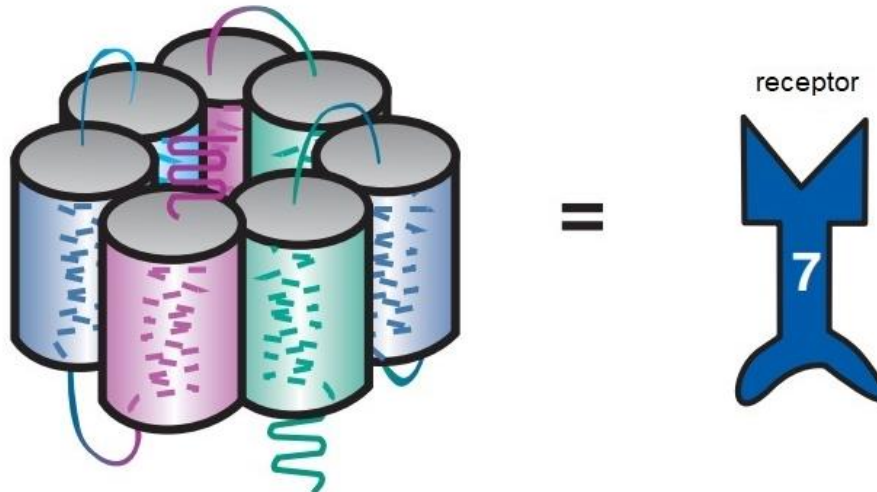


**ACȚIUNEA MEDICAȚIEI PSIHOTROPE  
ASUPRA RECEPTORILOR CUPLAȚI  
CU PROTEINA G:  
AGONIȘTI, ANTAGONIȘTI, AGONIȘTI  
PARȚIALI ȘI AGONIȘTI INVERȘI**

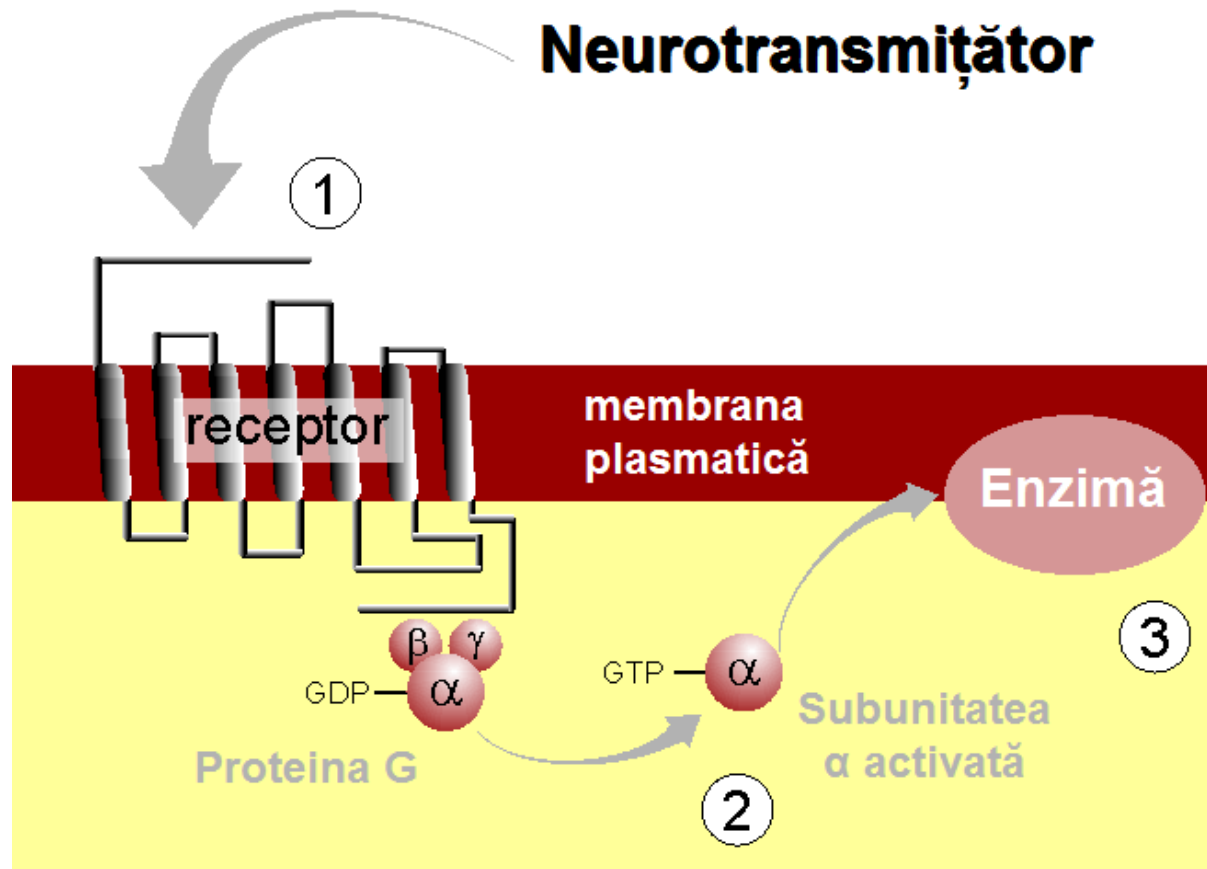
# RECEPTORII CUPLAȚI CU PROTEINA G (RCPG)

- ▶ Cea mai mare familie de receptori celulari de suprafață
- ▶ Mediază un spectru larg de funcții în organism
- ▶ Ținta a peste 34% dintre substanțele medicamentoase
- ▶ 1/3 din medicamentele psihotrope acționează la nivelul RCPG



