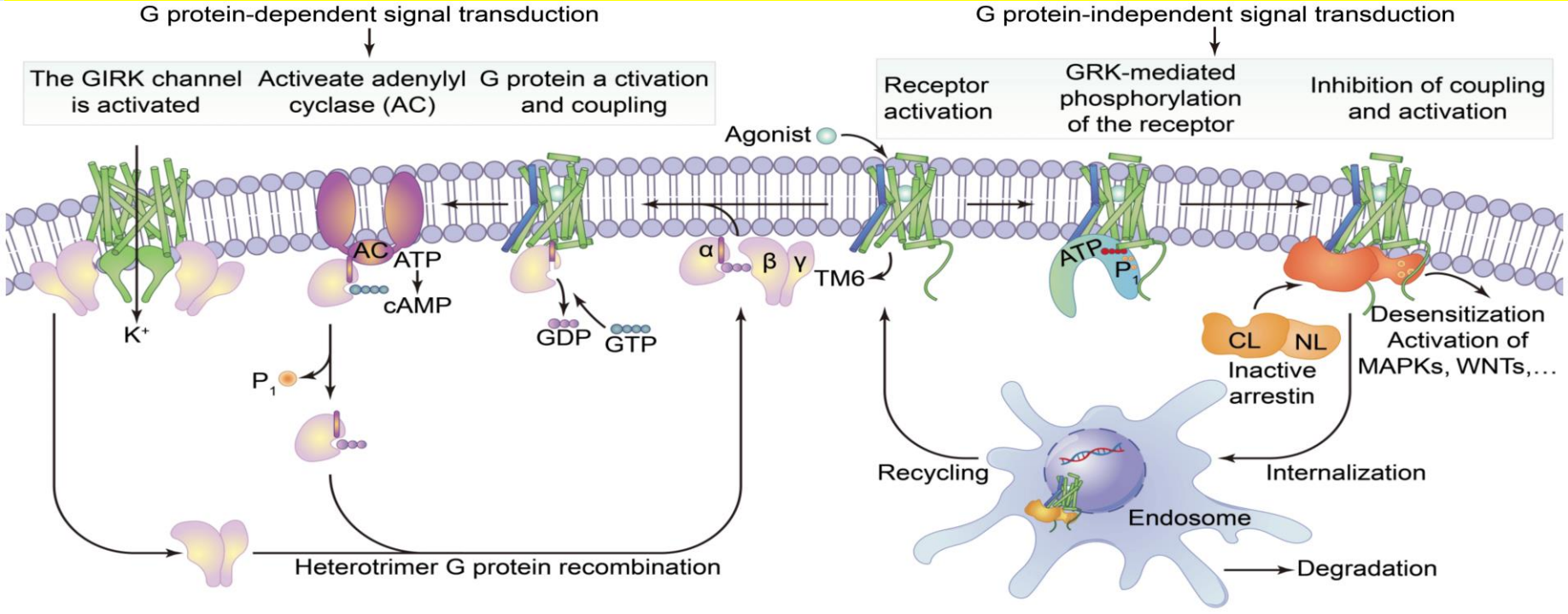




TRANSMEMBRANSKO PRENOŠENJE SIGNALA



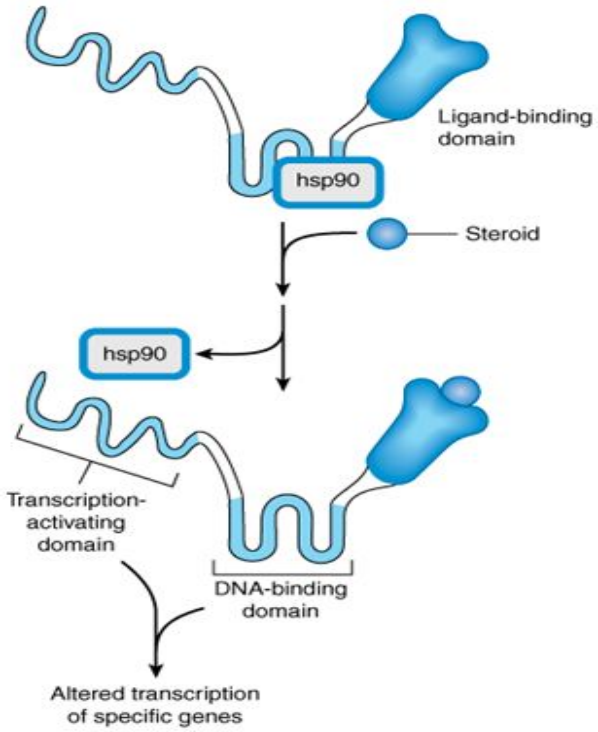
- Receptori imaju značajnu ulogu u procesima prenošenja ekstracelularnih signala u intracelularne poruke koje kontrolišu funkciju ćelije.
- <u>Funkcija receptora se sastoji od:</u>
- **-Vezivanja odgovarajuće biološki aktivne supstance ili leka.**
- **-Propagacije regulatornog signala u ciljnoj ćeliji.**
- Lek može da deluje **direktno** na efektorni protein **ili dejstvo ostvaruje posredstvom** posebnih intermedijernih ćelijskih molekula koji služe kao pretvarači, transdjuseri.
- Moguće je da efektorni protein sintetiše i oslobađa neki novi molekul kao signal koji se zove SEKUNDARNI glasnik.



Pet mehanizama za transmembransko prenošenje signala:

