



Drug $\leftrightarrow$ Receptor Interaction

Dr. dr. Dwi Soelistyoningsih, M.Biomed

Site of Drug Action (tempat obat bereaksi)

- ▶ Bagian tubuh(organ, jaringan, tipe sel) tempat obat bekerja akan menginisiasi suatu proses yang merupakan efek.
- ▶ Misalnya: morfin sistemik menginduksi pupil miosis, tapi tidak berhubungan dengan aksi langsung dari otot-otot iris mata.
- ▶ *Also, drugs may have different effects in the same tissue...*

Receptor

- ▶ Kompleks makromolekul (protein) yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan ligan (obat, hormon, *neurotransmitter*) untuk memicu *signaling* kimia antar dan dalam sel sehingga menimbulkan efek biologik
- ▶ Fungsi reseptor :
 - ▶ mengenali dan mengikat ligan dengan spesifitas yang tinggi
 - ▶ meneruskan signal ke dalam sel melalui perubahan permeabilitas membrane, pembentukan *2nd messenger*, dan mempengaruhi transkripsi gen
- ▶ Kerja obat → *receptor-selectivity & tissue-specificity*

Prinsip-prinsip ikatan obat-reseptor

- ▶ **Affinity/afinitas**: kekuatan untuk saling tarik-menarik antara obat dengan reseptor
- ▶ **Potency/potensi**: jumlah yang dibutuhkan obat untuk menghasilkan suatu efek
- ▶ **Selectivity**: derajat yang menentukan dosis obat yang dapat menimbulkan efek yang diinginkan vs efek tambahan → *Sub type receptor*
- ▶ **Specificity**: sejauh mana obat berikatan dengan satu tipe reseptor → *tissue specific*

Terminologi

- ▶ **Ligan** : Molekul spesifik (obat) yang dapat mengikat reseptor
- ▶ **Afinitas**: Kemampuan ligan untuk mengikat reseptor Δ arti ?
afinitas besar = semakin mudah berikatan dengan reseptor (cocok)
- ▶ **Efikasi**: Perubahan/efek maksimal yang dapat dihasilkan oleh suatu obat
- ▶ Analogi **kunci dan gembok**.....obat dengan reseptor seperti kunci dan gemboknya.....Kenyataan ?
 - ▶ Suatu reseptor dapat berikatan dengan sekelompok senyawa kimia yang sejenis (*a family of chemicals or hormones*)
 - ▶ Setiap senyawa tadi akan menunjukkan afinitas yang berbeda terhadap reseptor (ikatan kuat atau lemah)
 - ▶ Setiap senyawa akan menghasilkan efikasi yang berbeda



