

Occupazione frazionale (f)

$$f = \frac{[FR]}{[R] + [FR]}$$

ma $\frac{[F][R]}{[FR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_D$

quindi $[FR] = \frac{[F][R]}{K_D}$

sostituendo $[FR]$ nella prima equazione e riarrangiando alla fine si ottiene:

$$f = \frac{[F]}{K_D + [F]}$$

e quando $[F] = K_D$

f = 0,5 → il farmaco occupa il 50% dei recettori





$$\frac{[FR]}{[R]+[FR]} = E/E_{\max}$$

ma $[FR] = [F][R]/K_D$

sostituendo e riarrangiando:

$$[F]/K_D + [F] = E/E_{\max}$$

se $E = E_{\max}/2$

$$[F] = K_D$$

La concentrazione di farmaco che produce la metà dell'effetto massimo:

$$EC_{50} = K_D$$

- Relazione lineare tra l'occupazione dei recettori e la risposta farmacologica
- Risposta massima quando tutti i recettori saranno occupati:
- $[FR]/[R]+[FR] = E/E_{max}$
- La teoria dell'occupazione vale se:
 - La reazione di interazione farmaco-recettore è reversibile;
 - È stato raggiunto l'equilibrio;
 - I recettori sono omogenei;
 - L'interazione è stechiometrica;
 - I recettori sono indipendenti l'uno dall'altro.
- La curva dose-risposta coincide esattamente con la curva di interazione farmaco-recettore
- La teoria dell'occupazione è valida per farmaci definiti agonisti pieni

Recettori di riserva

- Per un certo effetto farmacologico, il massimo possibile della risposta può essere ottenuto con concentrazioni di agonista insufficienti a occupare tutti i recettori disponibili

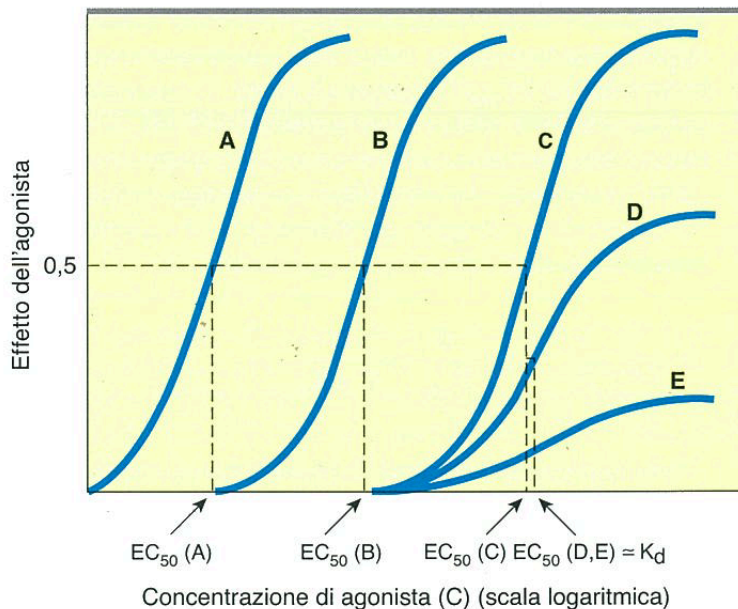


FIGURA 2-2. Trasformazione logaritmica dell'asse delle dosi e dimostrazione sperimentale dell'esistenza di recettori di riserva mediante l'uso di concentrazioni diverse di un antagonista irreversibile (non competitivo). La curva **A** mostra la risposta all'agonista in assenza di antagonista. Dopo trattamento con una bassa concentrazione di antagonista (curva **B**), la curva è spostata verso destra; la risposta massima è tuttavia mantenuta dal momento che i recettori rimasti disponibili sono ancora in eccesso rispetto al numero richiesto. Nella curva **C**, prodotta dopo trattamento con una concentrazione più elevata di antagonista, non ci sarebbero più recettori di riserva; quelli disponibili sono appena sufficienti a mediare una risposta massima uguale a quella delle curve **A** e **B**. Infatti, le concentrazioni ancora superiori di antagonista (curve **D** e **E**) riducono il numero dei recettori disponibili al punto che la risposta massima è diminuita. La EC₅₀ apparente dell'antagonista nelle curve **D** e **E** può avvicinarsi alla K_d che caratterizza l'affinità dell'agonista al recettore.