- 1. **<u>Intracelularni receptori za liposolubilne lekove</u>**

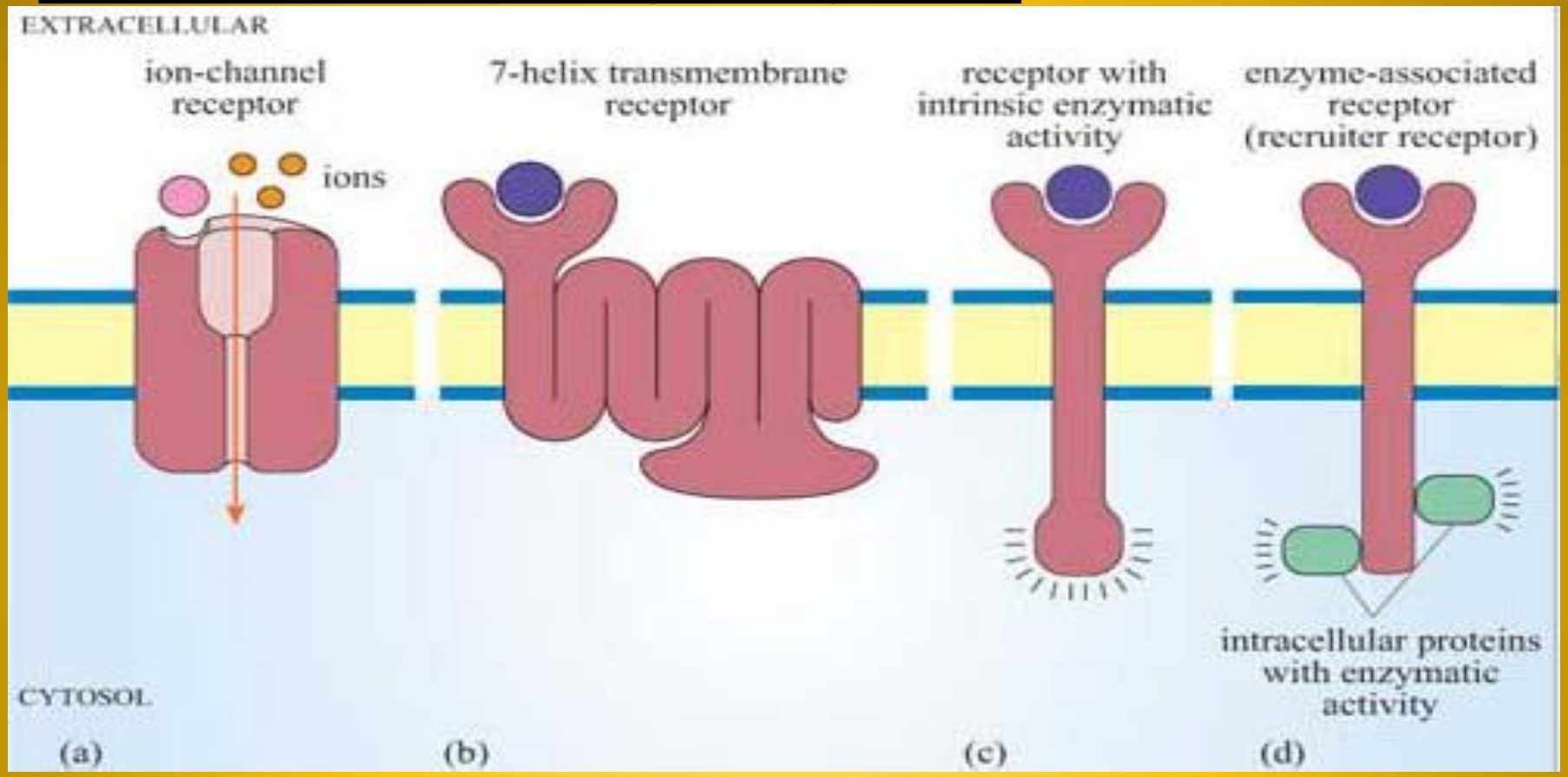
Intracellular Receptors for Lipid-Soluble Agents



- Steroids
  - Corticosteroids
  - Mineralocorticoids
  - Sex steroids
  - Vitamin D
- Thyroid hormone
- Lag period of 30 min. to several hrs
- Persist for hrs or days

Azotni oksid (NO) u ćeliji stimuliše enzim gvanilatnu ciklazu zbog čega se pojačava sinteza cikličnog gvanozin-monofosfata (cGMP).

2.Transmembranski receptorni protein



Transmembranski receptorni proteini čija se intracelularna aktivnost reguliše dejstvom leka koji se ekstracelularno vezao.

- **3. Transmembranski receptor koji stimuliše tirozinsku kinazu**

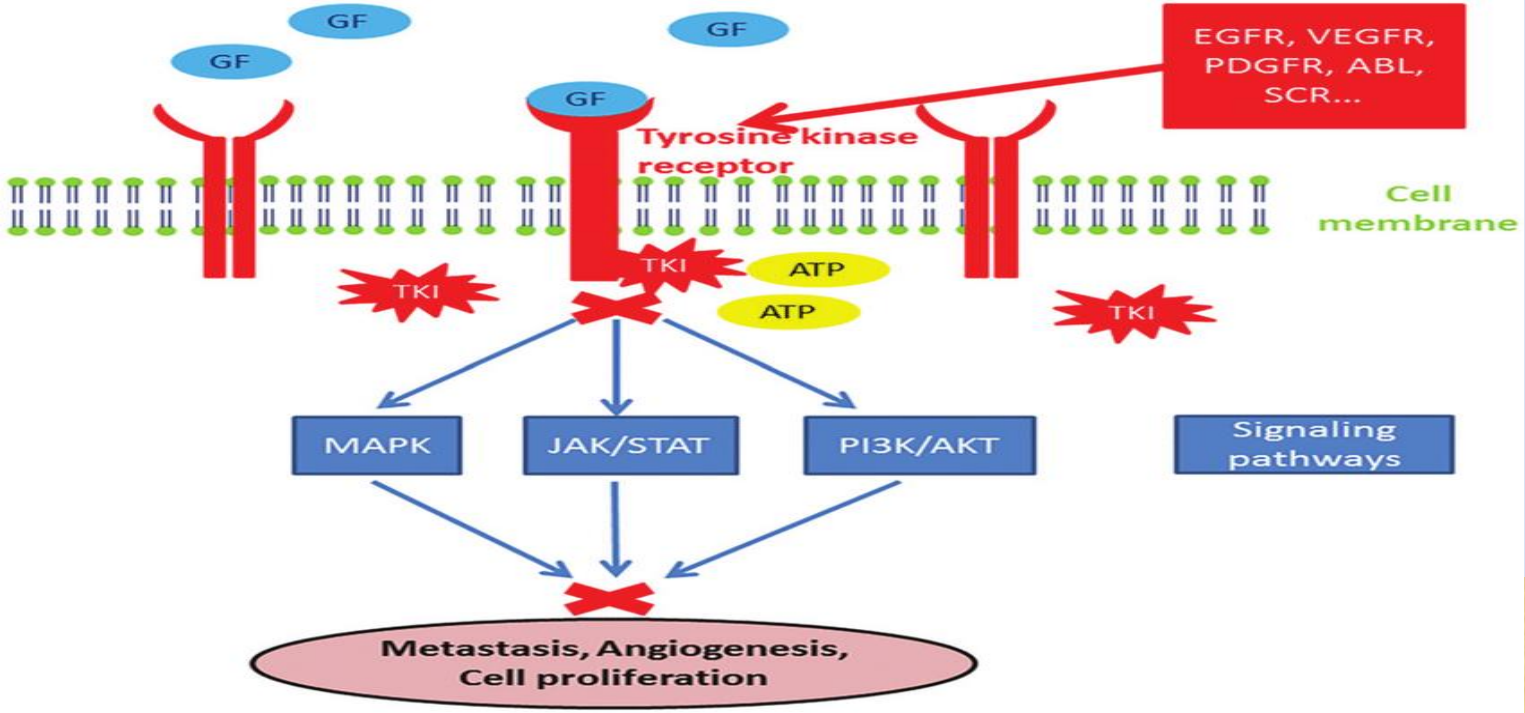
- Ovaj tip receptora su polipeptidi koji se sastoje od jednog ekstracelularnog dela za koji se vezuje hormon i drugog citoplazmatskog enzimskog dela.

