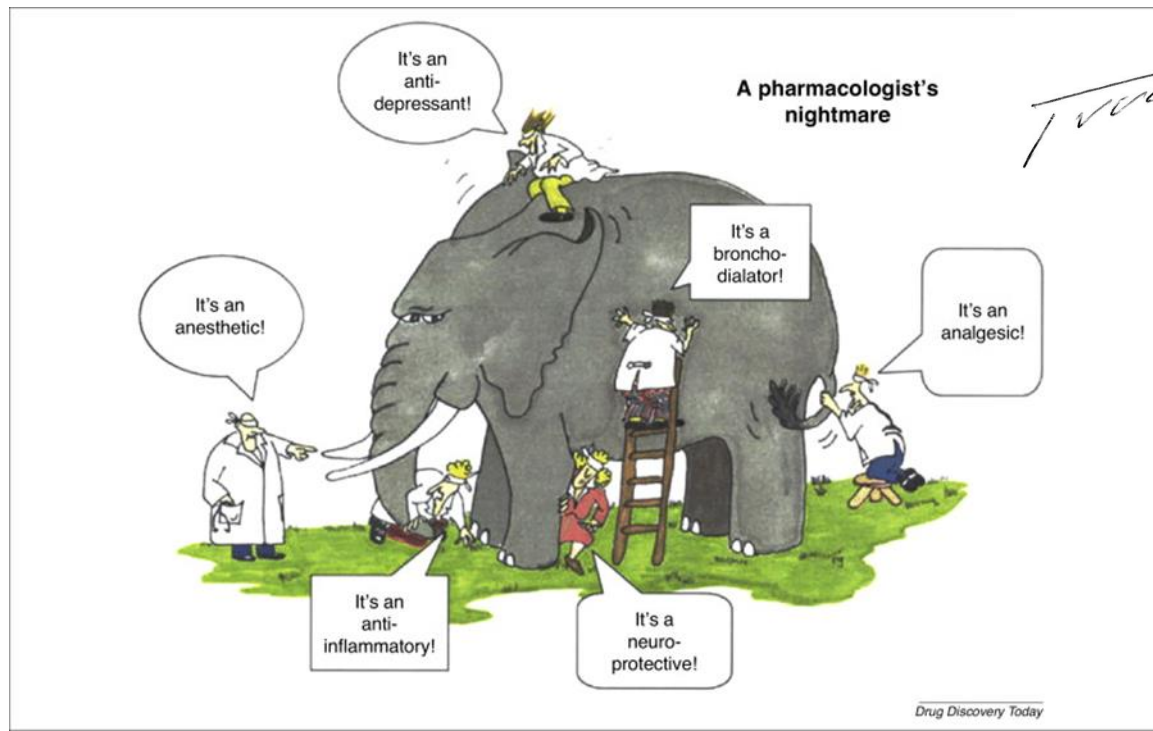


*Izv. prof. dr.sc. Ante Tvrđić*

# FARMAKODINAMIKA





# ISHODI UČENJA

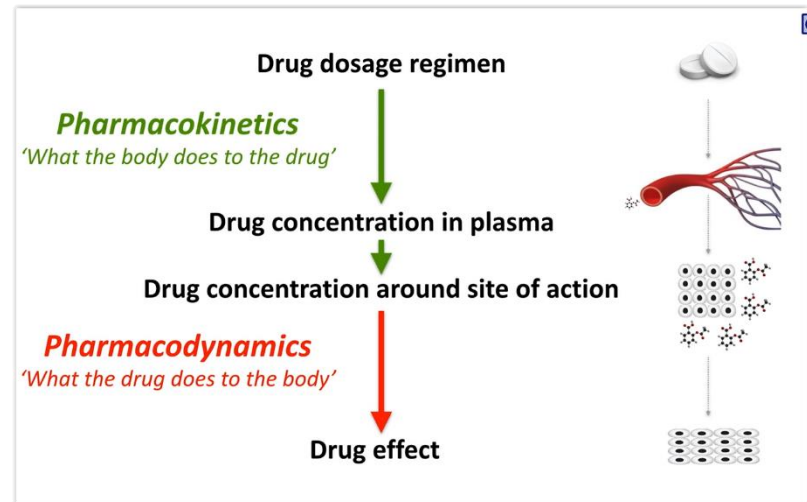
---

*Travčić*

- Definirati i objasniti pojmove: **farmakodinamika, lijek, receptor, potencija i djelotvornost** lijekova
- Objasniti **odnos doze/koncentracije lijeka i učinka** lijeka
- Objasniti načine djelovanja **agonista (punih i parcijalnih) i antagonista**
- Identificirati **najčešće molekularne ciljeve** za lijekove
- Navesti i prepoznati **glavne obitelji receptora** za lijekove

# ŠTO JE FARMAKODINAMIKA?

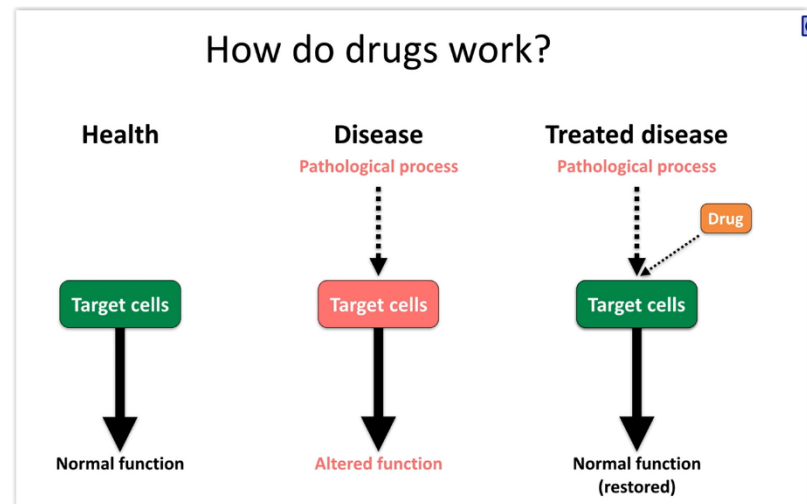
- ŠTO LIJEK ČINI TIJELU
- NAČINI DJELOVANJA LIJEKOVA
- ODNOS DOZE/ KONCENTRACIJE LIJEKA I UČINKA
- CILJEVI ZA LIJEKOVE I MEHANIZMI DJELOVANJA
- UČINCI LIJEKOVA
  - TERAPIJSKI
  - NEŽELJENI



