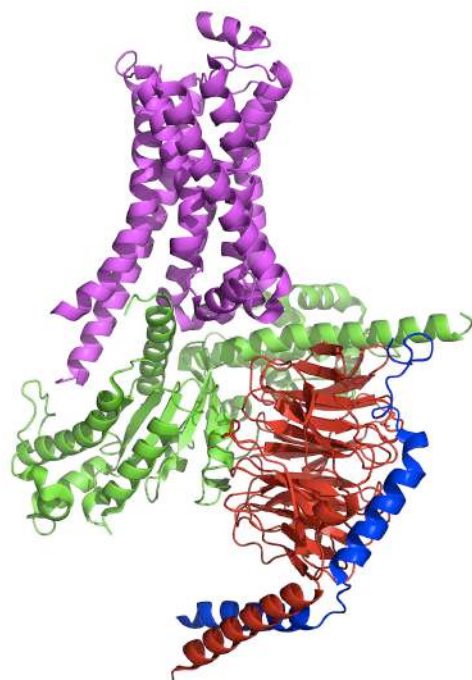
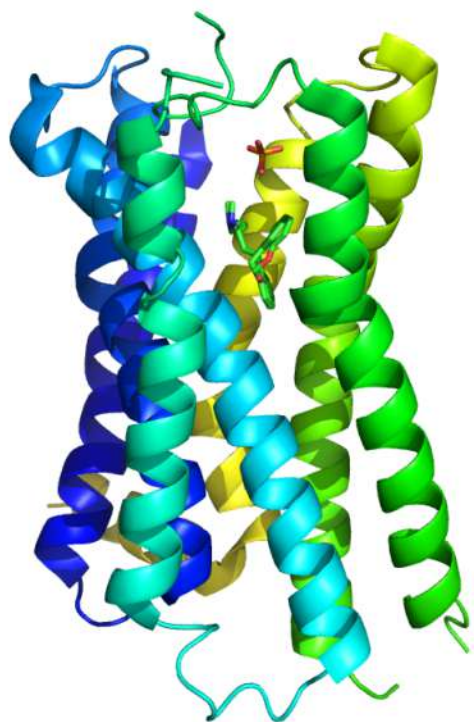


Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Κεφάλαιο 04

Υποδοχείς: Δομή και λειτουργία



Περιεχόμενα Κεφαλαίου

- 4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων
- 4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες
- 4.3 Τύποι και υπότυποι υποδοχέων
- 4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων
- 4.5 Πως αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης
- 4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων
- 4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G
- 4.8 Υποδοχείς κινασών
- 4.9 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

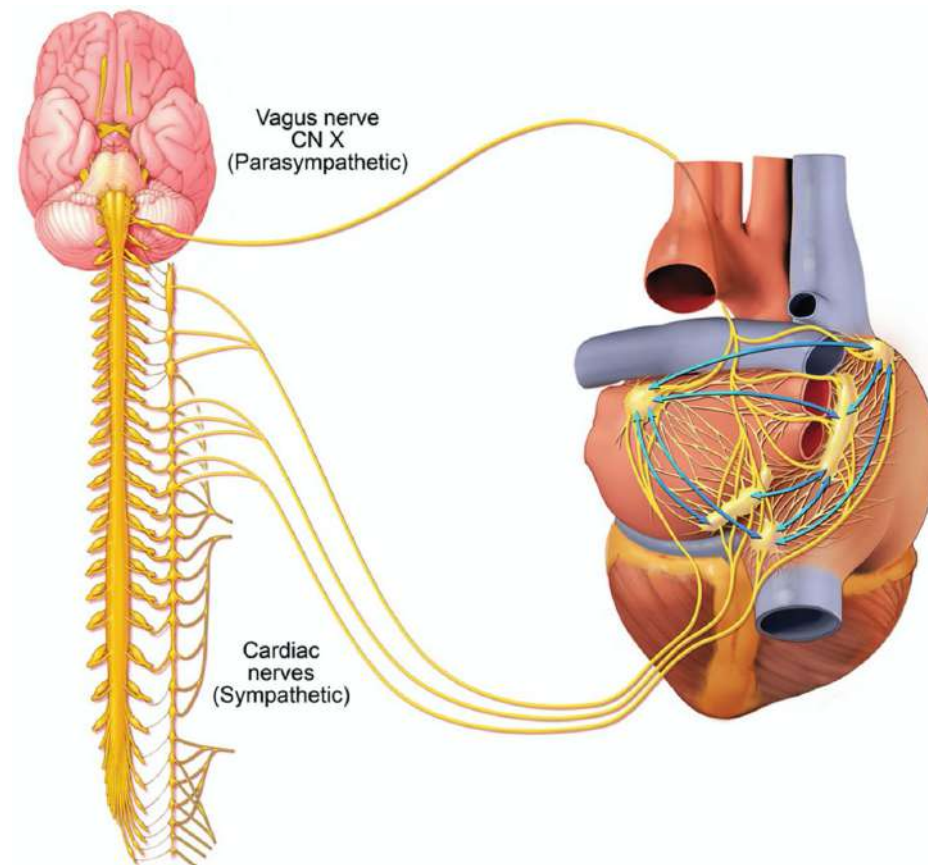
4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων

Ένας πολύπλοκος οργανισμός χρειάζεται ένα σύστημα επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων

Διαφορετικά...

π.χ. η καρδιά δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει ως αντλία

- Πρέπει τα μυϊκά κύτταρα της καρδιάς να συσταλούν στον ίδιο χρόνο

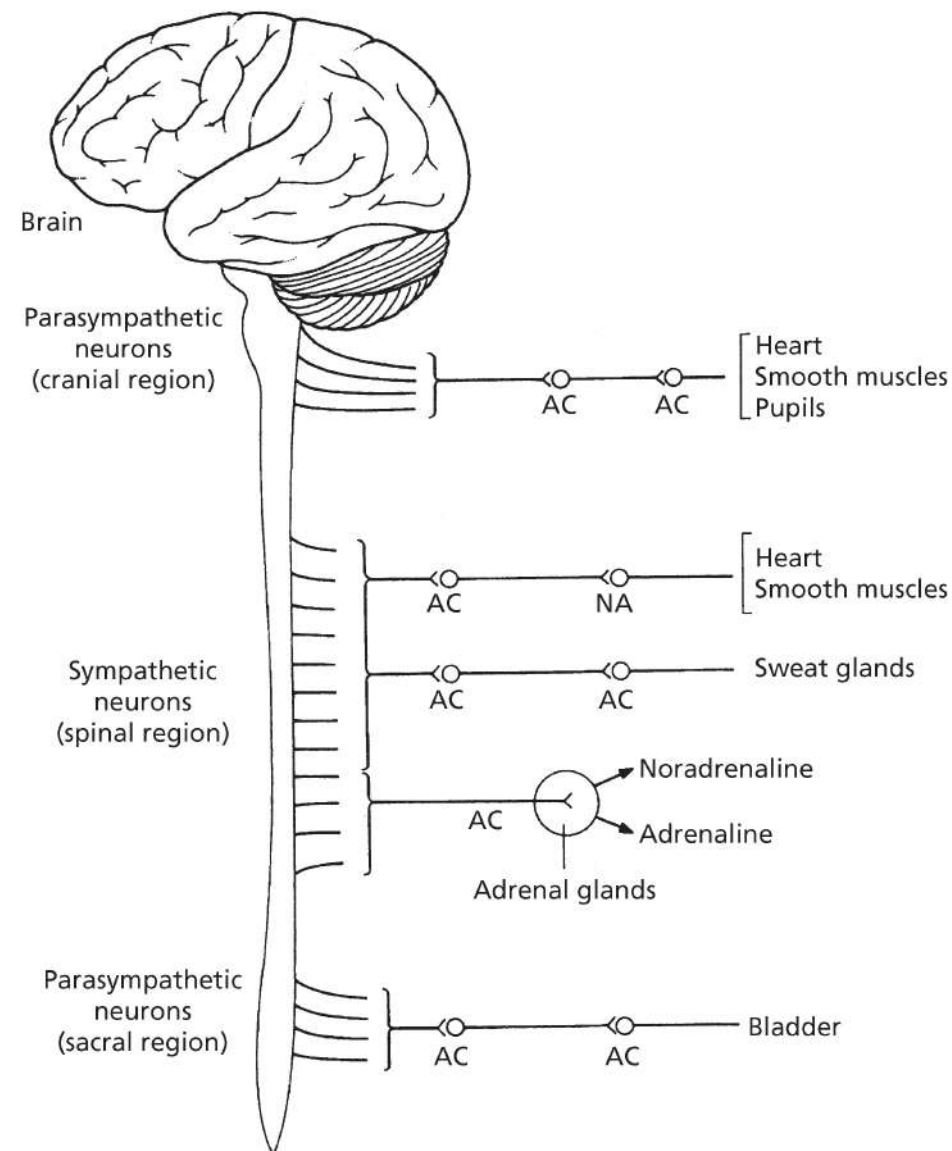


4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων

Το μήνυμα είναι ένας ηλεκτρικός παλμός, ο οποίος ταξιδεύει μέσω των νευρικών κυττάρων (νευρώνες) προς τον στόχο

- Οι νευρώνες δεν συνδέονται άμεσα με τα κύτταρα (σταματούν περίπου 100\AA έξω από το κύτταρο)

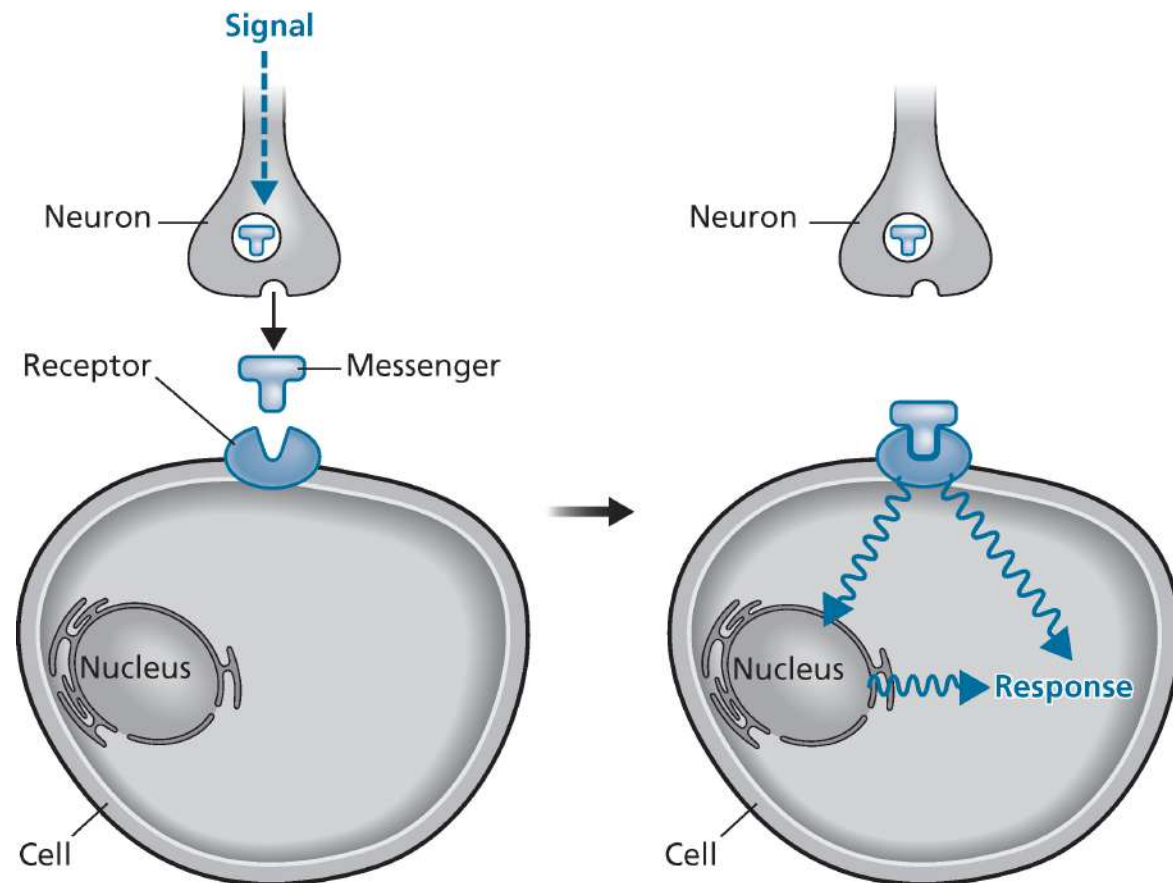
Πως γίνεται η μεταφορά του ηλεκτρικού «παλμού»;



4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων

Σφαιρικές πρωτεΐνες δρουν ως το «γραμματοκιβώτιο» του κυττάρου

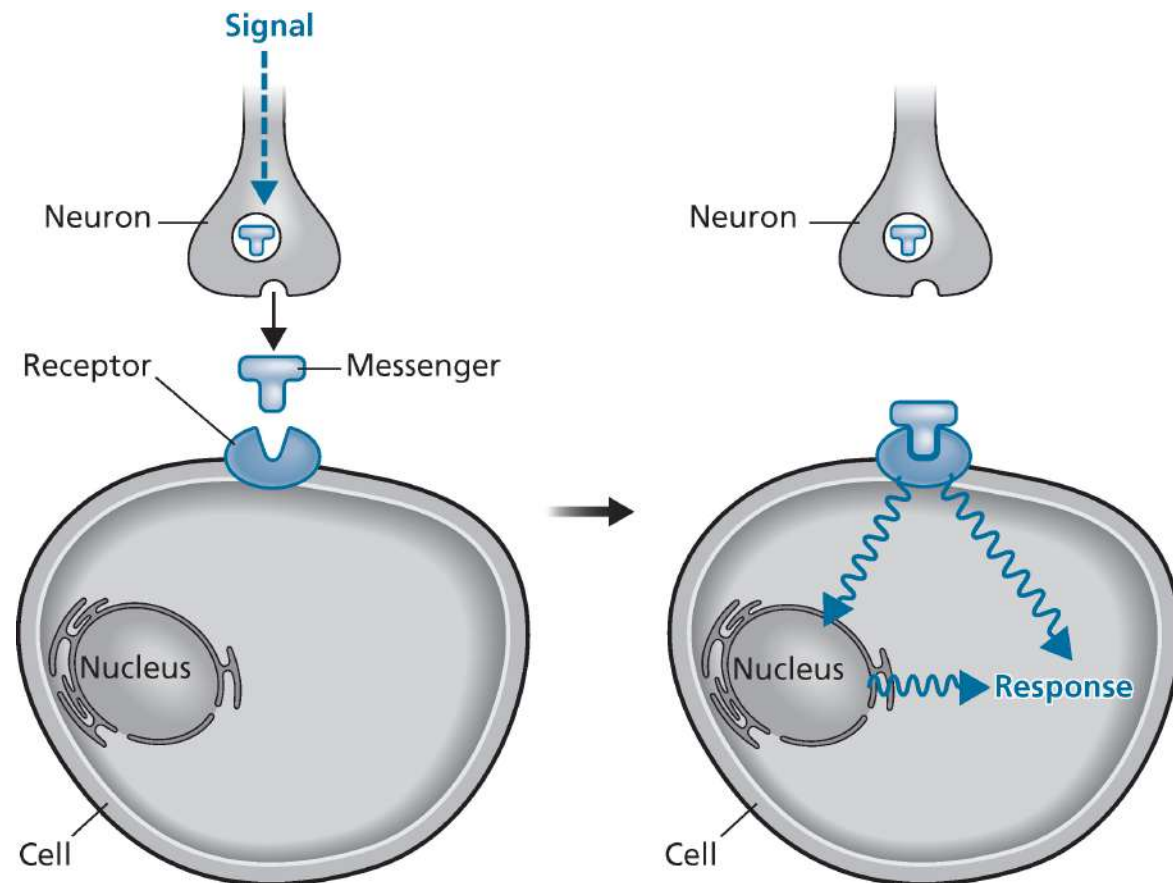
- Βρίσκονται κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη
- Λαμβάνουν μηνύματα από χημικούς αγγελιαφόρους (νευροδιαβιβαστές, ορμόνες) που προέρχονται από άλλα κύτταρα
- Στέλνουν ένα μήνυμα στο κύτταρο που οδηγεί σε μια κυτταρική επίδραση (βιολογική απόκριση)



4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων

Σφαιρικές πρωτεΐνες δρουν ως το «γραμματοκιβώτιο» του κυττάρου

- Διαφορετικοί υποδοχείς ειδικοί για διαφορετικούς χημικούς αγγελιαφόρους
- Κάθε κύτταρο διαθέτει μια ποικιλία υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη ώστε να ανταποκρίνεται στους διαφορετικούς χημικούς αγγελιαφόρους

