

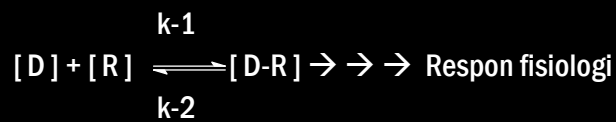
Reseptor sebagai target aksi obat

Review interaksi obat – reseptor (agonis-antagonis)



FUNGSI RESEPTOR

1. Mengenal dan mengikat suatu ligan dengan spesifisitas tinggi
2. Meneruskan signal tersebut ke dalam sel melalui :
 - a. perubahan permeabilitas membran
 - b. pembentukan *second messenger*, dan
 - c. mempengaruhi transkripsi gen



afinitas



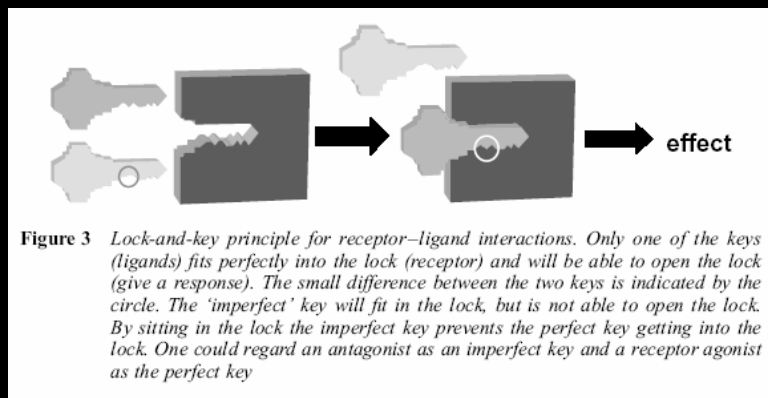
aktivitas intrinsik



Ligan apa saja yang dpt mengikat reseptor dan mempengaruhi aktivitas sel ?

- **Hormones** – dihasilkan oleh kelenjar eksokrin dan disekresikan melalui peredaran darah menuju sel target yang jauh (e.g.'s: insulin, testosterone)
- **Autocrine/paracrine factors** – hormon yang beraksi lokal (e.g.: prostaglandins)
- **Neurotransmitters** – dilepaskan oleh ujung saraf sebagai respon dari depolarisasi (e.g.'s: acetylcholine, norepinephrine)
- **Cytokines** – ligan yang diproduksi oleh sel-sel pada sistem imunitas. Targetnya bisa jauh atau dekat (e.g.'s: interferons, **interleukins**)
- **Membrane-bound ligands** – terdapat pada permukaan sel, mengikat pada reseptor komplementer sel yang lain → menjembatani interaksi antar sel (e.g.: **integrins**)
- **Drug/chemicals** – merupakan senyawa yang dipaparkan dari luar

Mekanisme aksi obat: agonis - antagonisme



AGONISME



Agonis :

suatu ligand yang bila berinteraksi dapat menghasilkan efek (efek maksimum)

Agonisme dalam menghasilkan respon fisiologi (seluler) melalui dua cara :

1. Agonisme langsung
2. Agonisme tidak-langsung

Agonisme Langsung



- ❖ Respon berasal dari interaksi agonis dengan reseptornya → menyebabkan perubahan konformasi reseptor → reseptor aktif → menginisiasi proses biokimiawi sel
- ❖ Interaksi bisa berupa stimulasi atau penghambatan respon seluler
- ❖ Proses agonisme langsung merupakan hasil aktivasi reseptor oleh obat yang mempunyai **efikasi (aktivitas intrinsik)**