*Tworkit*

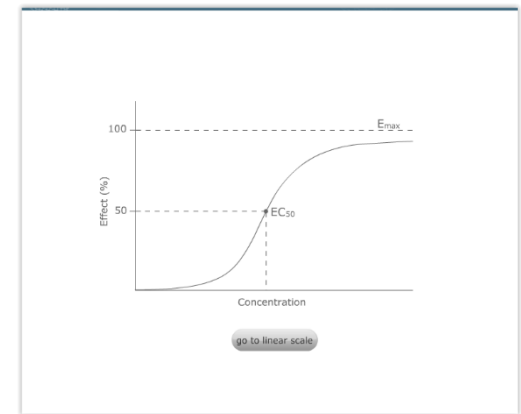
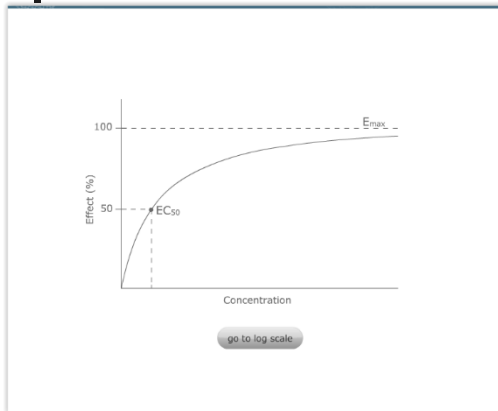
# ŠTO JE LIJEK?

- Bilo koja kemijska tvar prirodna ili sintetska, namijenjena **za prevenciju ili popravak patološkog i ponovno uspostavljanje normalnog stanja** u primaoca.
- Lijek **NE STVARA NOVU FUNKCIJU!**
  - „**Dogma**“ koja više ne vrijedi zbog genske terapije!

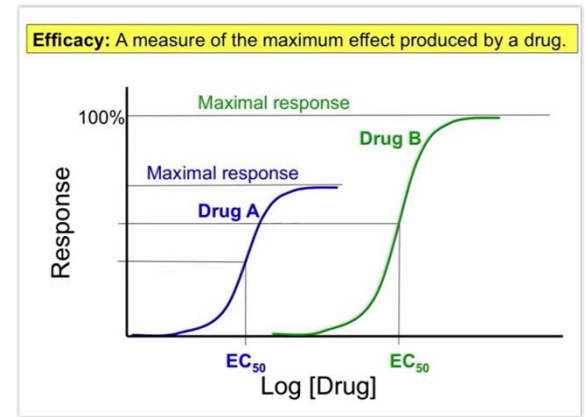
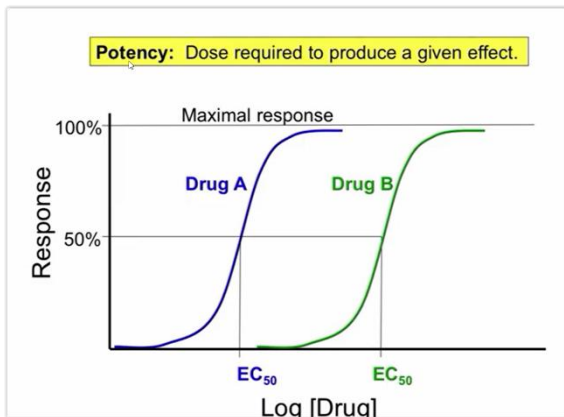


*Tvoekic*

# ODNOS DOZA UČINAK ZA STUPNJEVITI DOGOVOR, POTENCIJA I DJELOTVORNOST LIJEKOVA



*Twookid*



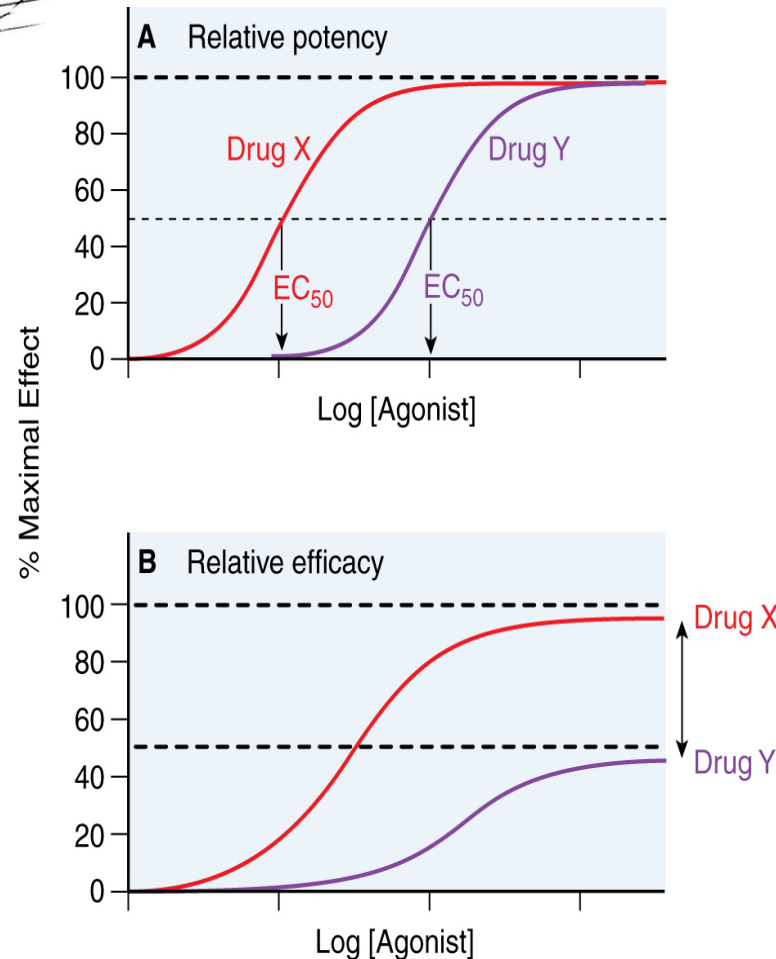
# POTENCIJA/EC<sub>50</sub> I DJELOTVORNOST/E<sub>max</sub>

