4. Intracellular receptors

هون كل العملية بتصير داخل الخلية، ما الها علاقة بالـcell membrane

- The ligand must diffuse into the cell to interact with the receptor
- Drug factors are crucial
- Upon binding its target, the drug-receptor complex stimulate a transcriptional factor to induce certain genes.
- Response occurs in hours to days
- Example : Steroids ex: Cortisone

فـ لازم الـligand يصيرله diffusion عبر الcell membrane حتى يرتبط بالـ receptor
ويعمللله activation وهذا السبب اللي بخليه ياخذ وقت طويل (من ساعات لأيام)
هذا بسمح للأدوية تأثر على الخلايا المطلوبة

مثل لعبة الدومينو، لما الـligand يرتبط على receptor يبعث عن طريق الـ g protein إشارة لإنزيم مسؤول عن الـinibition أو activation لهرمون معين وهكذا بتضل التأثيرات متتابعة وفهم هاي العملية مهم جدًا للأدوية

Signal transduction

- **Signal amplification :**

  - More than one G-protein may be activated

  - Secondary messenger activation lasts for long time

  The end result is an amplified response

- **Desensitization and down-regulation of receptors**

  - Chronic exposure of the ligand to the receptor leads to its downregulation (as a protective mechanism).

  - Receptor expression may be reduced or it may be engulfed by endocytosis.

في عنا مفهومين لازم نعرفهم:

Desensitization

يعني التعرض المستمر (chronic exposure) لنفس الدوا بقلل حساسية الreceptor باتجاهه فببطل يعطيني نفس الـeffect، ومن الأمثلة عليه "drug tolerance" مع الوقت الدوا ببطل يعطي الـeffect المطلوب ومن هاي الأدوية: Nitroglycerin أو الـmorphine

Down regulation

مثل الـinsulin resistance، لسبب من الأسباب -مختلفة ممكن تكون جينية- بقل عدد الـreceptors فـ لعدم وجود receptors كفاية لاستقبال الدواء رح يقل الـeffect مثلًا: تراكم الدهون ممكن "يخفي" الـinsulin receptors فبتصير كأنها مش موجودة

-شرح دكتور عبدالرحيم بس شايفة السلايدات معاملينهم نفس المعنى-

Receptor desensitization

- Also termed as down regulation
- Prolonged exposure of receptors to agonists
- Common consequence in clinical practice
- May occur only for a particular agonist (homologus desensitization) or
- To more than one agonist (Heterogenous Desensitization)
- Associated with tolerance to drugs : as in BDZ and morphine

Agonist/ Antagonist

- “Drugs that bind to physiological receptors and mimic the regulatory effects of the endogenous signaling compounds are termed ***agonists***”

- “Drugs bind to receptors without regulatory effect, but their binding blocks the binding of the endogenous agonist are termed ***antagonists***”

قد ما سمعناها بالفسيو💀 ، لا؟ تمام

Agonist

يعني بعمل activation, مثلًا الأنسولين هو الـagonist of insulin receptor، لما يرتبط فيه **فقط** ببلش شغله وبقلل السكر بالدم

Antagonist

مش لفظ دقيق بس بيعمل inhibition من خلال ارتباطه بالـreceptor فبياخد مكان الـagonist وبمنع ارتباطه وبصير كأني لغيت هذا الـreceptor وببطل يشتغل زي المفروض

وهالصفات بنستخدمها سواء كان السبب خارجي أو داخلي من الجسم

Partial Agonist/Inverse Agonist

- Agents that are only partly as effective as agonists no matter the amount employed are termed ***partial agonists***

- and those which stabilize the receptor in its inactive conformation are termed ***inverse agonists*** ex: antihistamine

كل receptor اله نسبة معينة من الـactivity، ممكن يشتغل بنسبة 100% زي agonist يعمل 100% activation للreceptor وقتها بسميه **Full agonist**
أما أي نسبة أقل، تأثير 90% من الـreceptor capacity/activity بكون اشتغل بشكل جزئي وبسميه **partial agonist**