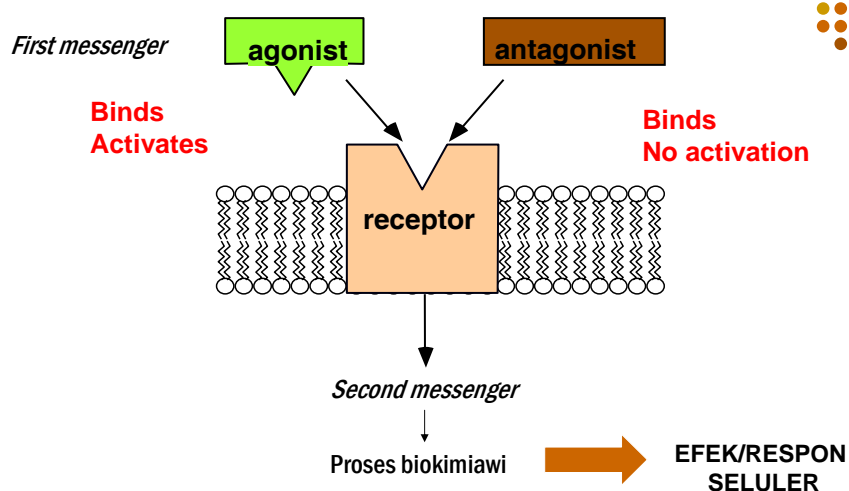
Contoh : aktivasi adrenalin thd reseptor adrenergik → kontraksi otot polos vaskuler

Proses agonis langsung terdiri dari dua tahap :

1. Pemberian sinyal dari agonis kepada reseptor untuk mengaktifkannya.
Dalam hal ini, obat atau agonis merupakan pembawa pesan pertama (*first messenger*).
2. Penerusan sinyal oleh reseptor teraktivasi ke dalam komponen seluler untuk menginduksi respon seluler → diperantarai oleh *second messenger*



Receptors as drug targets

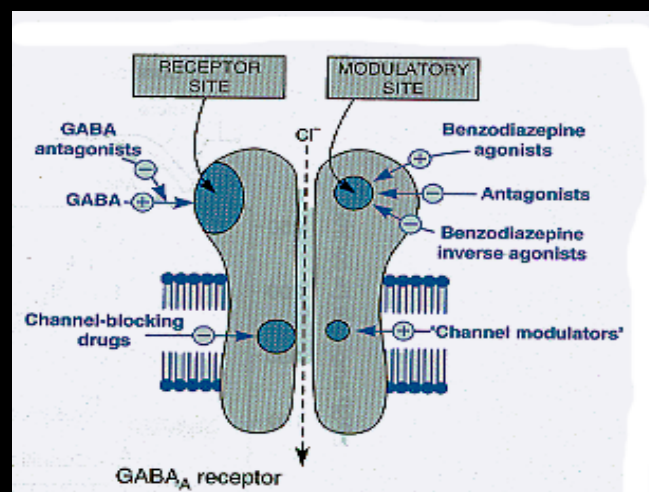


Agonisme Tidak Langsung

- Senyawa obat mempengaruhi senyawa endogen dalam menjalankan fungsinya
- Melibatkan proses modulasi atau potensiasi efek senyawa endogen
- Umumnya bersifat Alosterik

Contoh :

Benzodiazepin dan barbiturat pada reseptor GABA_A
→ memperkuat aksi GABA pada reseptor tersebut



One particular example is [R015-4513](#) which is the inverse agonist of the [benzodiazepine](#) class of drugs. R015-4513 and the benzodiazepines both utilize the same GABA binding site on neurons, yet R015-4513 has the opposite effect, producing severe anxiety rather than the sedative effect of the benzodiazepines.

