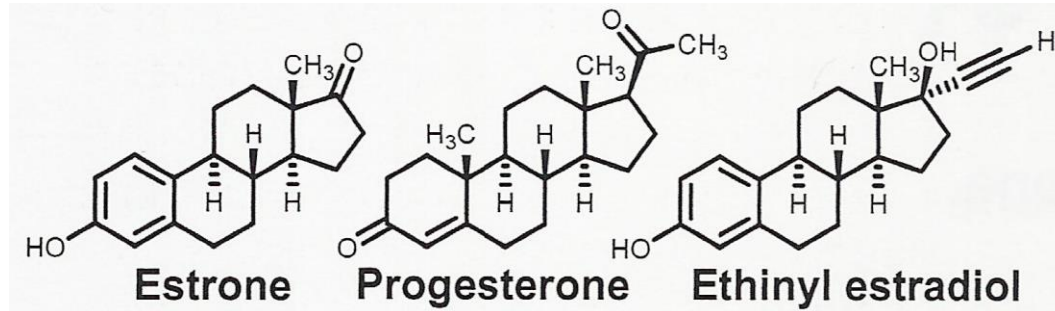
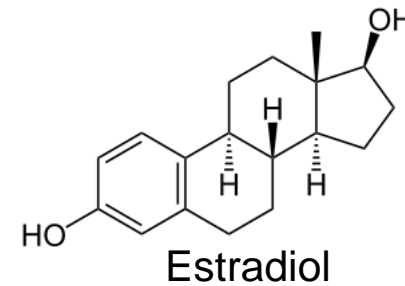


Medycyna reprodukcyjna - Hormony steroidowe



Kobiece hormony płciowe

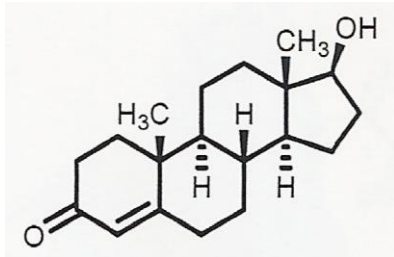
Środek antykoncepcyjny



m.in. reguluje cykl płciowy

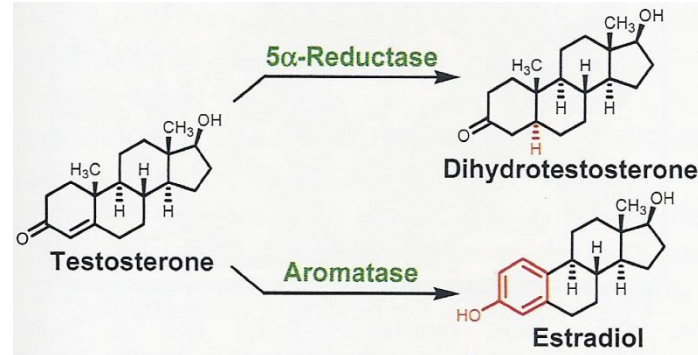
Progesteron powstrzymuje owulację podczas ciąży.

Stosowany jako lek powodował liczne efekty uboczne.



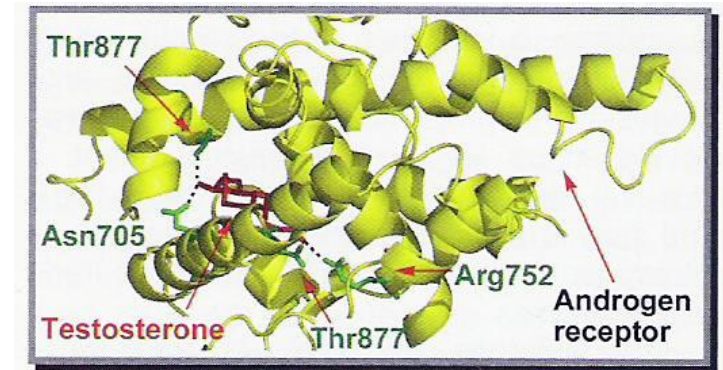
Testosteron - męski hormon płciowy

(rozwój m.in. masy mięśniowej)
(efekty uboczne m.in. rak prostaty)



Metabolity testosteronu

(również wiele efektów fizjologicznych)



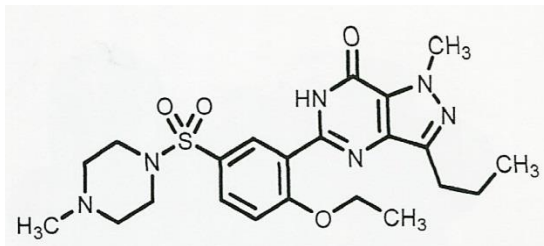
Kompleks testosteronu z jądrowym receptorem androgenowym

(reguluje ekspresję genów)

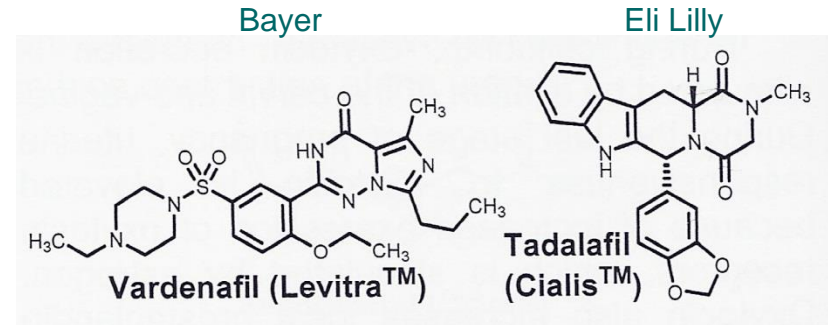
Sildenafil (Viagra™)

rok odkrycia – 1989, rok wprowadzenia – 1998 (Pfizer)

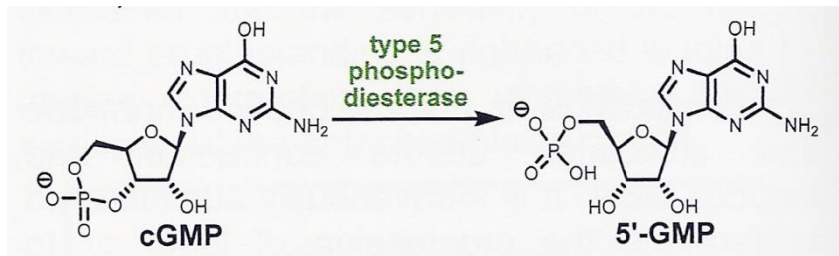
Selektywny inhibitor 5-fosfodiesterazy cGMP, do leczenia zaburzeń erekcji i nadciśnienia



Struktura molekularna
(przypadkowe odkrycie)

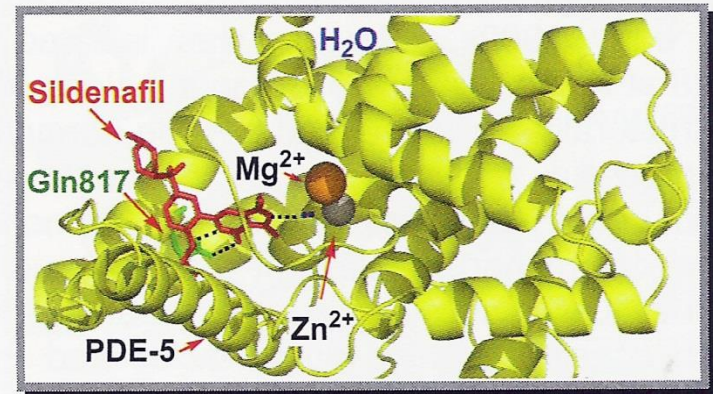


Dwa inne inhibitory PDE-5



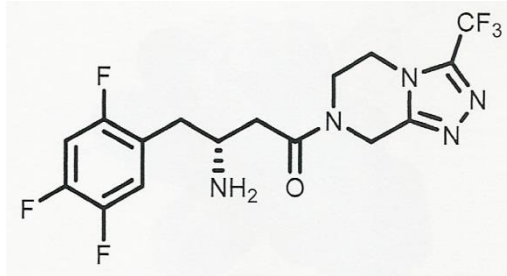
Działanie enzymu PDE-5

Sildenafil nie zwiększa produkcji cGMP
(przekaźnika sygnału komórkowego)
co mogłoby powodować silne efekty uboczne)



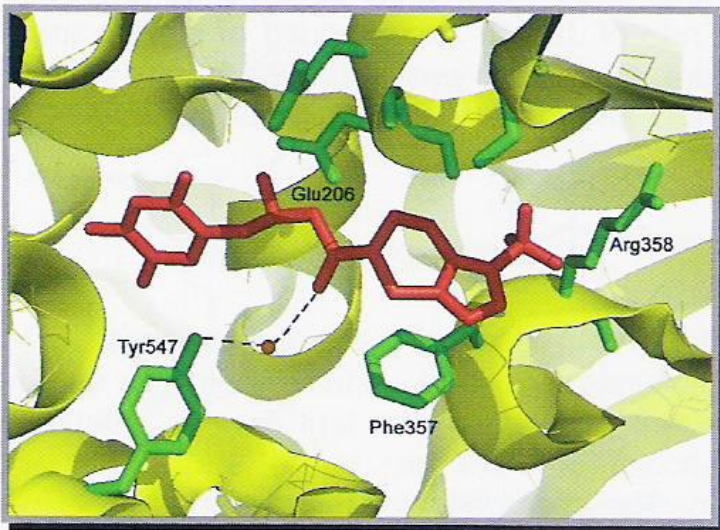
Binding of sildenafil to type 5 phosphodiesterase.

Choroby metaboliczne

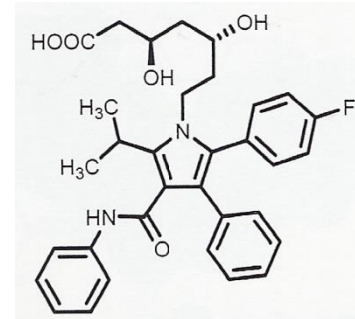


Sitagliptin
lek przeciw cukrzycy typu 2

Selektywny inhibitor enzymu proteazy DPP-4 (depeptidyl peptisase-4), która tnie (metabolizuje) peptydy GLP-1 i GIP (peptydy zależne od glukagonu i glukozy)

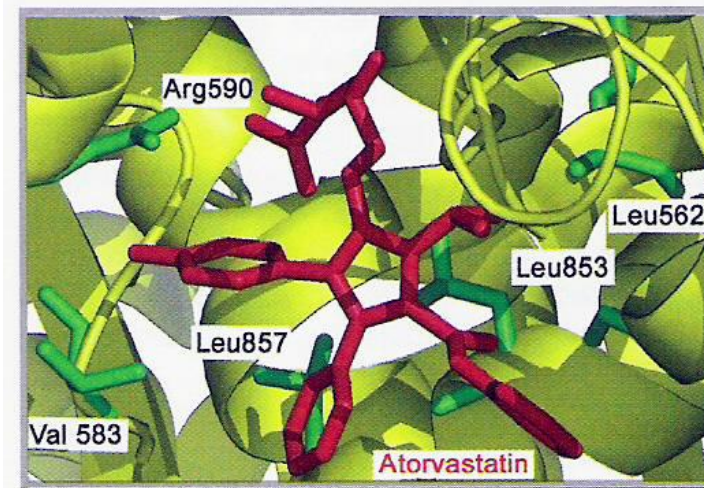


Sitagliptin i proteaza DPP-4

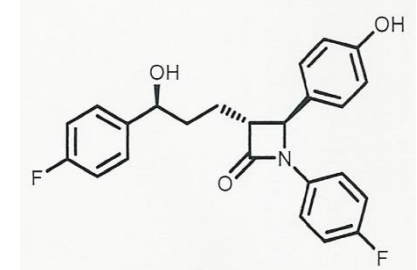


Atorvastatin (Lipitor)

zmniejsza poziom cholesterolu (LDL) we krwi i ryzyko ataku serca



W kompleksie z enzymem reduktazy HMG-CoA (reguluje wytwarzanie cholesterolu w wątrobie)



Ezetimibe (Zetia)

inhibitor absorpcji cholesterolu w jelitach.

Dla osób nie tolerujących statyn (inhibitory reduktazy HMG-CoA)

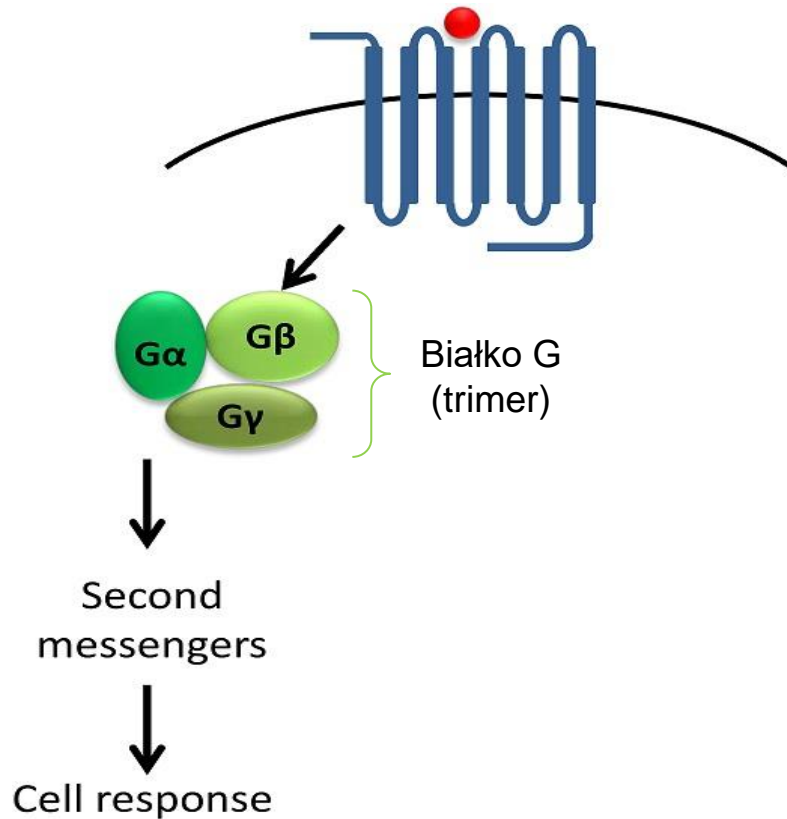
Antybiotyk – przypadkowe odkrycie



Leki działające na receptory GPCR

Receptory GPCR

(*G-protein-coupled receptors*)
receptory sprzężone z białkiem G



Ligandy, m.in. :

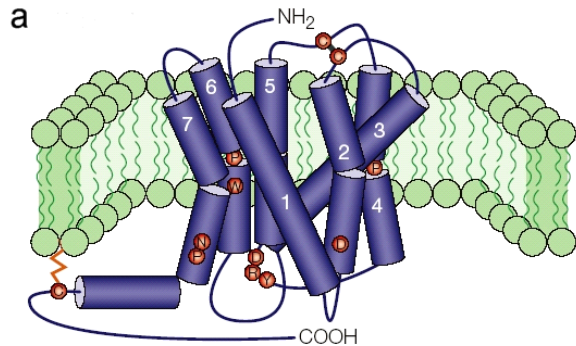
Fotony (widzenie), jony,
substancje smakowe i zapachowe (związki chem.),
lipidy, neurotransmitery, hormony.

Kontrola w procesach, m.in. :

- przekaźnictwo neuronalne
- naczyniowo-sercowe
- system immunologiczny
- procesy nowotworowe

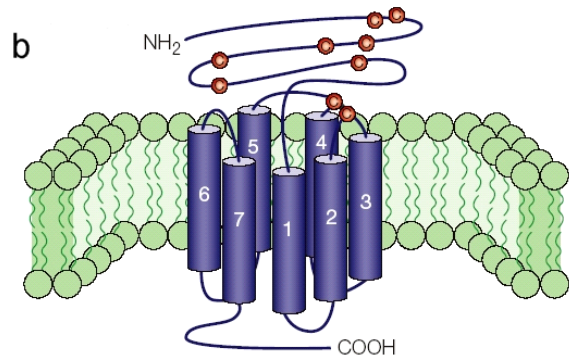
Ok. 30-50% leków jest skierowanych na receptory GPCR

Receptory GPCR (ok. 800 typów receptorów)



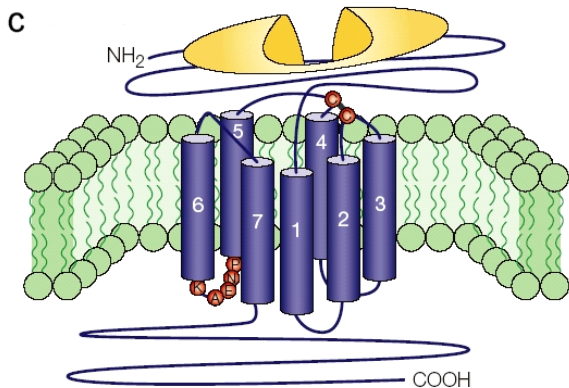
Rodzina A: Rhodopsin-like (ok. 700 receptorów)

Dopaminowe, histaminowe, serotoninowe, r.chemokin, r.interleukin, opioidowe, kanabinoidowe, melatoninowe, r. węchowe, ...



Rodzina B: Secretin-like

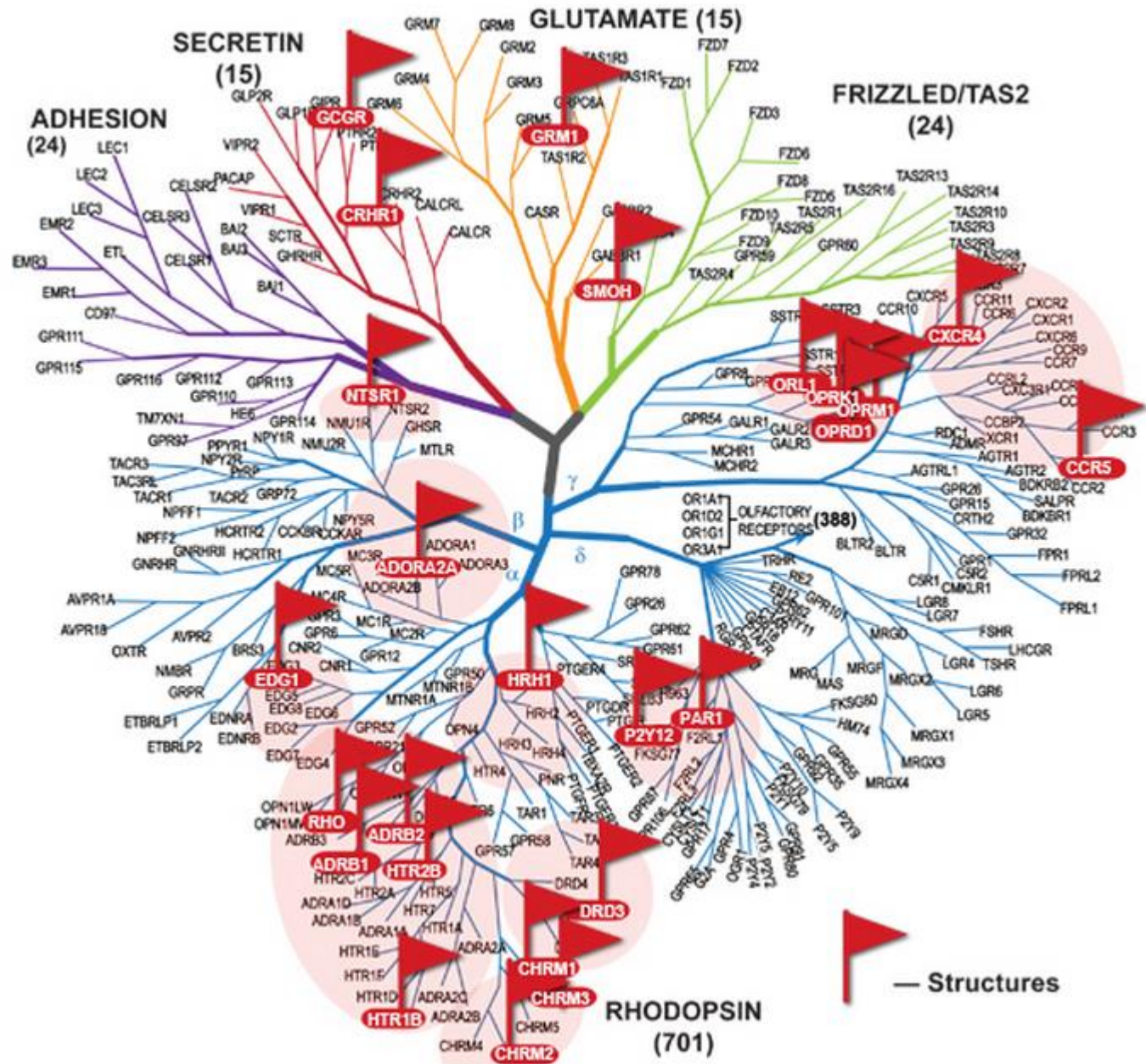
Receptory hormonów: glukagonu, sekretyny, hormonu przytarczycy, smakowe (gorzki) i in.



