

Agonisti, antagonisti receptorjev

izr. prof. dr. Marko Anderluh

11. december 2012

Dogodki po vezavi liganda na receptor

Enako pri vseh receptorjih:



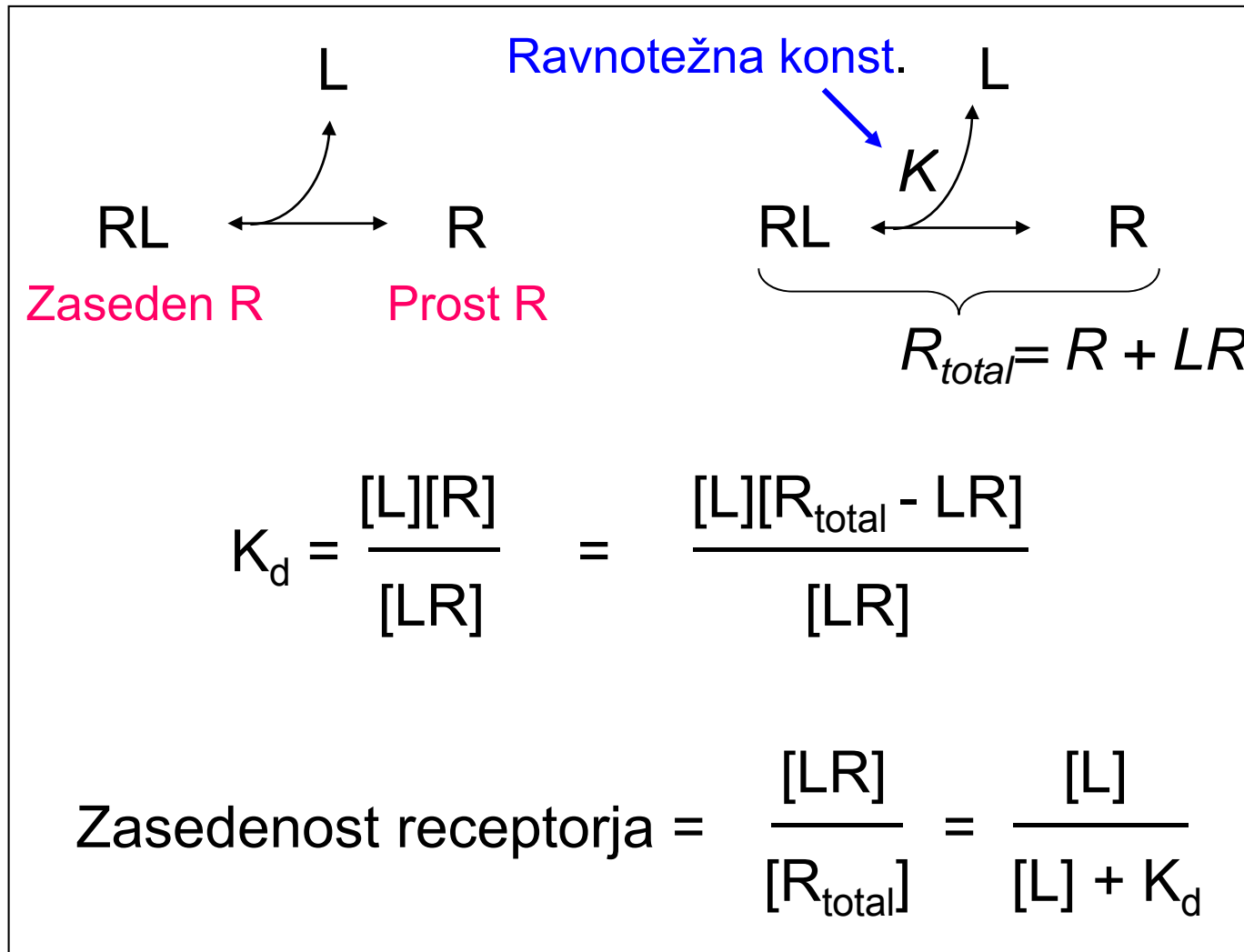
Posledice Δ konf.:

- odprtje ionskega kanala
- sinteza snovi, ki je substrat za znotrajcelične encime: npr. arahidonska kislina.
- aktivacija znotrajceličnih encimov in nastajanje sekundarnega prenašalca
- drugi odgovori

