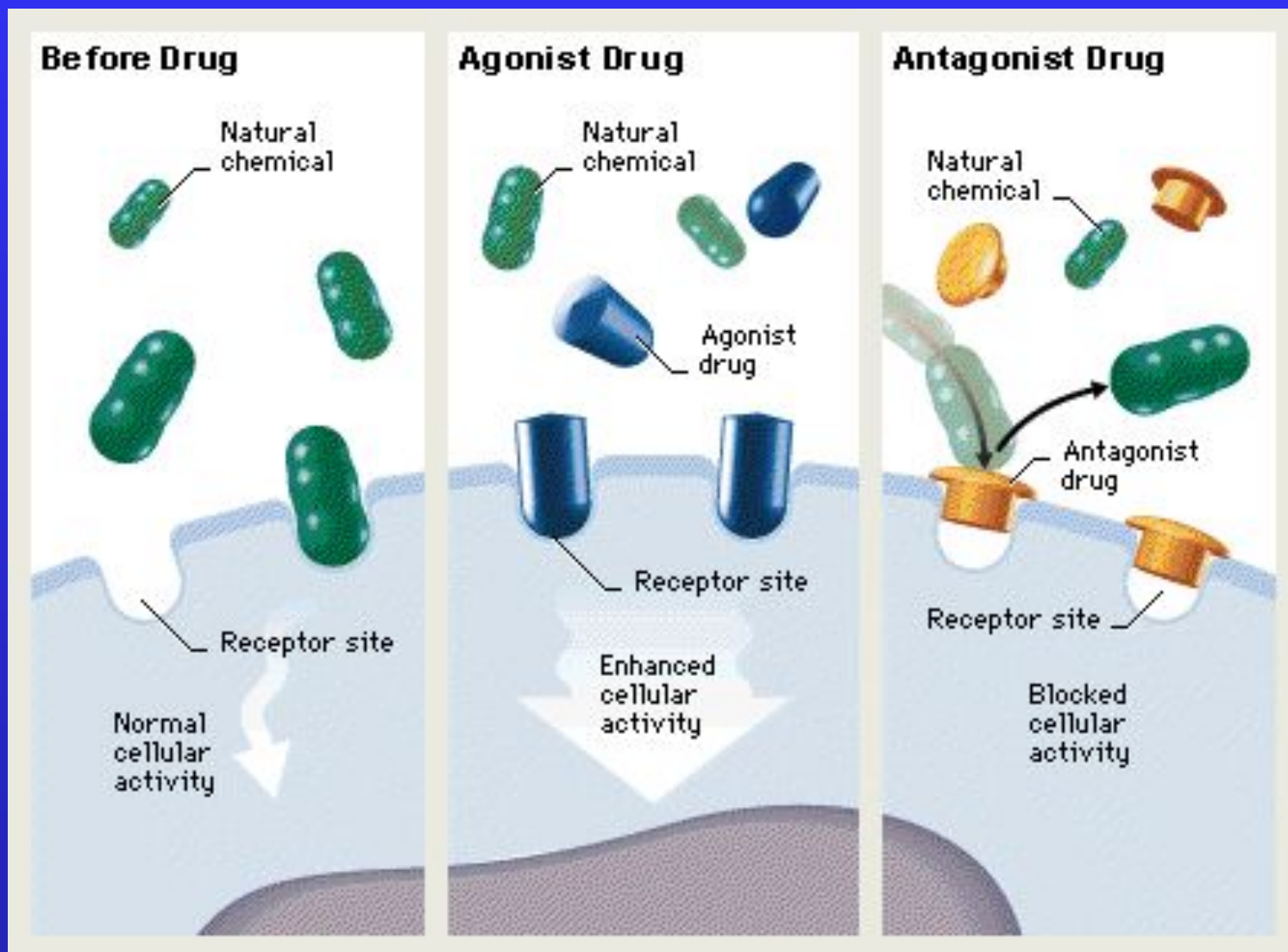


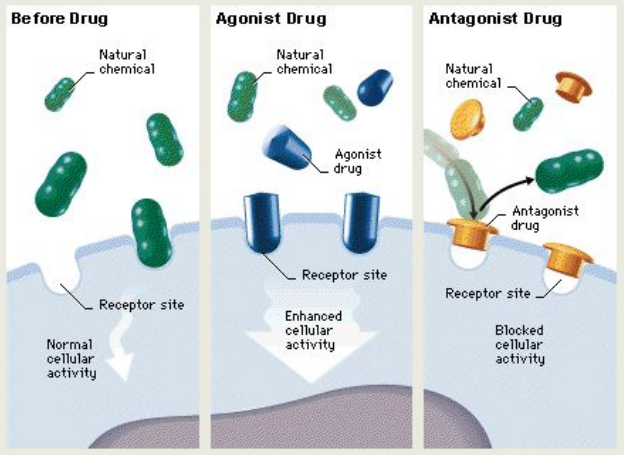
Физиология и фармакология рецепторов

Препараты *регуляторного* действия:

- Ингибирование/индукция ферментов
- Воздействие на ионные потоки
- Воздействие на рецепторы

Взаимодействие лиганда с рецептором





Взаимодействие лиганда с рецептором

Модель кинетики взаимодействия по E.J. Ariens, A.J. Beld (1977)

Обозначим:

L – лиганд (любое вещ-во, способное связаться с рецептором);

R – рецептор в исходном состоянии;

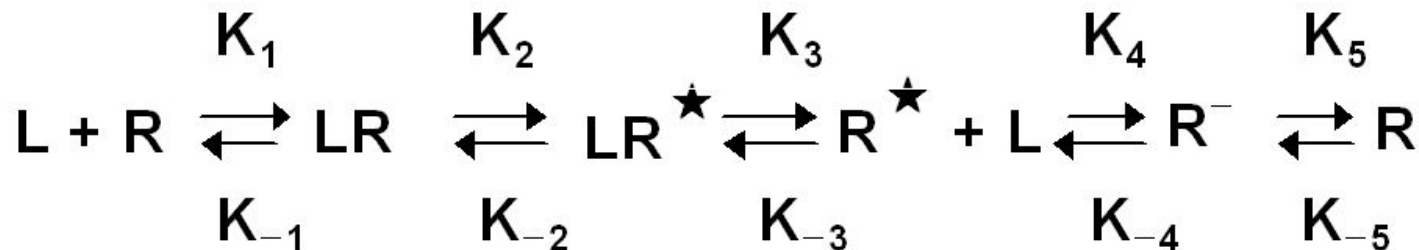
$R^{\star}$ – рецептор в возбужденном состоянии;

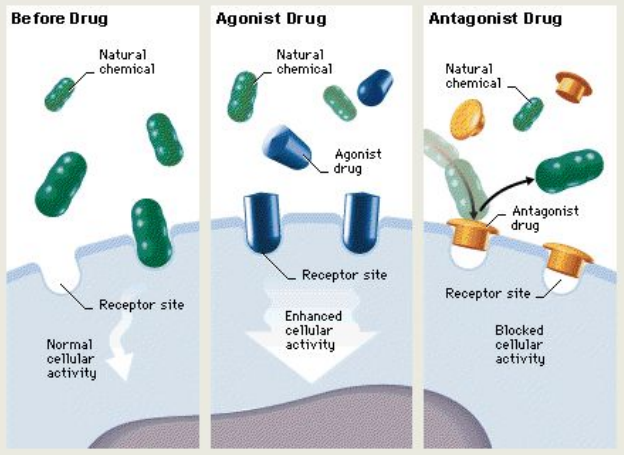
R^{-} – рец-р в рефрактерном состоянии (десенситизация);

K_x – константа скорости прямой реакции;