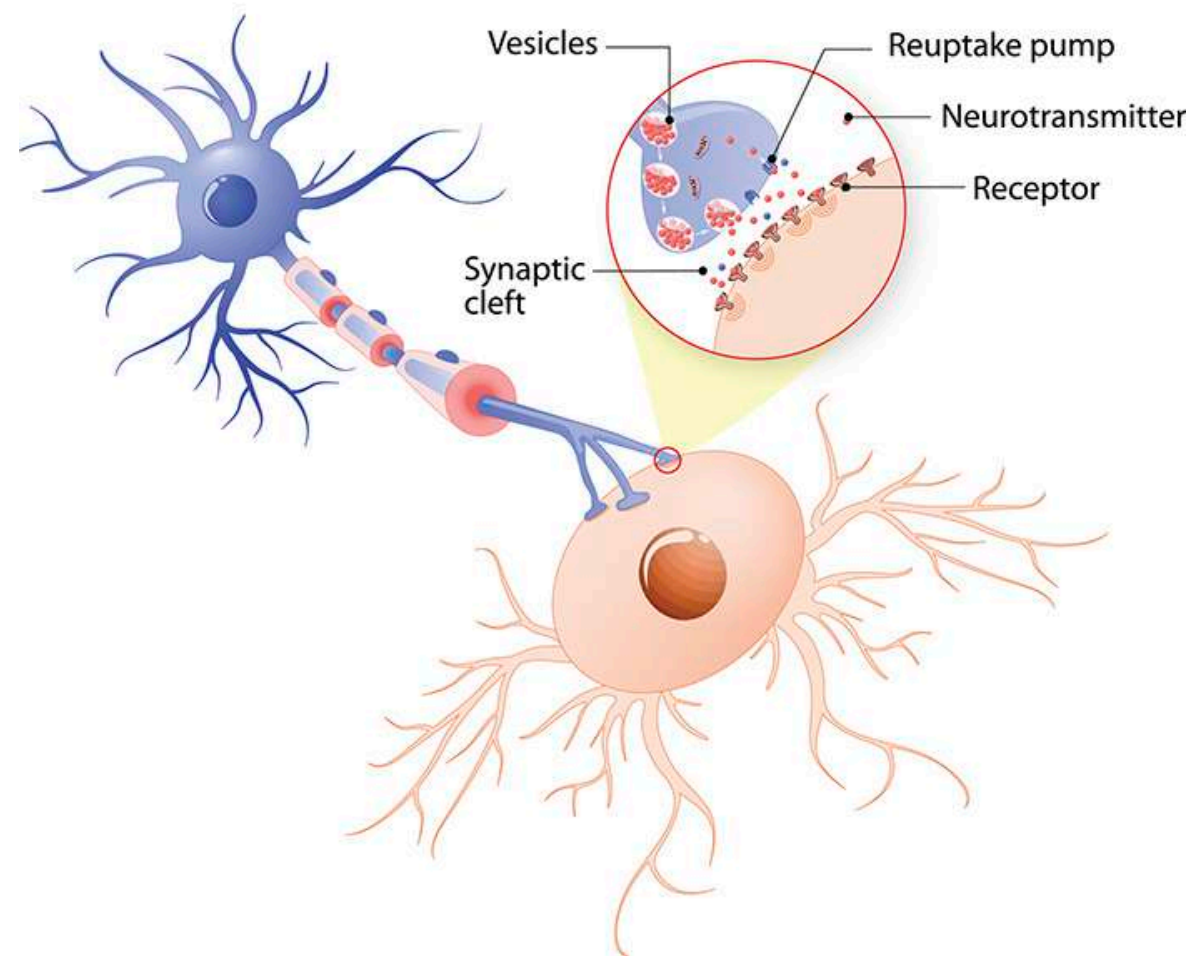


4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες

Χημικοί αγγελιαφόροι

Νευροδιαβιβαστής

- Μια χημική ουσία που απελευθερώνεται από το άκρο ενός νευρώνα η οποία διατρέχει μια σύναψη για να προσδεθεί με έναν υποδοχέα στο κύτταρο στόχο, όπως ένα μυϊκό κύτταρο ή ένας άλλος νευρώνας.
- Συνήθως έχουν μικρή διάρκεια ζωής και ευθύνονται για τα μηνύματα μεταξύ ανεξάρτητων κυττάρων

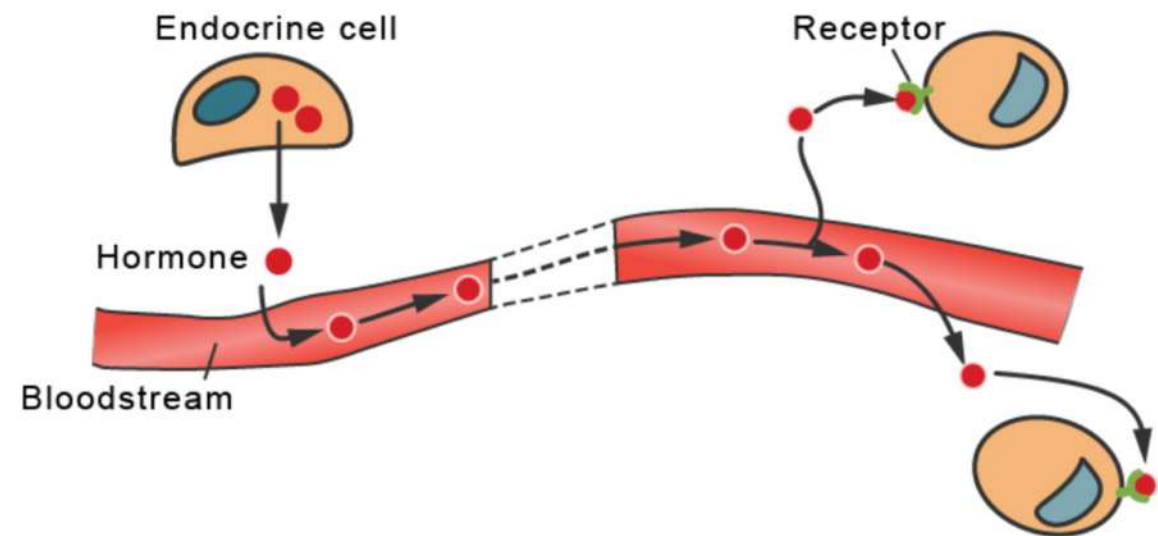


4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες

Χημικοί αγγελιαφόροι

Ορμόνη

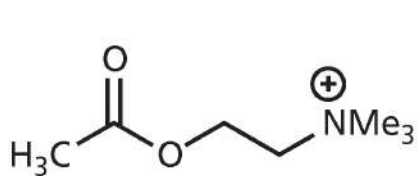
- Μια χημική ουσία που απελευθερώνεται από ένα κύτταρο ή έναν αδένά και διανύει κάποια απόσταση για να προσδεθεί με τους υποδοχείς στα κύτταρα στόχους μέσα στο σώμα



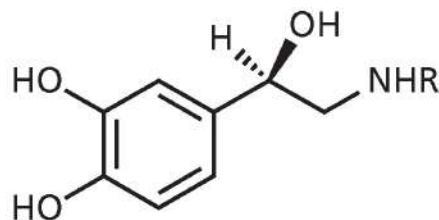
Χημικοί αγγελιαφόροι που ενεργοποιούν τους υποδοχείς χωρίς να είναι απαραίτητη μια αντίδραση

4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες

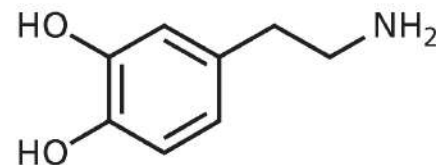
Χημικοί αγγελιαφόροι



Acetylcholine



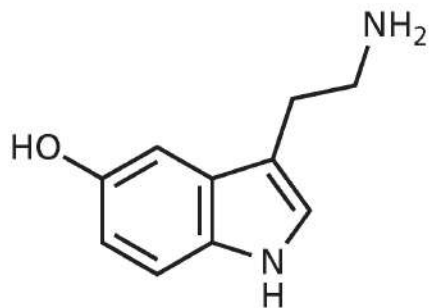
R = H Noradrenaline
R = Me Adrenaline



Dopamine



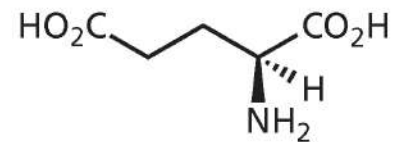
Glycine



Serotonin



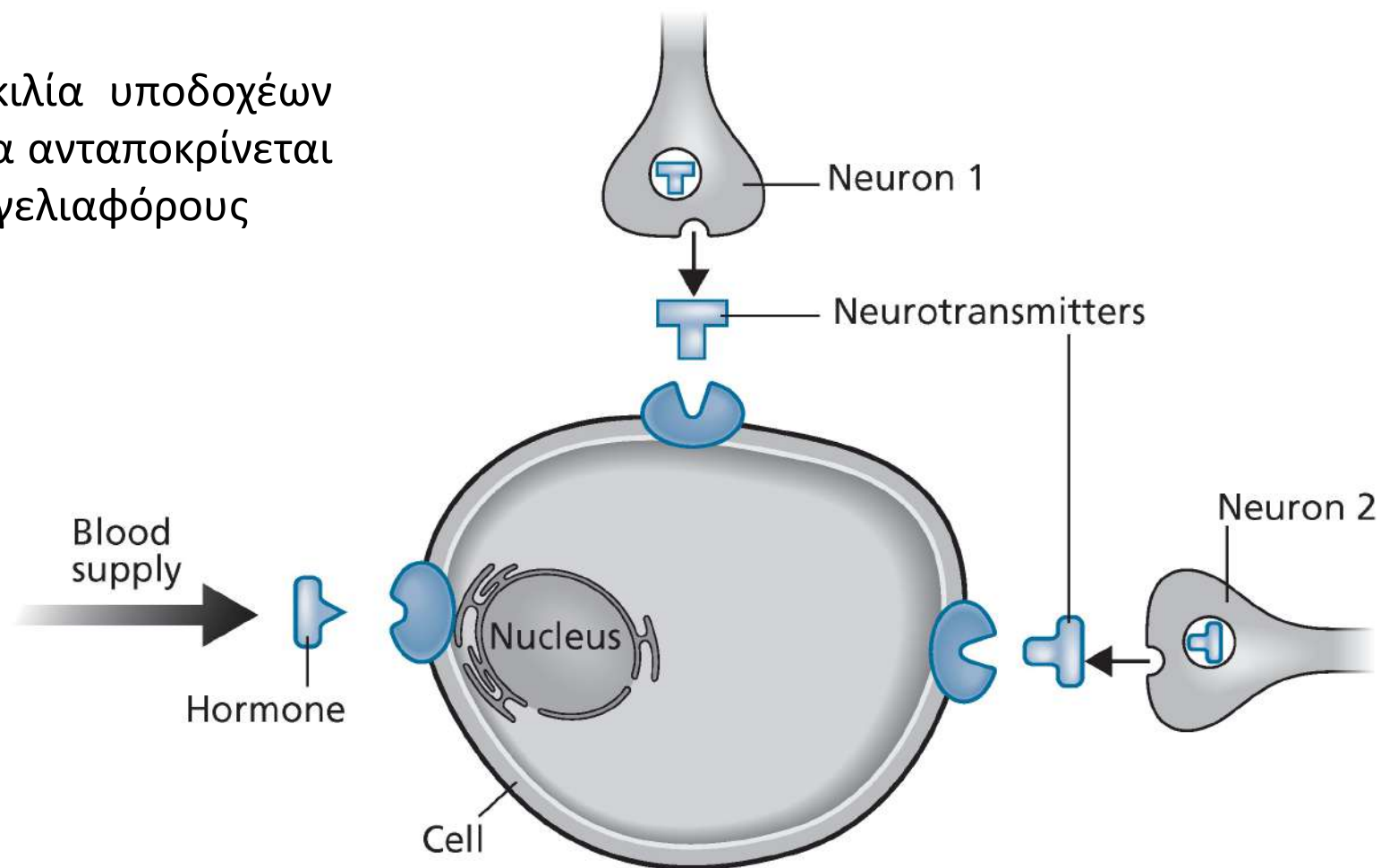
γ-Aminobutyric acid



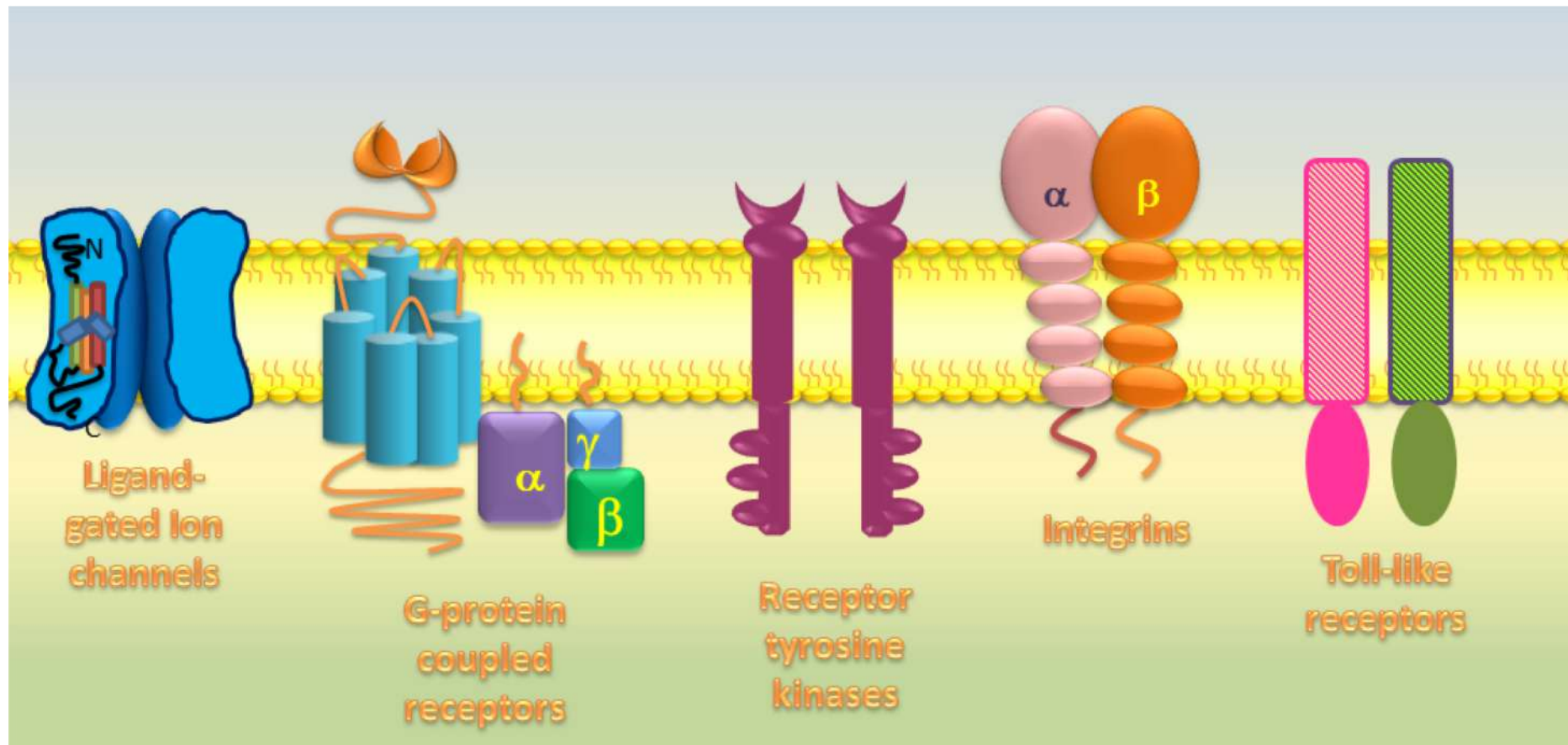
Glutamic acid

4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες

Κάθε κύτταρο διαθέτει μια ποικιλία υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη ώστε να ανταποκρίνεται στους διαφορετικούς χημικούς αγγελιαφόρους



4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες



4.3 Τύποι και υπότυποι υποδοχέων

Οι υποδοχείς αναγνωρίζονται από συγκεκριμένους νευροδιαβιβαστές ή ορμόνες που τους ενεργοποιούν

Ο υποδοχέας που ενεργοποιείται από

- την ντοπαμίνη ονομάζεται ντοπαμινεργικός υποδοχέας
- την ακετυλοχολίνη ονομάζεται χολινεργικός
- την αδρεναλίνη ονομάζεται αδρενεργικός

Δεν είναι ίδιοι όλοι οι υποδοχείς του σώματος που ενεργοποιούνται από τον ίδιο χημικό αγγελιοφόρο

- Υπάρχουν **τύποι** συγκεκριμένου υποδοχέα και διάφοροι **υπότυποί** τους



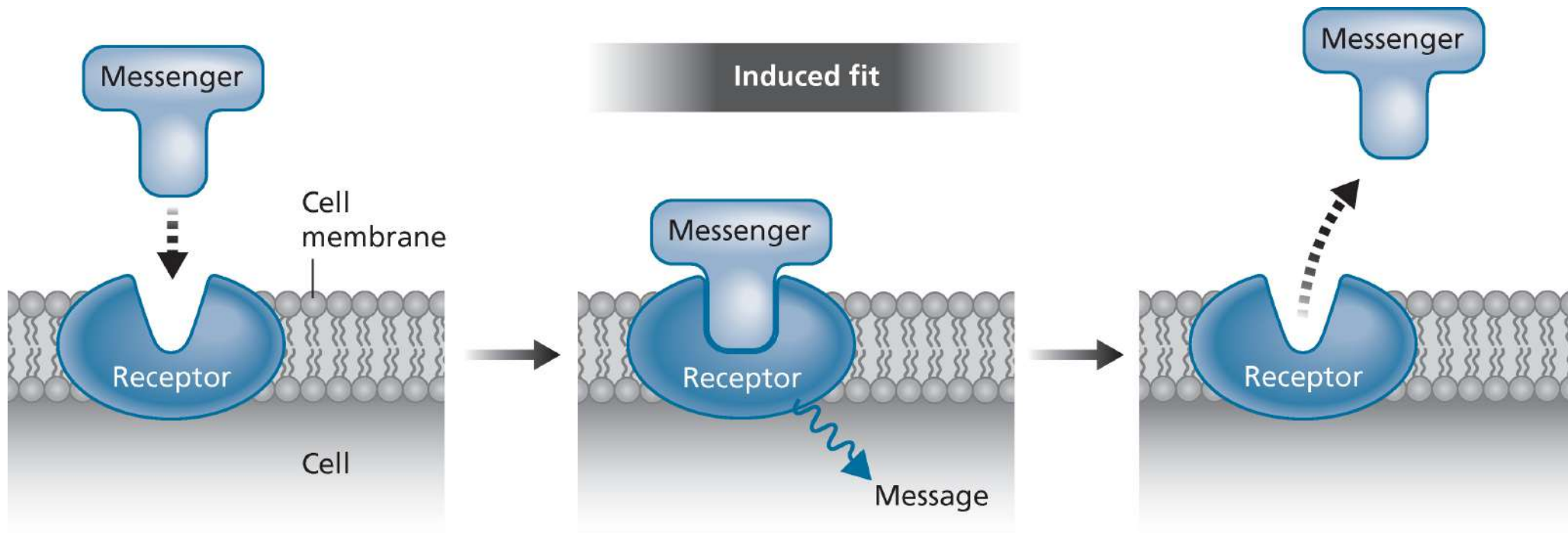
4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων

1. Οι υποδοχείς περιλαμβάνουν μια **θέση πρόσδεσης** (κοιλότητα ή εσοχή στην επιφάνεια τους) η οποία αναγνωρίζεται από τον χημικό αγγελιαφόρο
2. Η πρόσδεση του αγγελιαφόρου περιλαμβάνει διαμοριακούς δεσμούς
3. Η πρόσδεση προκαλεί μια **επαγόμενη προσαρμογή** στον υποδοχέα της πρωτεΐνης
4. Η αλλαγή στο σχήμα του υποδοχέα προκαλεί μια επίδραση «ντόμινο»
5. Η επίδραση «ντόμινο» που είναι γνωστή ως **Μεταγωγή Σήματος**, οδηγεί σε ένα χημικό σήμα το οποίο λαμβάνεται από το κύτταρο

Ο χημικός αγγελιαφόρος δεν εισέρχεται στο κύτταρο. Αποχωρίζεται από τον υποδοχέα αμετάβλητος και δεν προσδένεται μόνιμα

