

# Rozvoj a internacionalizace chemických a biologických studijních programů na Univerzitě Palackého v Olomouci

**CZ.1.07/2.2.00/28.0066**



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*

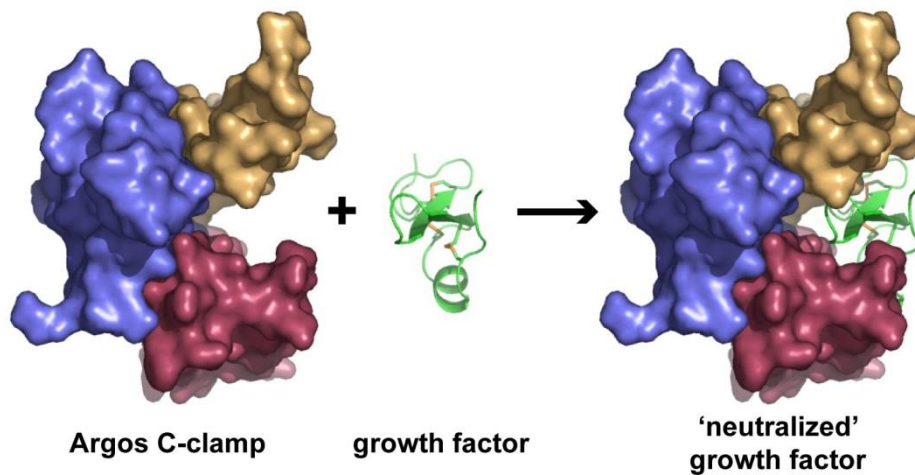
**Farmakodynamika** se zabývá tím, jak léčivo působí na organismus, jaké jsou mechanismy působení léčiv.

**Cílové struktury specifického působení léčiv:**

**- Látka působí na základě prostorové interace své molekuly s proteiny**

- receptory
  - iontové kanály
  - enzymy
  - transportní (přenašečové; karierové) systémy
- jiné struktury, např. DNA

# Buněčné receptory a vazba léčiva na receptor



Hlavními cíly většiny léčiv jsou **receptory**, které se dělí do těchto rodin:

### **Receptory spjaté s G-proteiny (*metabotropní*)**

-např. muskarinové M receptory

### **Receptory spojené s iontovými kanály (*ionotropní*)**

– např. nikotinové rec., výsledkem aktivace těchto receptorů je depolarizace postsynaptické membrány nebo inhibiční hyperpolarizace membrány

### **Receptory spojené s enzymovou aktivitou**

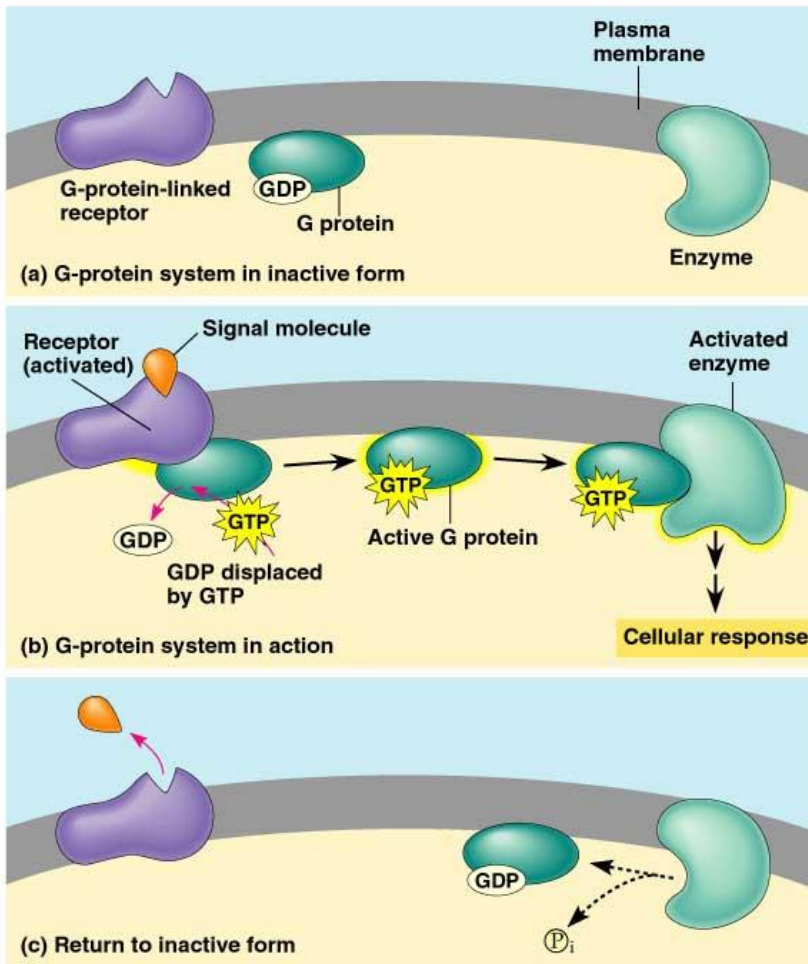
např. tyrosin kinasovou, serin/threonin kinasovou aj.