Quantificazione dell'agonismo

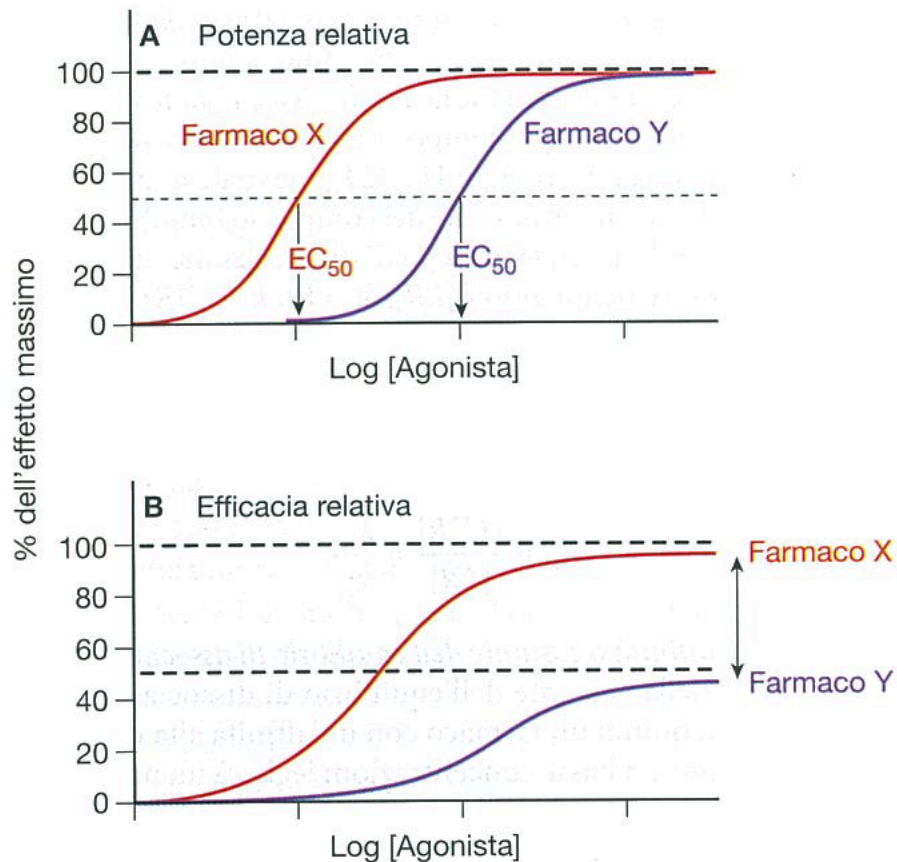
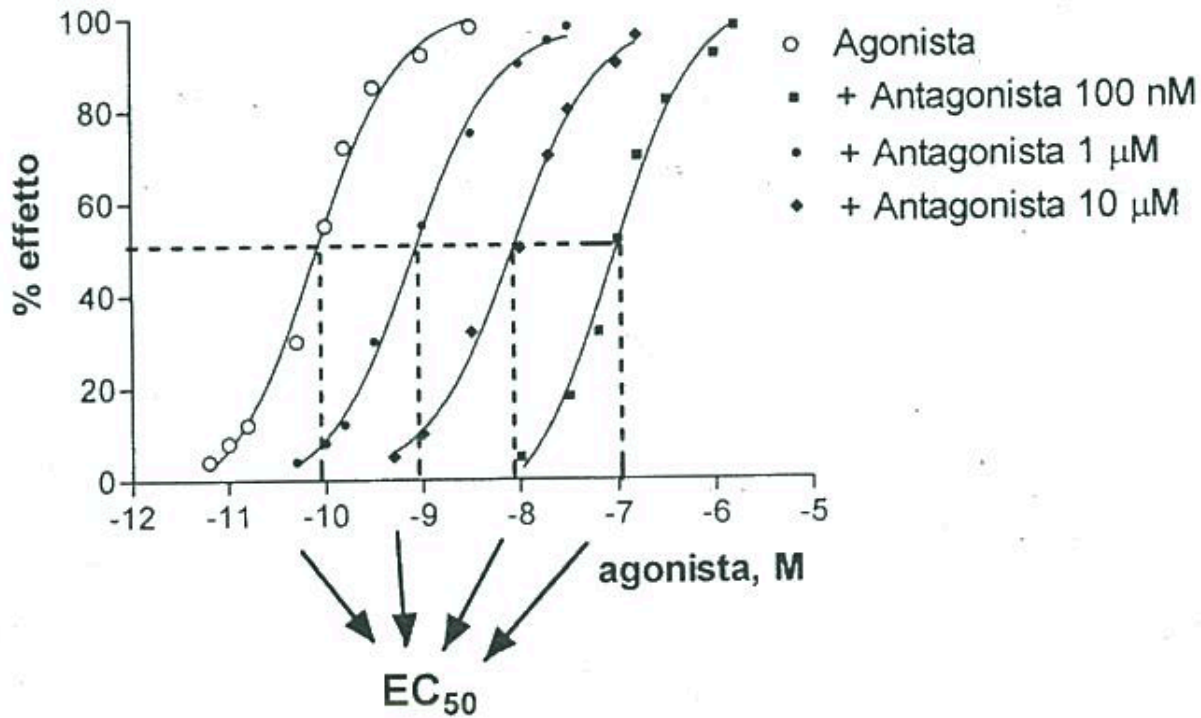
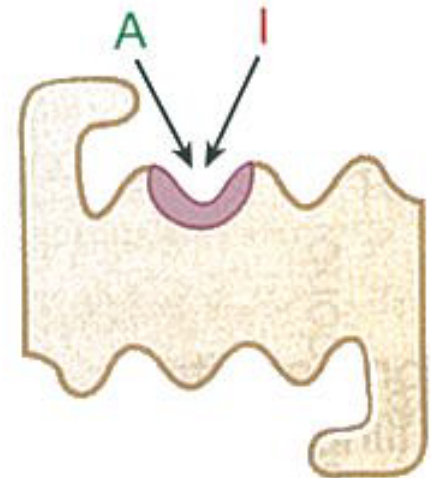