**POTENCIJA I EC<sub>50</sub>** dva agonista  
(slika A.)

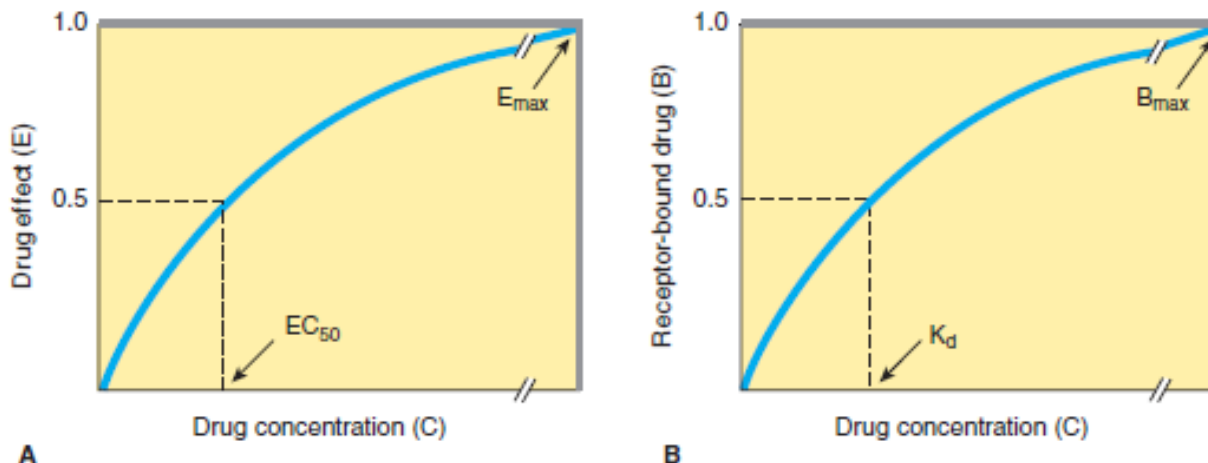
EC<sub>50</sub> lijeka X je **10 x MANJA** od  
vrijednosti EC<sub>50</sub> za lijek Y, pa je  
**lijek x 10 x POTENTNIJI** od  
lijeka y

**DJELOTVORNOST I E<sub>max</sub>** dva  
agonista (slika B)

**Lijek X je 2 x DJELOTVORNIJI**  
**od lijeka y**; plato frakcije  
odgovora za lijek X je **100%**, a za  
lijek Y je **50%**.



# ZAŠTO JE KRIVULJA DOZA-UČINAK ZA STUPNJEVITI ODGOVOR **HIPERBOLA**?



**FIGURE 2-1** Relations between drug concentration and drug effect (A) or receptor-bound drug (B). The drug concentrations at which effect or receptor occupancy is half-maximal are denoted by  $EC_{50}$  and  $K_d$ , respectively.

**VEZANJE LIJEKA ZA RECEPTOR** (B) KAO FUNKCIJA KONCENTRACIJE LIGANDA

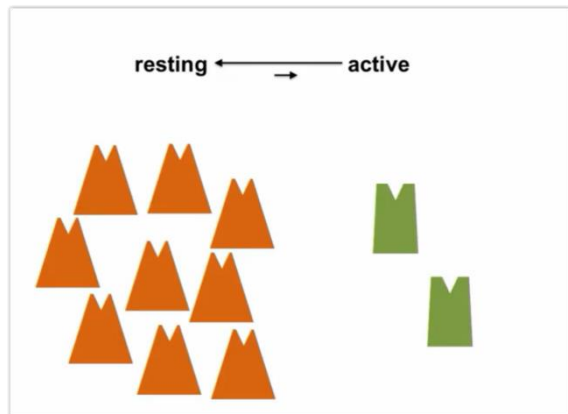
$$(L): \mathbf{B/B_{max} = L/L + K_d}$$

Vežanje lijeka za receptor je **saturabilan proces**, jer je **broj receptora u tkivu ograničen**.

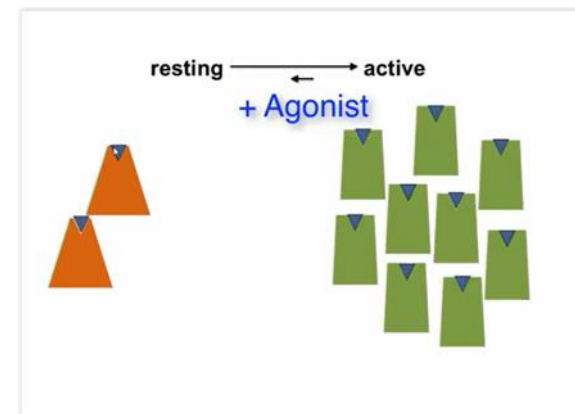
**UČINAK LIJEKA** (E) KAO FUNKCIJA KONCENTRACIJE LIJEKA (C):  $\mathbf{E/E_{max} = C/C + EC_{50}}$  Oblik krivulje doza lijeka –učinak je **također hiperbola**. **Učinak lijeka je rezultat saturabilnog vezanja** lijeka za receptor.

