

Receptorbegreppet

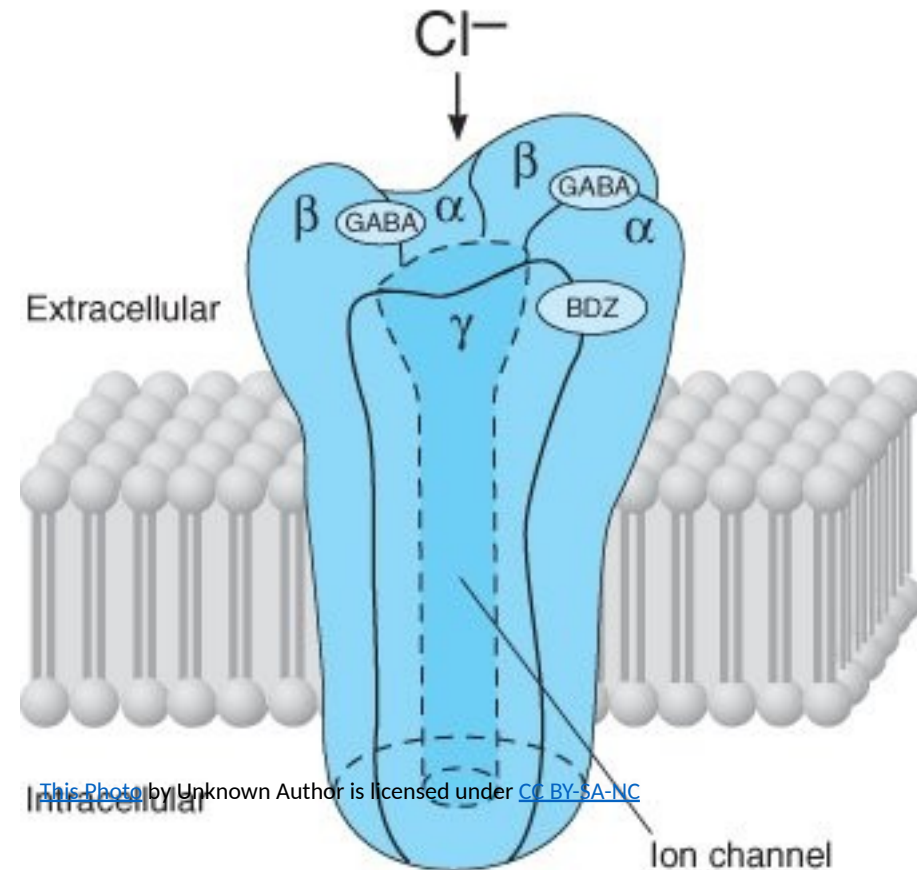
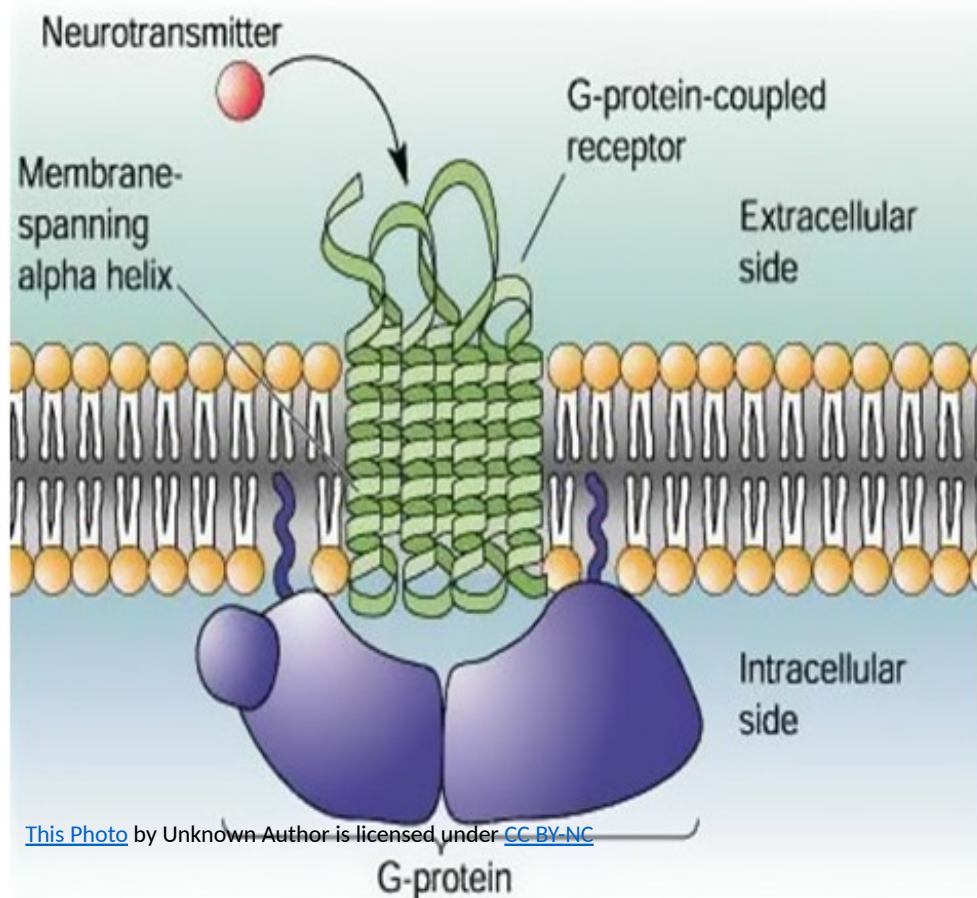
Innehåll