Lastnosti vezave ligand-receptor

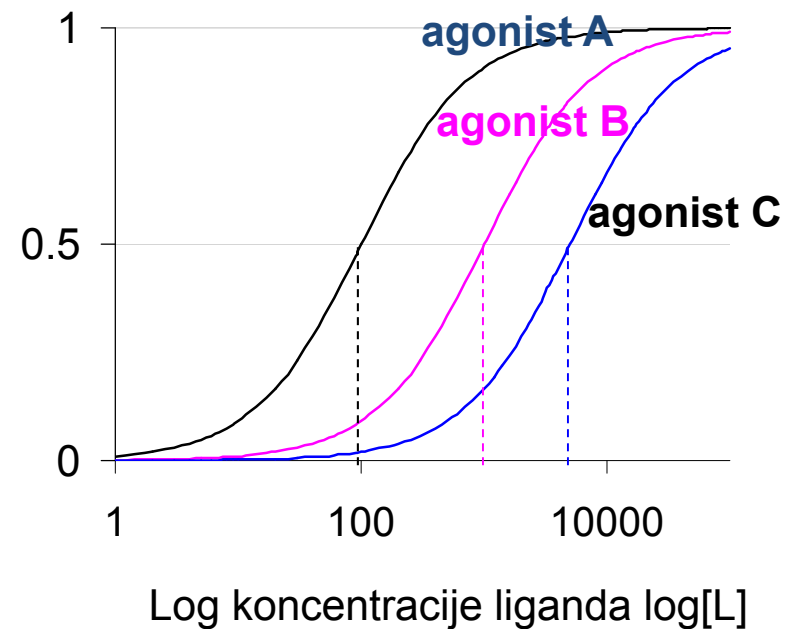
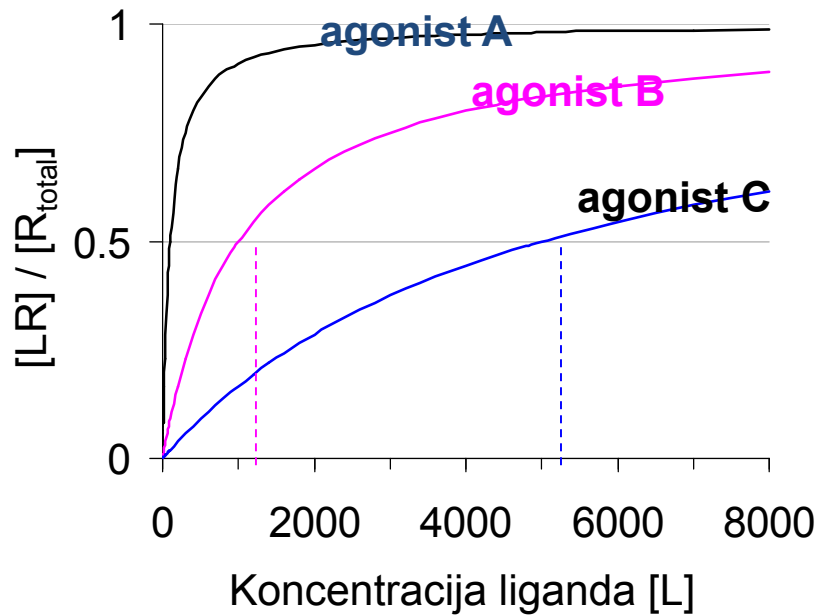
- **Selektivno prepoznavanje:** selektivna vezava ligandov odvisna od afinitete vezave
- **Stereoselektivnost** – receptorji selektivno prepoznajo le enega izmed optičnih izomerov(+ ali -, d ali l, R ali S).
- **Nasitljivost (Saturability)** – obstaja končno število receptorjev
- **Reverzibilnost** – nekovalentna vezava z medmolekulskimi interakcijami (ionske, H-vezi, van der Waalove interakcije,...).
- **Tkivna specifičnost** – vezava na določen tip receptorja, vezava poteče le v fiziološko relevantnih koncentracijah

Matematični model vezave liganda/učinkovine



Matematični model vezave liganda/učinkovine

$$\text{Zasedenost receptorja} = \frac{[LR]}{[R_{\text{total}}]} = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$



Matematični model vezave liganda/učinkovine

Vezava odvisna od:

- Št. Receptorjev
 - Konc. liganda
 - Afinite!
-
- $K_D = [L]$, ki povzroči 50% zasedenost receptorja
 - K_D je inverzno **merilo afinitete** liganda do receptorja
 - Izražamo jo v mol/l
 - Ni odvisna od $[R_{total}]$

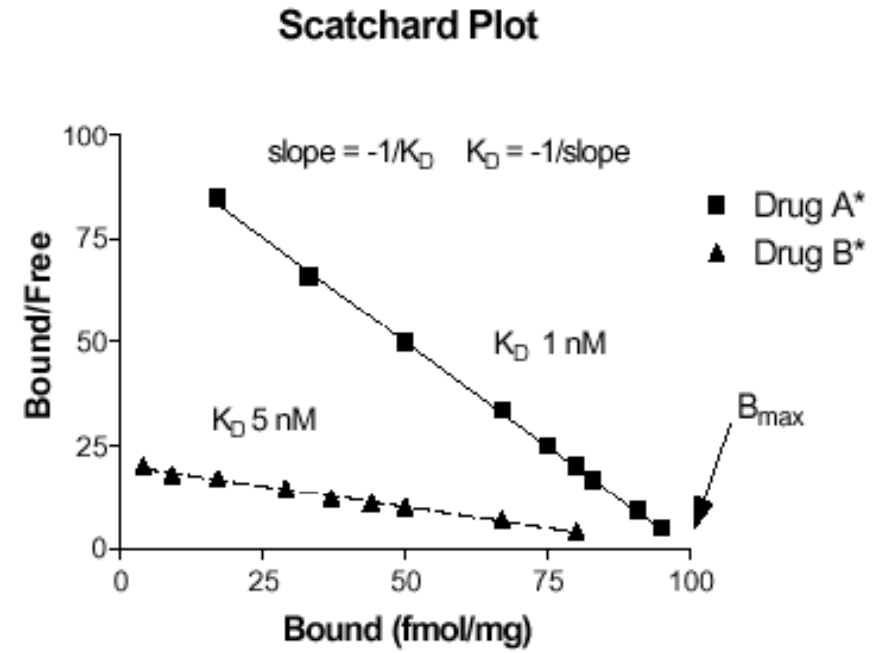
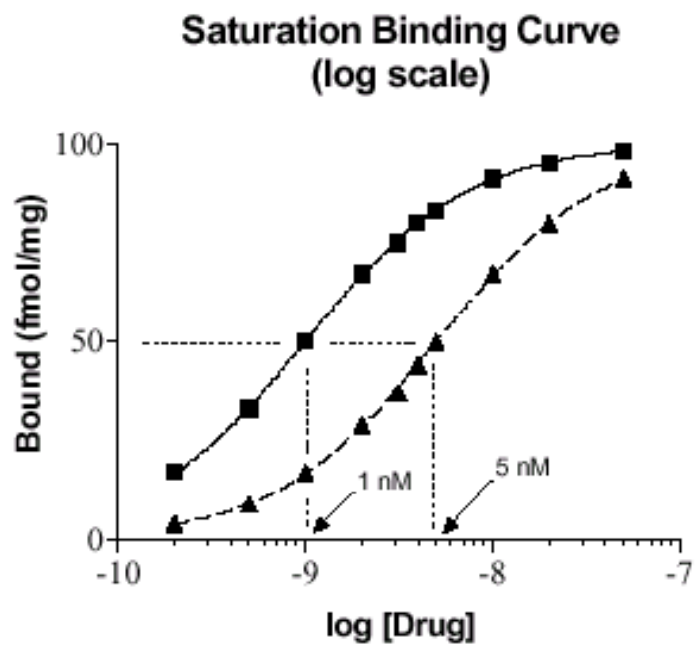
Matematični model vezave liganda/učinkovine