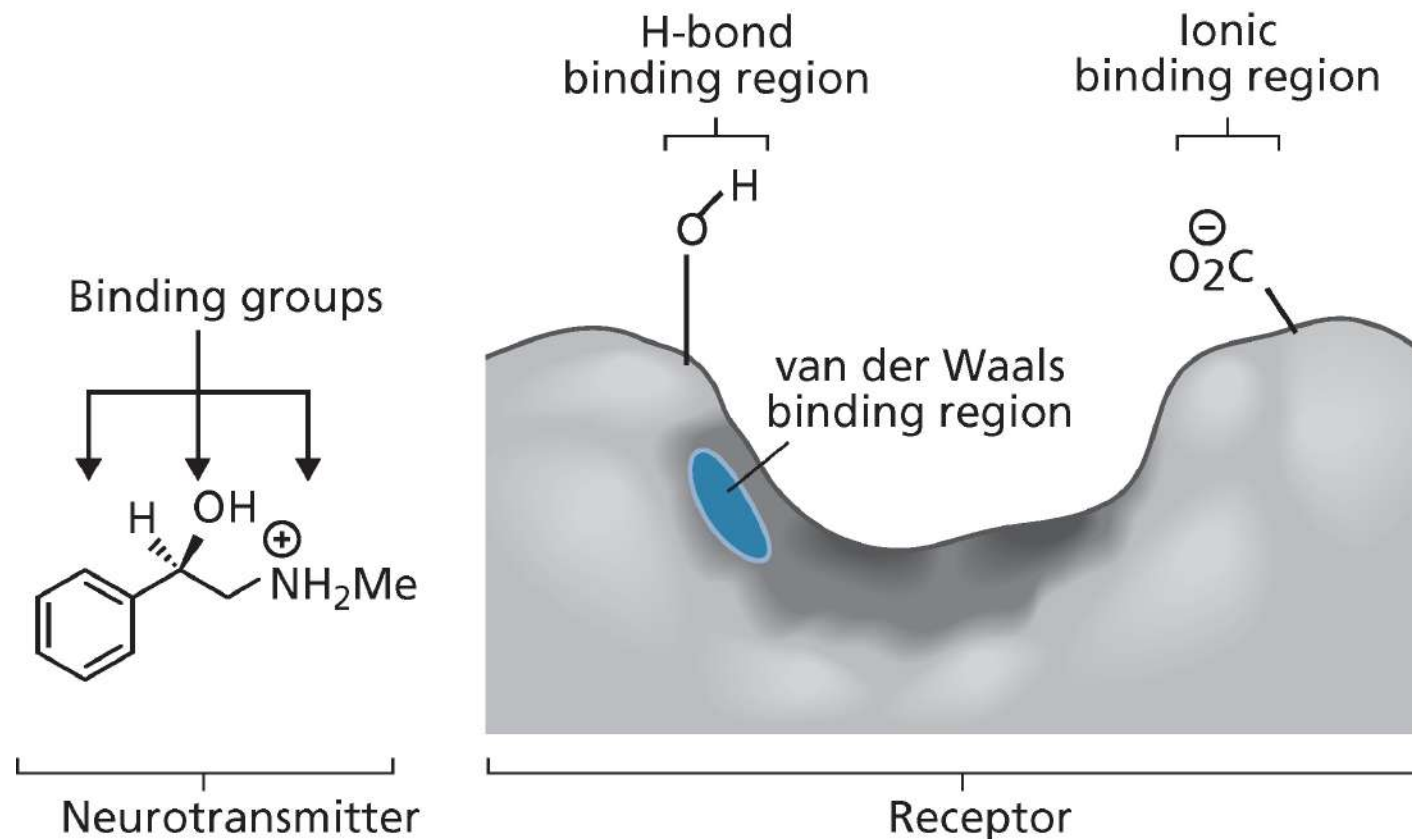
4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων

Η πρόσδεση ενός χημικού αγγελιοφόρου σε ένα πρωτεϊνικό υποδοχέα



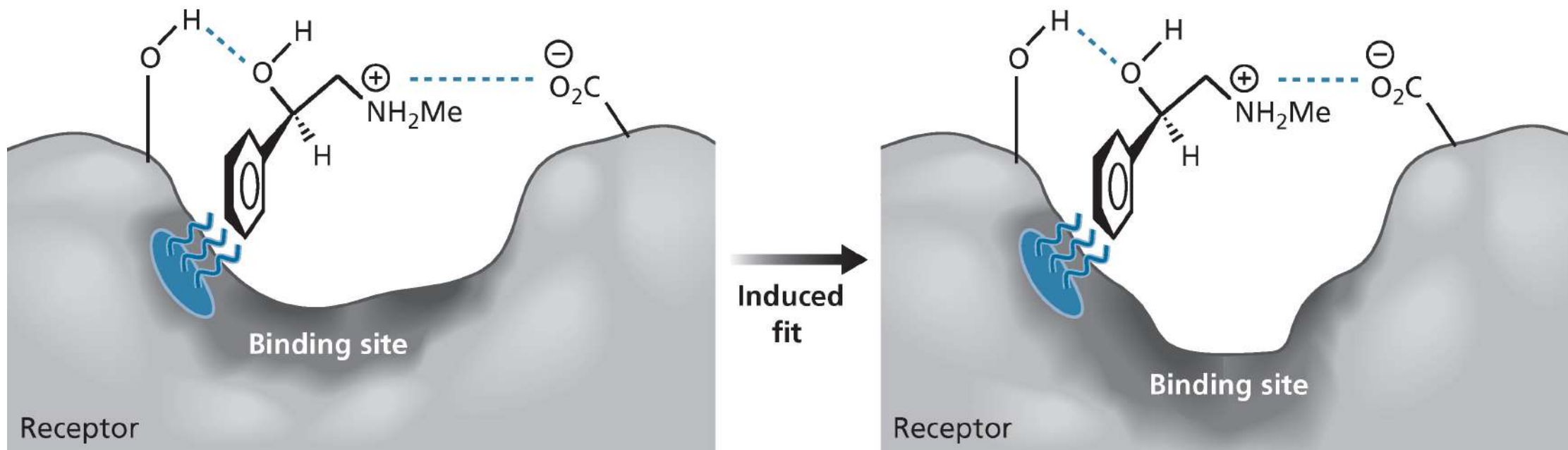
4.5 Πως αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης

Ένας υποθετικός υποδοχέας και ένας νευροδιαβιβαστής



4.5 Πως αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης

Η πρόσδεση ενός υποθετικού νευροδιαβιβαστή οδηγεί σε επαγόμενη προσαρμογή



4.5 Πως αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης

Η πρόσδεση ενός υποθετικού νευροδιαβιβαστή οδηγεί σε επαγόμενη προσαρμογή

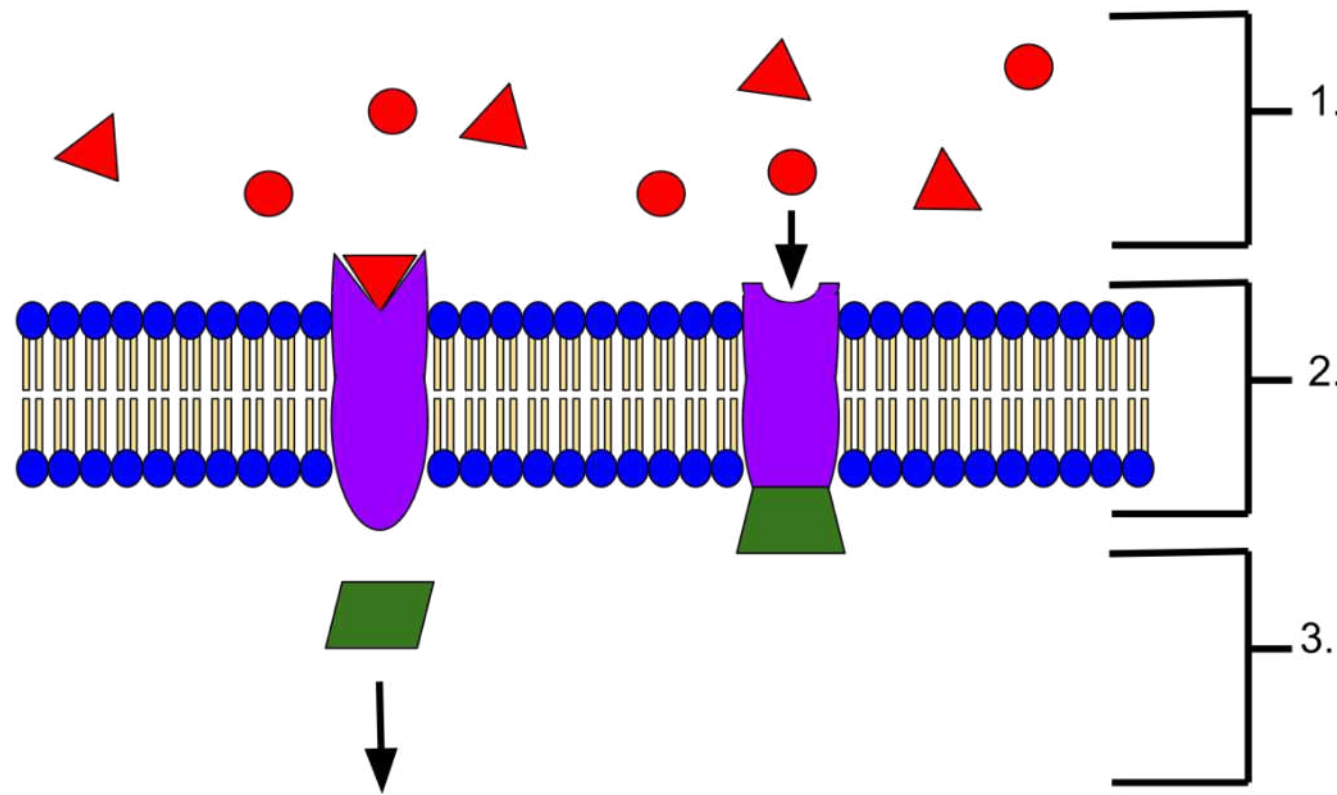
Χαρακτηριστικά...

- Οι αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές για να κρατήσουν τον αγγελιαφόρο για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα ώστε να πραγματοποιηθεί η μεταγωγή σήματος
- Οι αλληλεπιδράσεις πρέπει να αρκετά ασθενείς για να επιτρέψουν στον αγγελιαφόρο να αποχωρήσει
- Συνεπάγεται μια λεπτή ισορροπία
- Ο σχεδιασμός μορίων με πιο ισχυρές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης μπορεί να οδηγήσει σε φάρμακα που μπλοκάρουν τη θέση πρόσδεσης - **ανταγωνιστές**

4.5 Πως αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης

Τρεις τύποι (ή οικογένειες) μεμβρανικών υποδοχέων

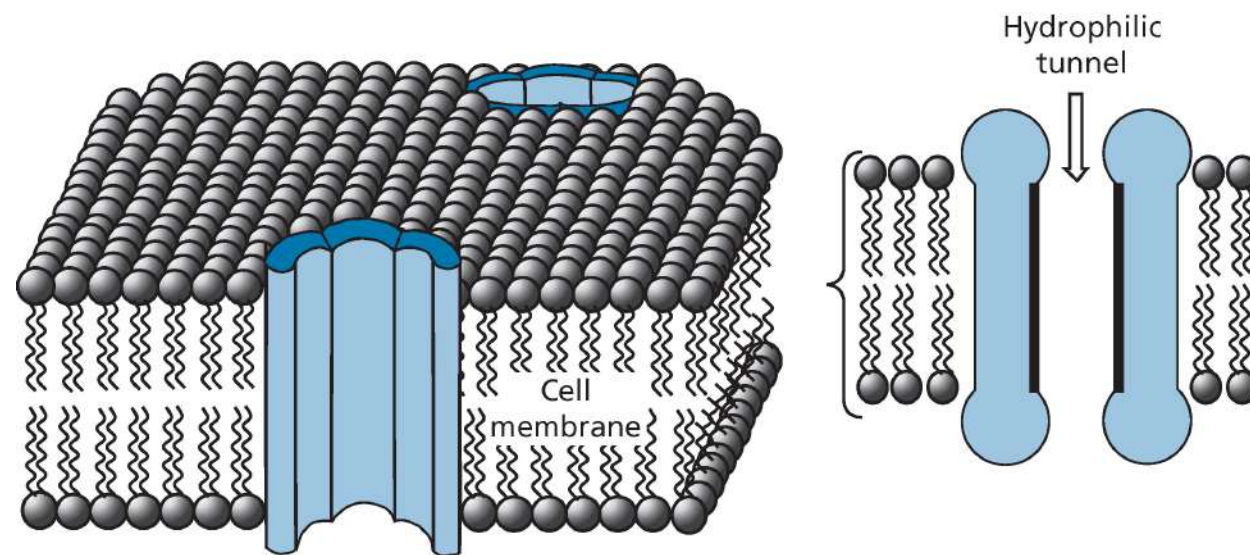
- Υποδοχείς διάυλου ιόντων
- Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G
- Υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης



4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

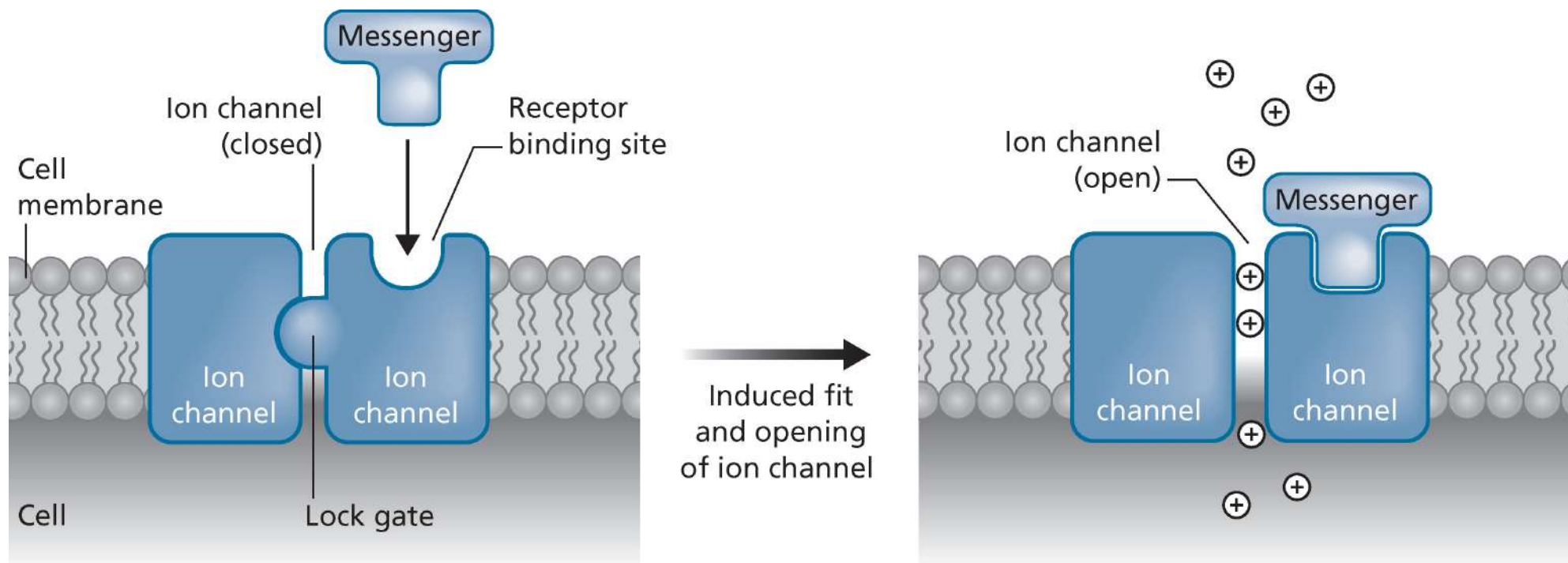
Μετακίνηση πολικών μορίων ή ιόντων εντός και εκτός του κυττάρου. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει κάποιος έλεγχος

- Η πρωτεΐνη υποδοχέας είναι κομμάτι ενός πρωτεϊνικού συμπλέγματος διαύλου ιόντων
- Ο υποδοχέας προσδένεται στον αγγελιαφόρο που προκαλεί επαγόμενη προσαρμογή
- Ο διάυλος ιόντων είναι ανοικτός ή κλειστός
- Οι διάυλοι ιόντων είναι συγκεκριμένοι για συγκεκριμένα ιόντα (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , K^+)



4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

Ο μηχανισμός ελεγχόμενης εισόδου για την διάνοιξη των διαύλων ιόντων



4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

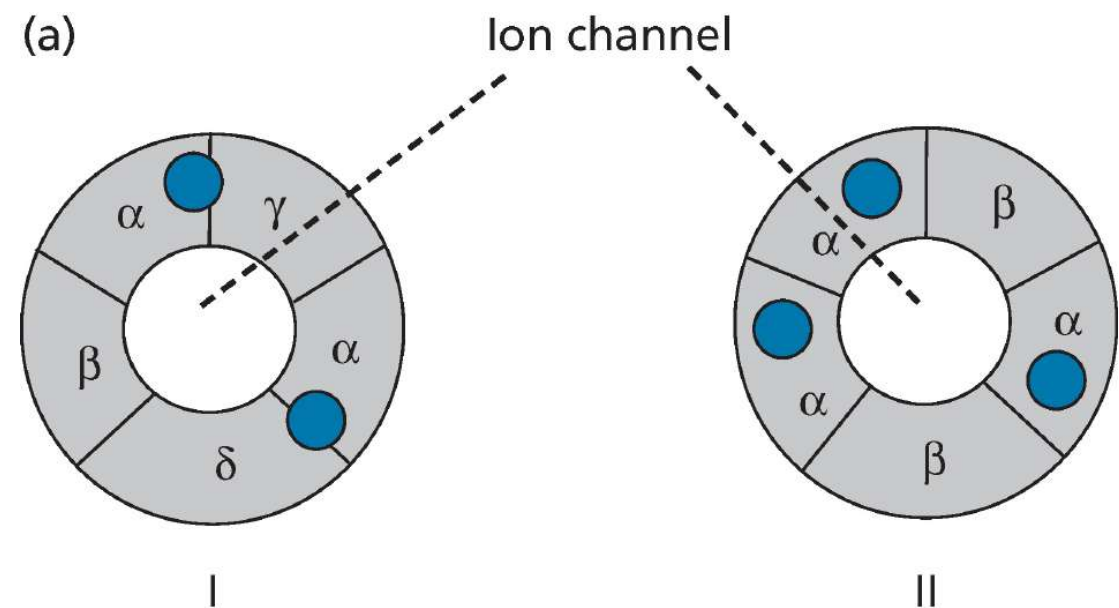
Δομή

Οι υπομονάδες της πρωτεΐνης που αποτελούν τον διάυλο ιόντων είναι στην ουσία γλυκοπρωτεΐνες