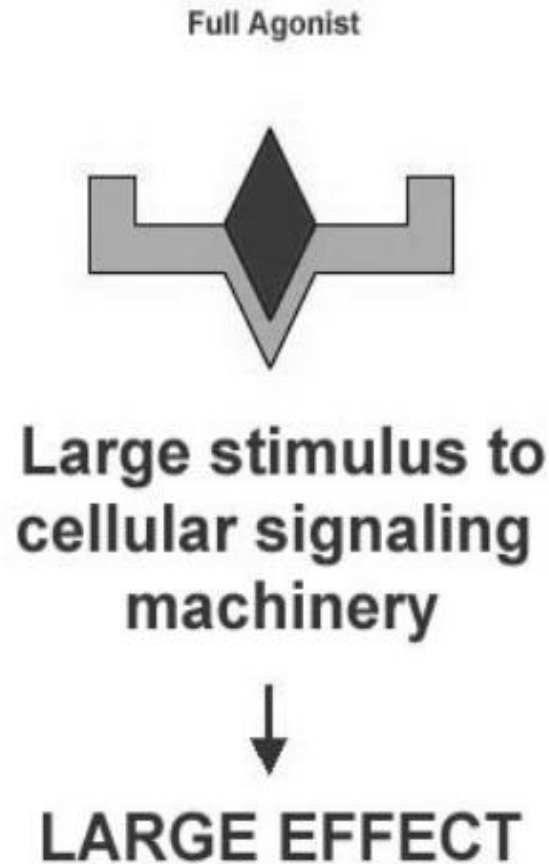
DRUG → - Agonis
- Antagonis

Agonis/agonists

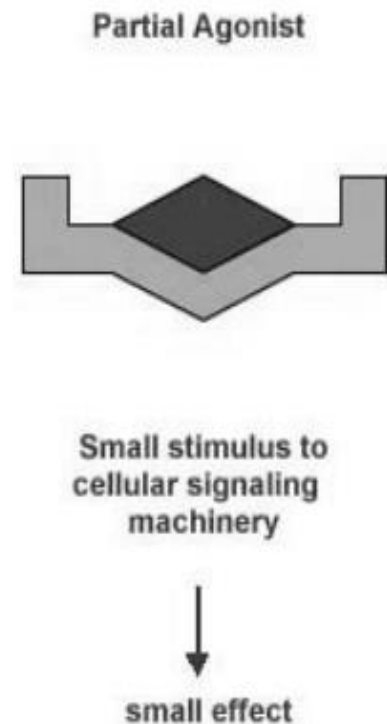
- ▶ Agonis: menghasilkan efek sama/serupa dengan yang dihasilkan bahan alami tubuh, mis. hormon, neurotransmitter, dan zat lainnya
- ▶ Example: beta agonists stimulate beta cells (β_2) in the lungs causing relaxation of the bronchial smooth muscles. (Albuterol, Alupent inhalers)

Macam Agonis

- Full agonis
- Partial agonis



Aktivitas intrinsik = 1



Aktivitas intrinsik < 1

Antagonis/*antagonists*

- ▶ Antagonis: menghambat fungsi sel dengan menduduki reseptor. Mencegah substansi natural tubuh atau obat lain dari perebutan tempat reseptor dan mengaktivasi fungsi sel.