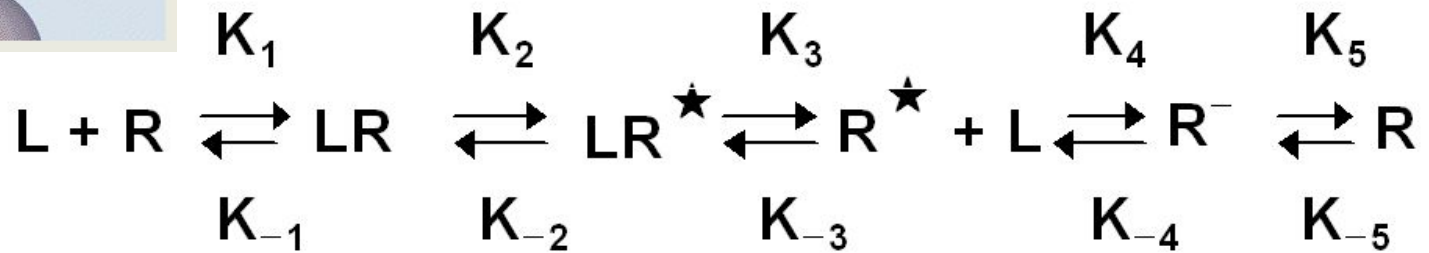
K_{-x} – константа скорости обратной реакции

Тогда:





Взаимодействие лиганда с рецептором



Свойства лиганда определяет только судьба лиганд-рецепторного комплекса LR:

$$K_2 \gg K_{-1}$$

$$K_2 \approx K_{-1}$$

$$K_2 \ll K_{-1}$$

$$K_2 = K_{-1} = 0$$

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ

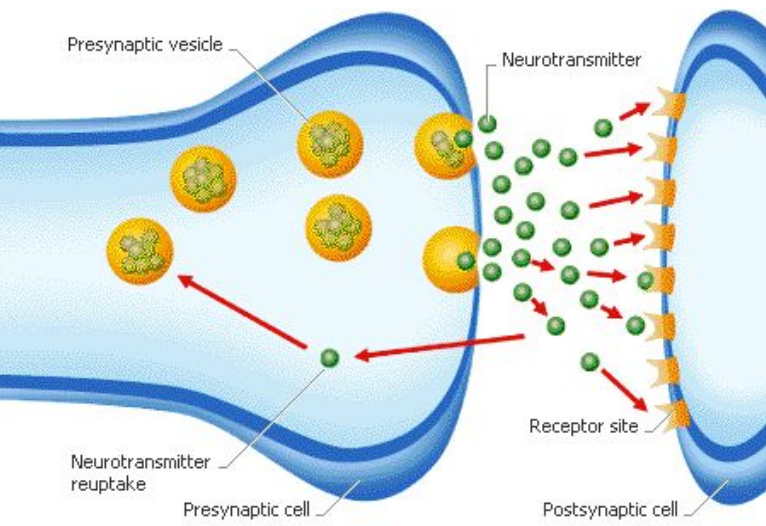
По локализации:

- Иннервированные (*постсинаптические*)
- Неиннервированные (свободные), в т. ч. *пресинаптические*, которые, в свою очередь, делят на:
 - стимулирующие ($\uparrow$ освобождение медиатора) – α_1 , β , H
 - ингибирующие ($\downarrow$ освобождение медиатора) – α_2 , DA₂, M, опиатные.

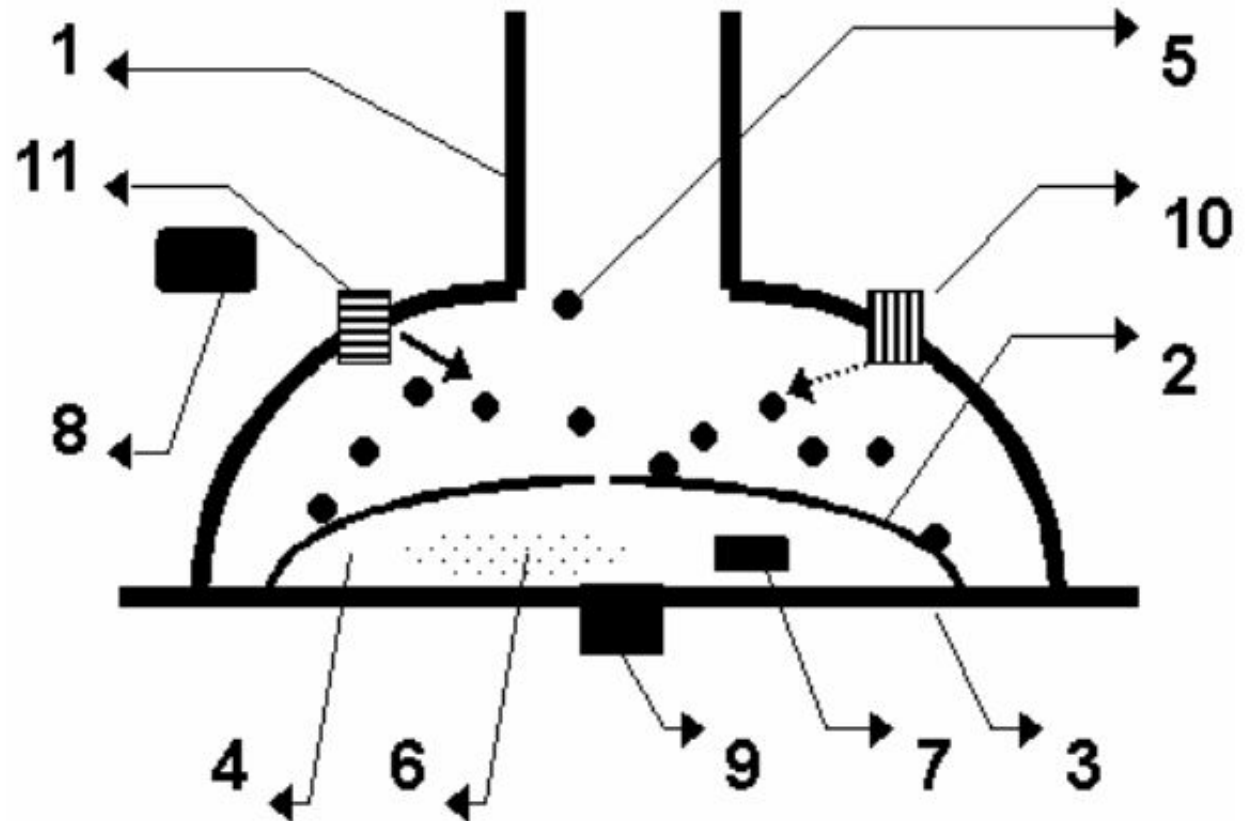
По медиаторам:

- адренергические: типы α (подтипы α_1 и α_2) и β (β_1 , β_2 и β_3);
- холинергические: типы M (подтипы M₁₋₅) и H (H_M и H_N);
- дофаминергические: типы D₁₋₅;
- серотонинергические: типы 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₃;
- гистаминергические: типы H₁, H₂ и H₃;
- пуринергические: типы P₁ (A₁, 2a, 2b, 3) и P₂ (P₂X₁₋₇, P₂Y₁₋₁₁);
- опиоидные: типы Δ , ϵ , κ , μ (подтипы μ_1 и μ_2), σ и χ ;
- брадикининовые: типы B₁ и B₂;
- глюкагоновые (X-рецепторы);
- бензодиазепиновые;
- ГАМК-ергические;
- рецепторы ВАК (возбуждающих аминокислот, в т. ч. NMDA, AMPA, QA);
- рецепторы ВАПП (вазоактивных полипептидов, в т.ч.
- ангиотензина-II AT₁ и AT₂,
- вазопрессина V₁ и V₂,
- эндотелина ET_A и ET_B и др.)

и многие пока неоткрытые...