Οι υπομονάδες δεν είναι πανομοιότυπες

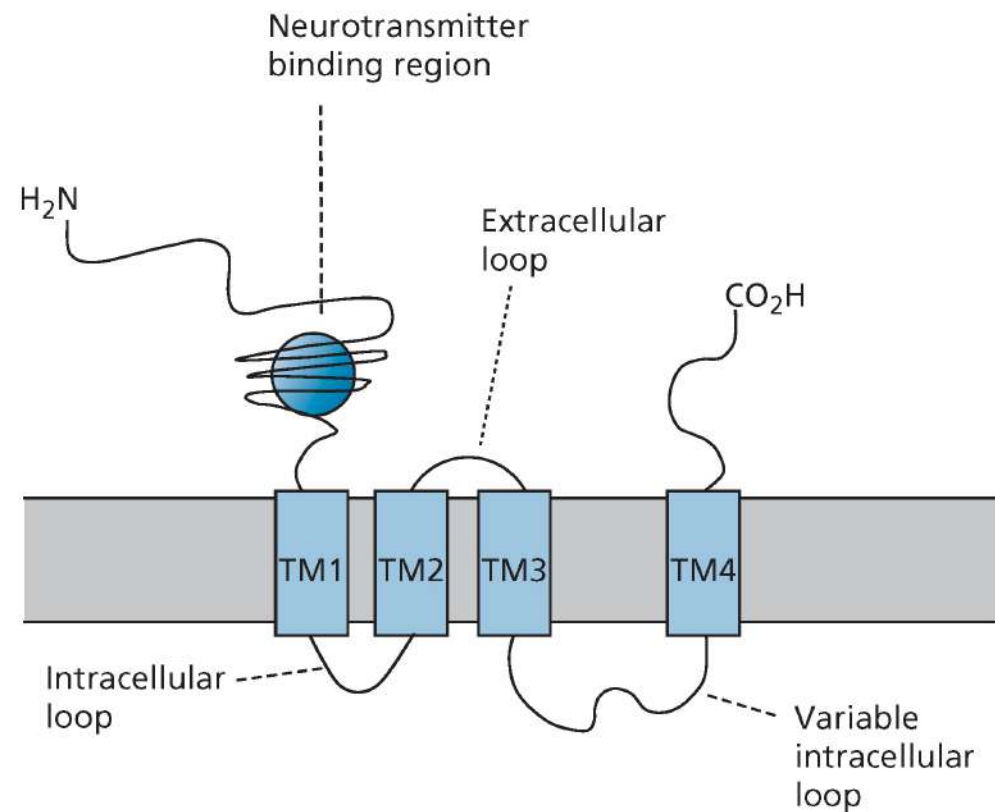
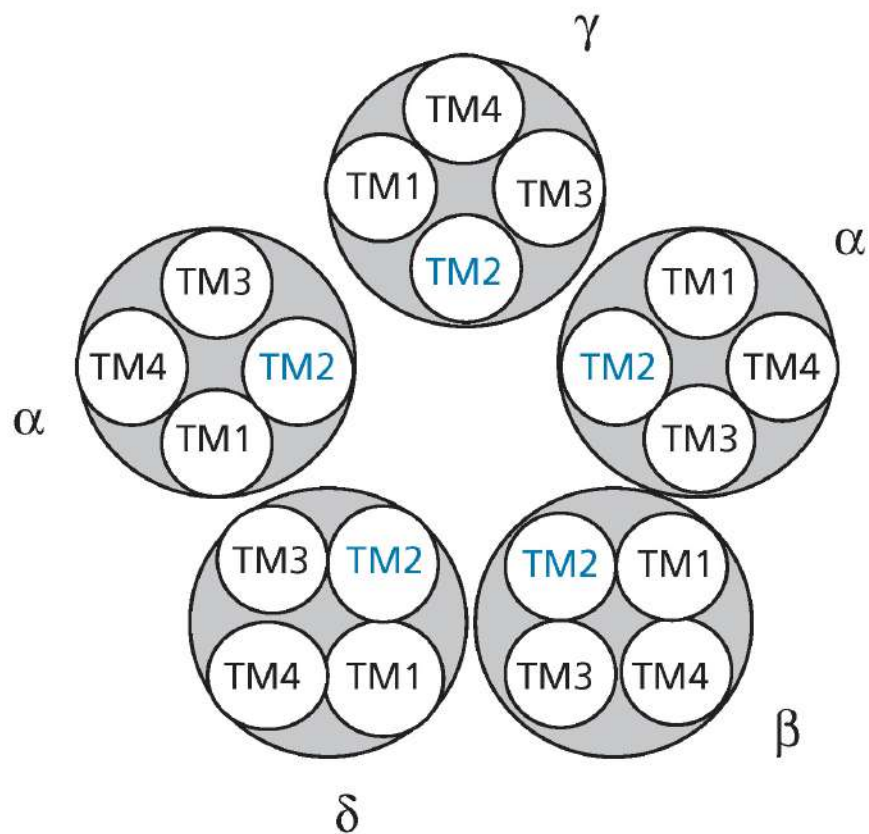
Δίαυλος ιόντων που ελέγχεται από:

- I. τον Νικοτινικός χολινεργικός
2α, β, γ, δ υπομονάδες
- II. τον υποδοχέα της γλυκίνης
3α, 2β υπομονάδες

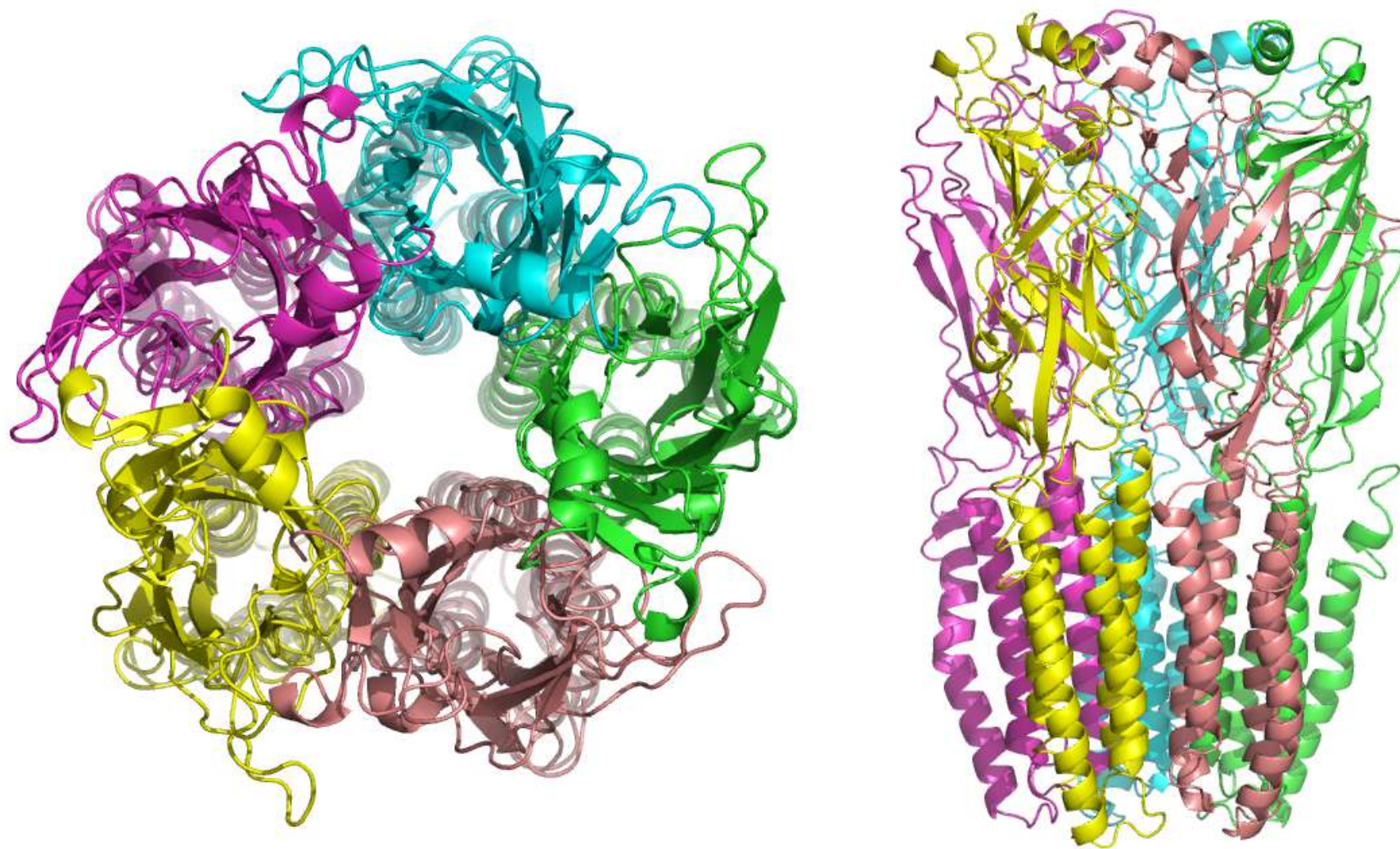


4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

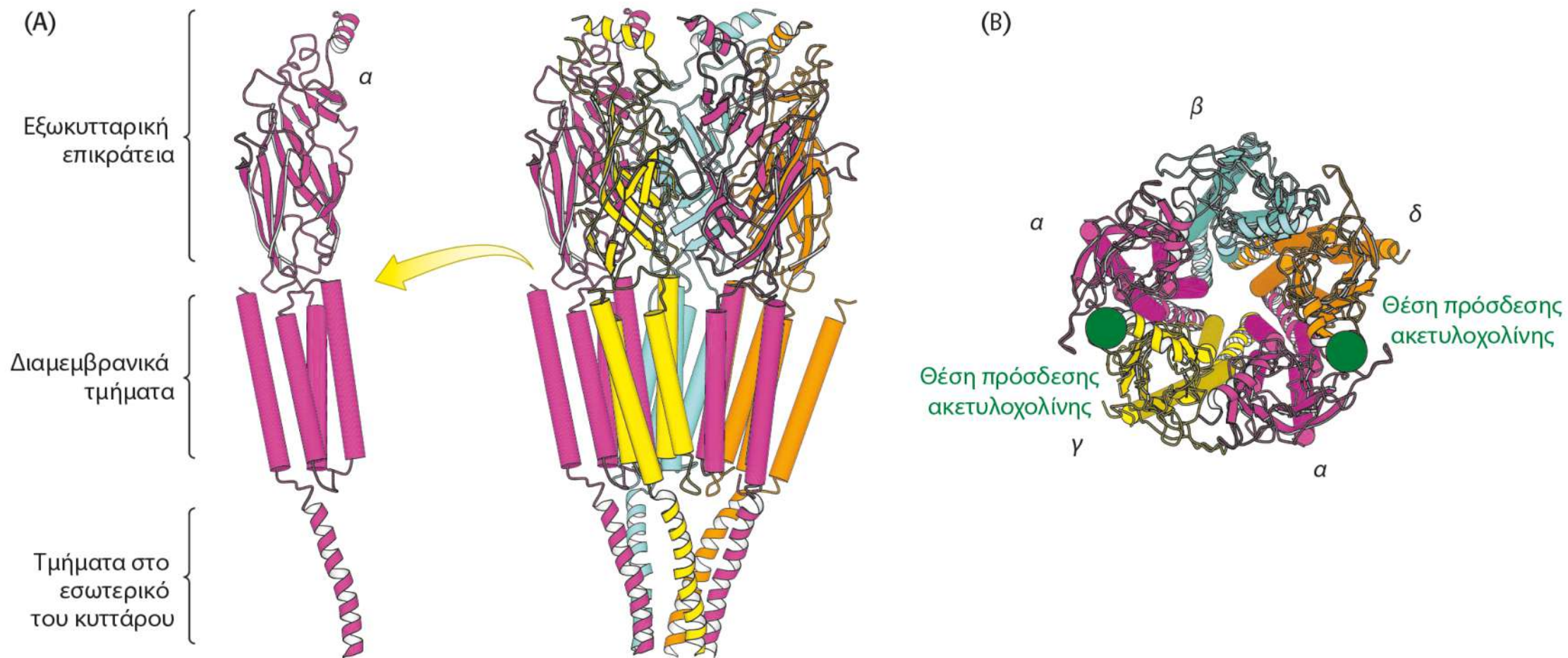
Δομή των τεσσάρων υπομονάδων του διαμεμβρανικού υποδοχέα (4-TM)



4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων - Νικοτινικός χολινεργικός υποδοχέας

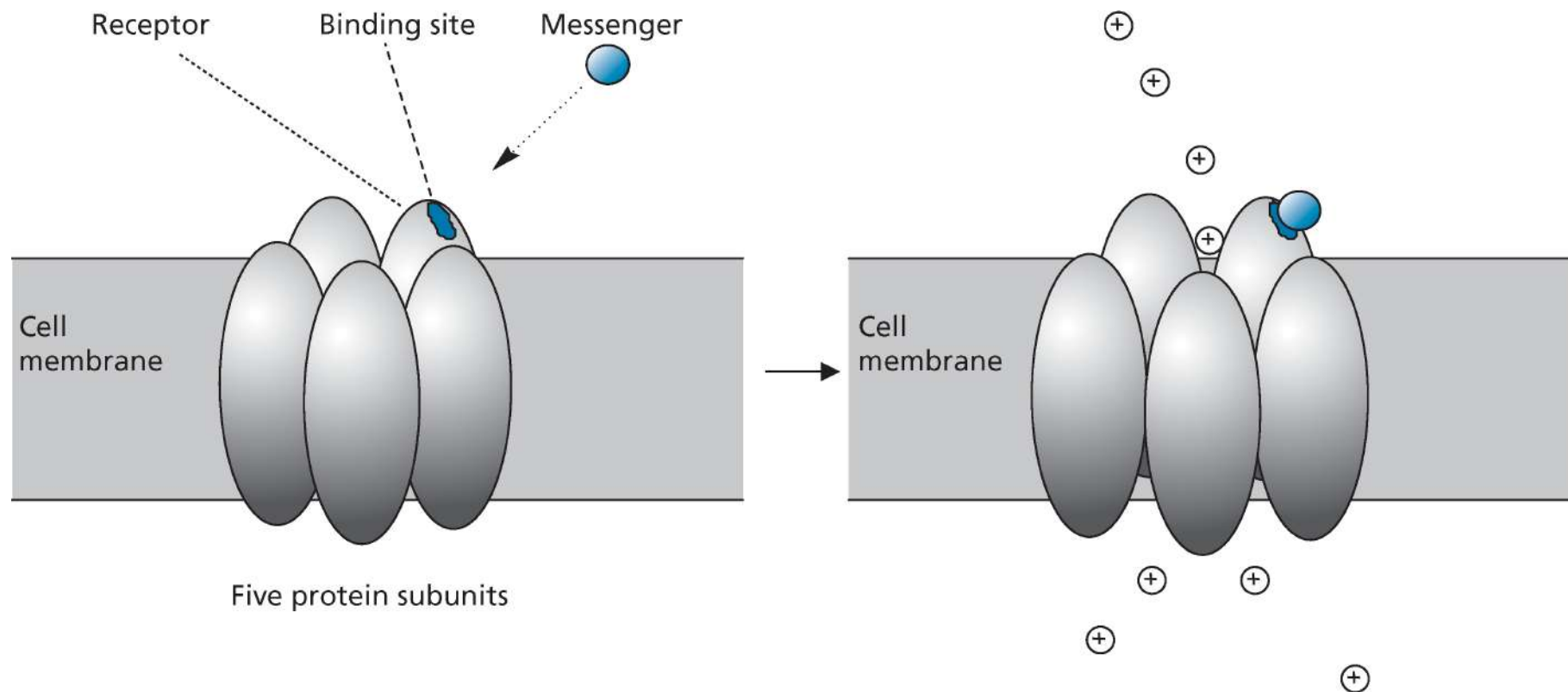


4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων - Νικοτινικός χολινεργικός υποδοχέας



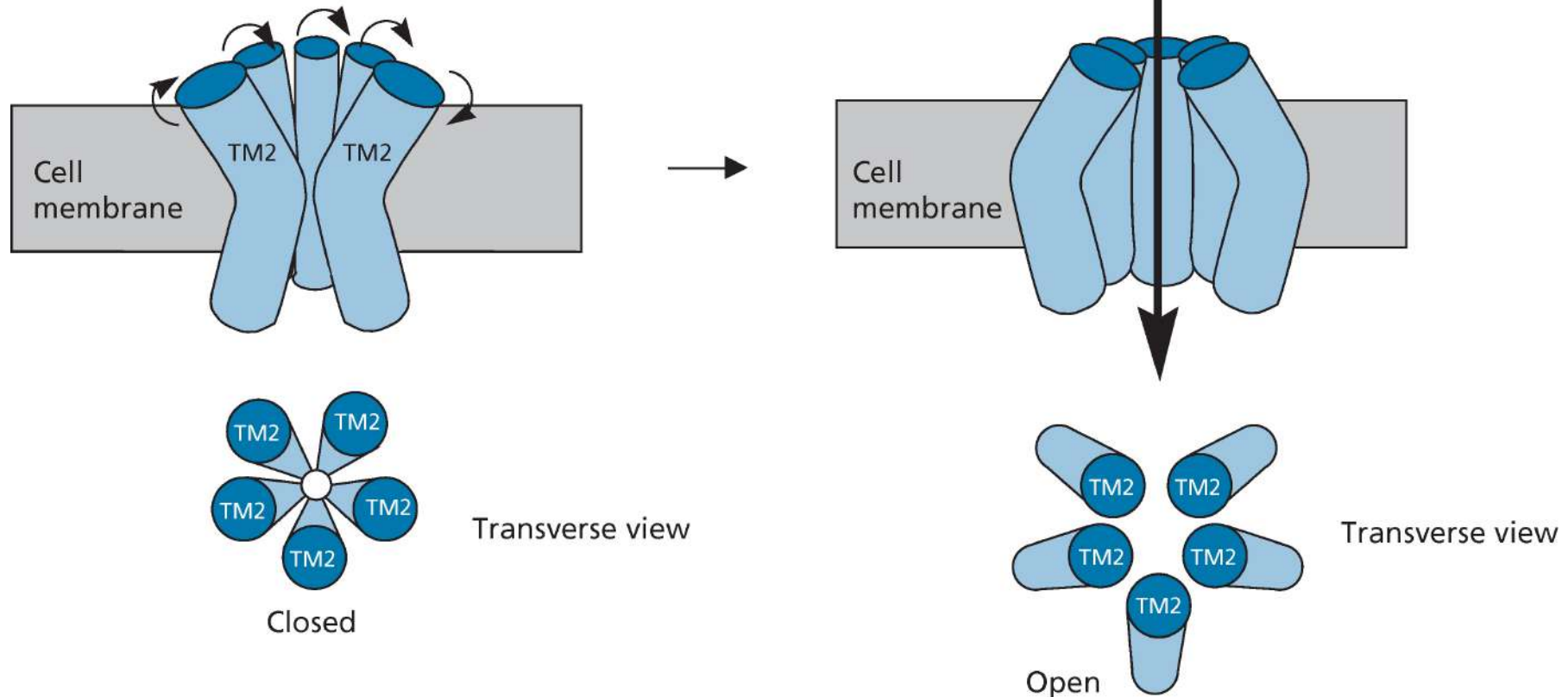
4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