receptor cuplat cu proteinele G,  
cu 7 regiuni transmembranare

# RCPG - 4 ELEMENTE CHEIE

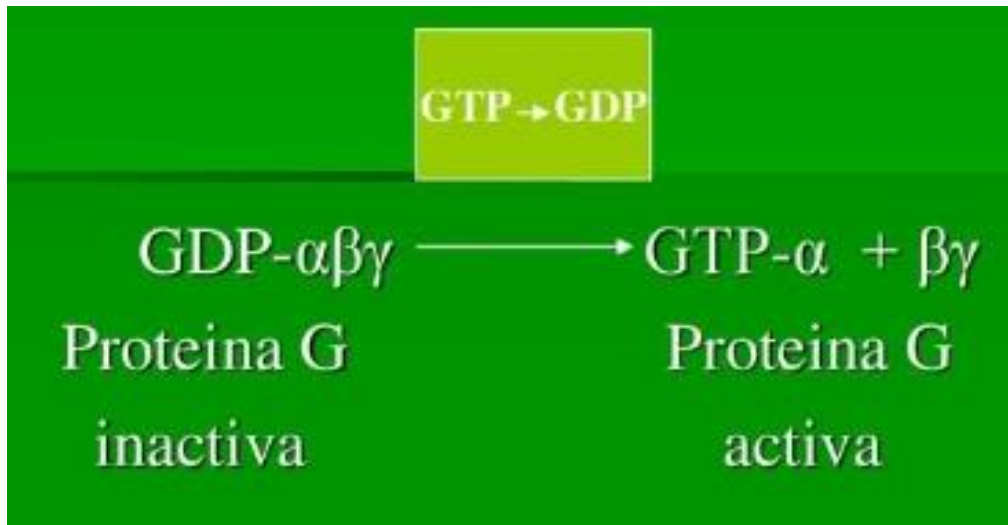


# PROTEINELE G

- ▶ Formate din 3 subunități:  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$ . Subunitatea  $\alpha$  conține situsul de legare pentru GDP/GTP.

Se activează prin cuplarea cu GTP

Se inactivează prin cuplarea cu GDP

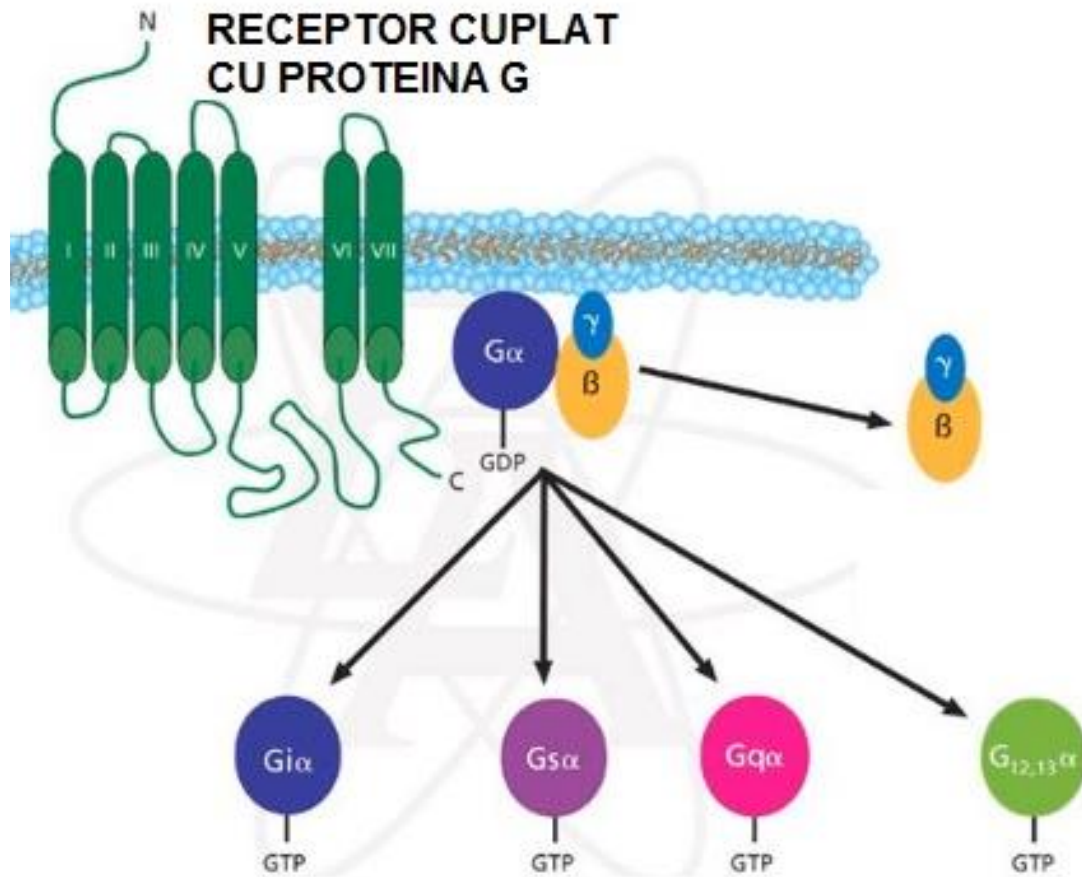


► Există mai multe tipuri de proteine G:

