제 1 부

약리학의 기본 원리

제 1 장 약력학: 약물 작용기전 ..... 서 정 택

제 2 장 약동학: 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설 ..... 서 정 택

제 3 장 약물치료학: 약물의 임상사용 ..... 장 일 성

제 4 장 약물유전학(약물유전체학) ..... 백 경 화

제 5 장 약물 상호작용 ..... 백 경 화

제 1 장

약력학: 약물 작용기전

PHARMACOLOGY for DENTISTRY

서 정 택

약력학(pharmacodynamics)은 생체에 대한 약물의 효과 및 작용기전을 다루는 분야이다. 약물은 세포의 특정 부분 또는 성분과 화학적 결합을 하여 특정한 생화학적 반응을 유발하는 특이성(specificity)을 갖는데, 이처럼 약물과 결합하여 효과를 나타내는 세포 성분을 수용체(receptor)라고 부른다. 수용체는 약물과 효과 사이의 관계에서 핵심적인 개념이므로 이 장에서는 주로 수용체의 종류, 약물과 수용체의 결합, 약물 용량–반응 관계 등에 대해 알아본다.

수용체

수용체가 존재한다는 가설이 처음 제기된 후 오랫동안 약리학자들은 수용체 존재를 확인하기 위해 노력하였다. 처음에는 수용체가 약물과의 상호작용을 위한 리간드 결합부위와 약리반응 개시를 위한 효과기관 부위를 가진 거대분자일 것이라는 가정 외에는 알려진 것이 거의 없었는데 그 이유는 수용체의 분리·정제가 어려웠기 때문이다. 특히 막수용체의 경우 수용체를 분리하는 과정에서 불활성화되거나 막에서 분리된 상태에서는 분리 전과 같은 방법으로 수용체 반응을 측정할 수 없었기 때문에 수용체 연구가 더 어려웠다.

분자생물학이 발전하면서 1980년대 초반 이후 여러 주요 수용체의 아미노산 서열이 밝혀졌고, 이에 따라 관련 연구가 급속하게 발전하였다. 수용체 연구는 수용체를 순수하게 분리하는 것으로 시작된다. 다음으로 수용체 단백질의 작은 한 부분을 동정하여 아미노산 서열을 분석하고 이 펩티드에 해당하는 올리고뉴클레오타이드를 합성한다. 이렇게 합성한 올리고뉴클레오타이드를 DNA 탐침으로 사용하여 DNA 라이브러리에서 일치하는 유전자를 찾아낸다. 다른 방법으로는 수용체에 특이적인 리간드를 사용하여 수용체의 상보적 DNA(complementary DNA)를 갖고 있는 세포에서 수용체의 발현을 확인할 수도 있다. 유전체클론의 염기서열을 기초로 하여 수용체 단백질의 전체 아미노산 서열을 추론할 수 있다.

수용체를 만드는 DNA서열을 포함하는 플라스미드를 세포내로 삽입하여 수용체 단백질을 대량으로 생산할 수도 있다. 이 방법으로 X선 결정분석 등에 사용할 수 있는 충분한 양의 수용체 단백질을 얻을 수 있다. 이러한 분자생물학적 접근을 통해 예상치 않게 얻은 수확으로는 대다수의 막수용체가 동종 단백질로 구성된 몇 개의 수용체 상과(superfamily)로 묶일 수 있음을 발견한 것이다. 수용체의 핵심 구조가 보존된다는 사실을 통해 수용체 아형을 밝혀내고 기능이 아직 알려지지 않은 새로운 수용체를 발견할 수 있게 되었다.

수용체 분류

수용체의 대부분을 차지하는 막수용체는 분자구조와 기능에 따라 몇 개의 상과로 분류할 수 있다. 막수용체는 1개 이상의 리간드결합 도메인이 1개 이상의 세포막 통과부분에 연결되고 세포질 쪽에 위치하는 효과기관 도메인으로 연결된 구조를 가지고 있다. 이러한 배열은 세포 바깥의 신호를 세포 안으로 전달하는 데 이상적인 구조이다. 일반적으로 내인성 리간드는 친수성이므로 수동 확산에 의해 세포막을 통과할 수 없다. 갑상선호르몬이나 스테로이드호르몬 등의 친지질성 리간드가 결합하는 수용체는 막수용체와는 다른 종류인 세포 내 수용체 상과에 속한다. 대개 세포 내 수용체는 약물이 결합하면 수용체 단백질의 DNA 결합부위가 노출되며, 약물–수용체 복합체가 DNA와 상호작용하여 특