عندي بعض أنواع الـreceptors بالوضع الطبيعي بكون inactive، وما اله agonist بالجسم، ولكن بحالة معينة بصيرله constitutional activity وهو إنه نفس الـreceptor يغير من شكله ويصير active **بس** تأثيره بكون سيء على الخلية كونه مش هذا الطبيعي، فلذلك بعض الأدوية وظيفتها تحافظ على الـstability of receptor وما يتغير شكلهم ويصيروا active ويسببوا أذى للخلية

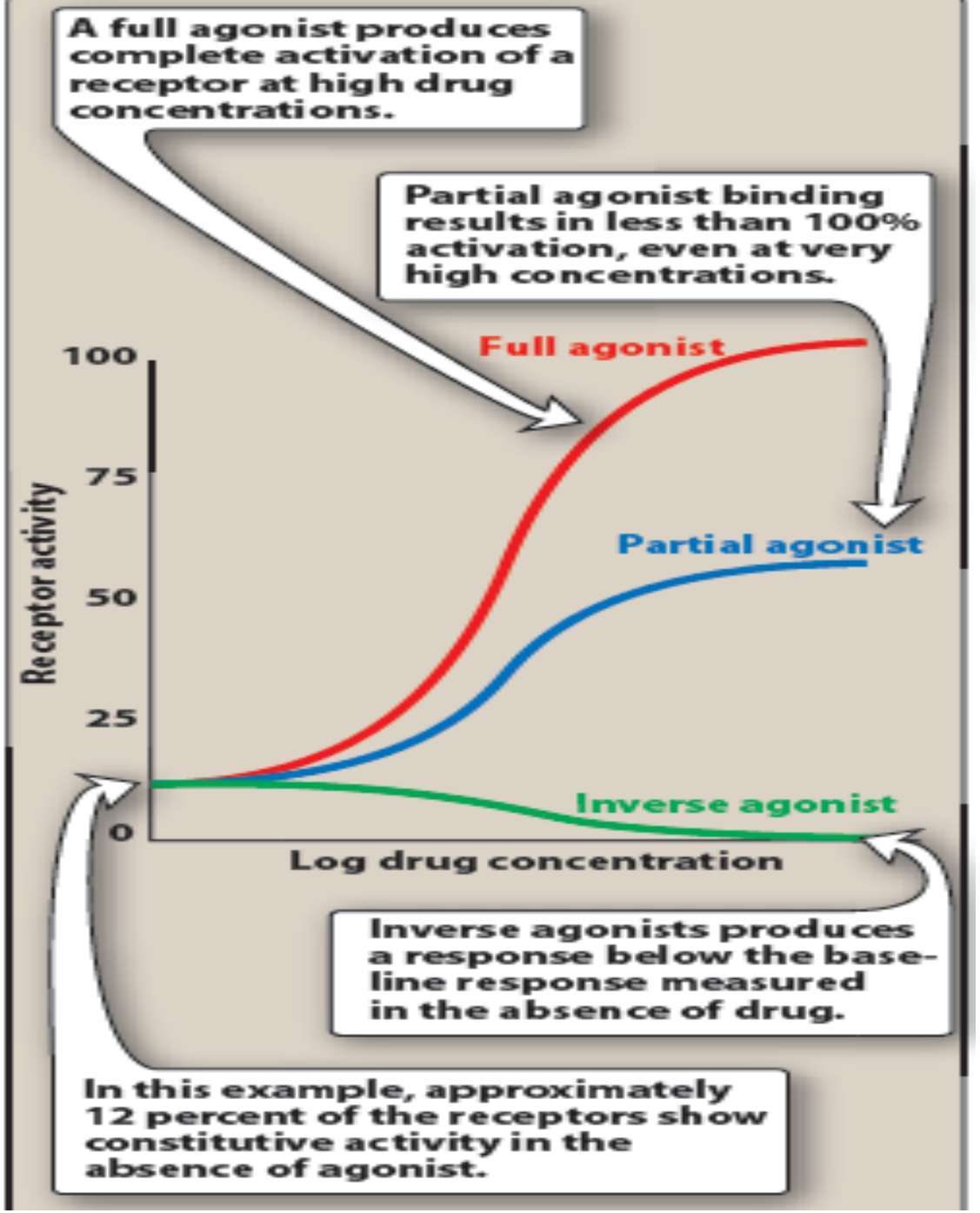
Partial Agonist

- combine with receptors and activate them, but are incapable of eliciting a maximal response, no matter how high their concentration may be.(low efficacy)
- Ex: **buprenorphine (a partial agonist** at morphine mu-receptors)
- partial agonists antagonize the effect of a full agonist*

sine they both compete for the same receptor

ماد خله بالتركيز مهما زاد

من الأمثلة على الـpartial agonist
وهو أحد مشتقات الmorphine الـمورفين بكون full بس الـbuprenorphine بعطي effect
أقل وبنسميه partial


A full agonist produces complete activation of a receptor at high drug concentrations.
Partial agonist binding results in less than 100% activation, even at very high concentrations.
Full agonist
Partial agonist
Inverse agonist
100
75
50
25
0
Receptor activity
Log drug concentration
Inverse agonists produces a response below the base-line response measured in the absence of drug.
In this example, approximately 12 percent of the receptors show constitutive activity in the absence of agonist.

Antagonism

Competitive Antagonist