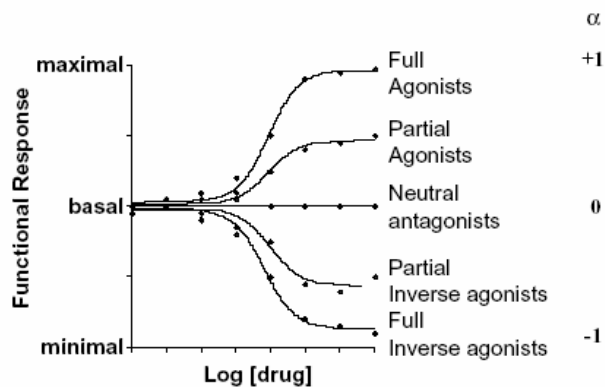


Figure 13 Schematic representation of the full spectrum of activities that ligands can display when a receptor shows a considerable level of agonist-independent activity. Besides the known (partial) agonism, the scheme is now completed with (partial) inverse agonists with intrinsic activities between 0 and -1 . As can be seen in the right-hand panel of Figure 12, the histamine H_2 receptor shows e.g. constitutive activity, which can be inhibited by the inverse agonist cimetidine, previously considered to be an H_2 antagonist

ANTAGONISME

Antagonisme : peristiwa manakala suatu senyawa menurunkan aksi suatu agonis atau ligan dalam menghasilkan efek

Senyawa tersebut dinamakan sebagai **antagonis**

JENIS ANTAGONISME

(Berdasarkan mekanisme thd makromolekul reseptor agonis)

1. Antagonisme tanpa melibatkan makromolekul reseptor agonis
2. Antagonisme melibatkan makromolekul reseptor agonis

Antagonis

Tidak melibatkan molekul reseptor agonis

Melibatkan molekul reseptor agonis

- Antagonis kimiawi
- Antagonis farmakokinetik
- Antagonis fungsional
- Antagonis fisiologi

- Antagonis kompetitif
 - ✓ reversibel
 - ✓ ir-reversibel
- Antagonis non-kompetitif

MEKANISME ANTAGONISME YANG TIDAK MELIBATKAN MAKRO MOLEKUL RESEPTOR

1. Antagonisme kimiawi

Antagonisme yang terjadi pada dua senyawa mengalami reaksi kimia pada suatu larutan atau media sehingga mengakibatkan efek obat berkurang

Contoh : tetrasiklin mengikat secara kelat logam-logam bervalensi 2 dan 3 (Ca, Mg, Al) → efek obat berkurang

2. Antagonisme farmakokinetika

Antagonisme ini terjadi jika suatu senyawa secara efektif menurunkan konsentrasi obat dalam bentuk aktifnya pada sisi aktif reseptor

Contoh : fenobarbital → induksi enzim pemetabolisme warfarin → konsentrasi warfarin berkurang → efek berkurang



3. Antagonisme fungsional atau fisiologi

Antagonisme akibat dua agonis bekerja pada dua **macam reseptor yang berbeda** dan menghasilkan **efek saling berlawanan** pada fungsi fisiologik yang sama

- **Antagonisme fungsional** → jika dua macam reseptor yang berbeda tersebut berada dalam sistem sel yang sama

Contoh : antagonisme antara senyawa **histamin** dengan obat **α .1-adrenergik (fenilefrin)** pada pembuluh darah → *vasodilatasi vs vasokonstriksi*

- **Antagonisme fisiologi** → jika dua macam reseptor tersebut berada pada sistem yang berbeda.

Contoh : antagonisme **glikosida jantung** (kenaikan TD) dengan **dihidralazin** (penurunan TD)

MEKANISME ANTAGONISME YANG MELIBATKAN MAKRO MOLEKUL RESEPTOR



1. Antagonis kompetitif :

- agonis dan antagonis memperebutkan kedudukannya pada reseptor pada **sisi ikatan yang sama** dengan agonis, atau
- sisi agonis dan antagonis pada reseptor **berdekatan**, ikatan antagonis pada sisi aktifnya **mengganggu secara fisik** interaksi agonis dengan sisi aktifnya, atau
- Sisi agonis dan antagonis berbeda, namun ikatan antagonis pada sisi aktifnya mempengaruhi reseptor agonis sehingga memungkinkan agonis dan antagonis tidak dapat secara bersamaan berinteraksi dengan reseptor.