Figura 3-3 Due modalità per quantificare l'agonismo: **A.** La potenza relativa di due agonisti (farmaco X, linea rossa; farmaco Y, linea viola), ottenuta in uno stesso tessuto, è funzione della loro affinità relativa e dell'efficacia intrinseca. La EC_{50} del farmaco X si ottiene a concentrazioni pari a un decimo della EC_{50} del farmaco Y. Quindi, il farmaco X è più potente del farmaco Y. **B.** Nei sistemi dove i due farmaci non determinano la risposta massima caratteristica del tessuto, la risposta massima osservata è una funzione non lineare della loro relativa efficacia intrinseca. Il farmaco X è più efficace del farmaco Y; le loro risposte frazionali asintotiche sono del 100% (farmaco X) e del 50% (farmaco Y).

Quantificazione dell'antagonismo -antagonismo competitivo-

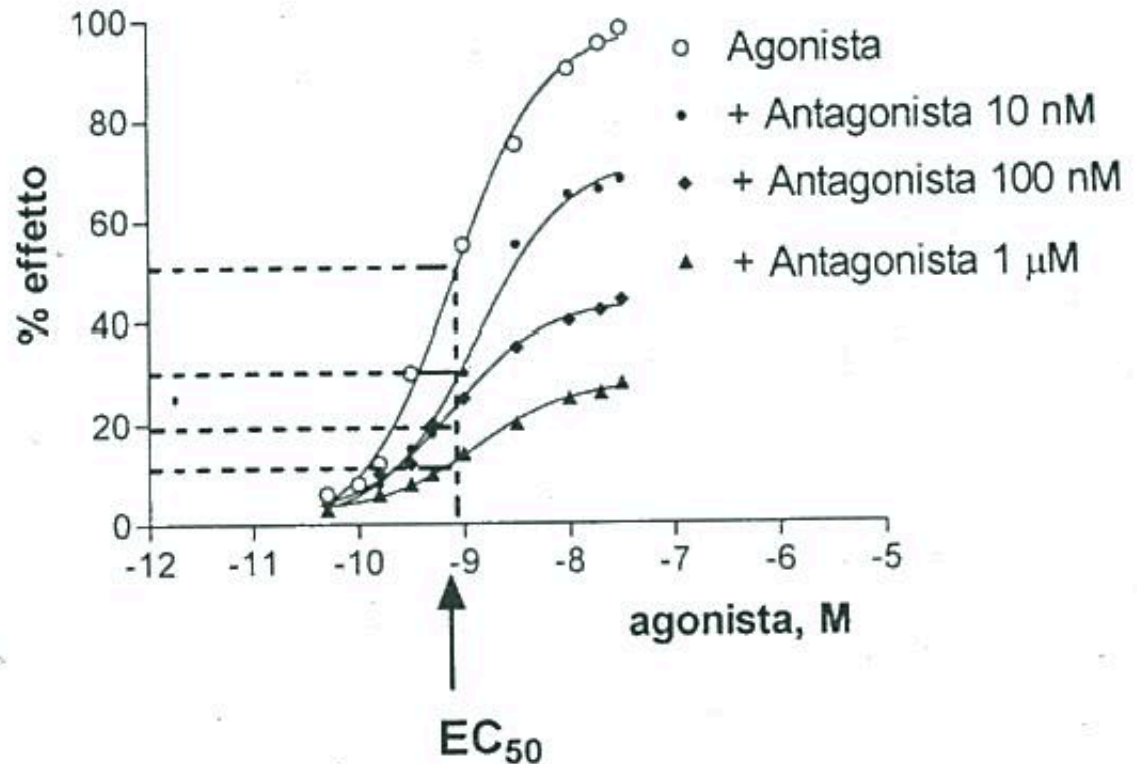
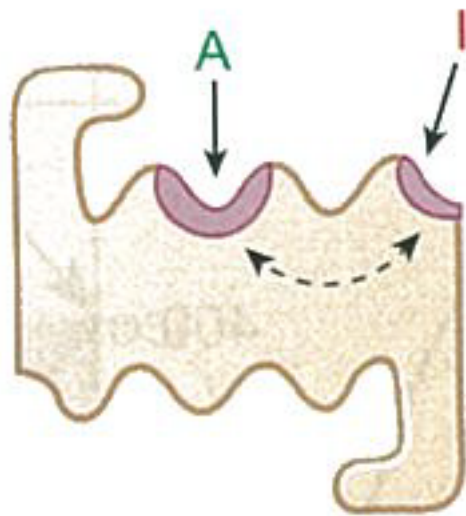


A Competitivo



Quantificazione dell'antagonismo -antagonismo non competitivo-

C Allosterico



Altre teorie recettoriali

- **Teoria dell'attività intrinseca (1954)**
- Affinità
- Attività intrinseca α :
 - Agonista pieno $\rightarrow \alpha = 1$
 - Antagonista $\rightarrow \alpha = 0$
 - Agonista parziale $\rightarrow 0 < \alpha < 1$
 - Agonisti inversi $\rightarrow -1 < \alpha < 0$
- **Stephenson (1956)**
- Efficacia

Altre teorie recettoriali

- **Teoria del complesso ternario (1980)**
- F R G (proteina G)
- Il recettore può essere presente in diverse forme:
 - R recettore libero
 - FR legato al farmaco – bassa affinità
 - FRG legato a F e G – alta affinità
 - RG legato a proteina G – attività costitutiva