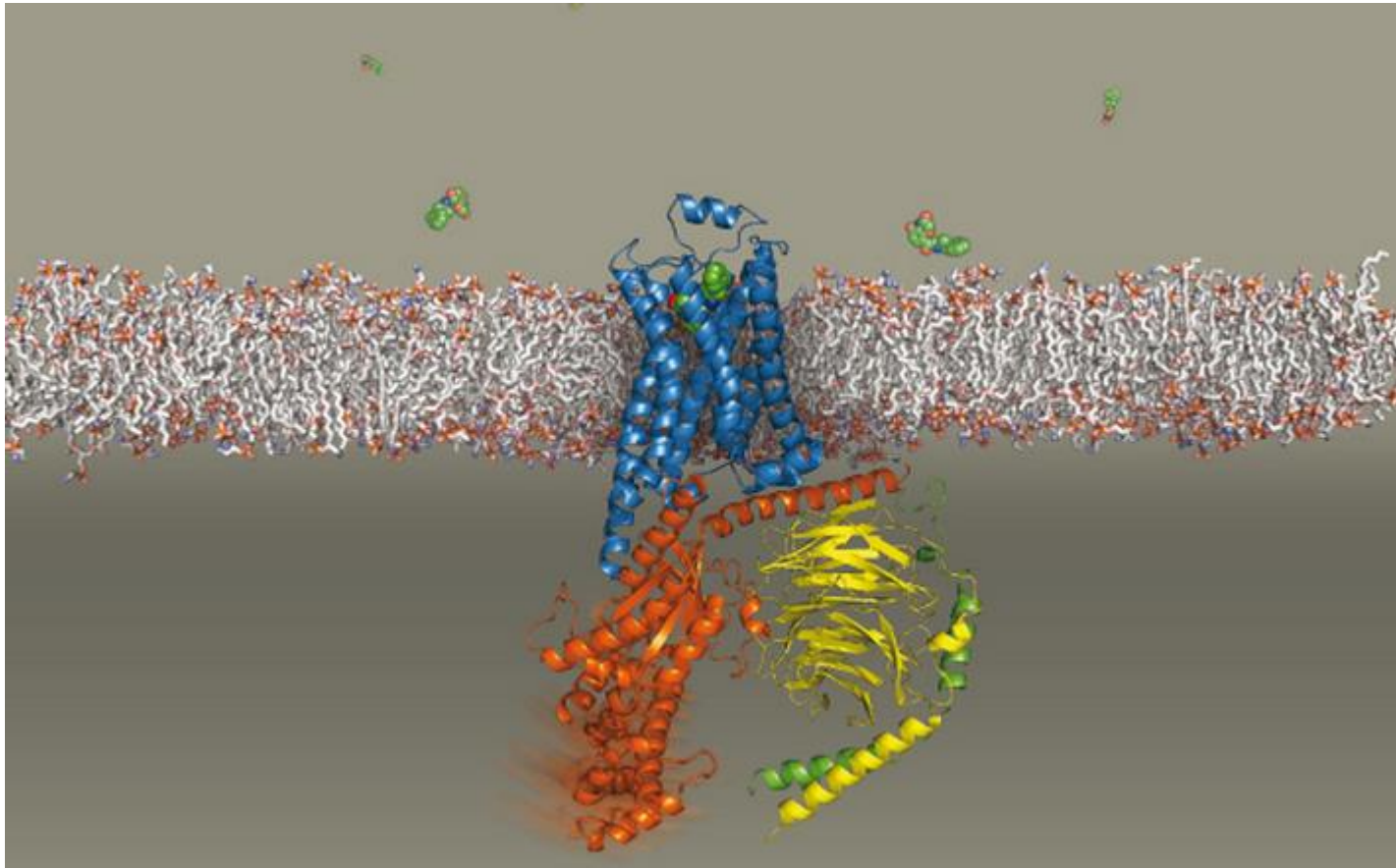
Rodzina C: glutaminianowe / smakowe

GABA-B (wiążące kwas γ -aminomasłowy), receptory smakowe (słodki i umami)

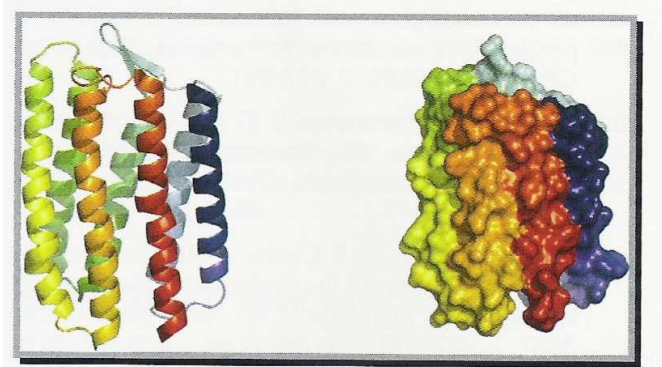
Drzewo filogenetyczne receptorów GPCR



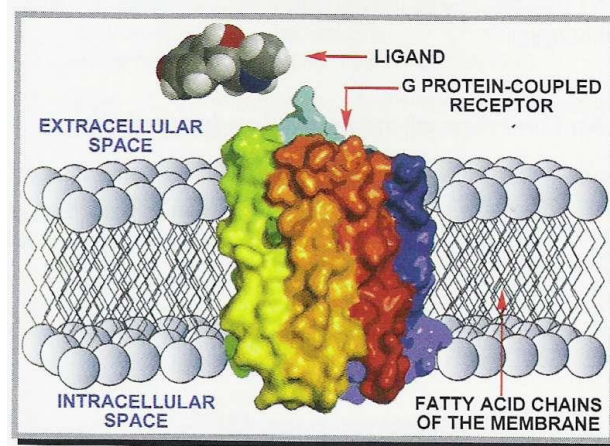
Leki działające na receptory GPCR (receptory związane z białkiem G)



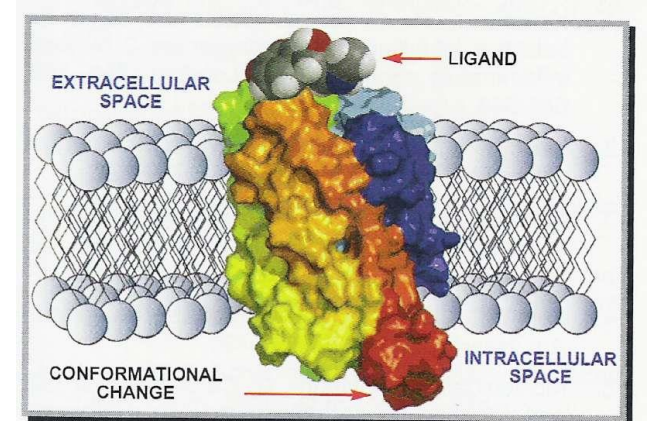
Receptory GPCR - działanie



Budowa receptora
GPCR (7TM)

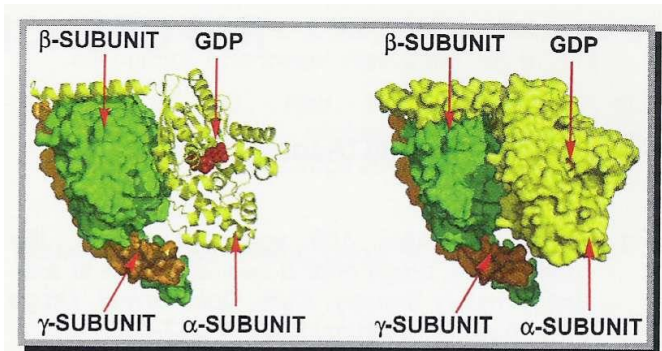


Helisy receptora GPCR są
prostopadłe do powierzchni
błony lipidowej

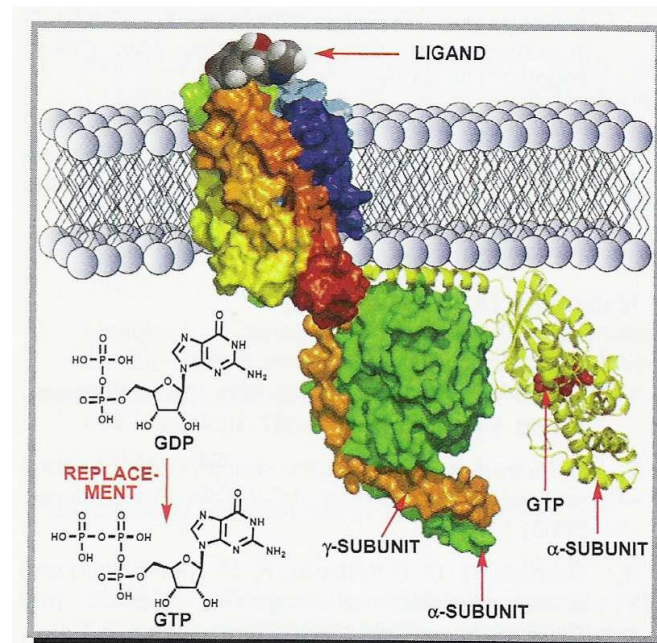


Związanie liganda powoduje
zmianę kształtu receptora

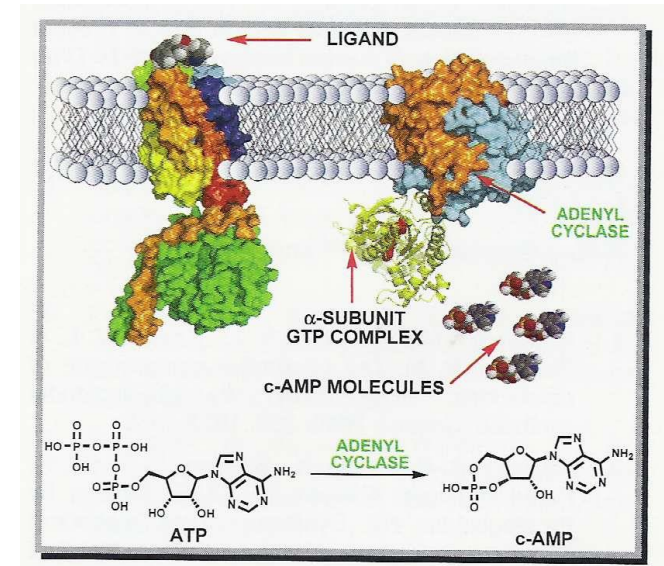
Receptory GPCR – wzmocnienie sygnału



Budowa białka G
(Gαβγ)

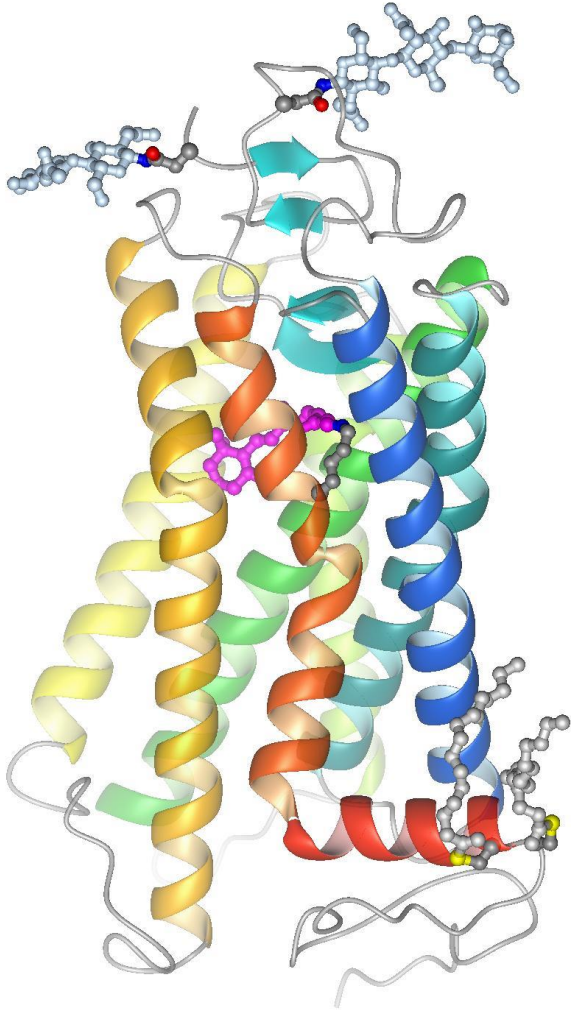


Po związaniu białka G z receptorem następuje wymiana GDP na GTP

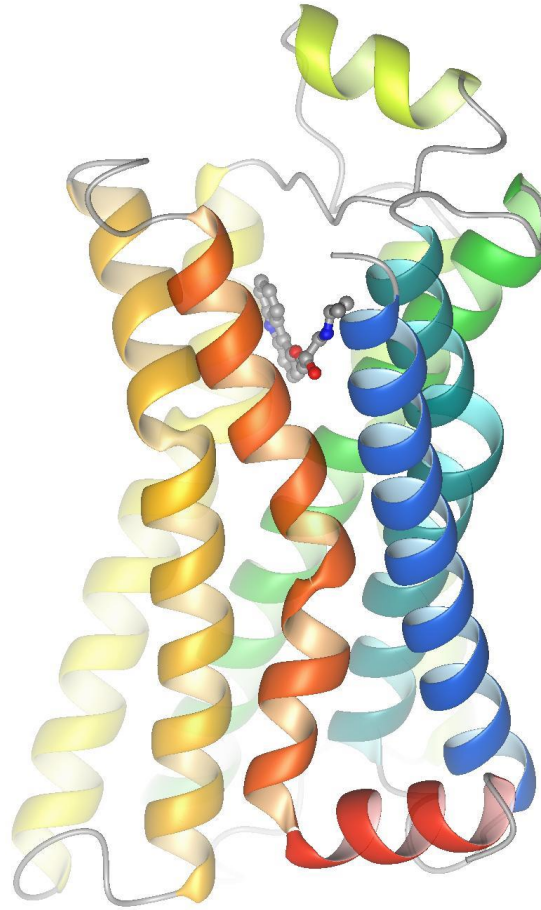


Podjednostka Gα aktywuje enzym cyklazę adenylanową (AC) która wytwarza c-AMP (przebieg II-rodzaju), który z kolei aktywuje kanały jonowe.

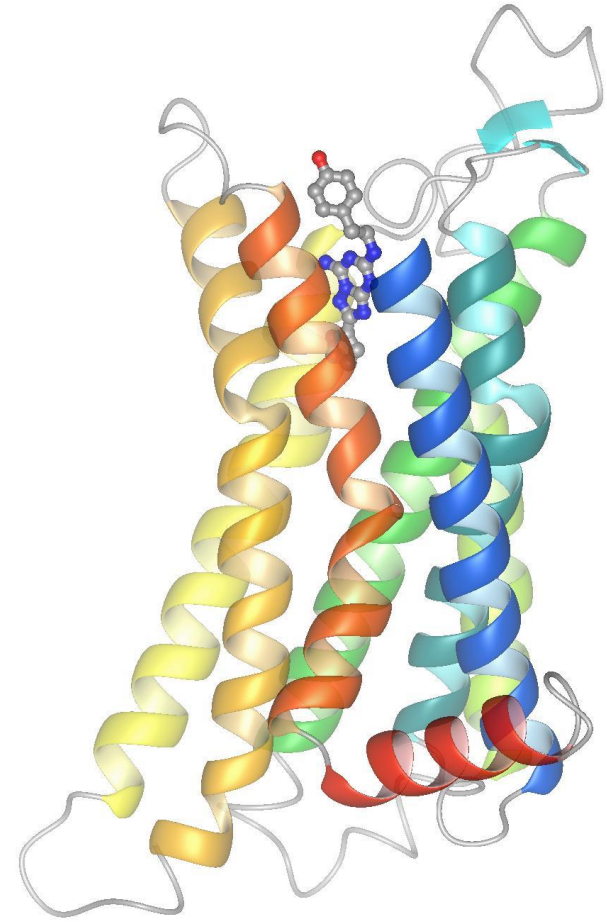
Struktury krystaliczne receptorów GPCR



Rodopsyna
2000 r.



Receptor β_2 AR
2007 r.



Receptor A_{2A} R
2008 r.

