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 (ma quasi 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, definito e con affinità specifica uno o più mediatori *endogeni* e che da questo legame subisce una trasformazione conformazionale capace di indurre un effetto biologico.
- Nessun farmaco è completamente specifico: in molti casi l' aumento della dose provocherà l' interazione con altri bersagli e porterà alla comparsa di effetti collaterali.

Interazione farmaco - recettore

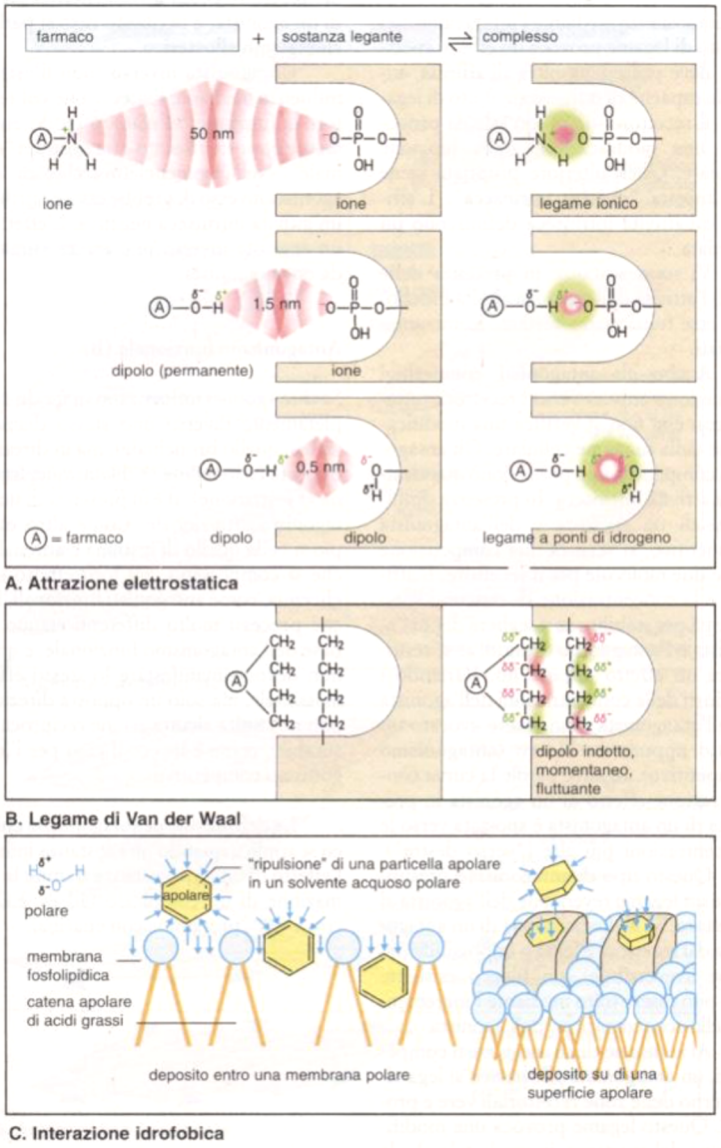
$$R + X \Leftrightarrow RX$$

$$RX \Rightarrow (RX^*) \Rightarrow\Rightarrow\Rightarrow (\text{evento biochimico cellulare}) \Rightarrow\Rightarrow\Rightarrow \text{effetto finale}$$

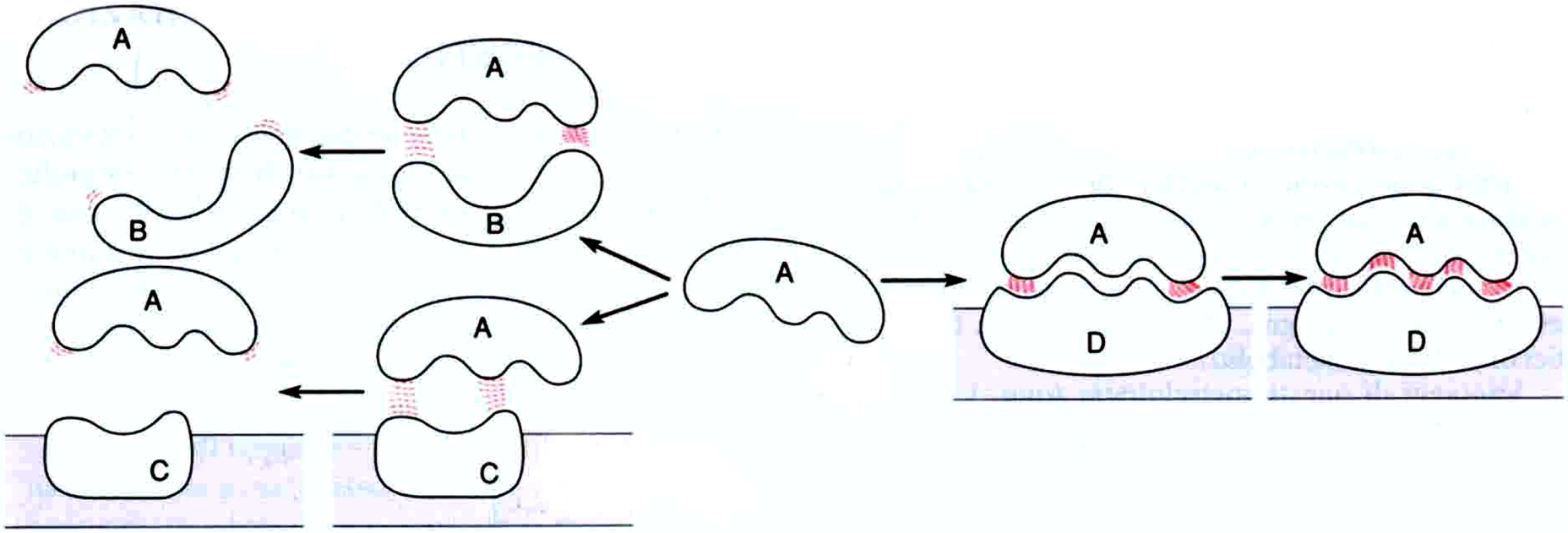
La produzione di una risposta biologica finale comporta spesso la formazione intermedia di un secondo messaggero o variazioni di concentrazione di uno ione

