

Recettori dei farmaci

- In farmacologia, con il termine di recettore in senso lato si intende una macromolecola a cui i farmaci si legano modificandone la funzione.
- Possono essere **bersagli** (recettori) dei farmaci:
 - Recettori «classici» di sostanze endogene
 - Enzimi
 - Canali ionici
 - Proteine trasportatrici
 - Acidi nucleici



“Corpora non agunt nisi fixata” Paul Ehrlich

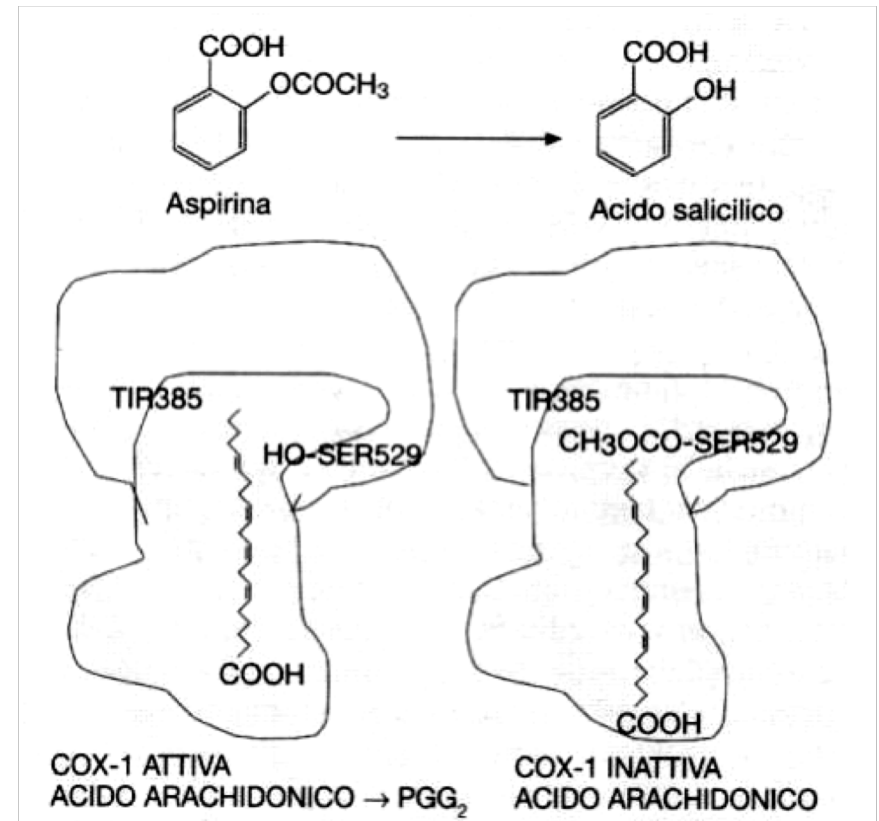
- Non tutti i farmaci interagiscono con un recettore
- I farmaci che non esplicano il loro effetto attraverso un recettore agiscono a concentrazioni molto più alte di quelli la cui azione è invece mediata da un recettore specifico

Recettore

- Molecola che lega in modo specifico uno o più mediatori endogeni e che da questo legame subisce una trasformazione conformazionale capace di indurre un effetto biologico.