1. Receptor-ligand interaktion
2. Farmakologi
3. Agonister
4. Antagonister

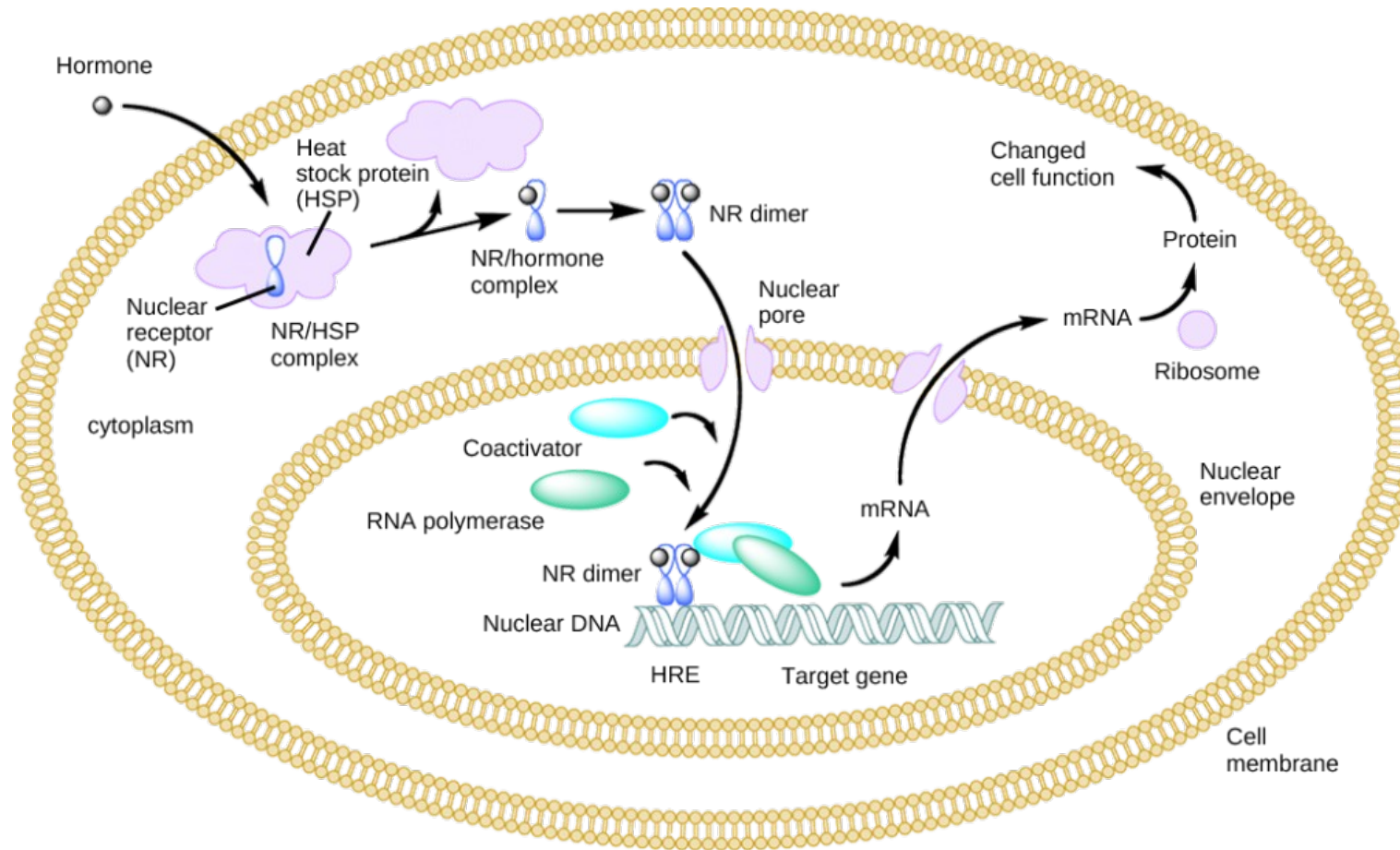
1. Receptor-ligand interaktion

- Receptorer är mottagarstrukturer uppbyggda av **proteiner**.
- Substanser som binder receptorer kallas med ett gemensamt namn **ligander** som kan vara av olika typer – endogena substanser, läkemedel, narkotika mm
- Receptorer tar emot information via ligander och vidarebefordrar denna till mottagarcellen. Ligander kallas också "**first messengers**", inne i cellen tar "second messengers" vid när intracellulära system aktiviteras.
- Det finns två typer av receptorer, **cellmembranbunda** och **intracellulära receptorer**.
- Receptorer kan interagera sinsemellan, både receptorer av samma typ men även olika typer av receptorer.
- Det kan finnas tusentals receptorer av olika typer på en cell.

Cellmembranbundna receptorer (observera ligandbindande- och effektordomäner)