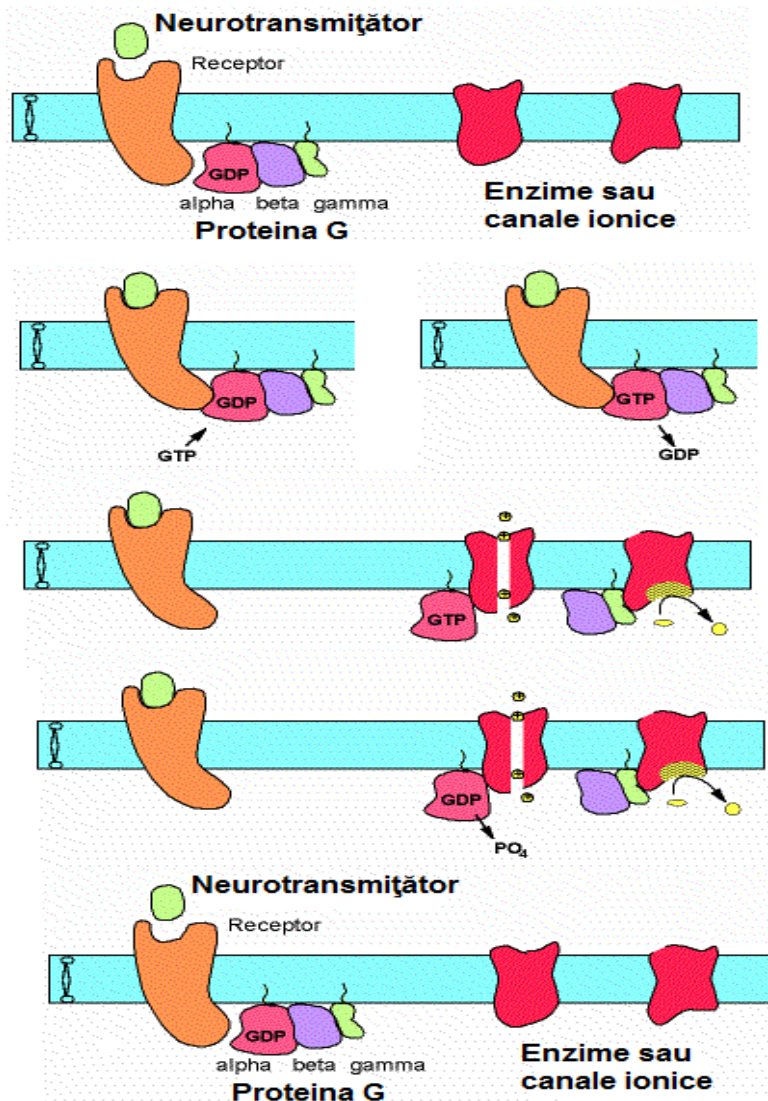
Gs: stimulează adenilat ciclaza

Gi: inhibă adenilat ciclaza

Gq: stimulează fosfolipaza C ( $\text{PIP}_2 \rightarrow \text{IP}_3 + \text{DAG}$ )



# ACTIVAREA RCPG



Robert Lefkowitz și Brian Kobilka au primit Premiul Nobel 2012 pentru chimie datorită descoperirilor legate de o importantă familie de receptori, și anume: receptorii cuplați cu proteinele G



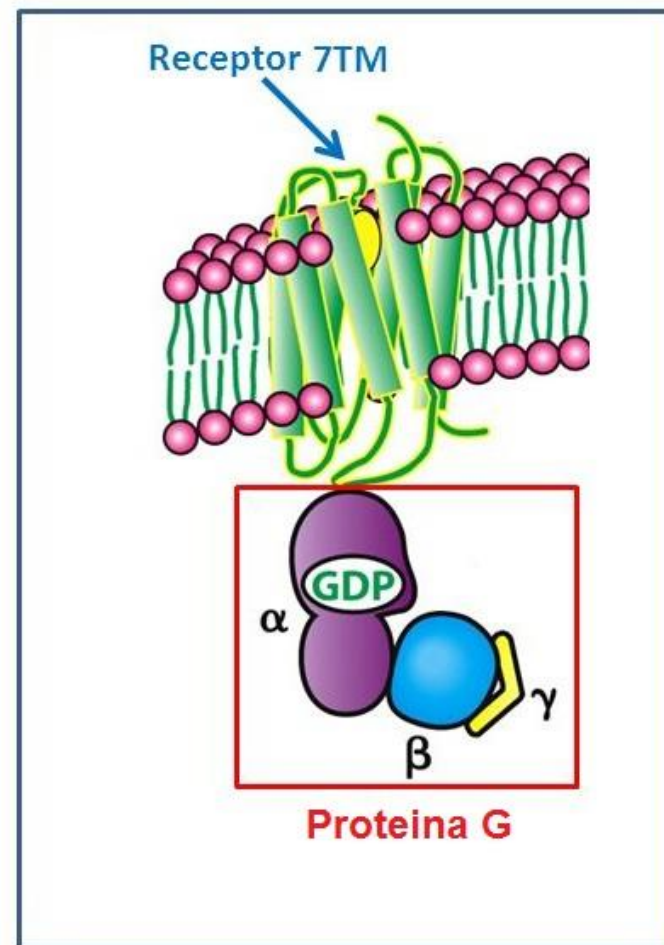
**Robert J. Lefkowitz**

Institutul Medical Howard  
Hughes și Centrul Medical  
din cadrul Duke University