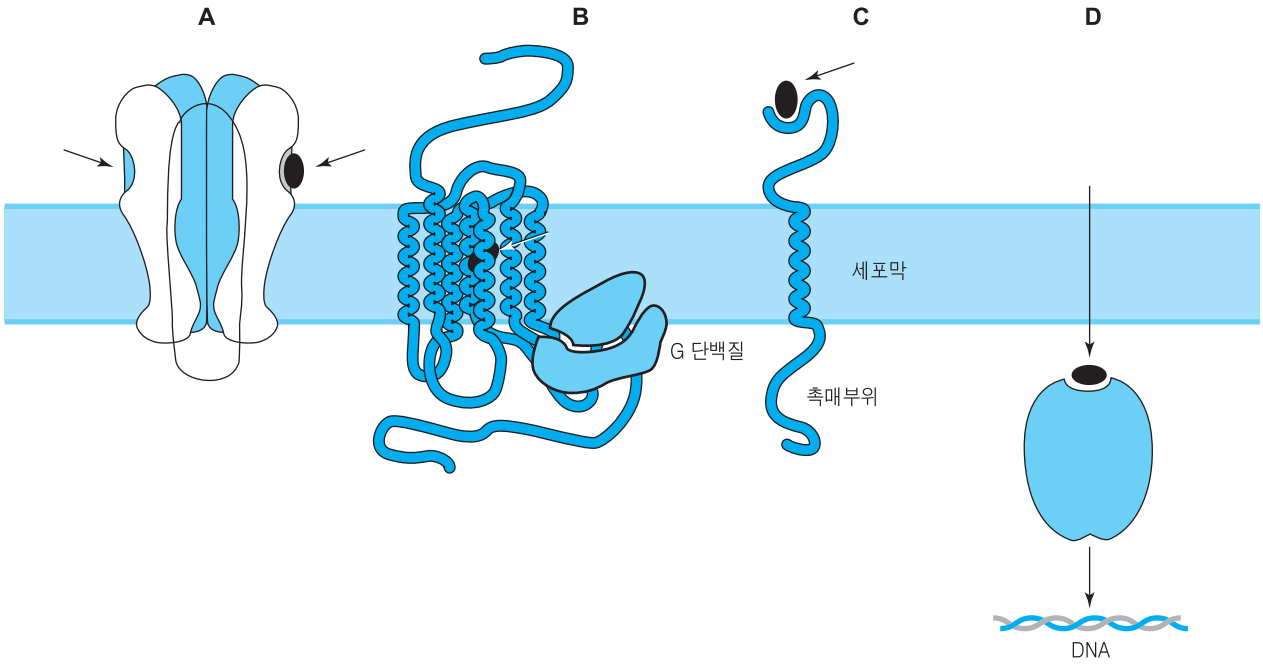

그림 1-1 네 가지 주요 수용체군의 분류. **A,** 통로연계 수용체. 리간드가 결합하여 수용체가 활성화되면 통로가 열리고 이에 따라 세포막이 탈분극 또는 과분극된다. **B,** G 단백질연계 수용체. 리간드가 수용체에 결합하면 G 단백질이 수용체에 결합하고 G 단백질의 α 소단위와 βɣ 소단위가 분리된 후 표적단백에 작용한다. **C,** 효소연계 수용체. 리간드 결합으로 수용체가 이합체화 또는 입체형태가 변화하여 수용체의 세포 내 촉매부위를 활성화시킨다. **D,** 세포 내 수용체. 친지성인 리간드가 세포 내 수용체에 결합하면 활성화된 수용체는 DNA에 결합하여 표적유전자 전사를 조절한다. 화살표는 리간드 결합부위.

정 유전자의 전사를 조절한다. 그림 1-1에 몇 가지 주요 수용체 종류가 있다.

통로연계 수용체

통로연계 수용체는 특정 리간드나 약물이 결합하여 활성화되면 통로가 열리고 이에 따라 세포막을 탈분극 또는 과분극시킨다. Glutamate 수용체들과 $GABA_A$ 수용체 등이 통로연계 수용체이다. 특성이 잘 연구되어 있는 니코틴수용체(그림 1-2)는 통로연계 수용체의 대표적 예로 수용체 폴리펩티드의 올리고머 구조는 동심원의 형태를 형성하여 수용체가 아세틸콜린에 의해 활성화되면 작은 이온들이 통과할 수 있는 통로가 된다.

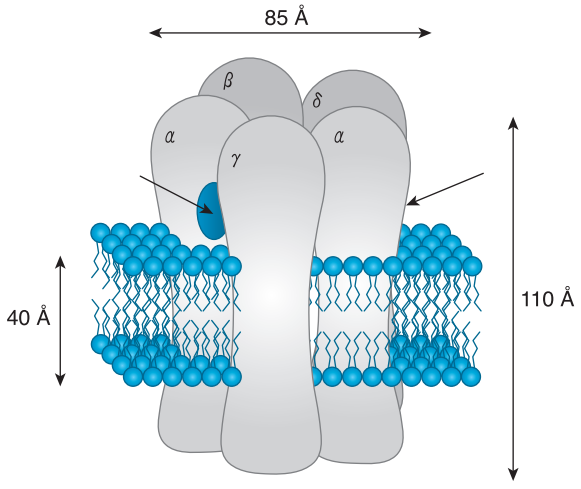

그림 1-2 니코틴수용체. 통로연계 수용체의 대표적 예로 5개의 소단위(2개의 α 소단위와 β, ɣ, δ 소단위)로 구성된 단백질 구조는 동심원의 형태를 형성하여 수용체가 아세틸콜린에 의해 활성화되면 Na^+ 이온이 통과할 수 있는 통로가 된다.

G 단백질연계 수용체

메타보트로피(metabotropic) 수용체라고도 불리는 G 단백질연계 수용체는 7개의 세포막통과 도메인이 있다. 이 수용체는 세포 바깥의 생물학적 신호를 증폭시키는데, 이

는 세포 바깥의 리간드가 수용체에 결합하여 G 단백질을 활성화시키면 이로 인해 활성화된 통로나 효소(adenylyl cyclase, phospholipase C 등)가 세포 내부에서 이차전령물질 유입이나 형성을 유도하여 성취된다(그림 1–3). 이러한 증폭시스템은 전체 수용체 분자 중 적은 수만 활성화되어도 큰 약물효과가 나타나는 이유를 설명해 준다.

G 단백질은 α, β, γ 소단위로 구성된 이형삼합체(heterotrimer)이다. 수용체가 활성화되면 α 소단위에 부착되어 있는 GDP가 GTP로 교체되고, 이형삼합체는 α 단량체와 βγ 이합체로 분리된다. 대부분의 세포 내 작용은 α 단량체에 의해 유발된다. 예를 들어, β 아드레날린수용체와 연결된 G 단백질의 α 소단위인 $G_{\alpha s}$는 adenylyl cyclase를 활성화시켜 cyclic adenosine 3′,5′–monophosphate(cAMP) 합성을 촉진한다. cAMP는 protein kinase A를 활성화시키고 이는 다시 세포 내 특정 단백질의 serine과 threonine 잔기를 인산화함으로써 세포기능의 변화를 유발한다.