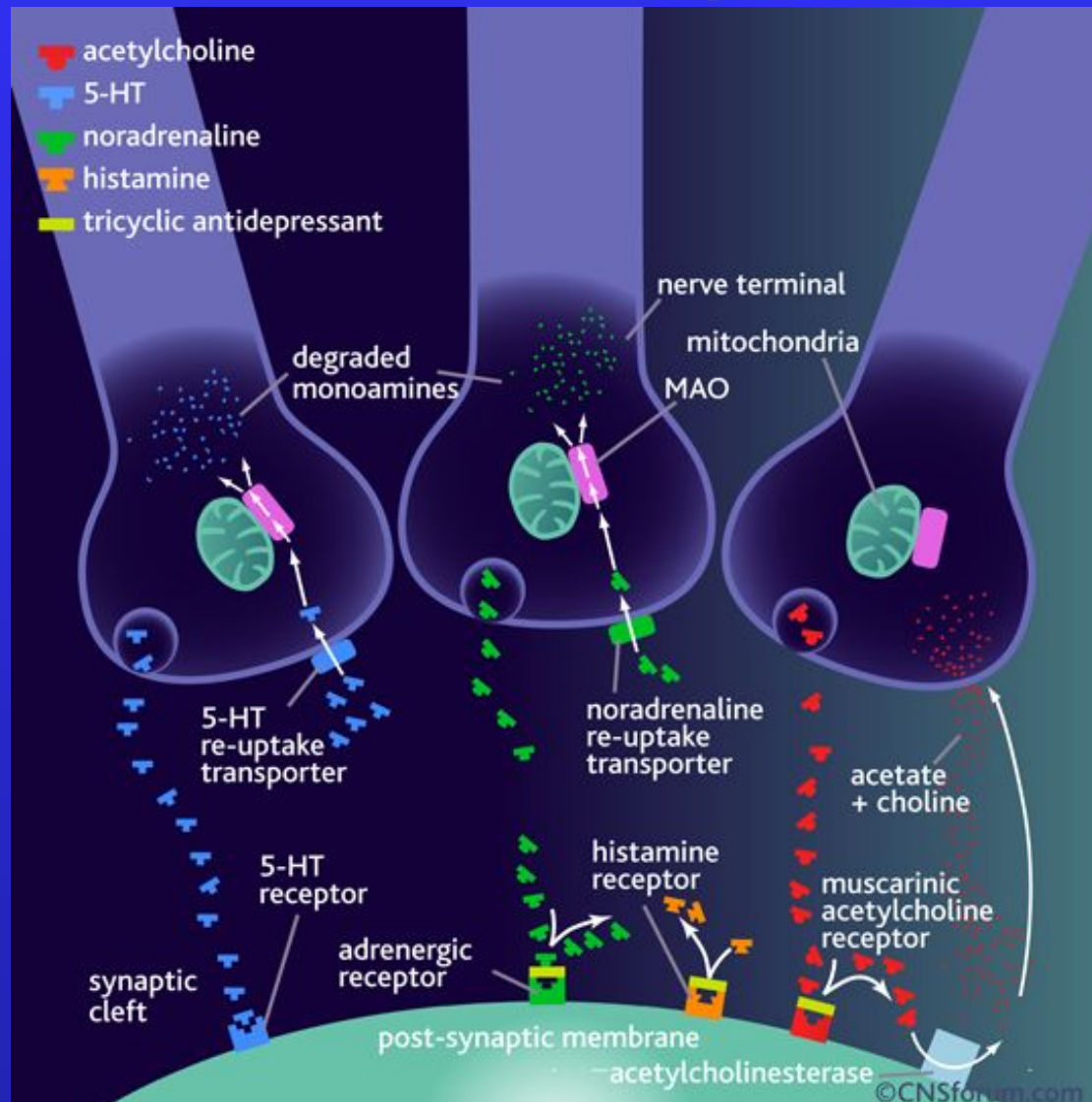
Строение «типового» химического синапса



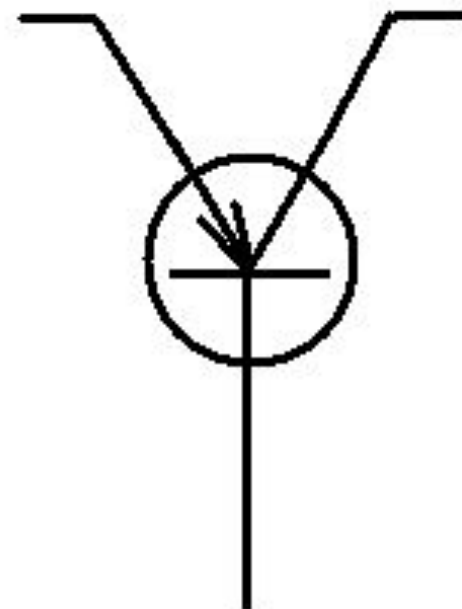
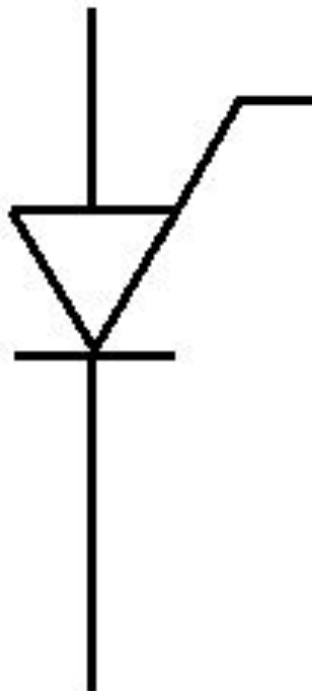
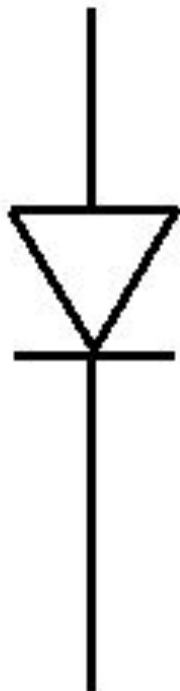
Пресинаптические рецепторы: действие на освобождение медиатора

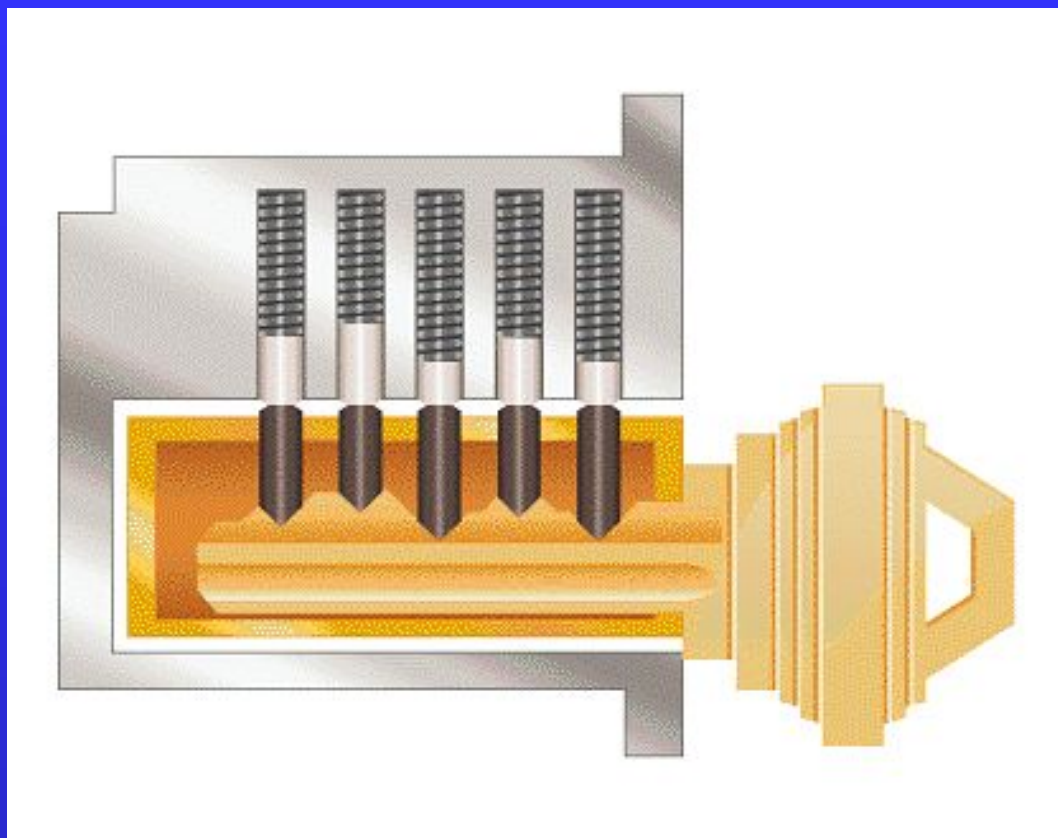
- Стимуляция: α_1 (в НМС), β_2 , Н
- Угнетение: α_1 (в ВГ), α_2 , D_2 , М, опиатные