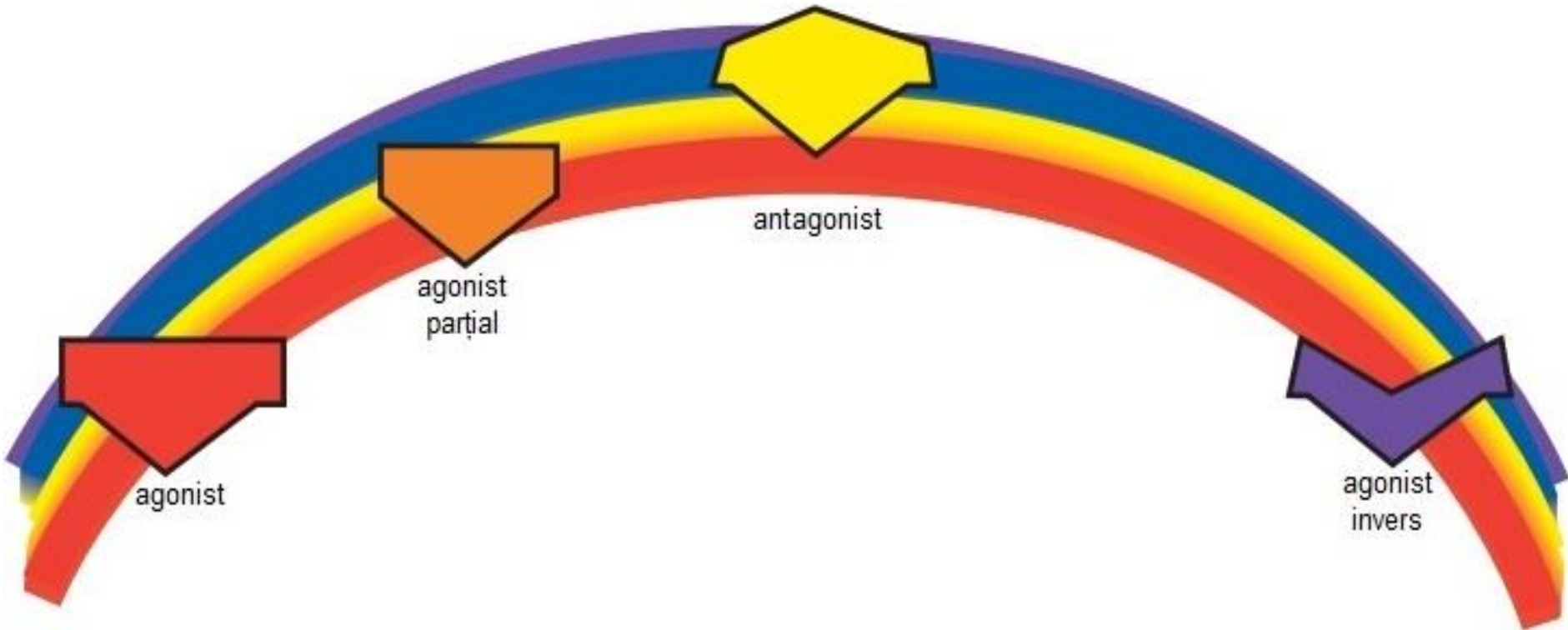


**Brian K. Kobilka**

Stanford University School  
of Medicine, Stanford, California



# SPECTRUL AGONIȘTILO



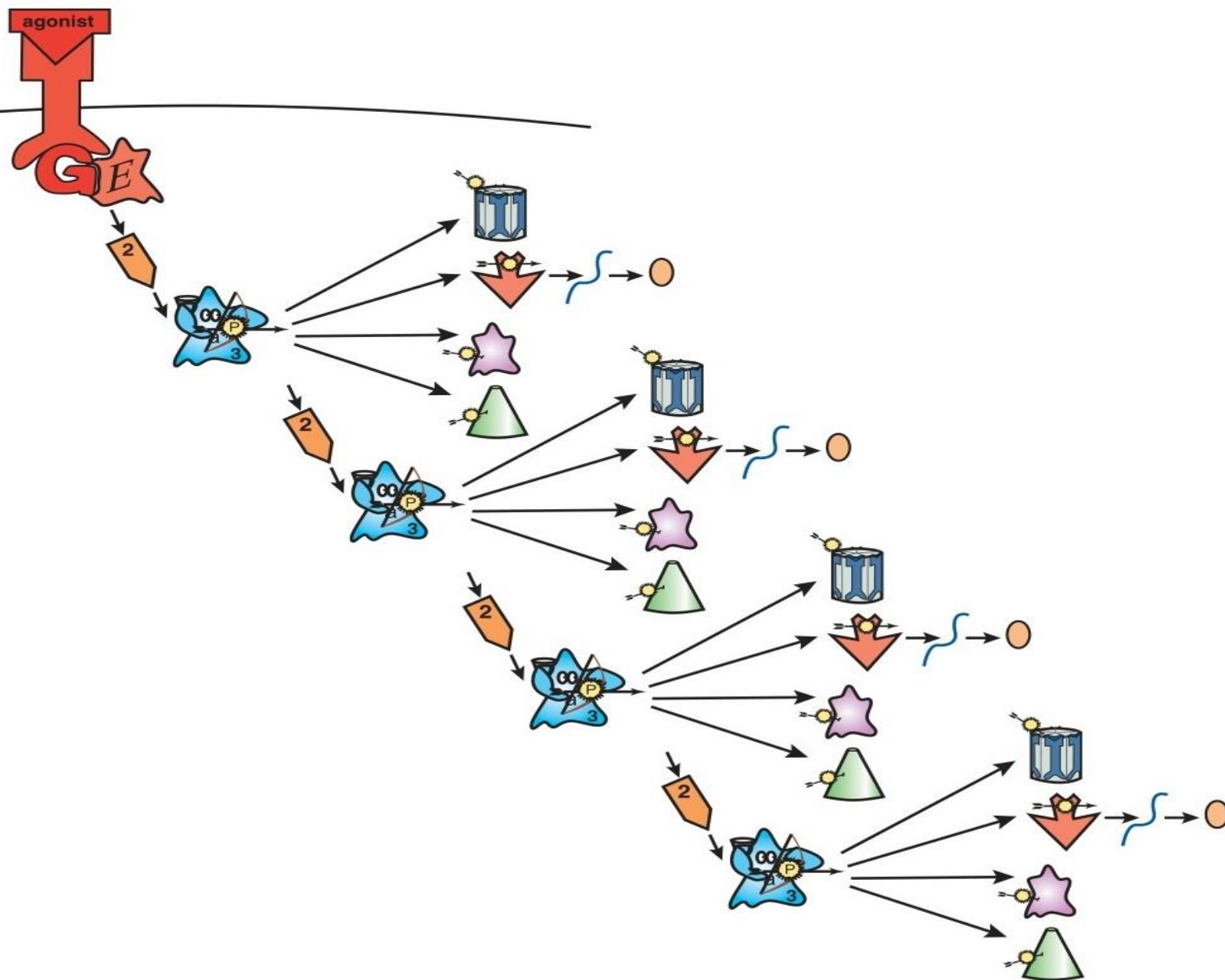


# AGONISTUL COMPLET

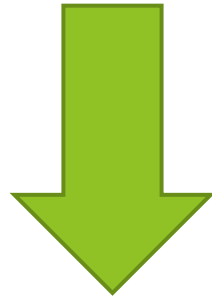


transducția maximă  
a semnalului

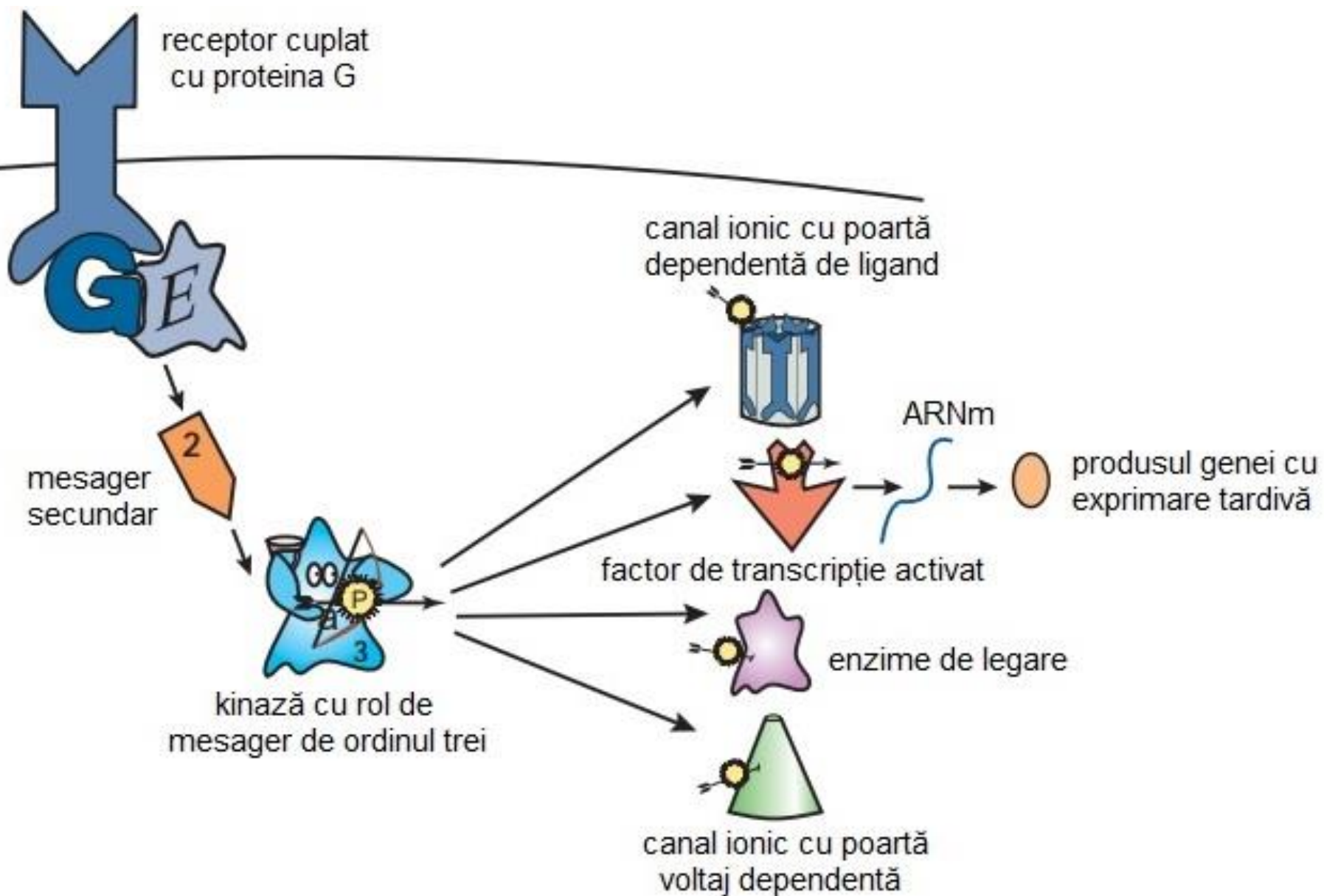