Intracelularni deo može da bude proteinska tirozin-kinaza, serin-kinaza ili gvanilil-ciklaza. Aktivacijom ovakvih receptora deluju: insulin, epidermalni faktor rastenja

- (EGF), trombocitni faktor rastenja (PDGFR) i drugi. Aktivacija receptora započinje vezivanjem hormona za ekstracelularni deo transmembranskog enzima.

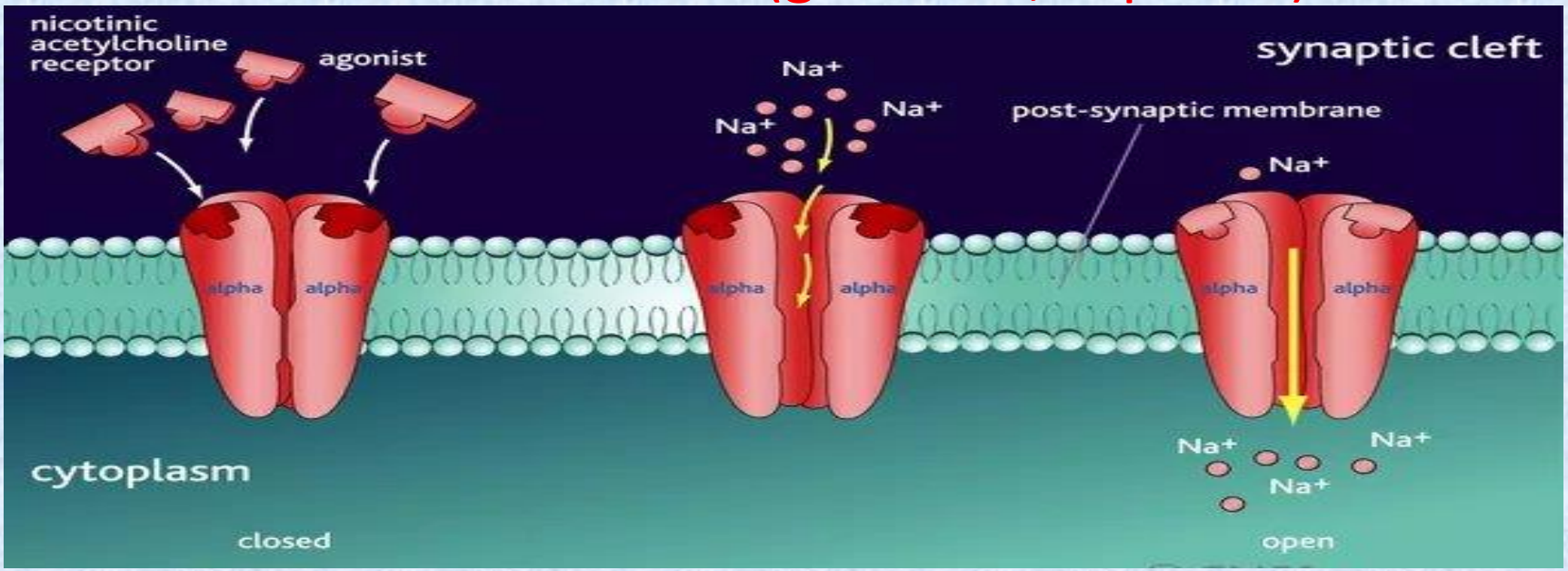
- Ovo prouzrokuje promenu konformacije molekula receptora i aktivaciju enzimskog intracelularnog dela.