Nagroda Nobla z Chemii 2012



Robert J. Lefkowitz

Howard Hughes Medical Institute, Duke
University Medical Center, Durham, NC, USA



Brian K. Kobilka

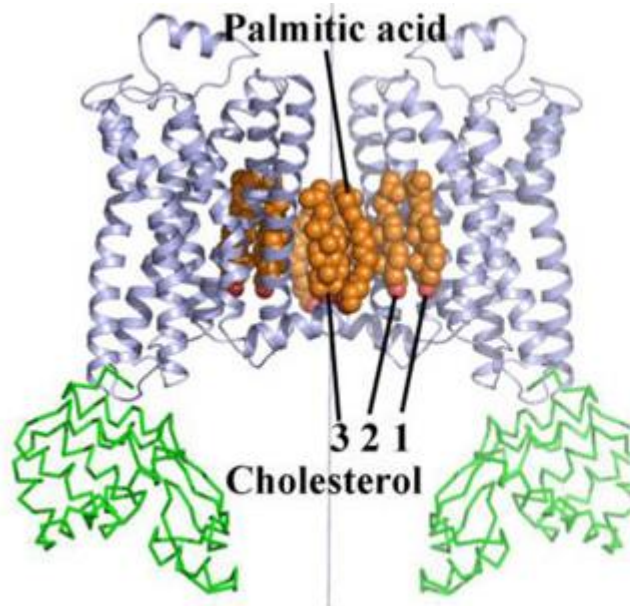
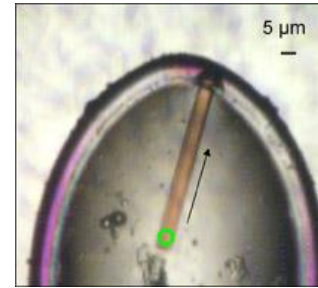
Stanford University School of Medicine,
Stanford, CA, USA

"for studies of G-protein-coupled receptors"

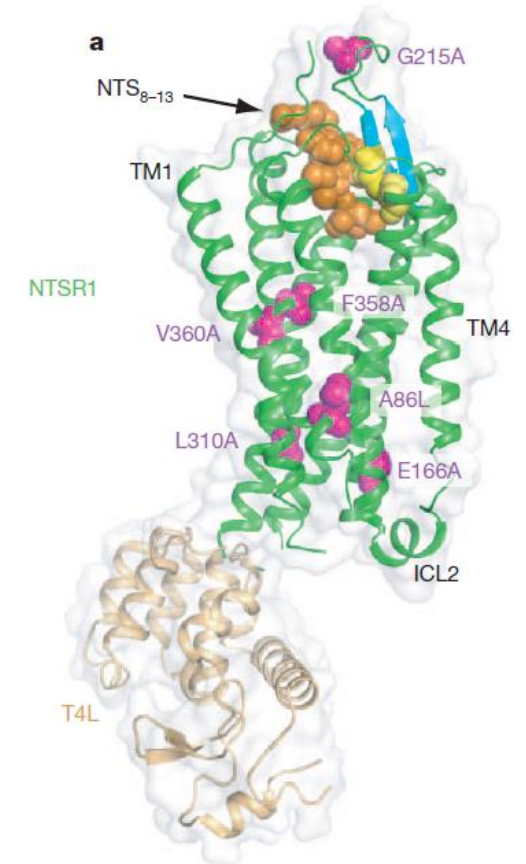
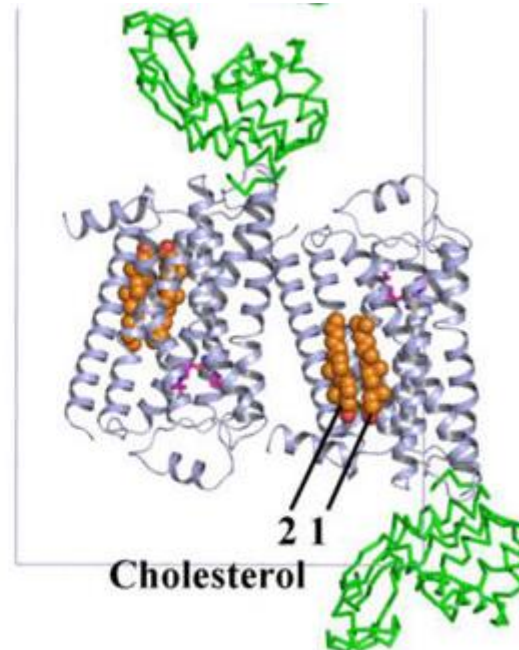
Prace nad: receptory adrenergiczne α i β , kinaza GRK, sygnalizacja przez arestynę.

Obecne techniki krystalizacyjne dla GPCR

- Mikrokrytalografia
- Stabilizacja termiczna przez mutacje
- Stabilizujące białka: lizozym, apocytochrom, przeciwciało

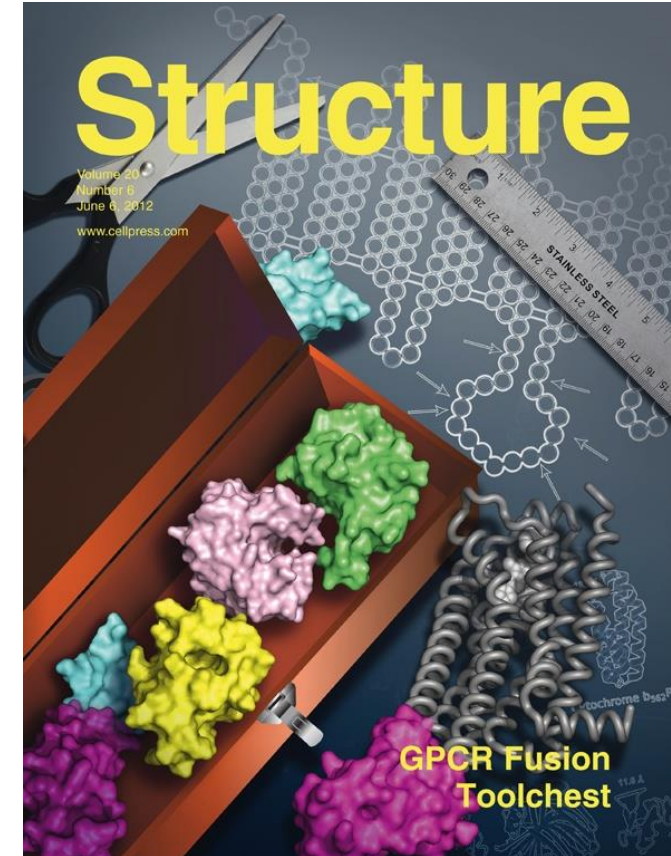
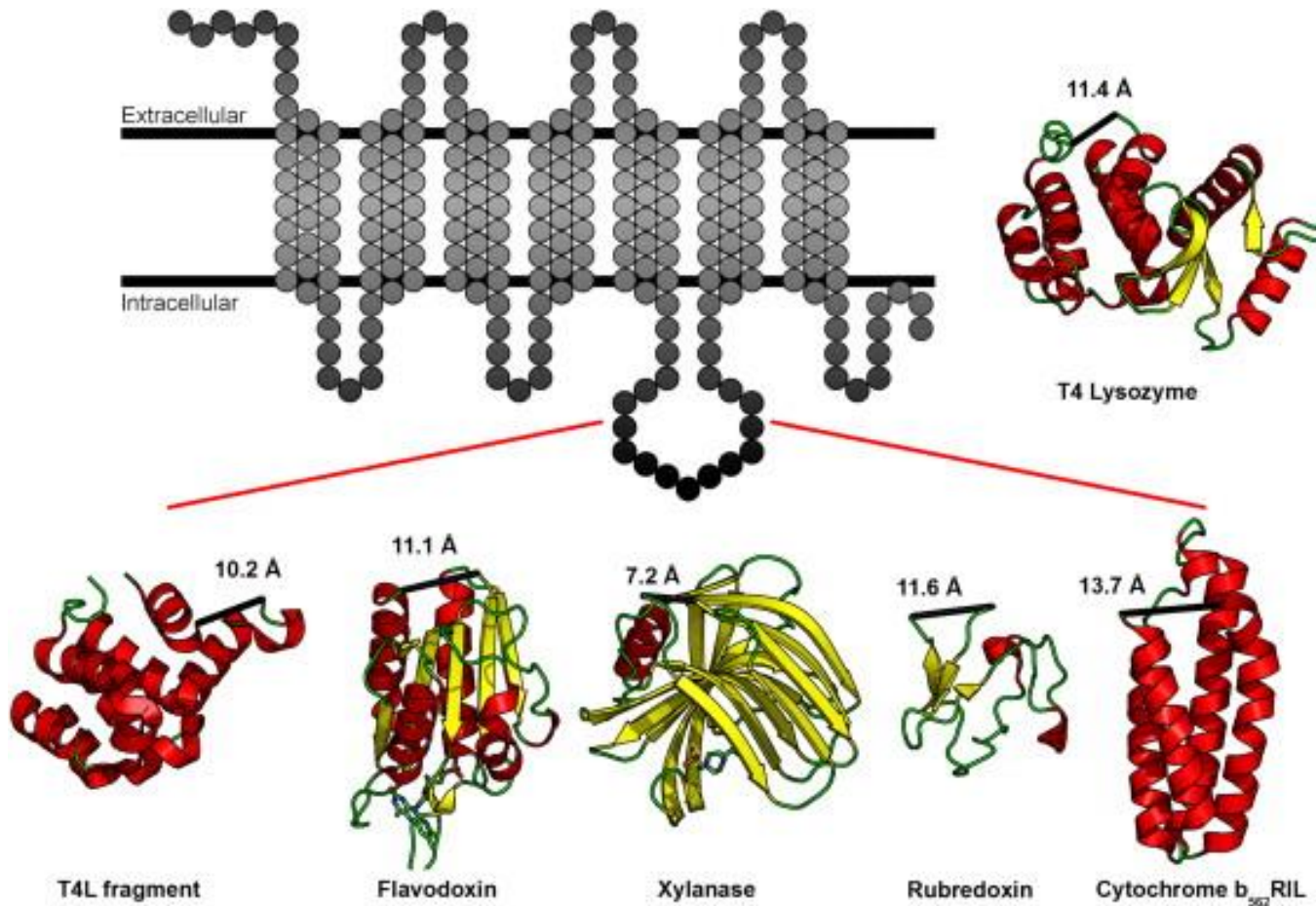


β_2 -adrenergic receptor

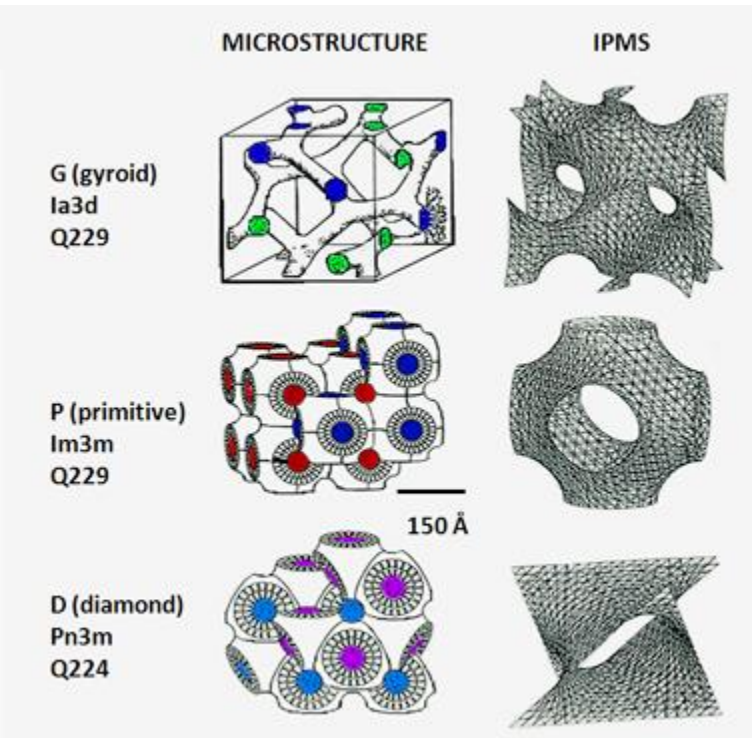


Neurotensin receptor

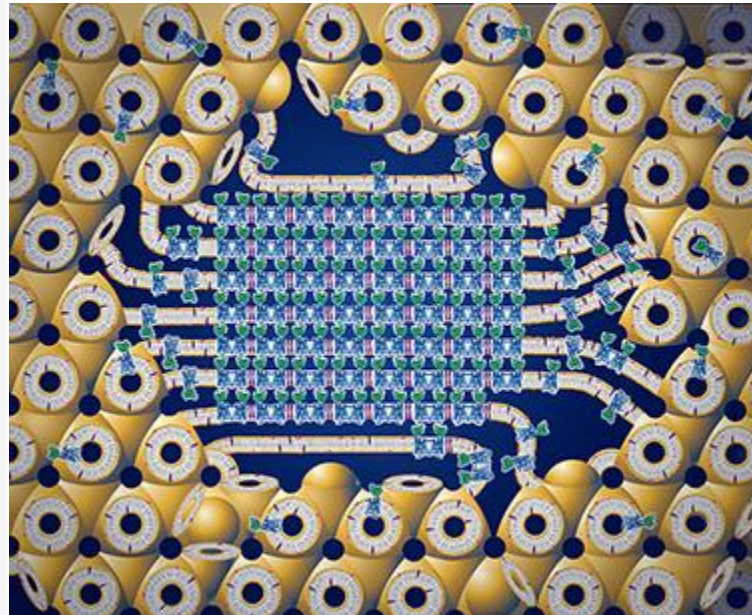
Białka stabilizujące strukturę GPCR



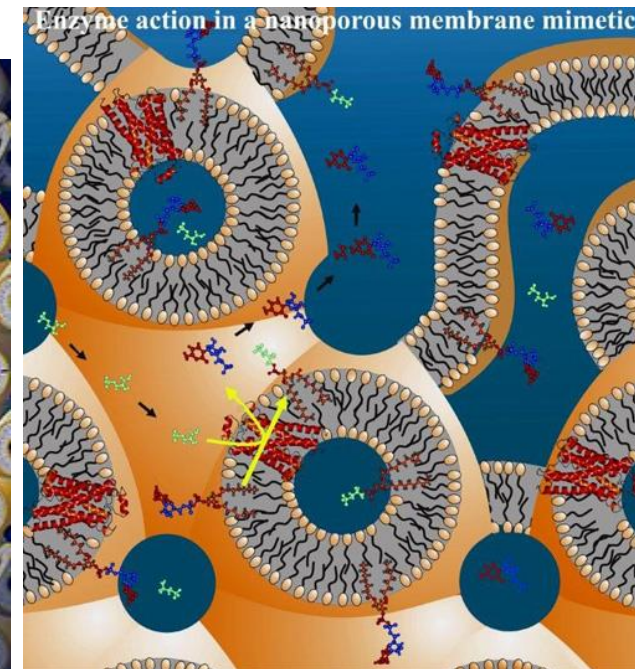
Krystalizacja białek błonowych w fazach kubicznych



Dwa rodzaje kanałów wodnych w różnych typach faz kubicznych

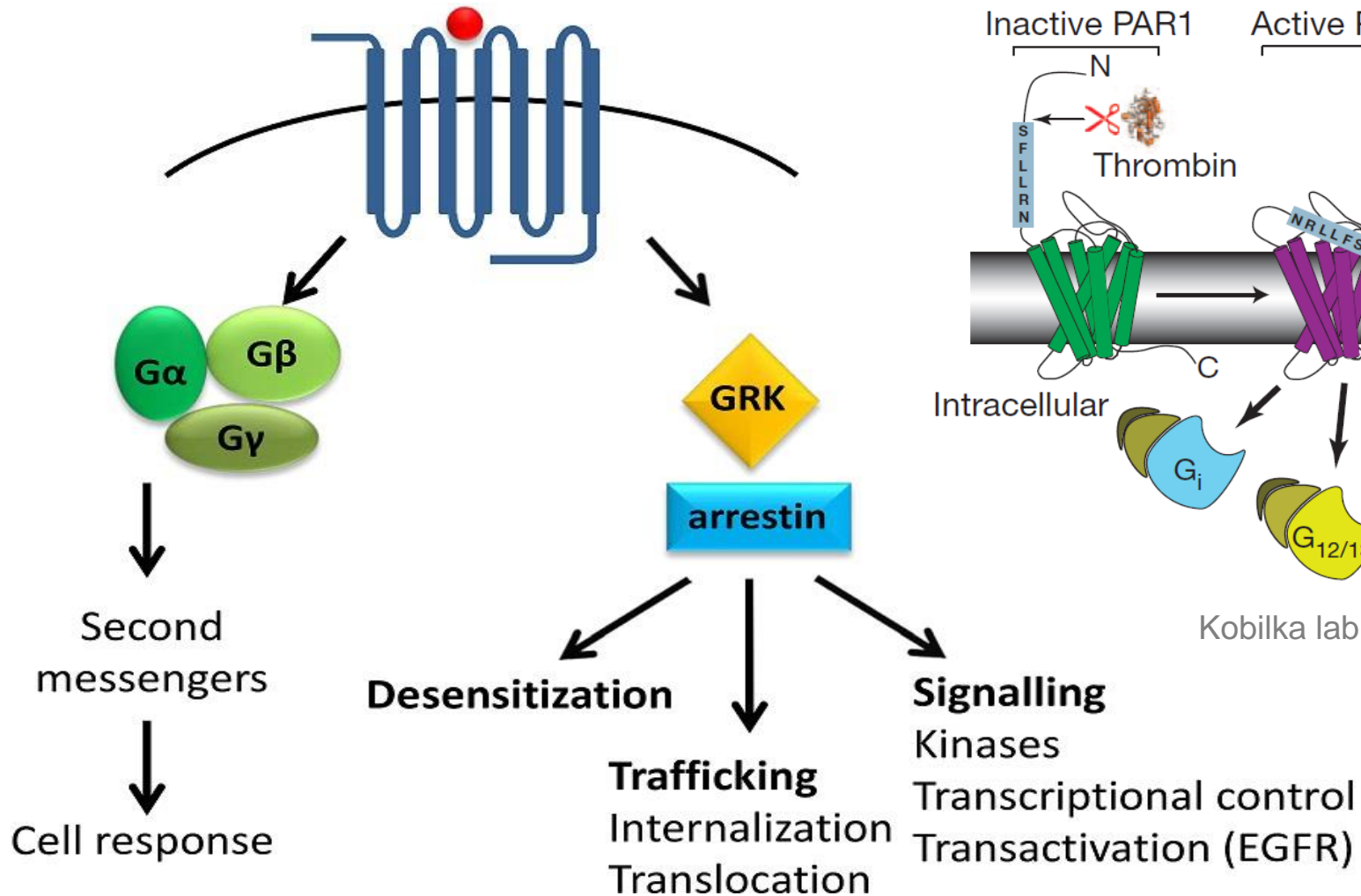


Schemat krystalizacji białek błonowych z fazy kubicznej

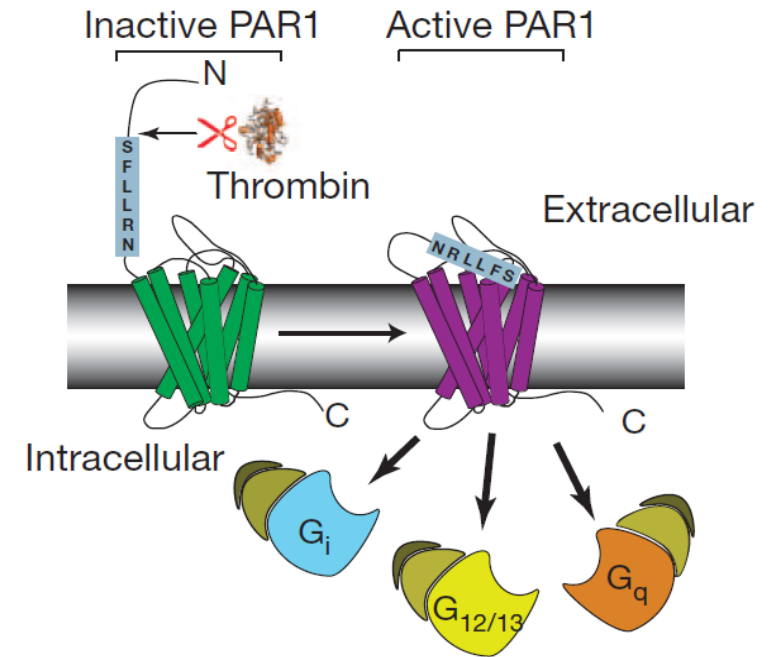


Wykorzystanie faz kubicznych w bioczujnikach do detekcji toksyn lub zanieczyszczeń