L'interazione tra farmaco e recettore è generalmente mediata da legami deboli ed è quasi sempre **reversibile**

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



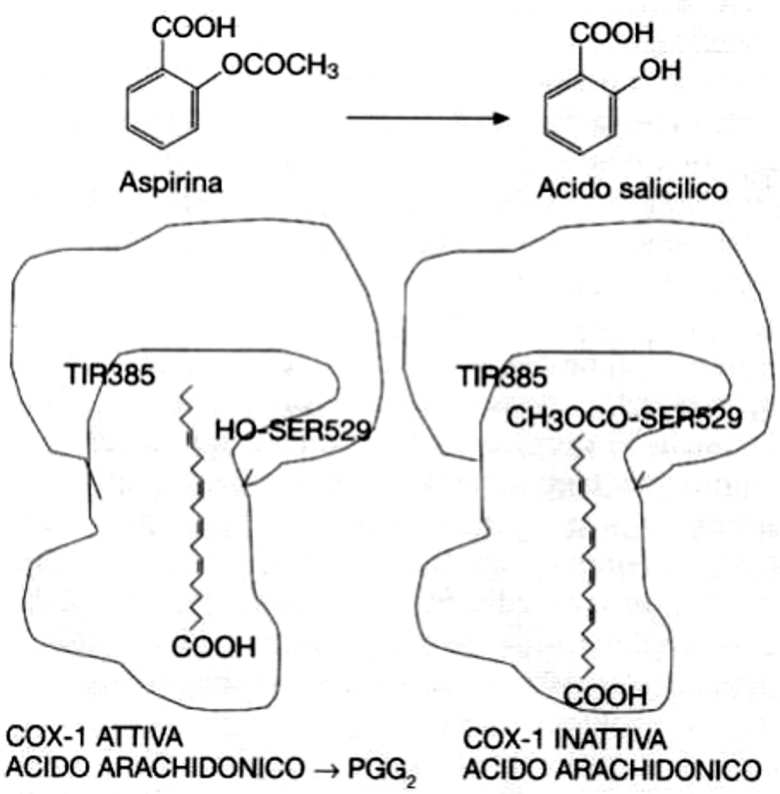
Riconoscimento tra farmaco e recettore



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

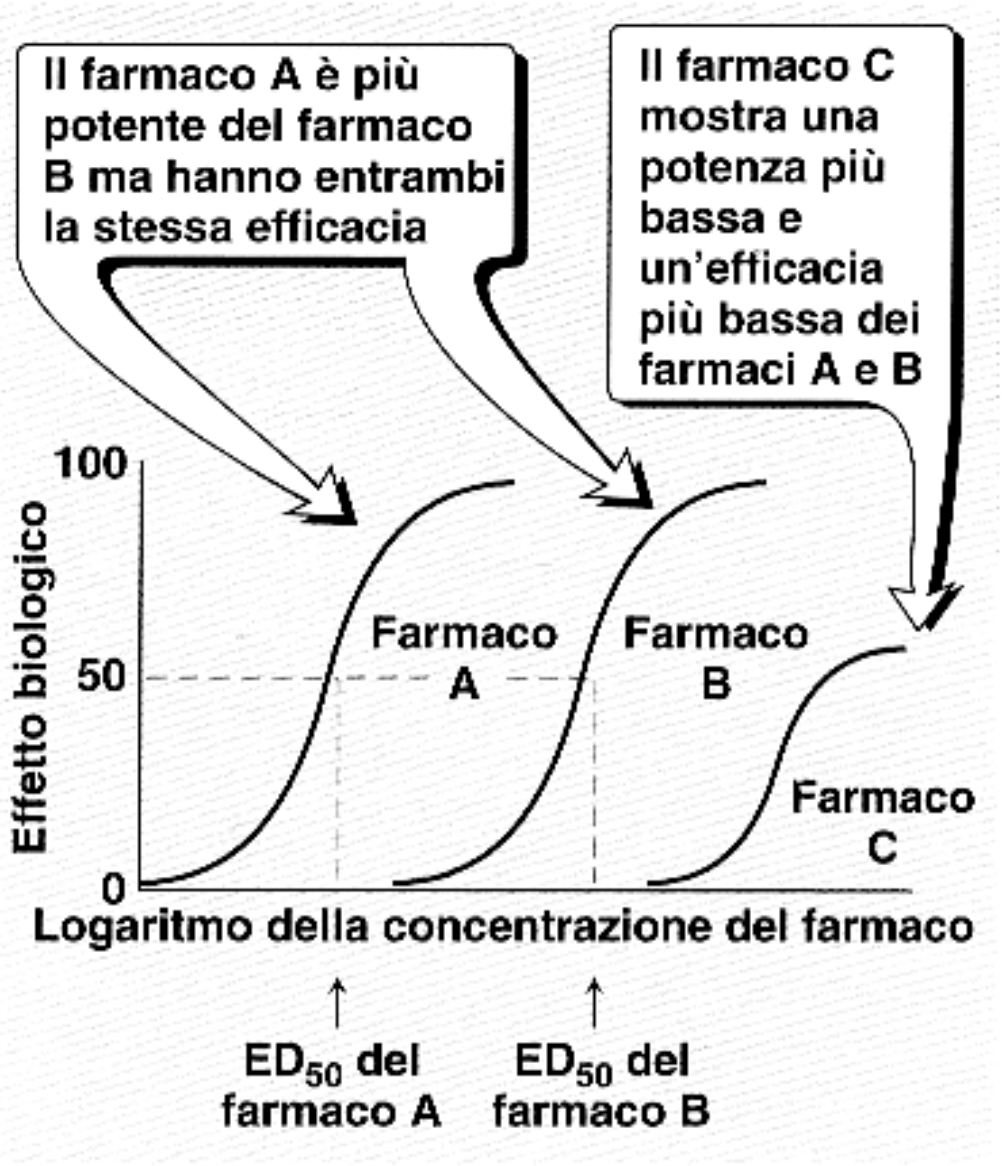
Interazioni farmaco-recettore

- 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, inibitori di pompa protonica)**



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.