-inzulinový receptor, receptory pro růstové faktory

-EGFR receptor

### **Jaderné (nukleární) receptory regulující genovou expresi**

# 1. G „coupled“ receptory

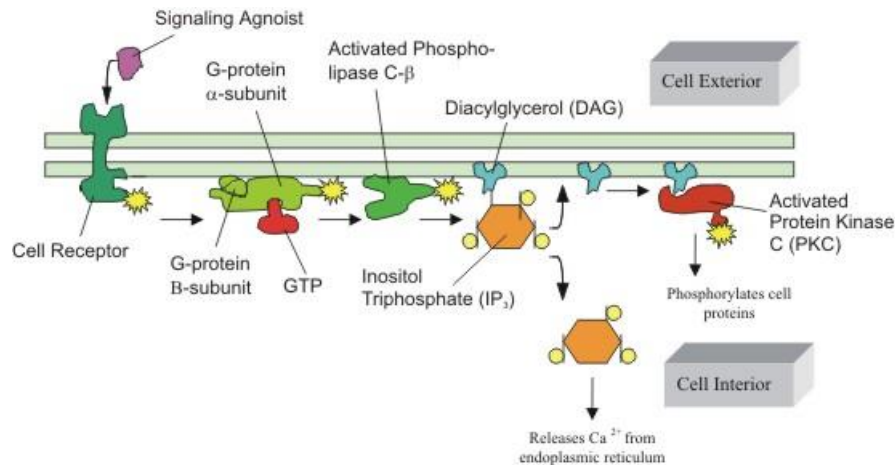
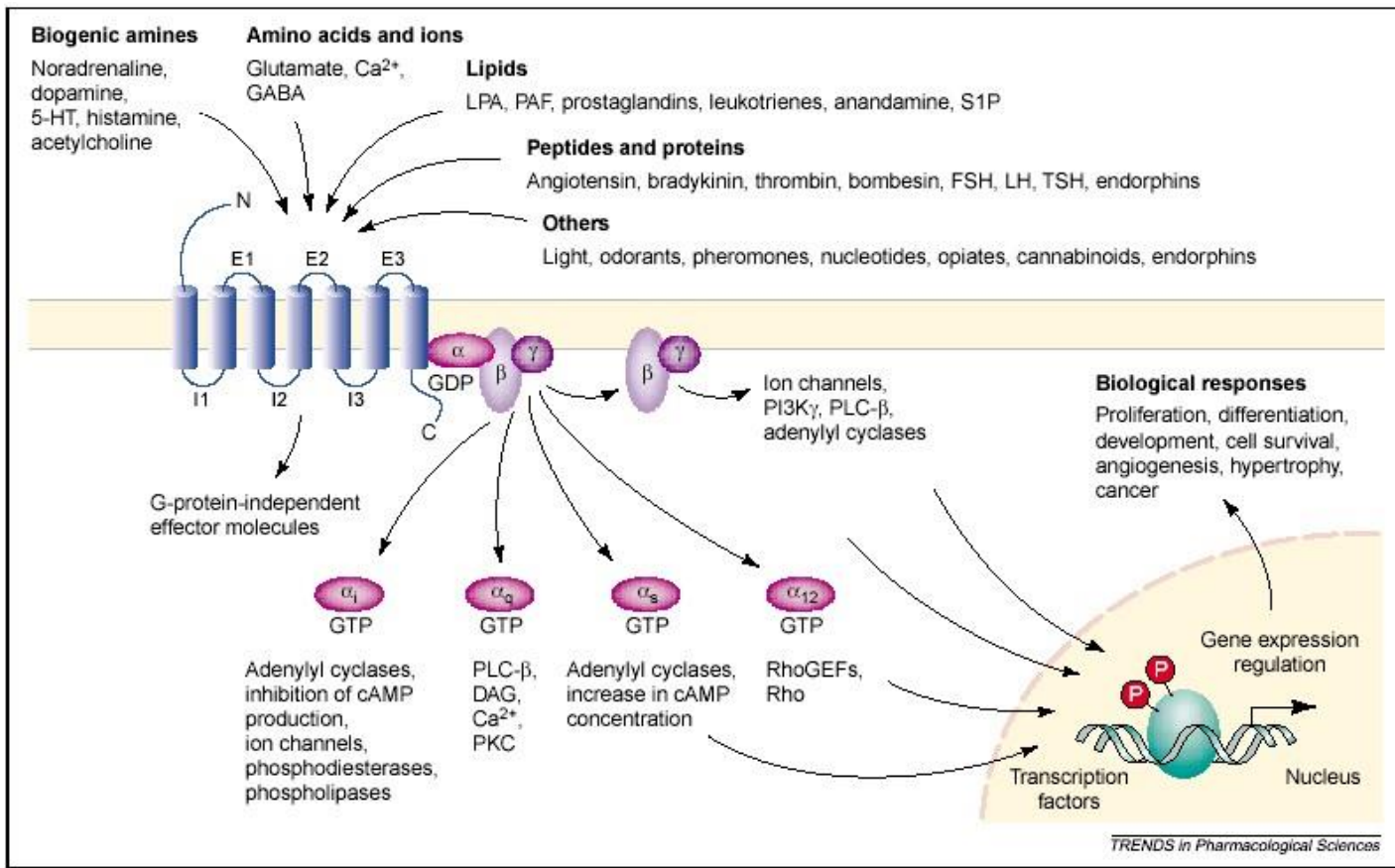