- Compete with Agonist on the same receptor (reversible)

Examples : Famotidine Vs hitamine on H2 receptors

- Increasing Comp. Agonist dose decreases Antagonist effect

Non competitive Antagonist

- Does not compete with Agonist
- Bind irreversibly, to receptor

Example : phenoxybenzamine on adrenaline receptors

بسم الله

هسا شو الفرق بينهم؟

Comp.antagonist

بعتمد على تركيز الـ**antagonist** لأنه هو والـ**agonist** برتبطوا بنفس المكان على الـ**receptor**،
وعشان هيك هي عملية **reversible** مهما مين زاد تركيزه هو بيرتبط بالـ**receptor**

أما الـnoncomp

فهو إما برتبط بمكان مختلف عن الـ**agonist** أو برتبط بقوة بنفس الموقع وما بفك أبدًا مهما زاد أو قل تركيزه وهي عملية **irreversible**

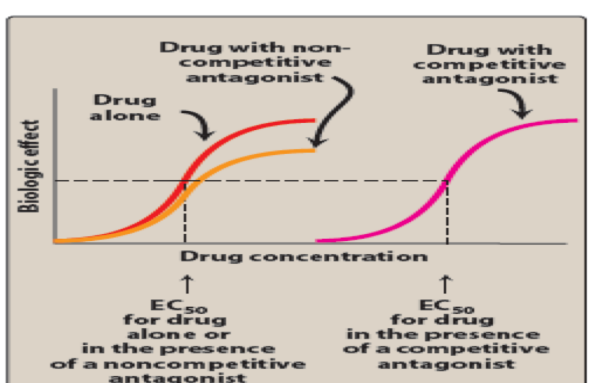


Figure 2.12
Effects of drug antagonists. EC_{50} = drug dose that shows 50 percent of maximal response.

شو هي العوامل اللي بتحددلي الجرعة المناسبة للدوا؟

DOSE–RESPONSE RELATIONSHIPS

1. Graded dose–response relations

- As the concentration of a drug increases, the magnitude of its pharmacologic effect also increases
- The response is continuous and gradual
- A graded dose–response curves can be used to determine :
  - **Drug Potency** قوة
  - **Drug Efficacy** فعالية

شو بعمل؟

بعطي جرعات مختلفة من الدواء وبزيدها تصاعديًا، كل ما زاد التركيز كل ما زاد الeffect، لحد ما أوصل للـmaximum theraputic dose اللي عنده بثبت الـeffect مهما زدت التركيز، مهممم ما أزيد عنها حتى ما أدخل في مرحلة الـtoxicity