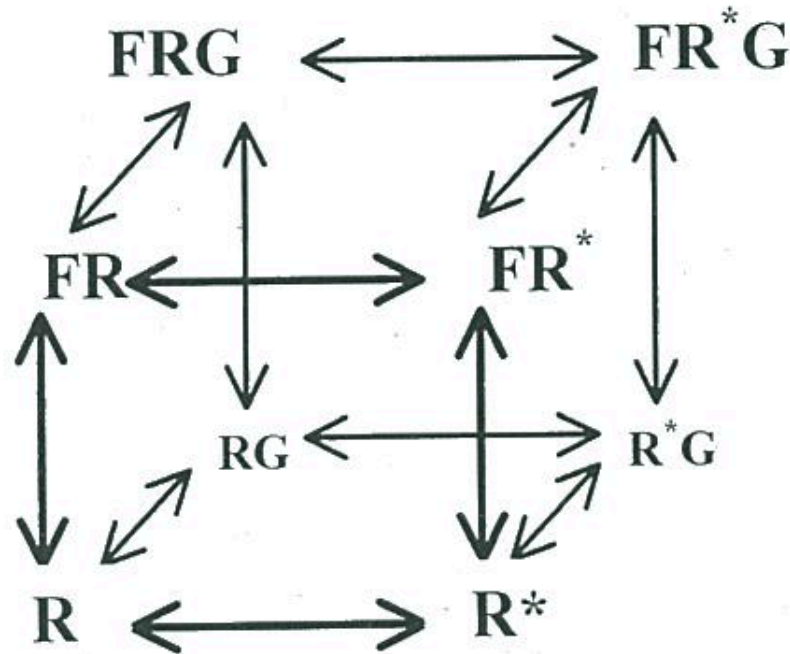
Altre teorie recettoriali

- **Teoria del doppio stato (1995)**
- I recettori esistono in due diverse conformazioni:
 - R inattivo
 - R* attivato
- Agonisti legano R* che può legare G
- Agonisti parziali: debole preferenza per R*
- Antagonisti legano ugualmente R e R*
- Agonisti inversi legano prevalentemente R

Altre teorie recettoriali

D

R: stato inattivo del recettore
R*: stato attivo del recettore
F: farmaco G: proteina G