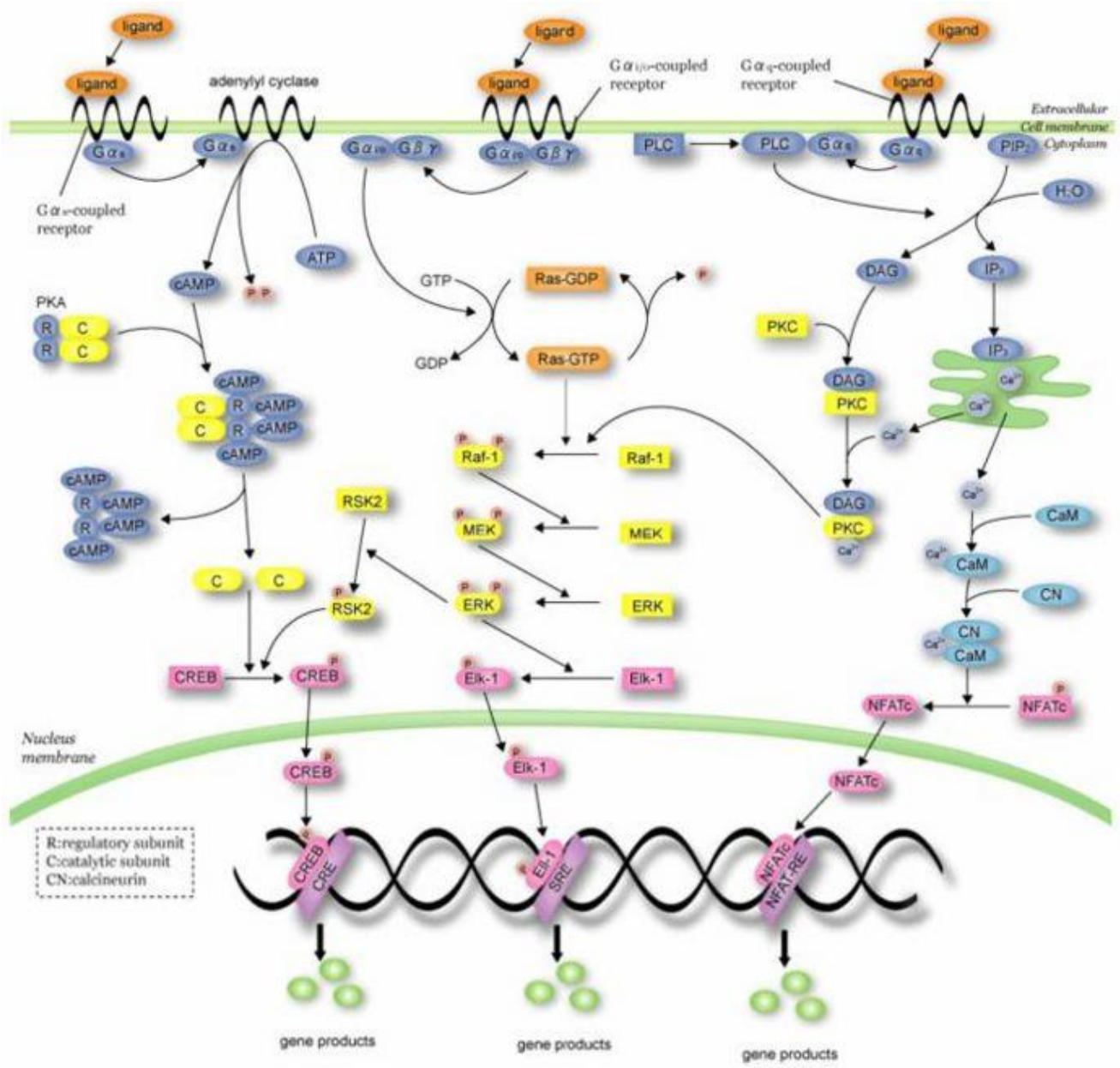
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

**G proteiny** – GTPázy, které zprostředkují přenos signálu na další enzymy (především adenylát cyklázy, fosfolipázy C a iontové kanály) v rámci buněčných signalizačních kaskád,  
-skládají se z různých podjednotek  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

-ty vytváří tzv. **sekundární mesengery** (cAMP, DAG, inositol trifosfát aj.), které aktivují další kinázy