- ▶ Contoh: *beta antagonists (beta blockers)* menempati reseptor beta di seluruh tubuh menyebabkan kelemahan denyut nadi, menurunkan TD, dan menurunkan *kardiac output* (Atenolol, Timolol)

Macam Antagonis

Antagonis kompetitif

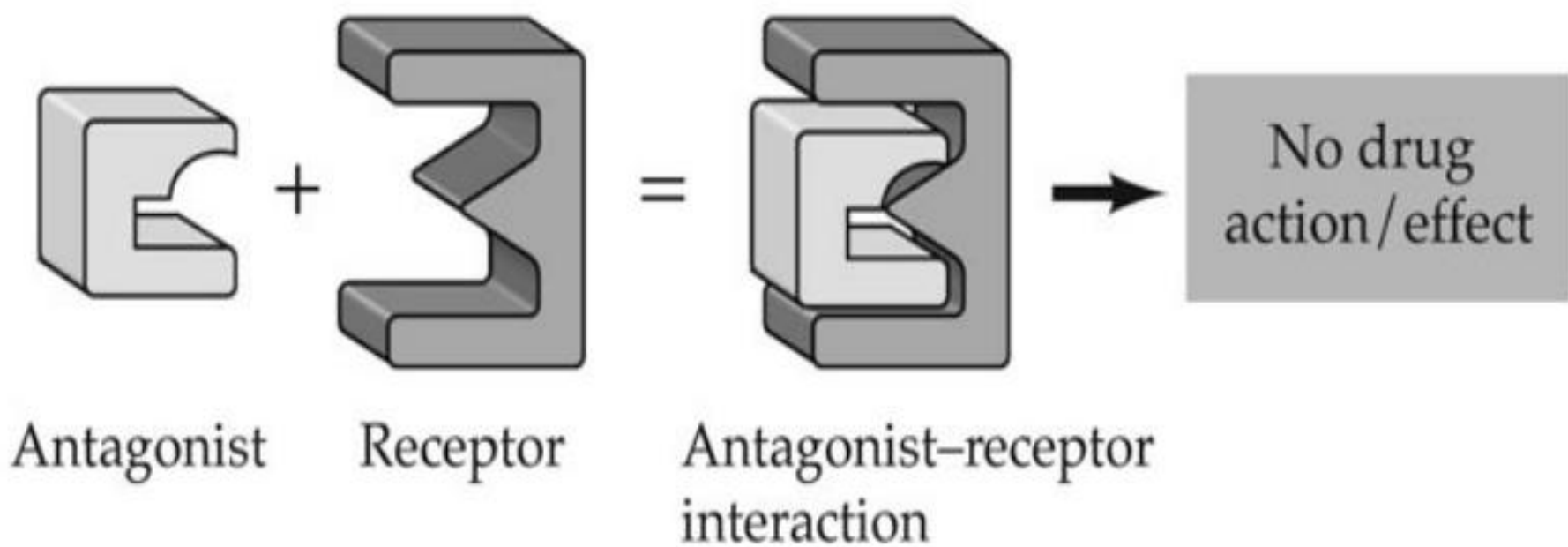
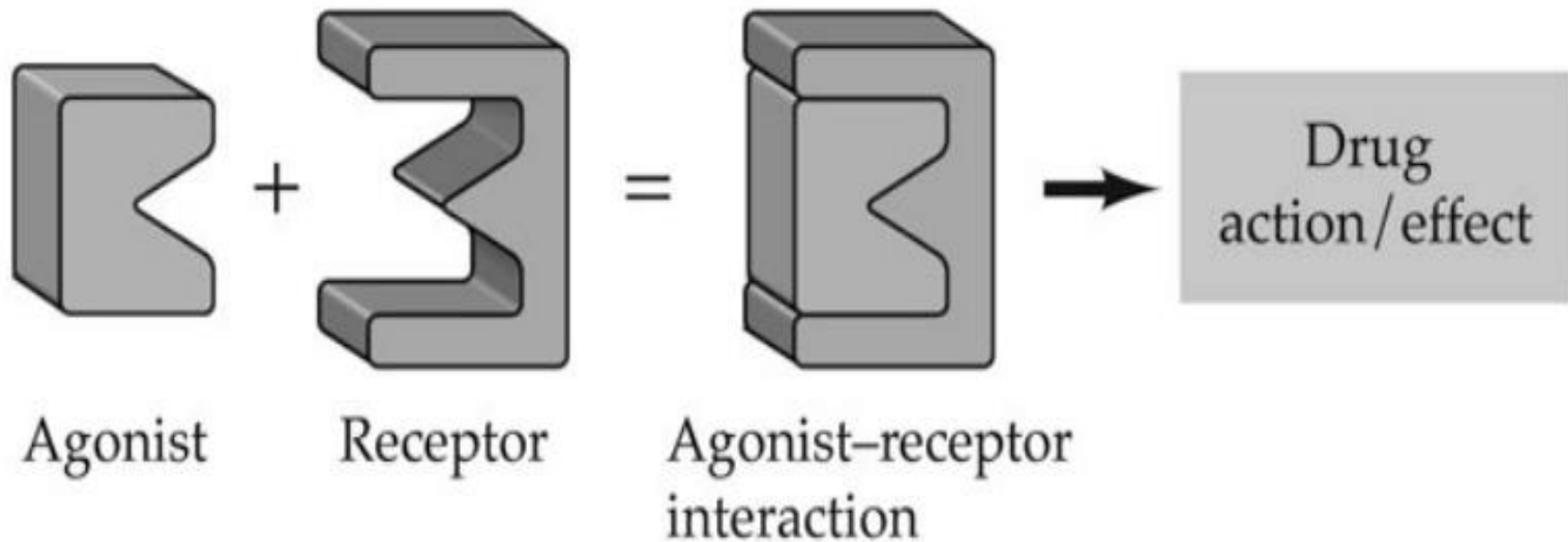
- Suatu obat yang mengikat reseptor secara **reversibel** pada daerah yang sama dengan tempat ikatan agonis, tetapi tidak menyebabkan efek
- Efek antagonis kompetitif **dapat diatasi/dilawan dengan peningkatan konsentrasi agonis**, sehingga meningkatkan proporsi reseptor yang dapat diduduki oleh agonis

