

Delovanje receptorjev

Prof. dr. Lovro Stanovnik

Metode za študij receptorjev

- klasične metode: izolirani organi → študij učinka
- vezavne študije: membrane z receptorji ⇒ določitev parametrov vezave
- kloniranje R ⇒ struktura R in postreceptornih molekul.
 - podtipi R, za katere ni znana vloga (M1-5)
'orphan receptors' - zlasti pri i.c. R
 - himerne molekule
receptor A + postreceptorni mehanizem B
kombinacija različnih podenot
 - vgraditev umetnega R v celico, ki je sposobna odgovora
- merjenje konc. intracelularnih mediatorjev (Ca^{++})

Razdelitev receptorjev za endogene ligande

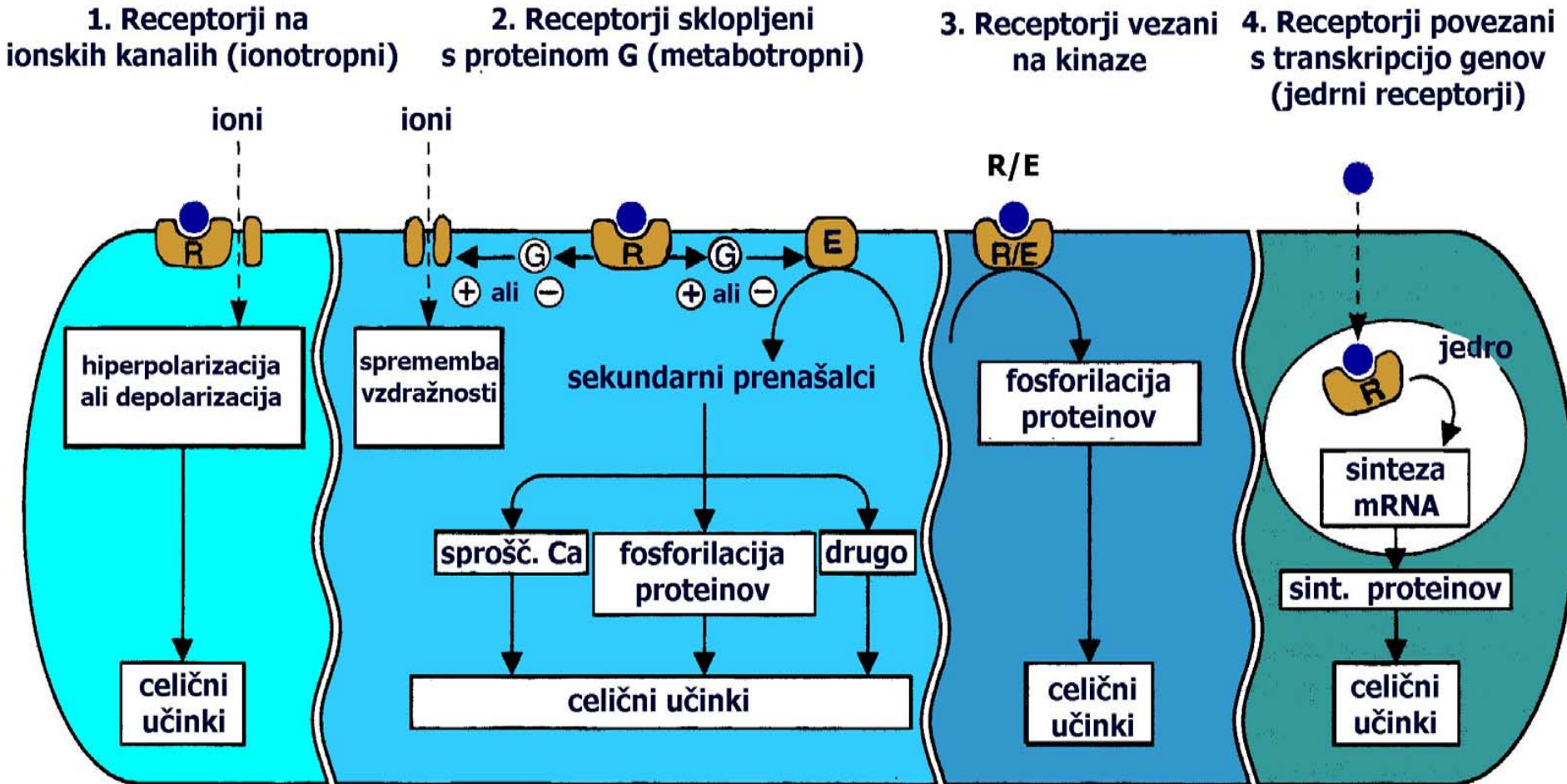
Kriteriji:

- struktura
- mehanizmi prenosa
- hitrost odgovora

Vrste receptorjev:

- receptorji na ionskih kanalih
- receptorji, sklopljeni s proteinom G
- receptorji s kinazno aktivnostjo
- intracelularni receptorji