Πύλη ελεγχόμενης εισόδου



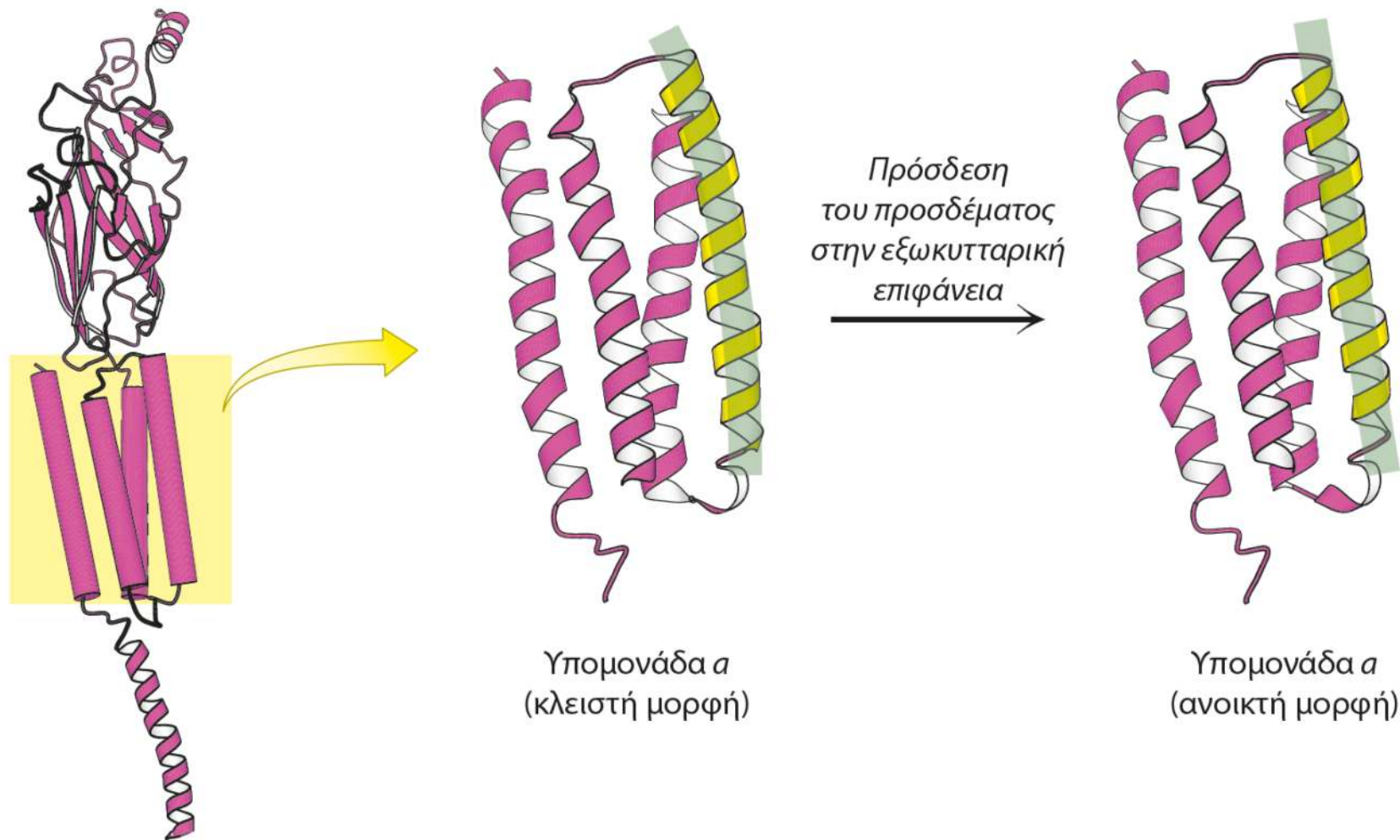
4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

Διάνοιξη της πύλης ελεγχόμενης εισόδου σε ένα διάυλο



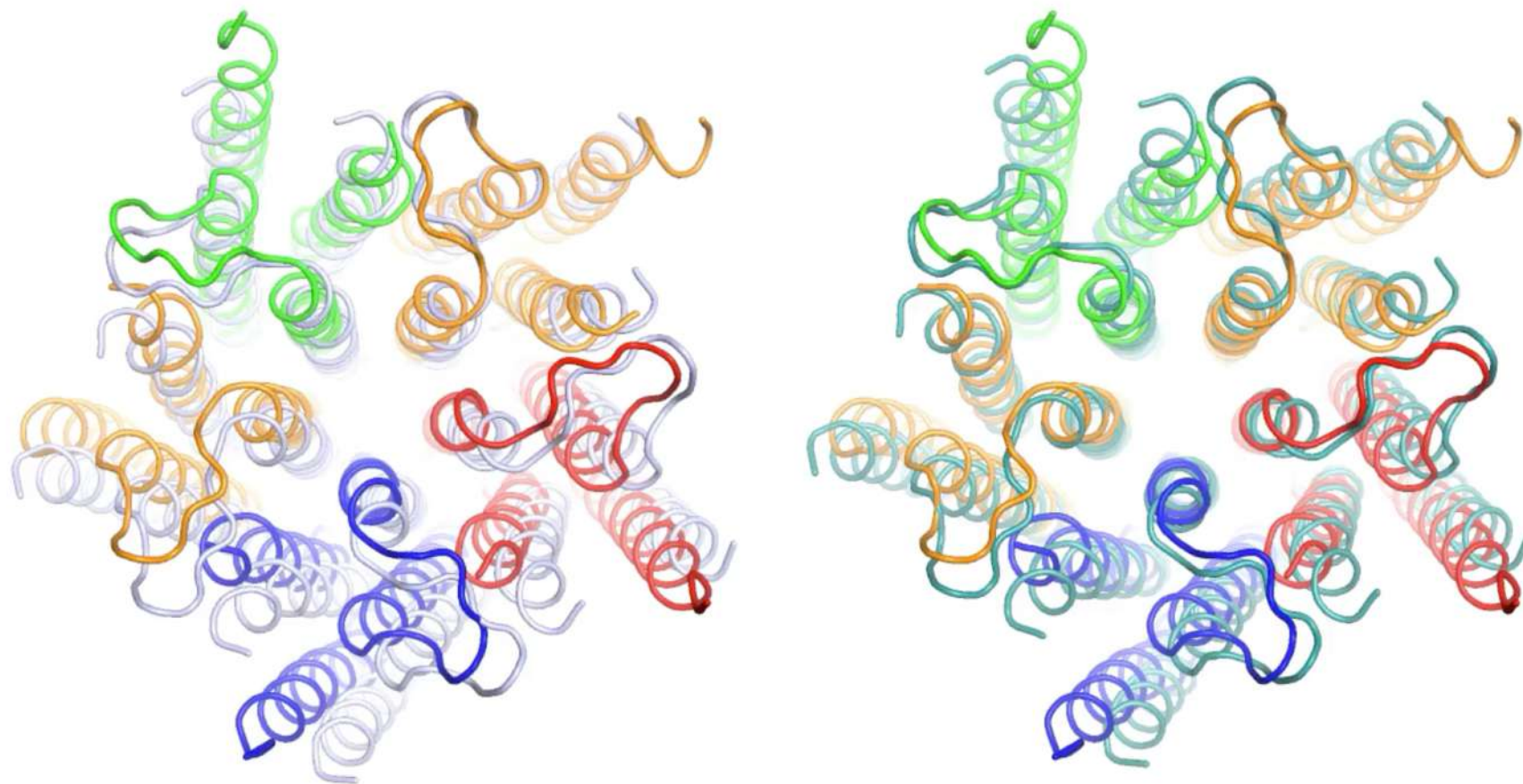
4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων - Νικοτινικός χολινεργικός υποδοχέας

Το άνοιγμα του υποδοχέα
της ακετυλοχολίνης



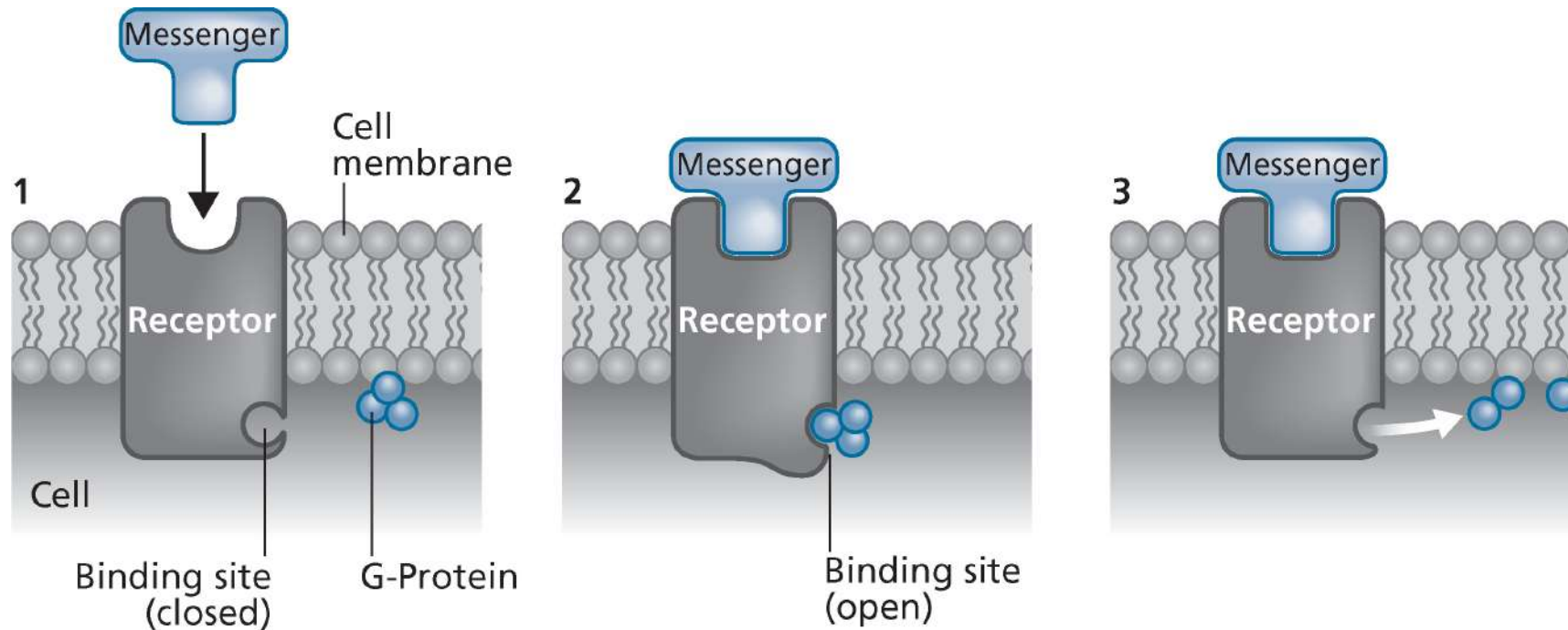
4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων

Διάνοιξη της πύλης ελεγχόμενης εισόδου σε ένα διάυλο

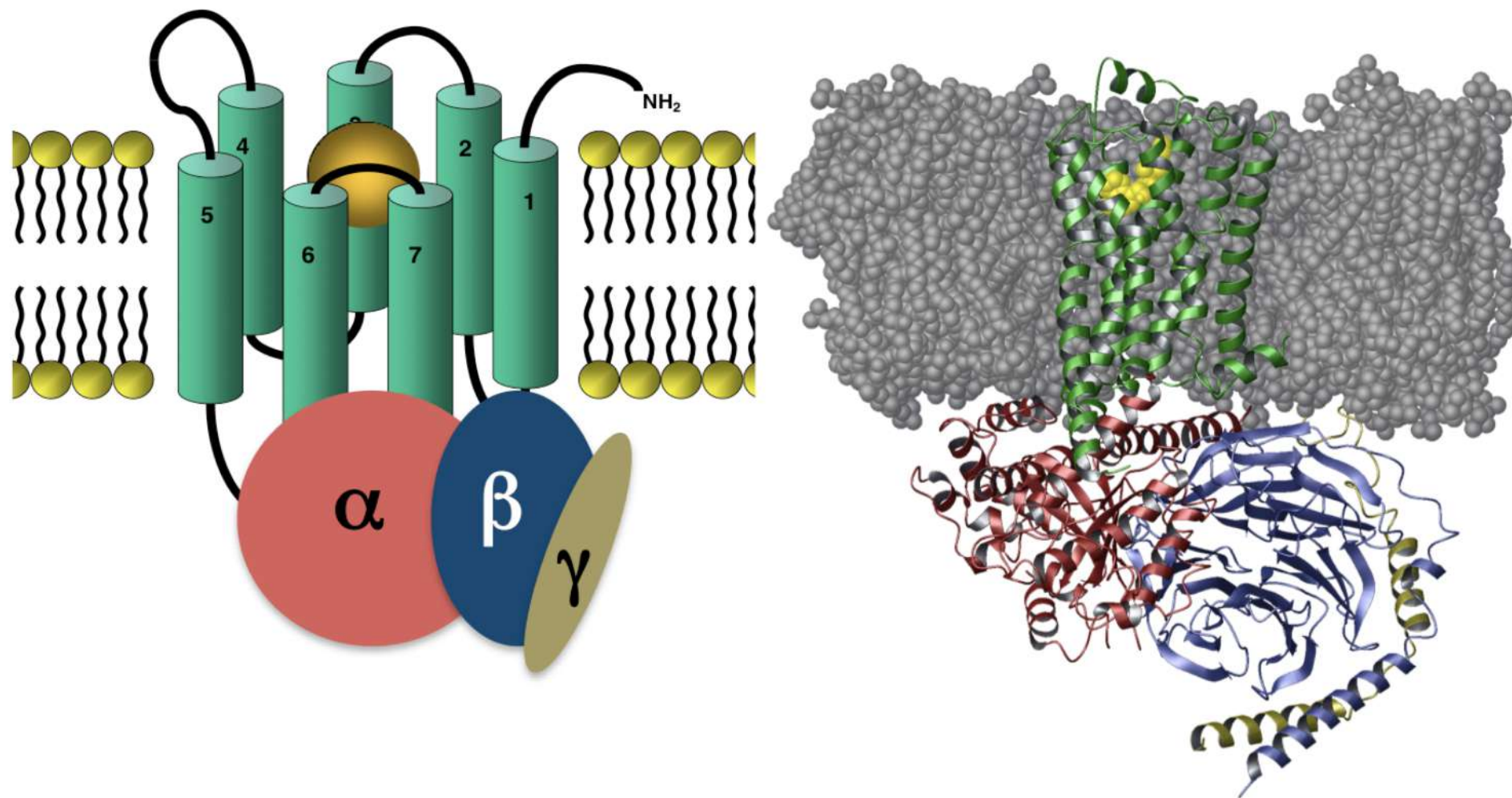


4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

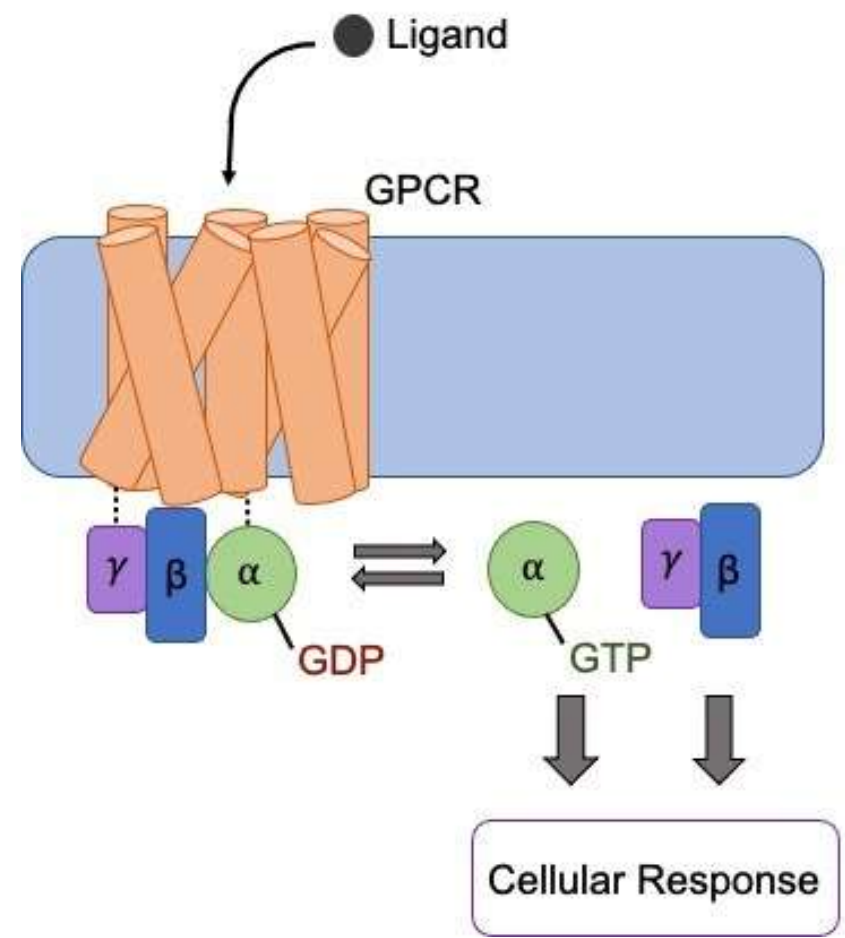
- Ο υποδοχέας προσδένει στον αγγελιαφόρο που προκαλεί σε μια επαγόμενη προσαρμογή
- Ανοίγει θέση πρόσδεσης για σηματοδοτική πρωτεΐνη (πρωτεΐνη G)
- Η πρωτεΐνη G προσδένεται, αποσταθεροποιείται και στη συνέχεια διαχωρίζεται