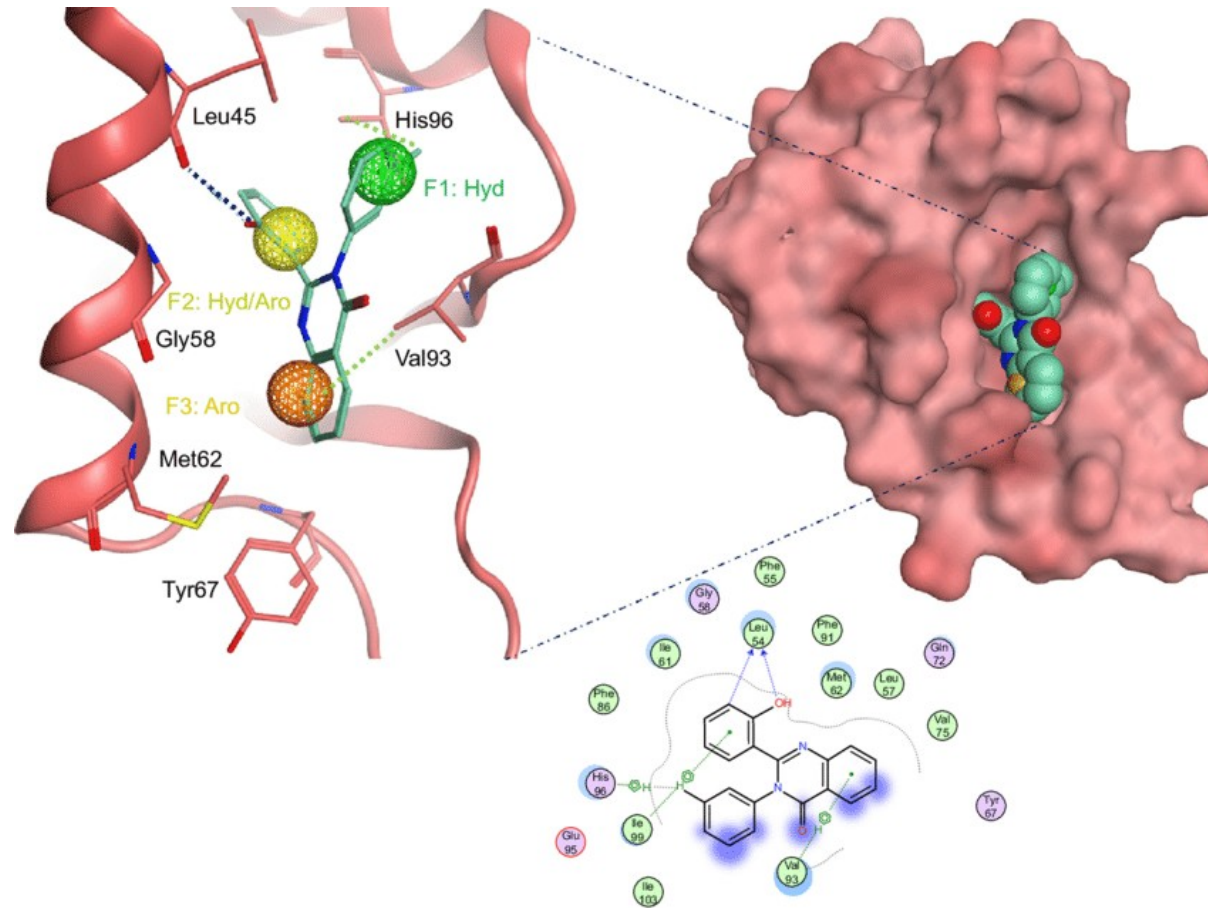
Intracellulär receptorer



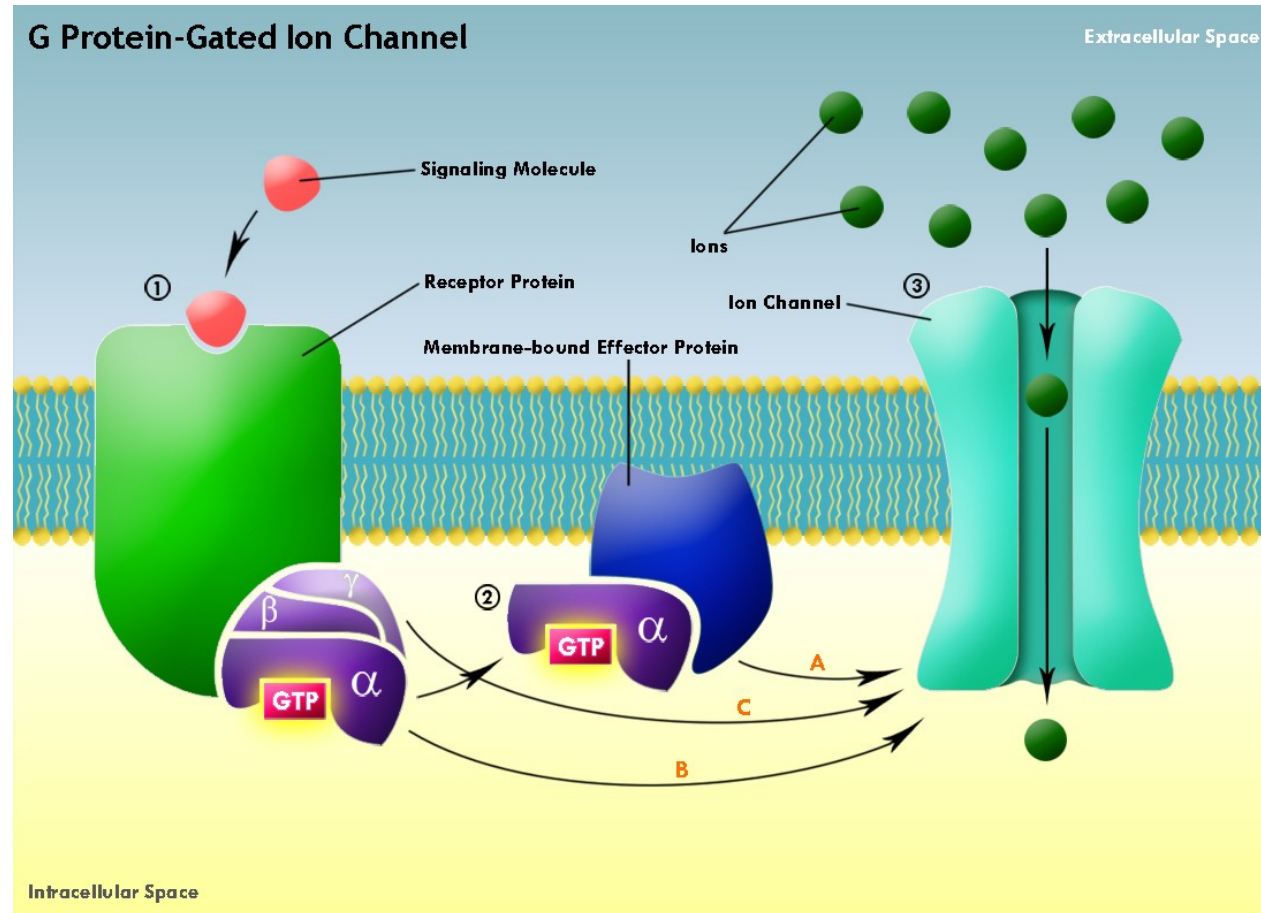
Receptor-ligand interaktion

- Receptorn aktiveras när den binder en stimulerande/aktiverande ligand, det sker då en **konformationsändring** i proteinet som i sin tur kan aktivera olika signalkedjor eller spänningskänsliga jonkanaler.
- Det är ofta kortvariga, snabba interaktioner (gäller dock inte alla receptorer) – ligander binder t ex under några millisekunder och sedan återgår receptorn till utgångsläget. Bindningarna är således **reversibla**.
- Vid experimentella studier används ibland irreversibla ligander för att inaktivera receptorer.
- En rad olika typer av kemiska bindningar uppstår mellan liganden och bindningsstället ("**key and lock**").

En rad bindningar som vätejon-, lipofila och van der Waals bindningen m fl ligger till grund för bindningsstyrkan mellan receptor och ligand.