-

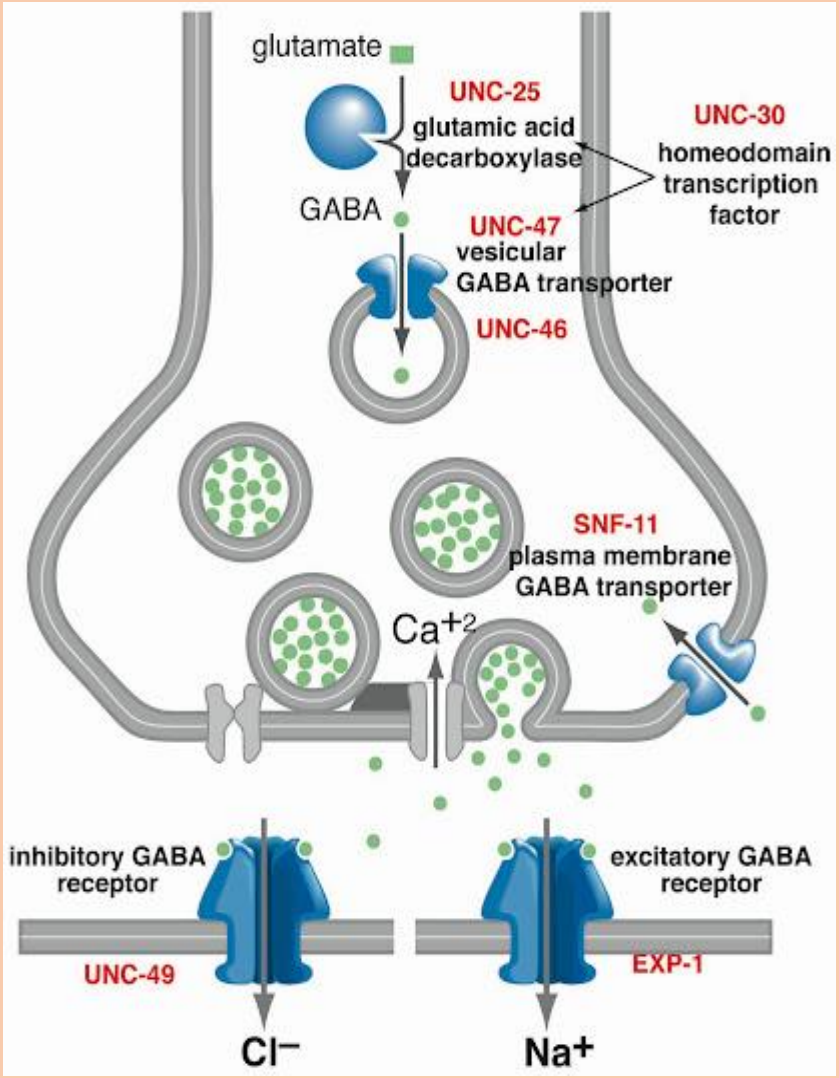


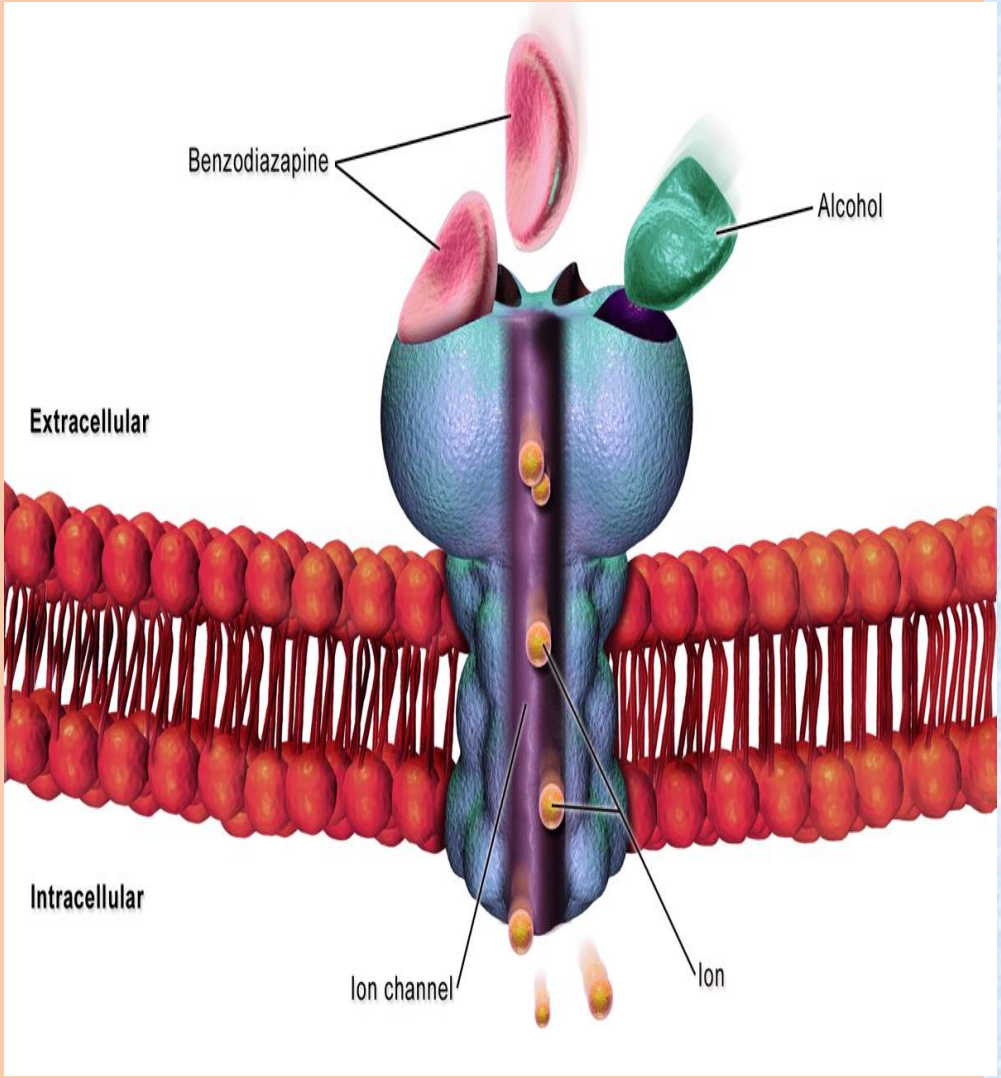
- **4. Receptori koji deluju preko jonskih kanala**
- Neki lekovi deluju tako što blokiraju i produžavaju delovanje endogenih neurotransmitera i modulatora koji regulišu protok jona kroz jonske kanale u plazmatskoj membrani.

Endogene supstance koje deluju posredstvom receptora, čija funkcija zavisi od jonskih kanala su: acetilholin, gama-buterna kiselina (GABA), ekscitatorne amino kiseline (glutamat, aspartat) i dr.

