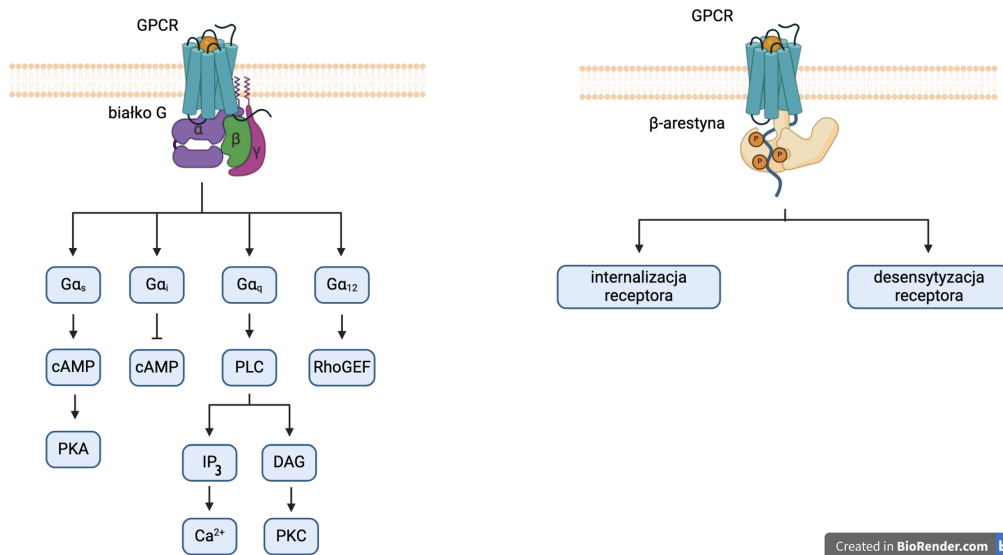


Selektywność funkcjonalna

Selektywność funkcjonalna, inaczej stroniczy agonizm (ang. *functional selectivity* oraz *biased agonism*), to zdolność receptora do preferencyjnego aktywowania jednej ścieżki sygnałowej pod wpływem liganda [1]. Efekt ten jest mierzony względem liganda referencyjnego, zwykle jest to ligand endogenny [1]. W kontekście receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR, ang. *G protein-coupled receptors*), oznacza to, że receptor preferencyjnie wiąże się z wybranym białkiem efektorowym, czyli białkiem G lub β -arestyną [1]. Ponadto, ligandy mogą również preferencyjnie aktywować ścieżki powiązane z różnymi podtypami białka G (Rys. 1), zależnymi od podtypu jednostki $G\alpha$, których wyróżniane są cztery grupy:

- $G\alpha_s$, czyli białko stymulujące, którego aktywacja prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP (cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu), a co za tym idzie, do aktywacji kinazy białkowej A (PKA) [2];
- $G\alpha_i$, czyli białko hamujące, które hamuje produkcję cAMP [3];
- $G\alpha_q$, którego aktywacja prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} oraz aktywacji kinazy białkowej C (PKC) [4];
- $G\alpha_{12/13}$, które są odpowiedzialne m. in. za regulację cytoszkieletu oraz apoptozę [5].



Rysunek 1. Główne szlaki sygnałowe, w których uczestniczą receptory GPCR. Po lewej stronie szlaki związane z przekazywaniem sygnału przez białko G; po prawej szlaki związane z przekazywaniem sygnału przez β -arestynę.

Aktywacja ścieżki związanej z β -arestyną (Rys. 1) może prowadzić do desensytyzacji receptora, czyli osłabienia reakcji receptora na działanie liganda, lub internalizacji—przeniesienia receptora z błony komórkowej do wnętrza komórki [6].

Zjawisko preferencyjnego aktywowania wybranych szlaków sygnałowych jest wykorzystywane w projektowaniu leków ze zwiększonym efektem terapeutycznym oraz zmniejszonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji polekowych. Kilka takich leków zostało już dopuszczonych do użytku. Do najbardziej znanych należą beta-blokery (inaczej leki beta-adrenolityczne), którymi leczone są choroby układu sercowo-naczyniowego, np. arytmia [7], niewydolność serca [8], czy nadciśnienie tętnicze (szczególnie u pacjentów po zawale serca, lub u których stwierdzono niewydolność serca czy arytmię) [9]. Do tej grupy leków należy m. in. karwedilol oraz nebiwolol. Wiążą się z receptorami β -adrenergicznymi (β_1 AR oraz β_2 AR), gdzie wykazują działanie antagonistyczne względem ścieżki sygnałowej związanej z białkiem G, lecz agonistyczne względem ścieżki związanej z β -arestyną [10]. Postuluje się, że aktywacja ścieżki związanej z białkiem G może skutkować polepszonym rozszerzeniem oskrzeli przy leczeniu astmy w porównaniu z agonistami niebędącymi selektywnymi funkcjonalnie [10]. Do innych przykładów leków selektywnych funkcjonalnie dostępnych już na rynku należą m.in. olicerodyna (agonista receptora μ -opiodowego selektywny względem białka G, wykazujący zmniejszone ryzyko hipowentylacji) [11], aripiprazol (ligand oddziałujący z receptorem dopaminowym D2, wykorzystywany przy leczeniu schizofrenii) [12], oraz tirzepatyd (agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1, GLP1R, selektywny względem białka Gs, wykorzystywany przy leczeniu cukrzycy typu 2) [13].