Antagonis irreversibel

- Antagonis yang dapat mengikat reseptor secara kuat dan bersifat irreversibel ----
-tidak bisa diatasi dengan penambahan agonis

Antagonis non-kompetitif

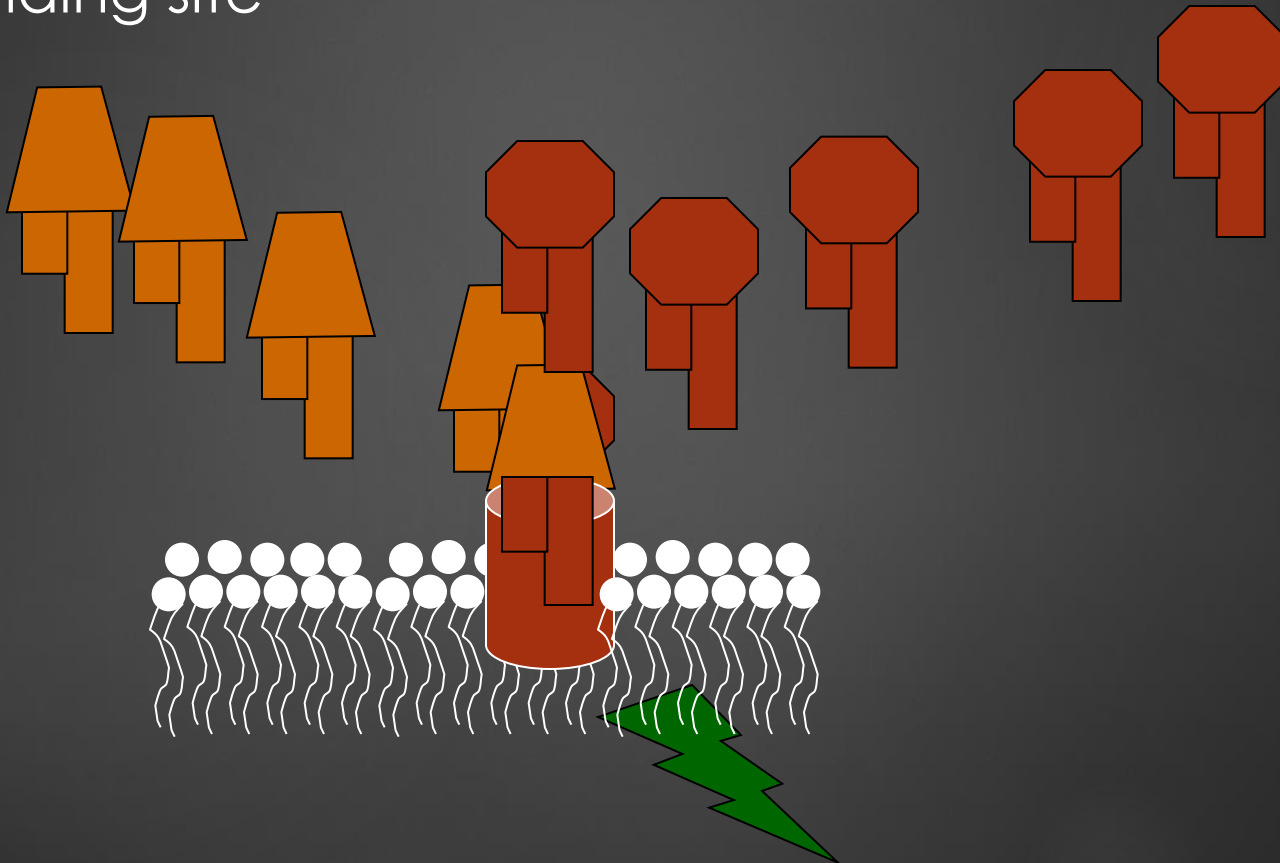
- Suatu antagonis yang dapat mengurangi efektivitas suatu agonis melalui mekanisme selain berikatan dengan tempat agonis



Antagonist I

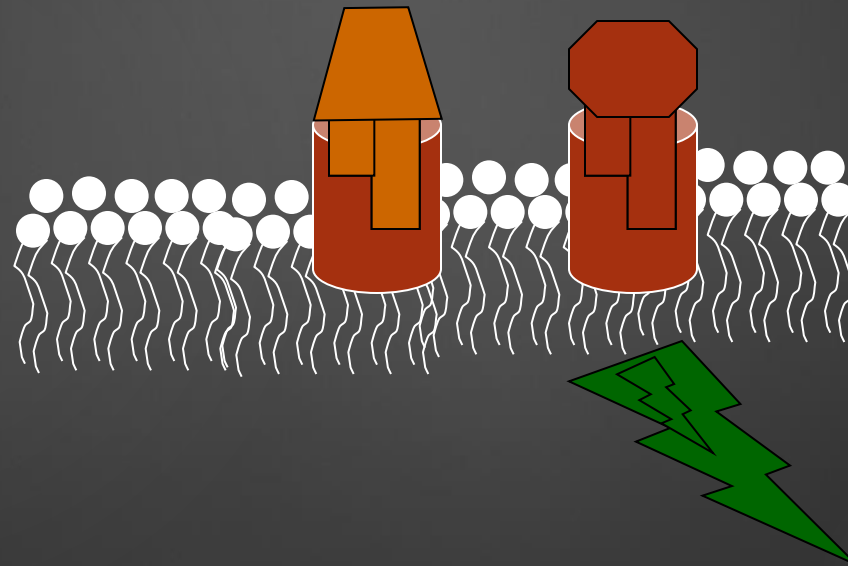
drug that inhibits or blocks action of an endogenous compound or another drug

- ▶ competitive inhibitors: compete for same binding site



Antagonist II

- ▶ noncompetitive inhibitors
 - ▶ bind to alternative cellular site and alter action of ligand