Пресинаптические рецепторы: действие на обратный захват медиатора



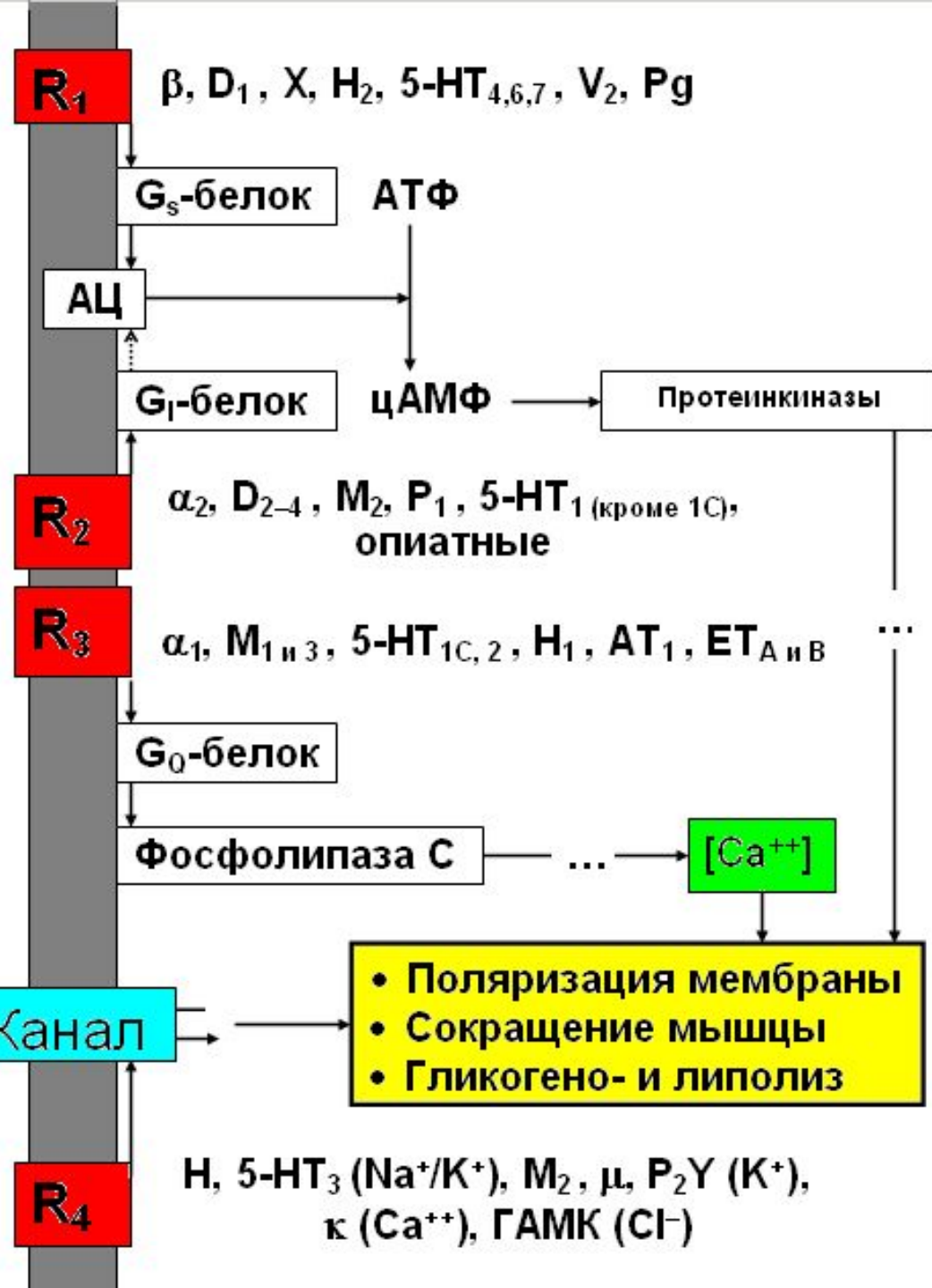
Синапсы и их аналоги:



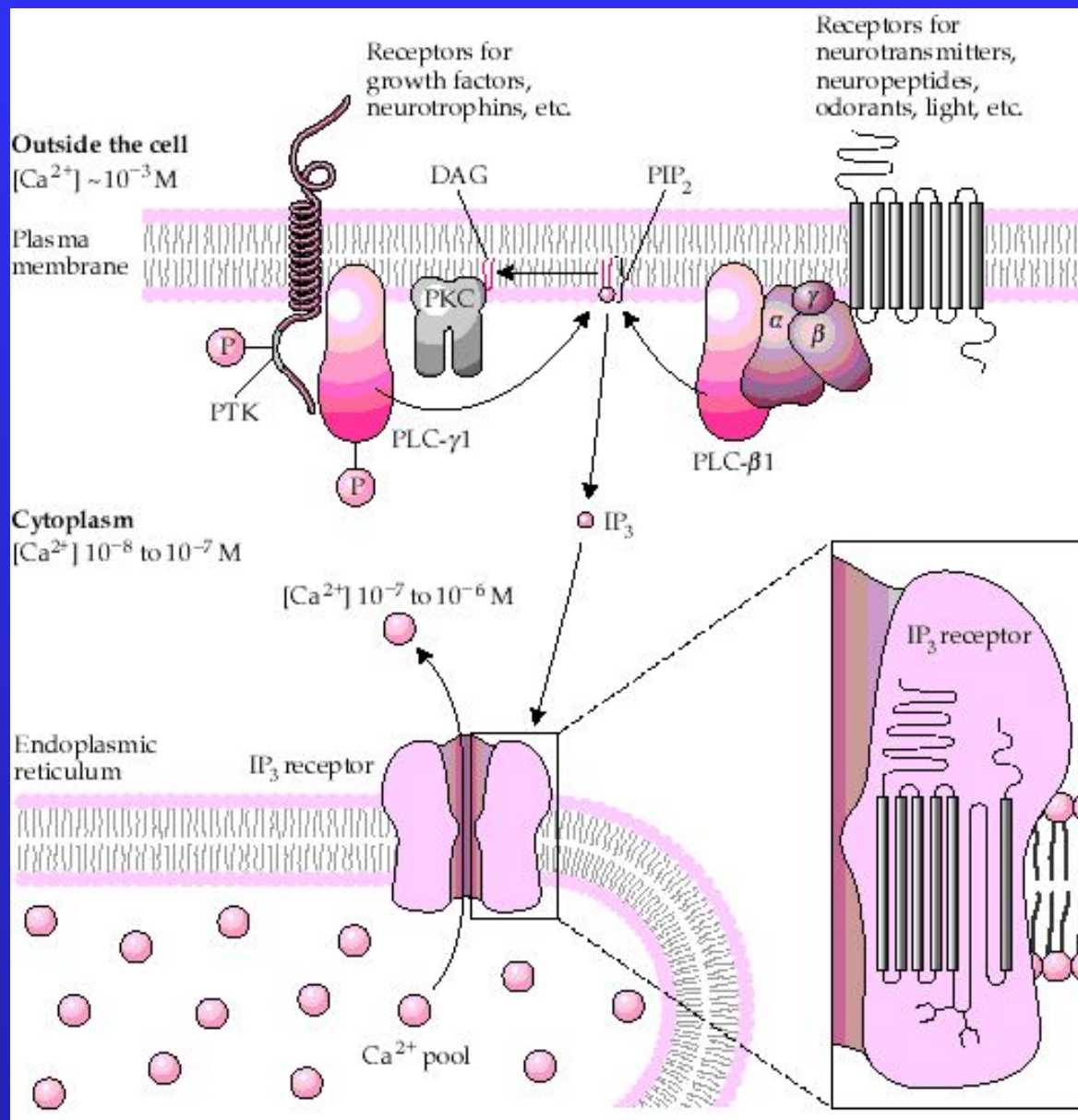


Насколько «замки и ключи»
взаимно специфичны?...