- K_D je točka v prevoju sigmoidne krivulje odvisnosti zasedenosti receptorja od logaritma koncentracije liganda!

Matematični model vezave liganda/učinkovine

Scatchardova transformacija

Iz premic lažje razberemo: $K_D = -1/\text{naklon Scatchardove premice}$



Kako merimo afiniteto?

Z radioaktivnimi atomi označeni ligandi

Test kompetitivne vezave

- IC_{50} – koncentracija liganda, pri kateri se izpodrine 50% vezanega označenega nativnega liganda

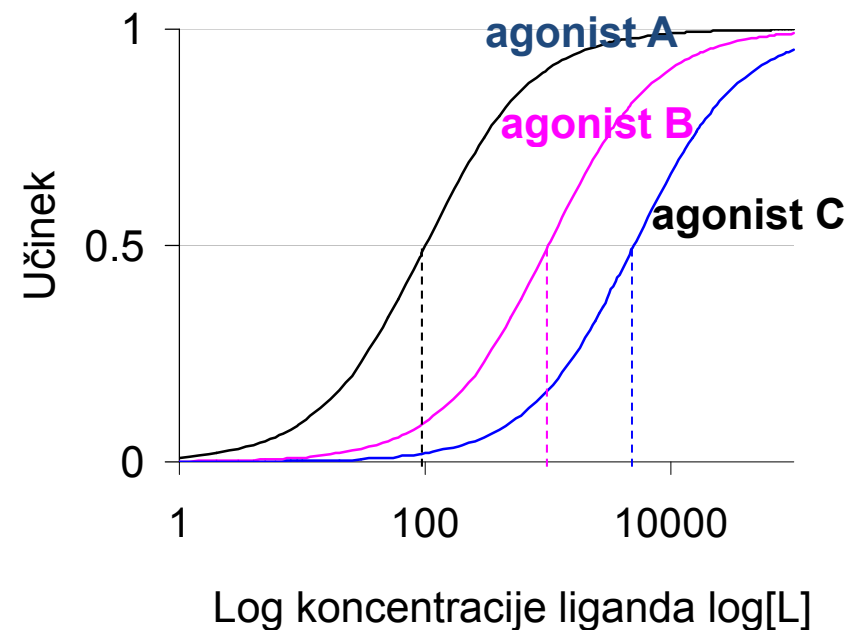
Učinek?

Intrinzična aktivnost (IA)

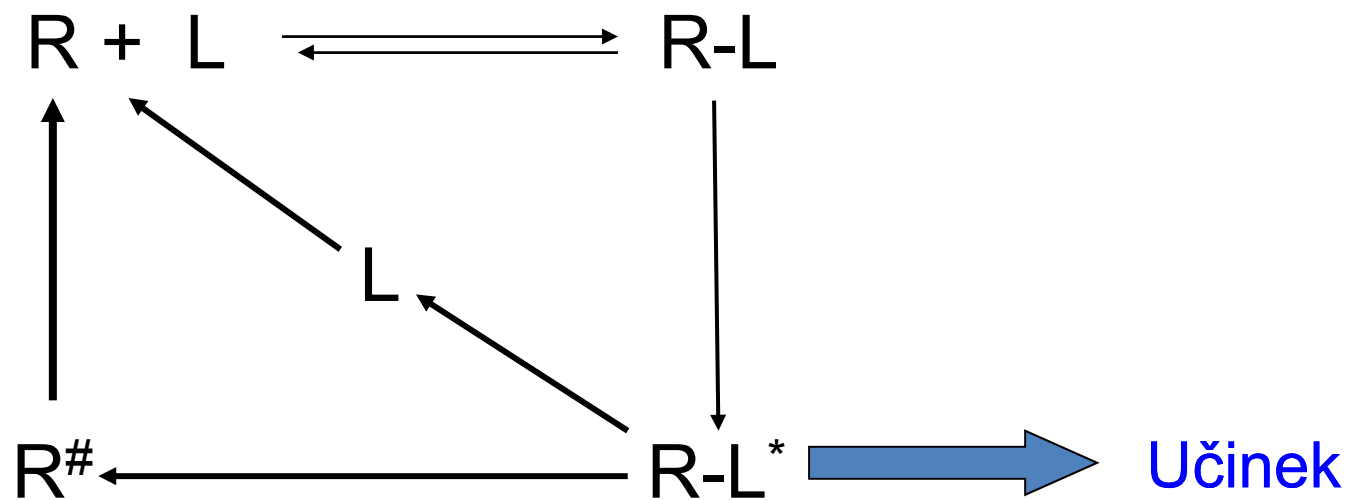
- Učinek spojine na prenos signala.
- Relativni učinek spojine glede na učinek nativnega liganda/prenašalca
- + agonisti (IA = 1)
- - antagonisti (IA = 0)
- Pomembna intrinzična aktivnost, ne le afiniteta!

ED₅₀

- **ED₅₀** – efektivni odmerek, ki povzroči 50% maksimalnega **biološkega učinka** (in vivo, ex vivo, in vitro)
- Ali je ED₅₀ enaka K_d?