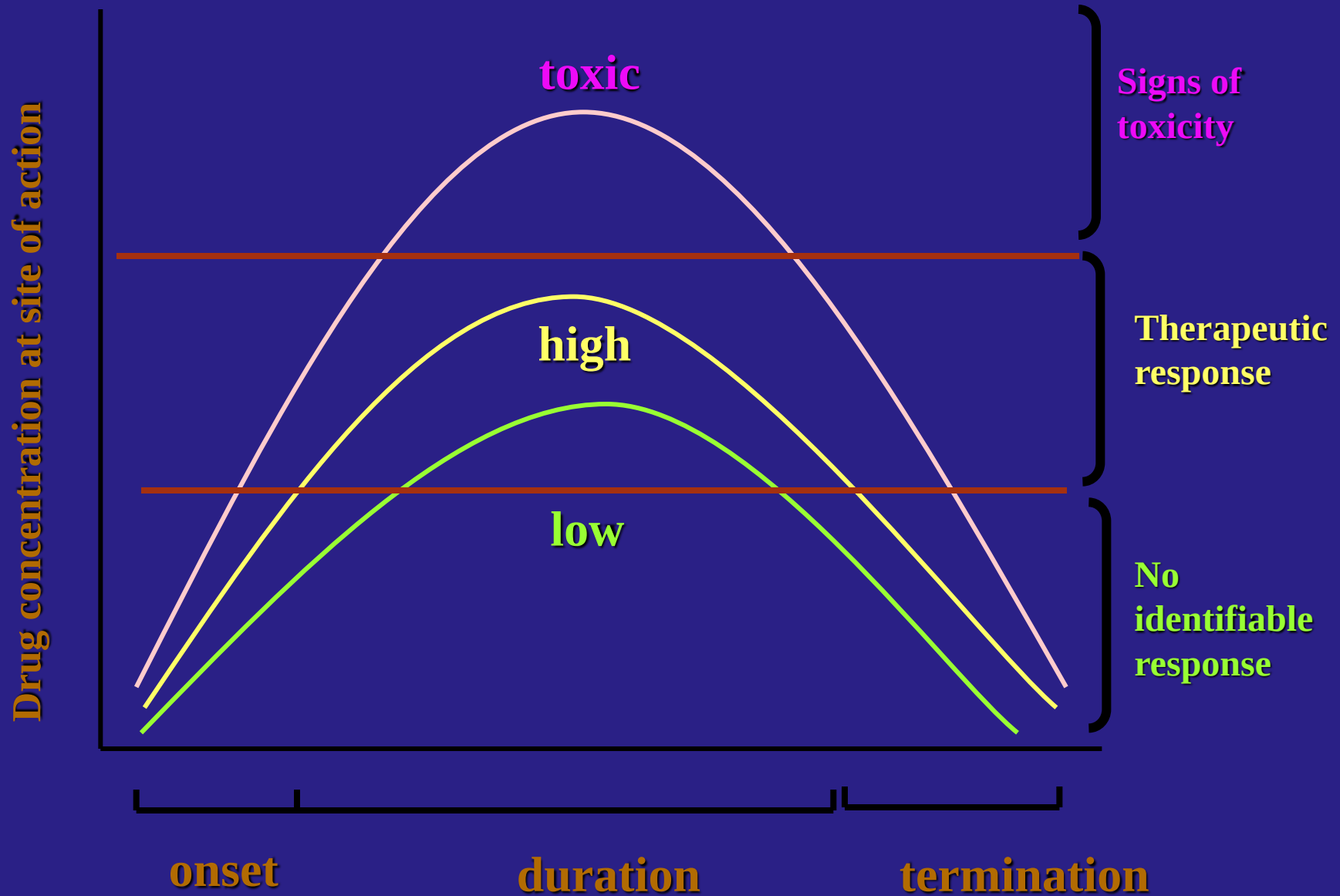


Key Points

- ▶ drugs labeled as agonists produce actions **similar** to endogenous ligands
- ▶ drugs labeled as antagonists oppose actions of endogenous ligands
- ▶ drugs can possess both agonist and antagonist properties

Dose - Time Effect

- ▶ Dose: *amount of drug given* (jumlah obat yang diberikan)
- ▶ Time: *duration of drug action from onset to termination* (durasi kerja obat mulai awal hingga akhir)
- ▶ Effect: *consequence of drug action* (akibat dari kerja obat)



Therapeutic Index

- ▶ *ratio of drug concentration required to produce therapeutic effect to concentration producing toxic response*
(rasio antara konsentrasi obat untuk menghasilkan efek terapi dengan konsentrasi obat yang menghasilkan respon toksik)

$$TI = LD_{50}/ED_{50}$$

LD50: dosis mematikan pada hewan

ED50: dosis terapeutik efektif pd hewan

- ▶ *closer to 1 greater chance of toxicity*

SIDE EFFECT (EFEK SAMPING)

A drug that does not cause side-effects is a drug that does not work



invariably

- ▶ Semua obat memiliki potensi efek samping (*side-effects*).
- ▶ Beberapa obat mungkin menyebabkan efek samping relatif sedikit sedangkan untuk obat lain memiliki daftar efek samping yang sangat panjang.