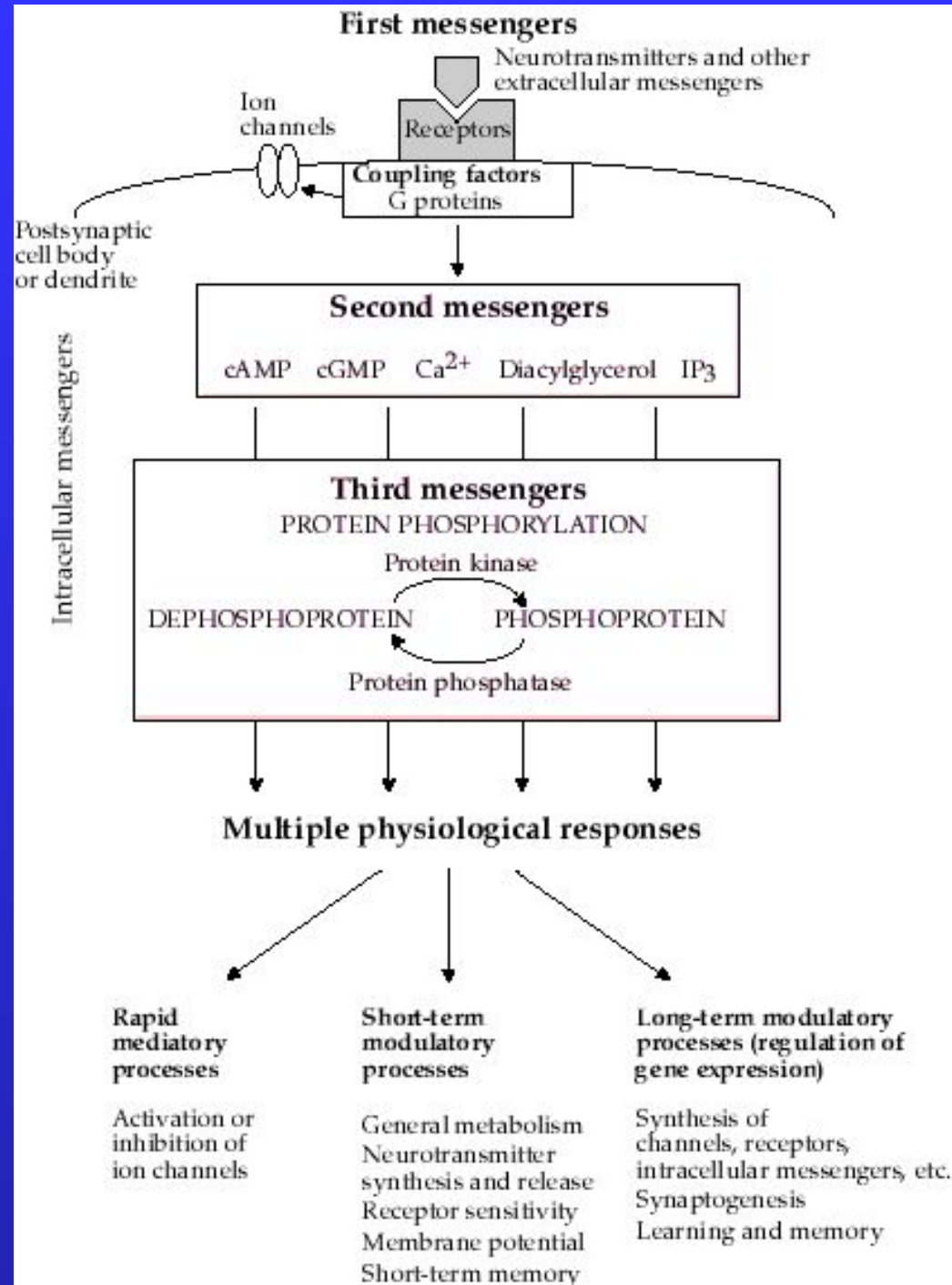
Главные механизмы действия рецепторов



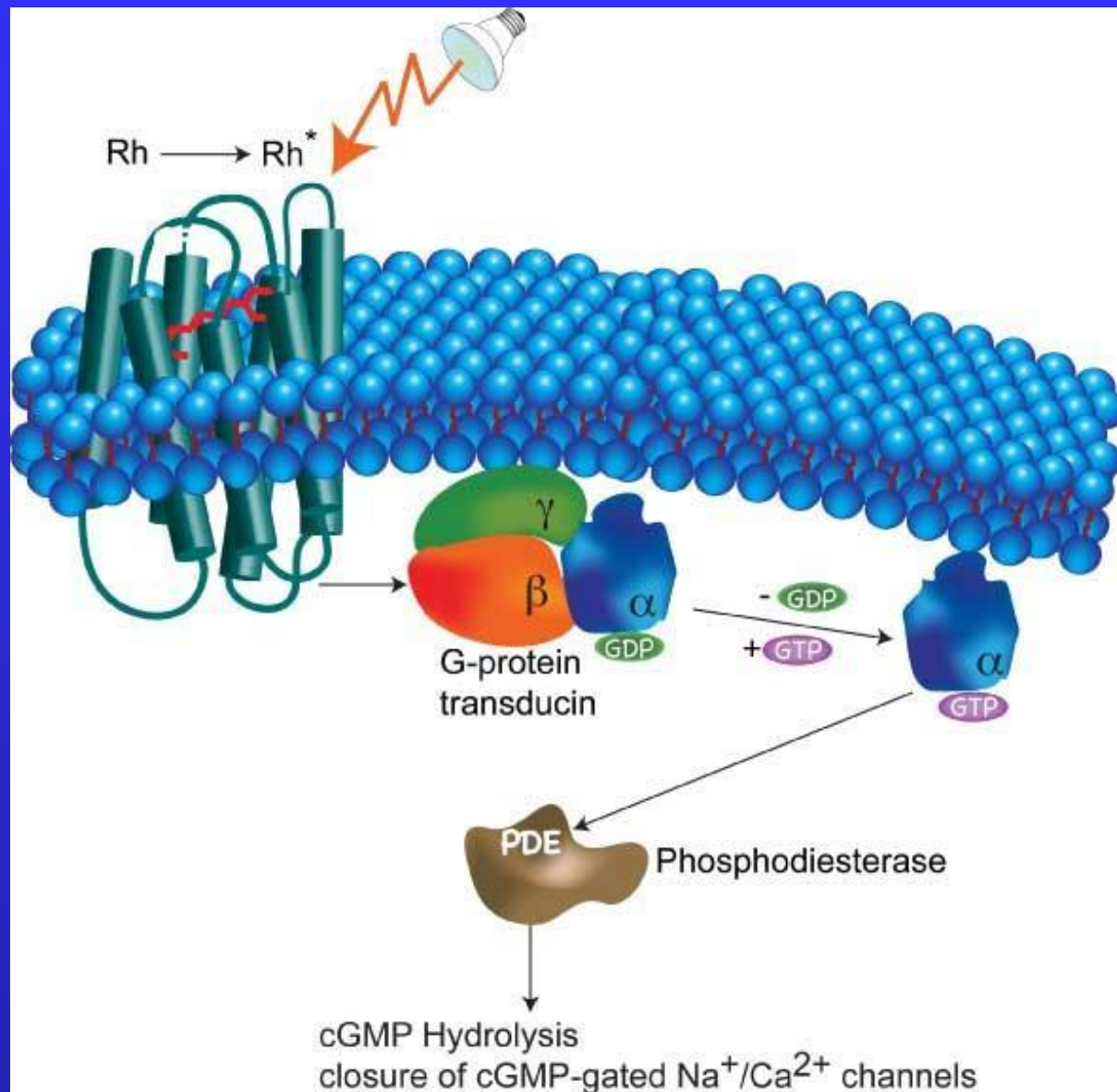
Фосфолипазный механизм



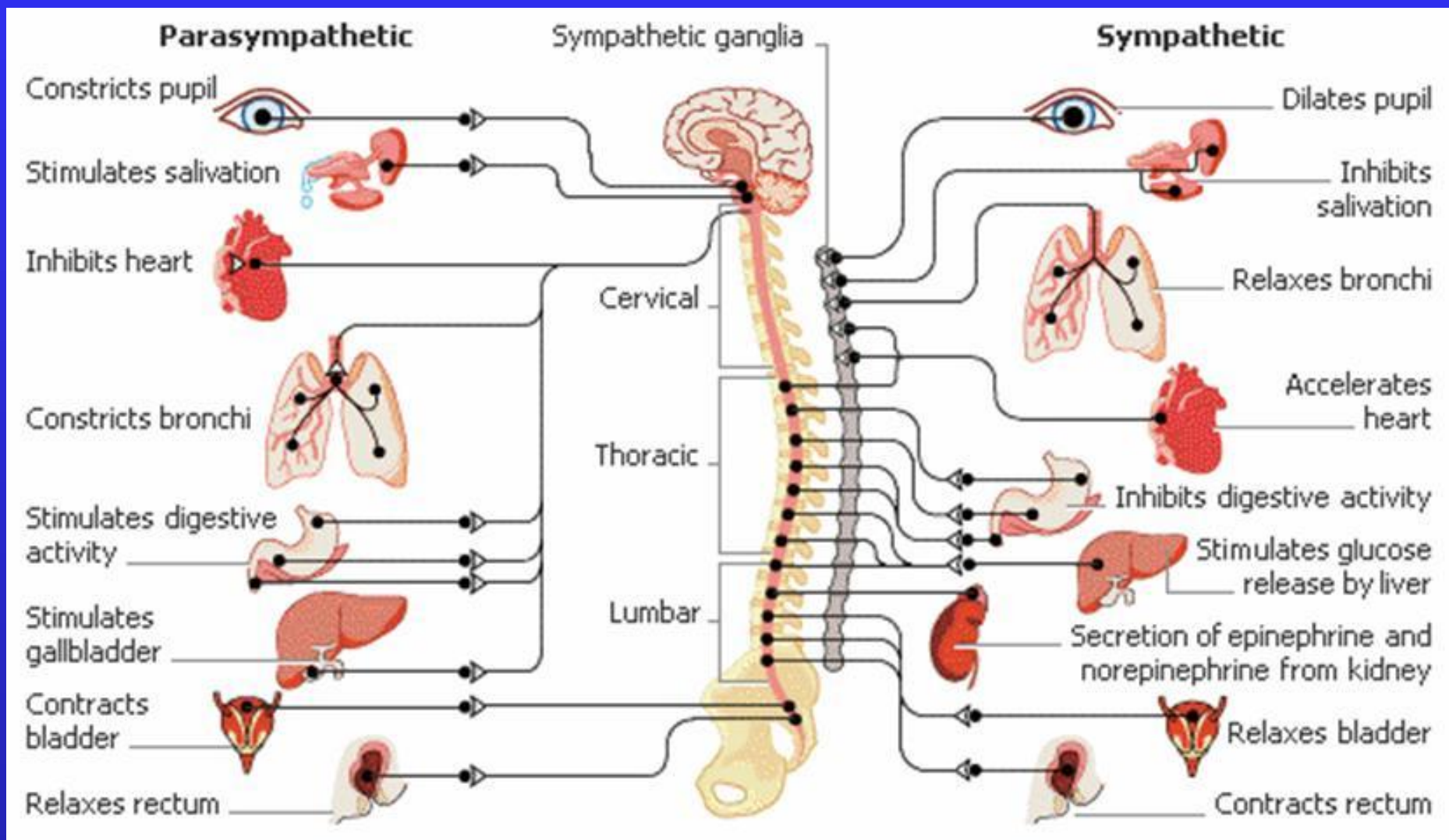
Signal transduction



Signal transduction



Вегетативная нервная система



Вегетативная нервная система

ОТДЕЛ	1-й нейрон → 2-й нейрон	2-й нейрон → эффе́ктор
Симпатический	Вегетативные ганглии: Н	Интрамурально: α_1, β_1
Парасимпатический	Интрамурально: Н	Интрамурально: М
Метасимпатический	Интрамурально: $\alpha, М, Н$	Интрамурально: А, 5-НТ

М-холинорецепторы

Эффекты:

M_1 : ЦНС, усиление моторики ЖКТ

M_2 : (-) хроно- и дромотропный
эффекты

M_3 : миоз, усиление секреции, спазм
гладких мышц, релаксация
сфинктеров

M_4, M_5 : ЦНС