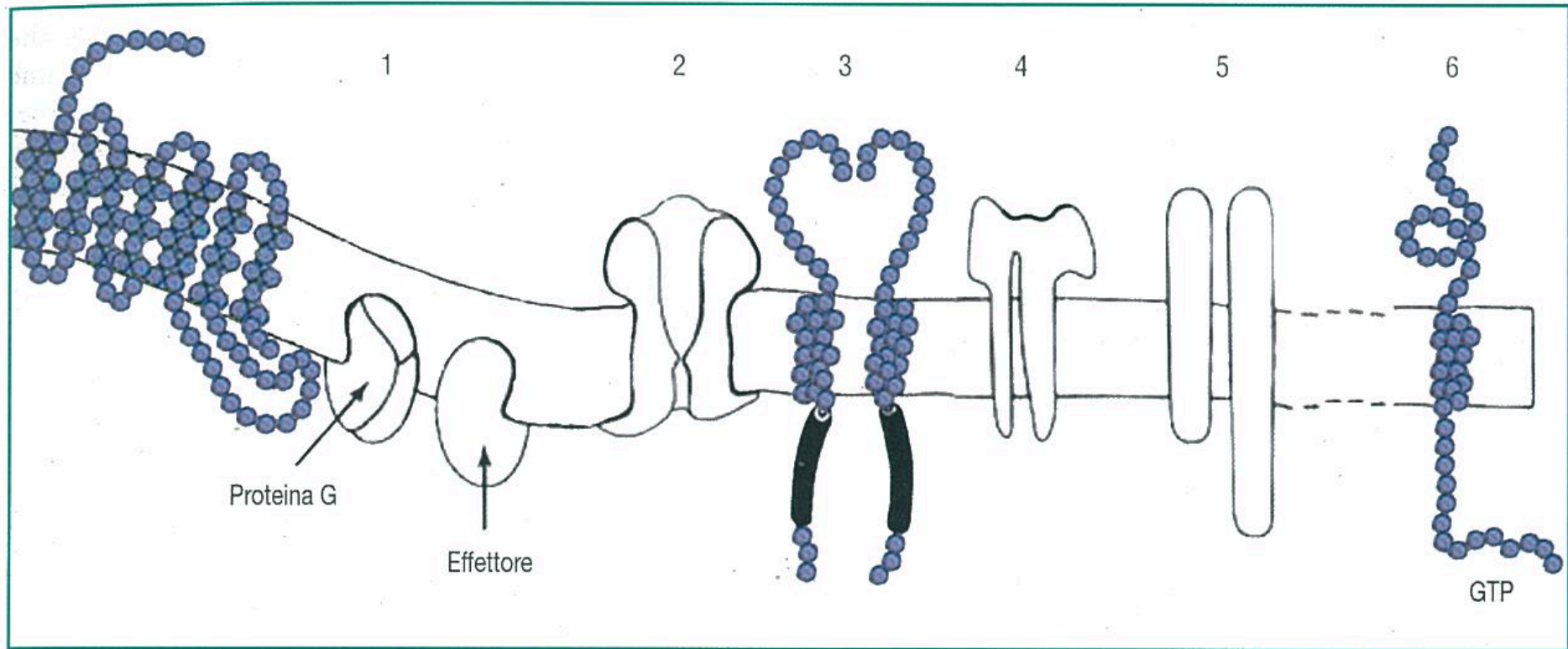
Altre teorie recettoriali

- **Teoria del modello a tre stati o modello cubico ternario (1997)**
 - Il recettore è presente in tre stati conformazionali:
 - R inattivo
 - R* attivo
 - R** attivo
- } Possono legare le proteine G

Bersagli farmacologici

- Recettori:
 - Di **membrana**
 - Ionotropici (recettori canale)
 - Metabotropici (accoppiati a proteine G)
 - Tirozin chinasi
 - Di adesione cellulare
 - Per le citochine
 - Ad attività guanilato-ciclasica intrinseca
 - **Intracellulari**
 - Per ormoni e altre sostanze liposolubili

Bersagli farmacologici



○ **FIG. 2.2.** Rappresentazione schematica di differenti classi di recettori di membrana. 1) Recettore a sette domini transmembrana accoppiato a proteine G; 2) recettore canale; 3) recettore per fattore di crescita; 4) recettore per molecole di adesione; 5) recettori per citochine; 6) recettore con attività guanilato-ciclasica intrinseca.