Povezava med aktivacijo receptorjev in učinkom



časovna skala

milisekunde

sekunde

minute

ure

Primeri

Nikotinski
holinergični
receptor

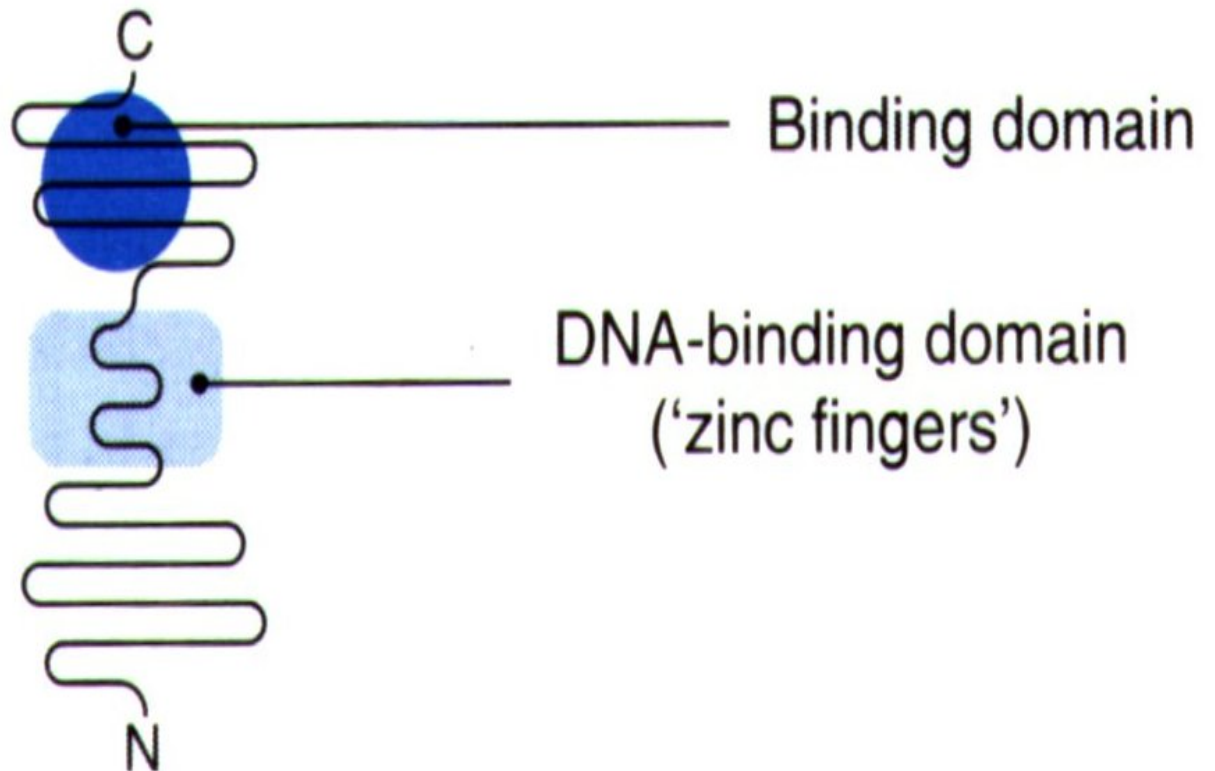
Muskarinski
holinergični
receptor

Inzulinski
receptor

Receptor