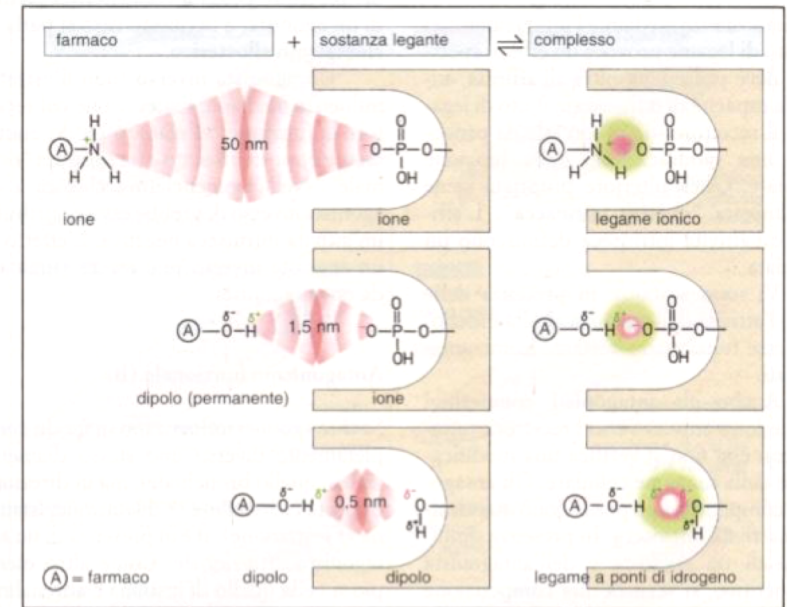
Interazioni farmaco-recettore

- **Interazione irreversibile:**
 - Si instaura quando il numero di legami deboli è estremamente elevato (α -bungarotossina e recettore nicotinico per l'acetilcolina)
 - Può essere causata dalla formazione di legami covalenti più o meno duraturi (anticolinesterasici organofosforici, aspirina)
- **Interazione reversibile, limitata nel tempo**

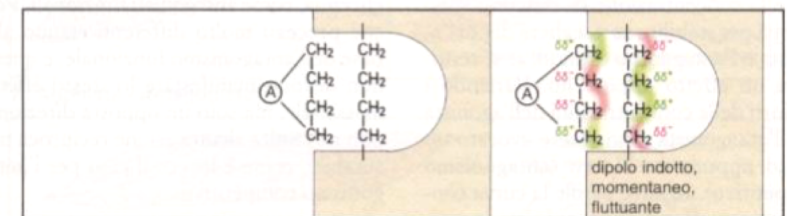


L'interazione tra farmaco e recettore è generalmente mediata da legami deboli

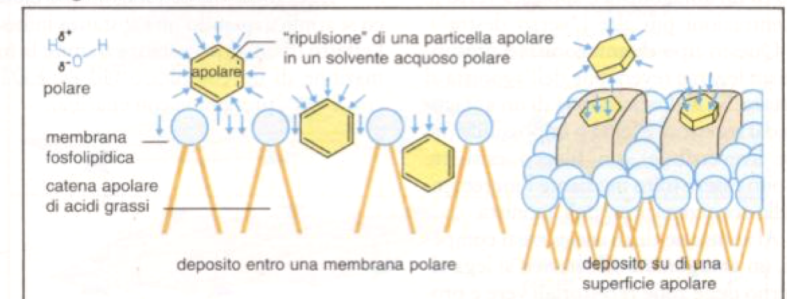
- **Attrazione elettrostatica**
 - Legami ionici tra atomi di carica opposta
 - Ponti idrogeno in cui un atomo di idrogeno legato ad un atomo elettronegativo si lega ad un altro atomo elettronegativo
- **Attrazioni di van der Waals** tra due atomi qualsiasi che si trovino a distanza molto ravvicinata
- **Interazioni idrofobiche**