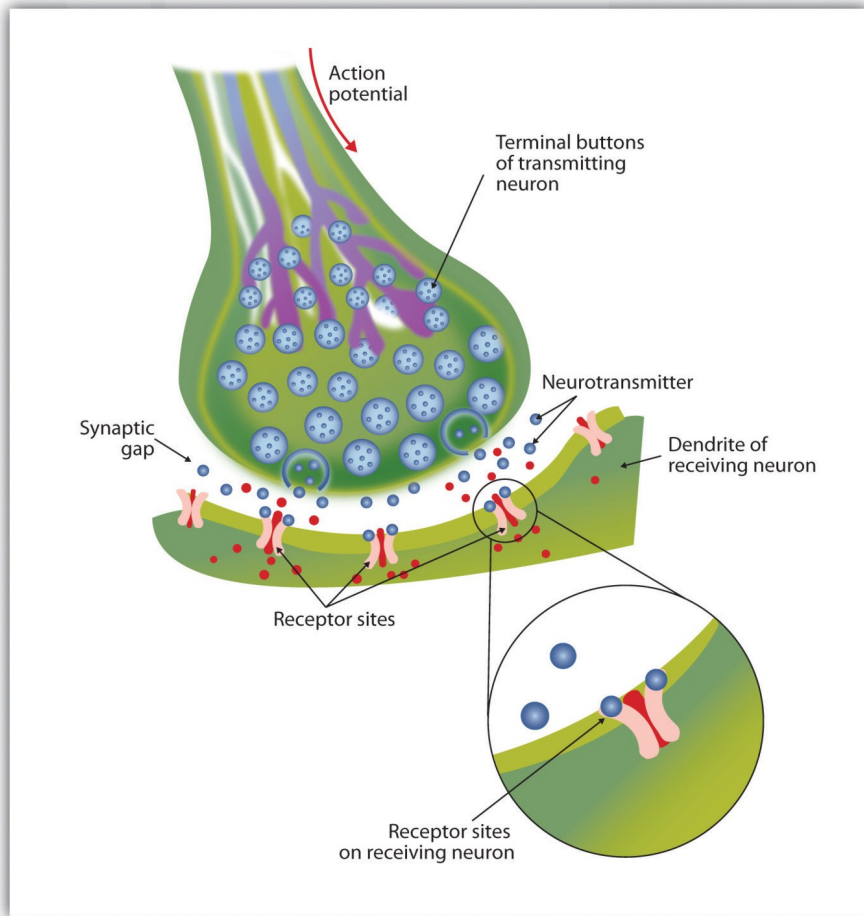


G-proteinkopplad receptor kan påverka t ex spänningskänsliga jonkanaler



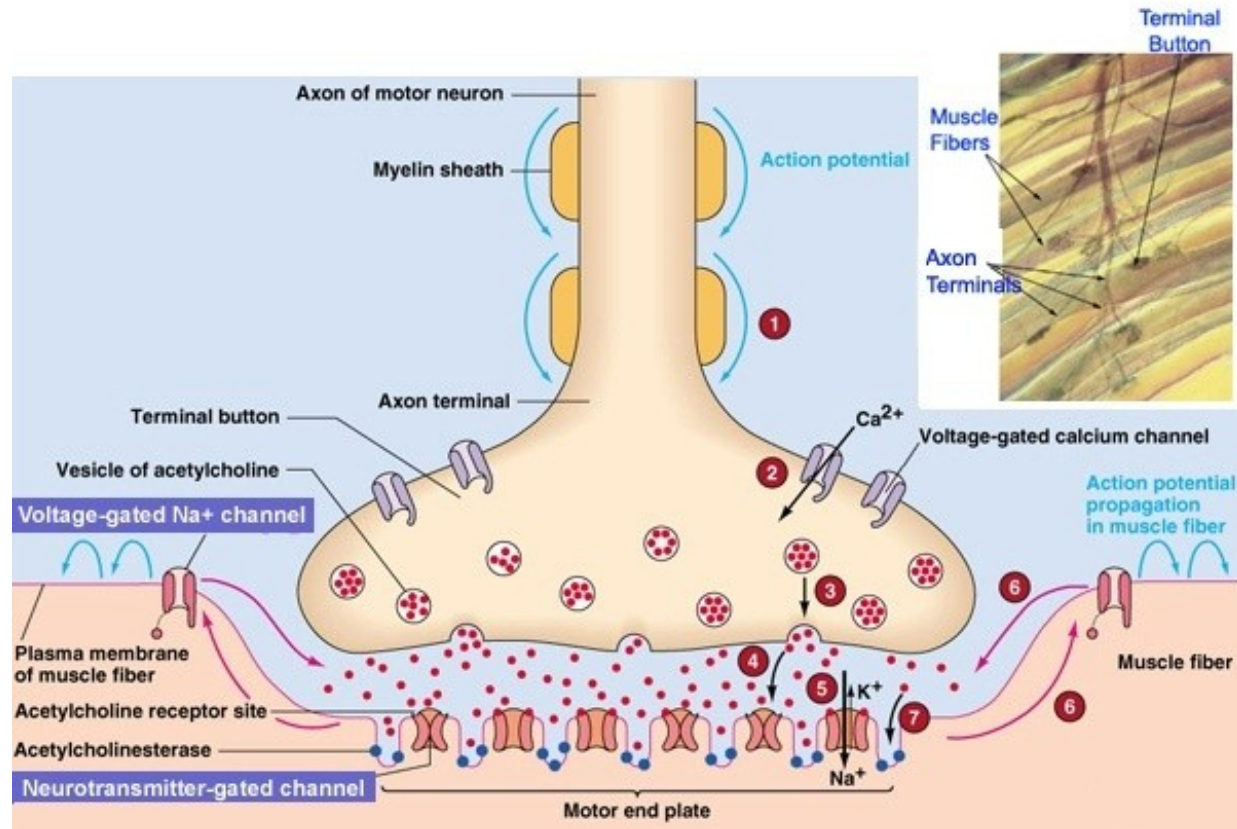
[This Photo](#) by Unknown Author is licensed under [CC BY-SA](#)

Receptorer är viktiga nyckelspelare för kroppens funktioner – här följer några exempel:

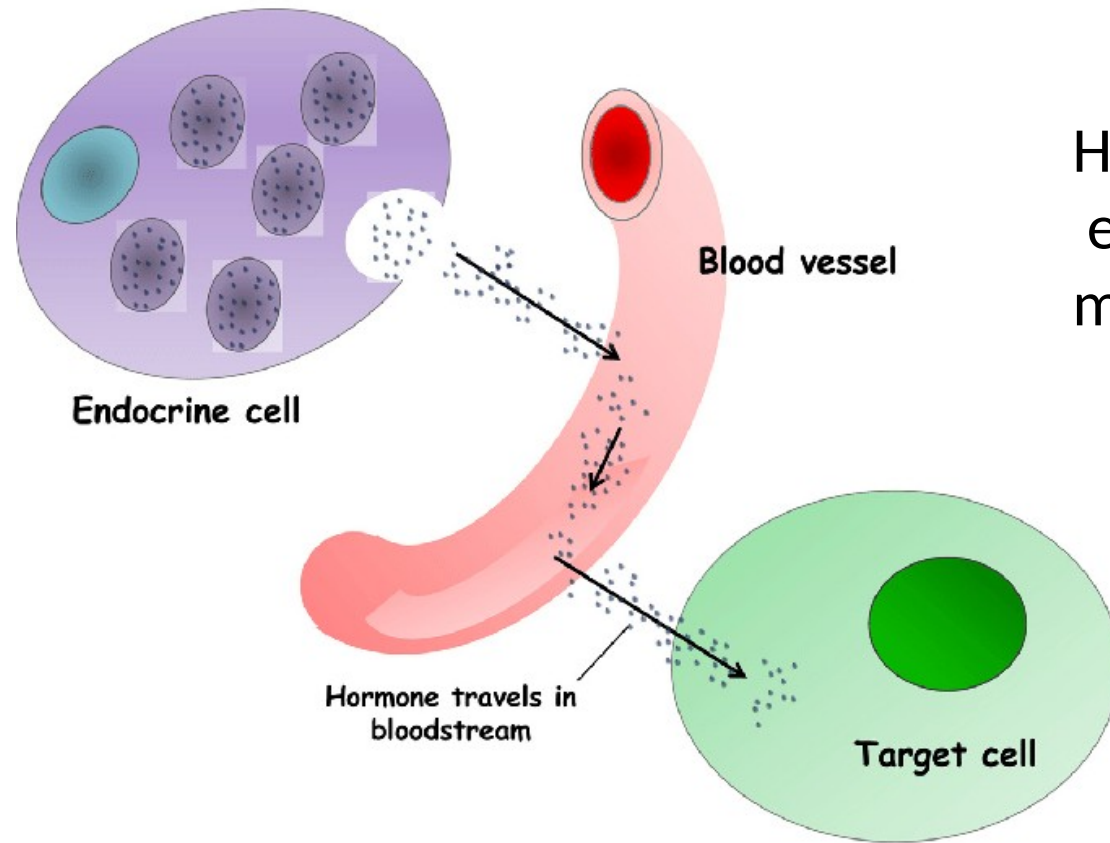


Neurotransmission - elektriska signaler omvandlas till kemiska när signalsubstanser frisätts och påverkar postsynatiskt neuron.