-signál je přenesen do jadra, kde jsou fosforylovány transkripční faktory



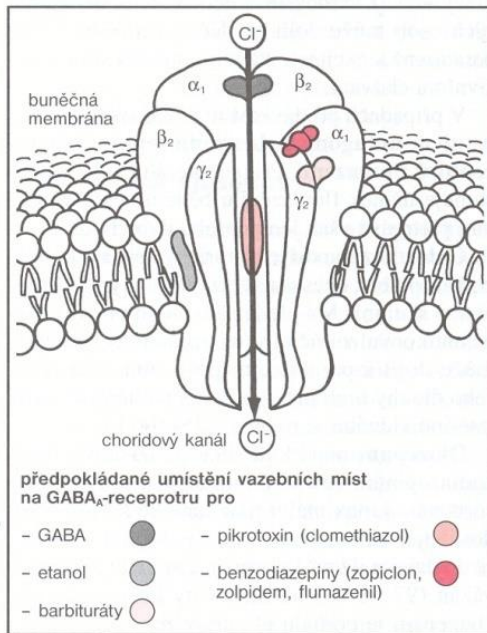


## G protein-coupled receptors

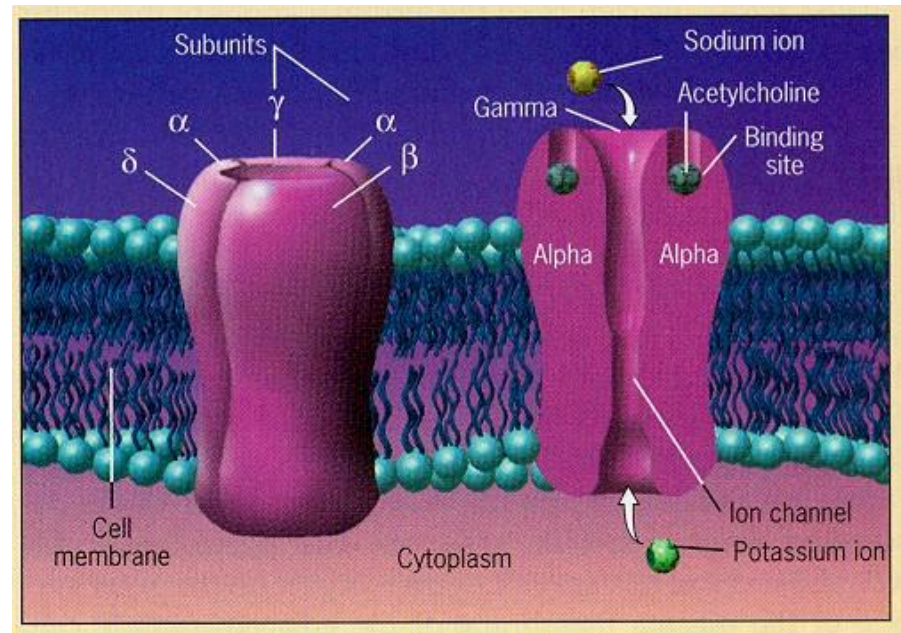
- 5-Hydroxytryptamine receptors
- Acetylcholine receptors (muscarinic)
- Adenosine receptors
- Adrenoceptors
- Anaphylatoxin receptors
- Angiotensin receptors
- Apelin receptor
- Bile acid receptor
- Bombesin receptors
- Bradykinin receptors
- Calcitonin receptors
- Calcium-sensing receptors
- Cannabinoid receptors
- Chemokine receptors
- Cholecystokinin receptors
- Corticotropin-releasing factor receptors
- Dopamine receptors
- Endothelin receptors
- Estrogen (G protein coupled) receptor
- Formylpeptide receptors
- Free fatty acid receptors
- Frizzled receptors
- GABA<sub>B</sub> receptors
- Galanin receptors
- Ghrelin receptor
- Glucagon receptor family
- Glycoprotein hormone receptors
- Gonadotrophin-releasing hormone receptors
- Histamine receptors
- Hydroxycarboxylic acid receptors
- Kisspeptin receptor
- Leukotriene receptors
- Lysophospholipid receptors
- Melanin-concentrating hormone receptors
- Melanocortin receptors
- Melatonin receptors
- Metabotropic glutamate receptors
- Motilin receptor
- Neuromedin U receptors
- Neuropeptide FF/neuropeptide AF receptors
- Neuropeptide S receptor
- Neuropeptide W/neuropeptide B receptors
- Neuropeptide Y receptors
- Neurotensin receptors
- Opioid receptors
- Orexin receptors
- P2Y receptors
- Parathyroid hormone receptors
- Peptide P518 receptor
- Platelet-activating factor receptor
- Prokineticin receptors
- Prolactin-releasing peptide receptor
- Prostanoid receptors
- Protease-activated receptors
- Relaxin family peptide receptors
- Somatostatin receptors
- Tachykinin receptors
- Thyrotropin-releasing hormone receptor
- Trace amine receptor
- Urotensin receptor
- VIP and PACAP receptors
- Vasopressin and oxytocin receptors
- Class A Orphans
- Class B Orphans
- Class C Orphans
- Non-signalling 7TM chemokine-binding proteins



## 2. Ionotropní receptory



Obr. 7.12. GABA<sub>A</sub>-receptorový komplex



**GABA<sub>A</sub> receptor spojený s kanálem pro chloridové ionty** - postsynaptický receptor spojen s chloridovým kanálem - způsobuje hyperpolarizaci a pokles excitability, -prostřednictvím GABA<sub>A</sub> působí např. *benzodiazepiny* (váží se na modulační místo receptoru a facilitují působení GABA), podobně působí i *barbituráty*, alkohol

**GABA<sub>A</sub> -kyselina γ amino máselná**  
-nejčastější inhibiční neurotransmitter v CNS

**Nikotinové receptory** -postsynaptický receptor spojen s kanálem pro sodné a draselné ionty  
- váže neurotransmitter **acetylcholin**

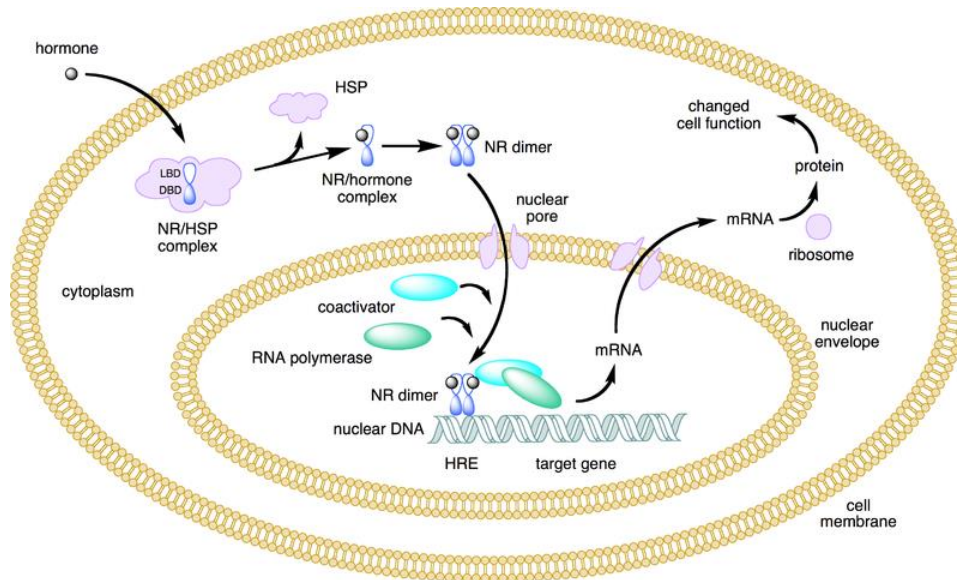
## Ligand-gated ion channels

- 5-HT<sub>3</sub> receptors
- GABA<sub>A</sub> receptors
- Glycine receptors
- ~~Ionotropic glutamate receptors~~
- Nicotinic acetylcholine receptors
- P2X receptors
- ZAC