Tipe antagonisme ini ada dua yaitu

- a. antagonis kompetitif terbalikkan (reversibel)
- b. antagonis kompetitif tak-terbalikkan (irreversibel)



2. Antagonis non-kompetitif

- Agonis dan antagonis berikatan pada waktu yang bersamaan, pada daerah selain reseptor
- Sebagian proses antagonisme non-kompetitif bersifat tak-terbalikkan oleh agonis, meskipun beberapa ada yang bersifat terbalikkan.

Contoh adalah aksi **papaverin** terhadap **histamin** pada reseptor histamin-1 otot polos trakea.

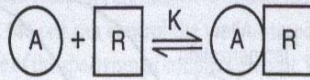


Subtipe reseptor

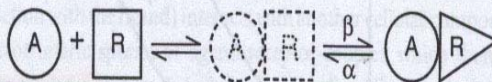
- Bovet and Staub (1937) menemukan senyawa **antihistamin** yang pertamakalinya
- Ash and Schild (1962) untuk pertamakali menghipotesiskan adanya dua subtipe reseptor histamin, yaitu **H1 and H2**
- Dua subtipe ini bisa distimulasi oleh histamin, tetapi diantagonis oleh senyawa spesifik untuk masing-masing subtipe
- Era biologi molekuler → paradigma berubah : sebagian besar reseptor baru ditemukan berdasarkan adanya **penemuan gen baru** → ditemukan berbagai subtipe reseptor. Contoh : **reseptor H3 dan H4**
- Contoh lain:
 - Reseptor dopamin : **D1 - D5**
 - Reseptor asetilkolin : **M1 - M5 dan nikotinik**
 - Reseptor adrenergik : **α 1-2, β 1-3**

Isomerisasi Reseptor

Agonist Binding



Receptor Isomerization



Definisi dan makna Isomerisasi reseptor ??

DEFINISI ?

Proses perubahan reseptor dari R menjadi R* atau A.R menjadi A.R*

MAKNA ISOMERISASI

Proses untuk **menguatkan sinyal** yang terbentuk sehingga dapat menghasilkan respon fisiologi yang nyata.

Kurva pendudukan (interaksi obat dengan reseptor) akan bergeser ke kiri setelah reseptor mengalami isomerisasi.

Makna ??

Dengan konsentrasi yang tetap, respon yang dihasilkan akan meningkat jika reseptor mengalami isomerisasi

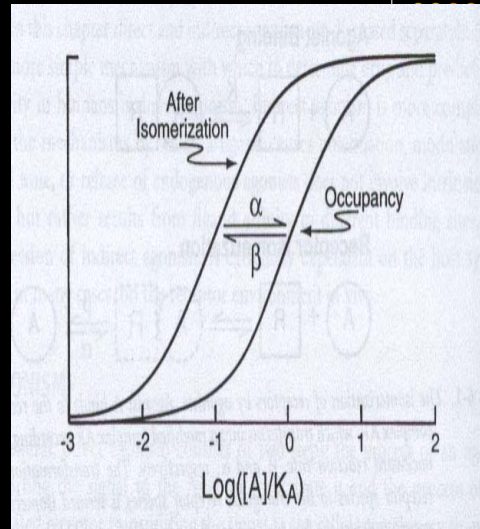
Stimulus → proses-proses biokimia dalam sel



konsep penguatan respon akibat adanya stimulus → mekanisme response stimulus (*stimulus-respon mechanism*)

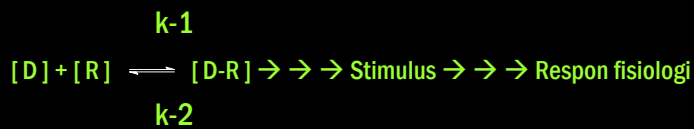


Karena dalam transduksi sinyal terdapat beberapa proses biokimia → terjadi lebih dari 1 mekanisme response stimulus