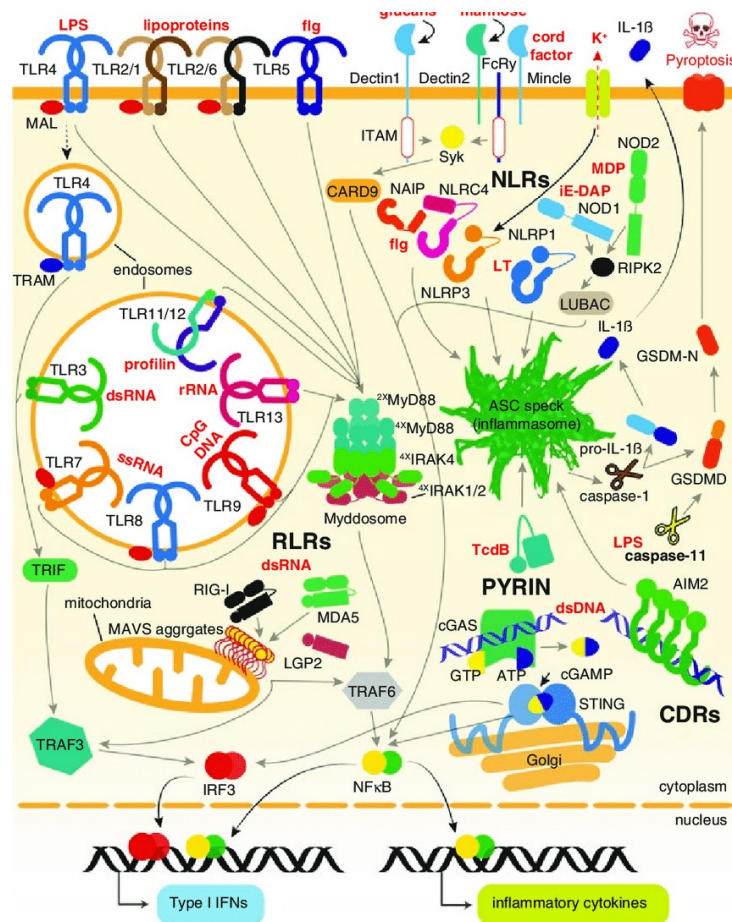
The Neuromuscular Junction



Synapser finns också t ex i anslutning till muskelceller.



Hormonella system - ett hormon frisätts från ett organ och förs med blodbanan till ett mottagarorgan och aktiverar receptorer där.



Immunsystemet - aktivering av receptorer leder
Till immunaktivering via olika signalkedjor.

2. Farmakologi

- Receptorer är också viktiga måltavlor inom farmakologi – stora och många läkemedelsgrupper verkar genom att interagera med receptorer.
- Receptoraktiva läkemedel finns vid behandling hypertoni, diabetes, psykiatriska sjukdomar, smärta osv osv.
- Läkemedlen används för att öka stimulering av eller hämma befintliga receptorsystem.
- På termin 4 finns undervisning i basal farmakologi och längre fram i programmet undervisas klinisk farmakologi i samband med patientarbete.

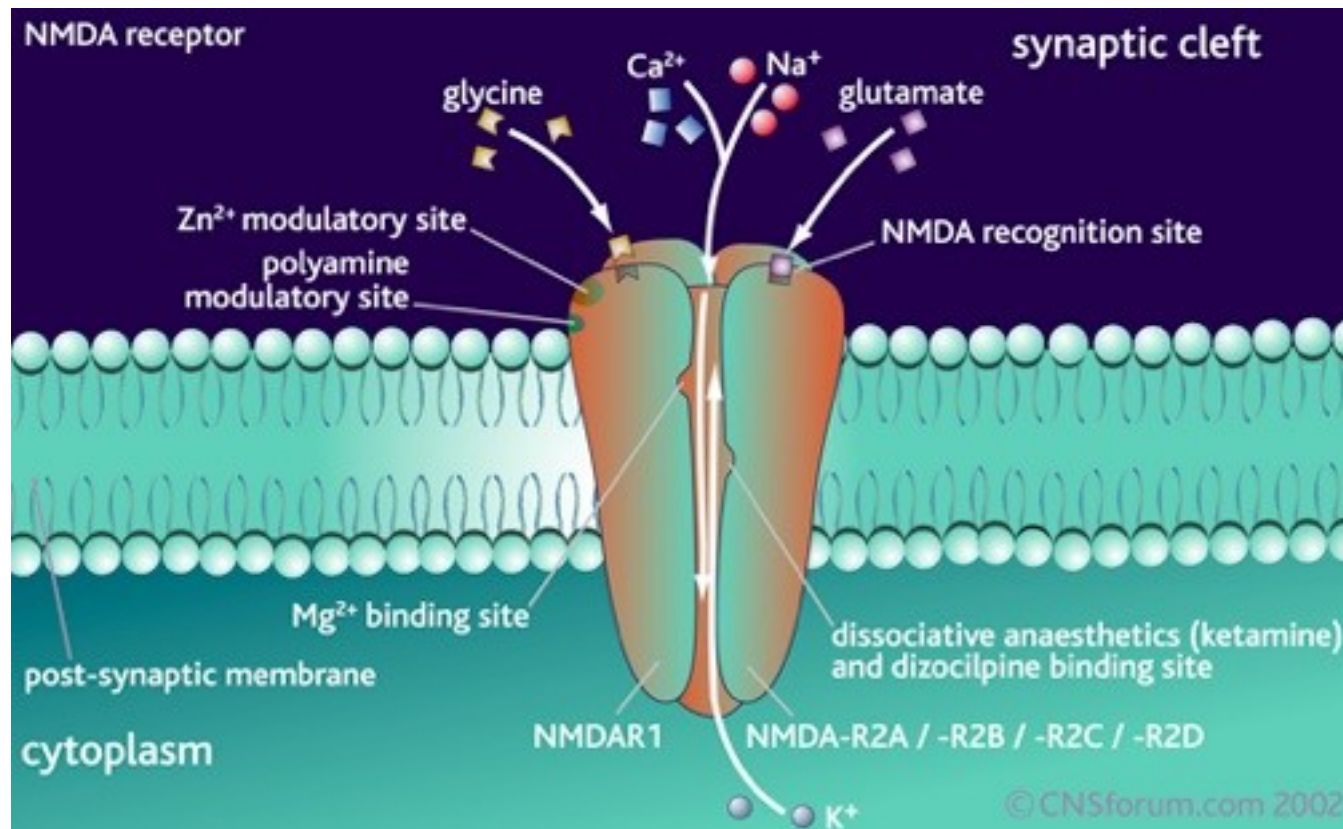
3. Agonister

- Ligander som **stimulerar/aktiverar** receptorn kallas med ett gemensamt namn agonister. Endogena substanser som binder till receptorer är agonister. Vid aktivering uppkommer **ett fysiologiskt svar**.
- Endogen agonist namnger ofta receptorn men inte alltid.
- Observera att även om receptorn aktiveras så kan mottagarcellen hämmas – effekten av en aktiverad receptor beror på mottagcellens intracellulära signalsystem.
- En typ av receptor kan finnas i många olika organ och en receptor kan således initiera en lång rad olika effekter.
- Det finns ofta flera subtyper av en receptor, t ex 15 olika serotoninreceptorer.

Agonistens svar kan moduleras
av att andra substanser och joner
binder till receptorn

- **Flera olika bindningställen** kan finnas på receptorer och påverkar svaret när receptorn stimuleras om dessa samtidigt påverkas. Ibland binder receptorn flera endogena ligander.
- Vissa receptorer är både ligandkontrollerade och spänningskänsliga, en depolarisering behövs för att receptorn ska inducera ett svar när den blir aktivierad.