## Voltage-gated ion channels

- Calcium-Activated Potassium Channels
- CatSper and Two-Pore Channels
- Cyclic Nucleotide-Regulated Channels
- Inwardly Rectifying Potassium Channels
- Transient Receptor Potential Channels
- Two-P Potassium Channels
- Voltage-Gated Calcium Channels
- Voltage-Gated Potassium Channels
- Voltage-Gated Sodium Channels

## 4 . Nukleární receptory



-nukleární receptory váží ligand (nejčastěji steroidní struktury) v cytoplasmě, translokují do jádra a zde se váží na responzivní místa promotorové regulační oblasti cílových genů, spouštějí transkripci

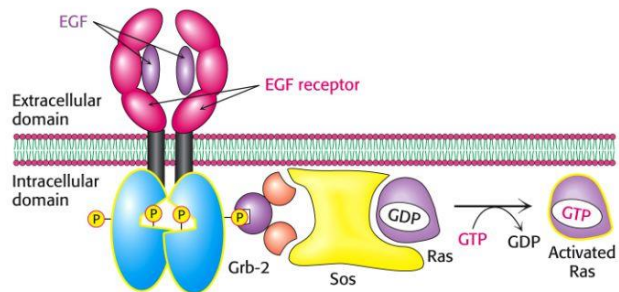
### Nuclear hormone receptors

- 1A. Thyroid Hormone Receptors
- 1B. Retinoic acid receptors
- 1C. Peroxisome proliferator-activated receptors
- 1D. Rev-Erb receptors
- 1F. RAR-related orphan receptors
- 1H. Liver X receptor-like receptors
- 1I. Vitamin D receptor-like receptors
- 2A. Hepatocyte nuclear factor-4 receptors
- 2B. Retinoid X receptors
- 2C. Testicular receptors
- 2E. Tailless-like receptors
- 2F. COUP-TF-like receptors
- 3A. Estrogen receptors
- 3B. Estrogen-related receptors
- 3C. 3-Ketosteroid receptors
- 4A. Nerve growth factor IB-like receptors
- 5A. Fushi tarazu F1-like receptors
- 6A. Germ cell nuclear factor receptors
- 0B. DAX-like receptors

mineralokortikoidní,  
glukokortikoidní, estrogenní,  
androgenní, progesteronový

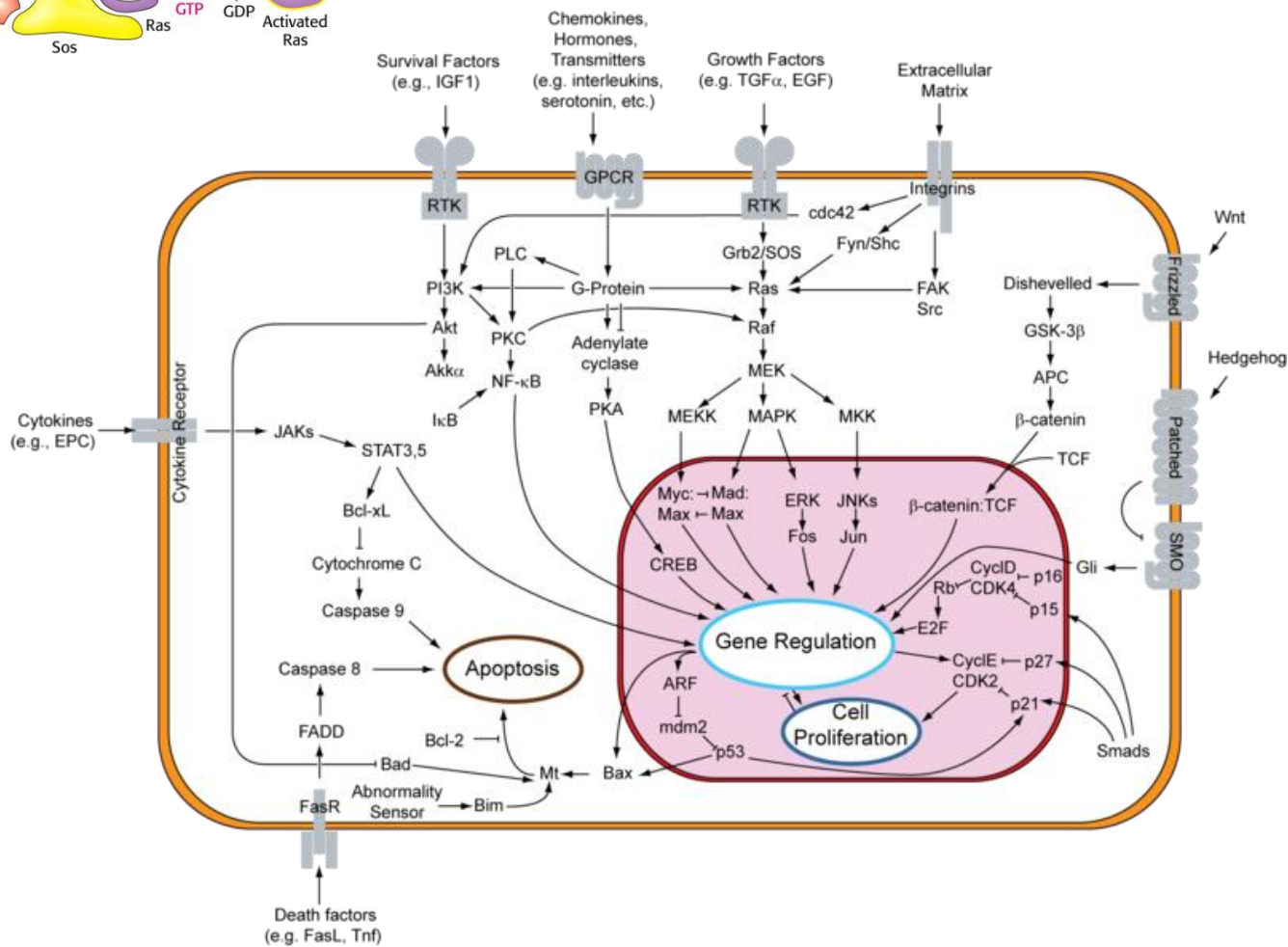
## 4. Receptory spojené s tyrosin kinázovou aktivitou