М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Неселективные блокаторы ($M_1 = M_2 = M_3$):

Препарат	Длит. эффекта	Центр. эффект	Дозы (в/в)
Атропин	15-20 мин	Возбужд.	10-20 мкг/кг
Метацин	15-20 мин	Нет	10-20 мкг/кг
Скополамин	20-30 мин	Седация	5-10 мкг/кг
Гликопирролат	До 2 ч	Нет	4 мкг/кг

Пирензепин (гастрозепин): $M_3 > M_2 > M_1$

М-холинолитики: противопоказания

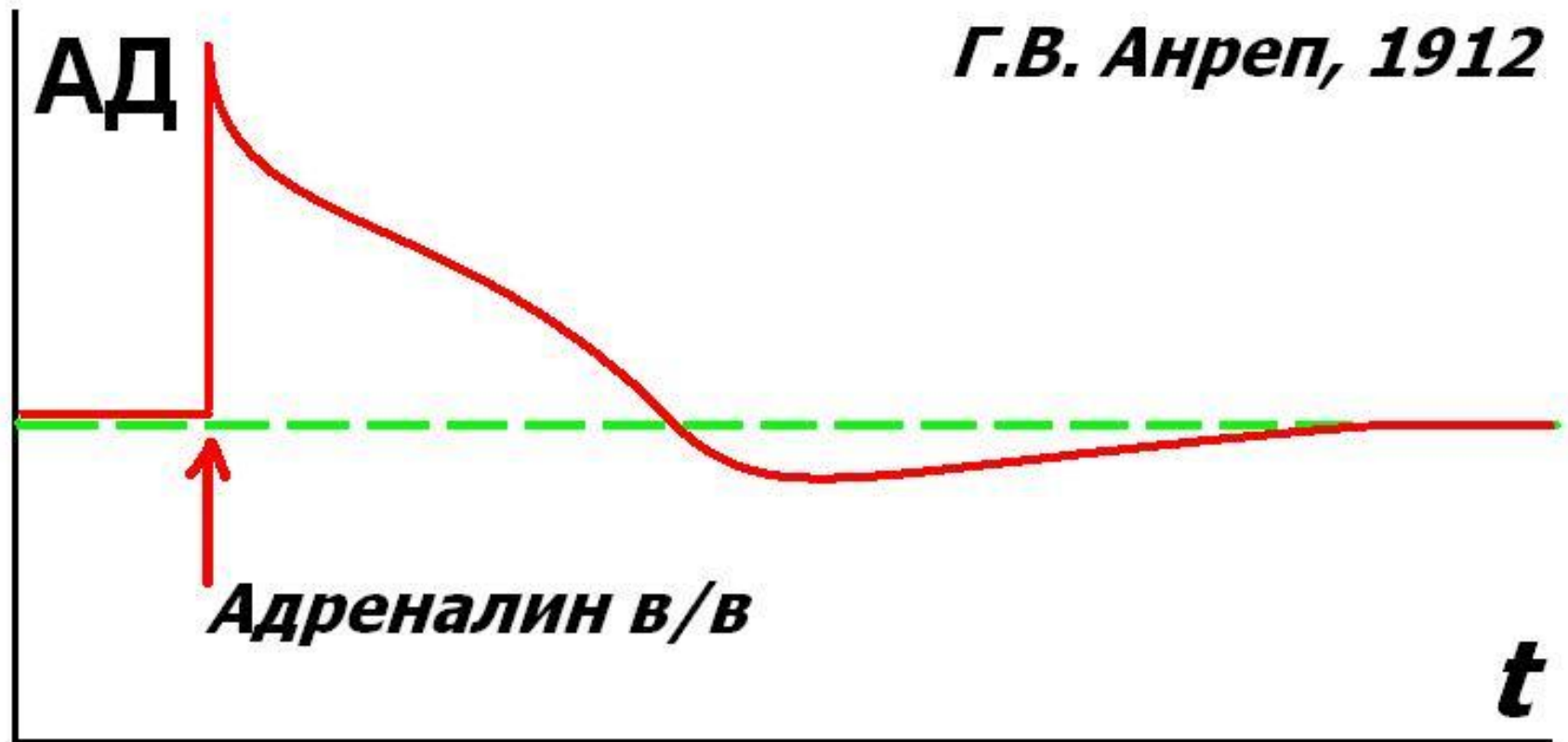
- ИБС
- Тахикардии
- Гиперпирексия
- Глаукома
- Муковисцидоз

Адренорецепторы: эффекты возбуждения



По О.М. Авакяну, 1988

Адренорецепторы: эффекты возбуждения



Адренорецепторы: эффекты возбуждения

ПРЕПАРАТ	ТЕМП ВВЕДЕНИЯ, мкг/кг в мин	
	α-темп	β-темп
Дофамин	10-50	1-8
Адреналин	0,5-40	0,002-0,3
Норадреналин	1-5	0,02-0,15

Универсализм или специализация?...

РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

- D₁ (DA₁, δ_1) – в сосудах:**
- коронарных
 - мозговых
 - брыжеечных
 - почечных

Расширяют эти сосуды

D₂ (DA₂, δ_2) – угнетающие пресинаптические в адоэнергических нейронах:

- коры головного мозга
- полосатого тела
- вегетативных ганглиев
- рвотной триггерной зоны
- передней доли гипофиза (↓)

ШИЗОФРЕНИЯ

ПАРКИНСОНИЗМ

РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

ДА- агонисты:

- Циклодол
- Бипериден (акинетон) (40 мг/кг)
- Амантадин (РК-Merz)
- Апоморфин
- Бромокриптин (парлодел)
- Фенфлурамин (минифаж)

РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

ДА- антагонисты:

- Самые универсальные - нейролептики
- Фенотиазины и бутирофеноны
- ДА₂-антагонисты:
 - Метоклопрамид (церукал)
 - Сульпирид (эглонил)

РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

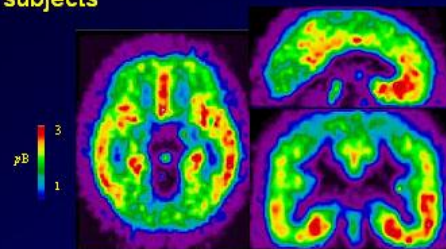
(S, ST, 5-OT, 5-HT)

**Старая классификация по блокаторам: типы D-, M- и T-.
Сегодня: 7 типов (5-HT₁₋₇) и 12 подтипов.**

- Ноцицепция
- Тонус сосудов
- Настроение
- Рвота (5-HT₃)

РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

PET-Image with 5HT_{1A} receptor ligand [¹¹C]WAY-100635 in 12 healthy elderly subjects



СИОЗС - антидепрессанты

Антагонисты 5-HT в ЦНС – нейролептики и бензодиазепины

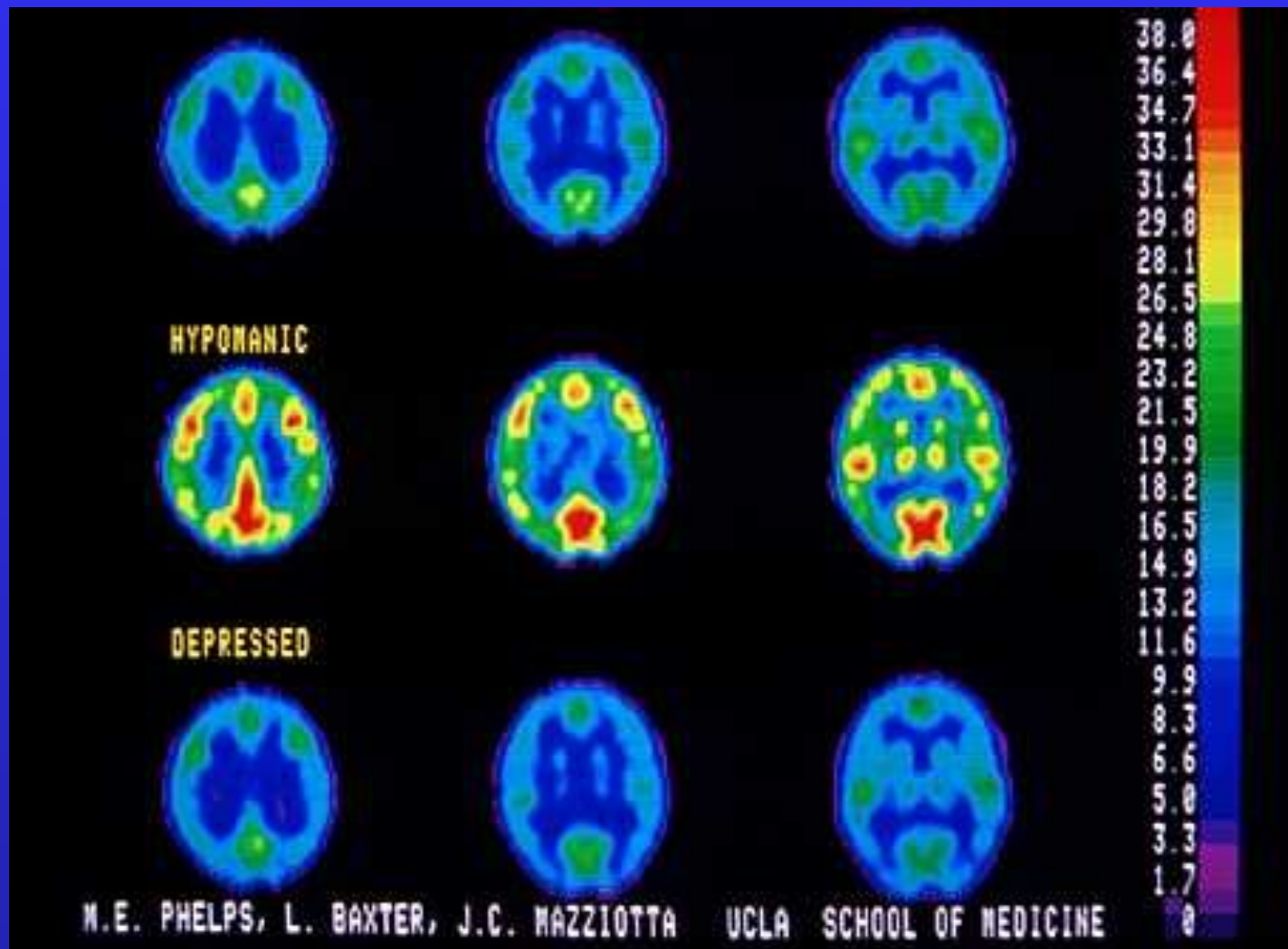
“D”-блокаторы: противомигренозные средства (суматриптан, лизурид)

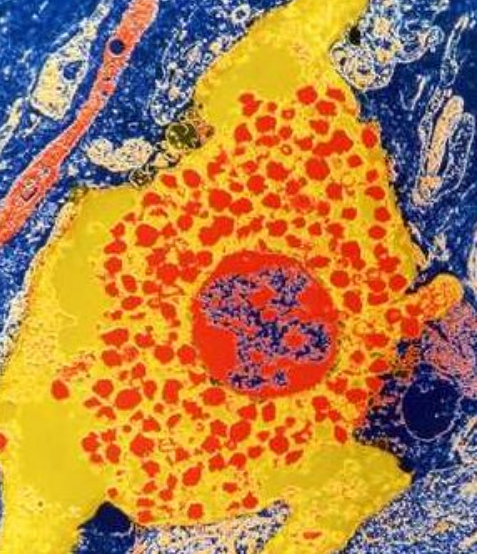
5-HT₃-блокаторы – противорвотные (без седации!):

- Ондансетрон (зофран): 150 мкг/кг
- Гранисетрон: 10-40 мкг/кг

Трамадол: слабый опиоид, снижает выброс и обратный захват 5-HT

РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА (S, ST, 5-OT, 5-HT)





РЕЦЕПТОРЫ ГИСТАМИНА

H_1 – ГМ сосудов $\rightarrow$ $\uparrow$ проницаемости

H_2 – ГМ сосудов $\rightarrow$ вазодилатация

H_2 – стенка желудка $\rightarrow$ $\uparrow$ секреции H^+

- ГМ бронхов: H_1 – констрикция, H_2 – дилатация

- Ц/х P_{450} : H_1 – индукция, H_2 – ингибирование

Зачем?... – «КРАНЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ» (H. Laborit)

H_3 – адрено- и серотонинергические нейроны ЦНС



РЕЦЕПТОРЫ ГИСТАМИНА

H-гистаминомиметик: бетагистин (бетасерк)

H₁-гистаминолитики:

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ!!

- Обычно также ДА- и М-холинолитики
- Дают местную анестезию
- Могут освобождать гистамин!
- Самый *сильный*: дипразин (до 1 мг/кг·сут в/в)
- Самый *удобный*: тавегил (до 0,025 мг/кг·сут в/в)

H₂-гистаминолитики:

ПЕЧЕНЬ!

- I поколение: Циметидин (до 20 мг/кг·сут в/в)
- II: Ранитидин (зантак) (до 6 мг/кг·сут в/в)
- III: Фамотидин (квamatел) (до 4 мг/кг·сут в/в)
- III: Низатидин – нет парентеральной формы!