G 단백질 시스템은 매우 복잡하여 아직도 완전히 파악되지 않고 있다. 예를 들어, 하나의 수용체 아형이 서로 다른 여러 종류의 G 단백질을 활성화시키거나, 여러 개의 수용체 아형이 한 종류의 G 단백질을 활성화시키기도 한다. 또한 서로 다른 G 단백질 신호전달경로가 서로 상호작용을 할 수도 있다.

그림 1–4는 포유류의 β_2 아드레날린수용체 구조 및 세포막 안에서의 배열 방법을 보여준다. 이 수용체의 내인성 리간드인 에피네프린의 결합부위와 G_s 단백질 결합부위가 표시되어 있다.

효소연계 수용체

효소연계 수용체는 단일세포막통과 도메인을 가지고 있으며, 수용체의 세포질 쪽에 효소의 촉매부위가 있다(그림 1–5). 리간드가 결합하면 수용체는 이합체화되어 효소활성을 나타내기 위해 필요한 입체형태로 바뀐다. 촉매부위는 주로 표적단백질의 tyrosine 잔기를 인산화시키는 protein kinase의 기능을 갖지만, 드물게는 serine 또는 threonine 잔기를 인산화시키기도 한다. 수용체의 자가인산화가 일어나기도 한다. 일부 효소연계 수용체는 guanylyl cyclase 또

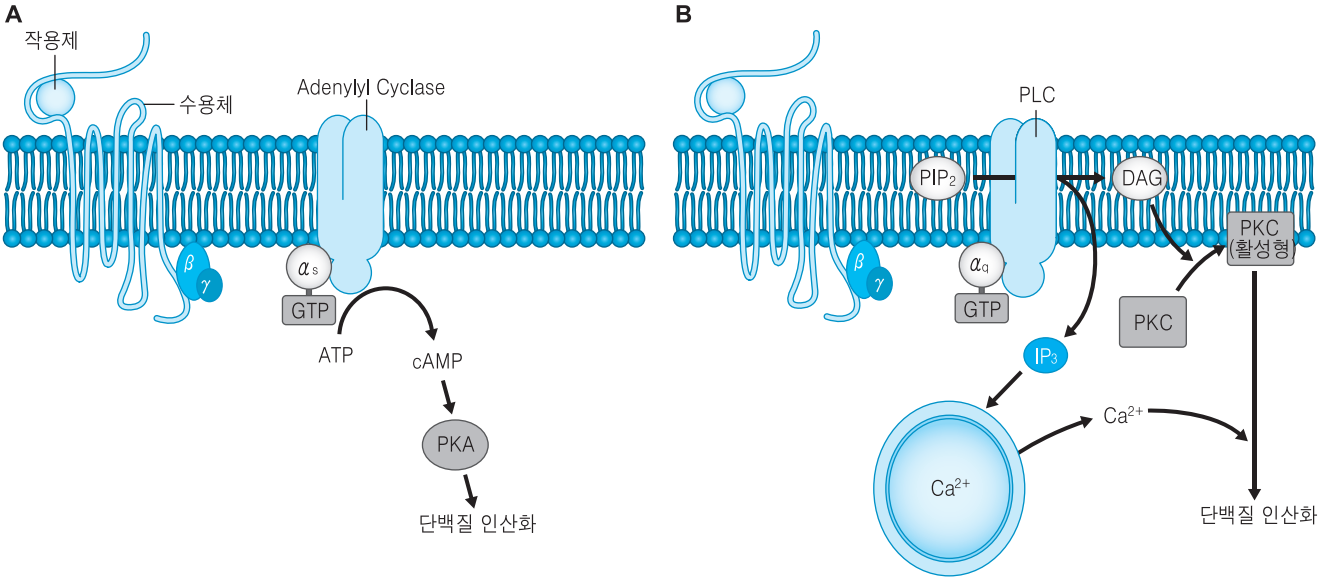

그림 1–3 G 단백질에 의한 adenylyl cyclase와 phospholipase C(PLC)의 활성화. G 단백질은 몇 가지 표적단백질에 작용을 하는데 대표적인 예가 $G\alpha_s$에 의한 adenylyl cyclase의 활성화와 $G\alpha_q$에 의한 PLC의 활성화이다. **A,** Adenylyl cyclase는 $G\alpha_s$에 의해 활성화되면 ATP로부터 cAMP를 생성하고 cAMP는 protein kinase A(PKA)를 활성화하여 다양한 세포 내 단백질을 인산화시킨다. **B,** $G\alpha_q$에 의해 PLC가 활성화되면 세포막 인지질인 phosphatidylinositol–4,5–bisphosphate(PIP_2)로부터 diacylglycerol(DAG)과 inositol–1,4,5–trisphosphate(IP_3)가 생성된다. DAG는 protein kinase C(PKC)를 활성화하여 세포 내 표적단백을 인산화시키고 IP_3는 소포체로부터 칼슘을 유리시켜 세포질 내 칼슘 농도를 높인다.