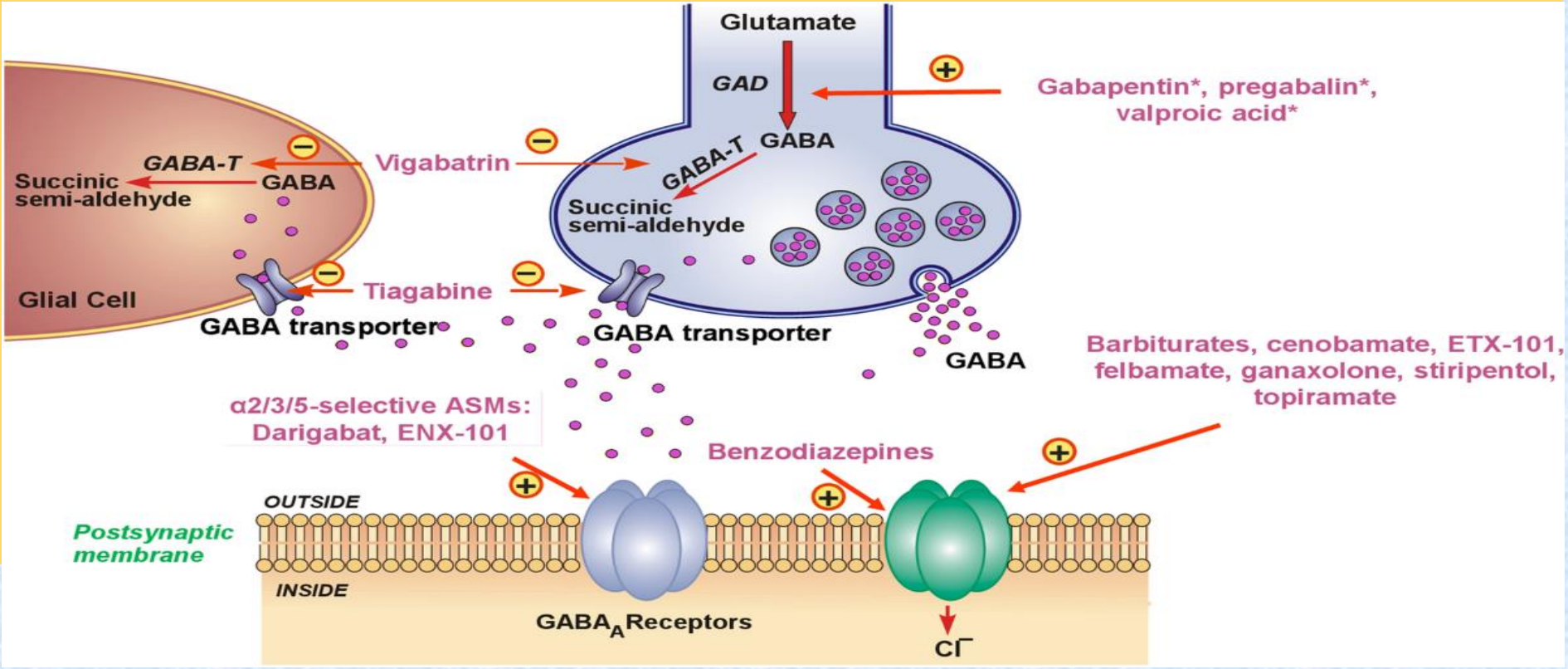


- Ovaj tip receptora prenosi signale tako što otvara jonski kanal za odgovarajući jon, menjajući na taj način potencijal ćelijske membrane.



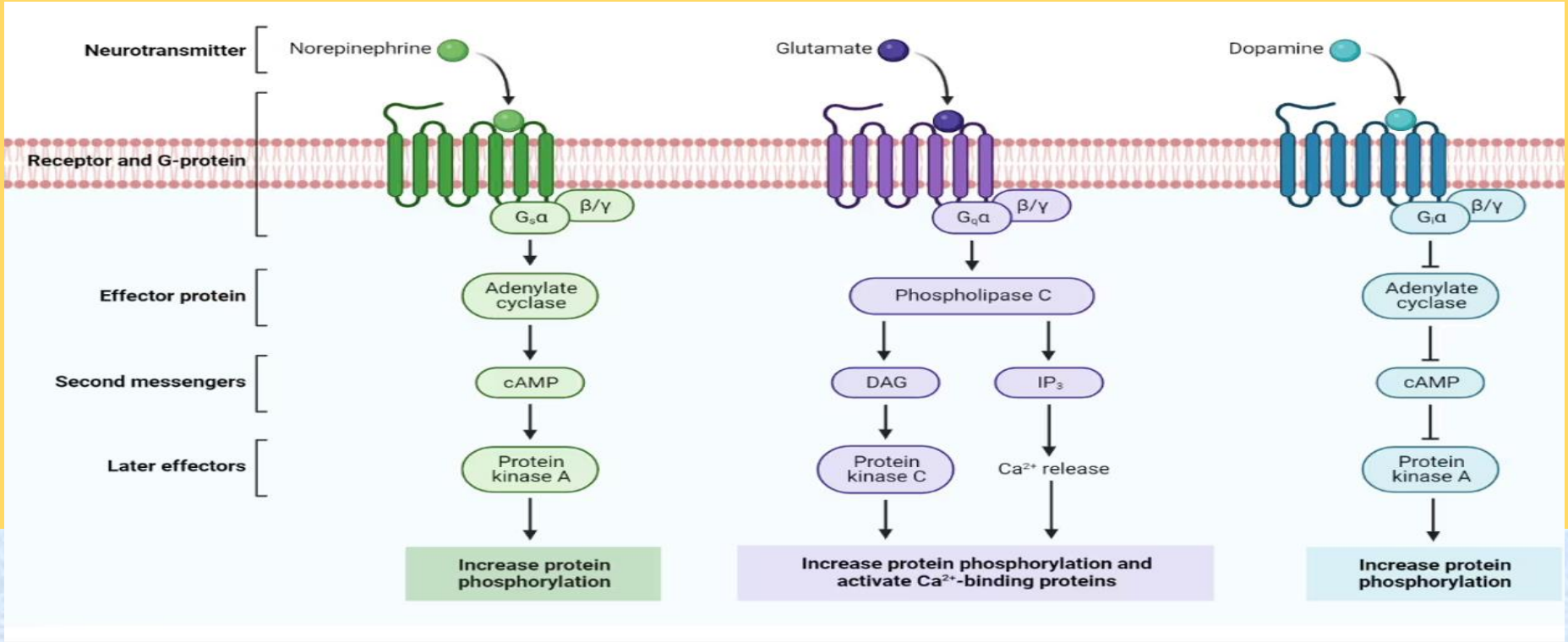


- **Prenošenje signala preko jonskih kanala je vrlo brzo i meri se milisekundama**, što je bitno za brzo prenošenje informacija kroz sinapsu.
- Nasuprot ovome, ostali signalni mehanizmi su znatno sporiji i njihovo trajanje se meri sekundama, minutima, pa čak i časovima (na primer, kod hormona koji deluju preko gena).
- Svaka ekscitabilna ćelija u svojoj membrani sadrži ogroman broj kanala sličnih porama.
- Kroz ove kanale protiču joni iz ekstracelularne tečnosti u ćeliju i obrnuto.



- **5. G-proteini i intracelularni "sekundarni glasnici"**
- Mnogi lekovi deluju tako što se vezuju za ekstracelularni receptor, ali posle toga u ćeliji prouzrokuju povećanje koncentracije nekog od drugih glasnika, kao što su: ciklični adenozin-monofosfat (cAMP), ciklični gvanozin-monofosfat (cGMP), joni kalcijuma i fosfoinozitidi.