legarea unui agonist complet de un receptor cuplat cu proteina G



ABSENȚA AGONIȘTILOR



activitatea bazală

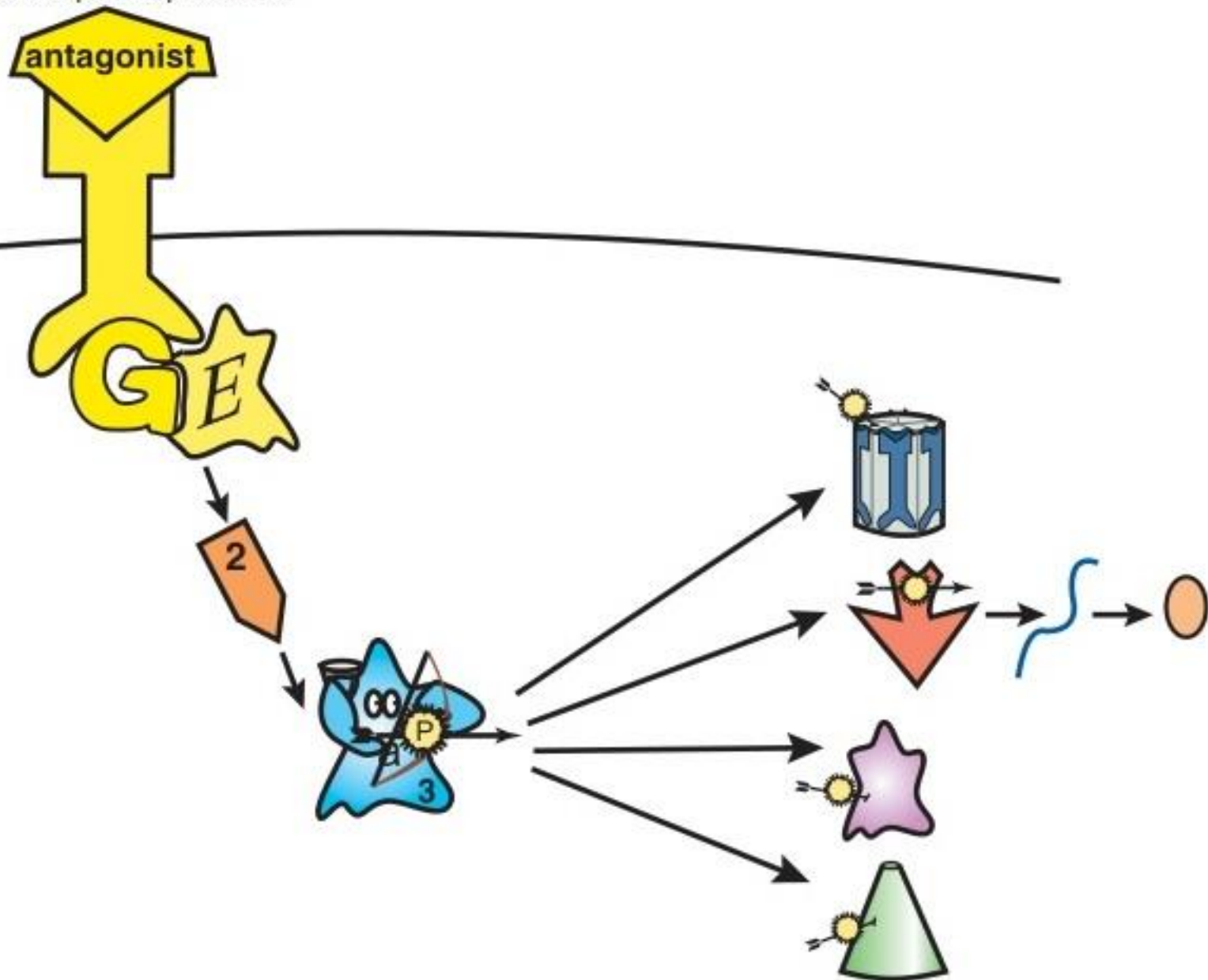


# ANTAGONISTUL

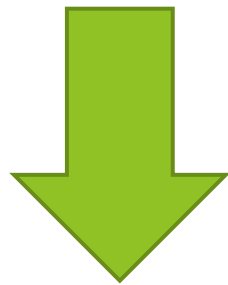


revenirea la configurația de bază,  
în care se manifestă numai  
activitatea bazală, stare similară cu  
absența agonistului