بقدر أحدد من خلاله شغلتين:

Drug potency

بعبر عن **كمية** الدوا اللي بحتاجها لأوصل لـeffect معين

Drug efficacy

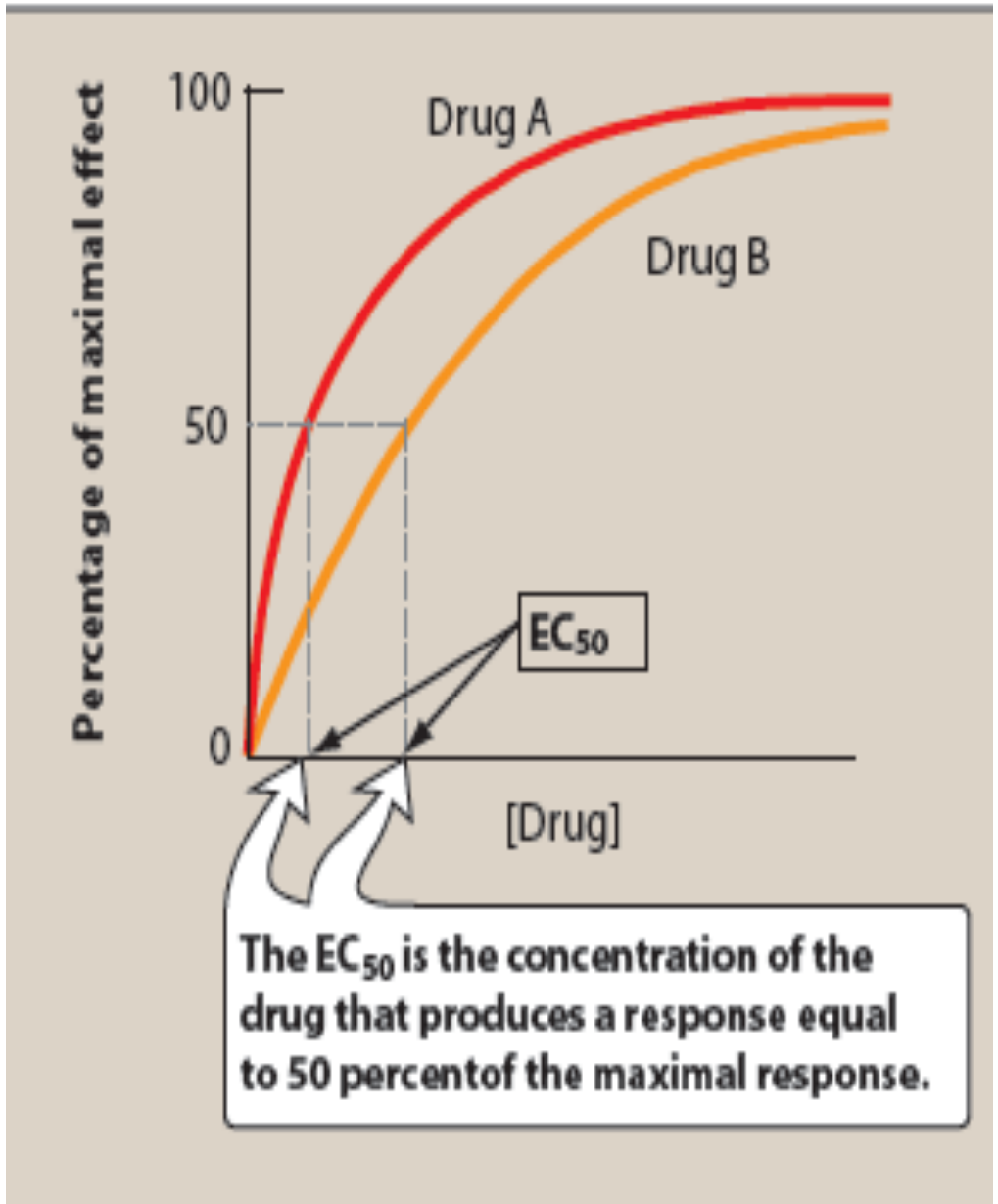
بعبر عن **الفعالية** اللي الدوا ممكن يوصللها، وهو العامل الأهم