A. Attrazione elettrostatica

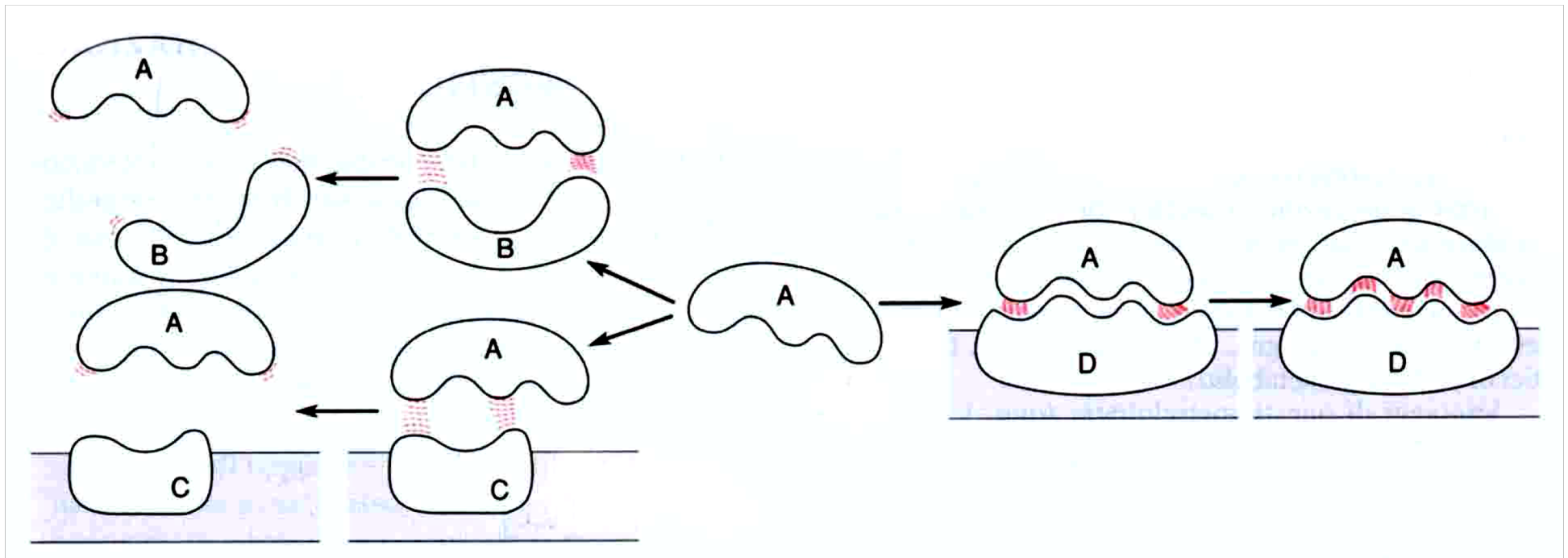


B. Legame di Van der Waal



C. Interazione idrofobica

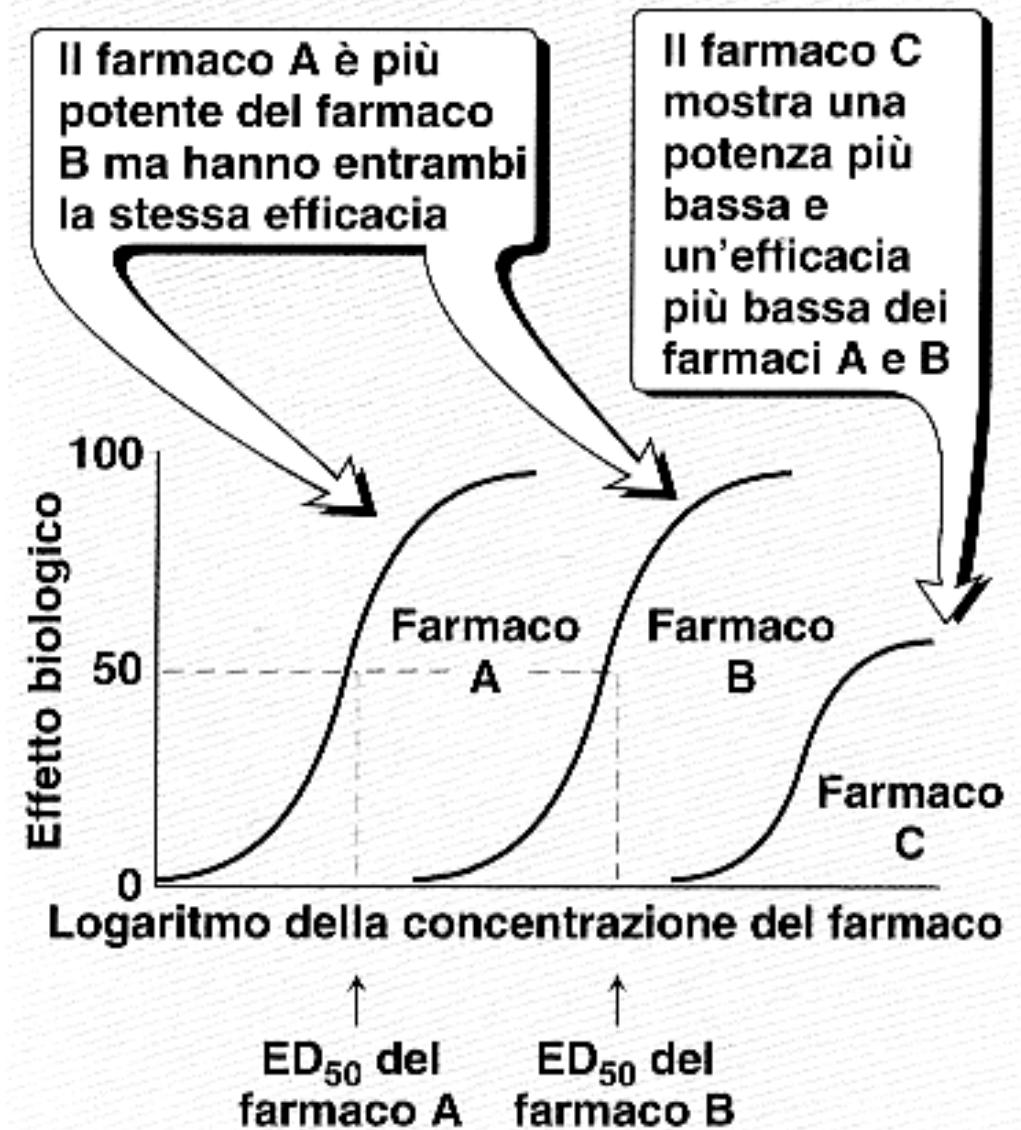
Riconoscimento tra farmaco e recettore



- I legami chimici deboli si formano solo se gli atomi coinvolti giungono in stretta vicinanza tra loro

Curva dose risposta

- **Efficacia:** è la risposta massima prodotta da un farmaco e dipende dal numero di complessi farmaco - recettore formati e dall'efficacia con cui il recettore attivato produce un'azione.
- **Potenza:** è una misura di quanto farmaco è necessario per evocare una data risposta. Più bassa è la dose richiesta, più il farmaco è potente. Si