MEKANISME RESPON STIMULUS

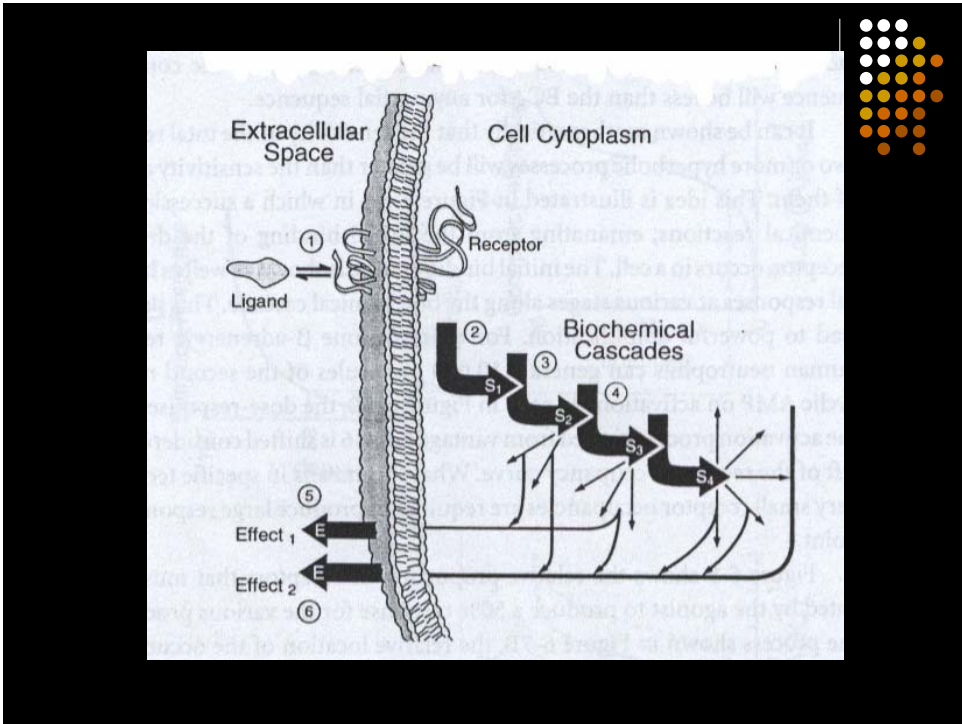
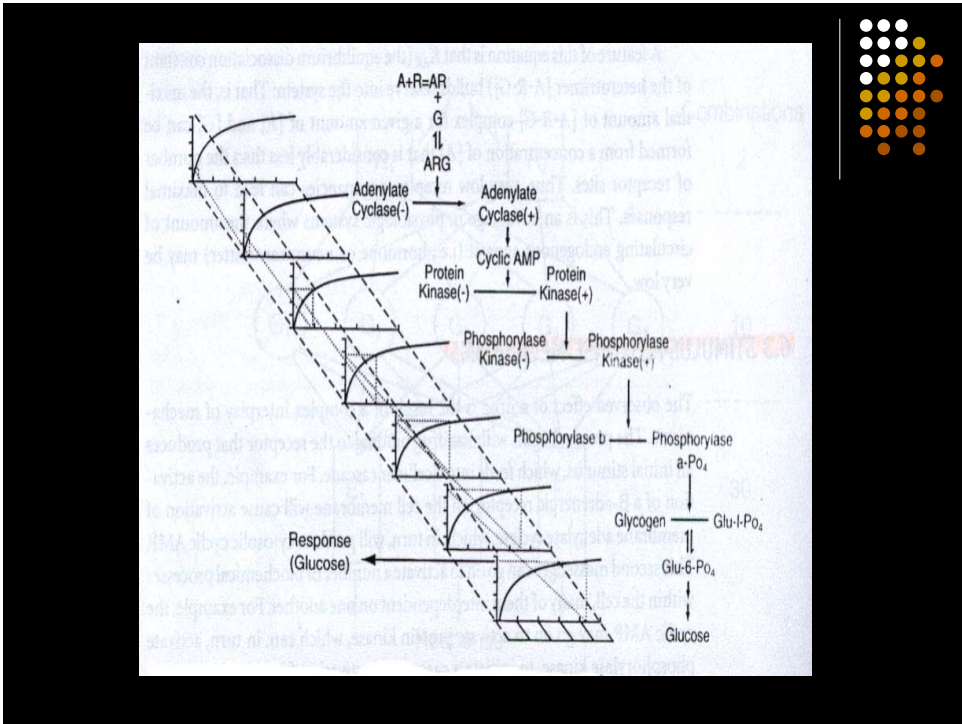
Definisi : mekanisme penguatan respon akibat adanya stimulus dari proses (biokimia) sebelumnya