NB! Сочетать H₁- и H₂-блокаторы!

РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

- Констрикторы:**
- Ангиотензин II (AT_1)
 - Вазопрессин (V_1)
 - Эндотелин (ET_A)
 - Брадикинин (B_2 : венулы)

- Дилататоры:**
- ВИП (?)
 - Брадикинин (B_1 : артериолы)
 - Субстанция Р (?)
 - Нейротензин (?)
 - Кокальцигенин (?)
 - Нейропептид Y
 - МСМ (≈ 5 кДа)?

РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

РЕЦЕПТОРЫ ВАЗОПРЕССИНА

V₁ – сосудосуживающее действие

V₂ – антидиуретическое действие

Вазопрессин (питрессин): 40 ЕД в/в однократно

ДИЛАТАТОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ВАПП

Блокатор – налоксон: 0,4 мг в/в (≤ 20 мг USP)

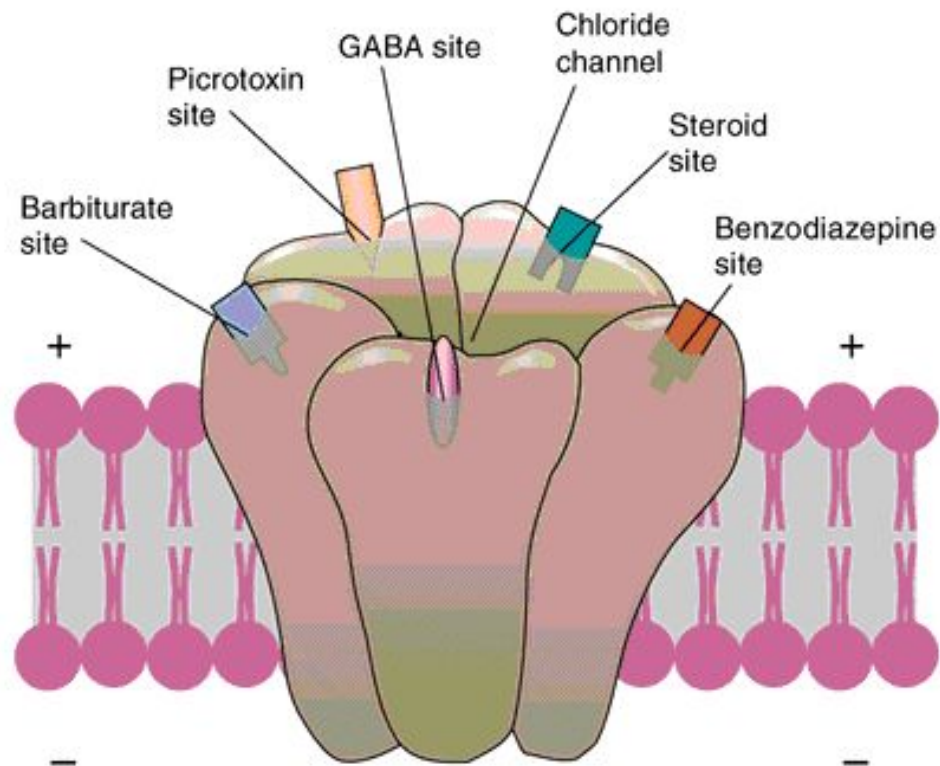
ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Тип	Локализация	Действие
μ	Периферия	• Аналгезия • Действие на ЖКТ • Прурит (зуд)
μ_1	Супраспинальная	• Аналгезия • Действие на ССС • Ригидность мышц • $\uparrow$ секреции пролактина
μ_2	Спинальная	• Аналгезия • Депрессия дыхания • Действие на ЖКТ • Эйфория, зависимость
κ	Супраспинальная Спинальная Периферическая	Седация $\downarrow$ выброса АДГ Аналгезия
δ	Супраспинальная Спинальная Периферическая	• Действия на ЖКТ • Модуляция μ-эффектов
σ	Супраспинальная	• Стимуляция дыхания • Эйфория • Галлюцинации
$\varepsilon?$ $\chi?$	? ?	Миоз? Тошнота и рвота?

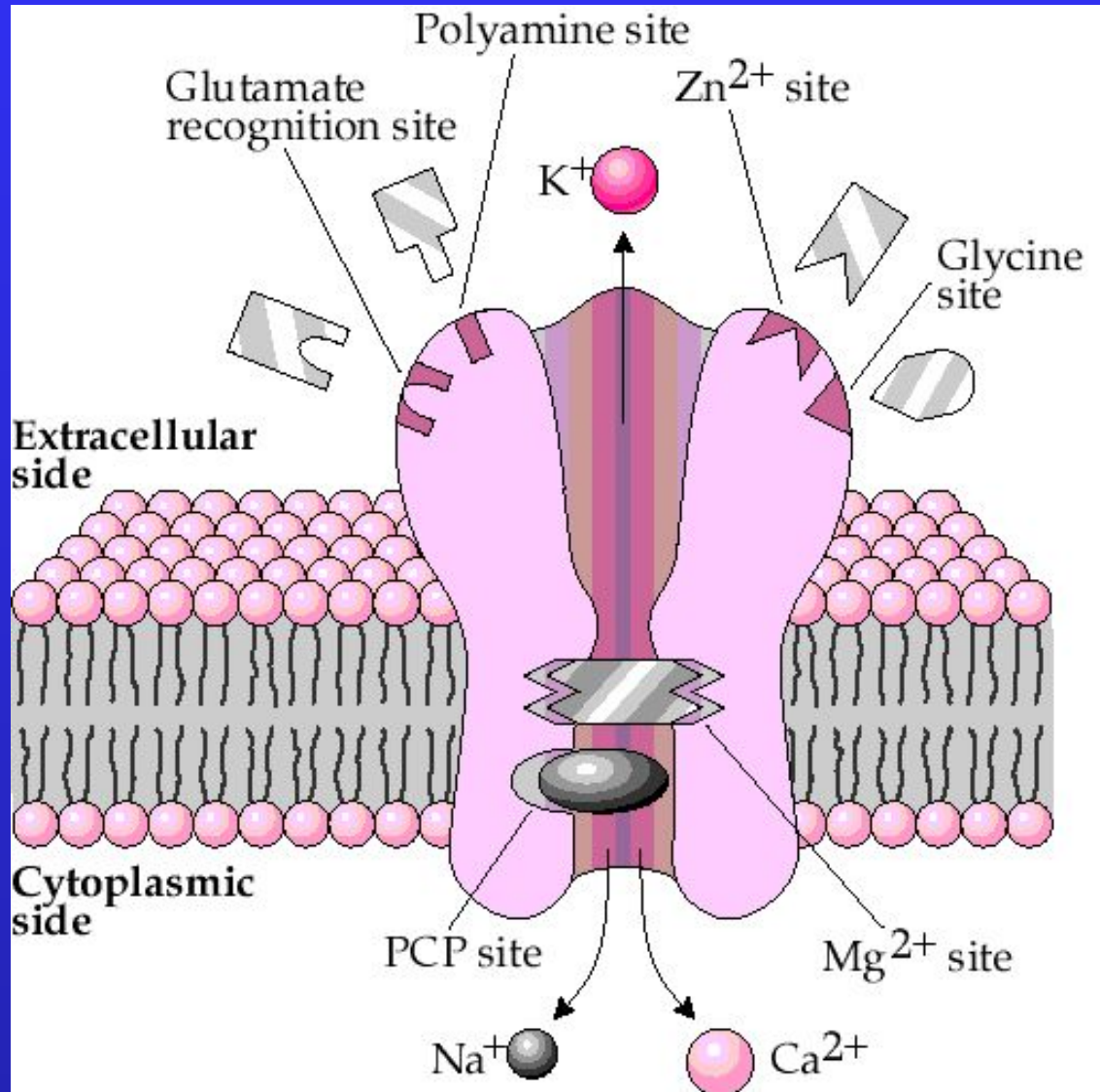
(Nach M. Heck, M. Fresenius, 1998, mit abb.)

КОМПЛЕКС ХЛОРИДНОГО КАНАЛА

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



КОМПЛЕКС $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} / \text{K}^+$ КАНАЛА



ВОПРОСЫ ?...