za estrogene

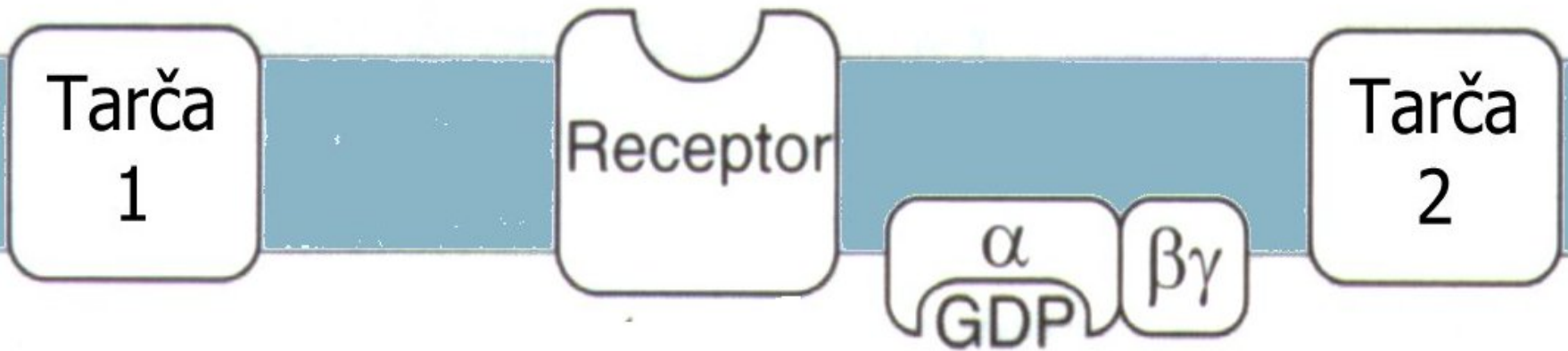
Struktura različnih tipov receptorjev

Type 4 Steroid receptors

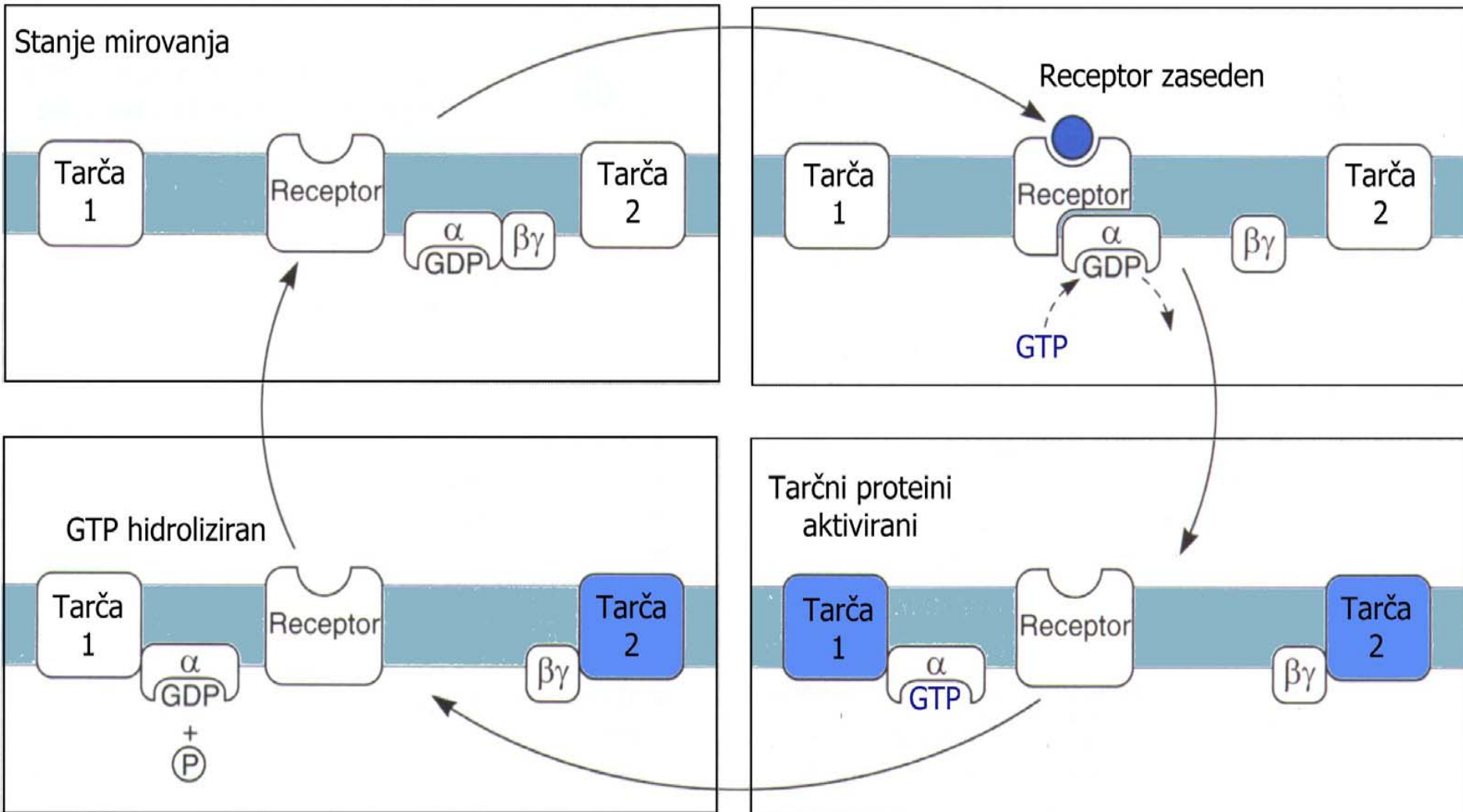


Delovanje proteina G

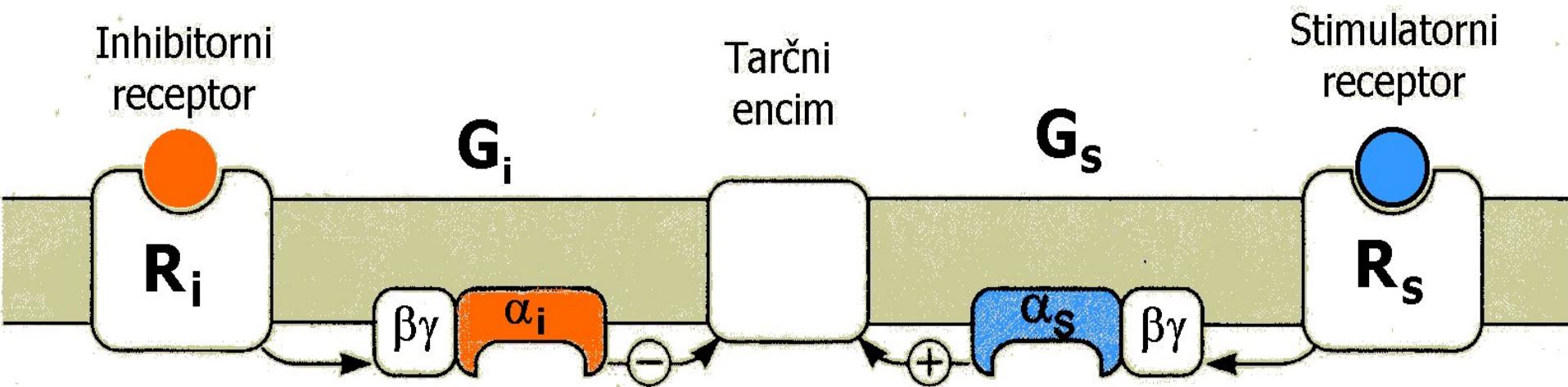
Stanje mirovanja