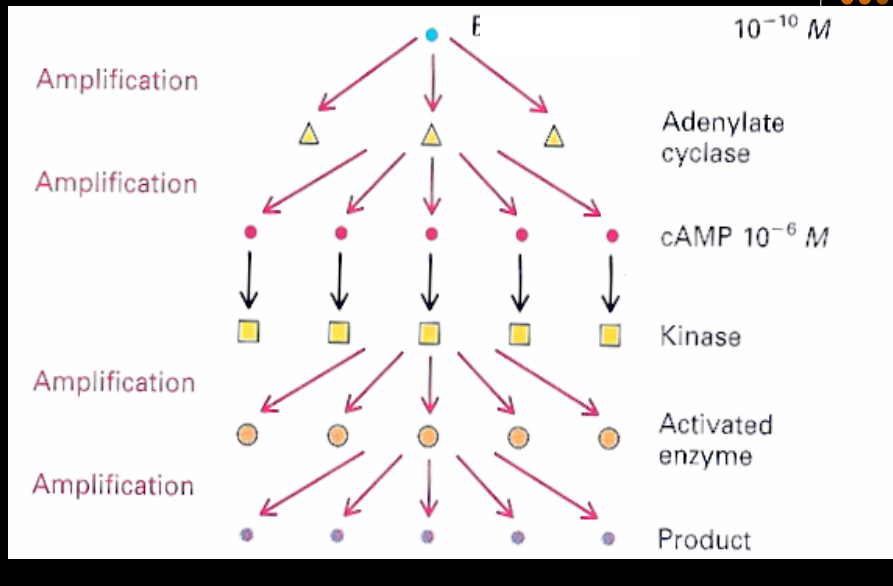
Respon fisiologi merupakan hasil dari berbagai mekanisme rangsangan dalam sel akibat interaksi ligan (agonis) dengan reseptor



Di setiap langkah perangsangan mengacu pada mekanisme respon stimulus → masing-masing punya kurva sendiri-sendiri