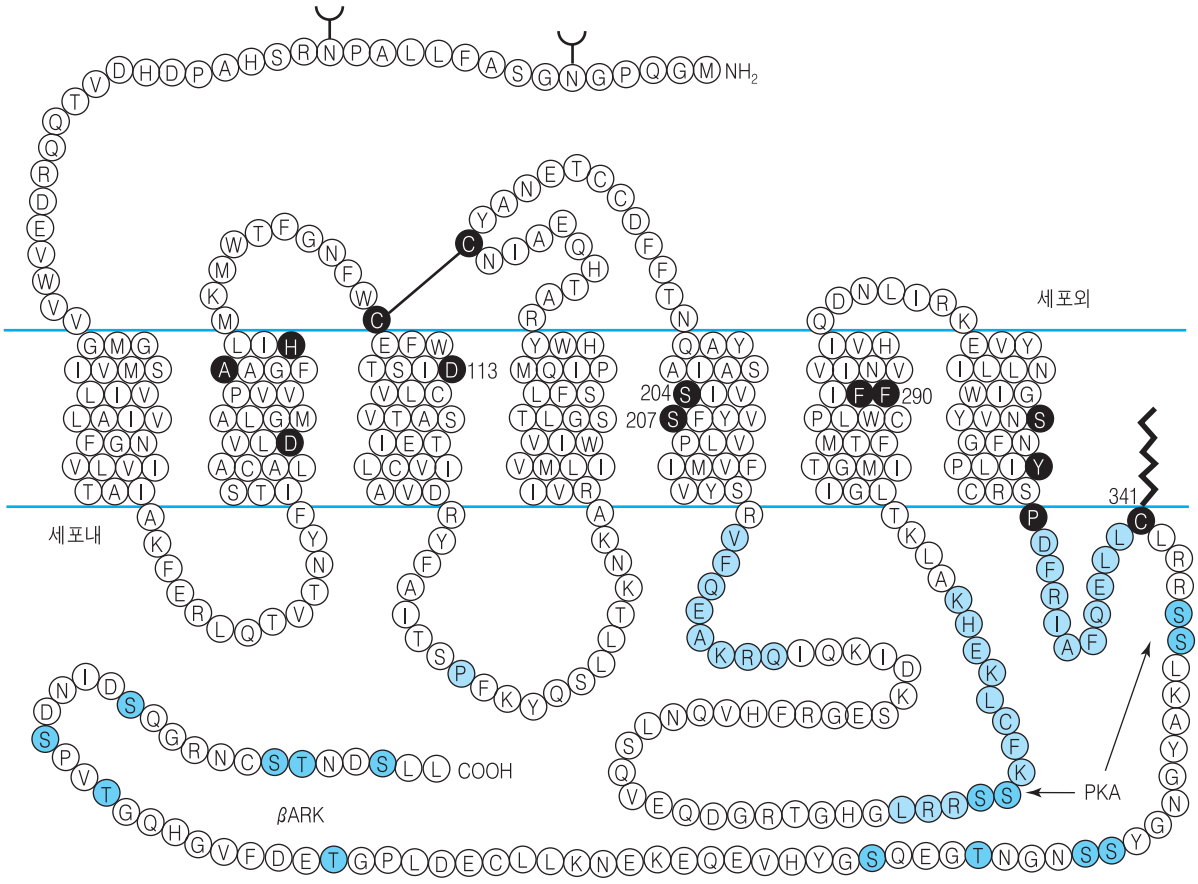

그림 1-4 β_2 수용체의 아미노산 서열. G 단백질연계 수용체는 공통적으로 α 나선구조의 아미노산 서열이 7번 세포막을 통과하는 특징적인 구조를 갖는다. 에피네프린 결합에 필수적인 아미노산 잔기는 검은색으로 표시하였으며, G 단백질과의 상호작용에 관여하는 잔기는 회색으로, protein kinase A(PKA)와 β 아드레날린수용체 kinase(βARK)에 의해 인산화되는 부위는 어두운 회색으로 표시하였다.

는 tyrosine phosphatase 활성을 가지기도 한다.

인슐린, atrial natriuretic peptide, 표피성장인자 등의 성장인자들은 이러한 효소활성을 나타내는 수용체를 통해 작용한다. Neurotropic peptide나 cytokine 등의 작용에 관여하는 몇몇 수용체군은 효소연계 수용체와 밀접하게 관련되어 있으나 효소활성을 가지고 있지 않다. 이런 경우 촉매부위는 이합체화된 수용체와 상호작용하는 세포 내의 다른 단백질에 의해 제공된다.

세포 내 수용체

세포막을 통과할 수 있는 친지질성 물질들은 세포 내 수용체를 활성화시킨다(그림 1-6). 성스테로이드, mineralocorticoid, glucocorticoid, 갑상선호르몬, 비타민 D 유도체 등은 모두 DNA 전사에 영향을 주는 특정한 세포 내 수용체를 활성화시킨다. 전형적인 세포 내 수용체는 3개의 주요 부위로 되어 있다. 카르복실말단은 리간드 결합부위를 형성하고 그 인접부분은 DNA 결합부위를 형성하며, 아미노말단은 유전자 전사조절 도메인을 형성한다. 약물이나 호르몬이 수용체에 결합하면 연합되어 있던 단백질이 수용체에서 떨어져 나가고 수용체가 활성형상으로 바뀐다. 이러한 입체형태 변화로 인해 특정 DNA 서열에 대한 결합이 극적으로 증가된다. 갑상선호르몬 수용체의 경우 호르몬이 수용체에 결합하면 DNA에 대한 결합친화력이 10배 이상 증가된다.