Sygnalizacja receptorów GPCR

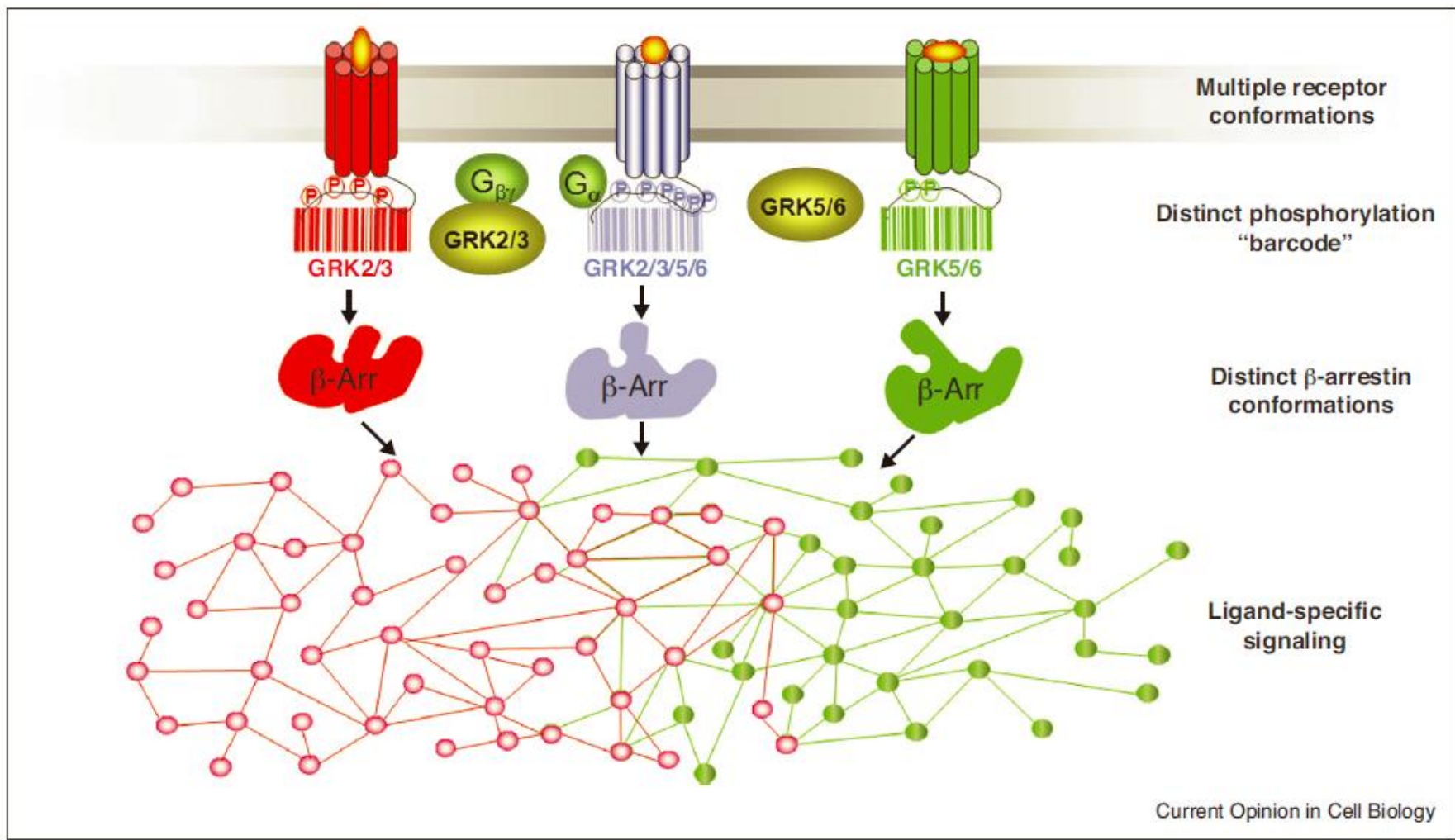


Protease activated receptor

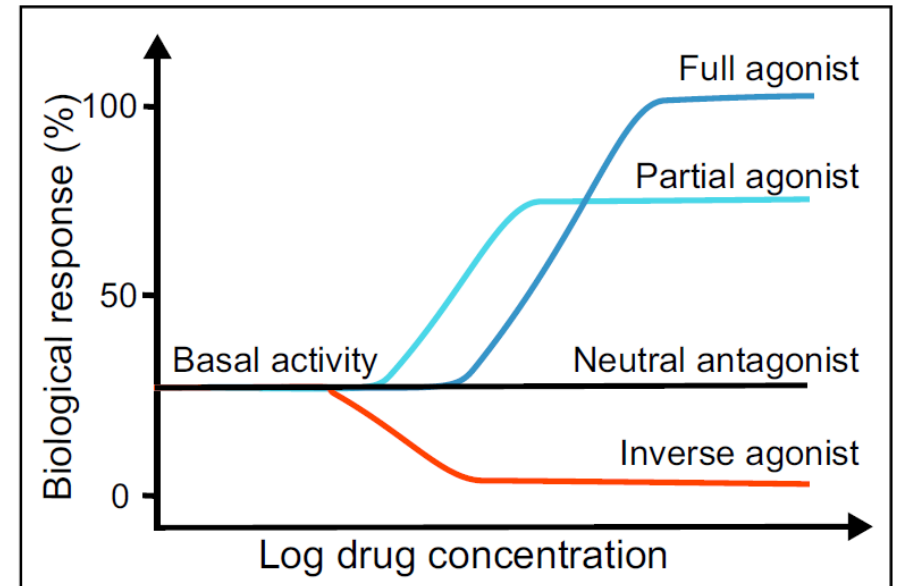
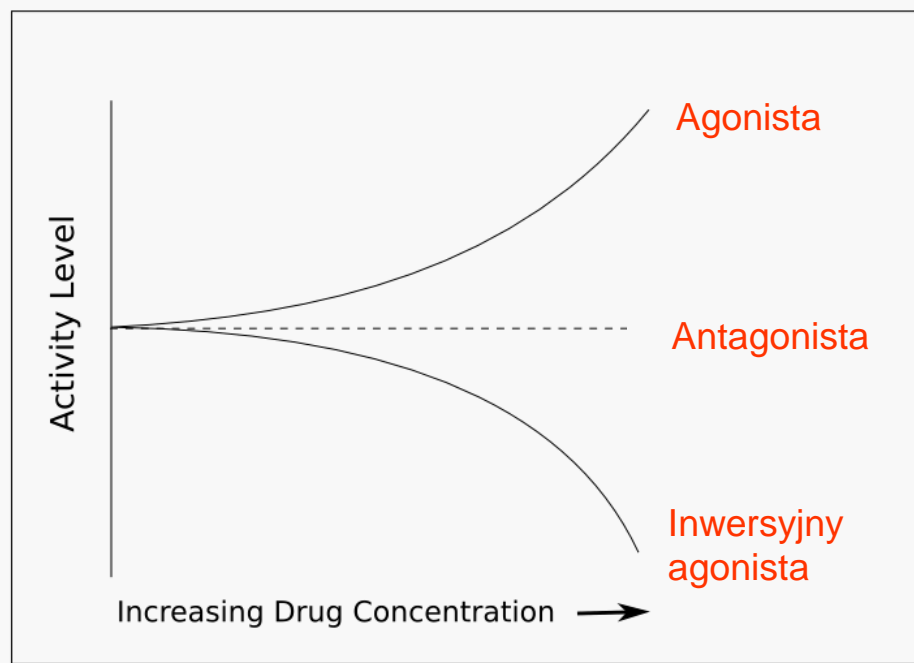


Kobilka lab, Nature 2012

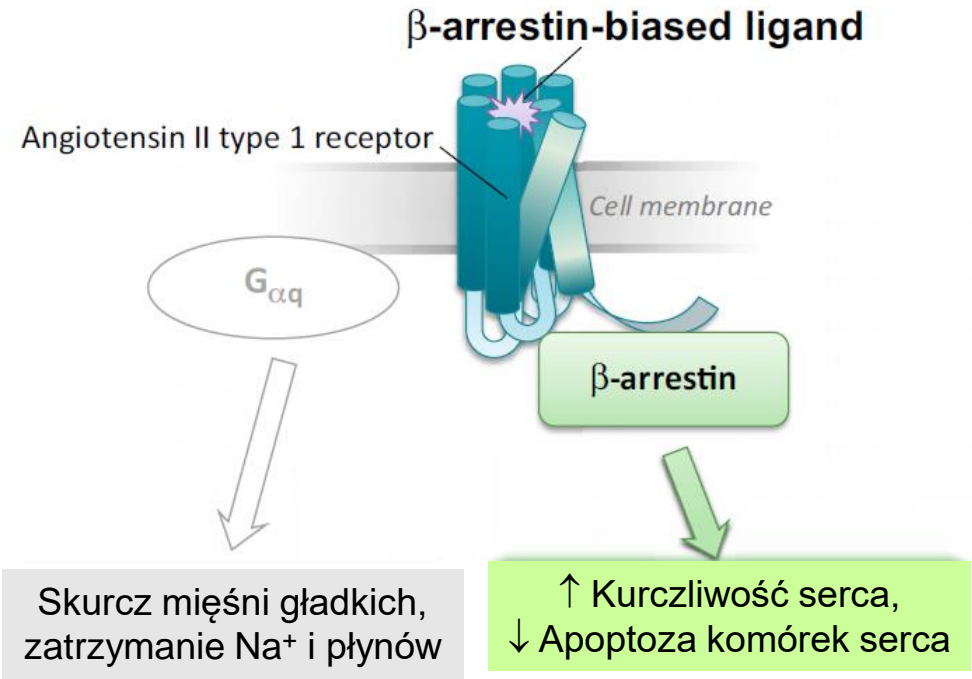
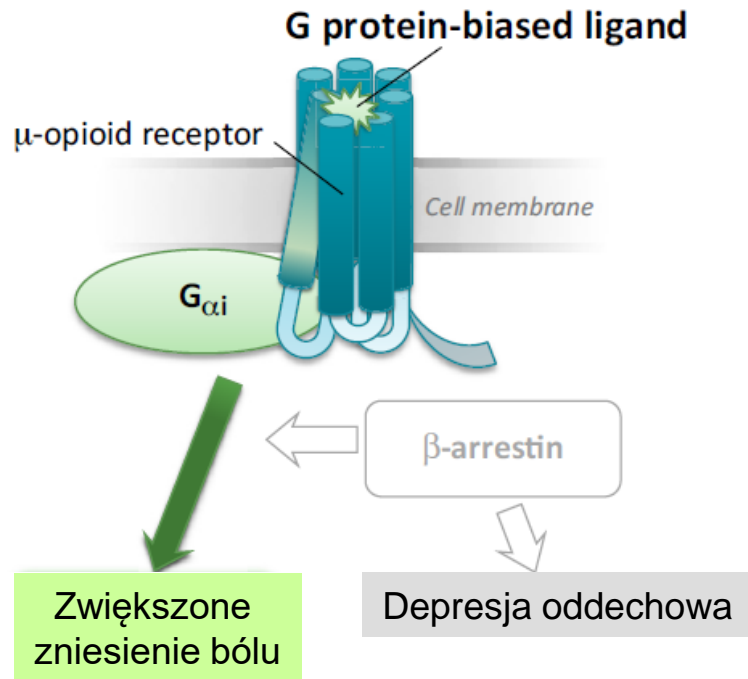
Sygnalizacja stronnicza przez arestynę hipoteza kodów kreskowych



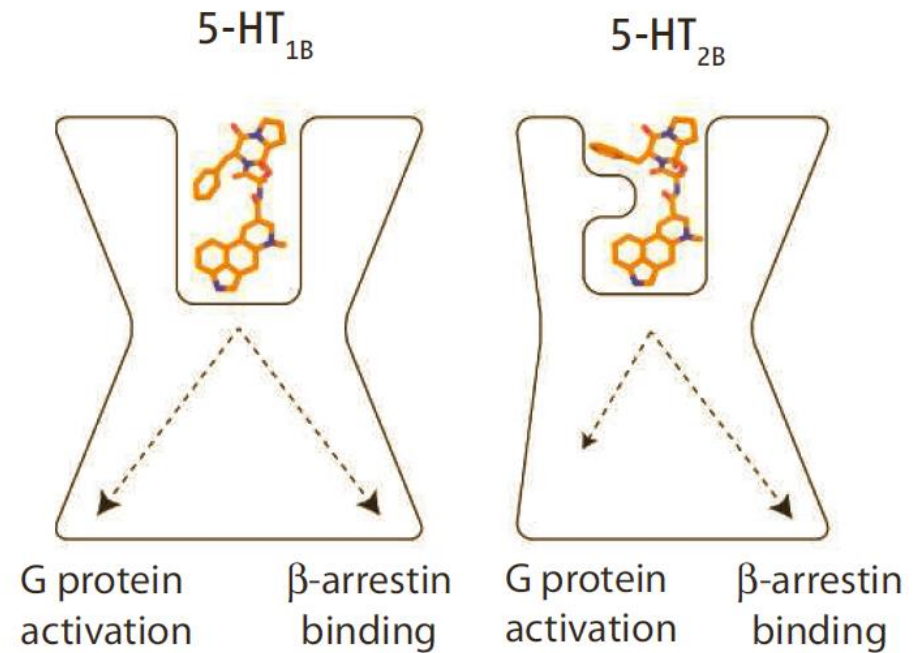
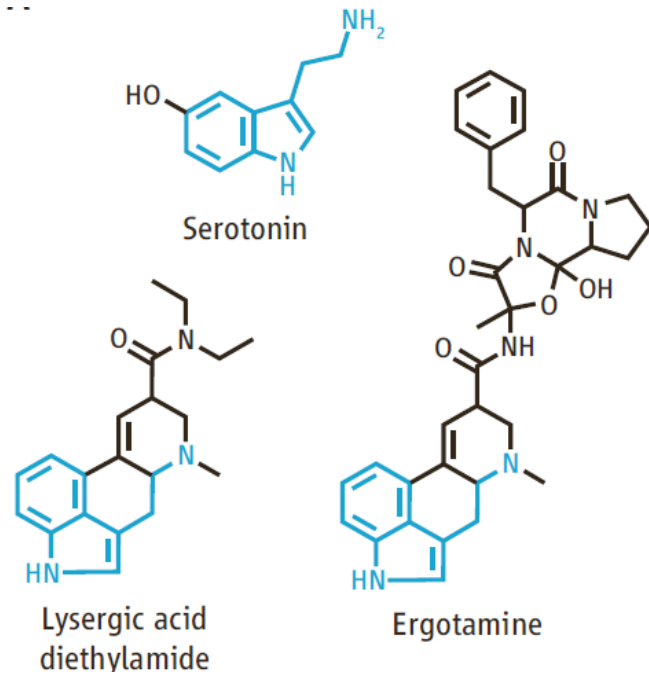
Własności ligandów receptorów



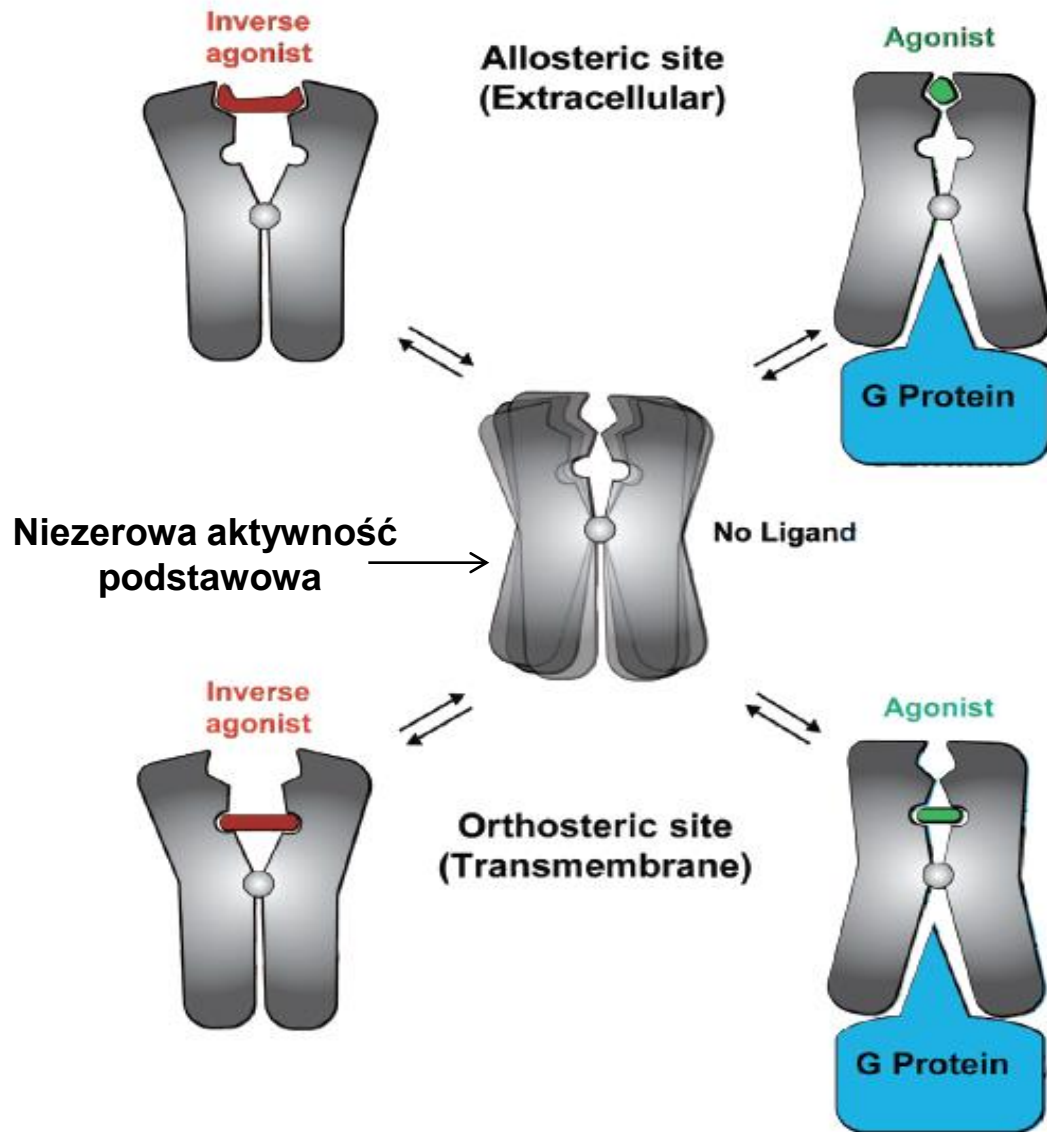
Funkcjonalna selektywność przykłady



Ligandy receptorów serotoninowych 5-HT



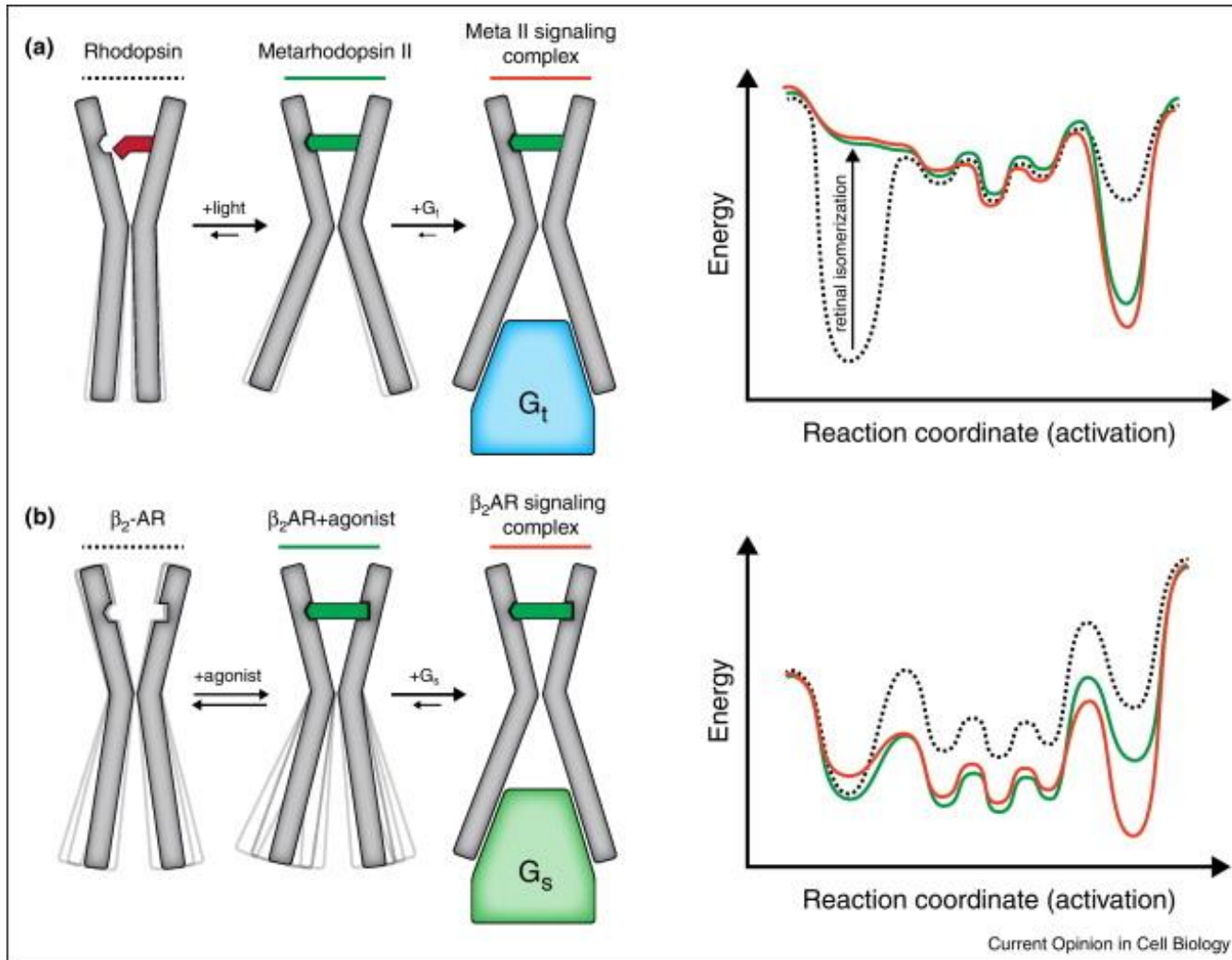
Ergotamina – wielocząsteczkowy alkaloid otrzymywany ze sporyszu.
Lek (powoduje skurcz mięśni gładkich) i używany m.in. do produkcji LSD.