legarea unui antagonist de un receptor cuplat cu proteina G



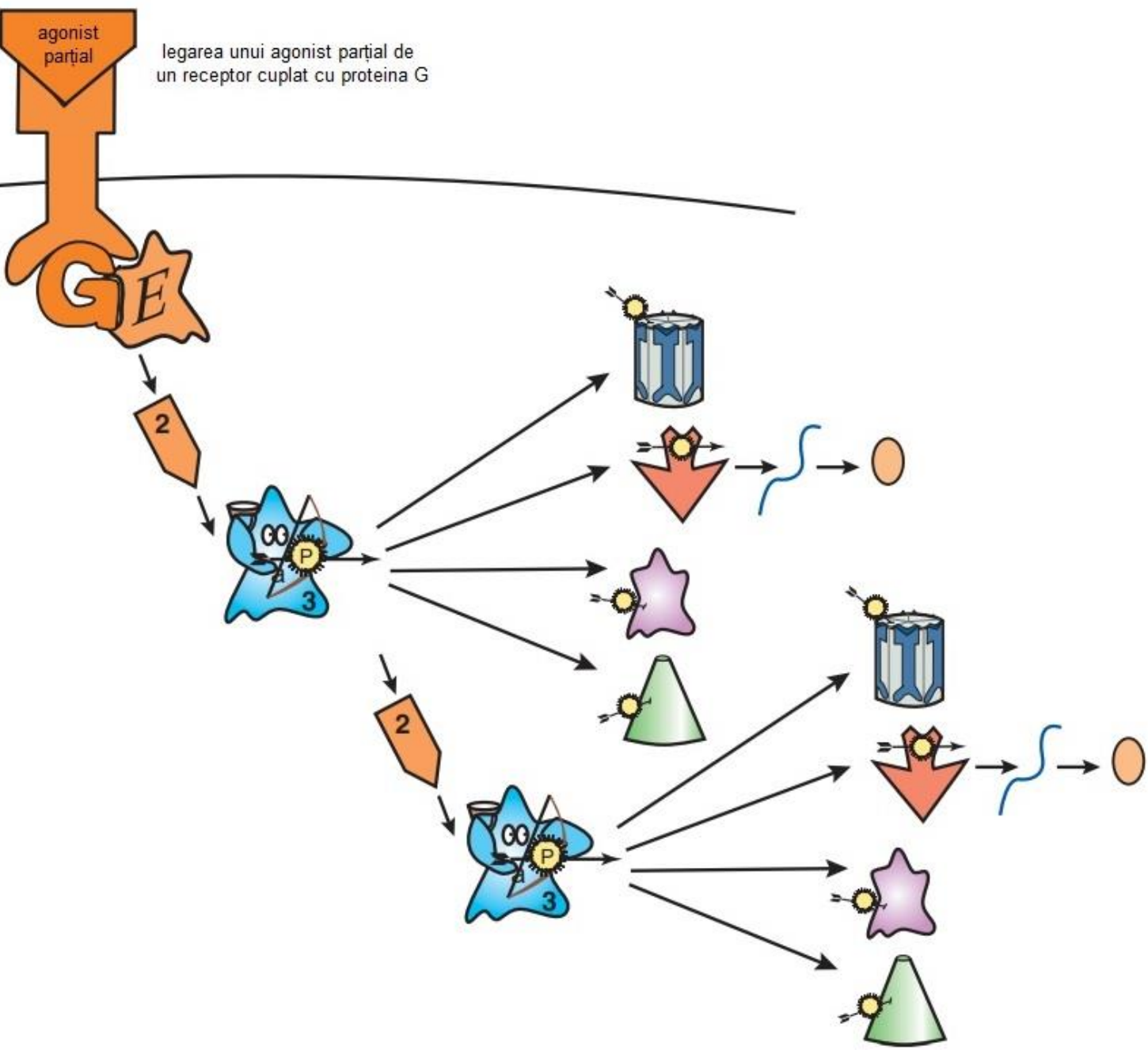
# AGONISTUL PARȚIAL



intensificarea parțială  
a transducției  
semnalului

agonist  
parțial

legarea unui agonist parțial de  
un receptor cuplat cu proteina G





# AGONISTUL INVERS



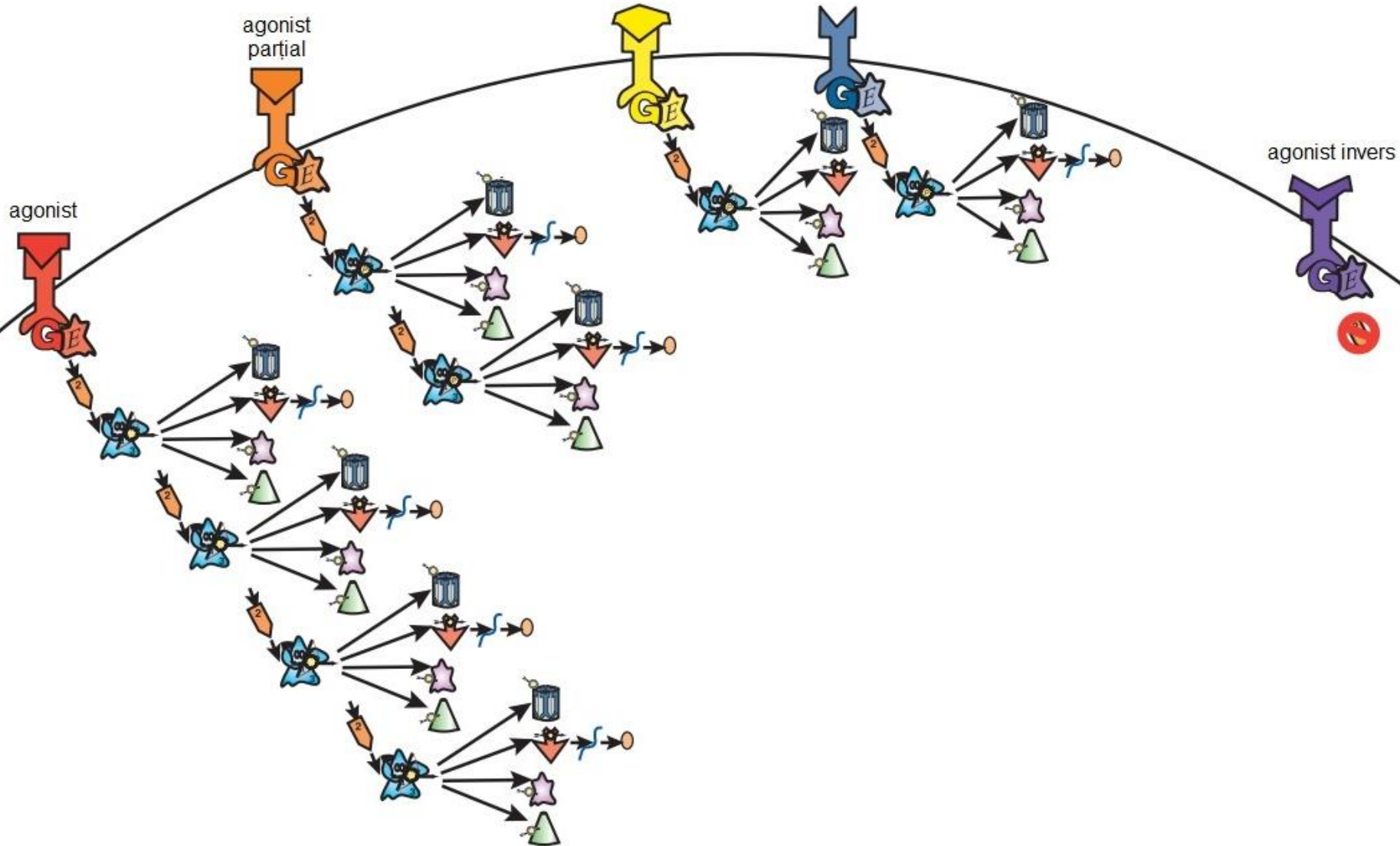
nu este echivalent cu antagonismul;  
chiar și activitatea bazală este  
blocată

agonist invers



# Spectrul agoniștilor

antagonist silențios sau lipsa oricărui agonist



➤ CEI MAI IMPORTANTI,  
RECEPTORI CUPLAȚI CU  
PROTEINA G, ACTIVAȚI  
DIRECT DE MEDICAȚIA  
PSIHOTROPĂ

# Neurotransmițător DOPAMINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	D <sub>2</sub>
Acțiunea farmacologică	<b>Antagonist sau agonist parțial</b>
Clasa de medicamente	Antipsihotice convenționale Antipsihotice atipice
Acțiunea terapeutică	Antipsihotică, antimaniacală

## ▶ Exemple de antipsihotice convenționale

FLUPENTIXOL (FLUANXOL)

HALOPERIDOL

LOXAPINĂ (ADASUVE)

SULPIRID (EGLONYL)

ZUCLOPENTIXOL (CLOPIXOL)

## ▶ Exemple de antipsihotice atipice

AMISULPRID (SOLIAN, MIDORA)

CLOZAPINĂ (LEPONEX)

OLANZAPINĂ (ZYPREXA)

PALIPERIDONĂ (INVEGA, XEPLION)

QUETIAPINĂ (SEROQUEL)

ZIPRASIDONĂ (ZYPSILA)

RISPERIDONĂ (RISPEN, TORENDO, RISPOLEPT)

# Neurotransmițător: SEROTONINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	5HT <sub>2A</sub>		5HT <sub>1A</sub> 5HT <sub>1B/D</sub> 5HT <sub>2C</sub> 5HT <sub>6</sub>	5HT <sub>1A</sub>
Acțiunea farmacologică	Antagonist sau agonist invers		Antagonist sau agonist parțial	Agonist parțial
Clasa de medicamente	Antipsihotice atipice	Antidepresive, hipnotice TRAZODONĂ (TRITTICO)	Antipsihotice atipice	Anxiolitice ALPRAZOLAM (XANAX) DIAZEPAM LORAZEPAM (ANXIAR) BUSPIRONĂ (SPITOMIN) LOFLAZEPAT (VICTAN)