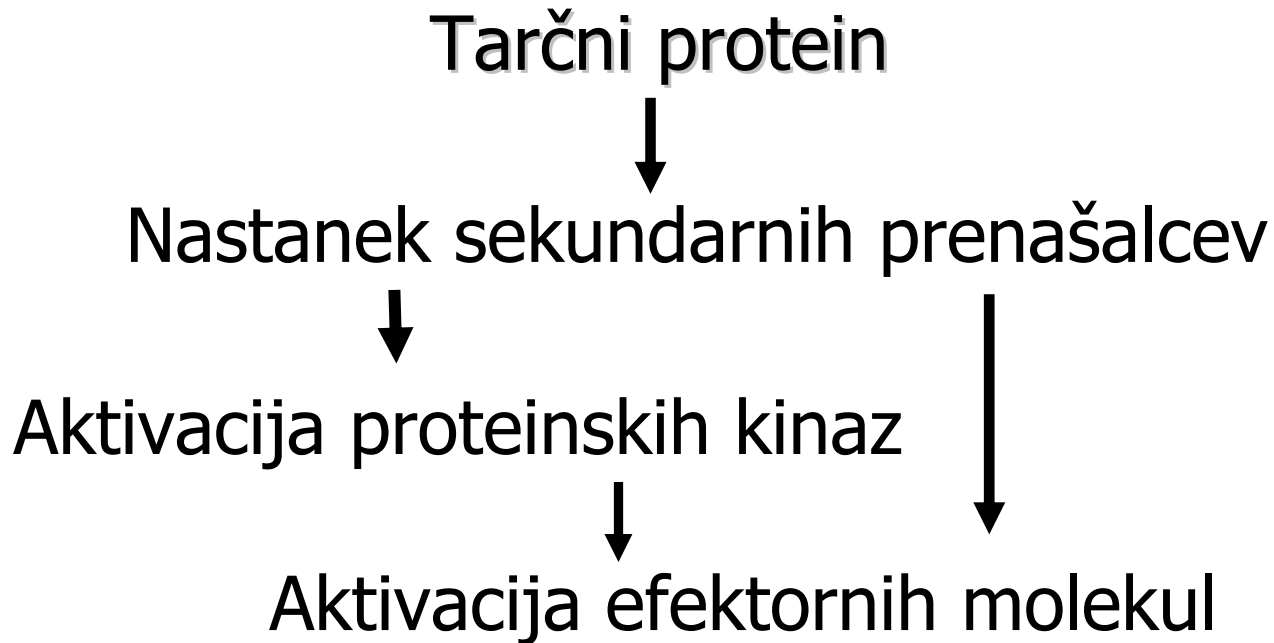
Delovanje proteina G - povzetek



Interakcija stimulatornih in inhibitornih receptorjev z istim tarčnim proteinom

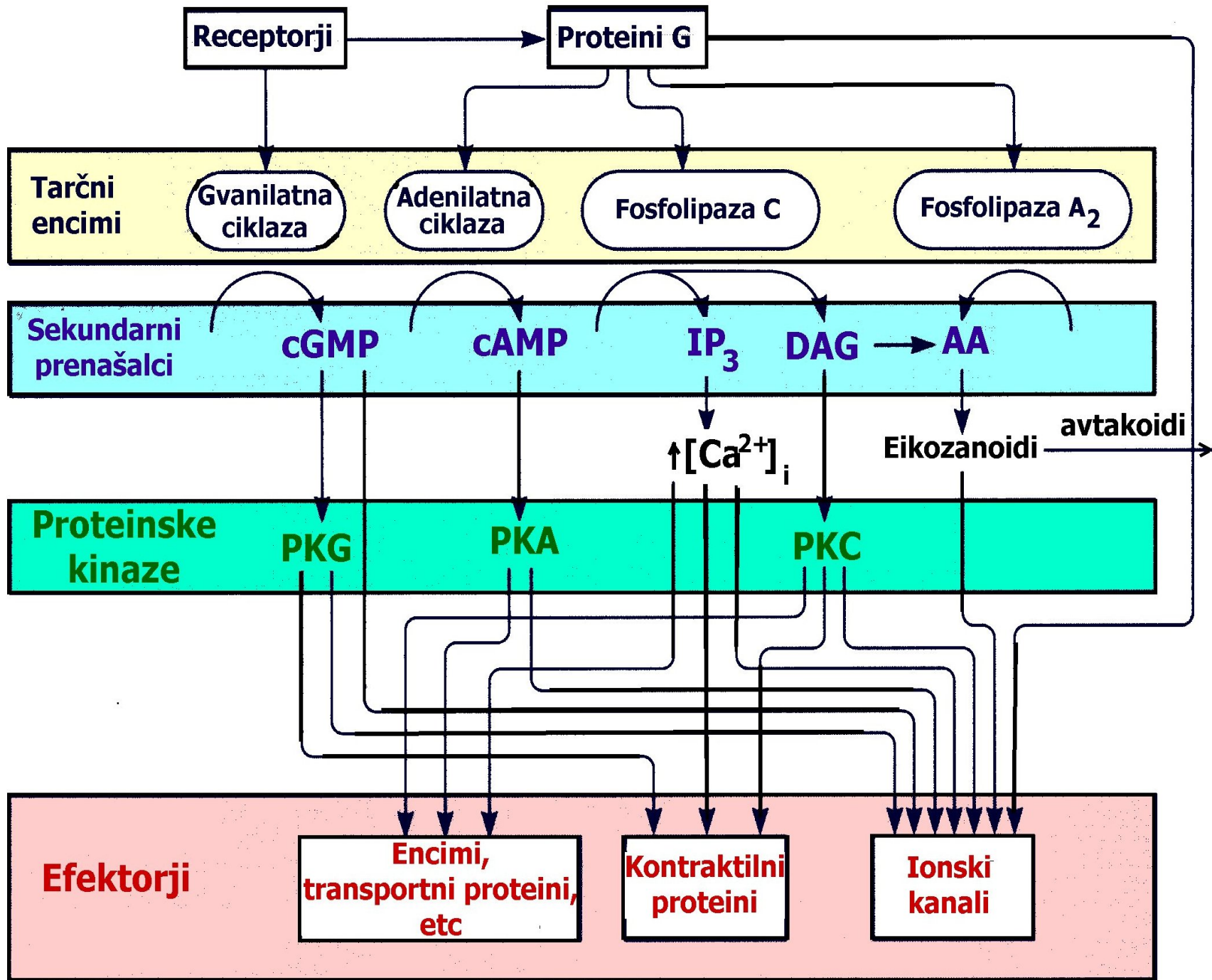


Kako aktivacija tarčnega proteina privede do učinka ?