# DUALNA PRIRODA RECEPTORA I NAČIN DJELOVANJA AGONISTA

*J. Vuckić*



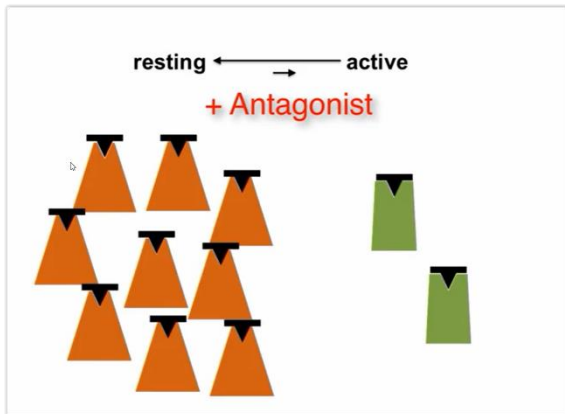
Dvije konformacije receptora - **receptor u mirovanju** (narančasto) i aktivni receptor (zeleno). Bez agonista, dominira **konformacija u mirovanju** ( $n \gg z$ ). **Nema** biološkog učinka.



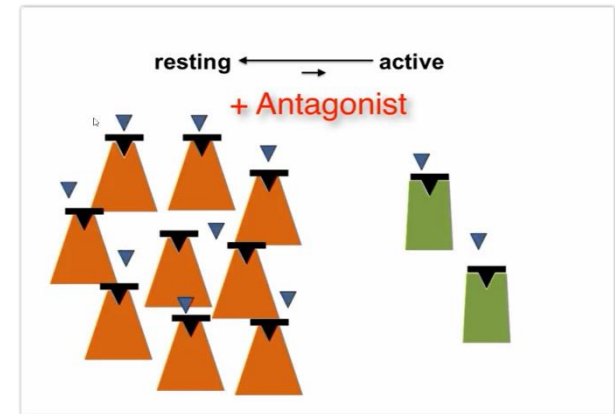
**Agonist** se vezuje za aktivnu konformaciju receptora **isključivo** (**puni agonist**) ili **preferencijalno** (**parcijalni agonist**). U oba slučaja **dominira aktivni receptor** što **dovodi do biološkog učinka**.



# DUALNA PRIRODA RECEPTORA I NAČIN DJELOVANJA ANTAGONISTA



*Tworkit*

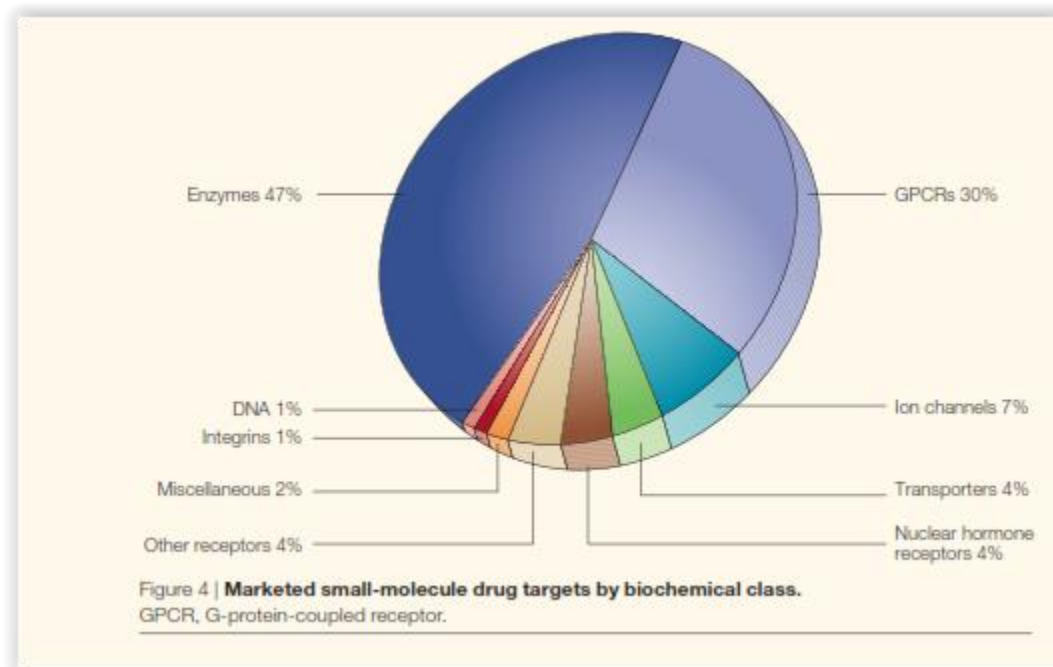


**Antagonist** (crni trokutić s crtom) se vezuje **jednakim afinitetom** za aktivnu i inaktivnu konformaciju receptora i **ne mijenja ravnotežu** među njima. Po vezanju antagonista za receptor zato **NEMA biološkog učinka**.

Međutim, antagonist **zaposjeda vezno mjesto** na receptoru za kojeg se vezuje agonist (ljubičasti trokut). **Agonist se ne može vezati i potaknuti aktivnu konformaciju** receptora, pa **u nazočnosti antagonista NEMA učinka agonista**.