Acțiunea terapeutică	Reduce efectele adverse motorii; posibil efecte de stabilizare a dispoziției și antidepresive în tulburarea afectivă bipolară	Reduce insomnia și îmbunătățește dispoziția	Nu se cunosc acțiunile secundare ale receptorului, contribuie probabil la eficacitate și tolerabilitate	Anxiolitică; amplifică acțiunea antidepresivă

# Neurotransmițător NORADRENALINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	$\alpha_2$		$\alpha_1$
Acțiunea farmacologică	Antagonist	Agonist	Antagonist
Clasa de medicamente	Antidepresive	Antihipertensive (de ex. CLONIDINĂ)	Multe antipsihotice și antidepresive
Acțiunea terapeutică	Antidepresivă	Afectarea cogniției și comportamentului în tulburarea cu deficit de atenție și hiperactivitate	Efecte secundare de tipul hipotensiunii ortostatice și posibil sedare



# Neurotransmițător ACETILCOLINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	M <sub>1</sub>	M <sub>3</sub> /M <sub>5</sub>
Acțiunea farmacologică	Antagonist	Antagonist
Clasa de medicamente	Multe antipsihotice și antidepresive	Unele antipsihotice atipice
Acțiunea terapeutică	Efecte secundare cum ar fi: tulburările de memorie, sedarea, xerostomia, vederea neclară, constipația, retenția urinară	Pot contribui la dereglări metabolice (dislipidemie și diabet)

# Neurotransmițător

## Acidul gama-aminobutiric (GABA)

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	GABA <sub>B</sub>
Acțiunea farmacologică	Agonist
Clasa de medicamente	Gama hidroxibutirat/ Oxibat de sodiu (de ex. XYREM)
Acțiunea terapeutică	Cataplexie, somnolența din narcolepsie. Este posibil să crească durata somnului cu unde lente și să reducă durerea.