esprime come la dose che provoca il 50% della risposta, ED_{50} . L'affinità (K_d) del recettore per un farmaco è un fattore importante per determinare la potenza.
- **Pendenza della curva dose risposta:** una pendenza ripida indica che un piccolo aumento della dose del farmaco provoca un grande cambiamento della risposta.

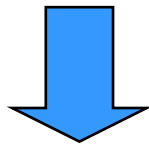


RECETTORE

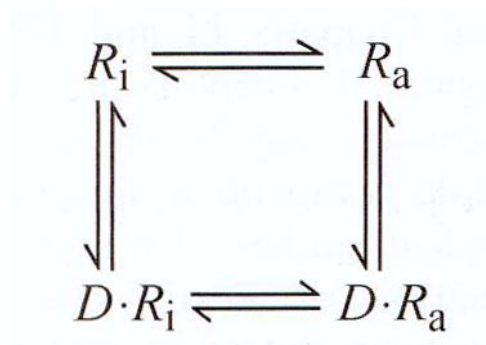
E' costantemente in equilibrio tra uno stato **ATTIVATO** ad alta affinità per il ligando e uno stato **DISATTIVATO** a bassa affinità per il ligando

I **LIGANDI** si possono distinguere in base al legame ad uno stato o all'altro del recettore in :