# PROCJENA BROJA I RASPODJELA MOLEKULARNIH CILJEVA ZA LIJEKOVE

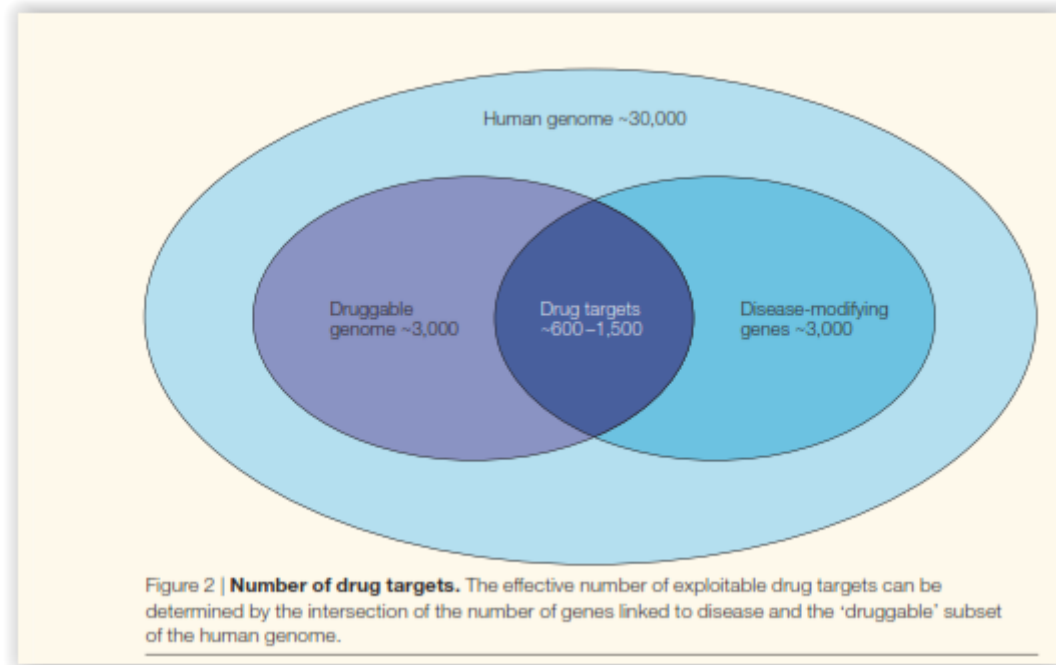
Procjena broja molekularnih ciljeva je unutar **REDA VELIČINE  $10^2$**  za **1194** **odobrenih lijekova, 999 malih molekula i 195 bioloških lijekova** (podaci iz 2017., USA FDA)



Slika iz: Andrew L. Hopkins and Colin R. Groom. The druggable genome. Nature Reviews Drug Discovery, (1), 2002; 727-30.

# PROCJENA MOGUĆEG BROJA MOLEKULARNIH CILJEVA ZA LIJEKOVE NA TEMELJU REZULTATA PROJEKTA HUMANOG GENOMA

U genomu postoji **ZA RED VELIČINE VIŠE** potencijalnih ciljeva za lijekove, nego što je procjena broja za sve odobrene lijekove.



Slika iz: Andrew L. Hopkins and Colin R. Groom. The druggable genome. Nature Reviews Drug Discovery, (1), 2002; 727-30.

# ŠTO SU RECEPTORI?

- Receptori su **stanični glikoproteini** zaduženi specifično i izravno za **međustaničnu i unutarstaničnu kemijsku signalizaciju.**
- U širem smislu, pod receptorima se podrazumijevaju **sva vezna mjesta za lijekove i endogene tvari na fiziološkim makromolekulama** (signalnim receptorima, enzimima, prijenosnicima, naponskim kanalima, DNA, ribosomima itd.)

*T. Vokčić*



# OBITELJI RECEPTORA

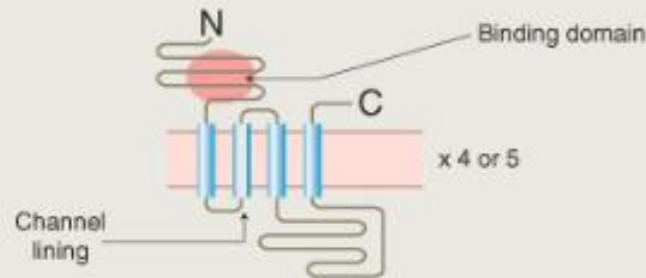
---

- RECEPTORI IONSKI KANALI
  - G PROTEIN SPREGNUTI RECEPTORI
  - KATALITIČKI RECEPTORI
  - RECEPTORI TRANSKRIPCIJSKI  
FAKTORI (NUKLEARNI RECEPTORI)
- MEMBRANSKI
- UNUTARSTANI  
ČNI

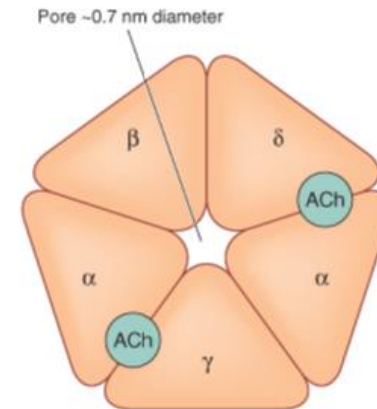
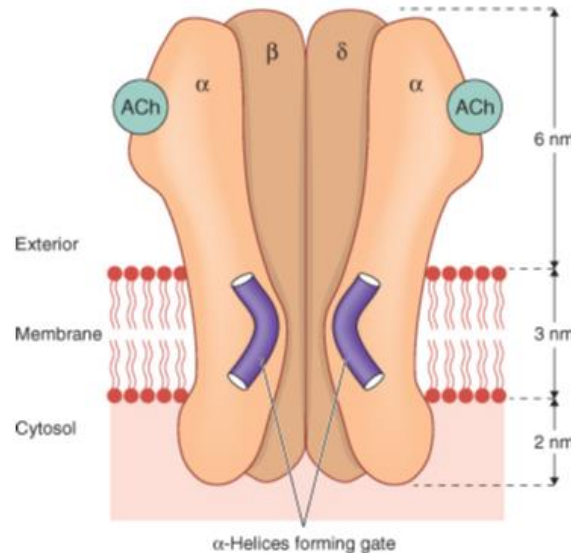
*J. Vokčić*