Istnieją również receptory, które same z siebie aktywują tylko wybrane ścieżki sygnałowe niezależnie od typu ligandu. Jest to spowodowane m.in. różnicami strukturalnymi, przez które dany receptor nie może wiązać się z białkiem G lub β -arestyną. Do takich receptorów należą:

- atypowe receptory chemokinowe—nie wiążą się z białkiem G α_i ze względu na różnice w motywie DRYLAIV lub jego brakiem [14];
- receptor C5aR2 układu dopełniacza—nie wiążą się z białkiem G ze względu na modyfikacje obecne w motywach DRY i NPxxY oraz brakiem reszt treoninowych i serynowych w pętli wewnątrzkomórkowej ICL3 [15];

- receptor adrenergiczny β_3 , który nie wiąże się z β -arestyną ze względu na niekorzystne umiejscowienie w C-końcu reszt mogących ulec fosforylacji [16].

Dane eksperymentalne dotyczące ligandów selektywnych funkcjonalnie deponowane są np. w bazie open-access Biased Signaling Atlas [17]. Na chwilę obecną, ich liczba jest niestety dość mała i niewystarczająca do zastosowania ich np. jako danych treningowych dla metod uczenia maszynowego w projektowaniu kolejnych takich ligandów. Niemniej jednak, ze względu na możliwe korzyści terapeutyczne, liczba ligandów selektywnych funkcjonalnie i ich zastosowań jako leki w badaniach klinicznych stale rośnie.

Literatura

- [1] J. S. Smith, R. J. Lefkowitz, and S. Rajagopal, “Biased Signalling: From Simple Switches to Allosteric Microprocessors,” *Nat Rev Drug Discov*, vol. 17, no. 4, pp. 243–260, Apr. 2018, doi: 10.1038/nrd.2017.229.
- [2] “G-protein alpha subunit, group S (IPR000367) - InterPro entry - InterPro.” Accessed: Jan. 07, 2026. [Online]. Available: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR000367/>
- [3] “G-protein alpha subunit, group I (IPR001408) - InterPro entry - InterPro.” Accessed: Jan. 07, 2026. [Online]. Available: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR001408/>
- [4] “G-protein alpha subunit, group Q (IPR000654) - InterPro entry - InterPro.” Accessed: Jan. 07, 2026. [Online]. Available: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR000654/>
- [5] “G-protein alpha subunit, group 12/13 (IPR000469) - InterPro entry - InterPro.” Accessed: Jan. 07, 2026. [Online]. Available: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR000469/>
- [6] T. J. Cahill *et al.*, “Distinct conformations of GPCR- β -arrestin complexes mediate desensitization, signaling, and endocytosis,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, no. 10, pp. 2562–2567, Mar. 2017, doi: 10.1073/pnas.1701529114.
- [7] E. Grandi and C. M. Ripplinger, “Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy,” *Pharmacological Research*, vol. 146, p. 104274, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104274.
- [8] V. Barrese and M. Taglialatela, “New advances in beta-blocker therapy in heart failure,” *Front. Physiol.*, vol. 4, Nov. 2013, doi: 10.3389/fphys.2013.00323.
- [9] G. Mancia *et al.*, “2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA),” *Journal of Hypertension*, vol. 41, no. 12, p. 1874, Dec. 2023, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- [10] M. Ippolito and J. L. Benovic, “Biased agonism at β -adrenergic receptors,” *Cellular Signalling*, vol. 80, p. 109905, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109905.

- [11] M. F. Pedersen *et al.*, “Biased agonism of clinically approved μ -opioid receptor agonists and TRV130 is not controlled by binding and signaling kinetics,” *Neuropharmacology*, vol. 166, p. 107718, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107718.
- [12] J. D. Urban, G. A. Vargas, M. von Zastrow, and R. B. Mailman, “Aripiprazole has Functionally Selective Actions at Dopamine D2 Receptor-Mediated Signaling Pathways,” *Neuropsychopharmacol*, vol. 32, no. 1, pp. 67–77, Jan. 2007, doi: 10.1038/sj.npp.1301071.
- [13] J. D. Douros, J. Mokrosinski, and B. Finan, “The GLP-1R as a model for understanding and exploiting biased agonism in next-generation medicines,” *Journal of Endocrinology*, vol. 261, no. 2, May 2024, doi: 10.1530/JOE-23-0226.
- [14] I. Comerford and S. R. McColl, “Atypical chemokine receptors in the immune system,” *Nat Rev Immunol*, vol. 24, no. 10, pp. 753–769, Oct. 2024, doi: 10.1038/s41577-024-01025-5.
- [15] D. L. Seiler *et al.*, “The complement receptor C5aR2 regulates neutrophil activation and function contributing to neutrophil-driven epidermolysis bullosa acquisita,” *Front. Immunol.*, vol. 14, May 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1197709.
- [16] K. Okeke, S. Angers, M. Bouvier, and M. C. Michel, “Agonist-induced desensitisation of β 3-adrenoceptors: Where, when, and how?,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 176, no. 14, pp. 2539–2558, 2019, doi: 10.1111/bph.14633.
- [17] J. Caroli *et al.*, “A community Biased Signaling Atlas,” *Nat Chem Biol*, vol. 19, no. 5, pp. 531–535, May 2023, doi: 10.1038/s41589-023-01292-8.