Model delovanja receptorja



Oblika receptorja,
ki ni sposobna vezave
liganda

Model delovanja receptorja

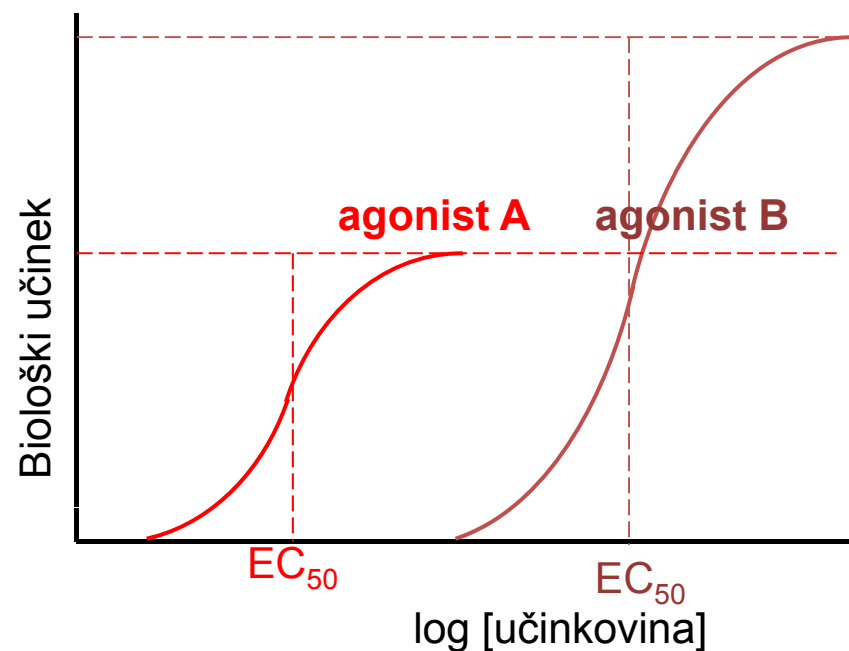
- Bolj kompleksni sistemi?!?

Model delovanja receptorjev

- **Intrinzična aktivnost**: ligandi poleg različne afinitete lahko različno stabilizirajo aktivno konformacijo
- Jakost (potency), učinkovitost (efficacy)?

Merilo za
jakost: $1/EC_{50}$!

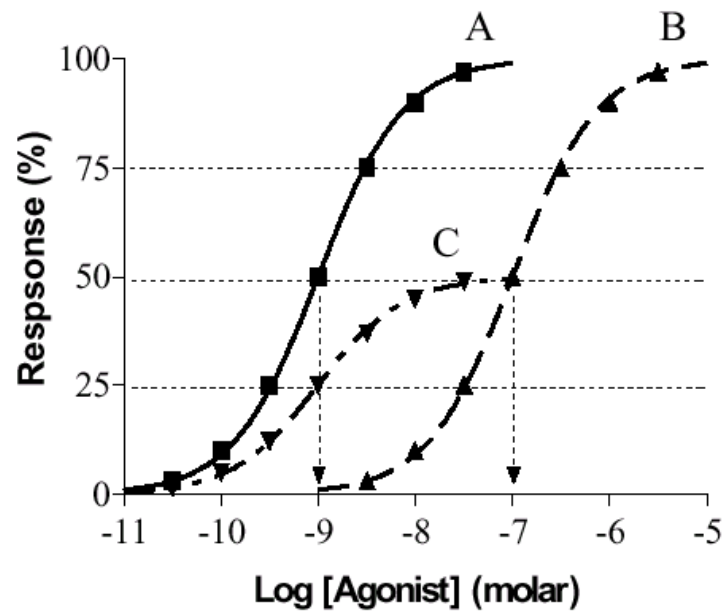
Merilo za
učinkovitost:
100% učinek!



učinkovitost
:
Učinek pri
nasičenju

Različni agonisti - primeri

- Razvrsti agoniste po jakosti/učinkovitosti

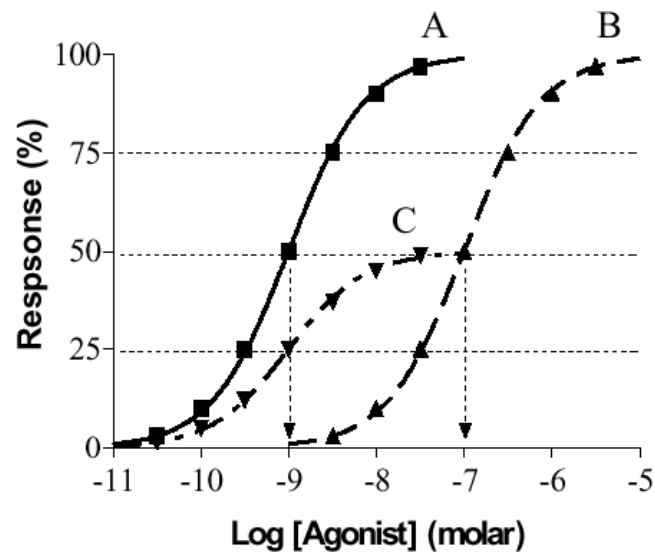


Ligandi glede na intrinzično aktivnost

- Agonisti
- Parcialni agonisti
- Antagonisti (kompetitivni, nekompetitivni, akompetitivni, ireverzibilni)
- Inverzni agonisti
- Alosterični modulatorji

Agonisti

- Vezava na receptor enako kot nativni ligand
- Enaka ali primerljiva intrinzična aktivnost