-spouští fosforylační kaskády fosforylací tzv. downstream kináz, nakonec jsou aktivovány fosforylací transkripční faktory v jádře

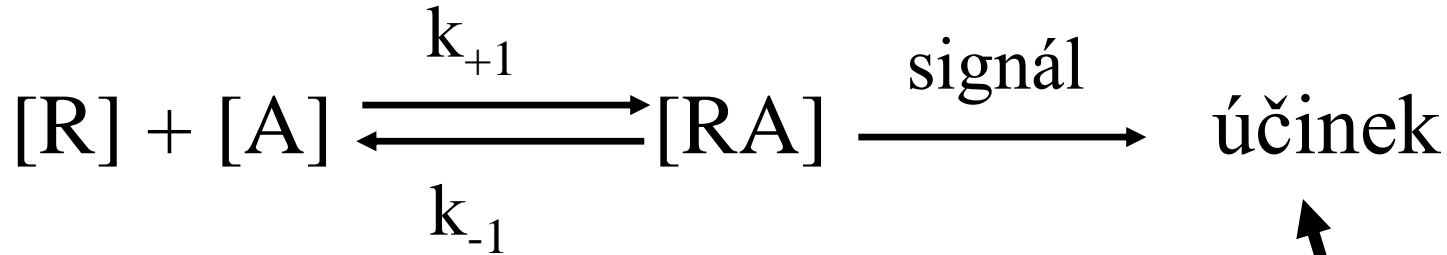


### EGFR –receptor spojený s tyrosin kinázovou aktivitou

viz. biologika



# Kvantitativní aspekty interakce léčivo-receptor



R = receptor

A = léčivo

RA = komplex receptoru s léčivem

$k_{+1}$  = konstanta asociace

$k_{-1}$  = konstanta disociace

↑  
kompenzační  
faktory

# Křivka dávka-účinek

**Kvantitativní (stupňovaný) vztah mezi koncentrací (dávkou) a účinkem**

**angl. (Concentration-, resp. Dose-Response Curve)**

**-závislost obsazení receptorů ( $P_{AR}$ ) na koncentraci agonisty (A)**

obsazení receptorů

koreluje s **účinkem (E)**

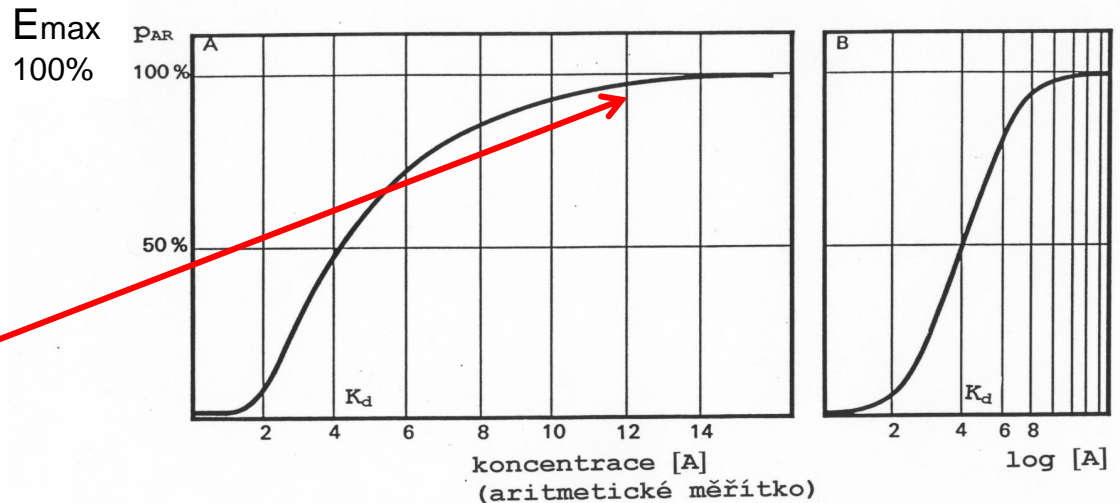
→ stejná závislost !!!!!