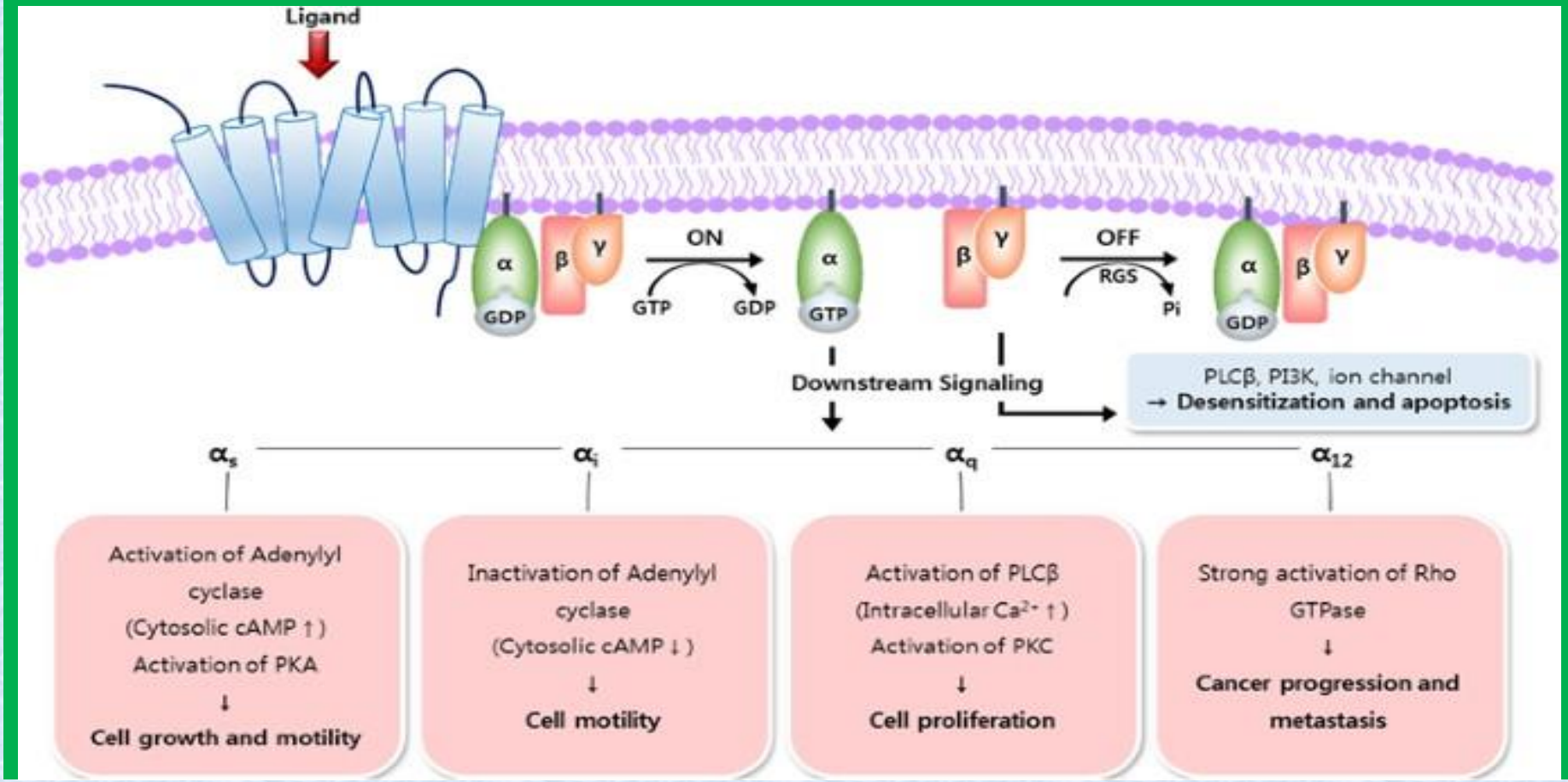
Lek ili neurotransmiter na membrani samo ostavlja "poruku", a izvršilac te poruke je neki od sekundarnih glasnika koji se nalaze u unutrašnjosti ćelije.



- Ovaj sistem prenošenja transmembranskih signala odvija se u tri faze:

Lek (ligand) se vezuje za receptor koji se nalazi na površini membrane, receptor zatim okida aktivaciju jednog G-proteina koji se nalazi na citoplazmatskoj strani membrane

- Aktivirani G-protein menja aktivnost nekog efektornog elementa - enzima ili jonskog kanala, posle čega se menja koncentracija intracelularnog drugog glasnika.

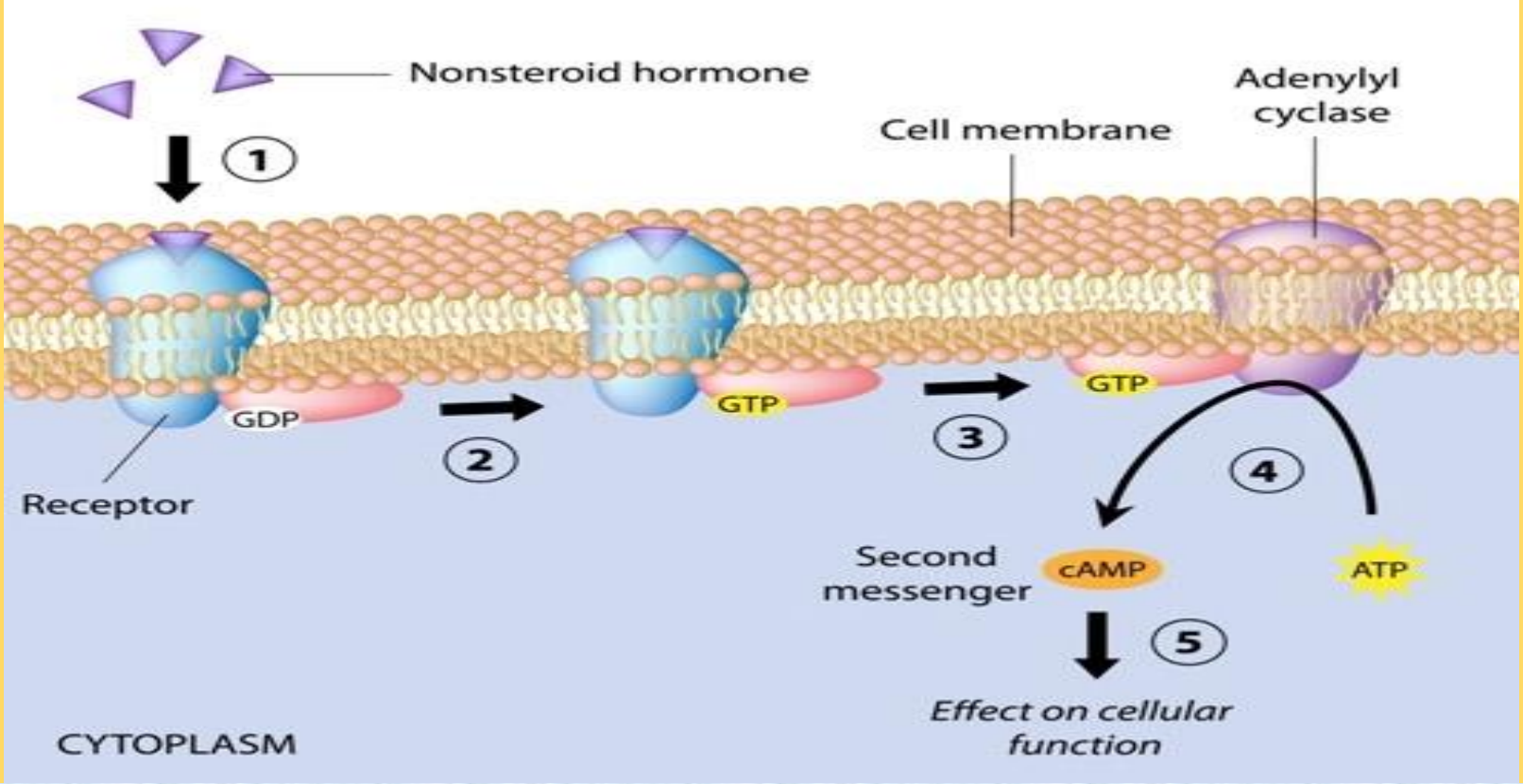


- Efektorni enzim za cAMP je adenilatna ciklaza, koja intracelularni ATP pretvara u cAMP. Aktivaciju stimulantnog G-proteina (Gs) može da izvrši veći broj lekova i hormona (kateholamini, ACTH i dr.)