# Neurotransmițător MELATONINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	GABA <sub>A</sub>
Acțiunea farmacologică	Agonist
Clasa de medicamente	Hipnotice MIDAZOLAM ZOPICLONĂ (IMOVANE) ZOLPIDEM (STILNOX, SANVAL)
Acțiunea terapeutică	Ameliorează insomnia

# Neurotransmițător HISTAMINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	H <sub>1</sub>
Acțiunea farmacologică	Antagonist
Clasa de medicamente	Multe antipsihotice și antidepresive; unele anxiolitice
Acțiunea terapeutică	Efecte terapeutice în anxietate și insomnie; efecte secundare de sedare și creștere în greutate

➤ CEI MAI IMPORTANTI,  
RECEPTORI CUPLAȚI CU  
PROTEINA G, ACTIVAȚI  
INDIRECT DE MEDICAȚIA  
PSIHOTROPĂ

# Neurotransmițător DOPAMINA

<p>Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct</p>	<p>D<sub>1</sub> și D<sub>2</sub> (posibil D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>)</p>		
<p>Acțiunea farmacologică</p>	<p><b>Agonist</b> prin creșterea dopaminei la nivelul tuturor receptorilor dopaminergici</p>		
<p>Clasa de medicamente</p>	<p>Substanțe stimulante (acționează asupra dopaminei și/sau transportorilor veziculari sinaptici)</p> <p>METILFENIDAT (CONCERTA)</p>	<p>Antidepresive (acționează la nivelul transportorilor pentru dopamină și/sau noradrenalină)</p> <p>BUPROPION (ZYBAN, ELONTRIL)</p>	<p>Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (reduc metabolizarea dopaminei)</p> <p>Exemple de IMAO: SELEGILINĂ (SELEGOS), RASAGILINĂ (AZILECT)</p>
<p>Acțiunea terapeutică</p>	<p>Ameliorarea ADHD</p>	<p>Antidepresivă; ADHD</p>	<p>Antidepresivă</p>

# Neurotransmițător SEROTONINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	5HT <sub>1A</sub> (autoreceptori presinaptici somatodendritici)	Receptori postsinaptici 5HT <sub>2A</sub> ; posibil și pe receptorii postsinaptici: 5HT <sub>1A</sub> , 5HT <sub>2C</sub> , 5HT <sub>6</sub> , 5HT <sub>7</sub>
Acțiunea farmacologică	<b>Agonist</b> prin creșterea serotoninei la nivelul tuturor receptorilor	
Clasa de medicamente	Antidepresive (acționează la nivelul transportorilor pentru serotonină - TSER) PAROXETINĂ (SEROXAT) SERTRALINĂ (STIMULOTON) ESCITALOPRAM (CIPRALEX, DEPRESINAL) FLUOXETINĂ (FLUOXIN)	IMAO (reduc metabolizarea serotoninei)
Acțiunea terapeutică	Antidepresivă; anxiolitică	Antidepresivă

# Neurotransmițător NORADRENALINA

<p>Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct</p>	<p>Receptori <math>\beta_2</math> postsinaptici; posibil și pe receptorii <math>\alpha_2</math> presinaptici și postsinaptici</p>	
<p>Acțiunea farmacologică</p>	<p><b>Agonist</b> prin creșterea noradrenalinei la nivelul tuturor receptorilor pentru noradrenalină</p>	
<p>Clasa de medicamente</p>	<p>Antidepresive; durere neuropată (acționează la nivelul transportorului pentru noradrenalină - TNA)            VENLAFAXINĂ (EFECTIN)            AMITRIPTILINĂ            CLOMIPRAMINĂ (ANAFRANIL)  <u>DULOXETINĂ (CYMBALTA)</u>            DOXEPINĂ (DOXEPIN)</p>	<p>IMAO (reduc metabolizarea noradrenalinei)</p>
<p>Acțiunea terapeutică</p>	<p>Antidepresivă; ameliorează ADHD; pentru durerea cronică (în combinație cu inhibiția TSER)</p>	<p>Antidepresivă</p>



# Neurotransmițător ACETILCOLINA

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	M <sub>1</sub> (posibil și M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> )
Acțiunea farmacologică	<b>Agonist</b> prin creșterea acetilcolinei la nivelul tuturor receptorilor pentru acetilcolină
Clasa de medicamente	Inhibitoare de acetilcolinesterază (reduc metabolizarea acetilcolinei)  DONEPEZIL (TUADIN, YASNAL, DONECEPT, DAVIA) GALANTAMINĂ (REMINYL, GALSYA) RIVASTIGMINĂ (RIDAXIN, EVERTAS, MIMVASTID)
Acțiunea terapeutică	Încetinirea progresiei bolii Alzheimer

# Neurotransmițător

## Acidul gama-aminobutiric (GABA)

Receptorul proteinei G și subtipul farmacologic asupra căruia acționează direct	GABA <sub>A</sub> și GABA <sub>B</sub>
Acțiunea farmacologică	<b>Agonist</b> prin creșterea GABA la nivelul tuturor receptorilor GABA
Clasa de medicamente	Anticonvulsivante (acționează la nivelul transportorului GABA, TGA <sub>1</sub> ) CLONAZEPAM (RIVOTRIL) LEVETIRACETAM (KEPPRA) VALPROAT (CONVULEX, ORFIRIL, DEPAKINE)
Acțiunea terapeutică	Anticonvulsivantă; posibil anxiolitică, pentru durerea cronică, pentru somnul cu unde lente

# CONCLUZII

Receptorii cuplați cu proteina G sunt țintele cele mai frecvente pentru medicația psihotropă

Marea majoritate a medicamentelor care acționează direct asupra receptorilor cuplați cu proteina G sunt antagoniști

Acțiunea medicamentelor asupra receptorilor cuplați cu proteina G se situează de-a lungul unui spectru, care pornește de la acțiunea de agonist complet și ajunge la cea de agonist invers

Agonistul complet determină o modificare conformațională care declanșează transducția semnalului și formarea mesagerului secund la maximă intensitate

Agonistul parțial acționează asemănător cu un agonist complet, dar cu intensitate mai redusă

Antagonistul determină o modificare conformațională care stabilizează receptorul la starea de bază

Agonistul invers determină o modificare conformațională a receptorului ce oprește orice activitate, chiar și activitatea bazală

Înțelegerea spectrului agoniștilor permite specialiștilor să prevadă consecințele transducției semnalului, inclusiv efectele sale clinice