# RECEPTORI IONSKI KANALI - SEKUNDARNA I TERCIJARNA STRUKTURA

**A** Type 1  
Ligand-gated  
ion  
channels  
(ionotropic  
receptors)

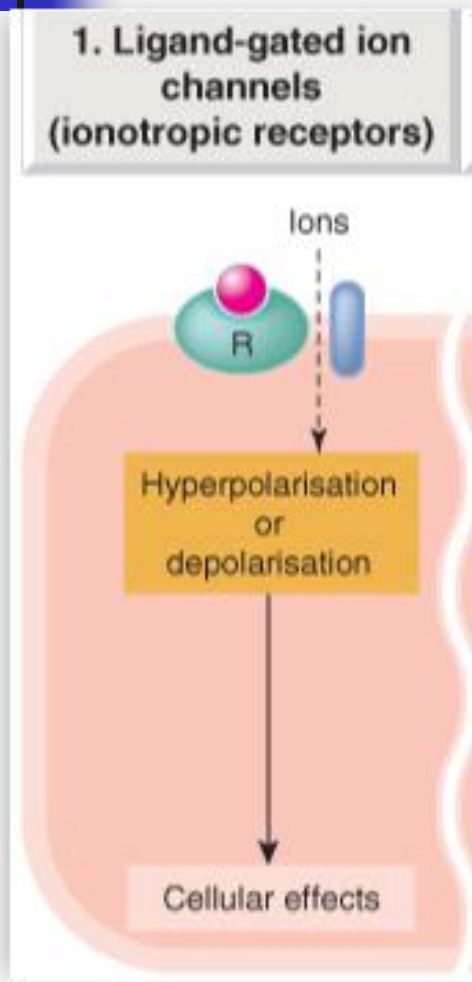


*Travakid*



# TEMELJNA OBILJEŽJA RECEPTORA IONSKIH KANALA

*Tvoček*



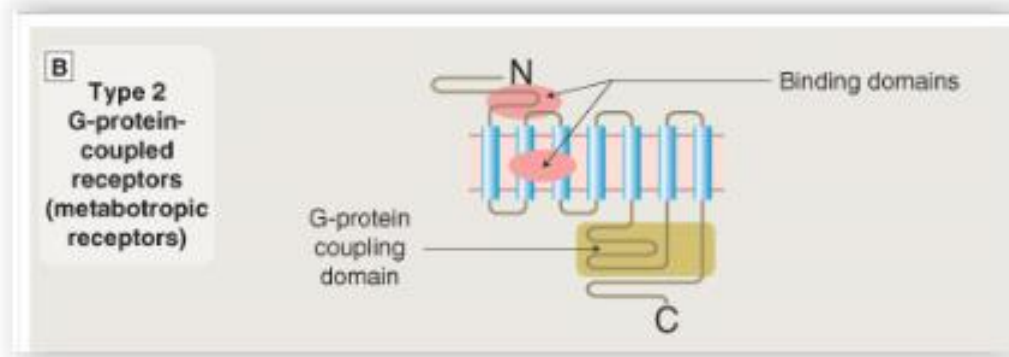
**VREMENSKI RASPON UČINAKA:**  
**milisekunde.**

**STANIČNA LOKALIZACIJA:** stanična  
membrana

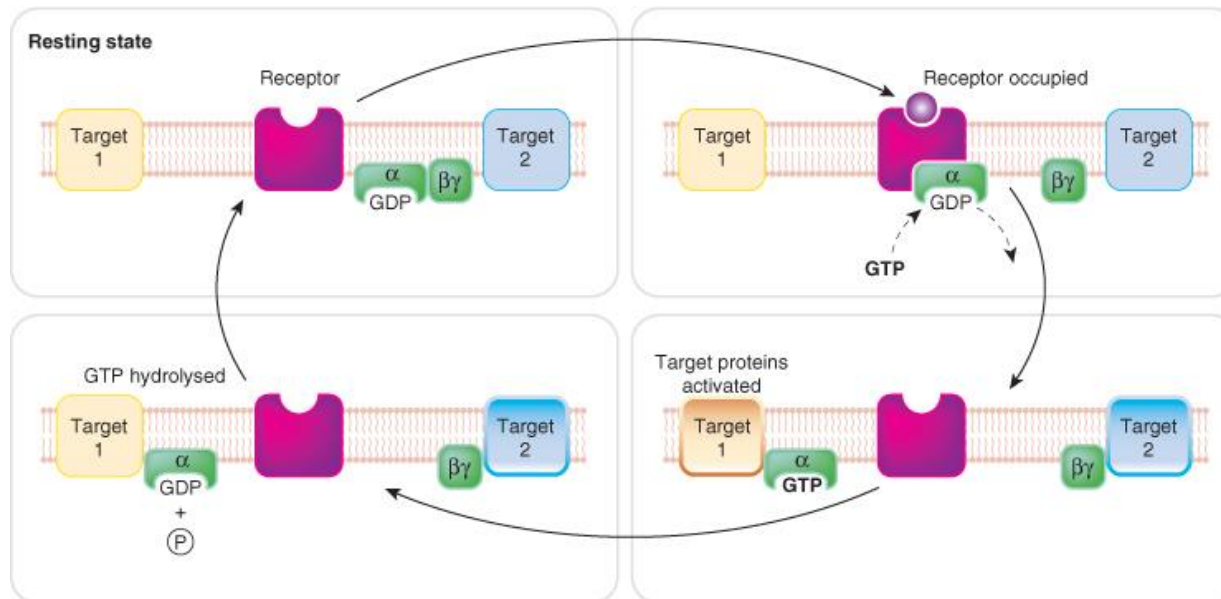
**PRIMJERI I NEUROFARMACI:** **GABA<sub>A</sub>**  
(benzodiazepini, barbiturati);, **NMDA** (ketamin,  
fenciklidin, felbamat) i **AMPA/KAINAT**  
(topiramet) receptori za glutamat,  
**NIKOTINSKI** receptori za acetilkolin, **5HT<sub>3</sub>**  
receptori za serotonin, **GLICINSKI** receptori,  
itd.

**POSEBNA OBILJEŽJA:** **Trenutni odgovor**  
što je posebno važno za podražljiva tkiva SŽS-a i  
mišića, **nema** drugih glasnika, **evolucijski**  
**najstariji** tip receptora.