수용체가 DNA에 결합하면 종종 전사를 개시하여 특정 단백질의 생산을 증가시킨다. 이러한 형태의 신호전달에는 새로운 단백질 합성이 필요하기 때문에 몇 시간이 경과한 후에야 약리작용이 나타나기 시작한다. Glucocorticoid는 알레르기 치료에 효과적이지만 이러한 이유 때문에 아나필락

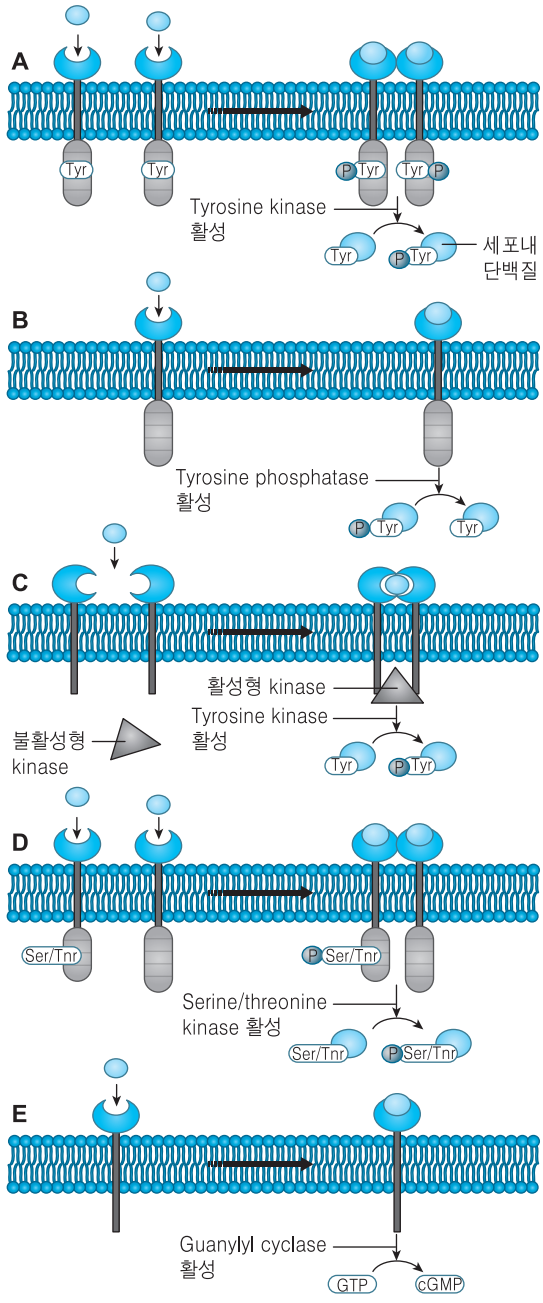

그림 1-5 효소연계 수용체의 주요 형태. 세포 내 효소 활성 부위를 갖는 수용체의 다섯 가지 주요 형태를 나타내었다. 가장 흔한 형태로서 tyrosine kinase 활성을 갖는 수용체이다. 리간드가 결합하면 수용체가 이합체화되어 tyrosine 기를 인산화시키고 세포 내 단백의 인산화를 유도한다. 표피성장인자 수용체가 이에 해당한다. 일부 수용체는 tyrosine phosphatase로서 작용한다. 이 수용체는 다른 수용체 또는 세포 내 단백질의 tyrosine 기를 탈인산화시킨다. 많은 면역계 세포들이 tyrosine phosphatase를 갖는다. 몇몇 tyrosine kinase 연계 수용체는 자체적인 효소활성이 없고 수용체에 리간드가 결합하면 수용체 연계 kinase를 활성화하여 세포 내 표적 단백의 tyrosine 기를 인산화시킨다. Serine/threonine kinase 활성을 지닌 수용체는 세포 내 표적 단백의 serine/threonine 기를 인산화시킨다. TGF-β 계통의 수용체가 이 그룹에 속한다. Guanylyl cyclase 활성을 지닌 수용체는 GTP로부터 cGMP의 생성을 촉매하는 부위를 가지고 있다. B-type natriuretic peptide가 이 그룹에 속한다.

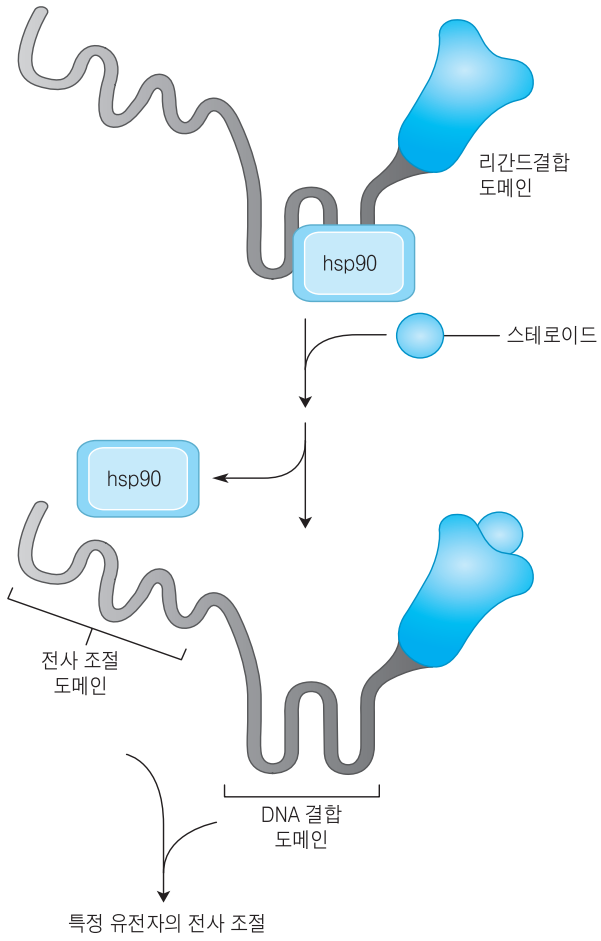

그림 1-6 세포 내 수용체인 glucocorticoid 수용체의 활성화 기전. 리간드가 결합하지 않은 glucocorticoid 수용체에는 heat-shock protein인 hsp90가 결합되어 있어 활성화 형태로 되는 것을 억제하는데, 수용체에 리간드가 결합하면 hsp90가 분리되고 수용체가 활성화 형태로 변한다.