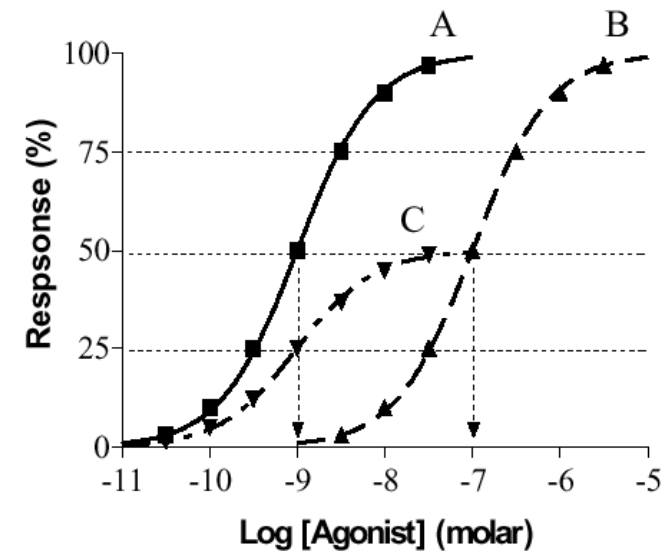
Agonisti

Primeri

- β 2-adrenergični agonisti

Parcialni agonist

- Ni 100% učinka, ne glede na konc. – tudi ko so vsi receptorji zasedeni
- $IA < 1!$
- Jakost variabilna
- Delujejo kot delni antagonisti!



1. Parcialni agonisti ne stabilizirajo enake bioaktivne konformacije receptorja kot polni agonisti.
2. Parcialni agonisti delujejo hkrati kot agonisti in antagonisti – stabilizirajo tako aktivno kot neaktivno konf.;

SKUPNO - zasedajo receptor, a ne izzovejo polnega odgovora!

Antagonist

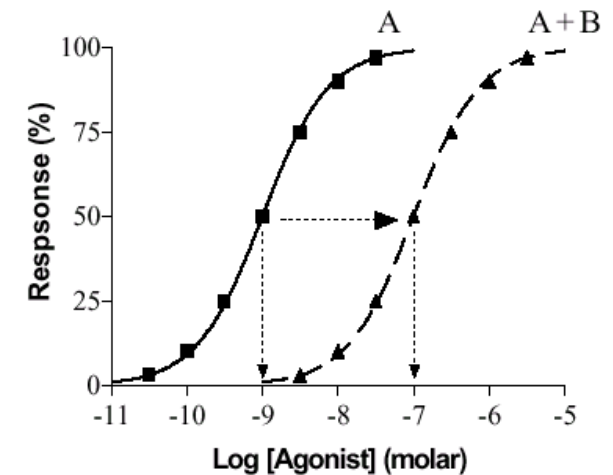
- $IA = 0$
- preprečujejo signale, ki jih posredujejo agonisti
- Selektivnost, afiniteta, jakost

- Kompetitivni
- **NE**kompetitivni, **A**kompetitivni
- Ireverzibilni

Antagonisti

Kompetitivni antagonisti

- Reverzibilna vezava na receptor na isto vezavno mesto kot agonist
- Učinek lahko “premagamo” z \uparrow konc. agonista
- Ni razlike v E_{maks} , EC_{50} višja!
- Enaka sigmoidna krivulja v prisotnosti agonista, premaknjena v desno!



A = agonist
B = antagonist
A+B = agonist + antagonist

Antagonisti

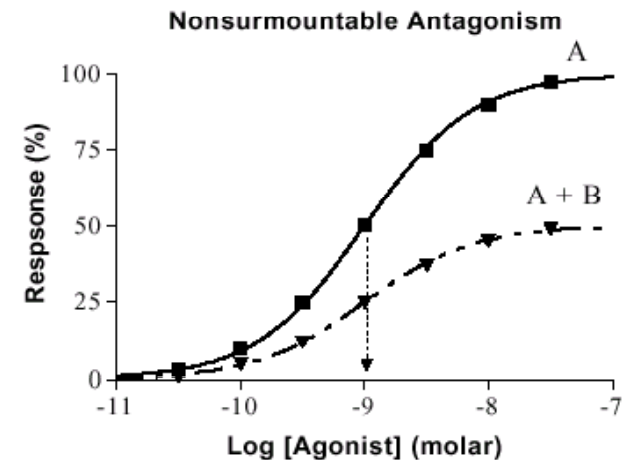
Primeri – kompetitivni antagonisti

- adrenergični β_1 antagonisti

Antagonisti

Nekompetitivni antagonisti

- Reverzibilna vezava na receptor na **različno vezavno mesto** kot agonist
- = alosterični antagonist
- Učinka ne moremo izničiti z \uparrow konc. agonista
- nižji E_{maks} , EC_{50} enaka!
- spremenjena sigmoidna krivulja!