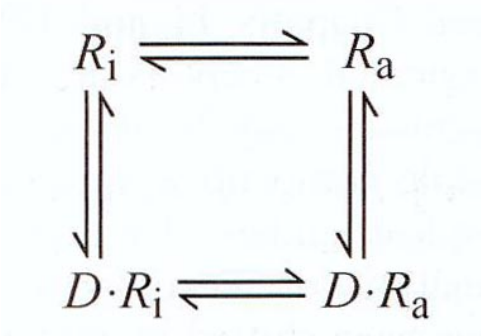
RECETTORE

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

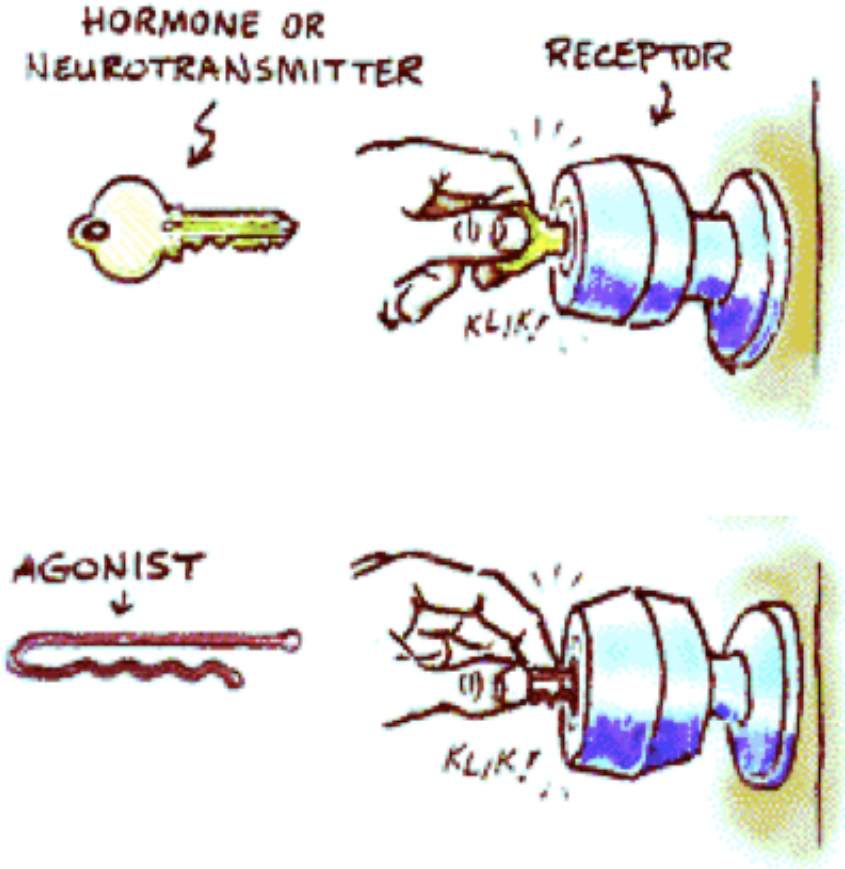


AGONISTA

recettore attivato

Agonista

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



Agonisti

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

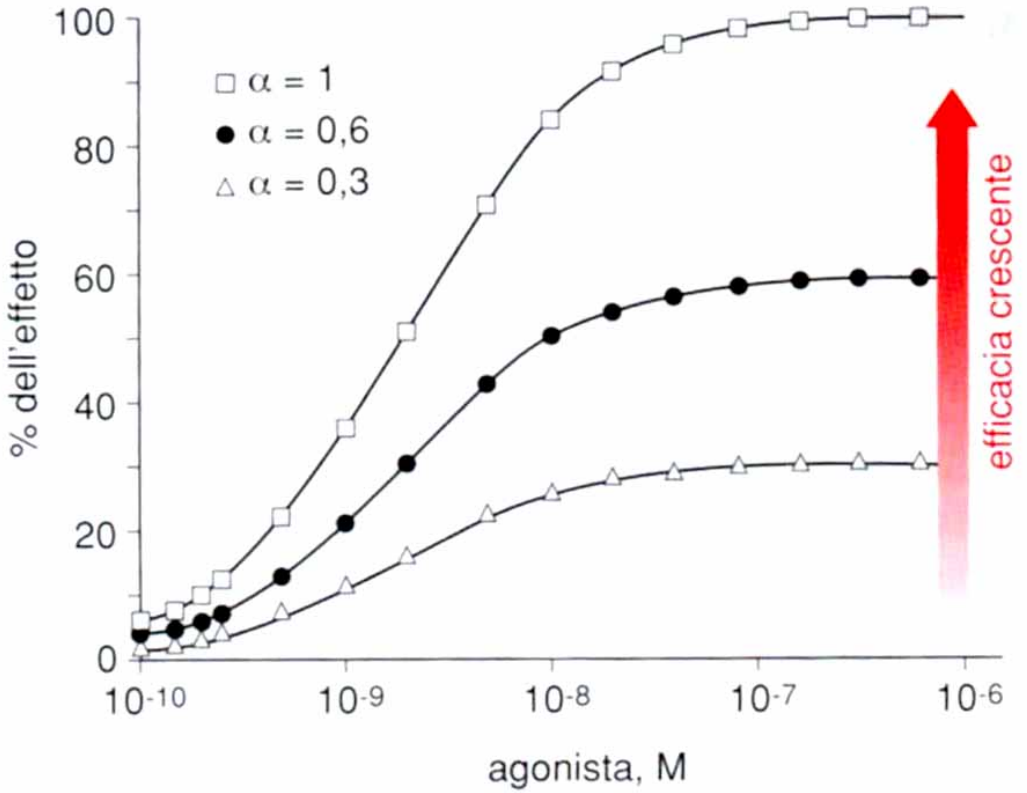
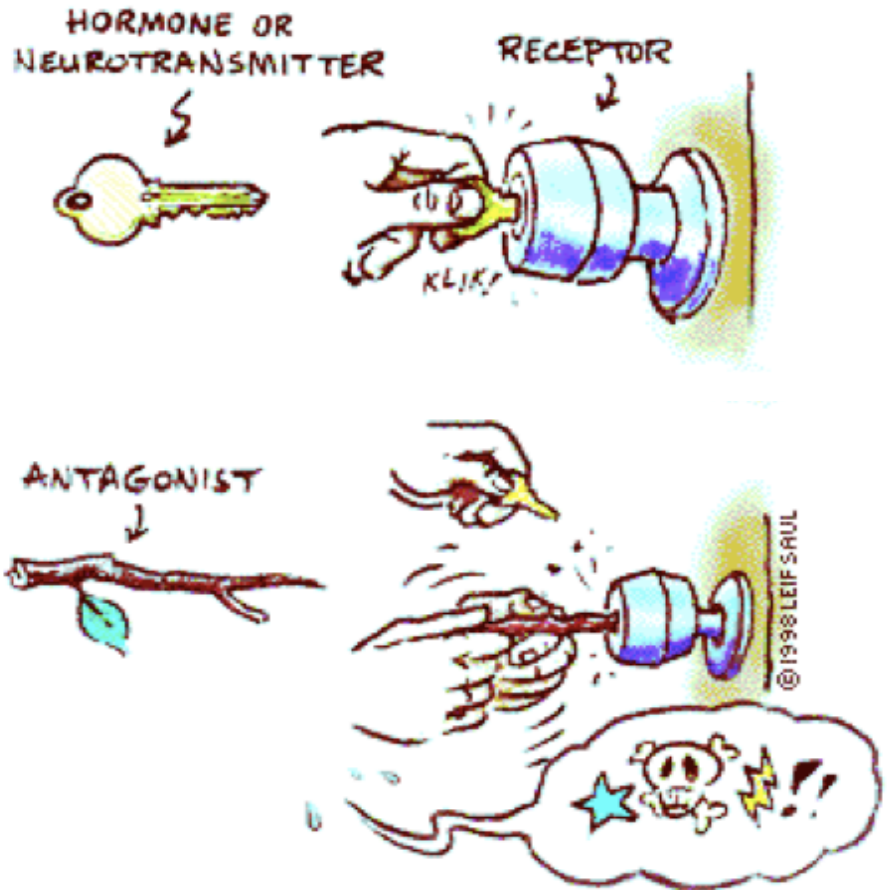


Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo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

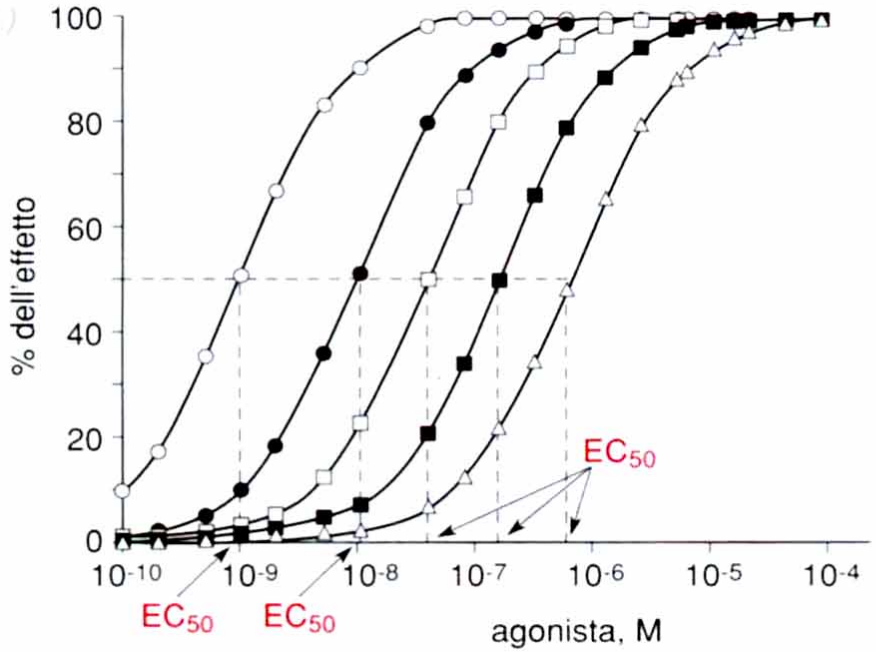
Antagonista recettoriale

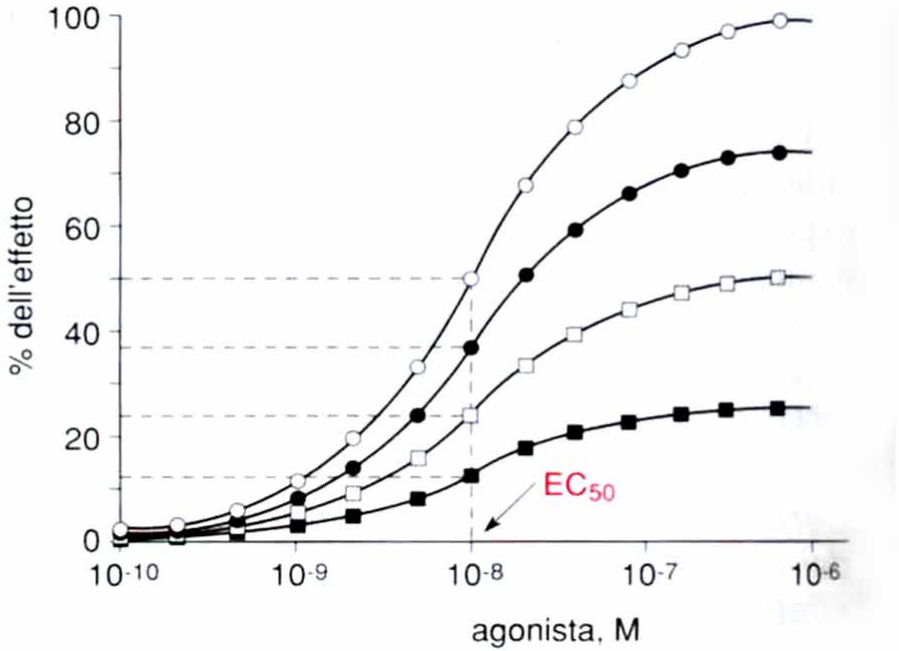
- Farmaco che, pur legandosi ad un recettore,è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce l' effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore



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

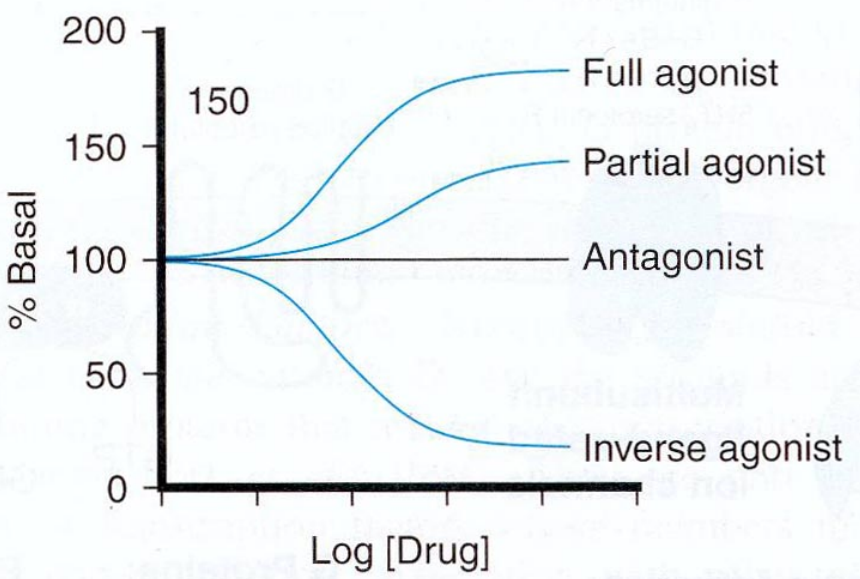
Antagonista non competitivo o insormontabile: l' antagonista si lega a siti diversi causando una modulazione allosterica che impedisce il legame dell' agonista o interagisce in modo irreversibile con lo stesso sito dell' agonista. Provoca una riduzione della risposta massima





Agonista inverso

- Alcuni recettori (per le benzodiazepine, cannabinoidi, serotonina) si trovano in uno stato di attivazione anche quando non è presente alcun ligando: attivazione costituti
- Un agonista inverso riduce il livello di attivazione costitutiva