Bersagli farmacologici

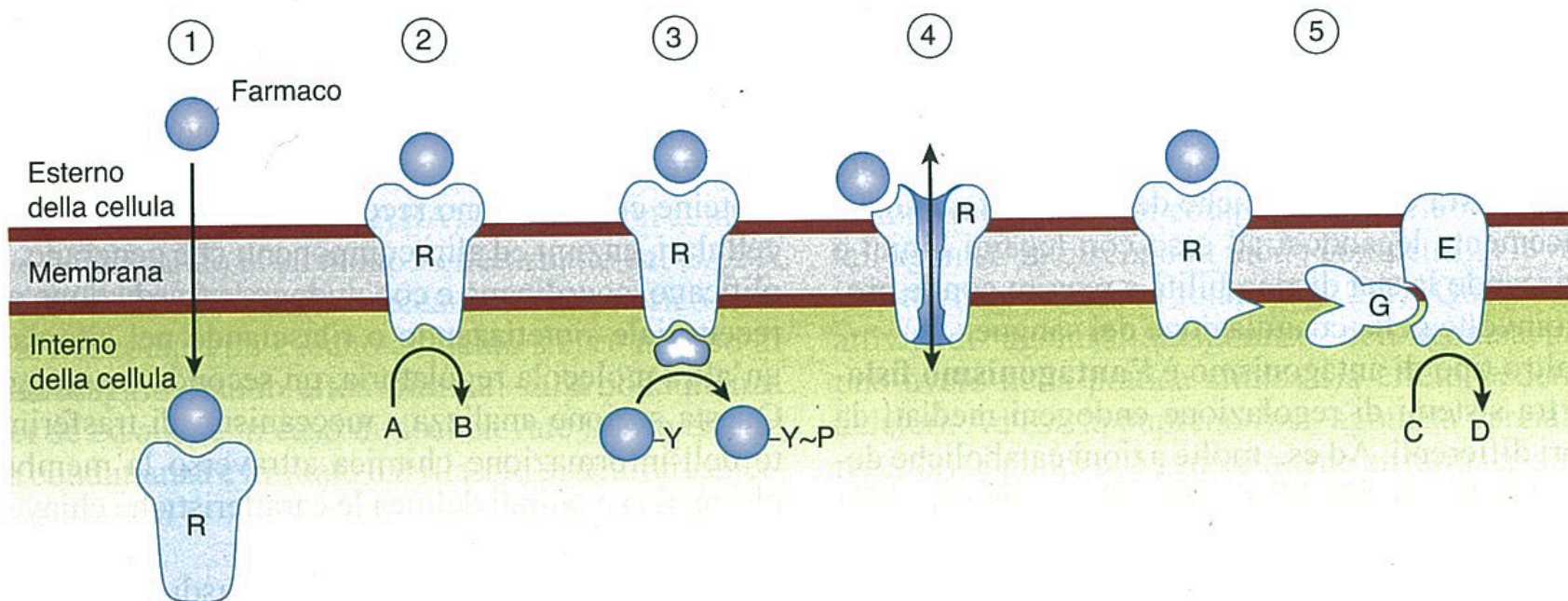


FIGURA 2-5. Meccanismi noti di trasduzione attraverso la membrana. 1: un segnale chimico liposolubile attraversa la membrana plasmatica ed agisce su una sostanza recettiva intracellulare (che può essere un enzima o una sostanza regolatrice della trascrizione genica); 2: il segnale si lega al dominio extracellulare di una proteina transmembrana attivando enzimaticamente il suo dominio citoplasmatico; 3: il segnale si lega al dominio extracellulare di un recettore transmembrana legato a sua volta ad una proteinchinasi a tirosina così attivata; 4: il segnale si lega ad un canale ionico e ne regola direttamente l'apertura; 5: il segnale si lega ad un recettore extracellulare associato ad un enzima effettore mediante una proteina G. (A, C, substrati; B, D, prodotti; R, recettore; G, proteina G; E, effettore [enzima o canale ionico]; Y, tirosina; P, fosfato.)

Recettori di membrana

- recettori canale-

- Complessi polimerici formati da subunità proteiche che si assemblano a delimitare un canale idrofilico, la cui apertura è modulata dal ligando.
- Selettivi per carica
- Modestamente o per nulla selettivi per specie ionica
- Modificano il potenziale transmembrana
- Abbondanti nel SNC

Recettori di membrana - recettori canale-

- Raggruppati in 4 classi:
- Recettori Cys-loop:
 - AChR
 - 5-HT₃
 - GABA_A
 - Gly-R
- Recettori del glutammato
- Recettori dei nucleotidi ciclici
- Recettori dell'ATP (P2X)