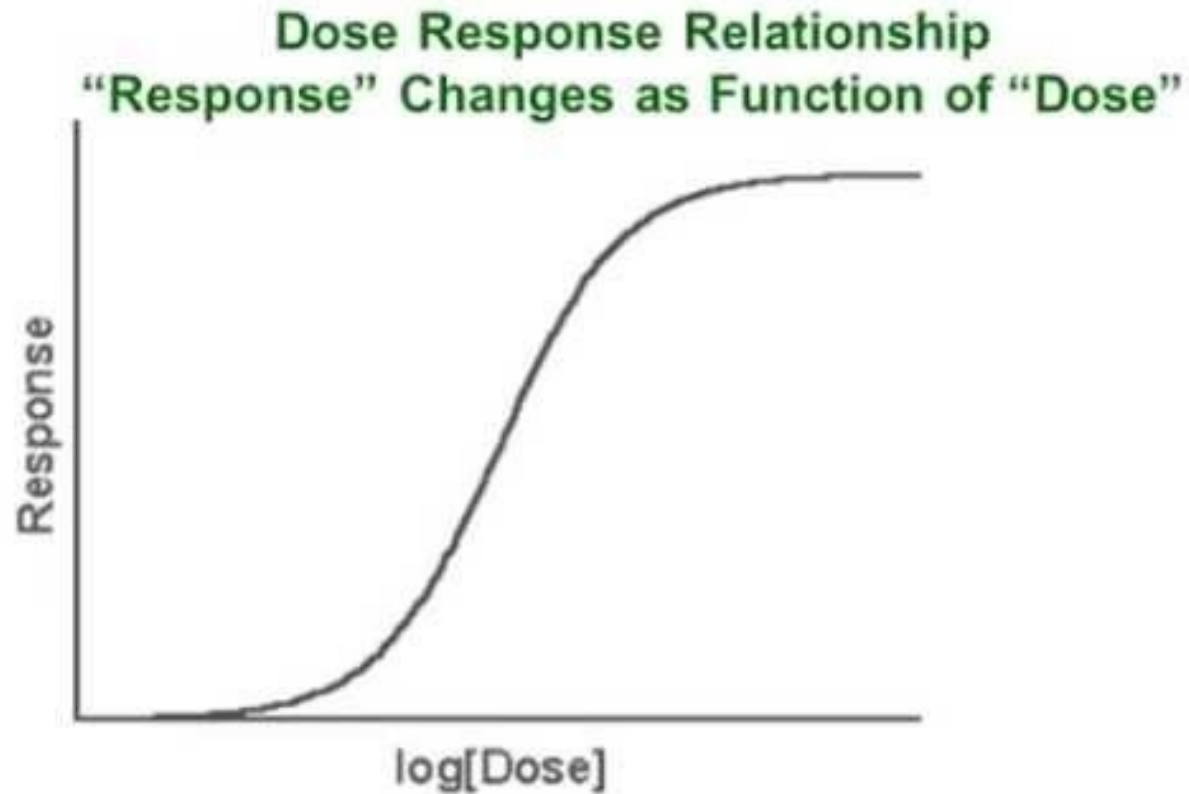
NMDA-receptor (*N*-methyl-D-aspartat) binder specifikt till denna glutamat-receptor och har namngivit receptorn.



Dos-responskurva

- Den uppkomna effekten när en agonist aktiverar en receptorpopulation kan illustreras med hjälp av en dos-responskurva.
- Kurvan består av en rad mätpunkter där svaret vid receptoraktivering har uppmätts vid olika doser eller blodkoncentrationer.
- En utvald effekt av agonister studeras – kan ske in vitro, försöksdjur eller människa.
- Ett **fysiologiskt tak** nås för svaret, ofta när endast en fraktion av receptorpopulationen är aktiviterad.
- Inget ökat svar vid fullt svar även om mer agonist tillförs och fler receptorer blir aktiverade.