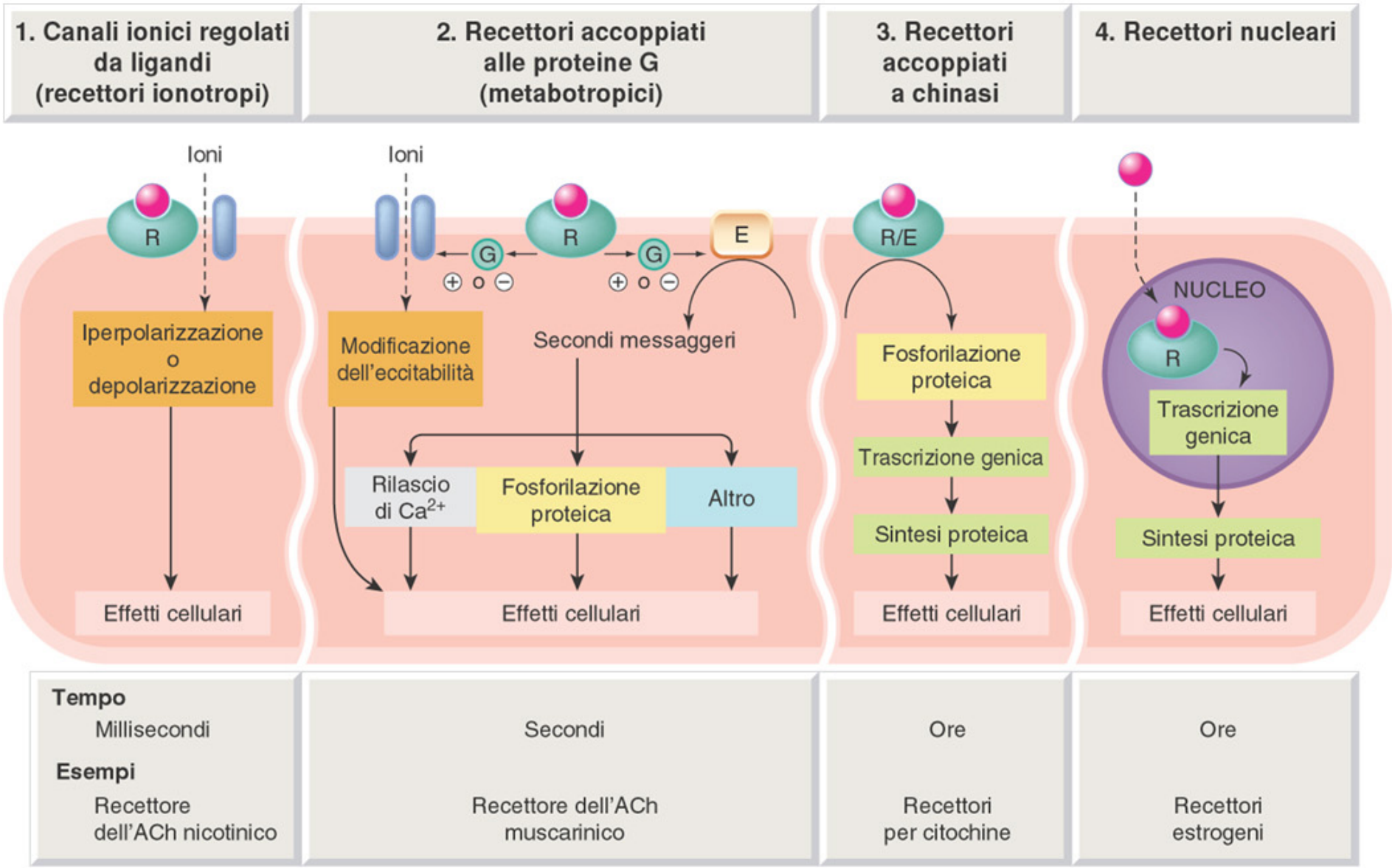


Desensitizzazione o tachifilassi

- L'esposizione persistente ad un agonista causa una riduzione dell'effetto stimolatorio
  - Omologa: è specifica per il recettore che è attivato
  - Eterologa: interessa anche altri recettori che utilizzano la stessa via di trasduzione del segnale o gli stessi effettori (recettori accoppiati alle proteine G)
- Può essere dovuta a:
  - Riduzione dell'affinità
  - Incapacità di trasdurre il segnale
  - Riduzione del numero di recettori, dovuta a endocitosi, fosforilazione, proteolisi… (down regulation)