Recettori di membrana - recettori canale-

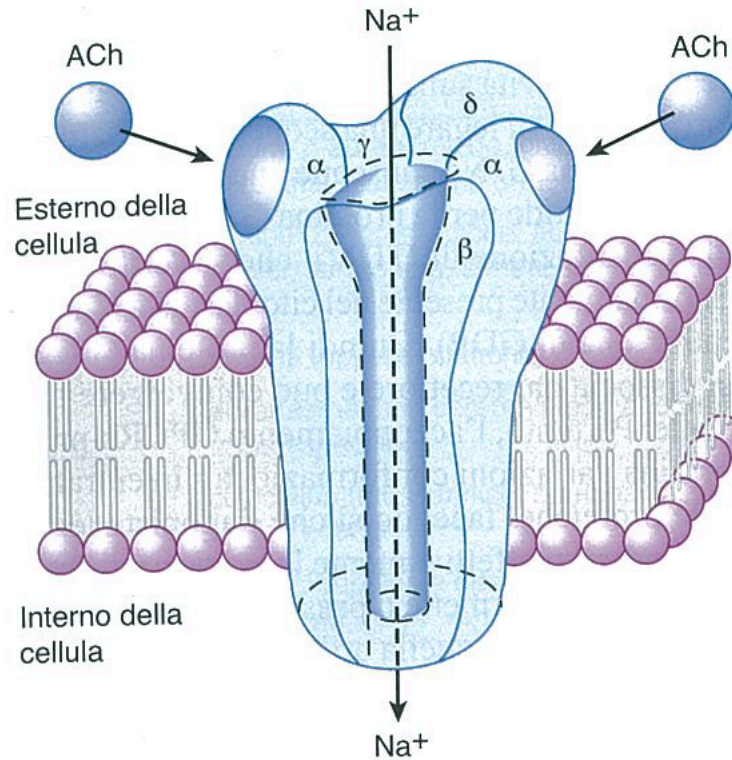
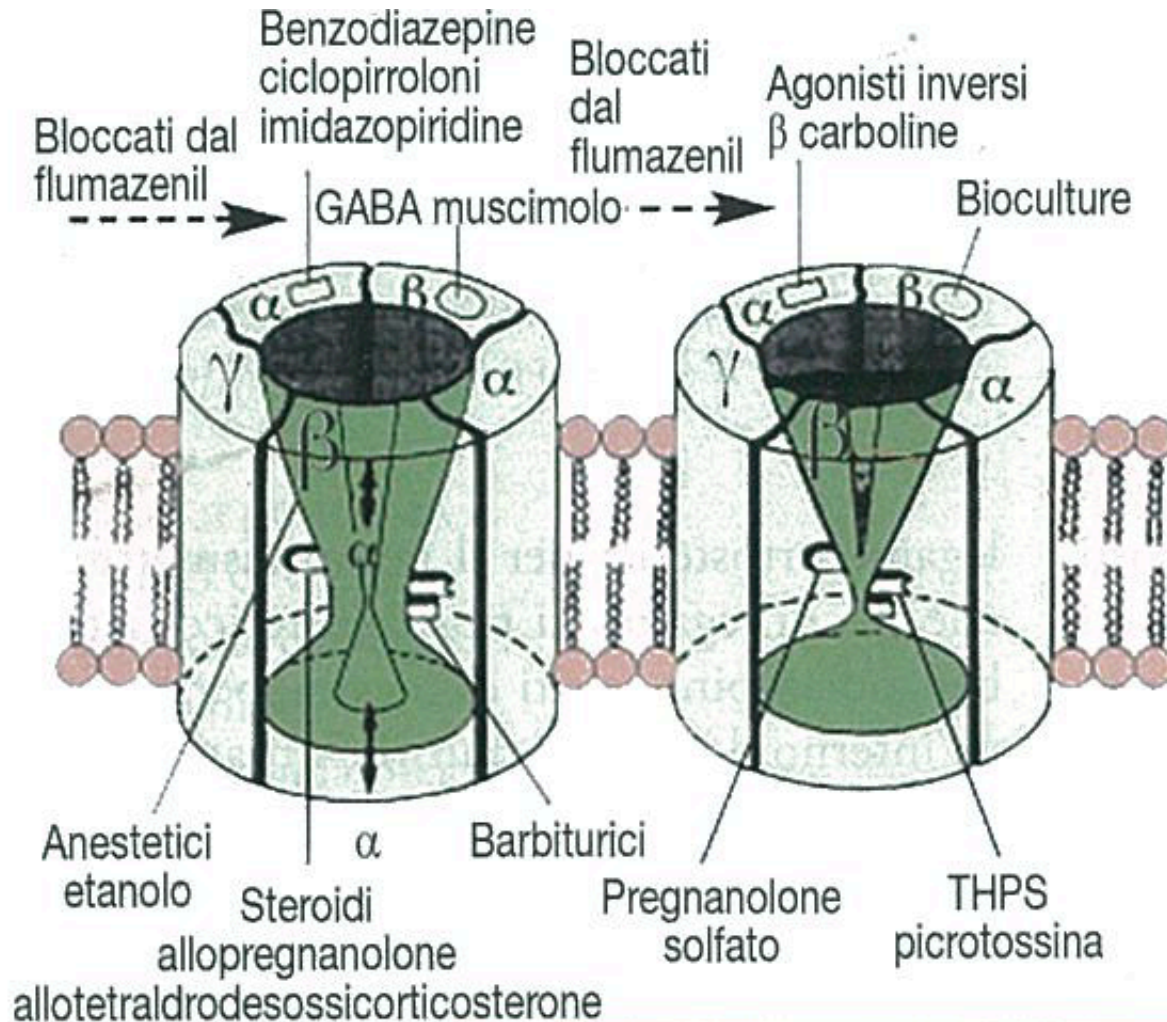


FIGURA 2-9. Il recettore colinergico nicotinico, un canale ionico regolato da ligando. La molecola di recettore è rappresentata come incastrata in un tratto rettangolare della membrana plasmatica, con sopra il liquido extracellulare e sotto il citoplasma. Il recettore, costituito da cinque subunità (due α , una β , una γ e una δ), apre un canale ionico transmembrana centrale nel momento in cui l'acetilcolina (ACh) si lega ai siti del dominio extracellulare delle sue subunità α .

Recettori di membrana

- recettori canale-



Recettori di membrana

- recettori canale-

- Recettori per il glutammato:
 - Recettore AMPA (acido 6-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazil propionico)
 - Recettori per il kainato
 - Recettori NMDA (N-metil-D-aspartato)