Účinek se také označuje jako

**vnitřní aktivita  $\alpha$**  (angl. INTRINSIC ACTIVITY),  
**efficacy)**

**Ve vysokých koncentracích se účinek dále nestupňuje ( $E_{max}100\%$ )- všechny receptory jsou obsazené**

Závislost frakční okupace receptorů ( $p_{AR}$ ) na koncentraci agonisty [A]: Hillova-Langmuirova rovnice



# Křivka dávka-účinek

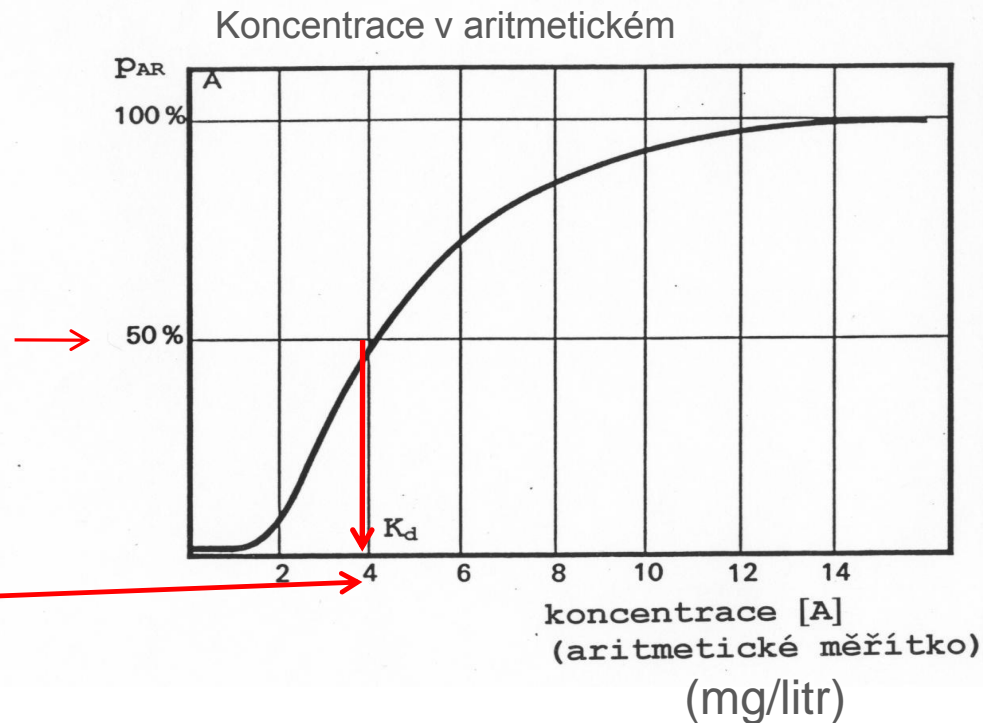
*Kvantitativní (stupňovaný) vztah mezi koncentrací (dávkou) a účinkem*



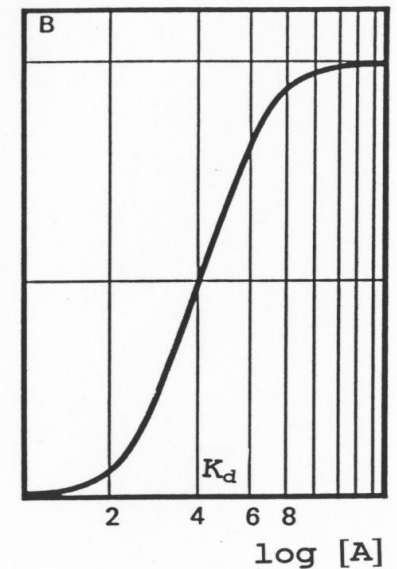
**Afinita** ligandu k receptoru je schopnost se navázat