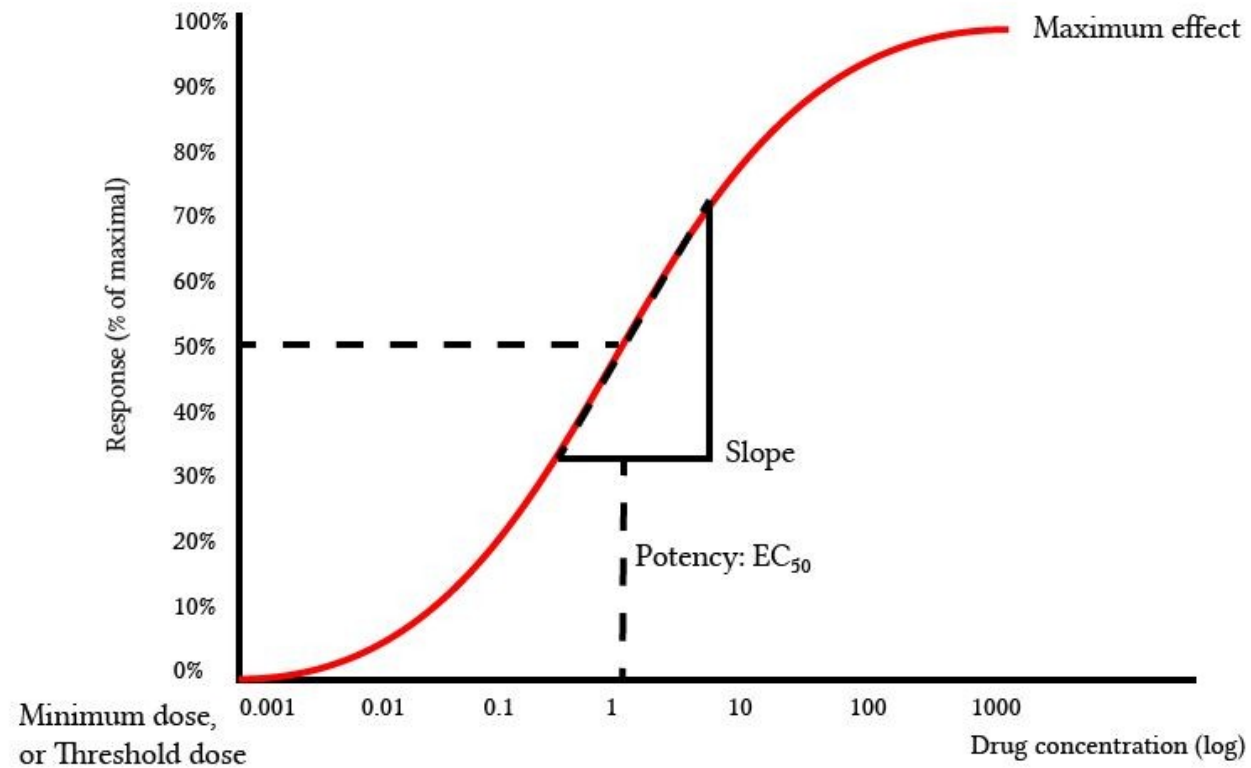
Dosrespons-kurva för agonist



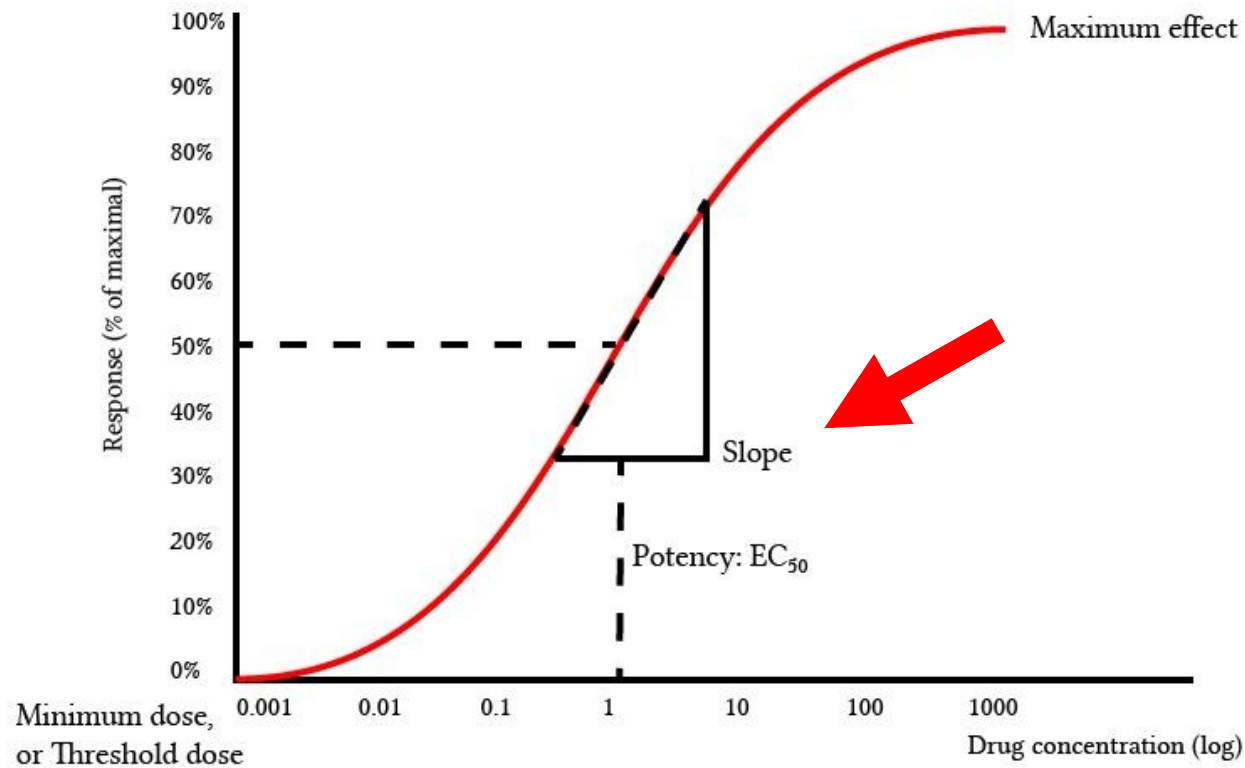
forts Dosrespons-kurva för agonist

- Agonistens respons (**effekt, efficacy**) kan illustreras med hjälp av en dos-responskurva – här menas inte vilken typ av effekt utan storleken på svaret.
- **Affiniteten** (bindningstyrkan) mellan ligand och receptorbindningsstället är avgörande för hur mycket ligand som binds till receptorerna tillsammans med **dosen/koncentrationen** av liganden.
- Mängden komplex avgör effektens storlek.
- Ju mer agonist som tillsätts, ju fler agonist-receptorkomplex.
- Vid hög affinitet binds fler receptorer jämfört med en ligand med lägre affinitet.
- Observera logaritmisk x-axel för en sigmoidal kurva.