Wpływ związania liganda na zmiany struktury receptorów GPCR

Mechanizm typu „spinacz do bielizny”

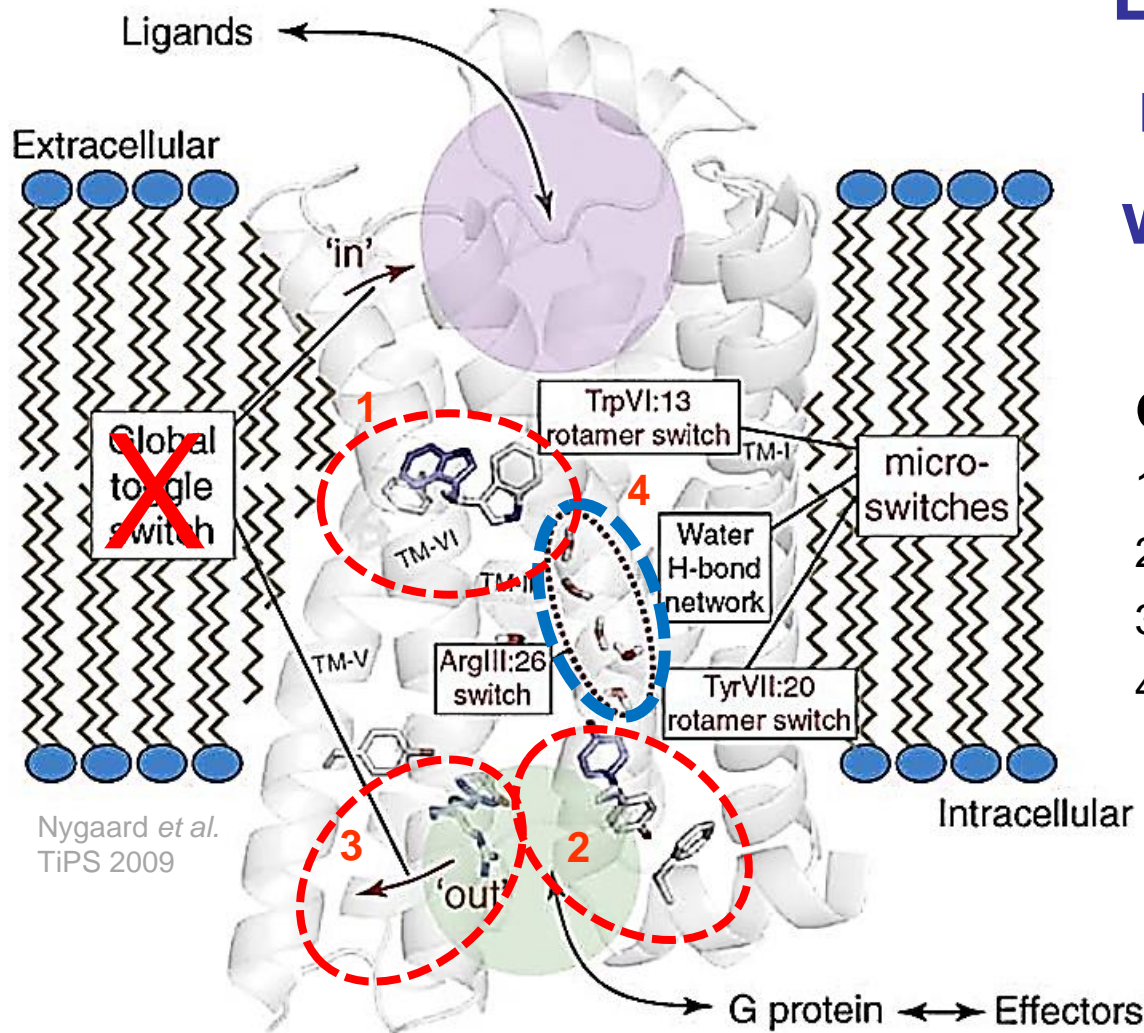
Aktualny schemat aktywacji. Zmiany energetyczne w receptorach GPCR



Rodopsyna

Receptory GPCR z dyfundującymi ligandami

Lokalizacja głównych mikroprzełączników w receptorach GPCR



Główne przełączniki:

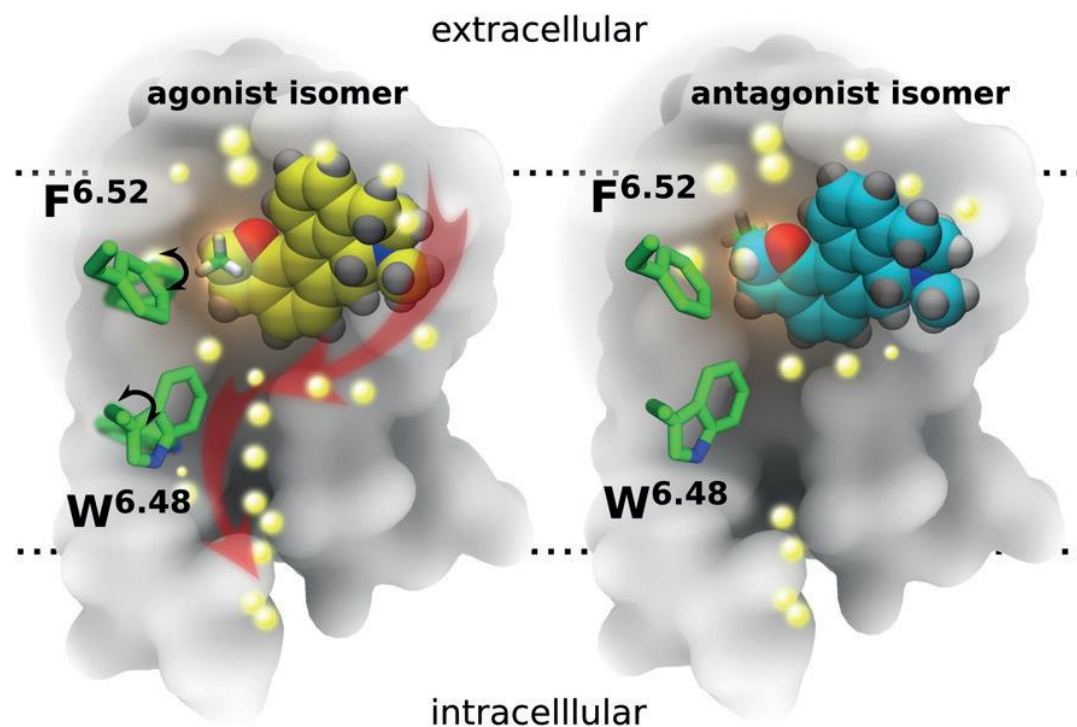
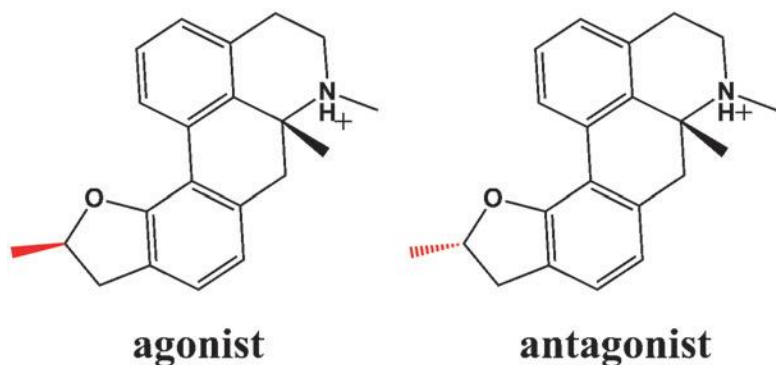
1. W6.48 w motywie CWxP
2. Y7.53 w motywie NPxxY
3. Zamek jonowy, motyw DRY, TM3-TM6
4. Zamek 3-7, Hbond, helisy TM3-TM7

Numeracja Ballesterosa-Weinsteina:

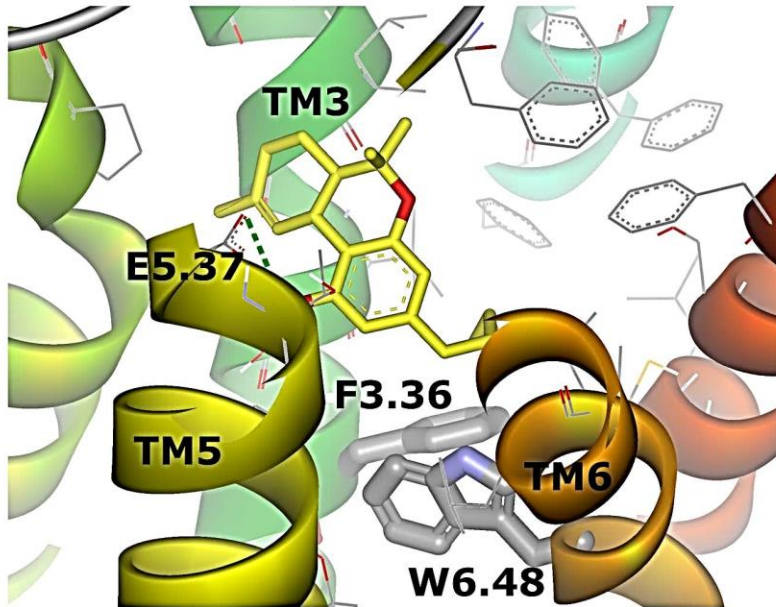
X.50 - numer najbardziej zachowanej ewolucyjnie reszty na każdej helisie transbłonowej (zwykle prolina w środku helisy powodująca jej zgięcie)

Podobieństwo agonistów i antagonistów receptorów GPCR.

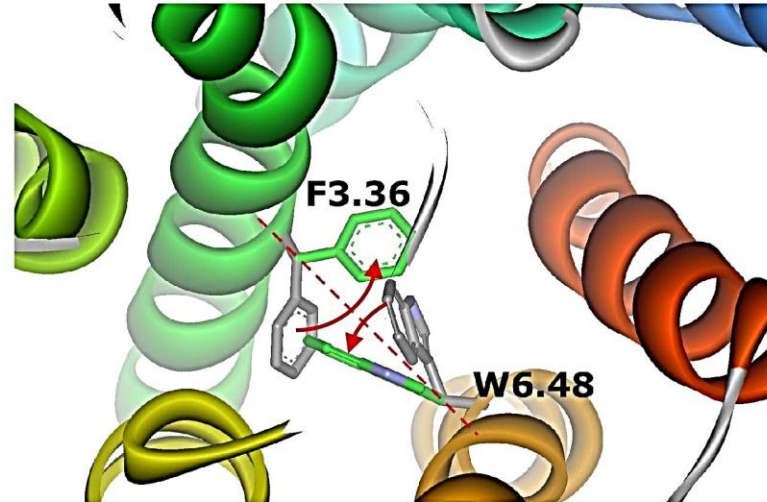
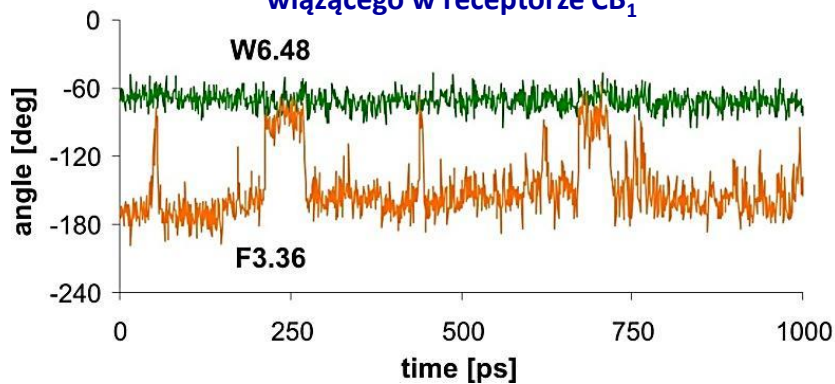
Receptor serotoninowy 5-HT_{1A}



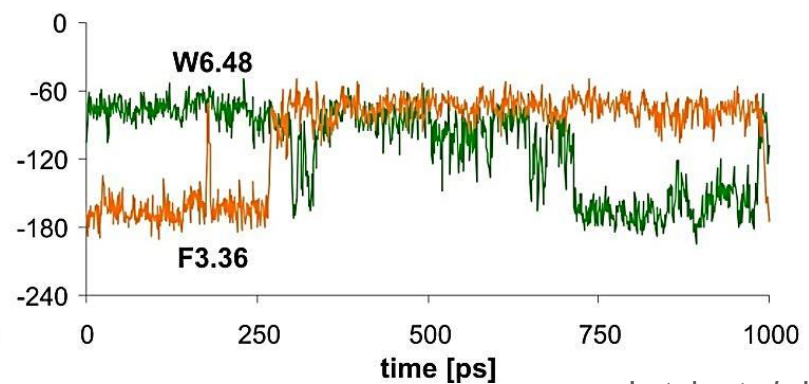
Centralny mikroprzełącznik w receptorach kanabinoidowych



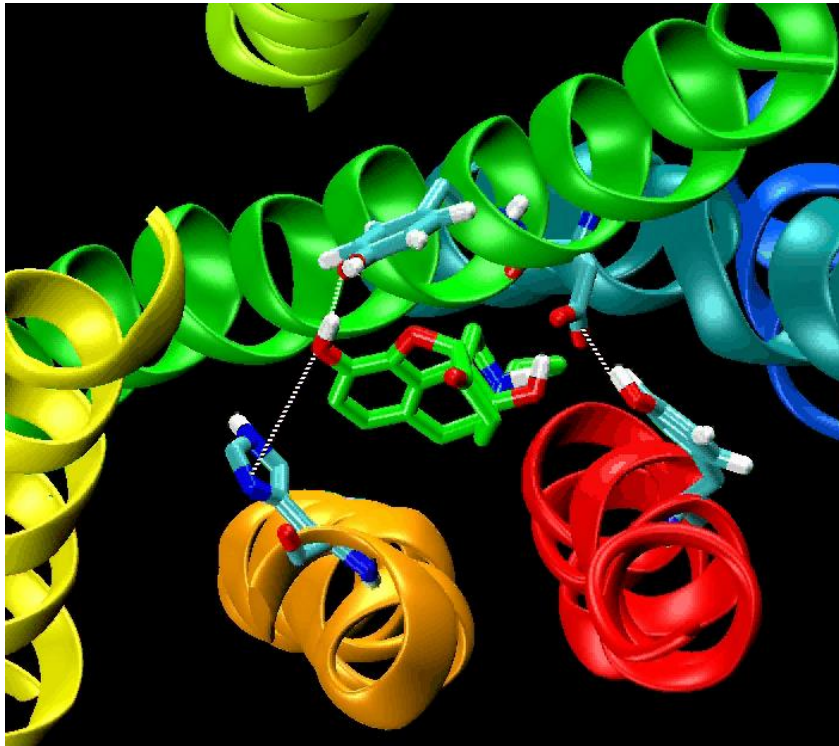
Agonista (THC) zadokowany do miejsca wiążącego w receptorze CB₁



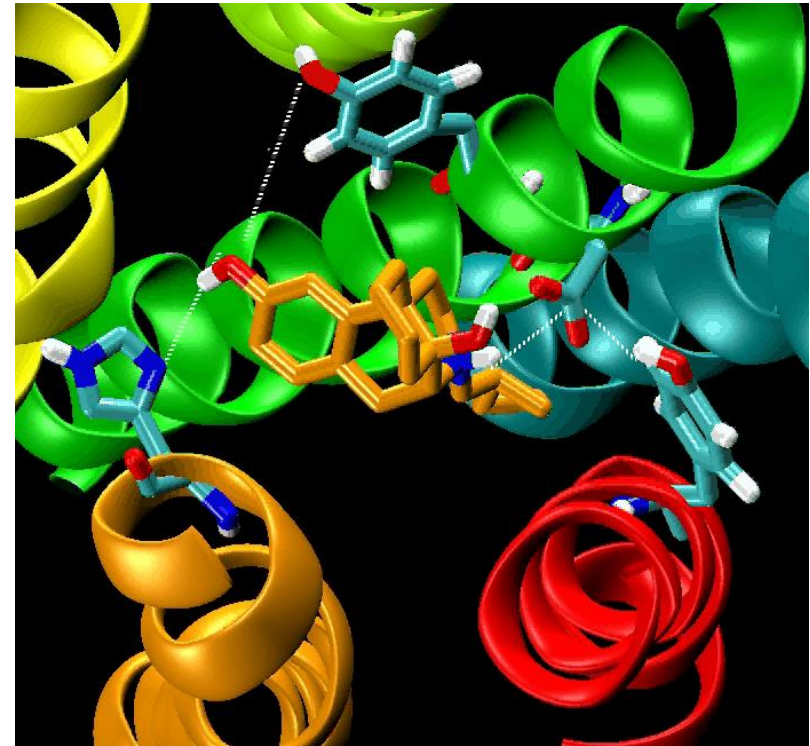
Zmiana rotamerów w aminokwasach mikroprzełącznika