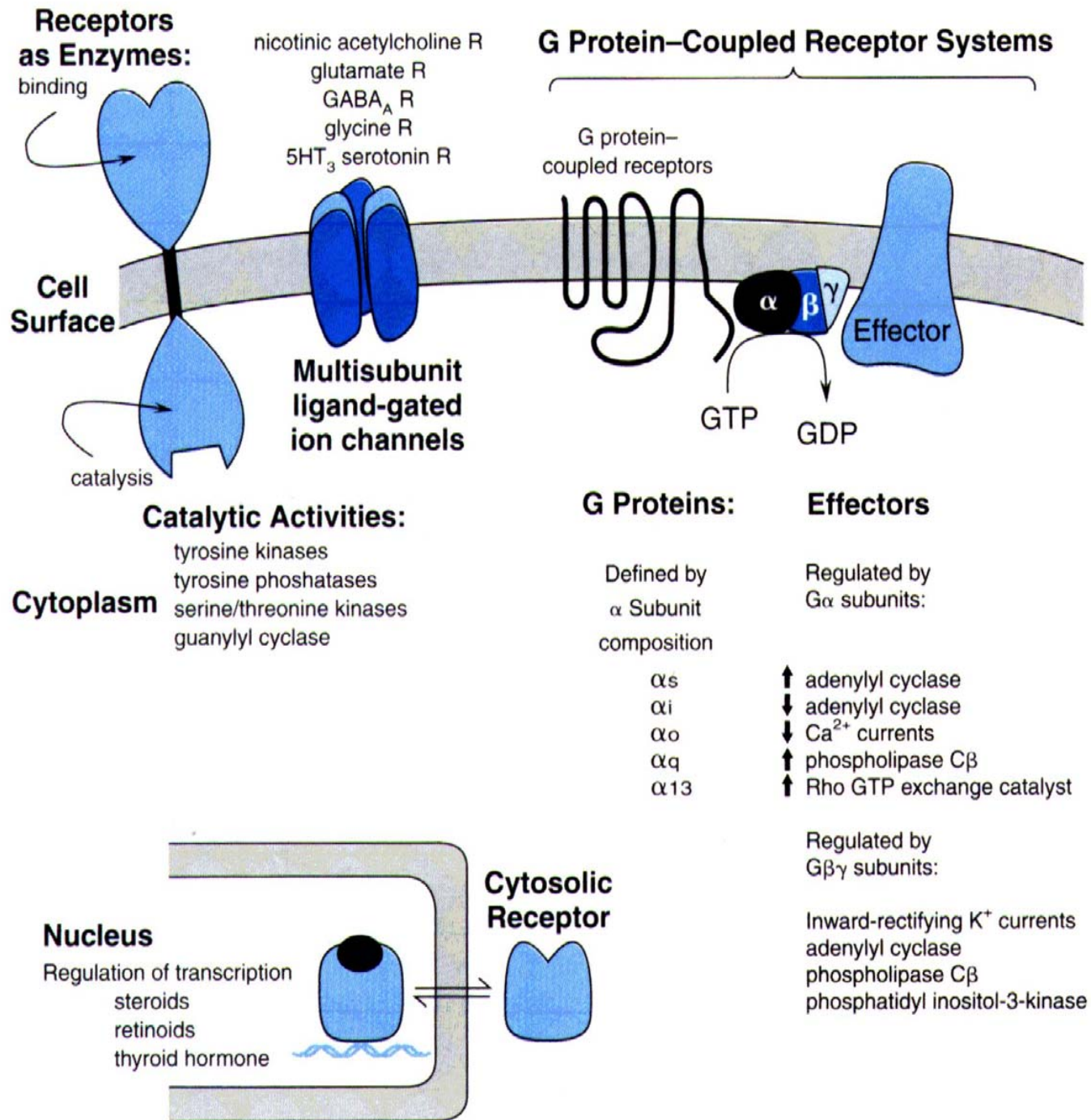
**OJAČITEV
SIGNALA**

- encimi
- transportni proteini
- kontraktilni proteini
- ionski kanali



Skupine receptorjev glede na povezavo med njihovo aktivacijo in učinkom

POVZETEK