4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

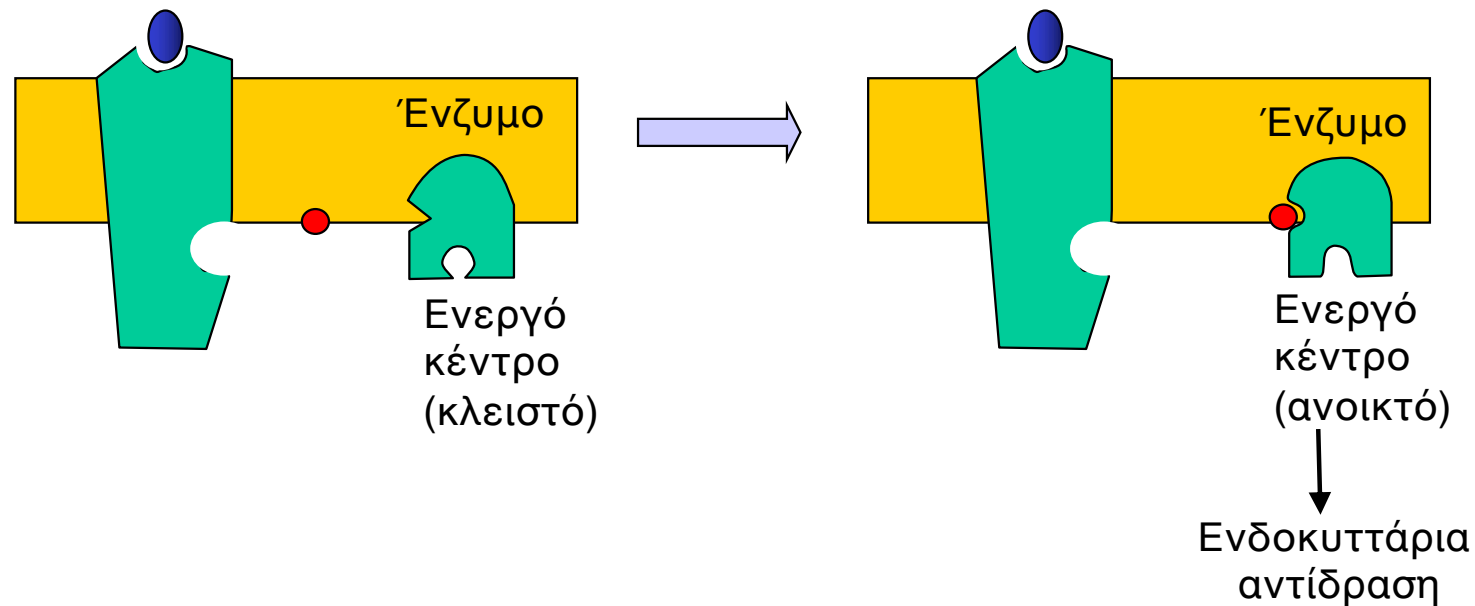


4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)



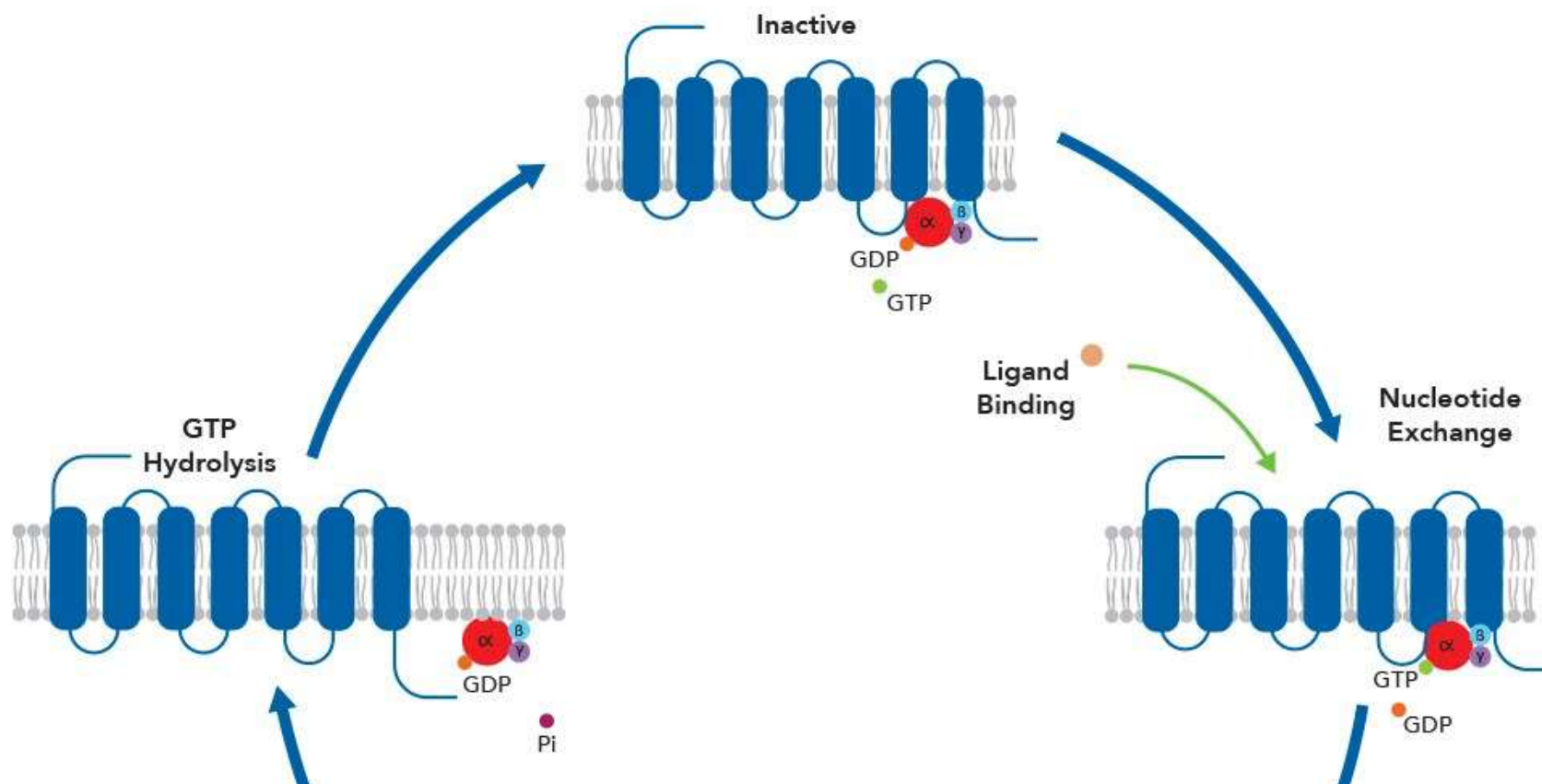
4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

- Η υπομονάδα πρωτεΐνης G ενεργοποιεί το μεμβρανικά προσδεμένο ένζυμο
- Προσδένονται στην αλλοστερική θέση πρόσδεσης
- Η επαγόμενη προσαρμογή προκαλεί τη διάνοιξη του ενεργού κέντρου
- Καταλυόμενη ενδοκυττάρια αντίδραση

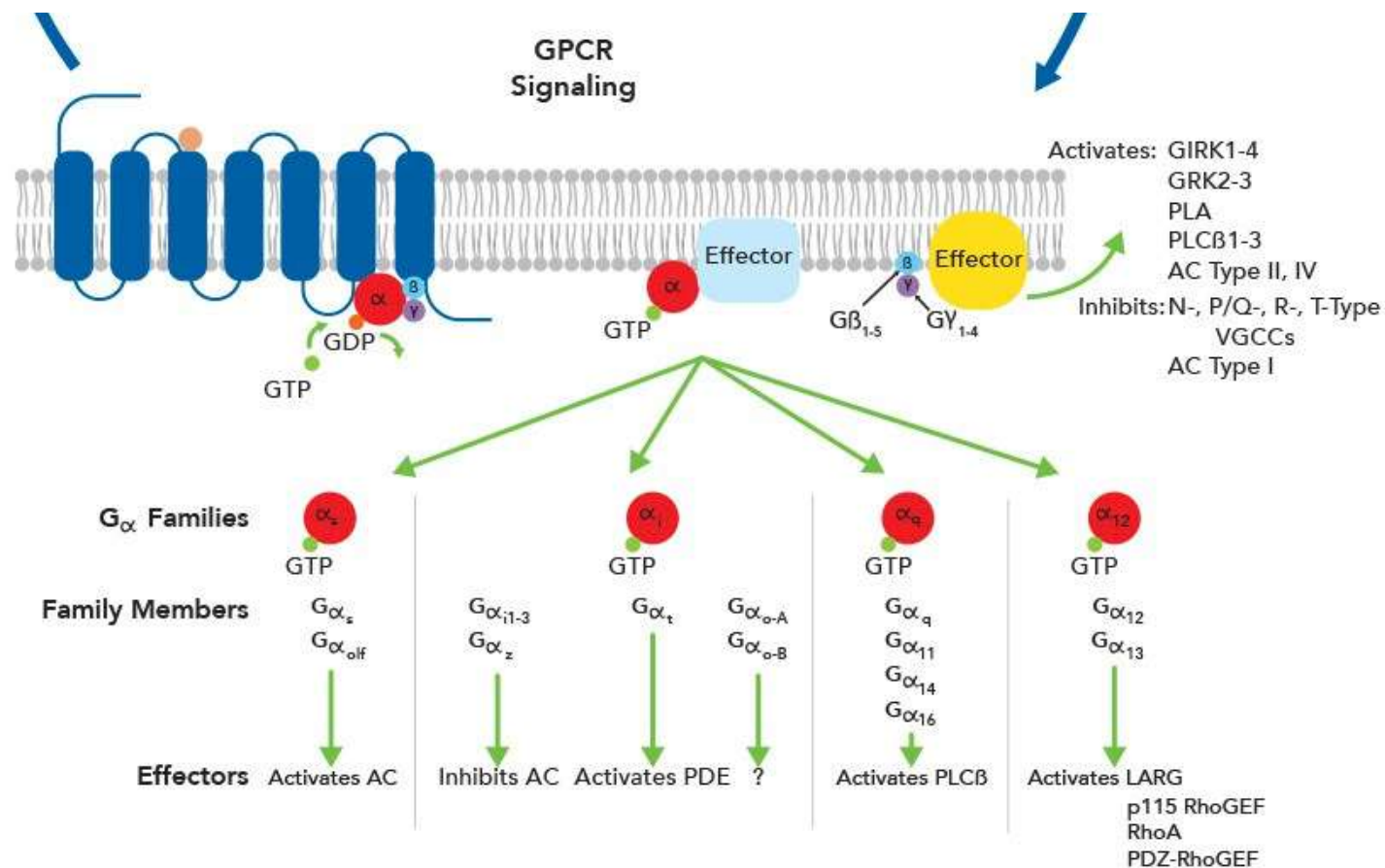


πρωτεΐνη G ●

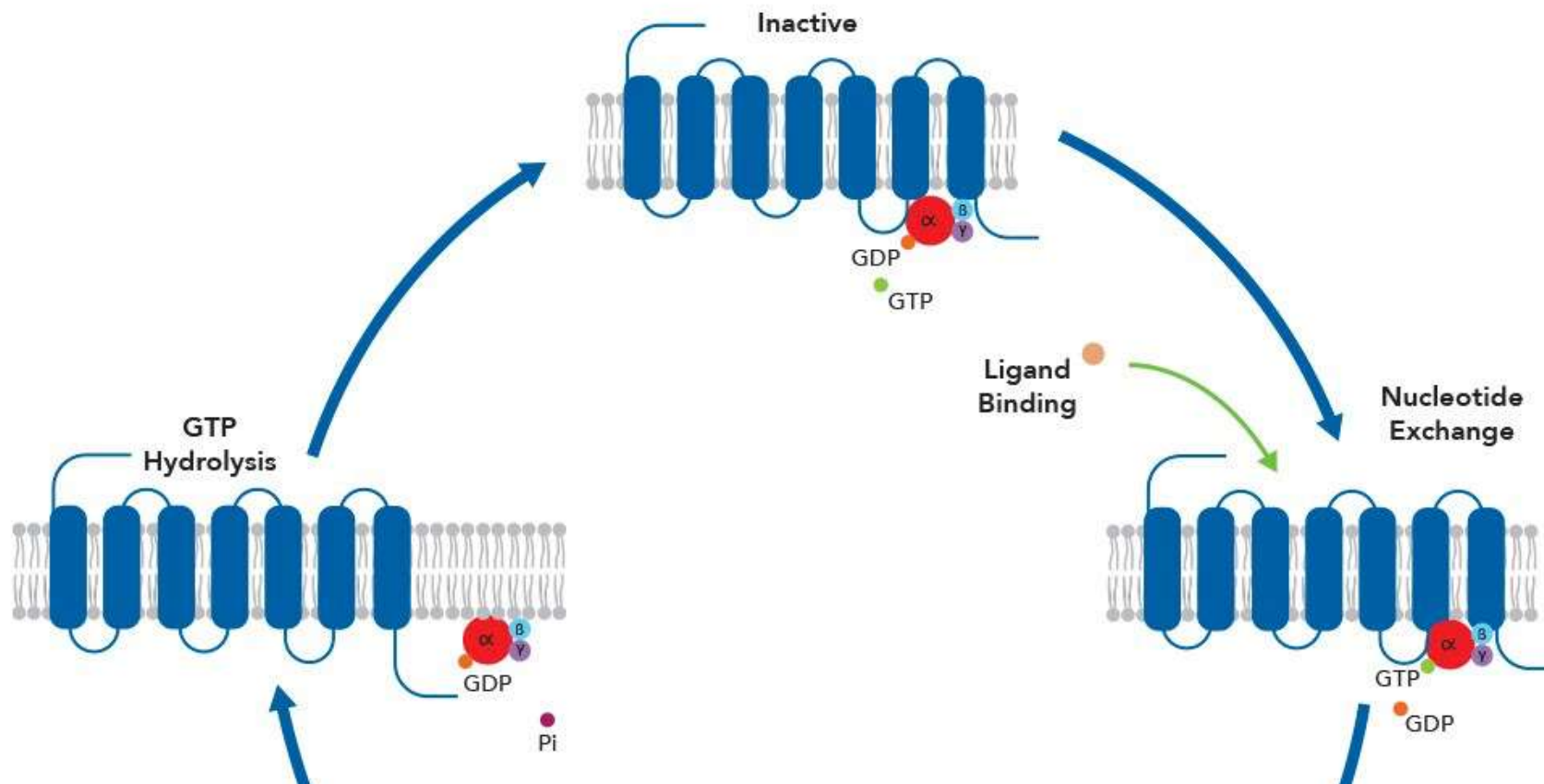
4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)



4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

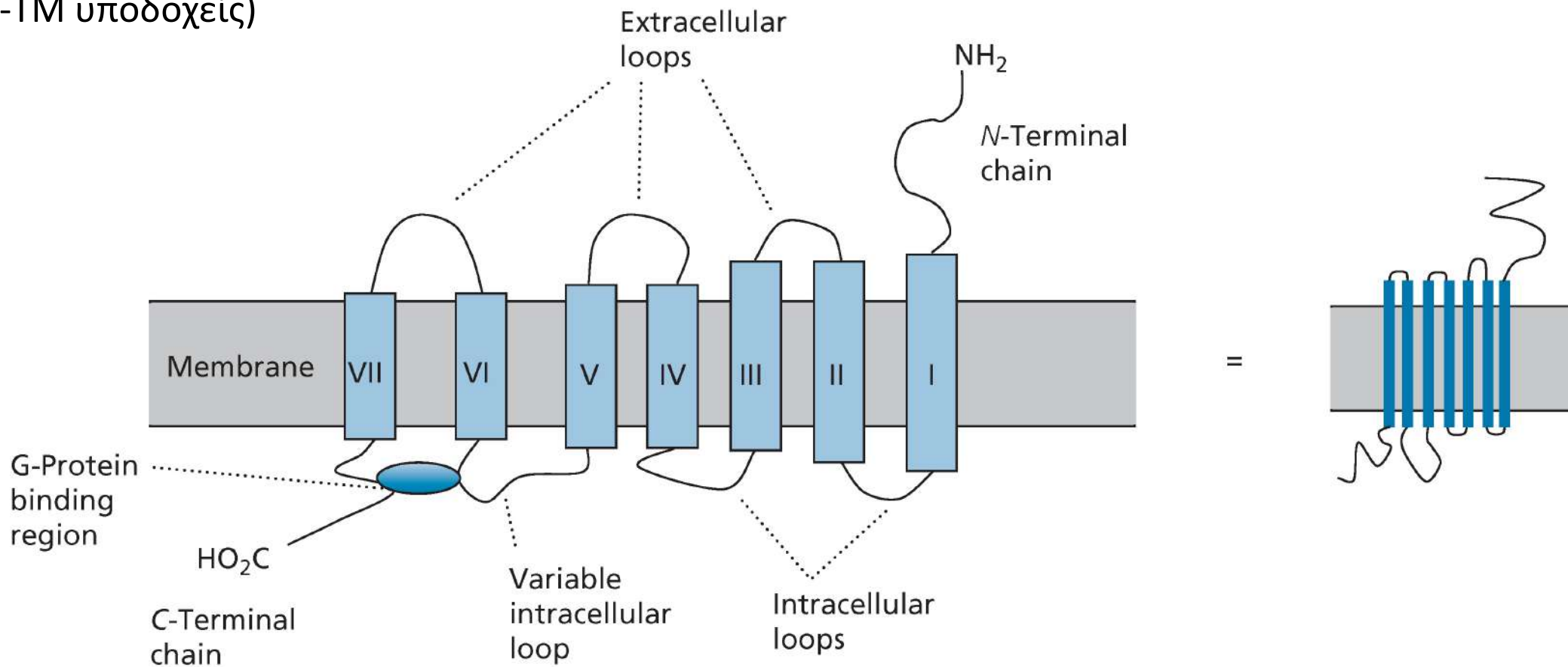


4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)