Vyjadřuje ji parametr **ED50**

koncentrace (dávka, která vyvolá poloviční (50%) účinek

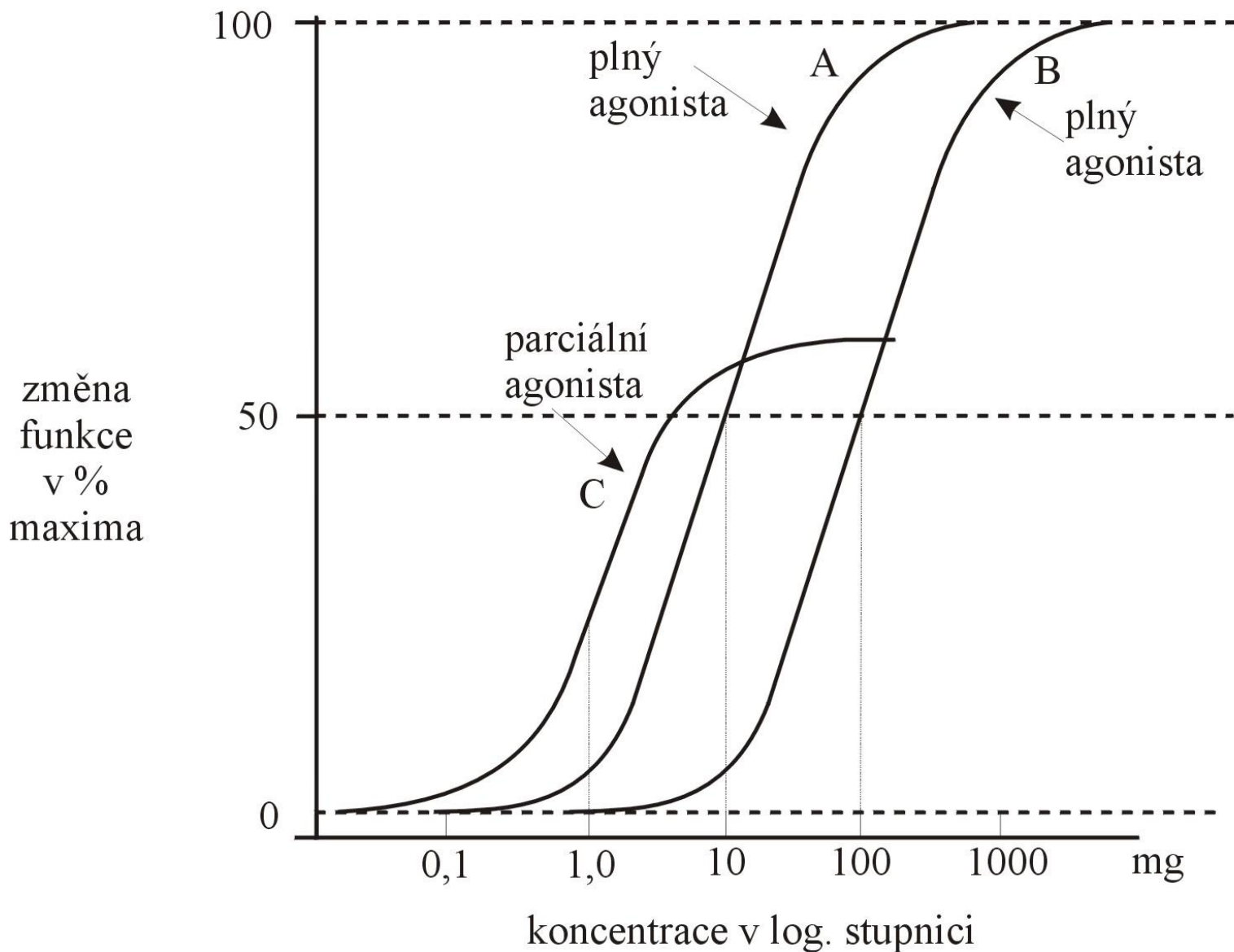


nebo logaritmickém m



ED50 (afinita) agonisty A je 4 mg/litr

# Srovnání křivky dávka-účinek (DRC) agonisty a parciálního agonisty





# Ligandy receptorů:

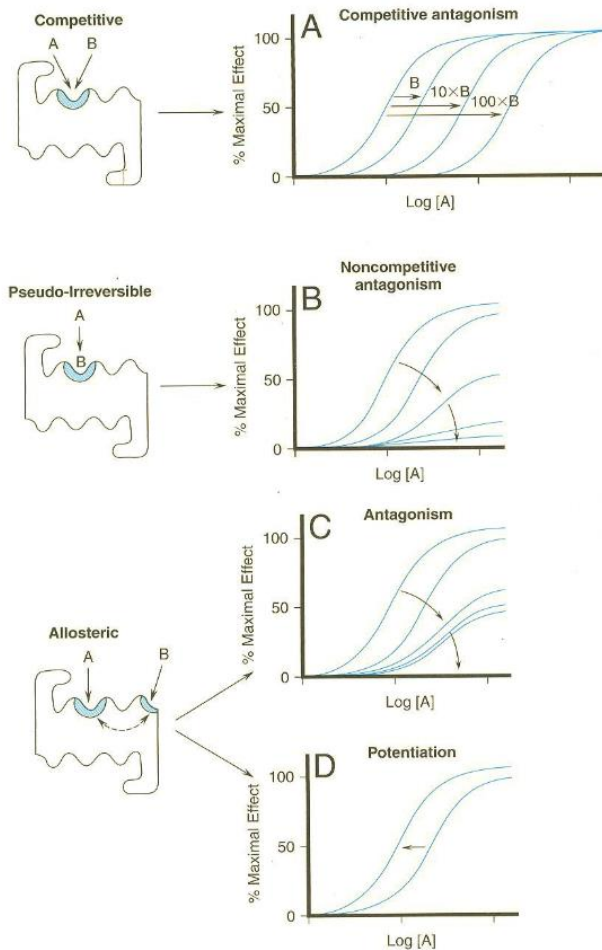
- **superagonista** (angl. **superagonist**):  $I.A. > 1$ ; tj. vyvolá větší odpověď než endogenní ligand; efficacy je vyšší než u endogenního agonisty.
- **agonista** (angl. **full agonist**):  $I.A. = 1$ ; tj. aktivita (účinnost – efficacy) je totožná s endogenním ligandem – dosáhne stejné  $E_{MAX}$ .
- **parciální agonista** (angl. **partial agonist**):  $I.A. = 0 \sim 1$ ; ligand vyvolá **sub**maximální odpověď i při maximální saturaci receptoru. Efficacy je nižší než u endogenního agonisty.
- **antagonista** (angl. **antagonist**):  $I.A. = 0$ ; tj. nevyvolá **žádnou** funkční odpověď (vnitřní aktivitu).
  - Tedy má afinitu vůči receptoru (váže se na receptor), ale nemá žádnou efficacy = **blokátor**
- **inverzní agonista** (angl. **inverse agonist**):  $I.A. < 0$  (*inverse efficacy*)  
- u konstitutivně aktivních receptorů

**antagonista kompetitivní**- soutěží s jinými látkami o vazbu na receptor

**antagonista NEkompetitivní** – obsadí jiné místo na receptoru, nekompetitivní antagonist může být také **ireverzibilní**, vyřadí funkci receptoru



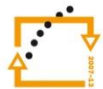
# Křivka dávka - účinek agonisty v přítomnosti kompetitivního a nekompetitivního antagonisty



Děkuju



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*