Primerjava poskusov na izoliranih organih s poskusi na celi živali

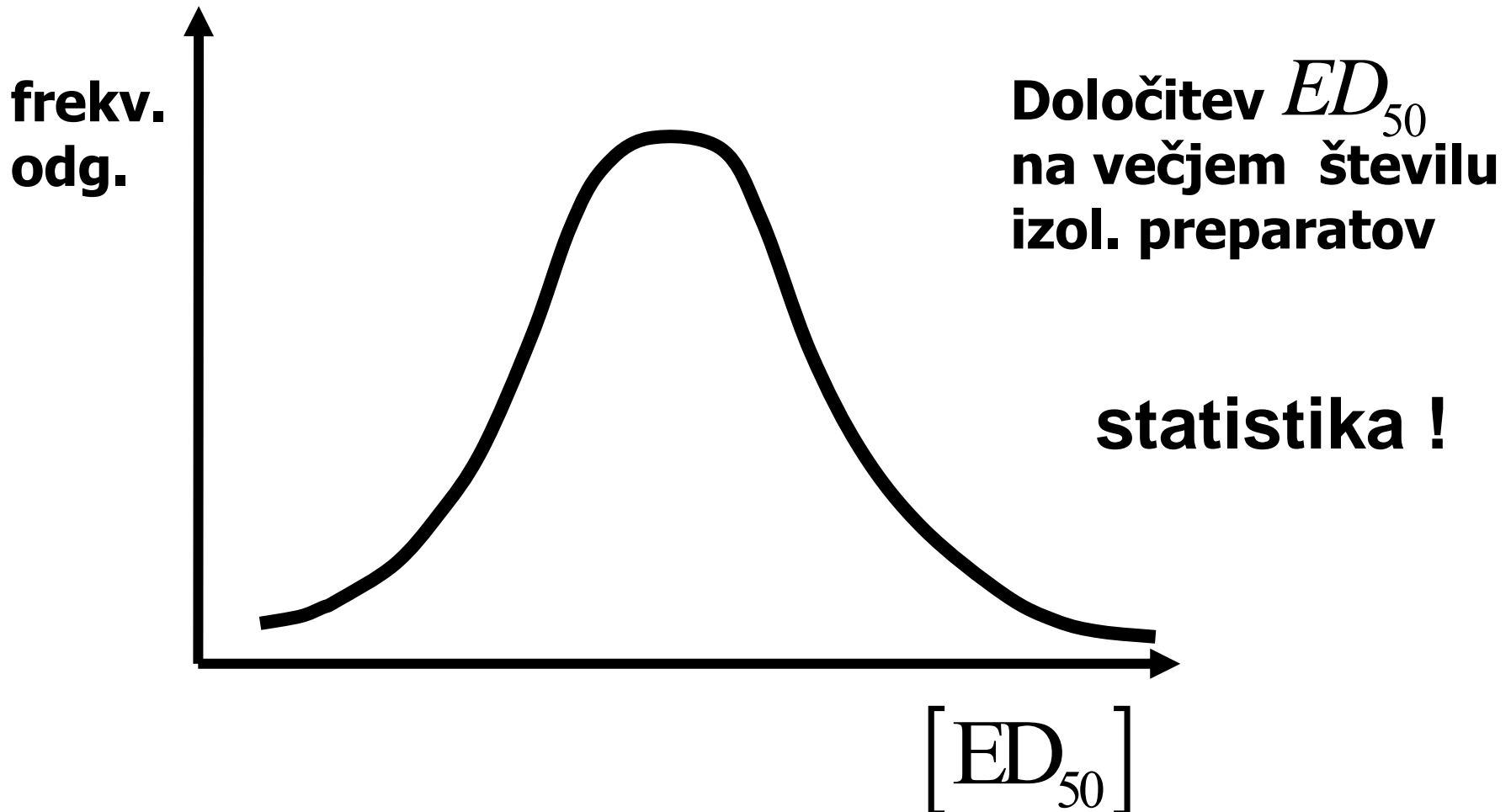
Izolirani organi

- sistem je pregleden
- koncentracije agonistov na mestu delovanja so znane
- odgovori navadno zvezni
- osnovni podatki o zdravilu