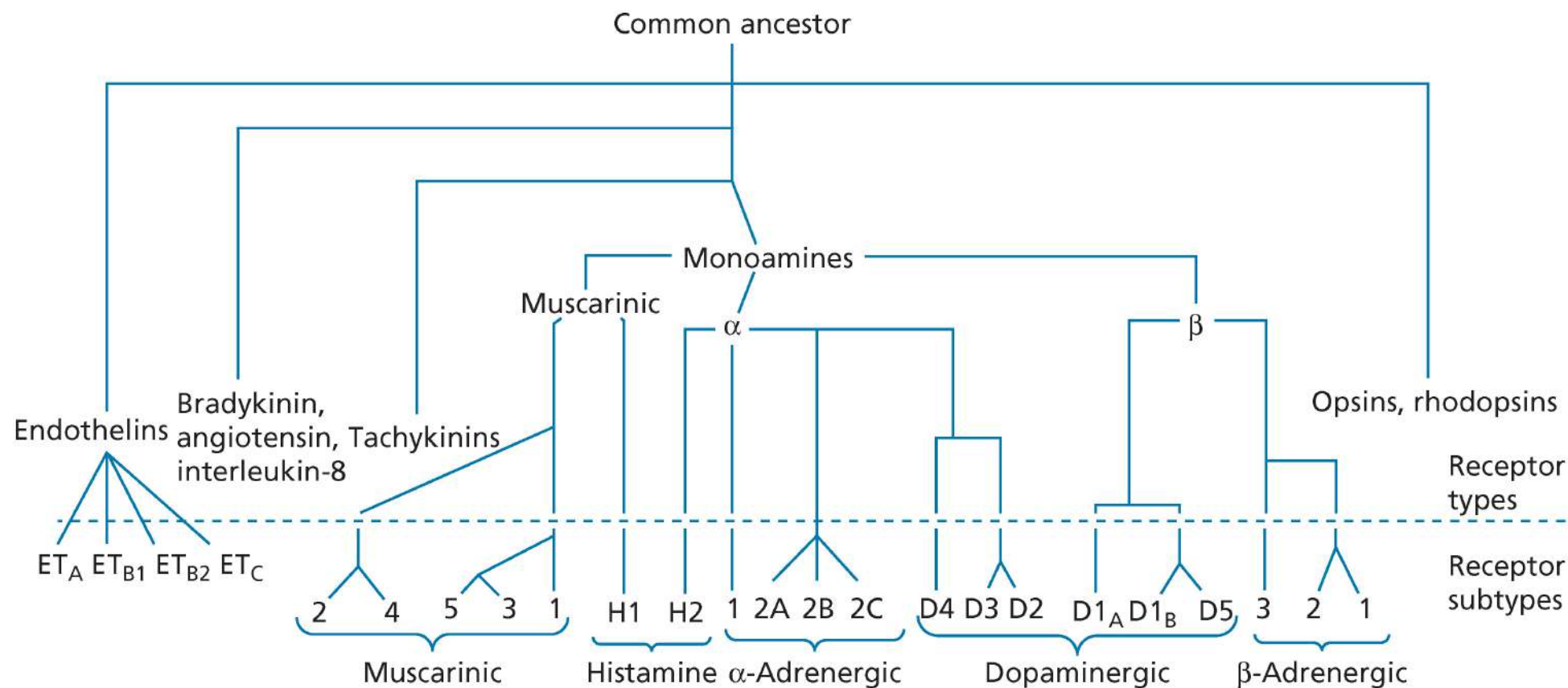
4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

Δομή (7-TM υποδοχείς)



4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

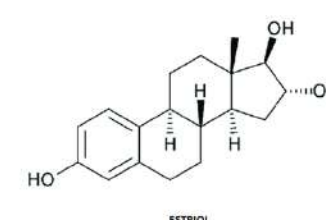
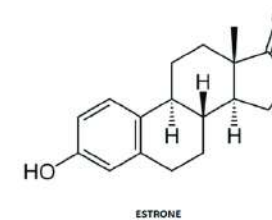
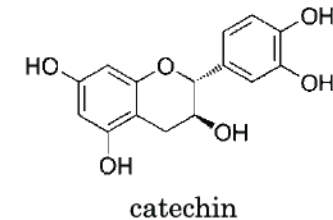
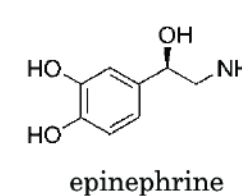
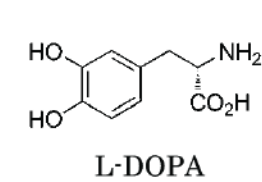
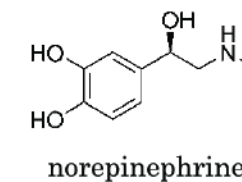
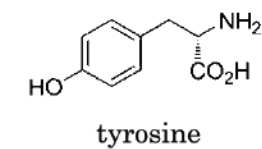
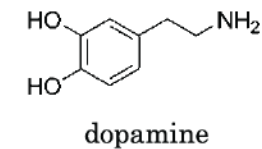
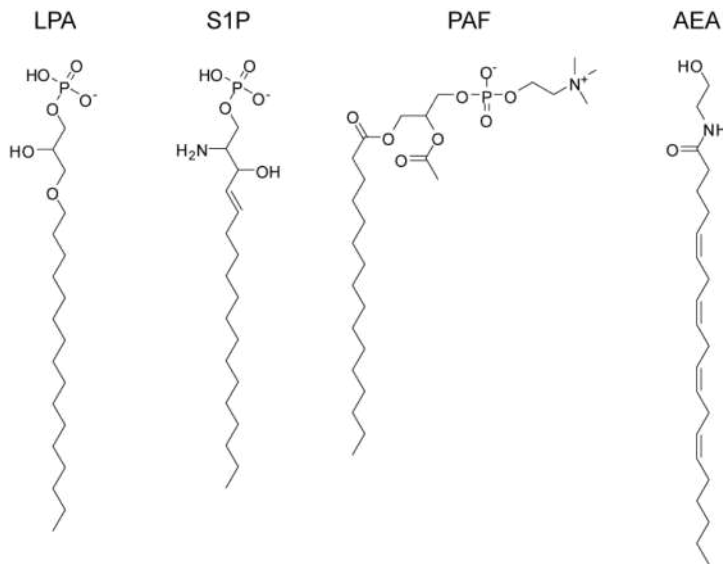
Εξελικτικό δέντρο των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G



4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

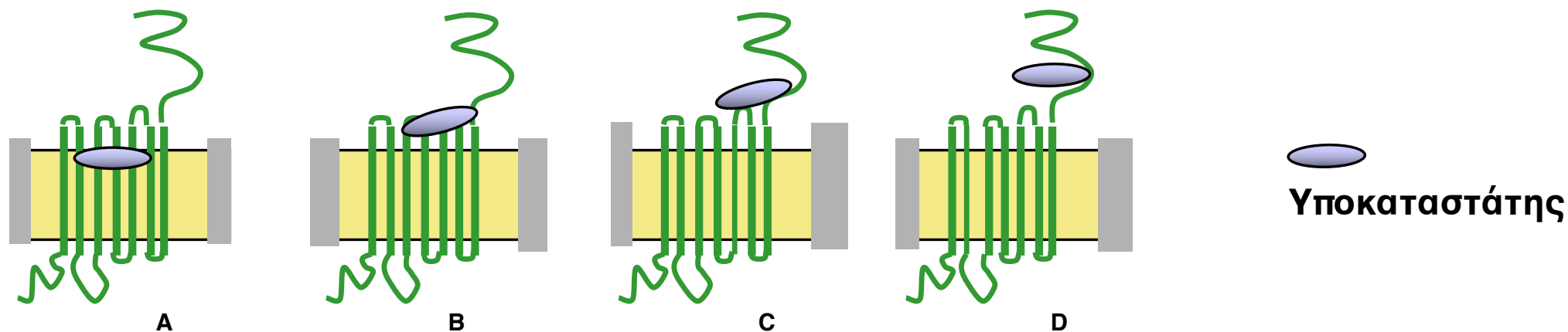
Χημικοί αγγελιοφόροι (Υποκαταστάτες ή Προσδέτες)

- Μονοαμίνες (π.χ. ντοπαμίνη, ισταμίνη, νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη)
- Νουκλεοτίδια
- Λιπίδια
- Ορμόνες
- Γλουταμινικό οξύ
- Ιόντα ασβεστίου Ca^{2+}



4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (GPCRs)

Θέση πρόσδεσης του υποκαταστάτη - διαφέρει ανάλογα τον τύπο του υποδοχέα



A) Μονοαμίνες: κοιλότητα στις διαμεμβρανικές (TM) έλικες

B) Πεπτιδικές ορμόνες: κορυφή των διαμεμβρανικών (TM) ελίκων + εξωκυττάριου βρόχου + Αμινοτελική αλυσίδα

C) Ορμόνες: εξωκυττάριου βρόχου + Αμινοτελική αλυσίδα

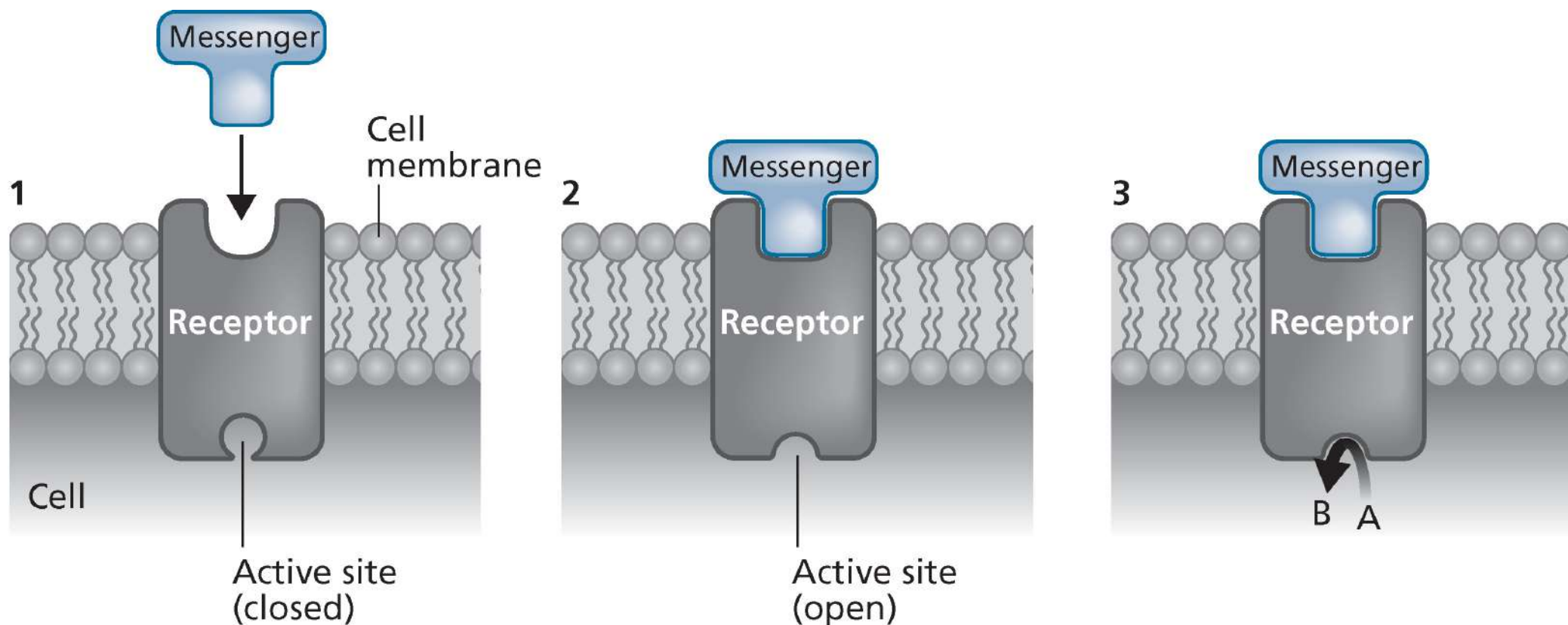
D) Γλουταμινικό οξύ: Αμινοτελική αλυσίδα

4.8 Υποδοχείς κινασών

- Η πρωτεΐνη εξυπηρετεί διπλό ρόλο – υποδοχέας και ένζυμο
- Ο υποδοχέας προσδένει τον αγγελιαφόρο και προκαλεί επαγόμενη προσαρμογή
- Αλλάζει το σχήμα της πρωτεΐνης και ανοίγει ενδοκυττάριο ενεργό κέντρο
- Καταλυόμενη αντίδραση μέσα στο κύτταρο
- Η υπερέκφραση σχετίζεται με αρκετούς καρκίνους
- **Υποδοχείς κινασών τυροσίνης** αποτελούν ενδεικτικά παραδείγματα – σημαντικοί στόχοι αντικαρκινικών φαρμάκων