# G PROTEIN SPREGNUTI RECEPTORI - SEKUNDARNA STRUKTURA I FUNKCIJA G PROTEINA



*Truckit*





# TEMELJNA OBILJEŽJA G PROTEIN SPREGNUTIH RECEPTORA

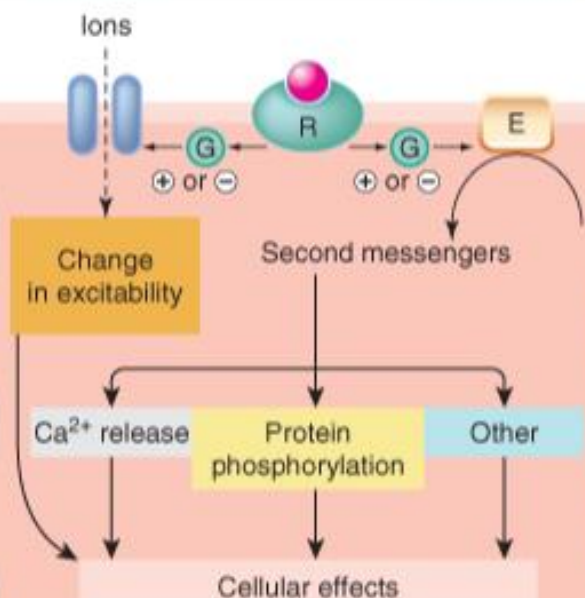
**VREMENSKI RASPON UČINAKA:** Od stotinke sekunde (spori ekscitacijski i inhibicijski potencijali u SŽS) sekunde, minute do sati (metabolizam glukoze).

**STANIČNA LOKALIZACIJA:** stanična membrana

**PRIMJERI:** Adrenoreceptori ( $\alpha$  i  $\beta$ ), muskarinski za acetilkolin, receptori za angiotenzin, (AT1 and AT2), GLP1 receptori, histaminski ( $H_1$  and  $H_2$ ), dopaminski ( $D_1$ - $D_4$ ; stariji antipsihotici), opioidni ( $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $\kappa$ ,  $\Omega$ ; analgetici i anestetici kao morfin), serotonininski ( $5HT_1$ ,  $5HT_2$  and  $5HT_{4-7}$ ; noviji antipsihotici) itd.

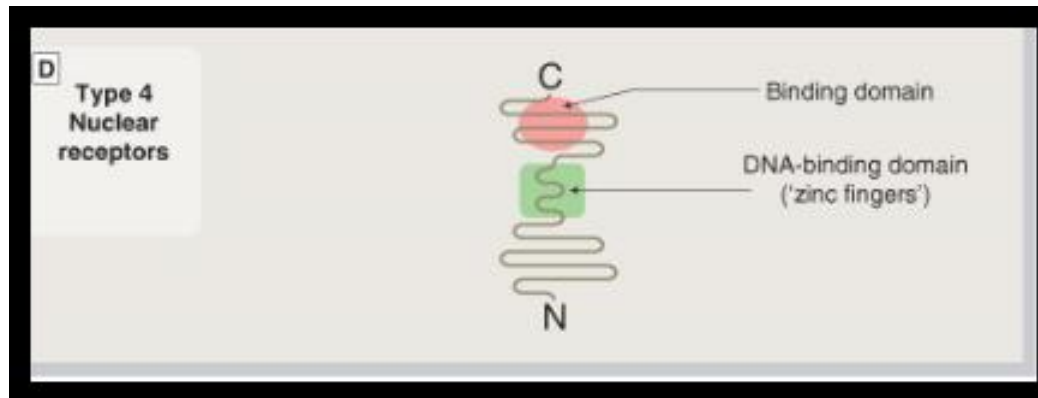
**POSEBNA OBILJEŽJA:** Najširi vremenski raspon učinaka, pojačanje signala, heterogenost (100 članova u 20 tipova G proteina), najbrojnija obitelj receptora, evolucijski najrasprostranjenija (od E. Colli do h. sapiensa).

## 2. G-protein-coupled receptors (metabotropic)



# SEKUNDARNA STRUKTURA RECEPTORA TRANSKRIPCijskiH FAKTORA (NUKLEARNIH RECEPTORA)

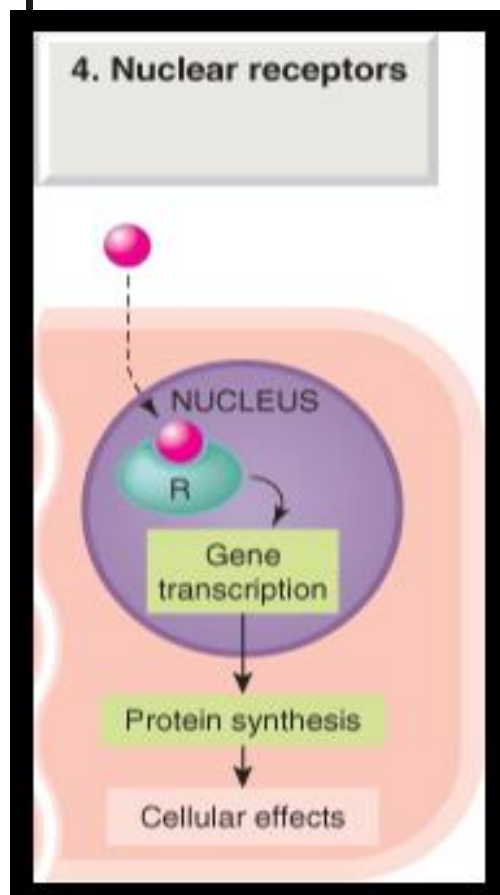
*Travakic*



**NEMA TRANSMEMBRANSKIH SEGMENTATA!** Locirani su u citoplazmi ili jezgri, pa ligandi koji se vezuju za te receptore moraju biti **lipofilne supstance** (npr. steroidi, u mastima topljivi vitamini).