시스 조절에 일차약물로 사용할 수 없다. 약물-수용체 복합체가 DNA에 결합하여 전사를 억제하는 경우도 있다.

수용체와 결합하는 약물의 종류

작용제

조직에서 어떤 반응을 일으키는 약물을 작용제(agonist)라고 한다. 다른 약물이 그 이상의 효과를 나타낼 수 없는 가장 높은 천장효과를 나타내는 작용제를 완전작용제(full agonist)라고 하며, 완전작용제의 효과보다 작은 최대효과를 갖는 약물을 부분작용제(partial agonist)라고 한다. 완전작용제와 부분작용제의 구별은 수용체 친화성과는 무관하며, 부분작용제의 용량을 증가하여도 최대효과가 완전작

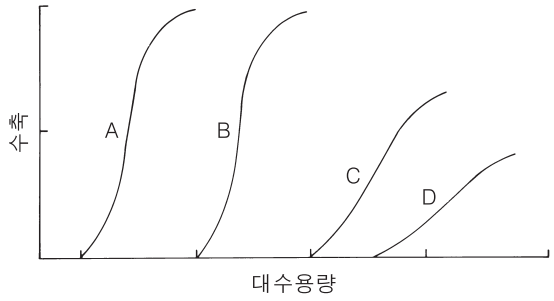

그림 1-7 4종류의 카테콜아민이 흰 쥐 정관의 근육 수축에 미치는 영향. 약물 A와 B는 친화성은 다르지만 내인성 활성은 같다. 약물 C와 D는 친화성과 내인성 활성 모두 서로 다르며 약물 A, B와도 다르다.

용제만큼 커지지 않는다. 이 두 종류 작용제의 차이점은 내인성 활성(intrinsic activity)의 차이에 의한다. 내인성 활성 또는 효능(efficacy)이란 고전적인 점유이론에서 약물–수용체 복합체가 형성된 후에 수용체를 활성화시키는 능력을 설명하기 위해 사용한 용어이다. 낮은 내인성 활성을 가진 약물은 상대적으로 낮은 천장효과(ceiling effect)를 가질 뿐 아니라, 이 약물로 점유된 수용체 분획이 내는 반응은 완전작용제가 비슷한 정도로 결합한 수용체 분획이 내는 반응보다 작은 반응을 나타낸다. 바꾸어 말하면 부분작용제의 대수용량–효과곡선은 완전작용제의 곡선보다 작은 최대값과 기울기를 보인다.

이러한 점유이론의 내용을 그림 1-7에서 보여 주고 있다. 이 실험에서는 근육을 동물에서 분리하여 등장성 수축에 미치는 약물의 효과를 측정하였다. 가장 큰 효력(potency)을 보이는 약물은 A이고, 약물 B, C, D의 순서로 효력이 작아진다. 약물의 효력은 임의로 정한 수준의 반응(일반적으로 EC_{50}을 선택함)을 유발하는 데 필요한 약물의 용량을 말한다. 그러나 효력의 크기는 일반적으로 별로 중요하지 않은데 이는 원하는 약효에 대해 효력이 큰 약물은 종종 부작용 측면에서도 효력이 크기 때문이다. 효력은 약물의 수용체에 대한 친화성 및 수용체에 근접할 수 있는 능력(흡수속도, 분포 및 제거 양상에 의해 결정되는)에 따라 영향을 받는다. 매우 활성이 높은 약물이라 할지라도 흡수가 제대로 되지 않거나, 비특이적 위치에 결합하거나 또는 표적기관에 도달하지 못한다면 낮은 효력을 갖게 된다.

약물 A와 B는 완전작용제이고(이들보다 높은 천장효과를 갖는 다른 약물이 없다고 가정하면), 약물 C와 D는 부분작용제이다. 약물 D는 가장 작은 내인성 활성을 갖는다. 약물 B의 낮은 효력에 의한 결과는 약물의 용량을 증가시킴으로써 해결할 수 있다. 고전적인 수용체 이론에 따르면 약물 B는 A보다 수용체 친화성이 약하기 때문에 낮은 효력을 나타낸다. 약물 C와 D는 좀 더 복잡한 경우에 해당한다. 이 두 약물은 약물 A와 B보다 친화성 및 내인성 활성이 낮다.

길항제

수용체의 작용제 결합부위에 가역적으로 결합하나 내인성 활성이 전혀 없는 약물을 경쟁적 길항제(competitive antagonist)라고 부른다. 경쟁적 길항제는 작용제의 결합을 방해함으로써 작용제에 의한 반응을 감소시킨다. 결과적으로 작용제의 용량–반응 곡선은 오른쪽으로 평행이동한다. 이러한 억제작용은 작용제를 충분히 투여하면 완전히 극복된다. 효소에서와 마찬가지로 경쟁적 길항제가 존재하면 작용제의 수용체에 대한 친화성이 감소된다. 약리학 영역에서 경쟁적 길항작용은 꽤 흔하게 나타나는데 히스타민 대 항히스타민제, morphine 대 naloxone, 아세틸콜린 대 atropine, 에피네프린 대 propranolol, diazepam 대 flumazenil 등이 그 예이다. 부분작용제는 내인성 활성이 작기 때문에 완전작용제에 대해 경쟁적 길항제로 작용할 수 있다. 작용제와 부분작용제의 조합에 의해 나타나는 종합적인 수용체 활성은 두 가지 약물의 상대적인 농도, 수용체 친화성, 내인성 활성에 의해 결정된다.