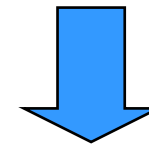
ANTAGONISTA



recettore non attivato



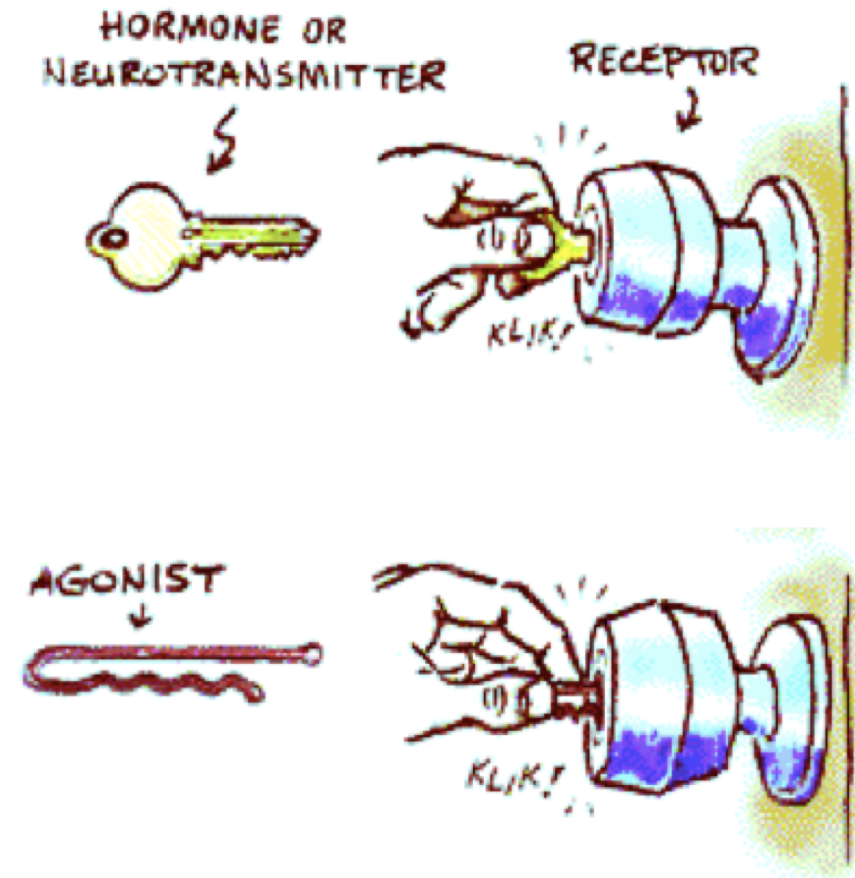
AGONISTA



recettore attivato

Agonista

- Sostanza che è capace di legarsi a un recettore nella sua conformazione attiva e di provocare una risposta; generalmente mimando gli effetti di composti endogeni



Agonisti

- Agonisti completi:
 - Massima efficacia
- Agonisti parziali:
 - Efficacia scarsa

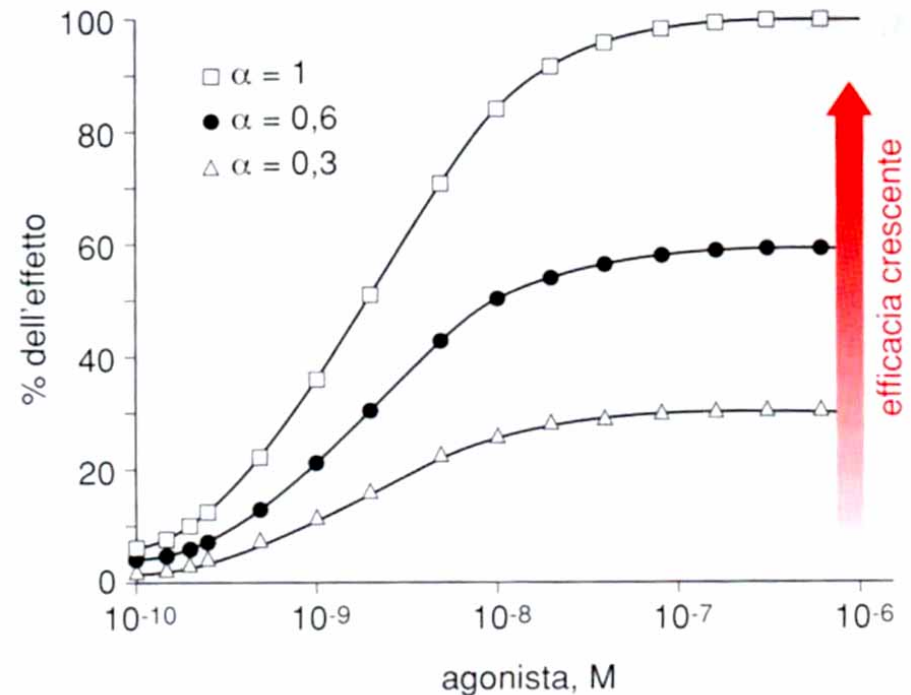
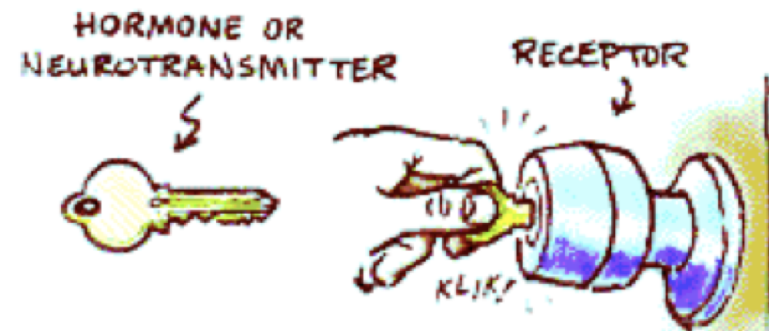