How drugs can cause side-effects (efek samping)

- ▶ Usia, penyakit, dan variasi genetik dapat mempengaruhi dosis obat. Disimpulkan efek yang timbul berkaitan dengan dosis (***the drug effect is dose related***)
- ▶ Menuju target yang salah. Obat umumnya berikatan dengan target protein seperti reseptor dan akan berikatan karena bentuk obat kompatibel/sesuai dengan area spesifik dari reseptornya. Obat yang berikatan dengan reseptor, bentuknya menyerupai *the natural chemical messengers* dari tubuh sehingga terjadi ikatan 'messenger' reseptor-target, baik reseptor untuk menstimulasi maupun untuk menghambat.

HOW DRUGS CAN CAUSE SIDE-EFFECTS

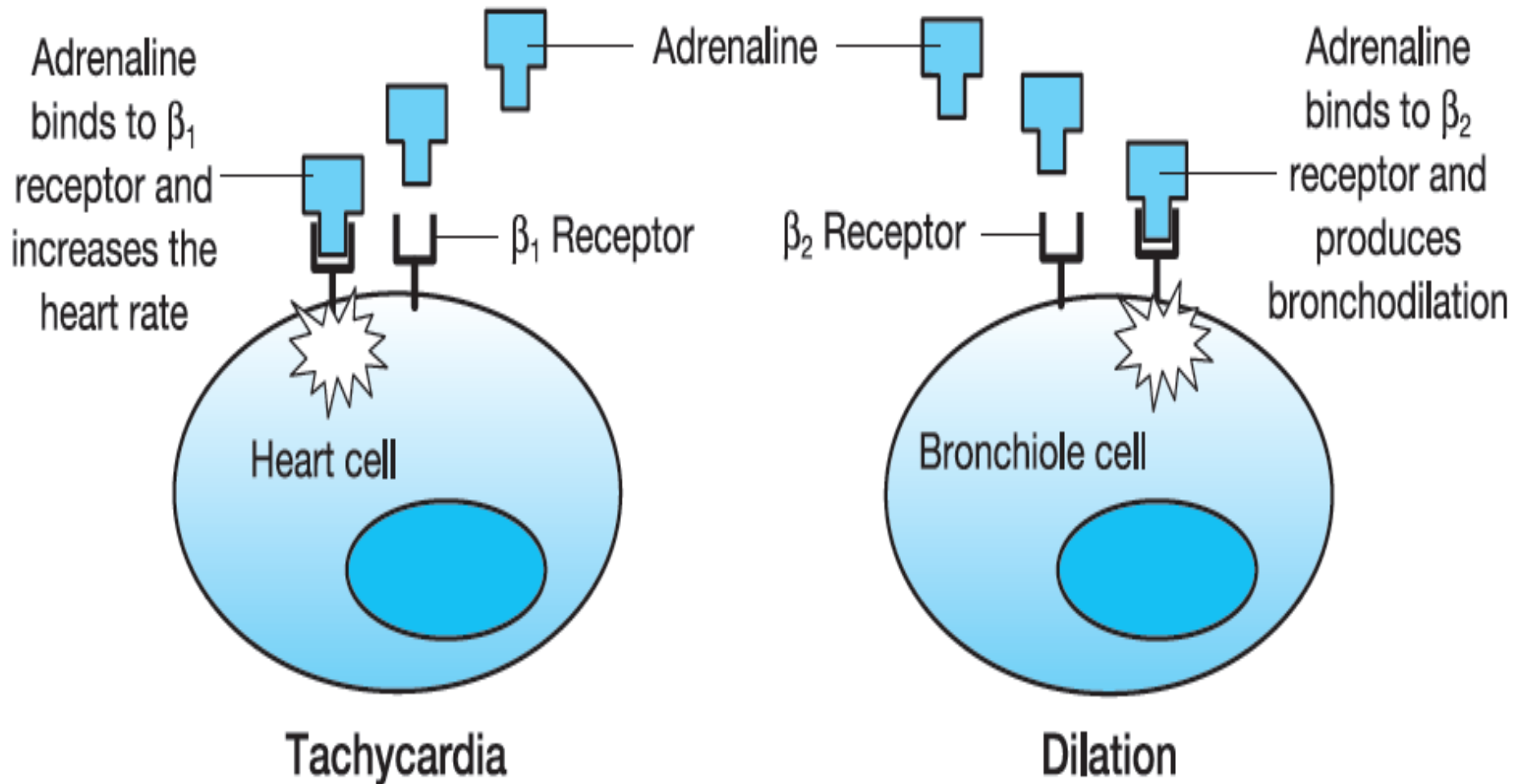


Figure 3.3 Adrenaline binding to different sub-classes of adrenergic receptor produces diverse effects in different tissues.