Miejsce wiązania liganda w receptorach opioidowych

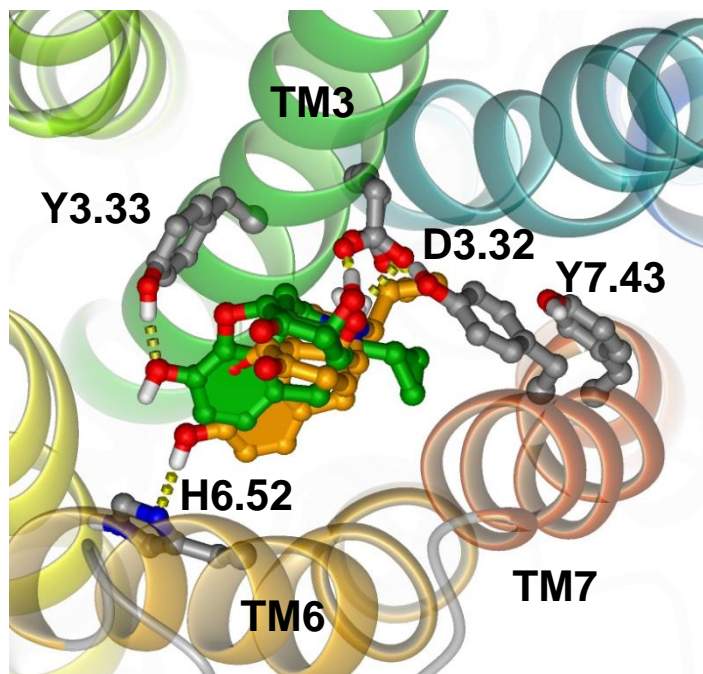


Naltrekson (antagonista) - μ OR

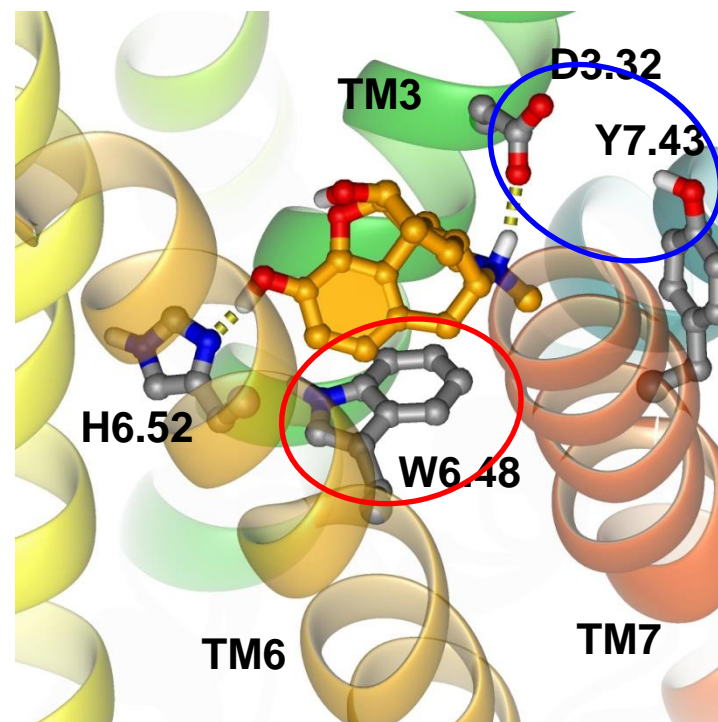


Butorfanol (agonista) - κ OR

Przejście z pozycji antagonisty do agonisty

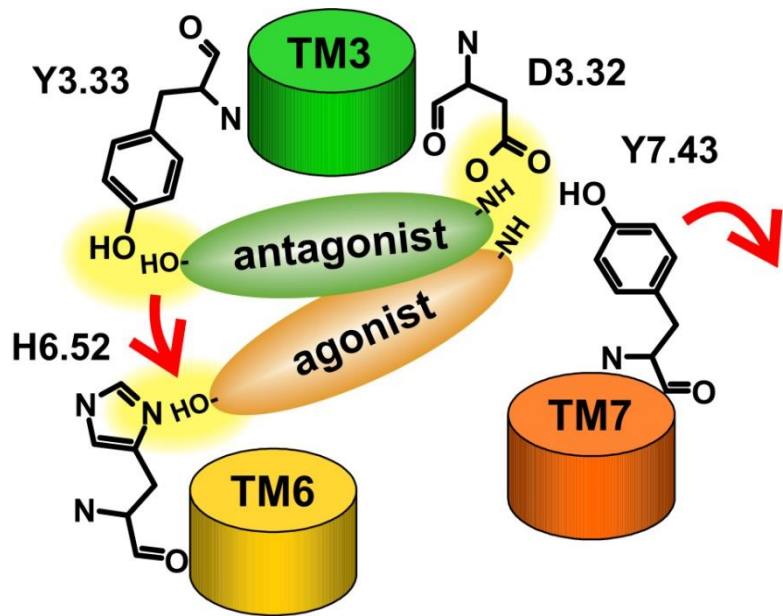


Dwie pozycje naltreksonu antagonisty (zielony) i agonisty (pom.)

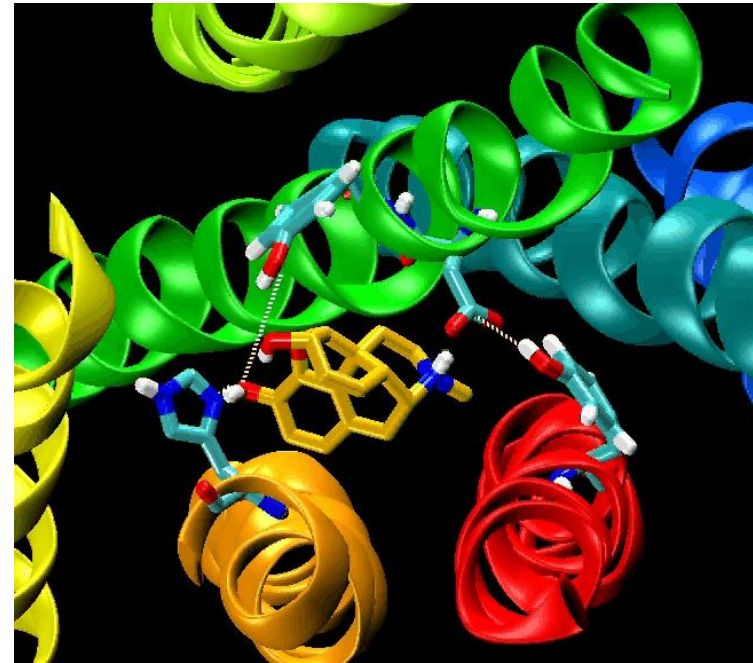


Morfina – oba przełączniki wł.

Schemat aktywacji receptorów opioidowych

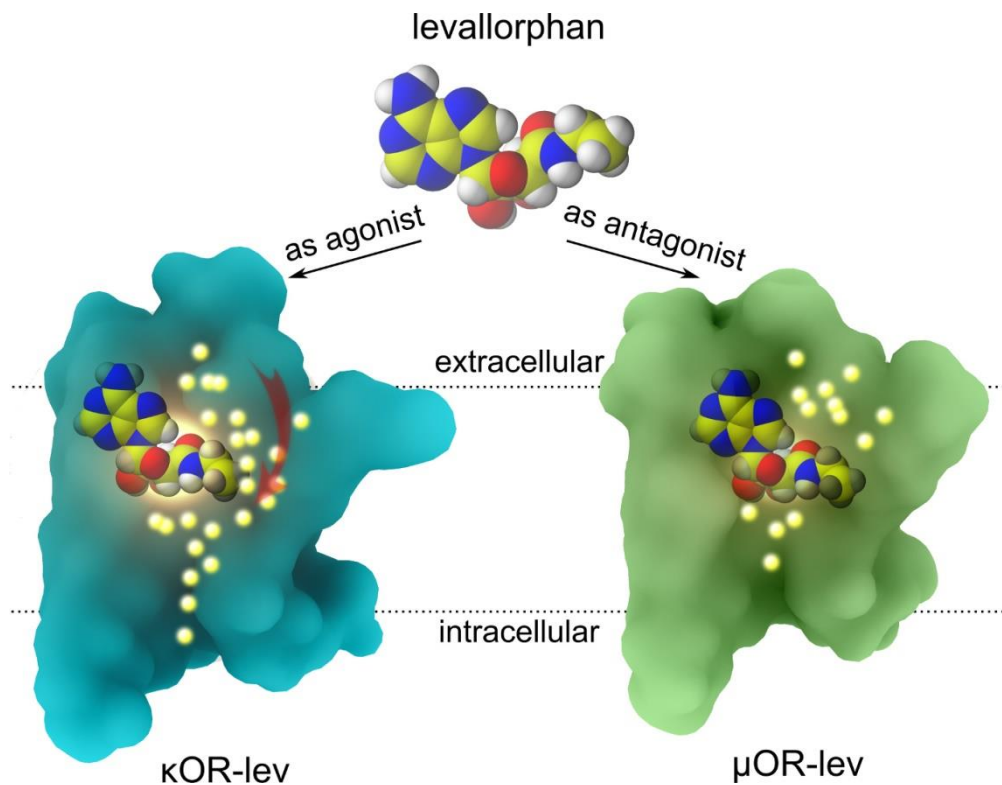


Schemat pierwszego etapu aktywacji receptora



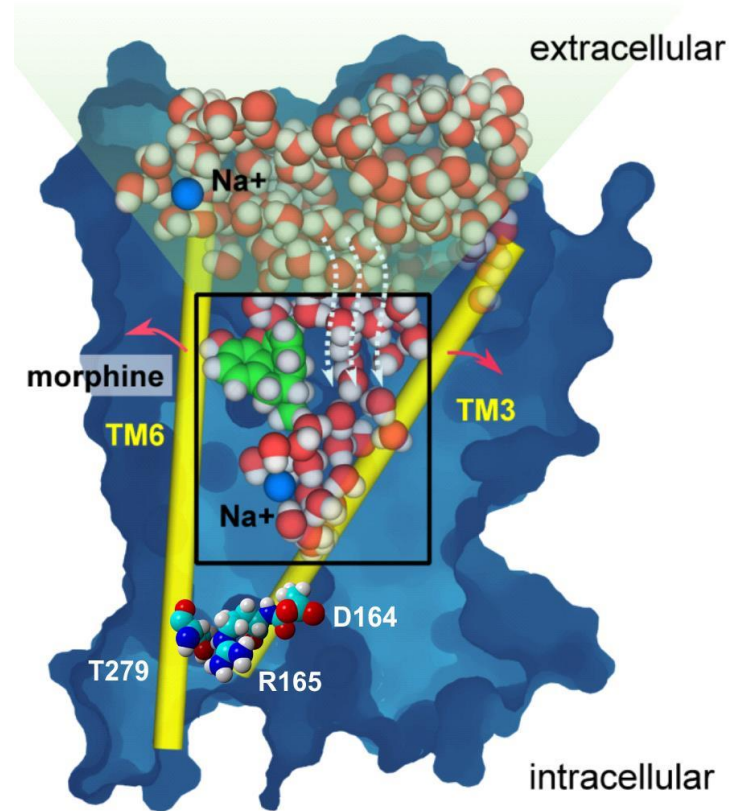
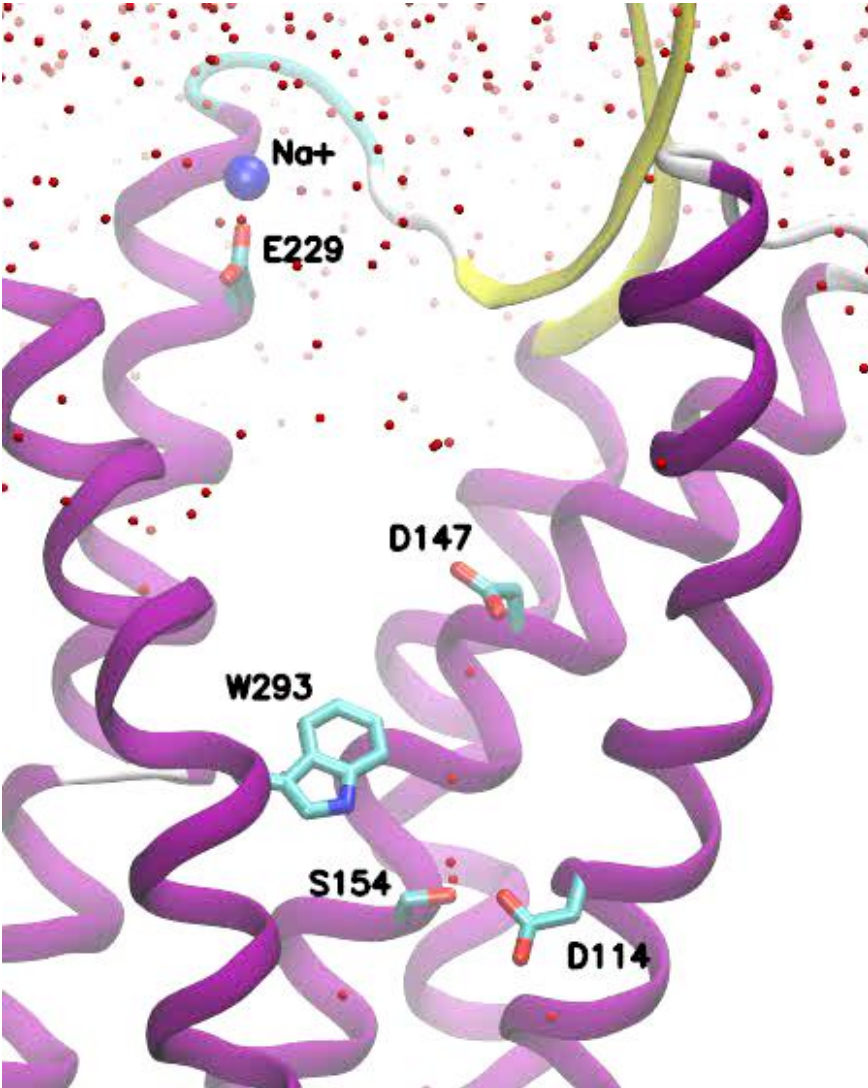
Morfina - μ OR

Schemat działania lewalorfanu w receptorach opioidowych κ OR i μ OR

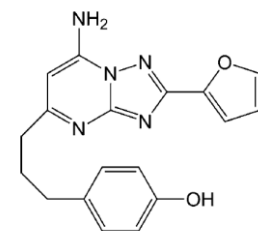
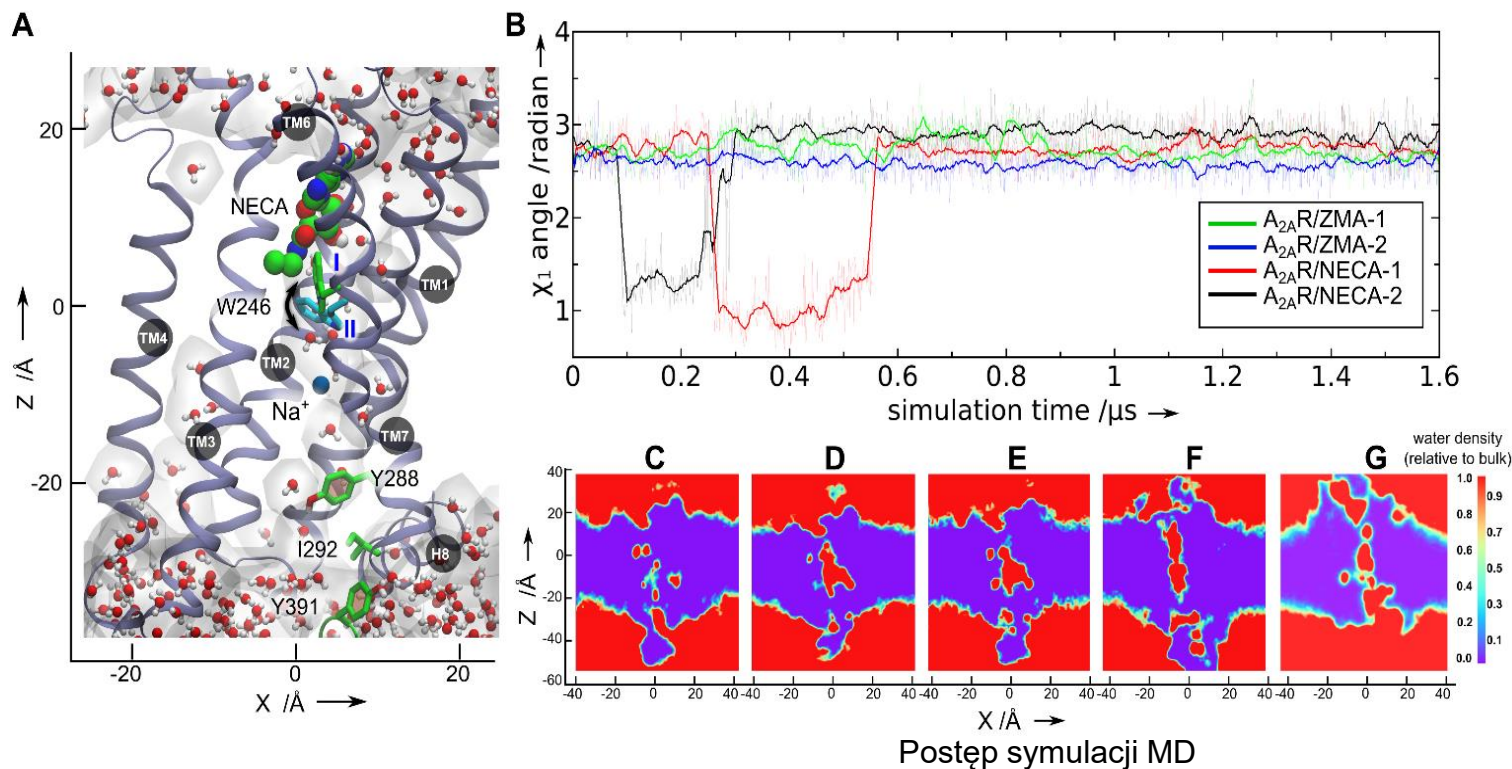


Lewalorfan działa jako antagonist w μ OR, zmniejsza SASA, blokując napływ wody do receptora.