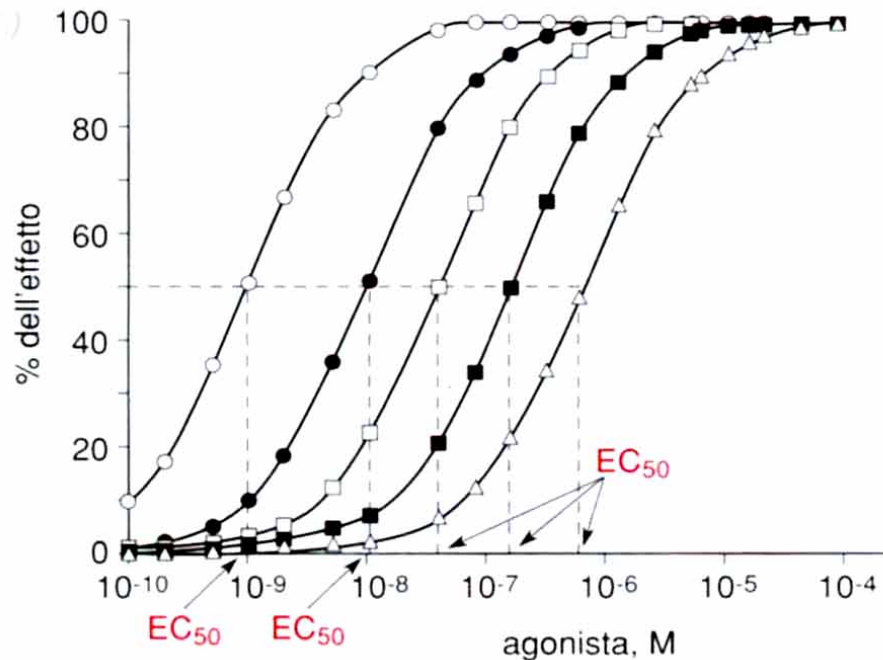
Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo è minore di quello della dopamina, attraverso il cui recettore agisce.

Antagonista recettoriale

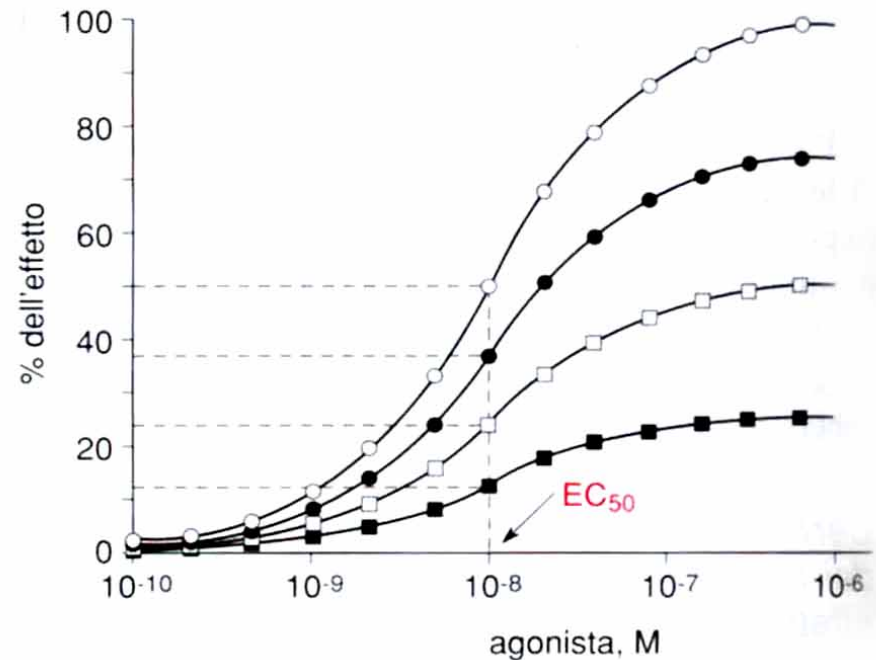
- Farmaco che, pur legandosi ad un recettore, è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore



Antagonista competitivo o sormontabile: l'antagonista si lega reversibilmente allo stesso sito di legame degli agonisti. Un antagonista competitivo sposta verso destra la curva dose risposta, facendo sì che il farmaco si comporti come se fosse meno potente



Antagonista non competitivo o insormontabile: l'antagonista si lega a siti diversi causando una modulazione allosterica che impedisce il legame dell'agonista o interagisce in modo irreversibile con lo stesso sito dell'agonista. Provoca una riduzione della risposta massima

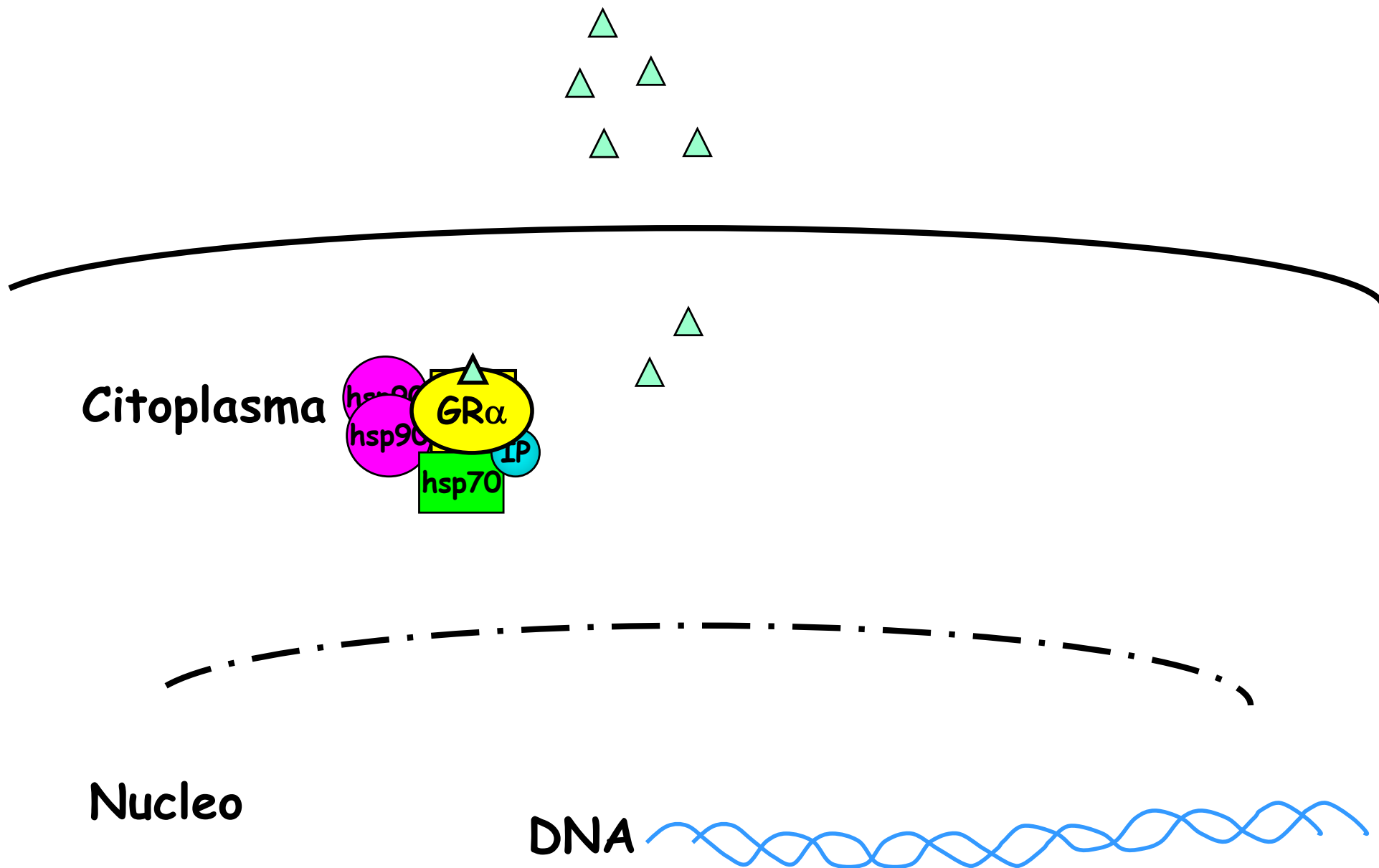


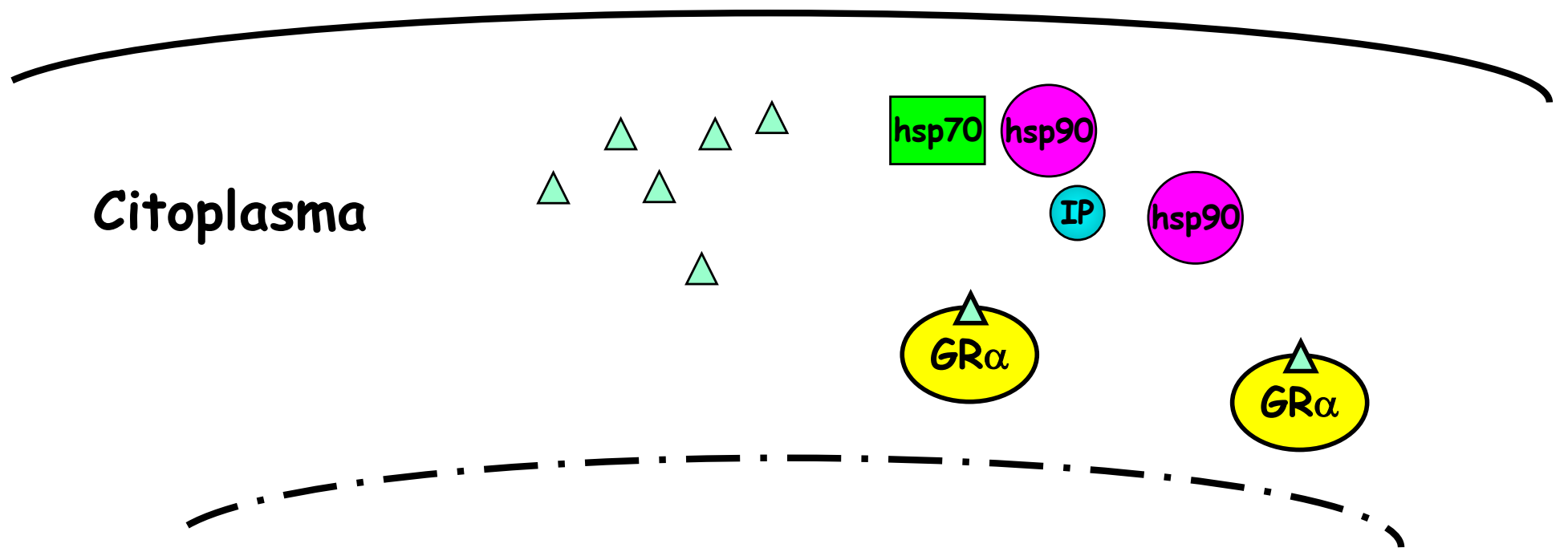
Recettori

- Intracellulari: trasducono il segnale portato da ormoni e altri mediatori **lipofilici** che diffondono facilmente attraverso le membrane cellulari (ormoni steroidei e tiroidei, acido retinoico, vitamina D, ecc.), interagiscono con tratti specifici del genoma, inducendo modificazioni dell'espressione genica
- Di membrana: trasducono il segnale portato da mediatori **idrofilici** che difficilmente passano la membrana (neurotrasmettitori classici e peptidici, fattori di crescita, citochine, ecc.); generano modificazioni biofisiche o agiscono attraverso la generazione di 2° messaggeri

Recettori intracellulari

- Proteine citosolubili capaci di legare il DNA e di regolare la trascrizione dei geni specifici
- Sono composti da una singola catena polipeptidica in cui si riconoscono tre territori: uno al terminale carbossilico, dove risiede il sito di legame specifico per l'ormone, uno centrale nel quale vi è il sito di riconoscimento per sequenze specifiche di DNA, il terzo al terminale amminico che è essenziale per la specificità d'azione





Nucleo



Attivazione/Inibizione della trascrizione genica