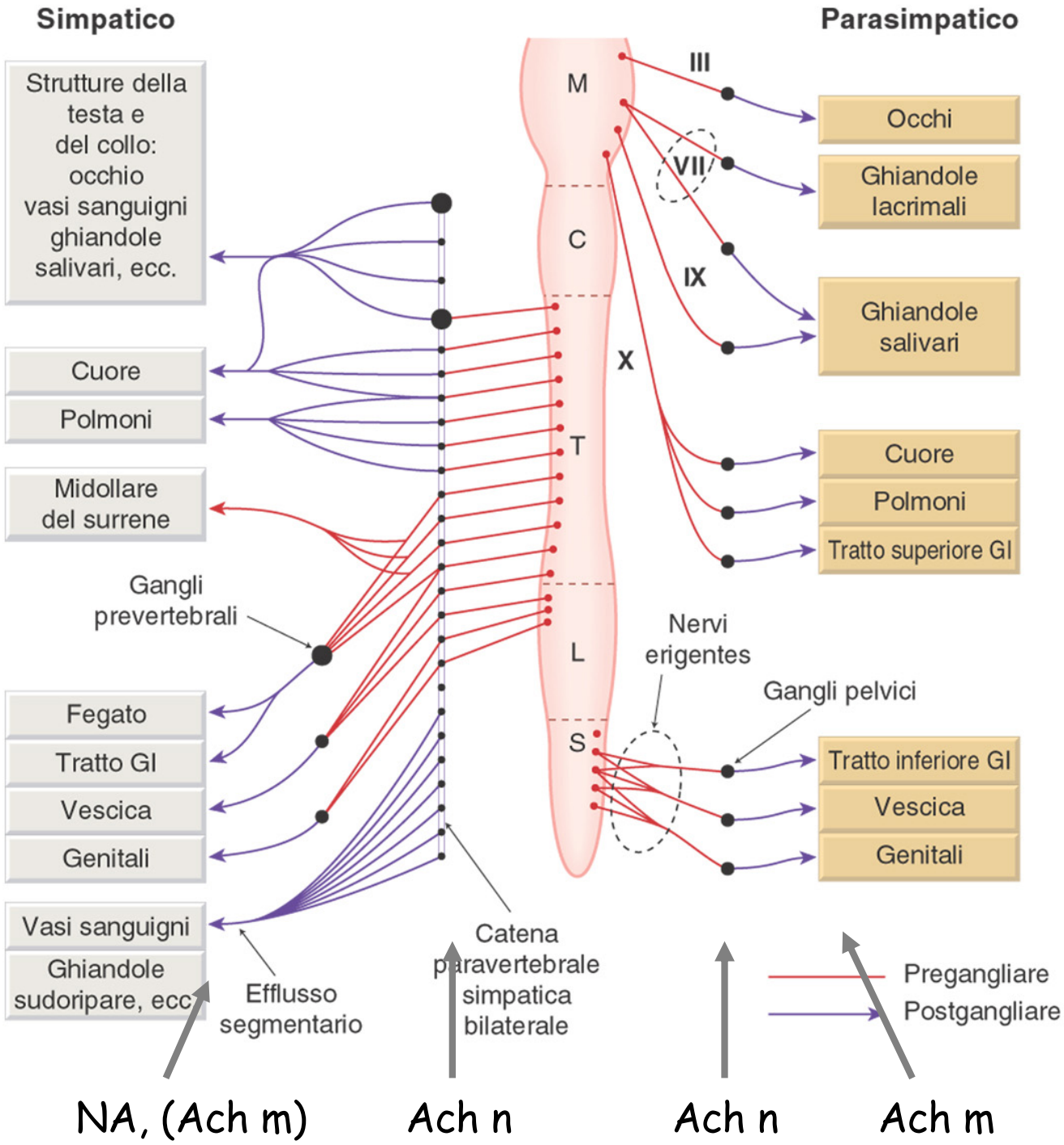
Recettori

- 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


1. Canali ionici regolati da ligandi (recettori ionotropi)
2. Recettori accoppiati alle proteine G (metabotropici)
3. Recettori accoppiati a chinasi
4. Recettori nucleari
Ioni
R
Iperpolarizzazione o depolarizzazione
Effetti cellulari
Ioni
R
G
G
E
Modificazione dell'eccitabilità
Secondi messaggeri
Rilascio di Ca^{2+}
Fosforilazione proteica
Altro
Effetti cellulari
R/E
Fosforilazione proteica
Trascrizione genica
Sintesi proteica
Effetti cellulari
NUCLEO
R
Trascrizione genica
Sintesi proteica
Effetti cellulari
Tempo
Millisecondi
Secondi
Ore
Ore
Esempi
Recettore dell'ACh nicotinico
Recettore dell'ACh muscarinico
Recettori per citochine
Recettori estrogeni

Sistema nervoso autonomo

- Simpatico, parasimpatico e sistema nervoso enterico (plessi nervosi intrinseci del tratto GI)
- Controlla la muscolatura liscia (viscerale e vascolare), le secrezioni esocrine, la frequenza e la forza di contrazione cardiaca e alcuni processi metabolici
- Il sistema simpatico e parasimpatico hanno azioni opposte in alcuni organi (frequenza cardiaca, muscolatura liscia gastrointestinale), ma non in altri (ghiandole salivari, muscolo ciliare)