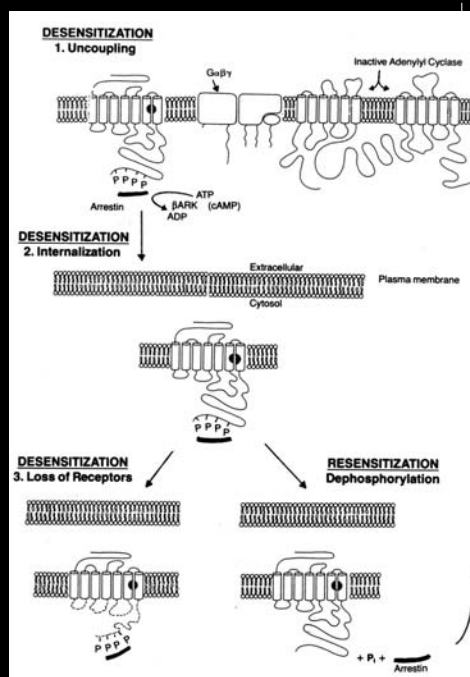


Signal amplification

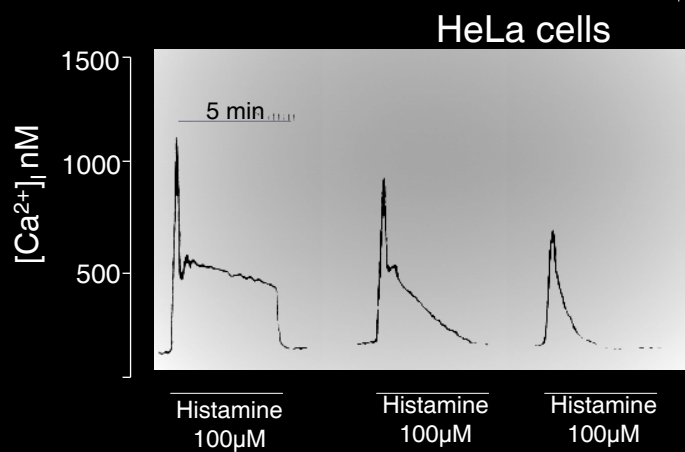


Receptor regulation

- Desensitization
- Down-regulation

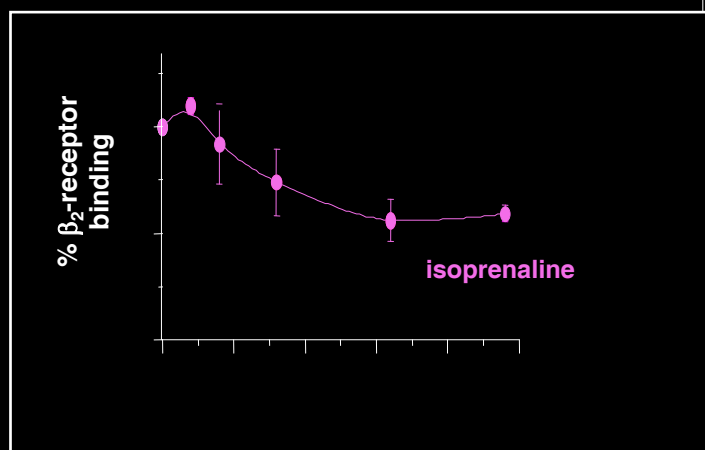


Desensitisation of histamine H₁ receptor



Seconds to minutes

β₂ receptor downregulation



hours

Consequence of receptor regulation?



- **Human body:**
 - Protective mechanism
- **Implication for drug design:**
 - **Agonists:**
 - desensitisation/adaptation
 - receptor downregulation

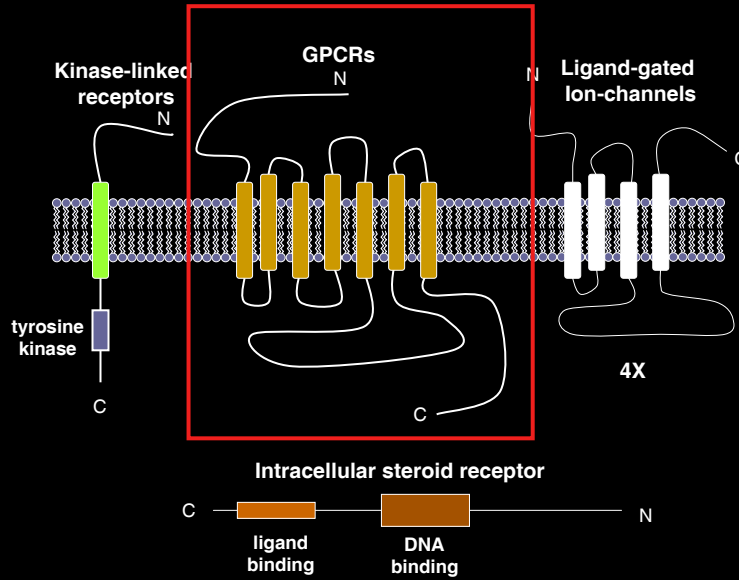
Requirement repeated dosage

BERDASARKAN SIGNAL TRANSDUKSINYA, Reseptor diklasifikasikan sbb :



- reseptor terkait dg kanal ion – ionotropic receptor
- reseptor terhubung dg protein G – G Protein-coupled receptors (GPCRs)
- reseptor terkait dg tyrosine kinase – tyrosine kinase- linked receptor
- reseptor intraseluler - nuclear receptor

Main receptor families



See you next week !!