Porodica G proteina je veoma raznovrsna, pored stimulatornog G proteina postoji i Gi-protein sa inhibitornim delovanjem na adenilatnu ciklazu.

G proteini koriste molekulski mehanizam koji uključije vezivanje i hidrolizu GTP-a, čime se postiže pojačanje prenešenog signala.

Noradrenalin deluje na receptor svega nekoliko sekundi, ali aktivirani G-protein ostaje aktivan oko 10 sekundi, čime se dobija amplifikacija signala.

- 

Posledice vezivanja leka za receptor

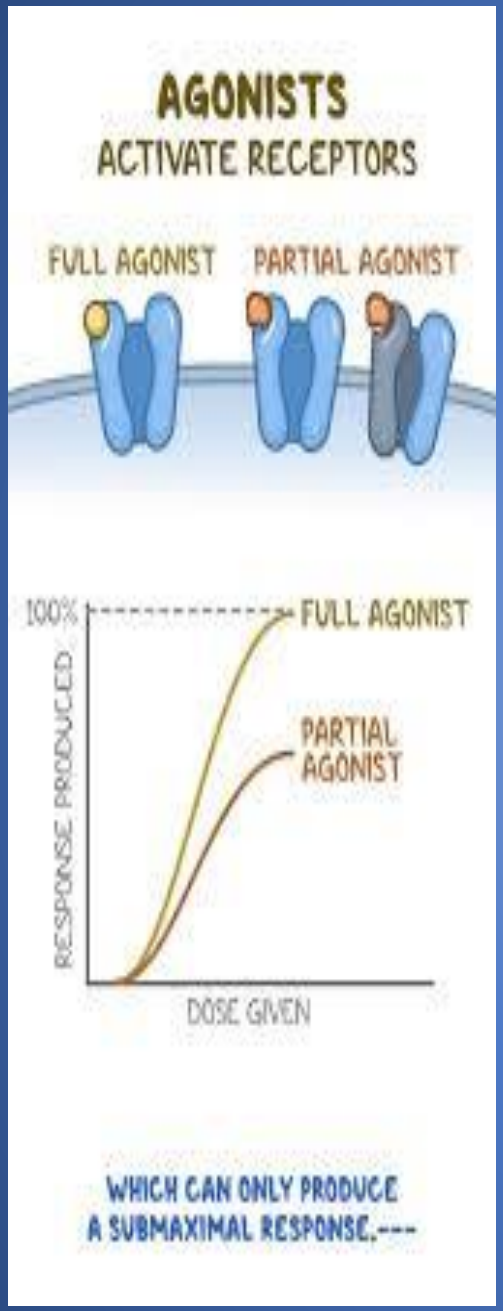
- Vezivanje leka za receptor dovodi do aktivacije receptora, kada je lek agonist.

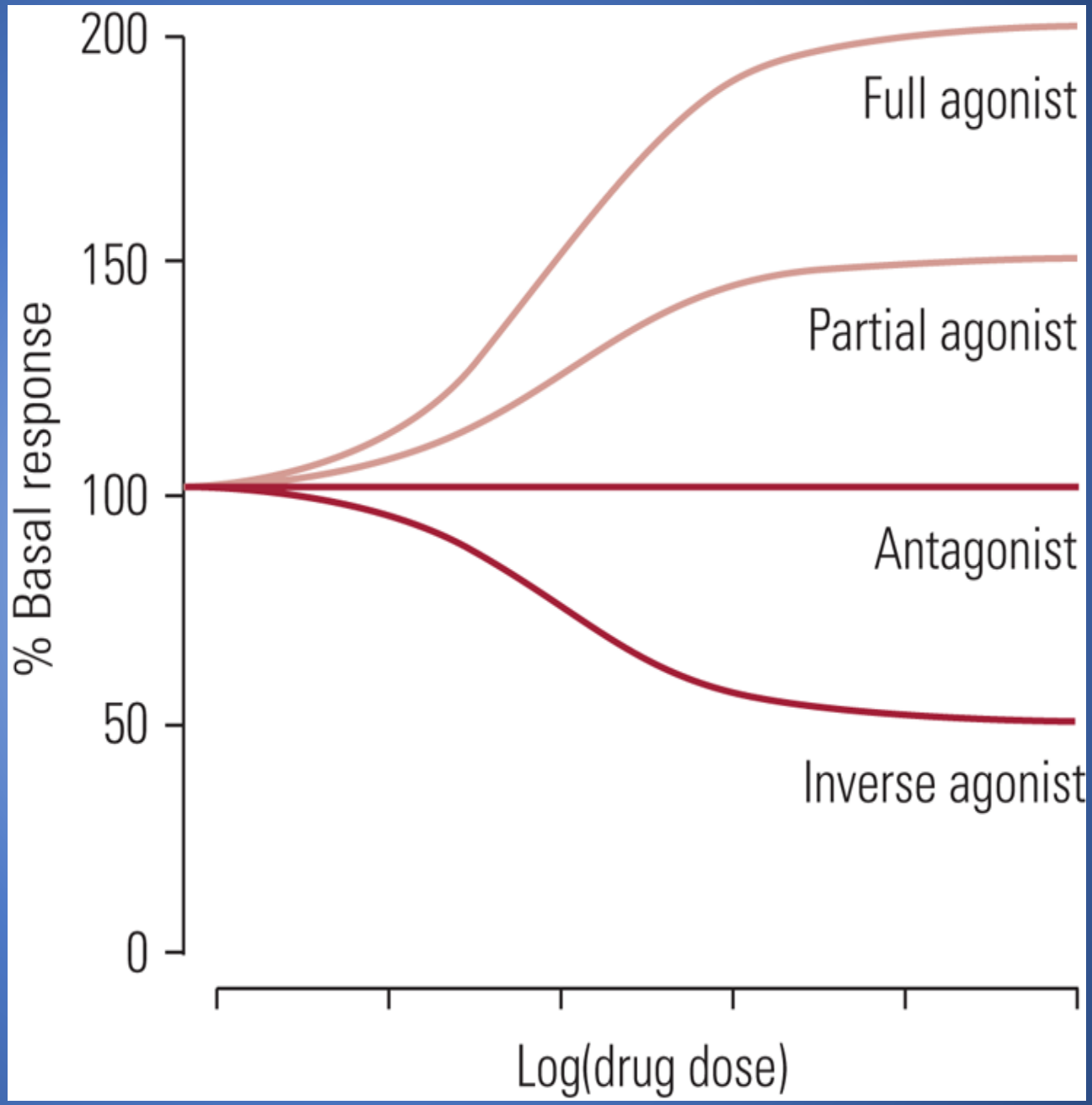
Moguće je da se lek veže za receptor i da zauzme aktivna mesta na njemu, ali da ga ne aktivira već samo sprečava pristup i delovanje agonista, kada deluje kao antagonist ili blokator.