Poskus na celi živali

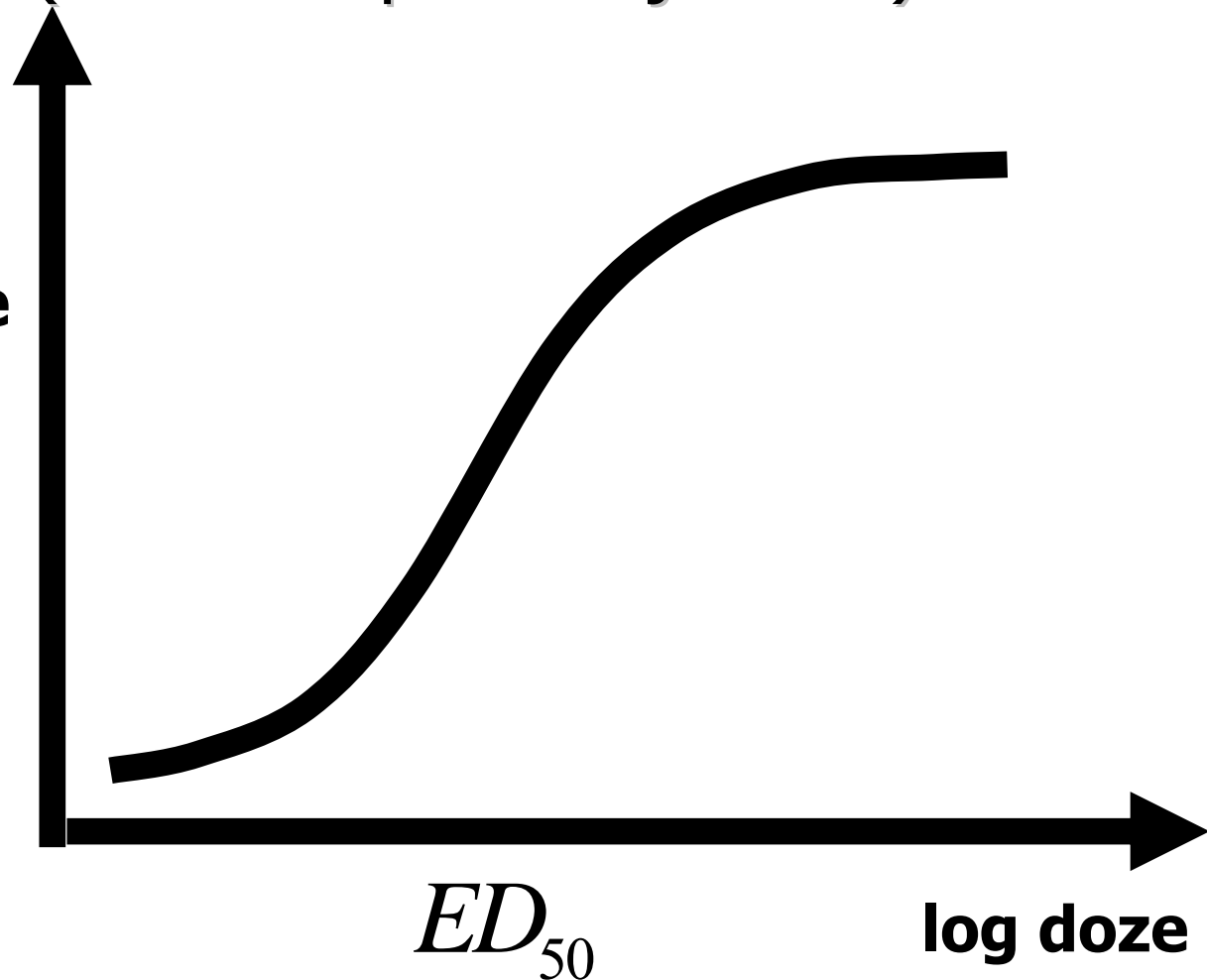
- prisotni homeostatski mehanizmi
- koncentracije na mestu delovanja niso znane
- pogosto odgovor 'vse ali nič'
- učinek zdravila na cel organizem

Določitev parametrov med koncentracijo in učinkom pri odgovoru 'vse ali nič' ?