다른 길항작용으로 비경쟁적 길항작용(noncompetitive antagonism)이 있다. 작용제의 투여용량에 상관없이 작용제의 천장효과를 완전히 회복할 수 없으므로 비경쟁적 차단은 극복할 수 없다. 비경쟁적 길항제는 수용체 결합부위에 비가역적으로 결합하거나 알로스테리 영향을 통해 수용체 결합부위를 감소시켜 수용체 유효숫자를 감소시킨다. 또한 약물–수용체 복합체가 효과를 나타내는 능력을 길항제가 저해하여 내인성 활성을 감소시키기도 한다. 어떠한 경우라도 작용제가 차단효과에 경쟁할 수는 없으므로 결과적으로 작용제의 대수용량–반응 곡선은 아래쪽으로 이동한다. 그림 1-8은 점유이론에서 나타나는 대표적인 두 가지 약물 길항작용의 차이점에 대해 설명하고 있다.

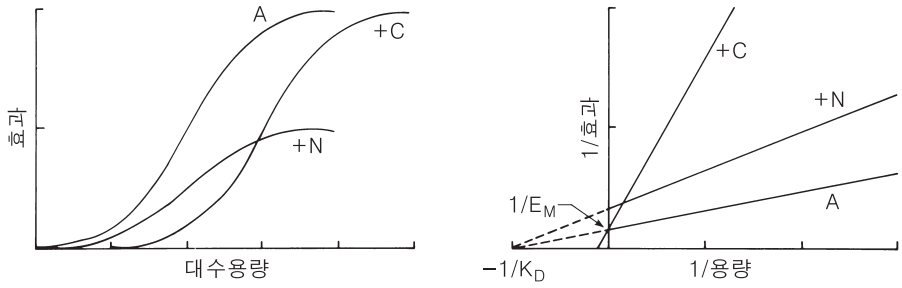

그림 1-8 약물 길항작용에 의한 약리효과의 변화. 좌측, 곡선 A는 완전작용제의 용량-효과 관계를 보여주며, 곡선 +C와 +N은 각각 경쟁적, 비경쟁적 길항제를 첨가하였을 때 작용제의 효과를 나타낸다. 작용제의 용량-반응 곡선은 경쟁적 길항제에 의해서 우측으로 이동하며, 비경쟁적 길항제에 의해서는 아래로 이동한다. 우측, 동일한 곡선에서 용량과 효과의 이중역수플롯(double reciprocal plot). 경쟁적 길항제는 작용제에 의해 얻어지는 최대효과(E_M)에는 영향을 주지 않으면서 해리상수(K_D)를 증가시킨다. 비경쟁적 억제제는 E_M만을 선택적으로 감소시킨다.

역작용제

경쟁적 길항제가 작용제의 기능을 단순히 차단하기만 할 뿐 그 자체가 내재적인 효과를 가지고 있지 않은 것과는 대조적으로 역작용제는 작용제와 정반대의 효과를 보인다. Benzodiazepine 수용체에 대해 이러한 약물(예: β-carbolin)이 알려졌다. Diazepam 같은 진정효과를 가진 benzodiazepine과는 대조적으로 이러한 실험약물은 불안과 중추신경계 각성을 일으킨다. Benzodiazepine 수용체의 경쟁적 길항제인 flumazenil은 작용제와 역작용제의 효과를 모두 역전시킨다. 최근에는 과발현되거나 종양변이가 일어난 다양한 수용체에서 역작용의 예가 확인되었으며, 역작용제를 이용하여 상시 활성 수용체(constitutive active receptor)를 억제하는 것이 새로운 암치료 방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

약물-수용체 결합력

약물과 수용체 사이의 상호작용에는 수용체 분자의 최소한 부위 이상에 대한 약물의 화학적 결합이 필요하다. 약물과 수용체 사이의 화학결합에는 공유결합, 이온결합, 수소결합, 반데르발스결합, 소수성결합 등이 있는데, 공유결합은 결합력이 매우 강한 데 비해 반데르발스결합 및 소수성결합은 결합력이 매우 약하다. 대부분의 약물은 수용체에 가역적으로 결합하므로 약물의 작용시간은 수용체 주변의 유효 약물농도가 얼마나 오랫동안 유지되는가에 따른다. 그러나 이와 달리 공유결합에 의해 수용체에 비가역적으로 결합하는 약물의 경우 작용시간은 일반적으로 새로운 수용체의 합성 또는 세포 교체 등에 의해 결정된다.

구조-활성 상관관계

구조-활성 상관관계(structure-activity relationship; SAR) 연구는 약물-수용체 상호작용에 대한 전통적인 연구방법의 하나이다. SAR 연구에서는 약물 분자구조의 일정한 특징을 확인하고 이러한 약물 구조를 체계적으로 변화시키면서 이러한 변화가 약리학적 활성에 미치는 영향을 측정한다. 이러한 과정에서 주로 이용되는 화학적 특성으로는 이온전하의 존재와 그 유형, 인접 그룹이 이온화 정도에 미치는 영향, 수소결합 능력 및 알킬곁사슬, 반응성 그룹 사이의 거리, 반응성 그룹의 삼차원 형상과 같은 입체요인 등이 있다. 서로 구조적으로 연관된 약물들(동종약물)에 대한 SAR 연구를 통해 약리학적 활성을 나타내기 위해 필요한 화학적 조건을 알 수 있으며, 독성의 빈도와 정도를 감소시키면서 동시에 증가된 치료효과나 새로운 치료효과를 나타내도록 약물 분자구조를 변화시킬 수 있다. 또한 이러한 연구를 통해 다양한 결합력이 최대 약물 활성을 나타내는 데 어떻게 복합적으로 기여하는지 알 수 있고, 관련된 수용체 부위의 물리화학적 특성에 관한 정보를 제공하여 그 부위의 정확한 구조를 밝히는 데 도움을 준다.