Table 3.1 The effects of adrenaline binding to various adrenergic receptors

Sub-class of receptor	Key locations	Effect of adrenaline binding to receptor	Physiological effect
Alpha-1 (α_1)	Arterioles	Vasoconstriction	Redirects blood from skin and maintains blood pressure
Beta-1 (β_1)	Heart	Tachycardia	Increases cardiac output
Beta-2 (β_2)	Bronchioles	Bronchodilation	Increases gas exchange in the lungs
Beta-2 (β_2)	Arteries	Vasodilation	Redirects blood to exercising muscles

CHAPTER 3 SIDE-EFFECTS, INTERACTIONS AND PHARMACOKINETICS

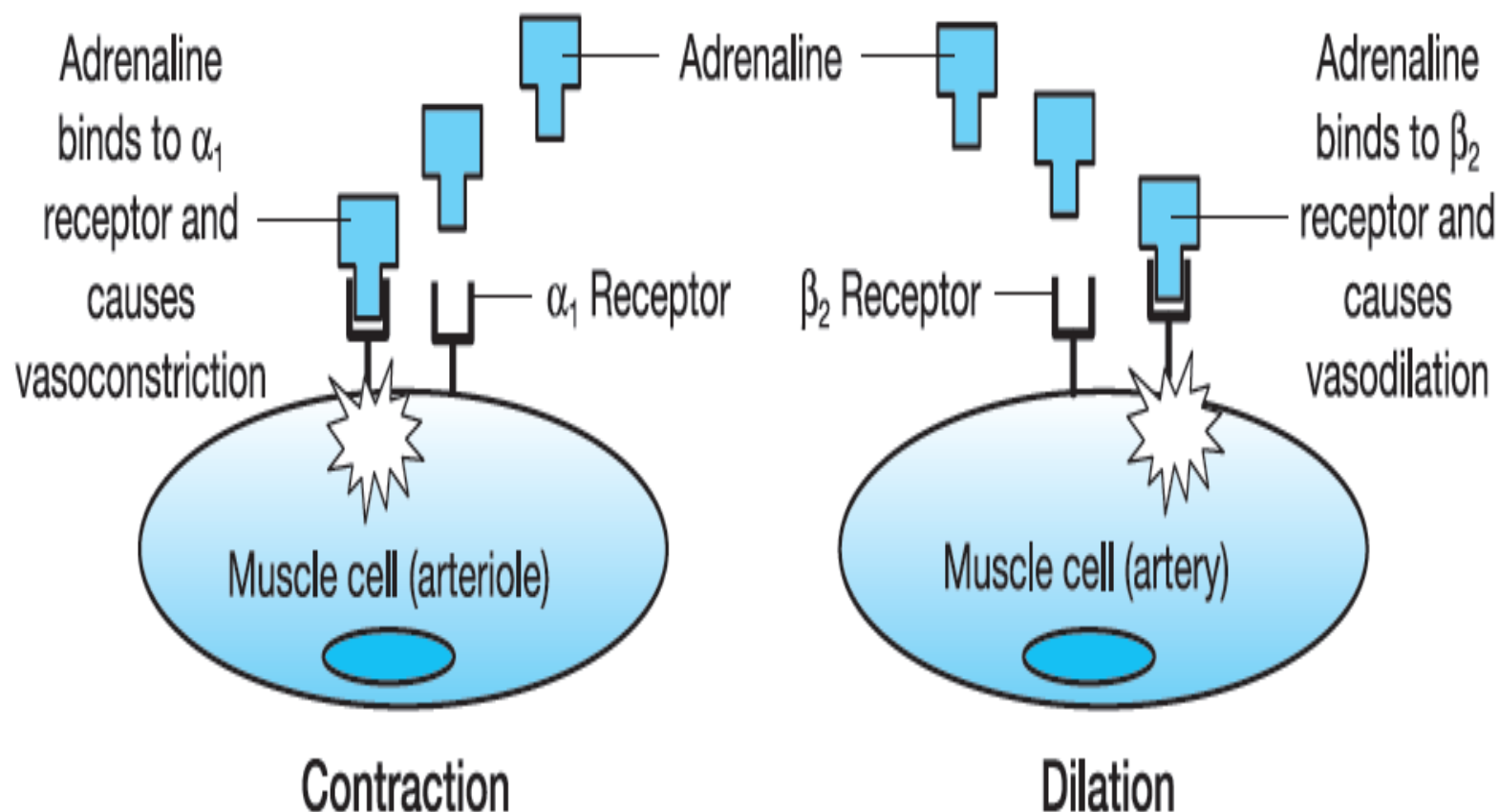


Figure 3.4 Adrenaline binding to different sub-classes of adrenergic receptor on smooth muscle cells produces vasoconstriction in peripheral arterioles and vasodilation in arteries that supply muscles.