A = agonist

B = antagonist

A+B = agonist + antagonist

Antagonisti

Primeri – nekompetitivni antagonisti

- Strihnin – nekompetitivni antagonist glicinskega receptorja

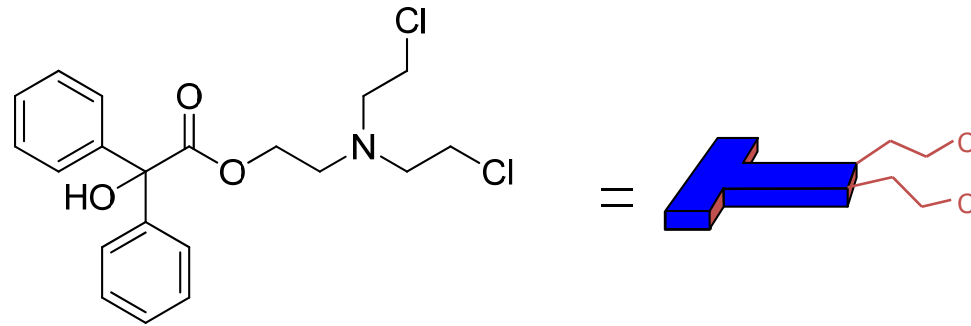
Antagonisti

Ireverzibilni antagonisti

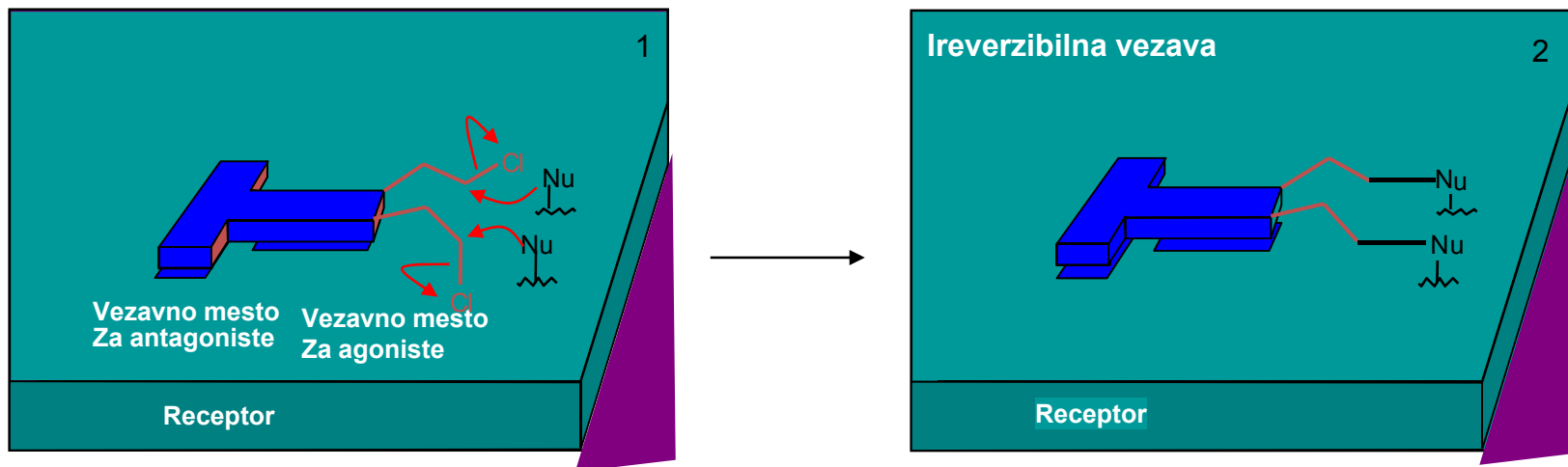
- ireverzibilna vezava na receptor na **isto ali različno vezavno mesto** kot agonist
- Učinka ne moremo izničiti z ↑ konc. agonista
- Efektivno zmanjšajo št. dostopnih receptorjev
- Sinteza novih receptorjev

Antagonisti

Primeri – ireverzibilni antagonisti



Propilbenzilholin iperit



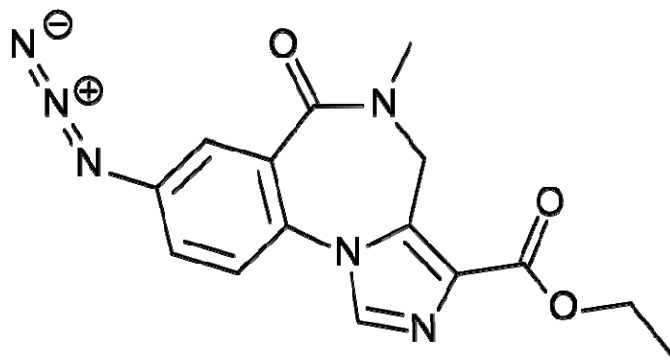
Inverzni agonisti

- Določeni receptorji imajo določeno stopnjo aktivnosti tudi v odsotnosti liganda (GABA, serotoninergični, DHP receptorji,...)
 - **konstitutivno aktivni** – receptorji skozi v ravnotežju med aktivno in neaktivno obliko
- **Inverzni agonist ima enak učinek kot antagonist; veže se na R, ga ne aktivira, preprečuje vezavo nativnega liganda!**
- **Inverzni agonist zavre tudi konstitutivno aktivnost!**
- Vezava reverzibilna, vendar ne nujno na isto vezavno mesto kot agonist