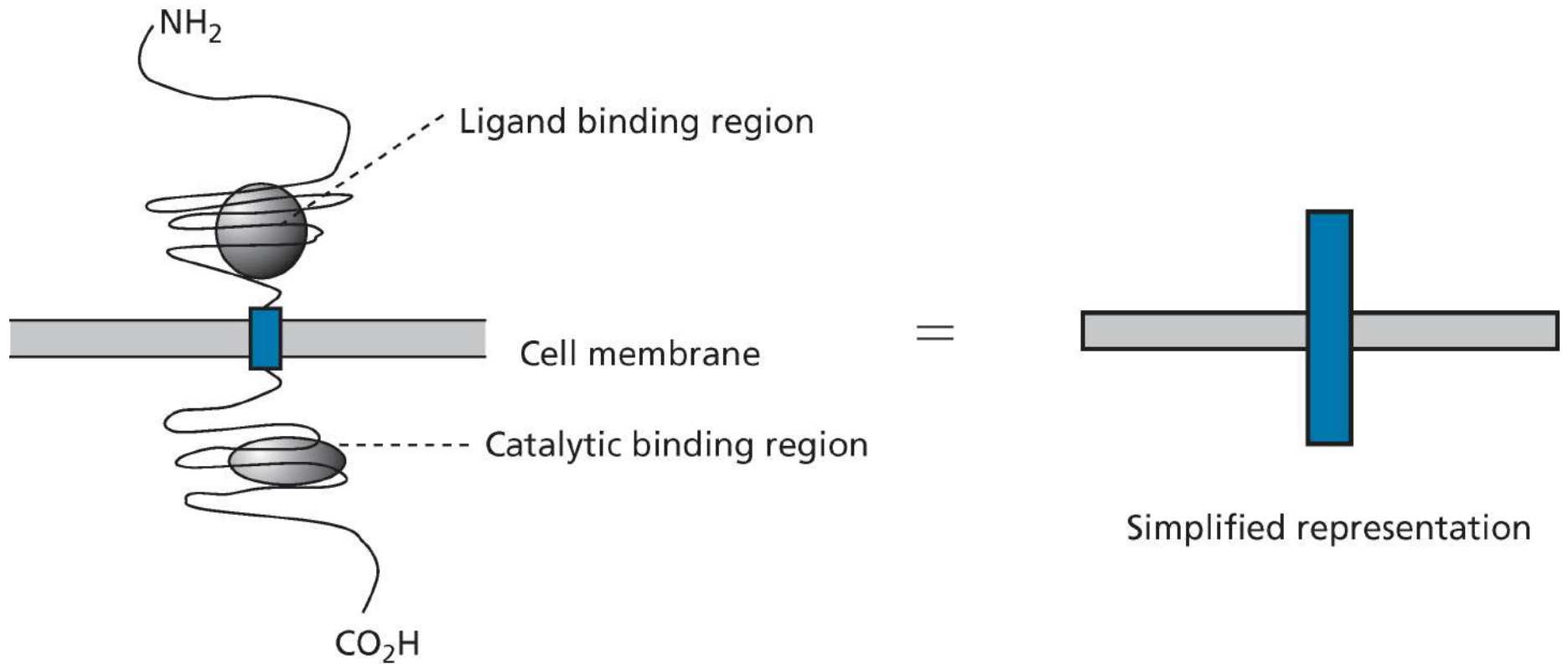
4.8 Υποδοχείς κινασών

Ενζυμική ενεργοποίηση



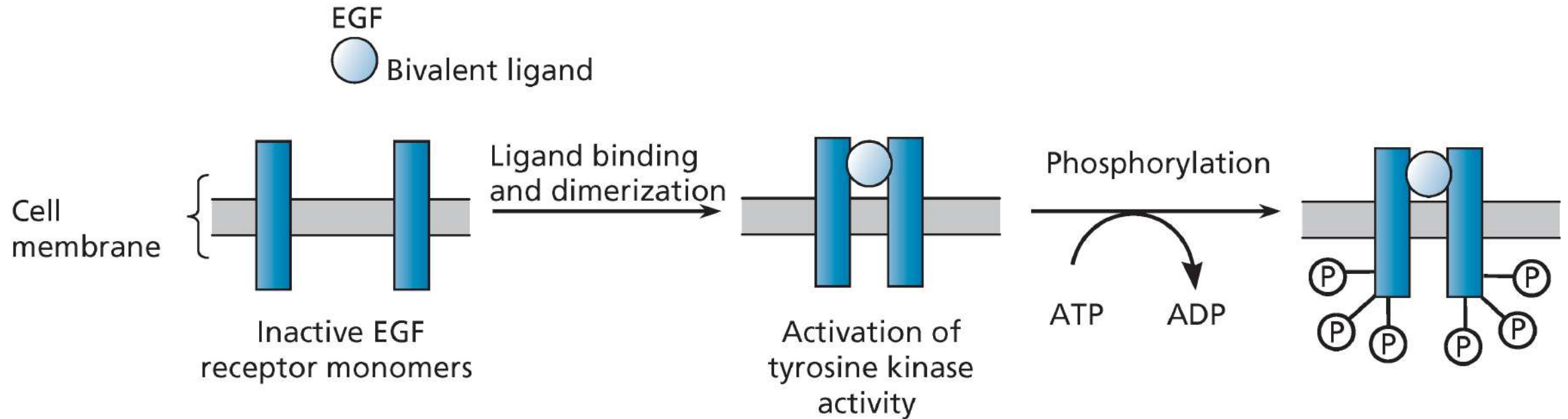
4.8 Υποδοχείς κινασών

Δομή των υποδοχών κινασών τυροσίνης

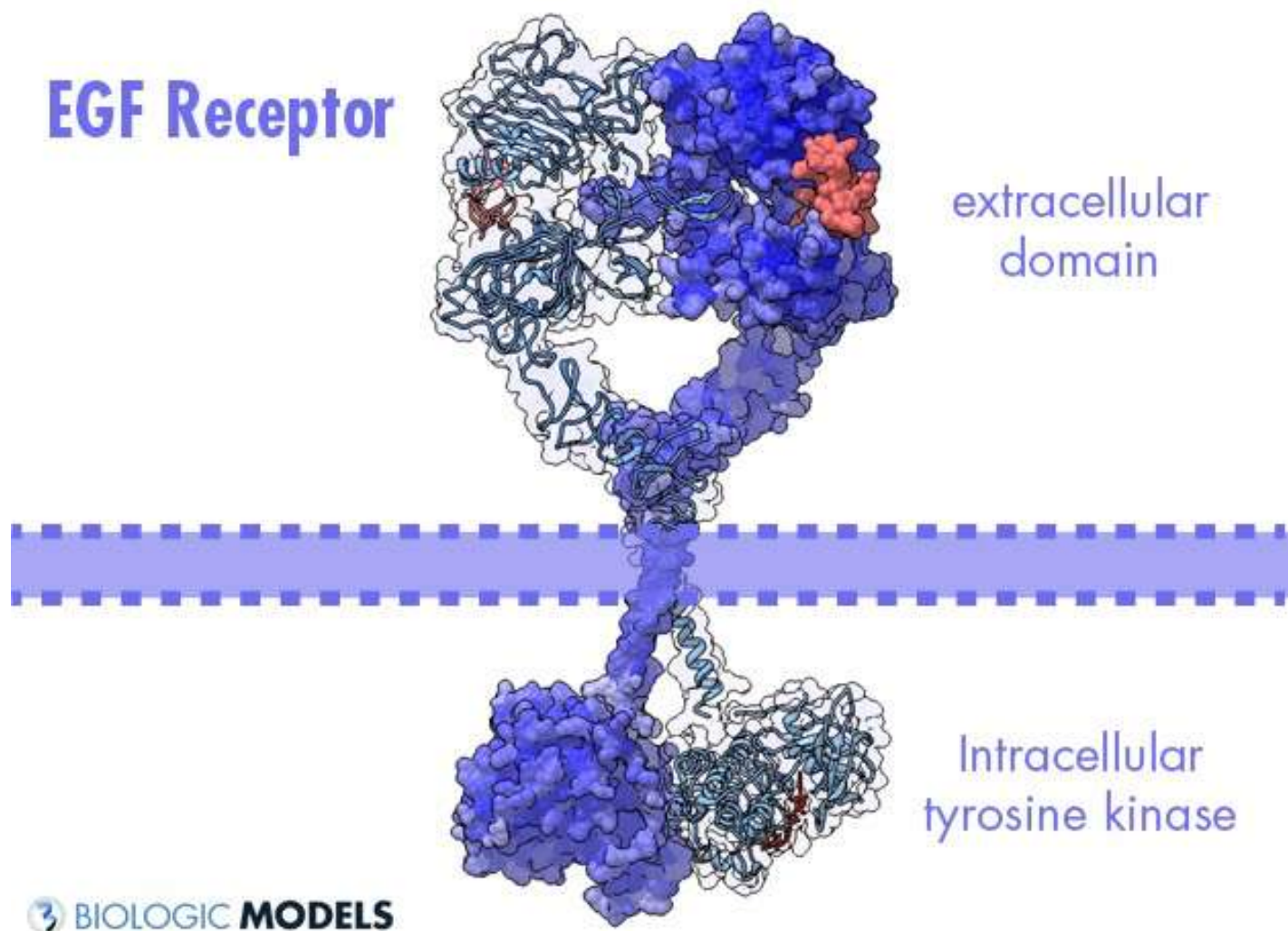


4.8 Υποδοχείς κινασών

Μηχανισμός ενεργοποίησης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)



4.8 Υποδοχείς κινασών



4.8 Υποδοχείς κινασών

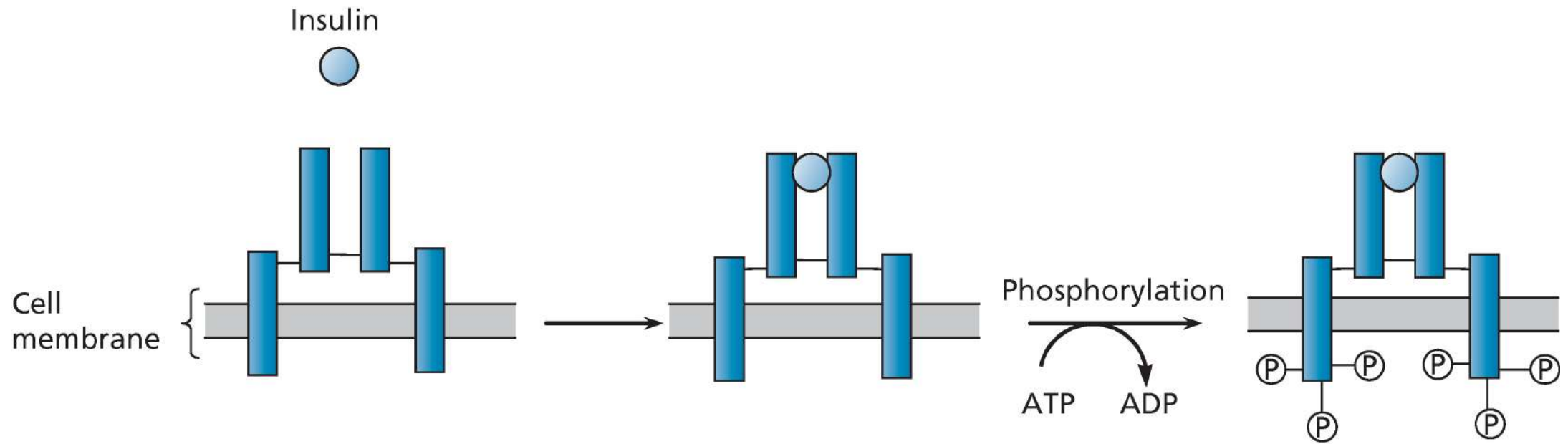
Μηχανισμός ενεργοποίησης του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)

- Το ενεργό κέντρο στο κάθε ήμισυ του υποδοχέα καταλύει τη φωσφορυλίωση των κατάλοιπων τυροσίνης στο άλλο ήμισυ
- Ο διμερισμός του υποδοχέα είναι κρίσιμος
- Οι φωσφορυλιωμένες περιοχές δρουν ως θέσεις πρόσδεσης για περισσότερες πρωτεΐνες και ένζυμα
- Προκαλεί την ενεργοποίηση των σηματοδοτικών πρωτεϊνών και ενζύμων
- Το μήνυμα μεταφέρεται μέσα στο κύτταρο

4.8 Υποδοχείς κινασών

Μερικοί υποδοχείς υφίστανται ήδη ως διμερή ή τετραμερή και το μόνο που απαιτούν είναι ο πρόσδεσης

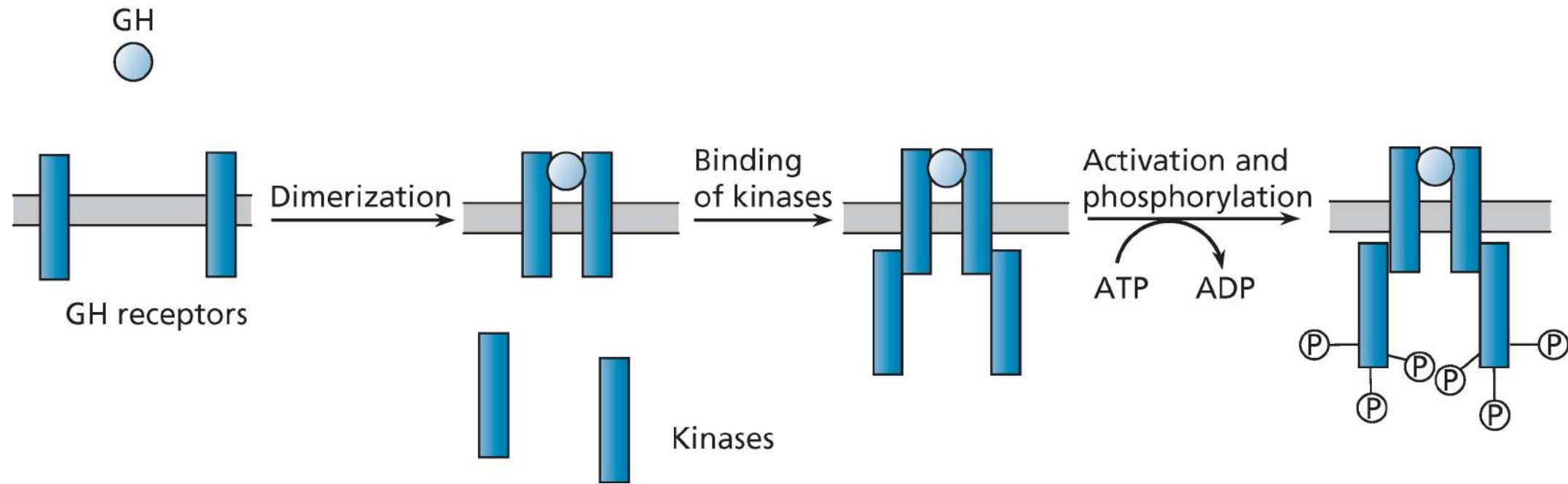
π.χ. υποδοχέας της ινσουλίνης



4.8 Υποδοχείς κινασών

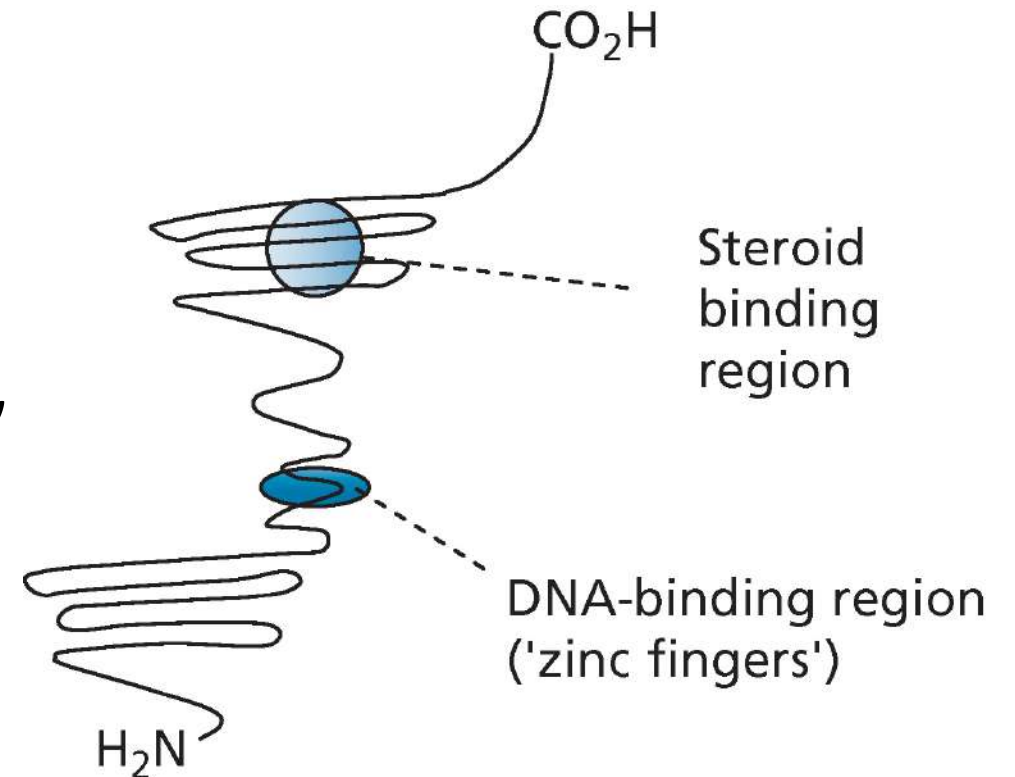
Μερικοί υποδοχείς προσδένουν προσδέτες και διμερίζονται αλλά δεν έχουν καταλυτική δραστηριότητα

π.χ. υποδοχέας των αυξητικών ορμονών



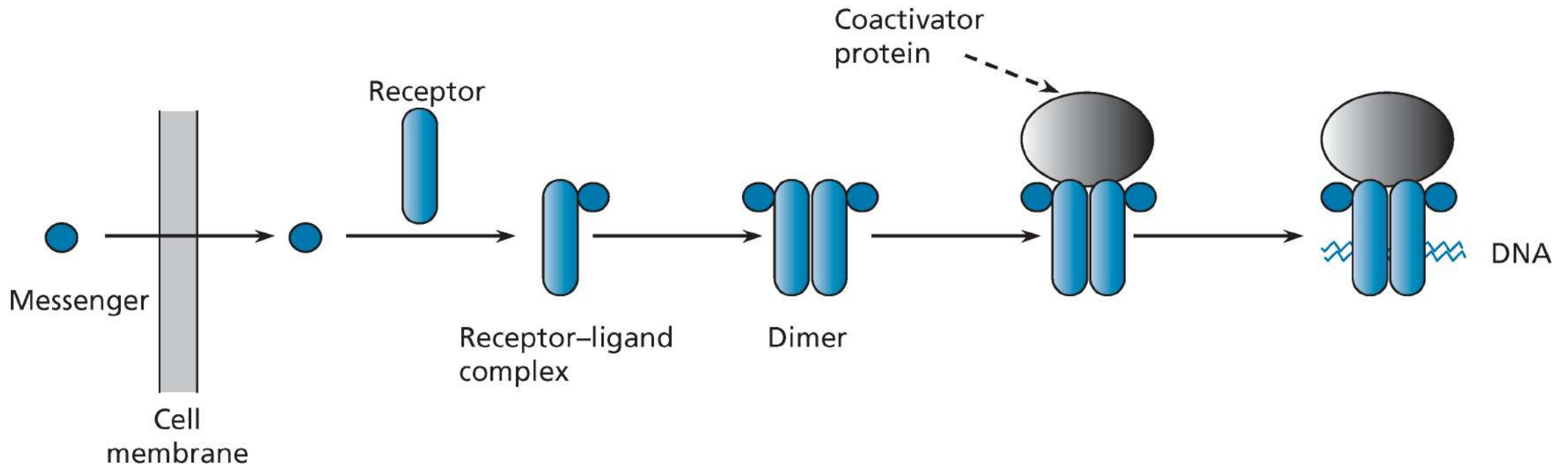
4.9 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

- Χημικοί αγγελιαφόροι για ενδοκυττάριους υποδοχείς πρέπει να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη
- Τέτοιοι χημικοί αγγελιαφόροι πρέπει να είναι υδρόφοβοι π.χ. στεροειδή και υποδοχείς στεροειδών
- Πολύ σημαντική για την ρύθμιση μεταγραφής των γονιδίων
- Χαρακτηριστική δομή



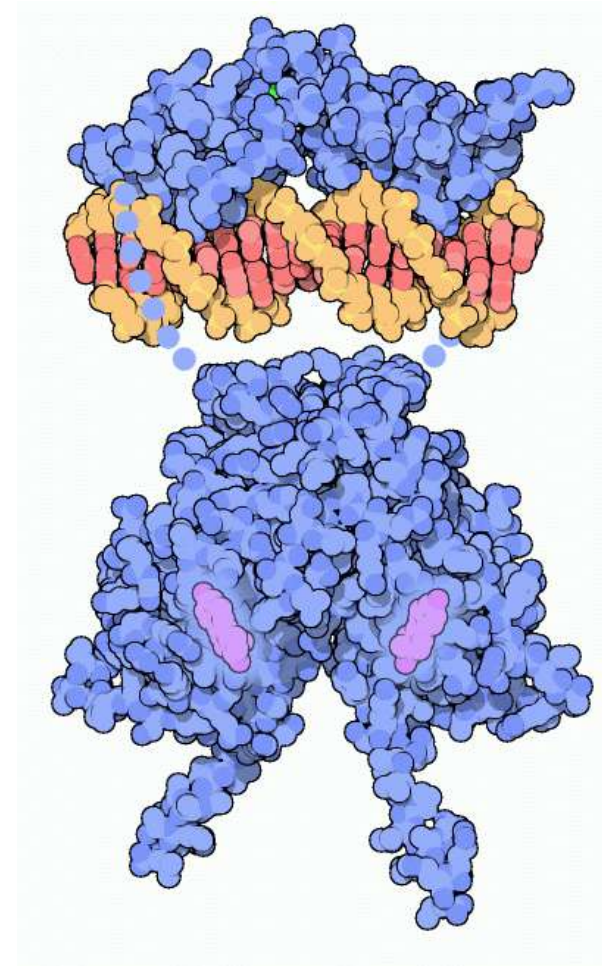
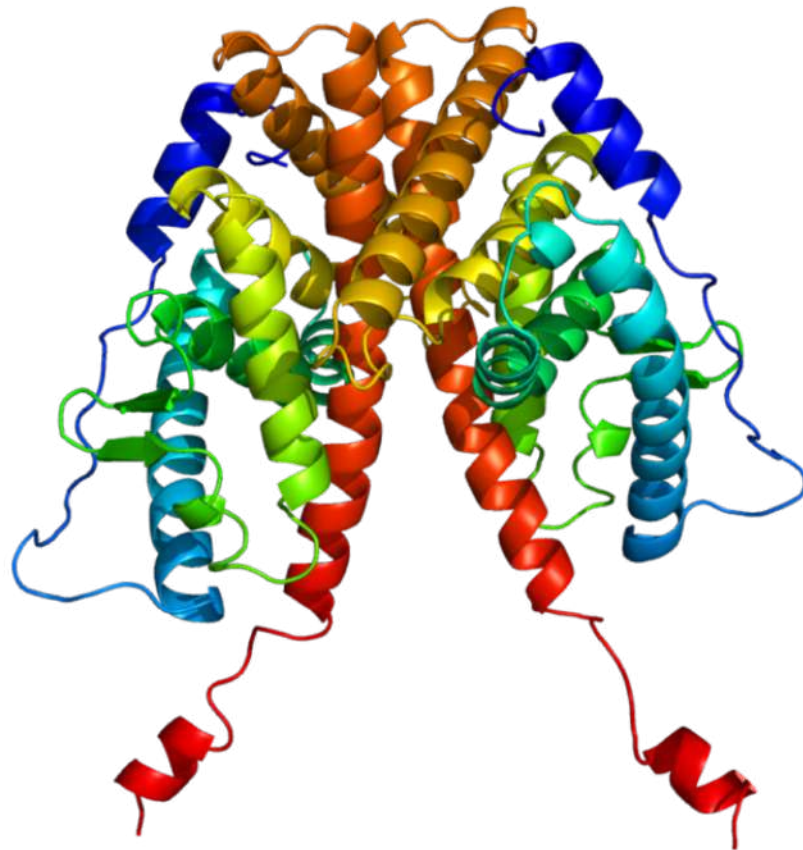
4.9 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

Από τον αγγελιοφόρο έως τον έλεγχο της μεταγραφής



4.9 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

Υποδοχέας των οιστρογόνων



4.9 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