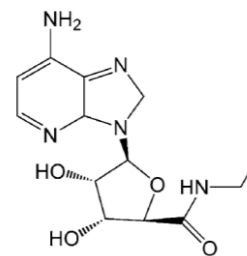
Efekty allosteryczne jonów sodowych



W246^{6.48} otwiera bramę do utworzenia ciągłej ścieżki wodnej w A_{2A}R



Antagonista ZMA



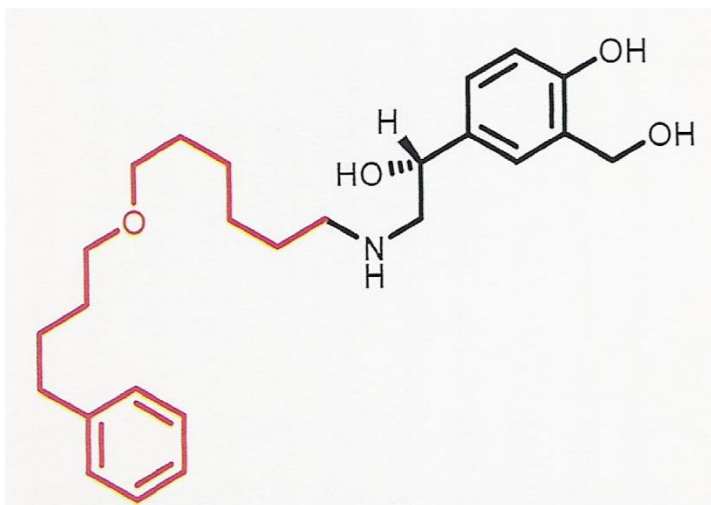
Agonista NECA

Na ruch cząsteczek wody wpływa obecność jonu Na⁺ co indukuje zmianę konformacyjną reszty Y288^{7.53} i utworzenie ciągłej ścieżki wodnej przez receptor.



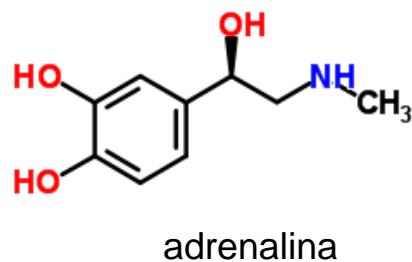
Salmeterol

Agonista receptora β_2 AR, lek przeciwastmatyczny

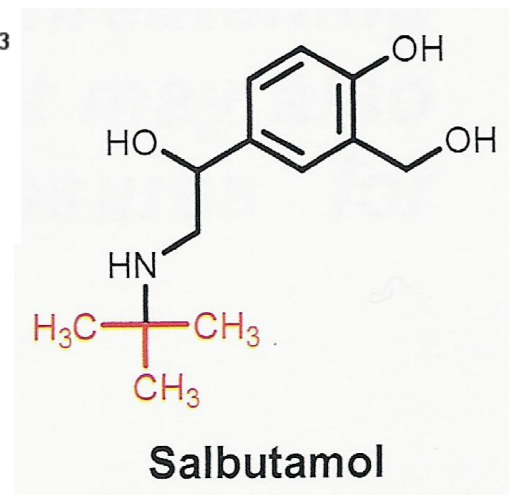


Struktura molekularna

Długodziałający lek rozszerzający oskrzela,
Efekty uboczne: zaburzenia rytmu serca



adrenalina



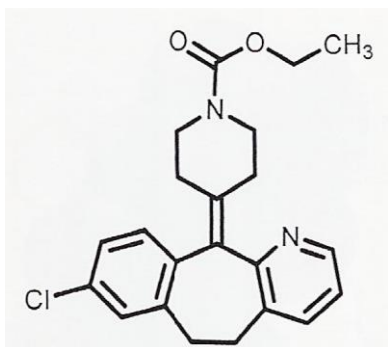
Salbutamol

Lek krótko- ale szybko-działający.
Stosowane są też kombinacje tych leków.

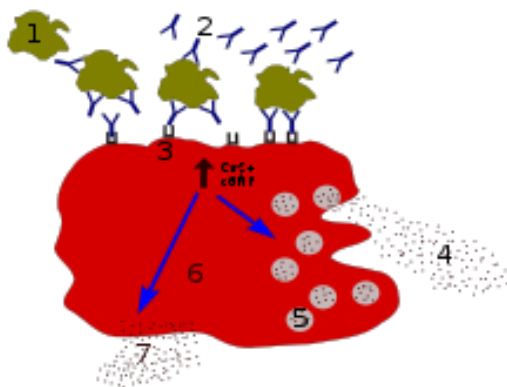
→ β_2 AR, β_1 AR,

Loratadyna (Klarytyna™)

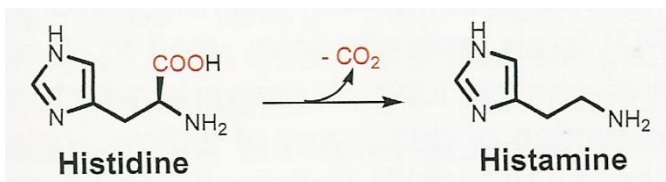
Przeciwalergiczny (II generacja), lek pochodny: Cetrizine (Zyrtec)



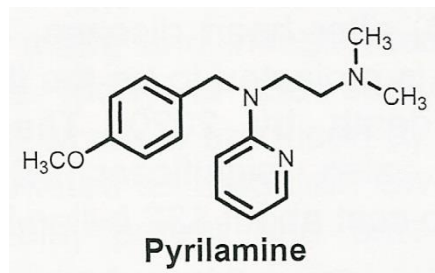
Struktura molekularna
loratadyny



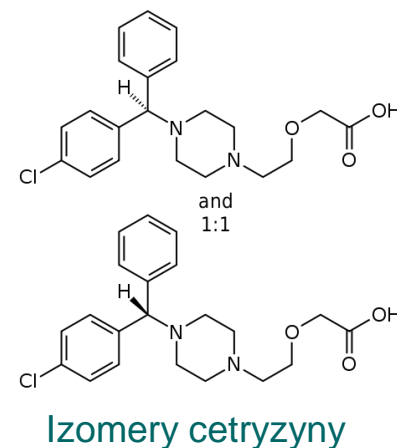
1 - alergeny
2 - immunoglobuliny E (IgE) – istotne w obronie przeciw patogenom,
3 – receptor wiążący IgE
4,7 – wydzielanie histaminy, prostaglandyn i leukotrienów (czynników prozapalnych)



Wytwarzanie histaminy
w organizmie



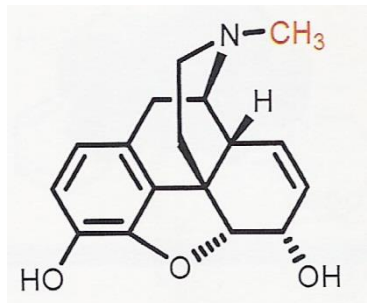
Pierwszy lek
antyhistaminowy
(efekt uboczny: senność)



Izomery cetryzyny

Blokują receptor histaminowy H₁, (blokery receptora H₂ zmniejszają wydzielanie kwasu w żołądku)

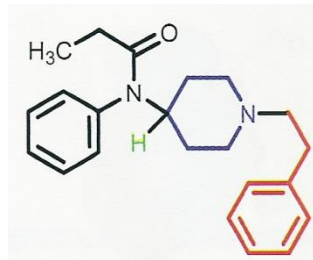
Ligandy receptorów opioidowych



Morfina

wyzolowana w 1805 r. z wyciągu z opium - własności narkotyczne i przeciwbólowe, zaburzenia oddychania.

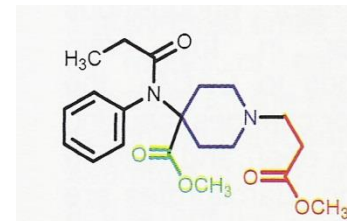
agonista MOR



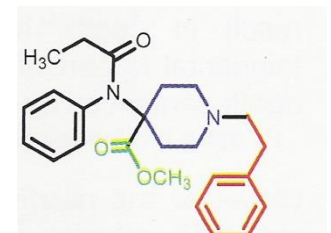
Fentanyl (lata '50 XX w.) – lek syntetyczny

- przeciwbólowy, nienarkotyczny
- 100x silniejszy od morfiny
- Agonista MOR

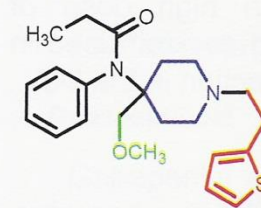
Silniejsze i krócej działające analogi fentanylu



Remifentanił (Ultiva™)



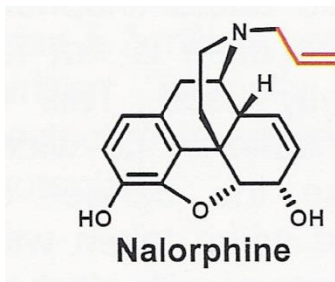
Carfentanił (Wildnil™)



Sulfentanił (Sulfenta™)

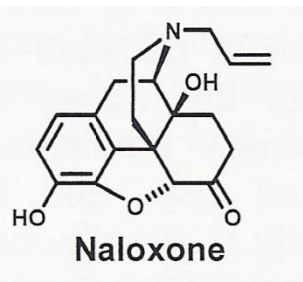
1.000x – w chirurgii

10.000x - do usypiania dużych zwierząt



Nalorphine

antagonista MOR
agonista KOR

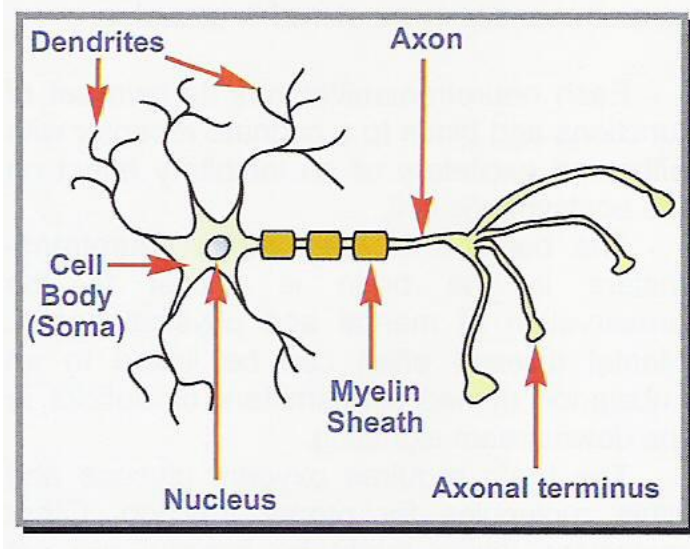


Naloxone

antagonista MOR

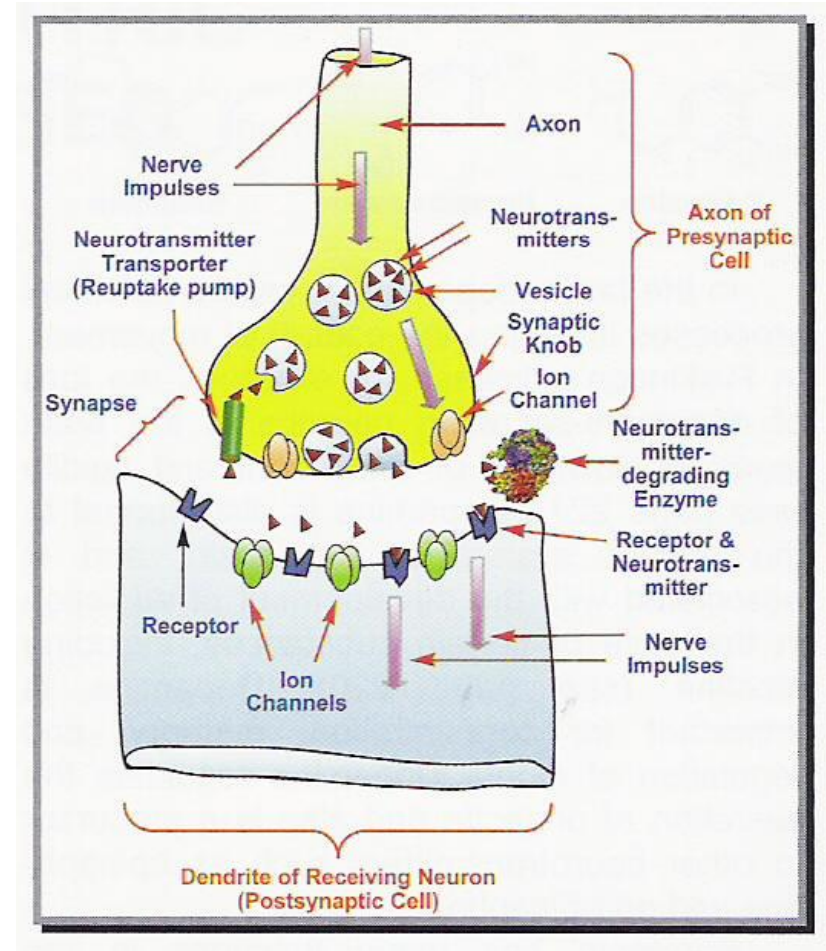
Jedynie dwie substancje z wyciągu z opium nie powodujące uzależnienia

Przewodnictwo neuronalne



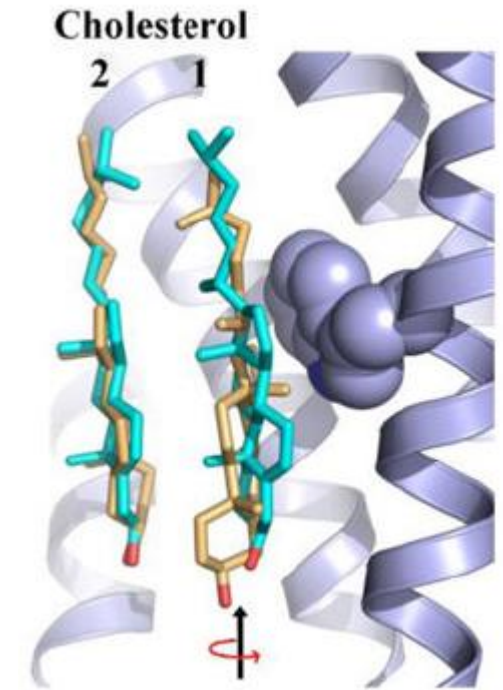
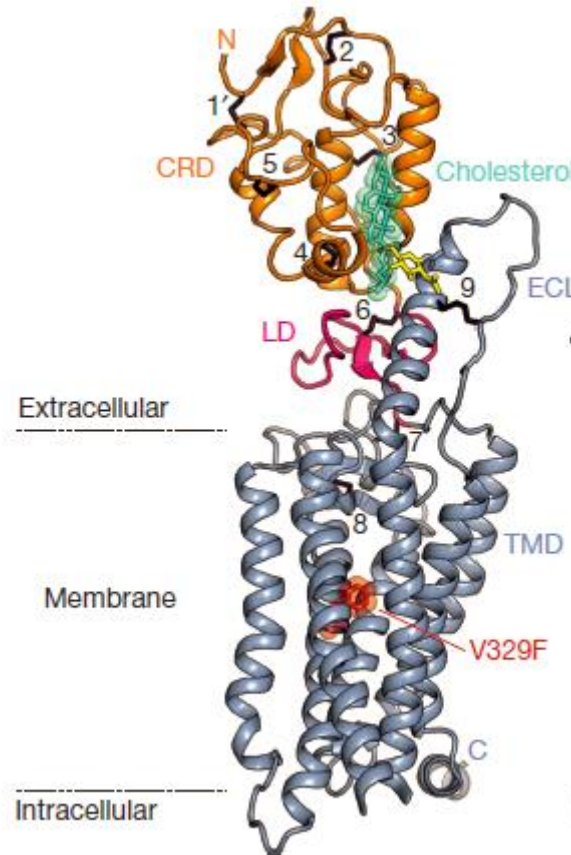
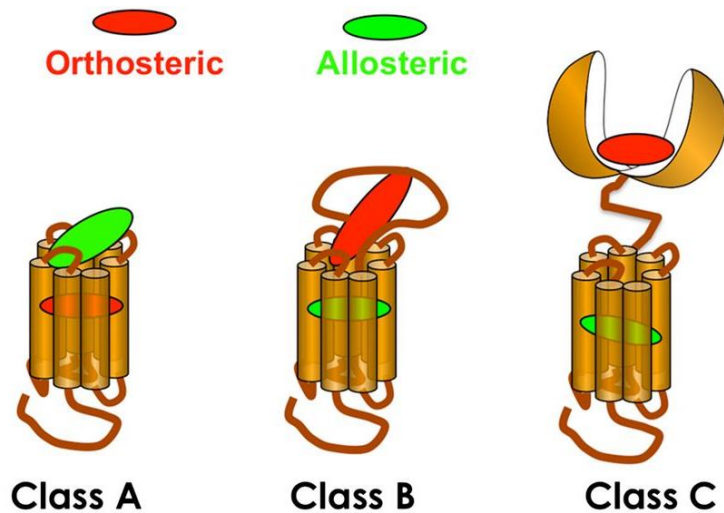
W mózgu jest ok. 10^{11} neuronów i 10^{15} synaps (połączeń między neuronami)

Każdy neuron tworzy ok 25 tys. połączeń



Model działania synapsy

Ortosteryczne i allosteryczne miejsca wiązania ligandów



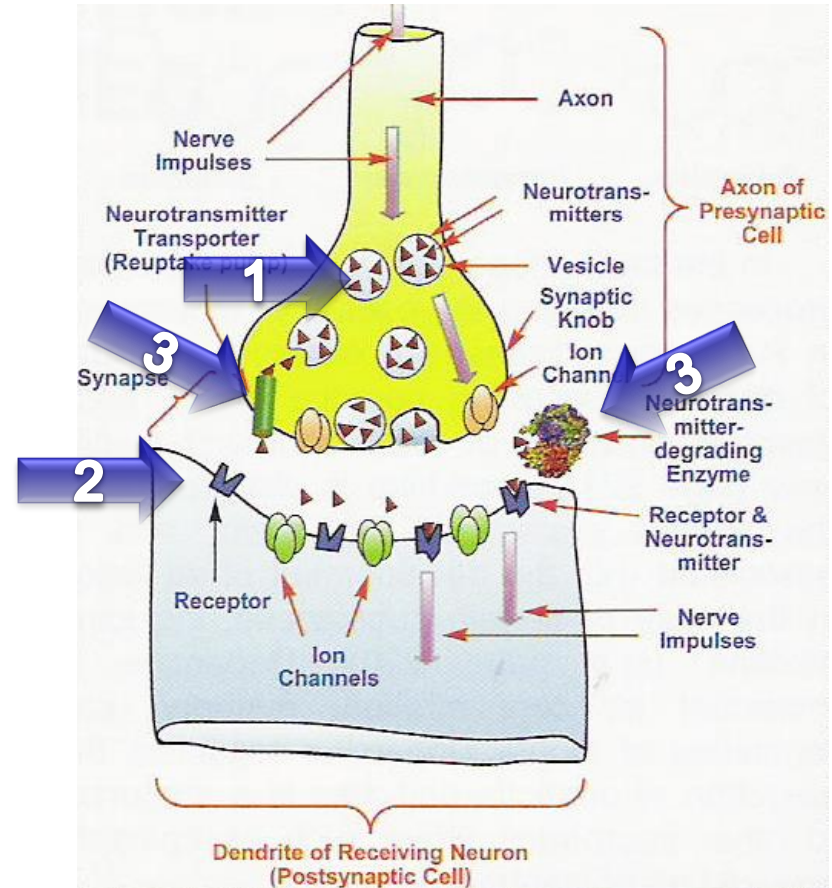
Lokalizacja cholesterolu w kompleksach receptorów β_2 AR

Ortosteryczne miejsca wiążące cholesterol

Receptor SMO (V329F – mutacja inaktywująca receptor)

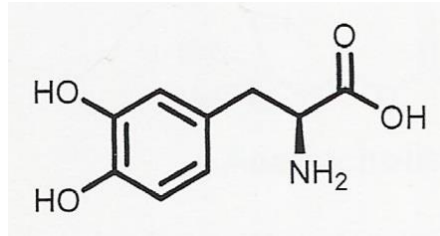
Strategie działania leków na synapsy

1. Dostarczanie neuroprzekaźnika
2. Aktywacja lub blokowanie receptora
3. Blokowanie wychwytu neuroprzekaźnika (transportera lub enzymu)



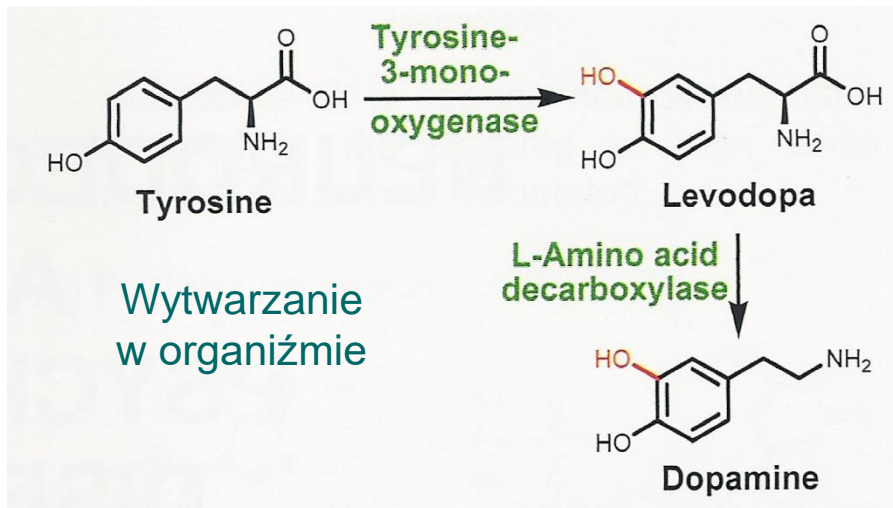
Ad. 1. Levodopa (Larodopa™)

Dostarczanie neuroprzekaźnika



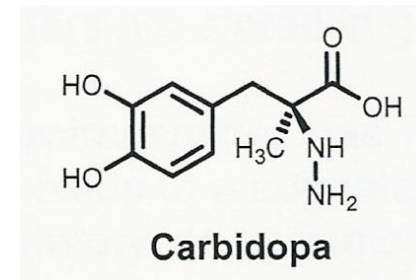
Stosowana przy niedoborze dopaminy w chorobie Parkinsona.