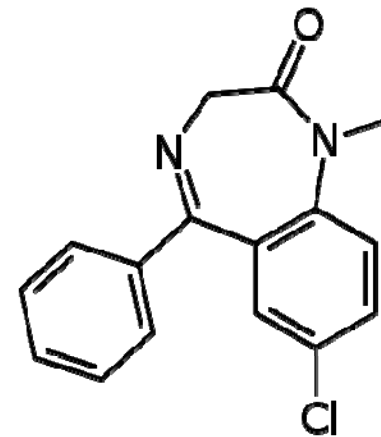
Inverzni agonisti

Primeri – inverzni agonisti

- **Ro15-4513**; inverzni agonist na benzodiazepinskih receptorjih



Ro15-4513



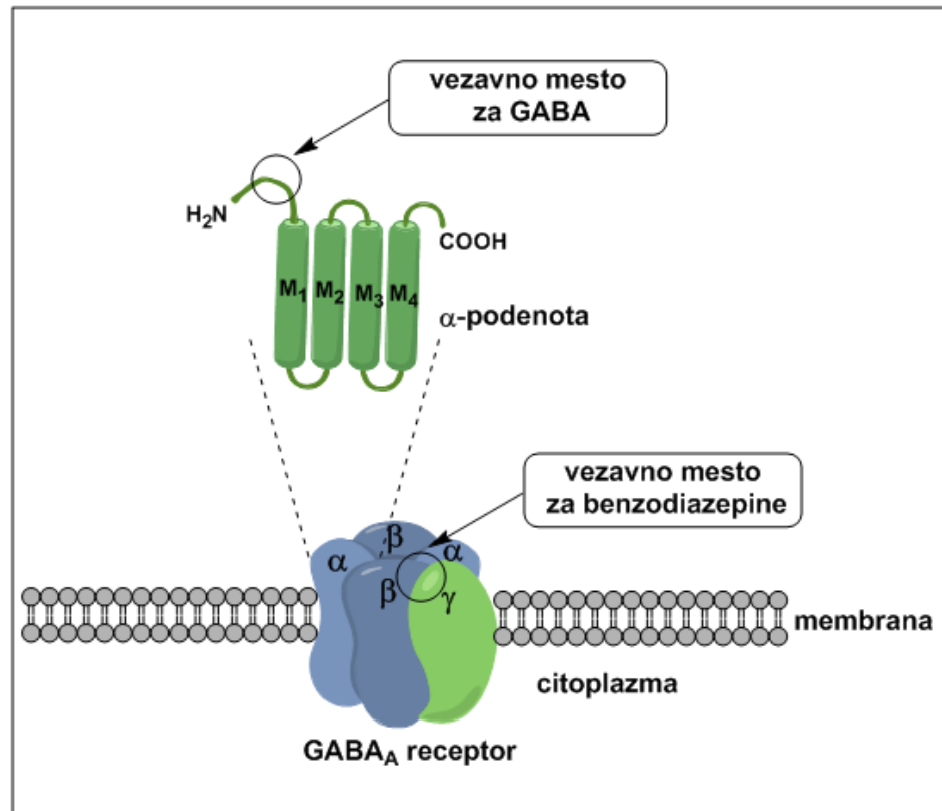
diazepam

Alosterični modulator

- Vezava na alosterično vezavno mesto
- Nekompetitivni mehanizem
- + ali - modulacija

Alosterični modulator

- Primeri – barbiturati, benzodiazepini



Modulacija receptorjev

- De/senzitizacija – sprememba občutljivosti
- Regulacija “navzgor” ali “navzdol” – sprememba števila receptorjev

(De)senzitizacija receptorjev

Senzitizacija receptorjev

- Po dolgotrajni izpostavljenosti antagonistom
- Večji odmerki antagonista za enak učinek
- Posledica supersenzitivnost na normalne konc. neurotransmitorja
- Lahko vodi v odvisnost, toleranco in abstinenco po odtegnitvi antagonista

(De)senzitivizacija receptorjev

Desenzitivizacija receptorjev

- Po dolgotrajni izpostavljenosti agonistom izguba agonističnega učinka
- Večji odmerki agonista za enak učinek
- Posledica neodzivnost na normalne konc. nevrotansmitorja
- Mehanizem: fosforilacija receptorjev po dolgotrajni terapiji, “odklop” receptorja s proteinom G

(De)senzitizacija receptorjev

Primeri – desenzitizacija

- K_D izoproterenola (izoprenalina) ($1 \rightarrow 100$ nM) povišanje!
 - Afiniteta se zmanjša
 - Št. receptorjev in zato E_{maks} se ne spremenita

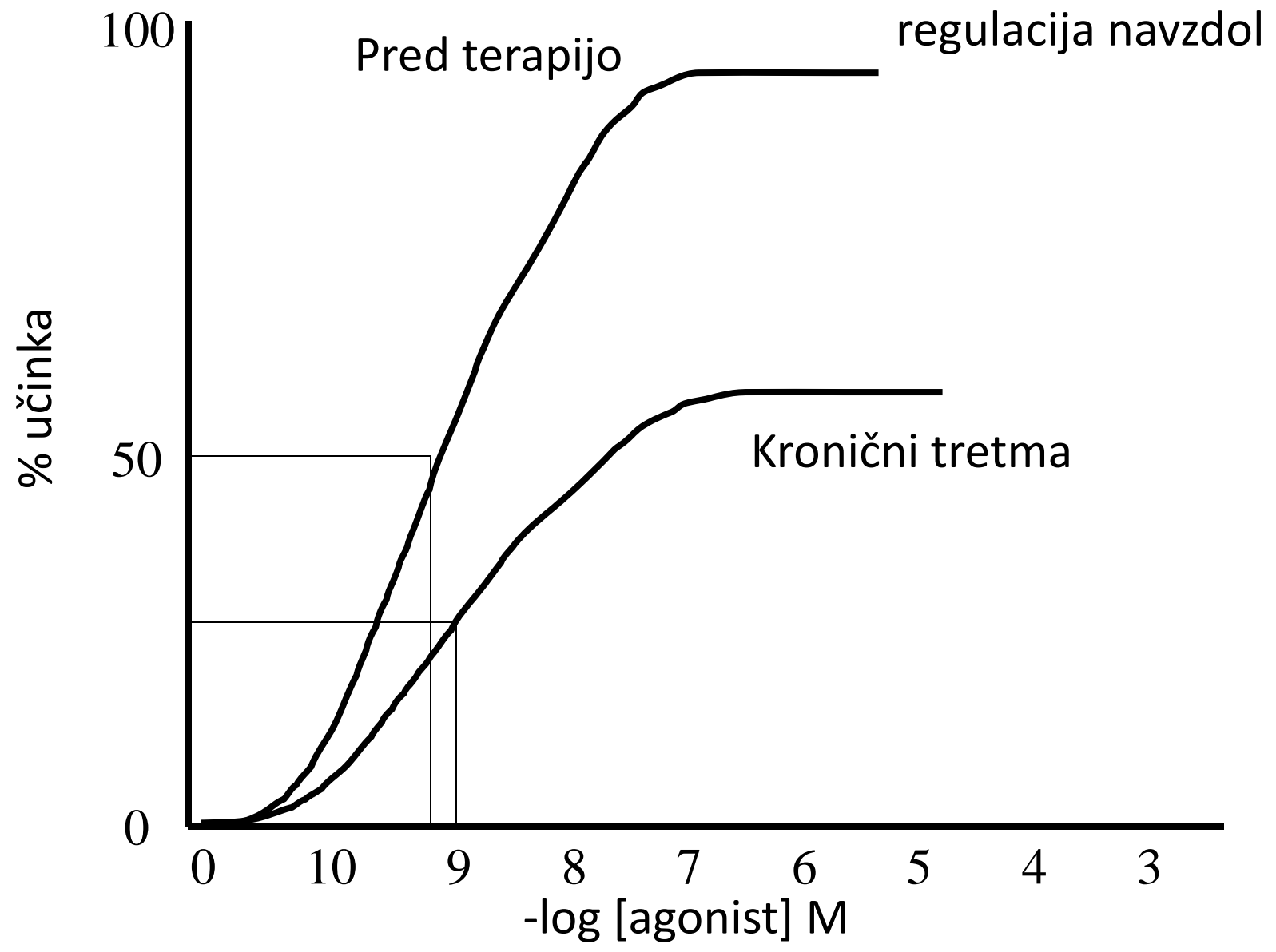
Regulacija “navzgor” in “navzdol”