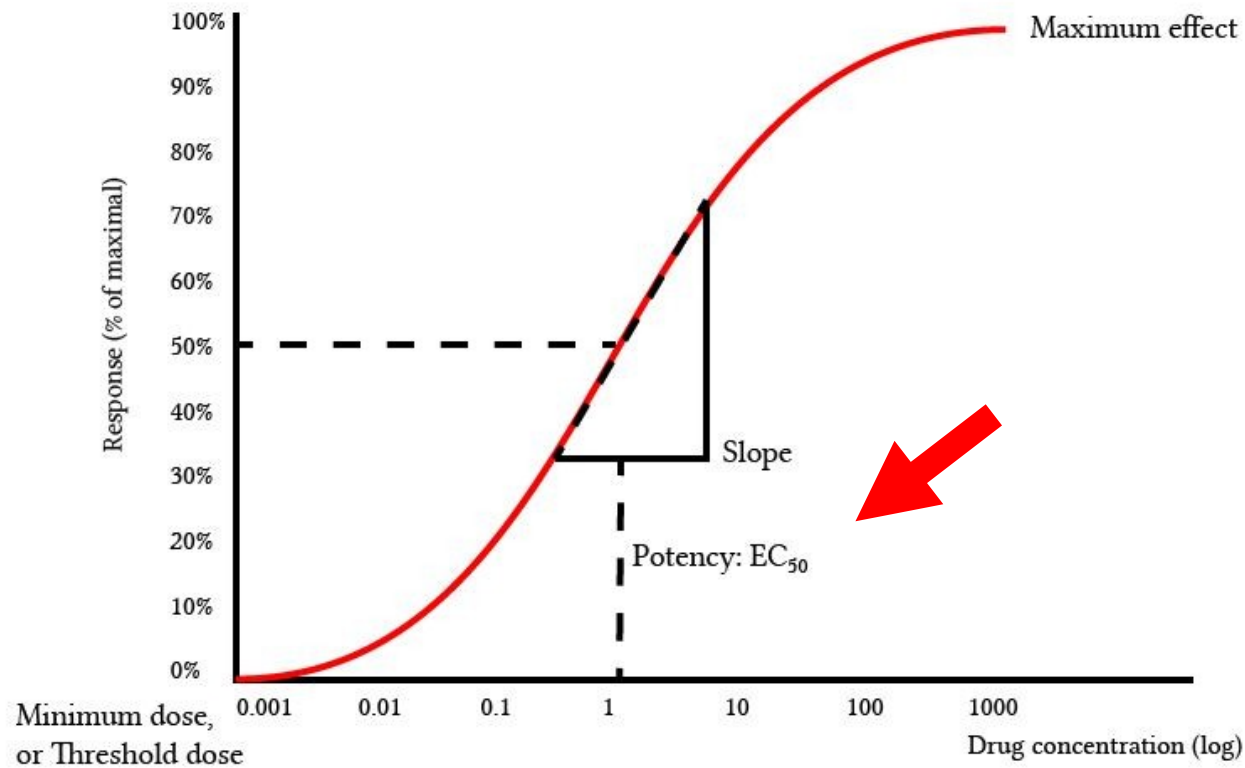
Maximal effekt = efficacy, E_{max}



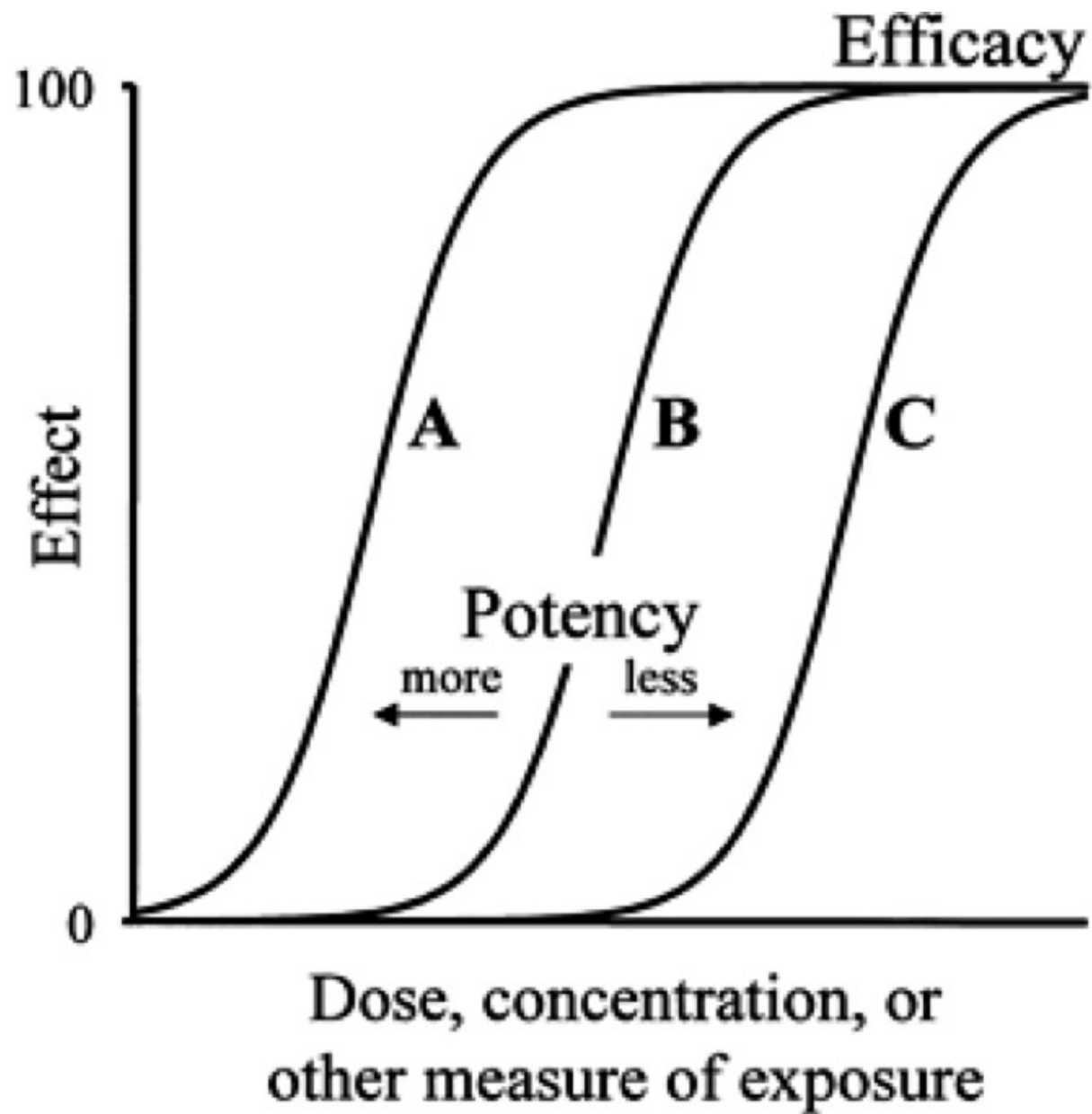
Kurvans lutning visar hur effekten ändras i förhållande till koncentrationsökning av agonisten



En agonists potens anges i EC_{50} (ED_{50}) och anger agonistens tillslagskraft.



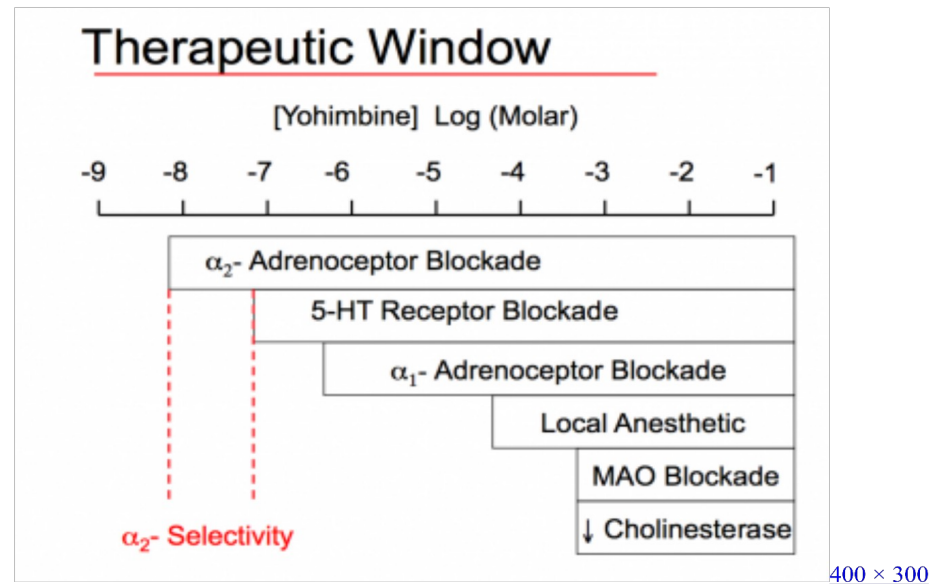
Potens



Agonister som läkemedel

- Många läkemedel är agonister som är framtagna för att specifikt aktivera särskild receptor eller receptorer vid tänkt blodkoncentration.
- Dessa ökar då stimuleringen av viss receptorpopulation för att lindra sjukdomssymptom som t ex bronkkonstriktion vid astma
- Agonister används också vid substitutionsterapin vid t ex underfunktion av sköldkörteln.

Olika agonisters affinitet till olika receptorer gör att de kan vara selektiva. Dock försvinner selektivitet vid högre doser av liganden då andra receptorer och system kan påverkas.



4. Antagonister

- Substanser som binder till receptorer och som **förhindrar aktivering** av receptorn.
- Antagonister kan uppvisa hög affinitet men saknar förmåga att inducera den typ av konformationsändring som ger t ex koppling till ett effektorsystem (**uppvisar ingen egen effekt**).
- **Många läkemedel är antagonister** och kan ha stor läkemedelseffekt.
- Dessa binder reversibelt till receptorn och tävlar om bindningsstället mot en agonist – antingen den kroppsegna agonisten eller annan substans vid t ex överdosering.

Basics of agonist and antagonist