Dejstvo antagonista se upravo ispoljava blokadom određenih fizioloških funkcija koje su proizvod dejstva navedenih agonista.

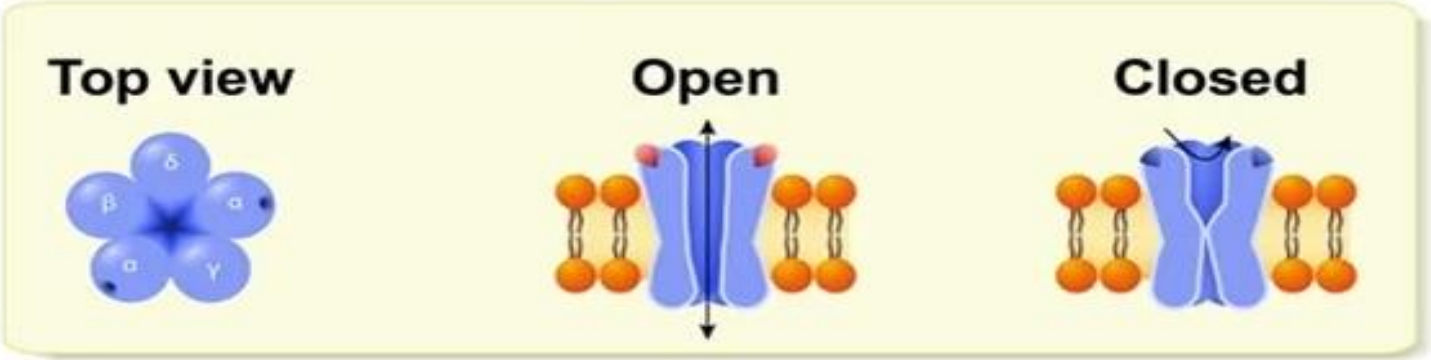
Pored tipičnih punih agonista koji postižu maksimalan farmakološki efekt, postoje i parcijalni agonisti (delimični) koji postižu manje farmakološke efekte od punih mada su svi receptori okupirani.

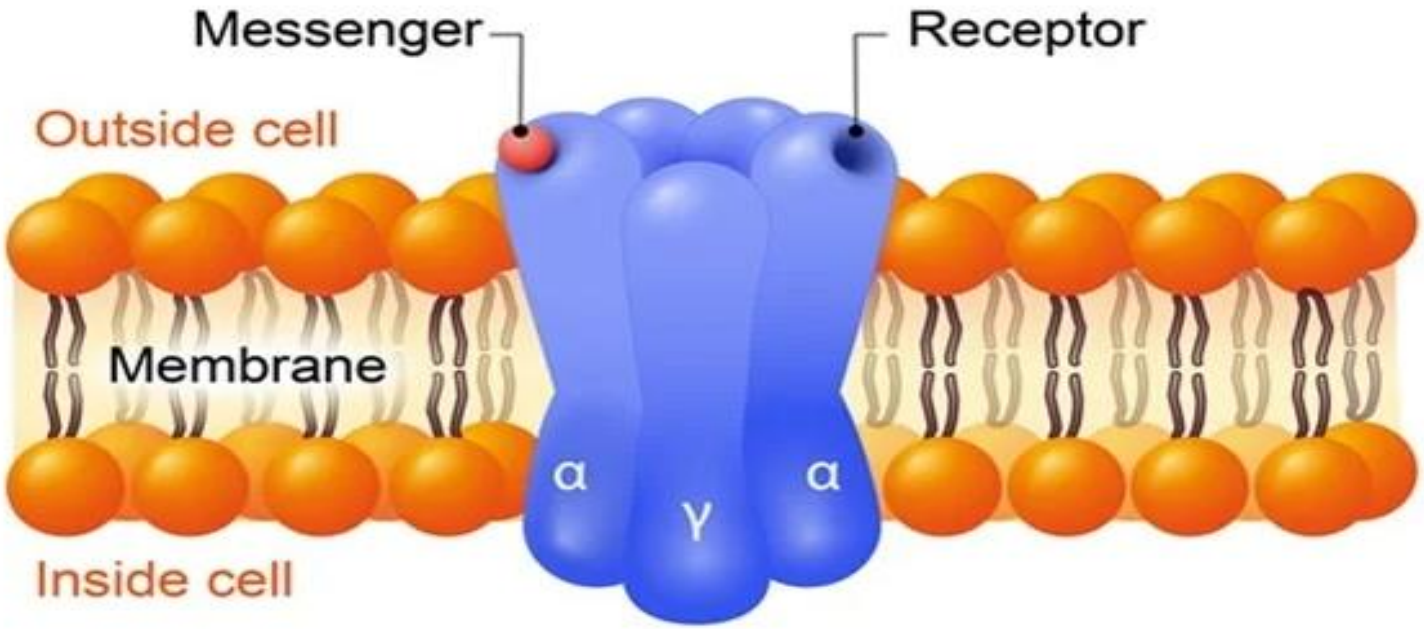
Parcijalni agonisti-parcijalni antagonisti su lekovi koji u manjim dozama (koncentracijama) deluju kao agonisti, dok u višim deluju kao antagonisti.


AGONISTS
ACTIVATE RECEPTORS
FULL AGONIST
PARTIAL AGONIST
100%
FULL AGONIST
PARTIAL AGONIST
RESPONSE PRODUCED
DOSE GIVEN
WHICH CAN ONLY PRODUCE
A SUBMAXIMAL RESPONSE.---


200
150
100
50
0
% Basal response
Full agonist
Partial agonist
Antagonist
Inverse agonist
Log(drug dose)

PITANJA ?


Top view
Open
Closed


Messenger
Receptor
Outside cell
Membrane
α
γ
α
Inside cell