“navzgor”

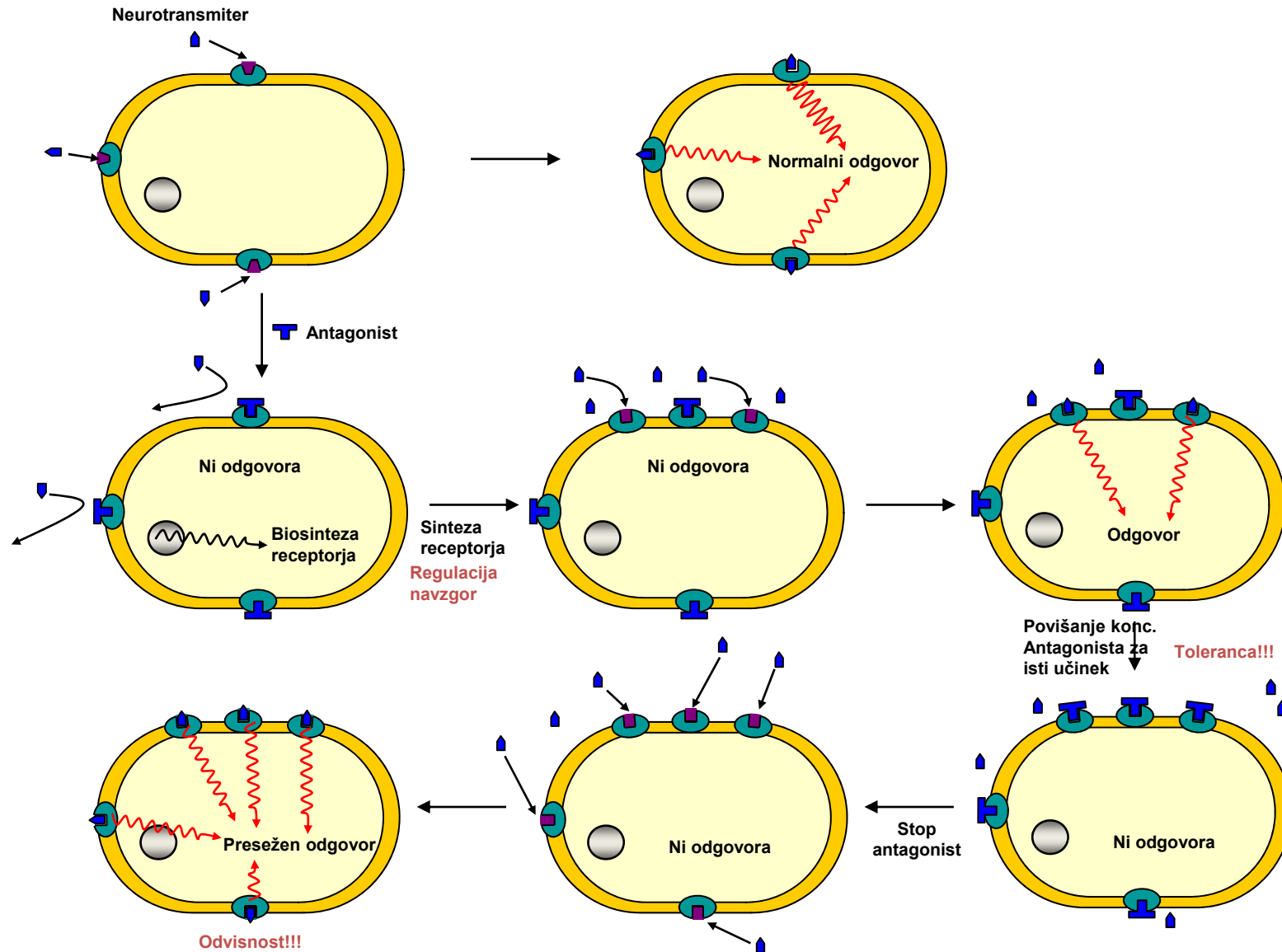
- sinteza novih receptorjev na stimulus
- Premaknjena sigmoidna krivulja, E_{maks} je višji, K_d enaka

“navzdol”

- npr. proteolitična degradacija receptorjev; znižano število receptorjev
- Premaknjena sigmoidna krivulja, E_{maks} se zmanjša, K_d enaka



Razvoj tolerance in fizične odvisnosti



Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry,
Oxford University press, 4. izdaja:

- 8. poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5. izdaja:

- 4. poglavje