에피네프린과 β 아드레날린수용체에 대한 연구는 SAR의 전형적인 예이다(그림 1-9). 에피네프린 분자는 카테콜 잔기가 중간사슬에 의해 메틸화된 질소말단에 연결되어 있는 구조이며, 질소말단은 생리적 pH에서 양전하를 띤다. 에피네프린이 완전한 활성을 나타내기 위해서는 양이온을 띤 질소

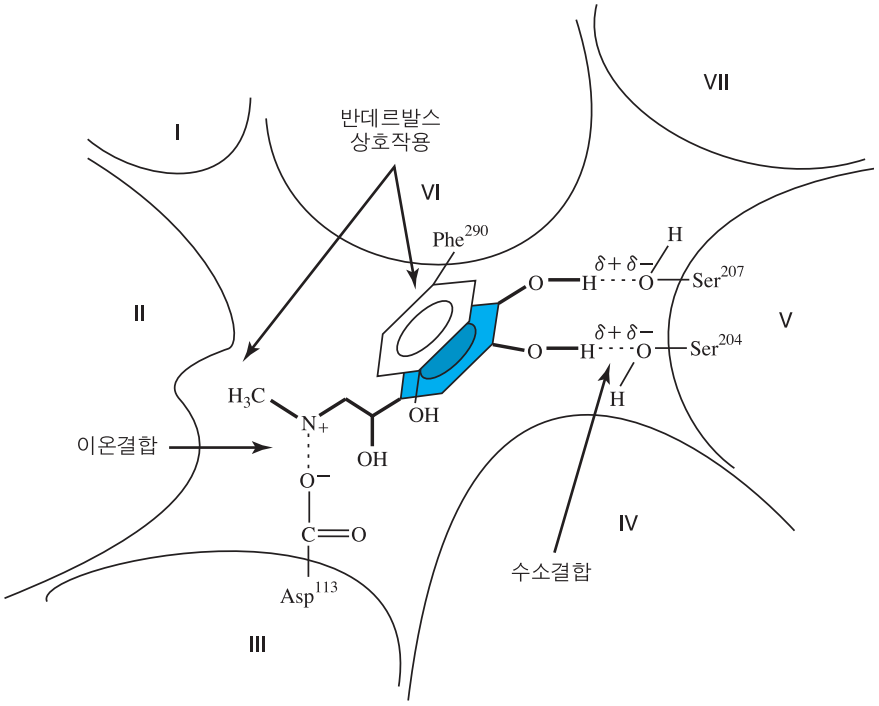

그림 1-9 에피네프린과 β 아드레날린수용체의 상호작용. 약물 결합에 관여할 것으로 생각되는 아미노산 잔기와 함께 7개의 세포막 통과 부분(I~VII)의 횡단면이 나타나 있다.

부위의 존재가 필수적이다. 질소를 탄소로 치환하여 이온전하를 없애면 약효가 거의 완전히 소실된다. 질소에 결합한 메틸기도 결합에 관여한다. 메틸기를 없애면 노르에피네프린이 되는데 이것은 β_2 아드레날린수용체에 대한 활성이 거의 없다. 반대로 알킬기의 크기가 커지면 β 아드레날린수용체에 대한 특이성이 증가한다. 알킬기는 수소결합이나 이온결합을 형성하지 못하므로 이러한 결과는 에피네프린과 동종약물들이 선택적인 β 아드레날린수용체 결합을 하는 데 반데르발스 결합과 소수성 상호작용이 매우 중요한 역할을 하고 있음을 의미한다. 카테콜 잔기의 벤젠고리에 붙은 2개의 수산기에 의한 수소결합은 약물의 효력을 현저하게 증가시키지만 약물이 중추신경계로 진입하지 못하게 한다. 수산기를 큰 그룹으로 치환하면 β 수용체에 대한 작용제 활성이 사라지고 오히려 길항제 효과를 나타낸다. 마찬가지로 카테콜과 질소 사이의 거리도 최대활성을 위해 중요하다. 벤젠고리와 방향성 아미노산 잔기 사이의 정전기적 상호작용도 에피네프린의 결합에 기여하는 것으로 알려져 있다.

에피네프린의 광학이성체 중 l-에피네프린은 높은 활성을 보이지만 d-에피네프린은 활성이 거의 없다는 사실은 약물-수용체 상호작용의 특이성을 뒷받침한다.

광학이성체인 quinine과 quinidine은 흥미로운 경우인데, 이 두 약물 모두 치료목적으로 사용되지만 용도가 서로 다르다. Quinidine(우선성)과 quinine(좌선성)은 분자구조의 두 부분을 연결하는 이음부로 작용하는 하나의 이차알코올기의 형상만 서로 다르다. 두 약물 모두 같은 정도로 항말라리아 활성을 나타내며 이러한 활성은 약물이 말라리아를 일으키는 기생충인 플라스모디움의 DNA와 반응하여 나타난다. 그러나 심근에 대한 항부정맥 활성은 quinidine이 quinine보다 훨씬 크다.

용량-반응 관계

일반적으로 약물 효과의 크기는 약물의 양(농도)에 비례한다. 그러나 약물의 용량-효과 관계는 투여량을 증가시키는 과정 전체에서 항상 선형함수관계를 나타내지는 않는다. 최소역치 이하에서는 약물 용량 증가에 따른 효과 증가가 나타나지 않는다. 천장효과를 나타내는 용량 이상에서는 이미 최대효과가 나타났으므로 더 많은 용량을 주어도 더 이상 효과가 증가하지 않는다.

점유이론

Clark은 1920년대에 질량작용법칙(law of mass action)