Interaksi Obat

- ▶ Peresepan beberapa (*multiple*) obat atau **polypharmacy**, dapat menyebabkan interaksi antara satu obat dengan yang lain dan dapat menyebabkan peningkatan efek samping pada pasien.
- ▶ Khususnya bagi lansia yang memiliki beberapa masalah kesehatan/komorbid, sehingga masing-masing membutuhkan dosis obat yang berbeda-beda untuk masing-masing orang.
- ▶ Interaksi berbagai obat dapat meningkatkan atau menurunkan aktivitas kerja obat.

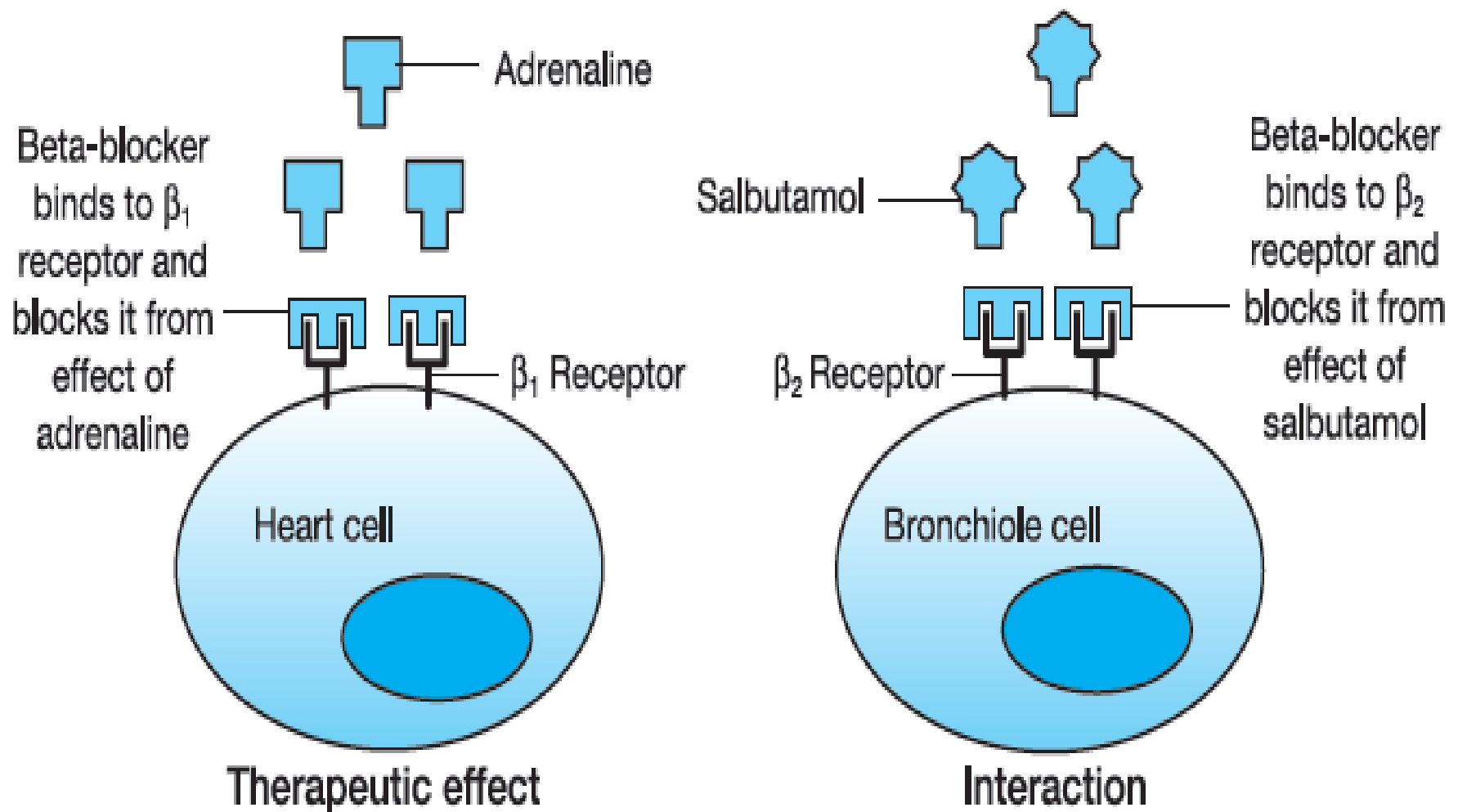


Figure 3.10 Beta-blockers can result in bronchospasm by binding to β_2 receptors on the bronchioles and blocking them from the bronchodilatory action of *salbutamol*.

Thank you