عندي دويين (شو مثنى دوا؟🙄) x,y والاثنين بستخدمهم لعلاج HTN

X 50mg per day
Y 10mg per day

بس الاثنين ينزلوا الضغط لـ120/80

معناته عندهم نفس الـefficacy بس y is more potent than X



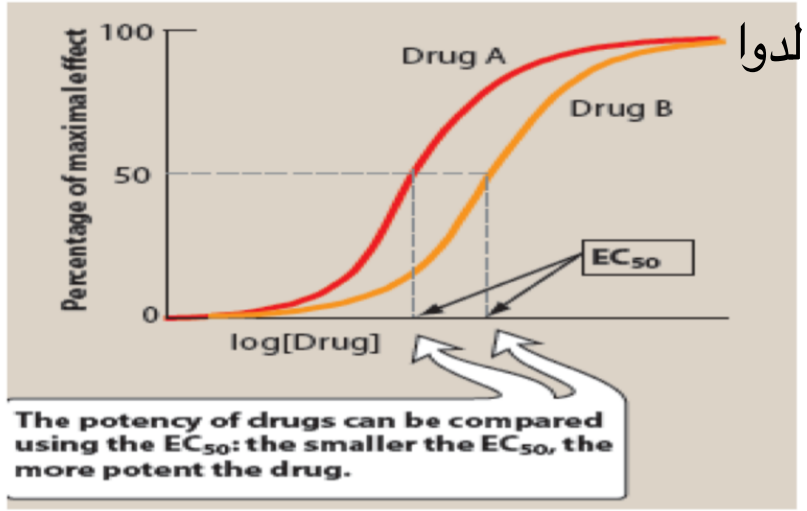
Graded dose-response curve:

- Shows gradual increase
-EC50 can be determined (potency)
- Also Efficacy can be determined

كل ما زادت الـpotency للدوا وقدرت أقلل كمية الـchemical الداخلة على الجسم ما دام بيعطيني نفس الفعالية المطلوبة فهو أحسن

Potency

- "A measure of the **amount of drug** necessary to produce an effect of a given magnitude."
- The concentration of drug producing an effect that is 50 percent of the maximum is used to determine potency and is commonly designated as the EC50