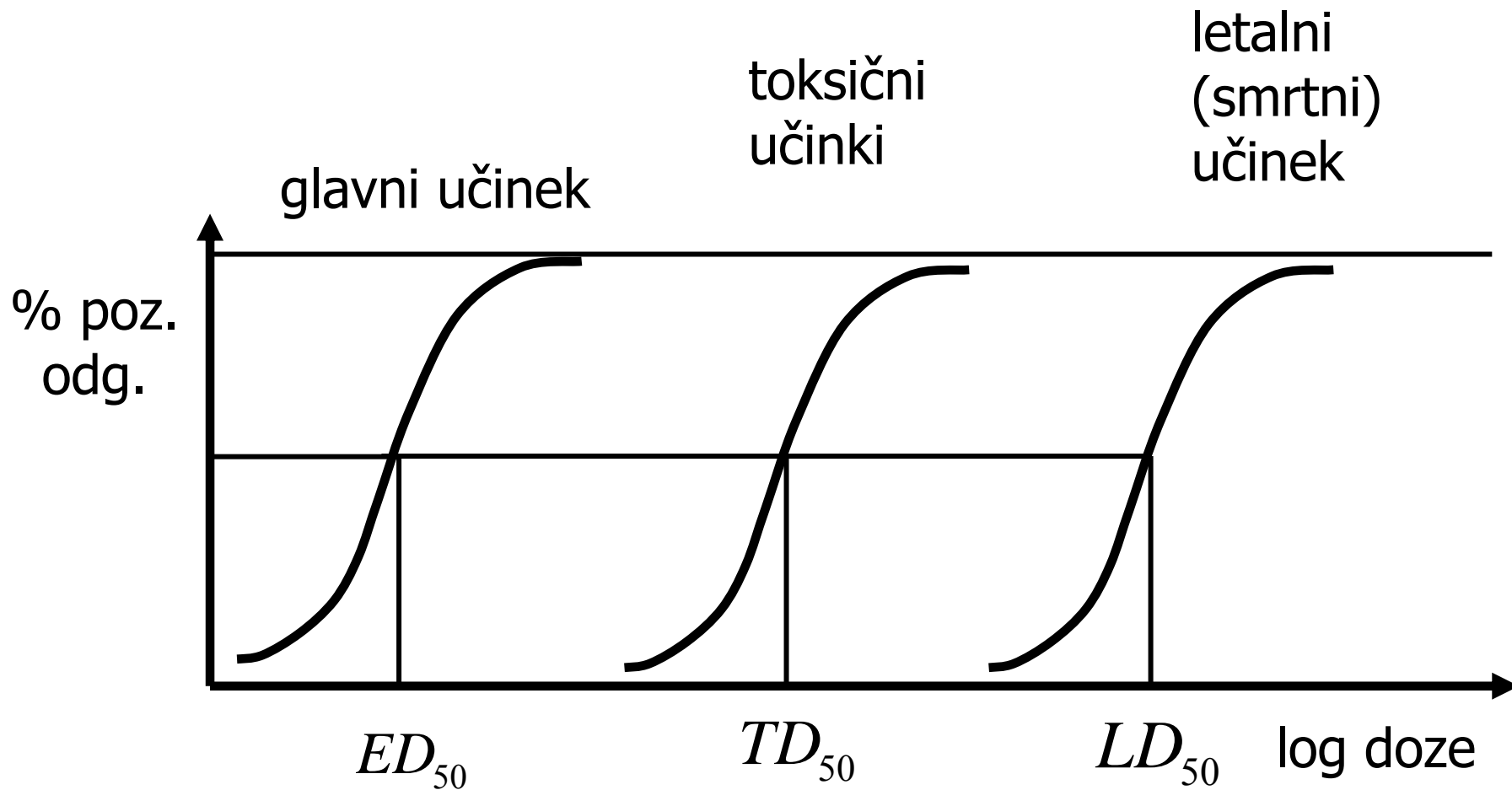


Aplikacija različnih doz zdravila, ki povzroči odgovor
'vse ali nič', več skupinam živali
(vsaka skupina svojo dozo)

delež živali
s poz. odg.
znotraj vsake
skupine
[%]



Različni učinki pri naraščajočih dozah pri poskusih na celi živali



Ocena varnosti zdravila

Varnost zdravila je večja, če so razlike med ED_{50} in TD_{50} ter LD_{50} čim večje.

$$\textit{Terapevtski indeks } TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

$$\textit{Terapevtska širina} : \frac{TD_5}{ED_{95}}$$

SPREMENJEN UČINEK ZDRAVILA I

Kvantitativno spremenjen učinek

Učinek v toku uporabe upada

- a. toleranca (različni vzroki: farmakokinetiski -
↓ konc. agonista, farmakodinamski –
sprememba receptorjev)
- b. tahifilaksija (hiter nastop - adrenergični
sistem)

Učinek je večji od pričakovanega

- a. farmakodinamski razlogi (denervacijska
preobčutljivost)
- b. farmakokinetiski razlogi (↑ konc. agonista -
inhibirana razgradnja, ...)

SPREMENJEN UČINEK ZDRAVILA II

Kvalitativno spremenjen učinek

- 1. Idiosinkrazija** – pri nekaterih bolnikih nepričakovan (dodaten) učinek zdravila
 - razlog: genetske spremembe
 - primer: primakin → 10% afričanov → hemolitična anemija → vzrok: pomankanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.
- 2. Alergija na zdravila**
 - 4 tipi alergičnih reakcij
 - načelno lahko nastopi pri vsakem zdravilu
 - pri nekaterih zdravilih češče

Uporaba zdravil na človeku I

Doza  zaželeni učinek

Predpisana doza



- sodelovanje bolnika
- napake pri dajanju

Zaužita doza



- absorpcija
- velikost organizma, sestava (otroci)
- razporeditev v organizmu
- vezava na sestavine organizma
- eliminacija

Koncentracija na mestu delovanja

Uporaba zdravil na človeku II

Koncentracija na mestu delovanja



- fiziološke spremenljivke
- patološki faktorji
- genetski faktorji
- interakcije med zdravili
- toleranca

Interakcija z receptorjem



- funkcijsko stanje organizma
- placebo

Učinek