Przekracza barierę krew-mózg jako aminokwas (podobieństwo do Tyr)



Sama dopamina nie przekracza bariery krew-mózg (BBB – blood-brain barrier)

Lek wspomagający:



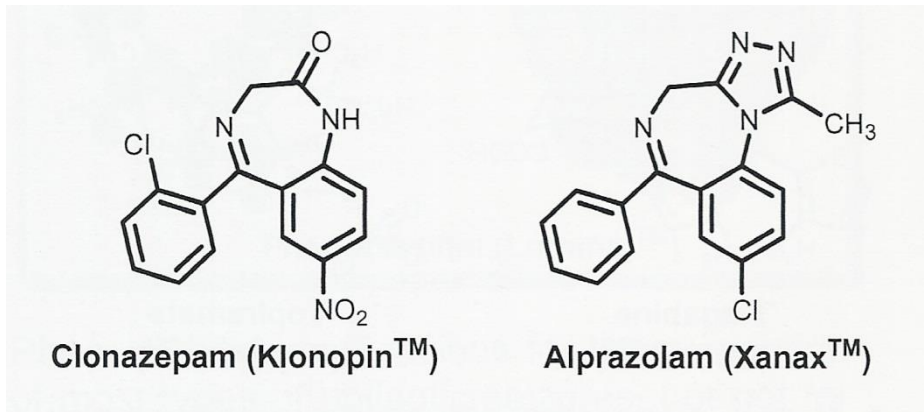
Inhibitor dekarboksylazy L-aminokwasowej

(ale nie w mózgu bo carbidopa nie przekracza BBB dzięki czemu dużo więcej Levodopy przechodzi do mózgu i tworzy dopaminę)

Ad. 2. Leki przeciwlękowe

Agoniści receptorów serotoninowych

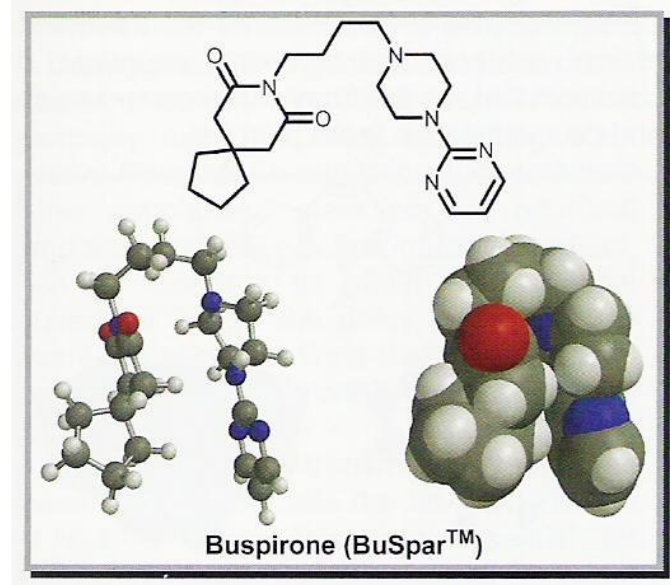
(5-HT – 5-hydroksytryptofan (prekursor serotoniny))



Benzodiazepiny

wcześniejsze leki (ryzyko uzależnienia)
działają na receptor GABA_A

GABA_A – receptor - kanał chlorkowy
GABA_B – receptor GPCR
(powiązany z kanałami K⁺ i Ca²⁺ poprzez białko G)

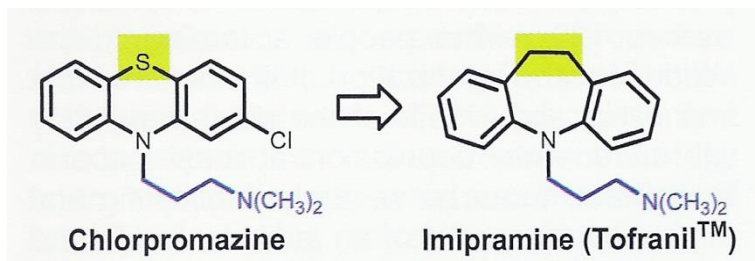


Buspiron

agonista receptora serotoninowego 5-HT_{1A}
+ antagonist receptoru dopaminowego D₂
+ zmniejsza stężenie acetylocholiny

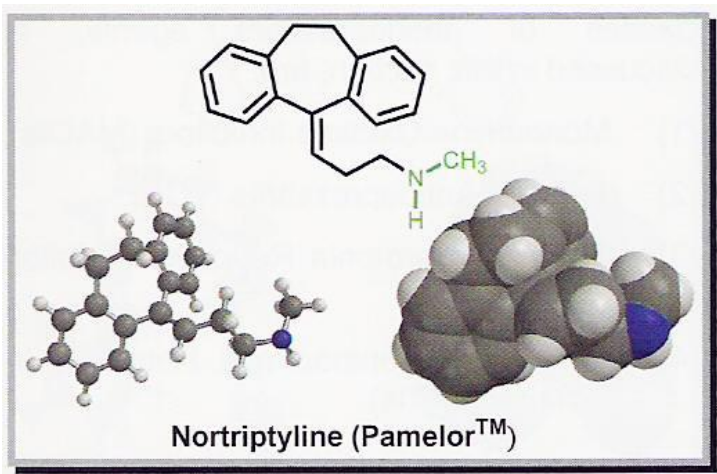
Ad. 3. Leki przeciwdepresyjne

Inhibitory wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników:
serotoniny, norepinefryny i dopaminy

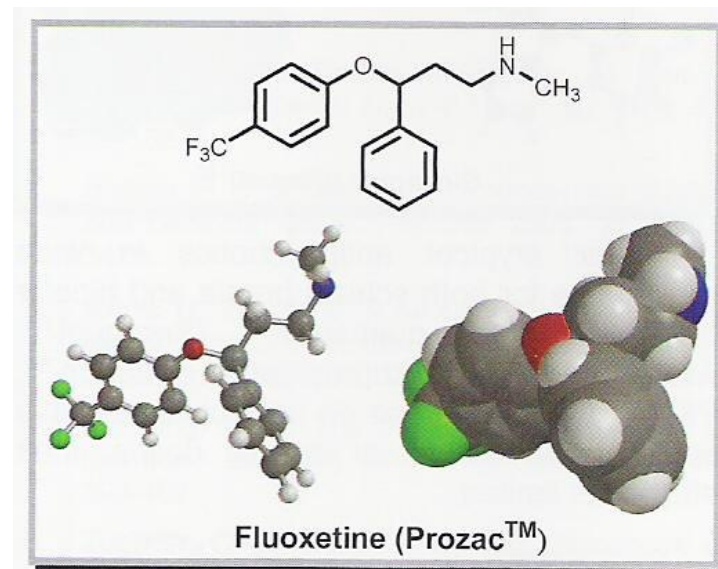
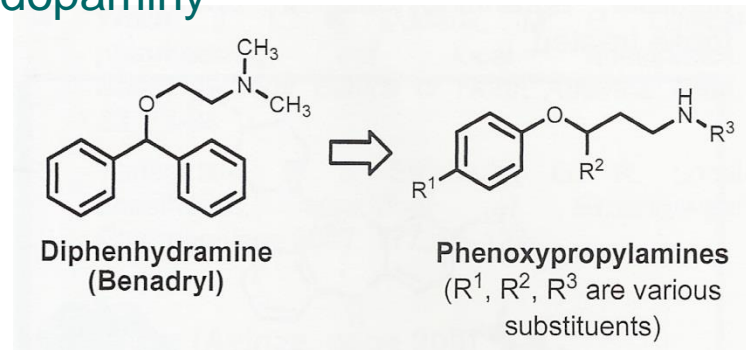


Działanie
antyszczepniczne

Działanie
przeciwdepresyjne
(ale dużo efektów ubocznych)
TCA – tricyclic antidepressant



Lek drugiej generacji
inhibuje wychwyt tylko norepinefryny
(z powodu blokowania także kanałów jon. zastąpiony przez SSRI)

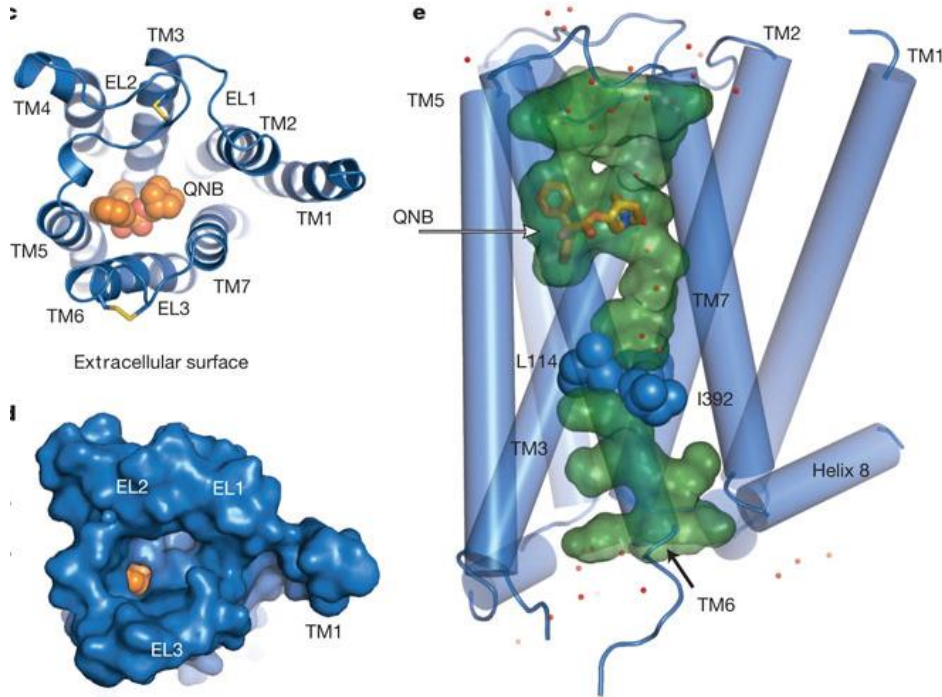


SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor
(inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny)

Dwa rodzaje receptorów acetylocholinowych

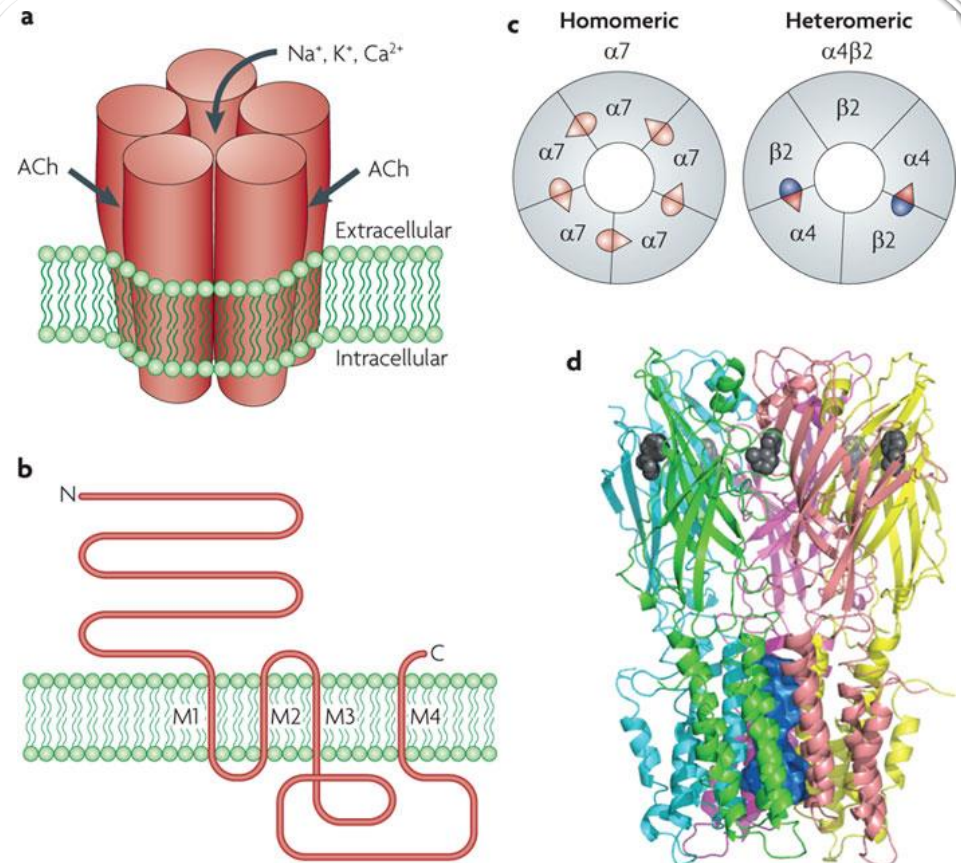
Receptor muskarynowy (GPCR)

m-acetylocholinowy



Receptor nikotynowy (kanał jonowy)

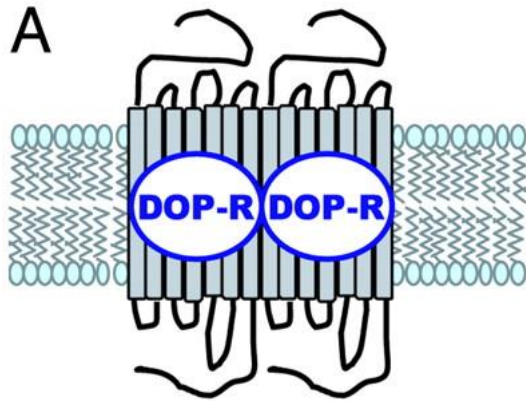
i-acetylocholinowy



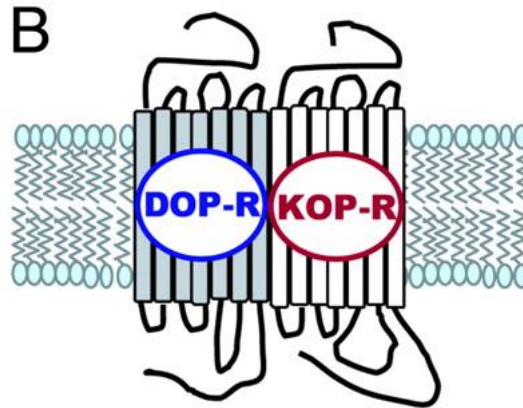
Dimeryzacja receptorów GPCR

znaczne rozszerzenie funkcjonalności tych receptorów

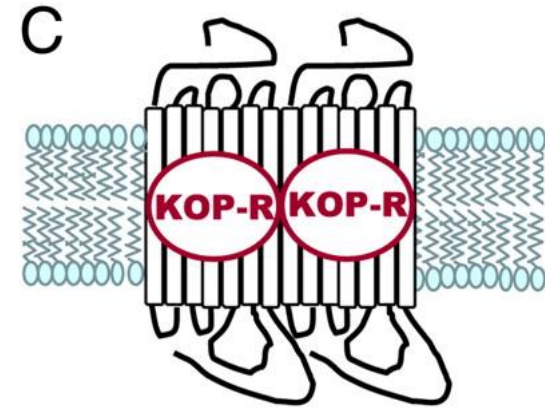
Odpowiedź receptorów opioidowych delta i kapa na związanie agonisty 6'-GNTI



no response

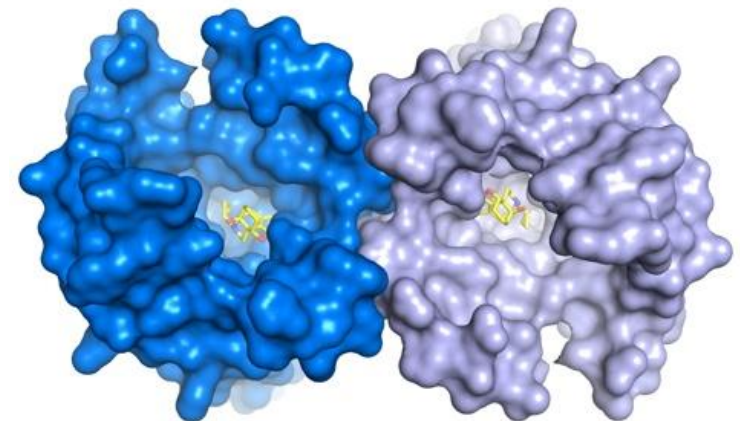
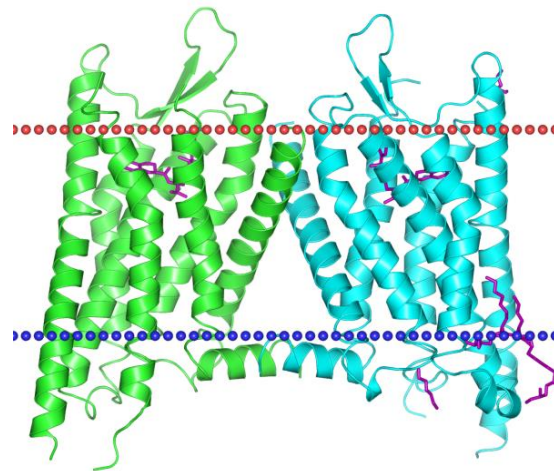


strong response



weak response

Dimer receptora
opiodowego kapa:



Rola dimeryzacji w cyklu życiowym receptorów GPCR

GPCR