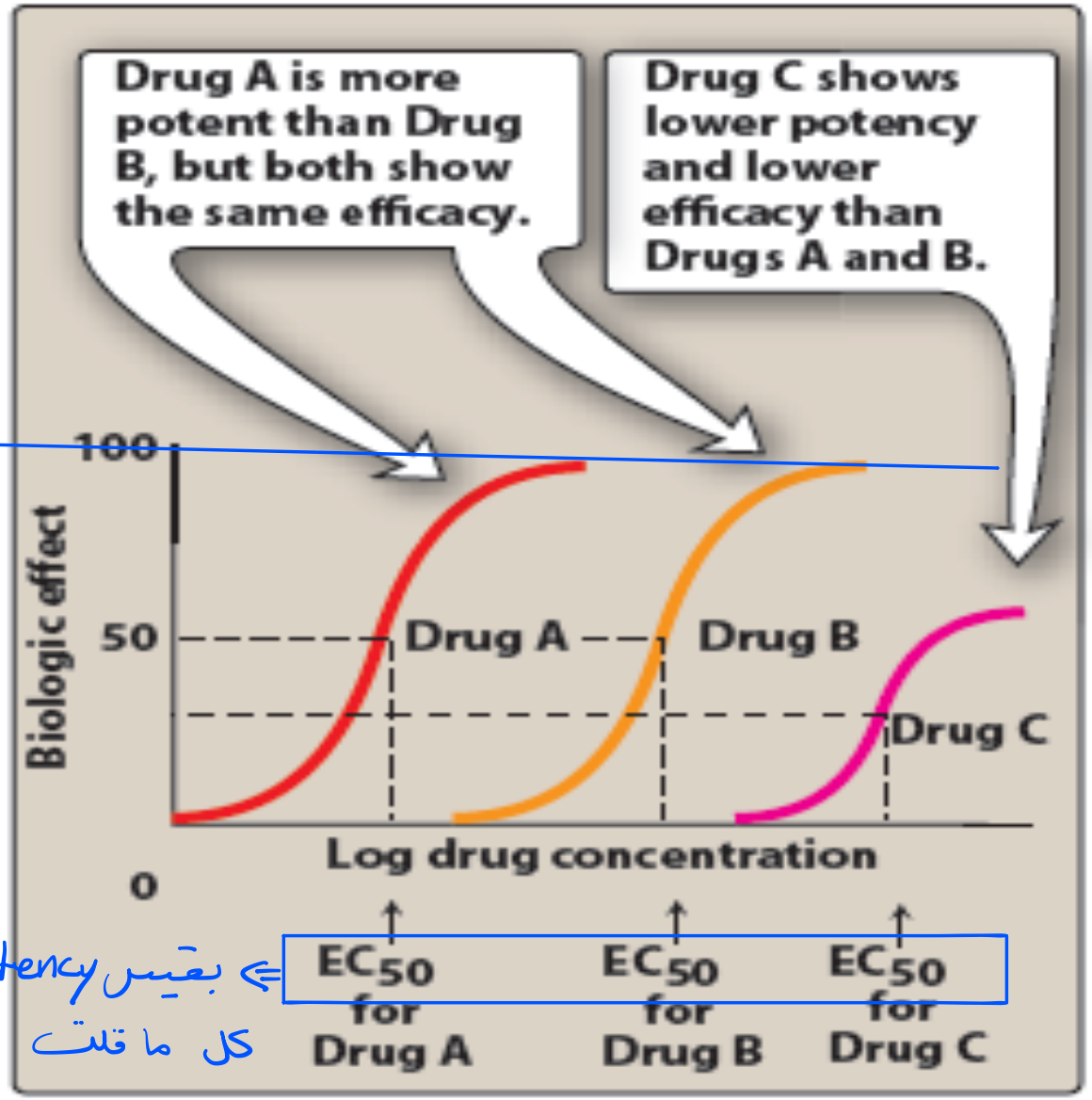
بتنحسب من خلال الـEC50 وهو كمية الجرعة اللي بتعطيني 50% من فعالية الدوا

Efficacy

- "The ability of a drug to elicit a **response** when it interacts with a receptor"
- Efficacy, is more important than drug potency. A drug with greater efficacy is more therapeutically beneficial than one that is more potent.

- Efficacy deals with drug ability to bind receptor and exert a clinical response

بنحسبه عن طريق Emax وهو التركيز من الدواء اللي بعطيني أعلى جرعة فعالة



٪100 efficacy

potency بقيس ⇐

potency كل ما قلت ⇐ زادت الـ

مقارنة بين الأدوية الثلاثة من ناحية الـpotency / efficacy

Efficacy(Emax)

C

أقل potency وefficacy

B وA

نفس الـefficacy بس A more potent

Non receptor mechanisms

- No specific biological receptor
- Based on properties of the drug(chemical)
- EX :antiacids, osmotic diuretics

في أدوية بتعطيني **effect** **بدون ما ترتبط** بأي **receptor** ومثال عليها
الـ**antacid** اللي بعملوا على معادلة حموضة المعدة
أو ال**osmotic diuretics**، مدر بول لمرضى الضغط: واللي بعتمد على الـ**osmotic**
pressure واللي بسحب الماء من أقل تركيز **solute** لأعلى تركيز **solute**