# TEMELJNA OBILJEŽJA RECEPTORA TRANSKRIPCIJSKIH FAKTORA (NUKLEARNIH RECEPTORA)

*Tvoakid*



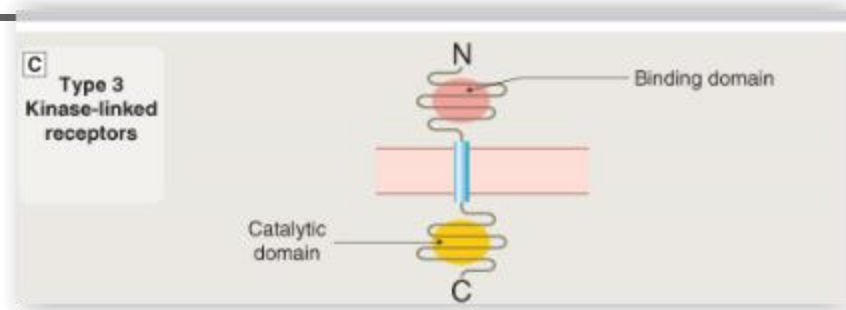
**VREMENSKI RASPON UČINAKA:** Dani i tjedni

**STANIČNA LOKALIZACIJA:** Citoplazma i/ili jezgra stanice

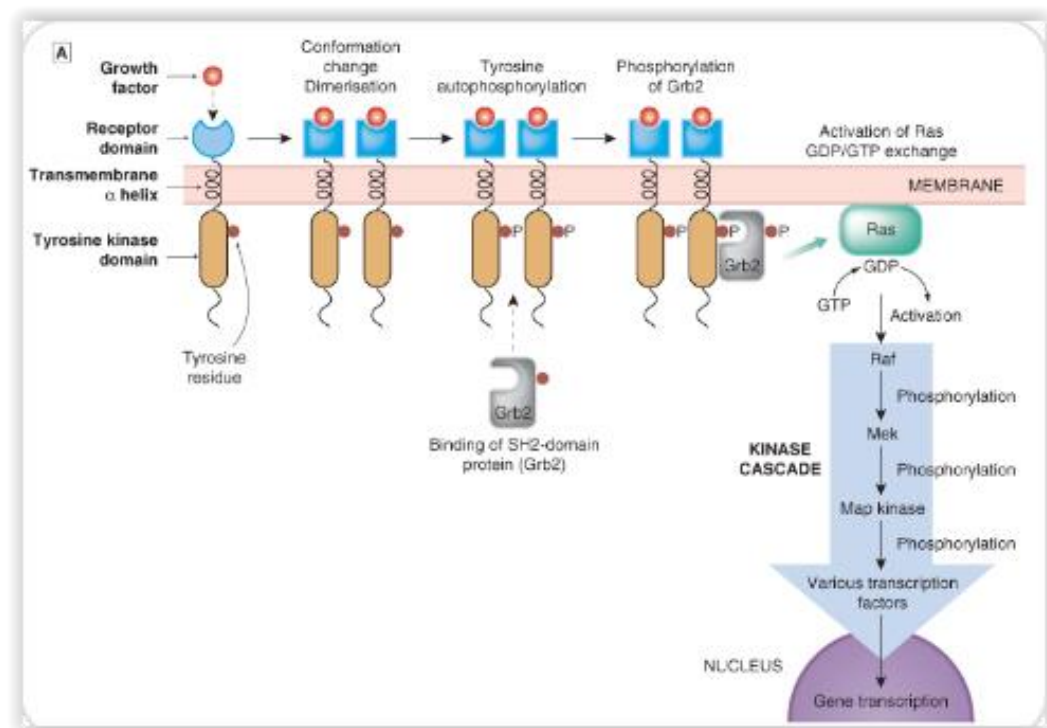
**PRIMJERI:** **Mineralokortikoidni, glukokortikoidni** receptori, receptori za **androgene, estrogen i progesteron**, receptori za **vitamin A i D**, receptori za **tiroidne hormone, PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$**  receptori (**↓ upalu SŽS djeluju neuroprotektivno, ↑ regeneraciju aksona i remijelinizaciju**)

**POSEBNA OBILJEŽJA:** **Unutarstanična** lokacija, **lipofilni** ligand, funkcija **transkripcijskih faktora, spori** odgovor

# SEKUNDARNA STRUKTURA KATALITIČKIH RECEPTORA I STANIČNA SIGNALIZACIJA TIROZIN KINAZA RECEPTORIMA

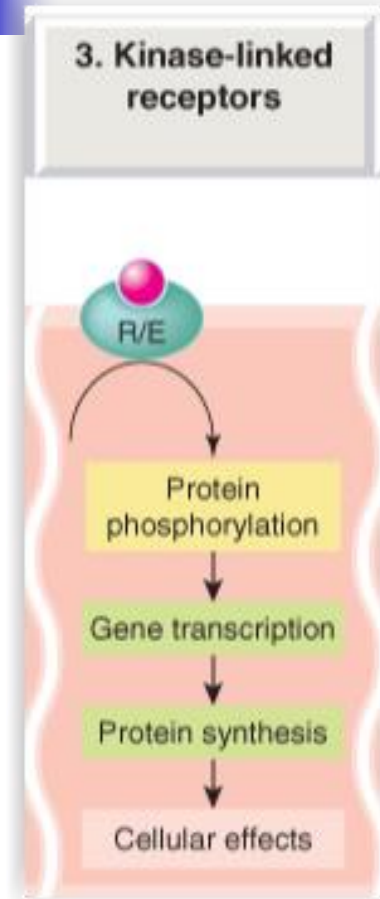


*Tvorakic*



# TEMELJNA OBILJEŽJA KATALITIČKIH RECEPTORA

*Tvorčić*



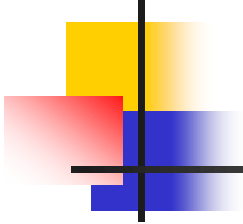
**VREMENSKI RASPON UČINAKA:** Sati i dani

**STANIČNA LOKALIZACIJA:** Stanična membrana

**PRIMJERI:** Receptori za **inzulin**, **eritropoetin**, **interleukin 1**, **interleukin 2**, **TNF- $\alpha$** , **fibrinogen** (glikoprotein IIb/IIIa), **NGF** (neurodegenerativne bolesti, Alzheimer), **BDGF** (anksiozni poremećaji, depresija, shizofrenija itd.).

**POSEBNA OBILJEŽJA:** Enzim je sastavni dio receptora, odgovor je umjerene brzine do spor, uključeni su često u signalizaciju za dijeljenje, diferencijaciju i smrt stanica.

*Tvockit*



**HVALA NA PAŽNJI!**

*Tvockit*