- L'attività simpatica aumenta durante lo stress, mentre quella parasimpatica predomina durante il riposo


Simpatico
Parasimpatico
Strutture della testa e del collo: occhio vasi sanguigni ghiandole salivari, ecc.
Cuore
Polmoni
Midollare del surrene
Gangli prevertebrali
Fegato
Tratto GI
Vescica
Genitali
Vasi sanguigni
Ghiandole sudoripare, ecc.
M
C
T
L
S
III
VII
IX
X
Occhi
Ghiandole lacrimali
Ghiandole salivari
Cuore
Polmoni
Tratto superiore GI
Nervi erigentes
Gangli pelvici
Tratto inferiore GI
Vescica
Genitali
Efflusso segmentario
Catena paravertebrale simpatica bilaterale
Pregangliare
Postgangliare
NA, (Ach m)
Ach n
Ach n
Ach m

Distribuzione e funzione dei sistemi colinergici

- Sistema nervoso periferico
  - Sinapsi fra fibre pregangliari e neuroni postgangliari di entrambe le sezioni del sistema neurovegetativo
  - Giunzioni fra le terminazioni del sistema parasimpatico e cellule effettrici ghiandolari, pacemaker cardiache, muscolari lisce
  - Giunzioni fra fibre simpatiche postgangliari e ghiandole sudoripare
  - Giunzione tra fibre simpatiche che innervano la ghiandola surrenale
  - Giunzioni tra motoneuroni spinali e cellule muscolari striate (placca neuromuscolare)
- Sistema nervoso centrale

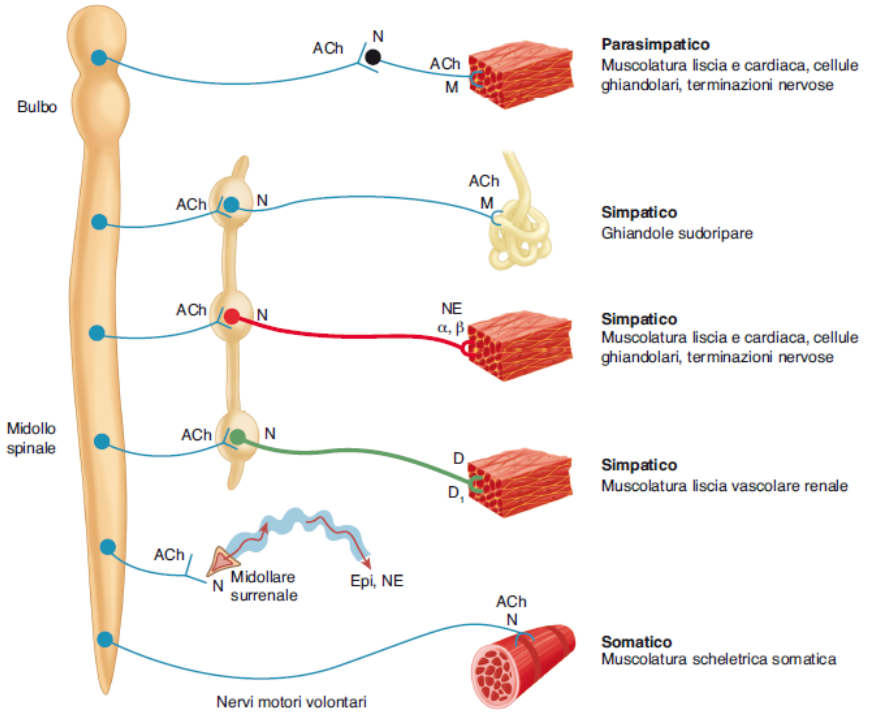
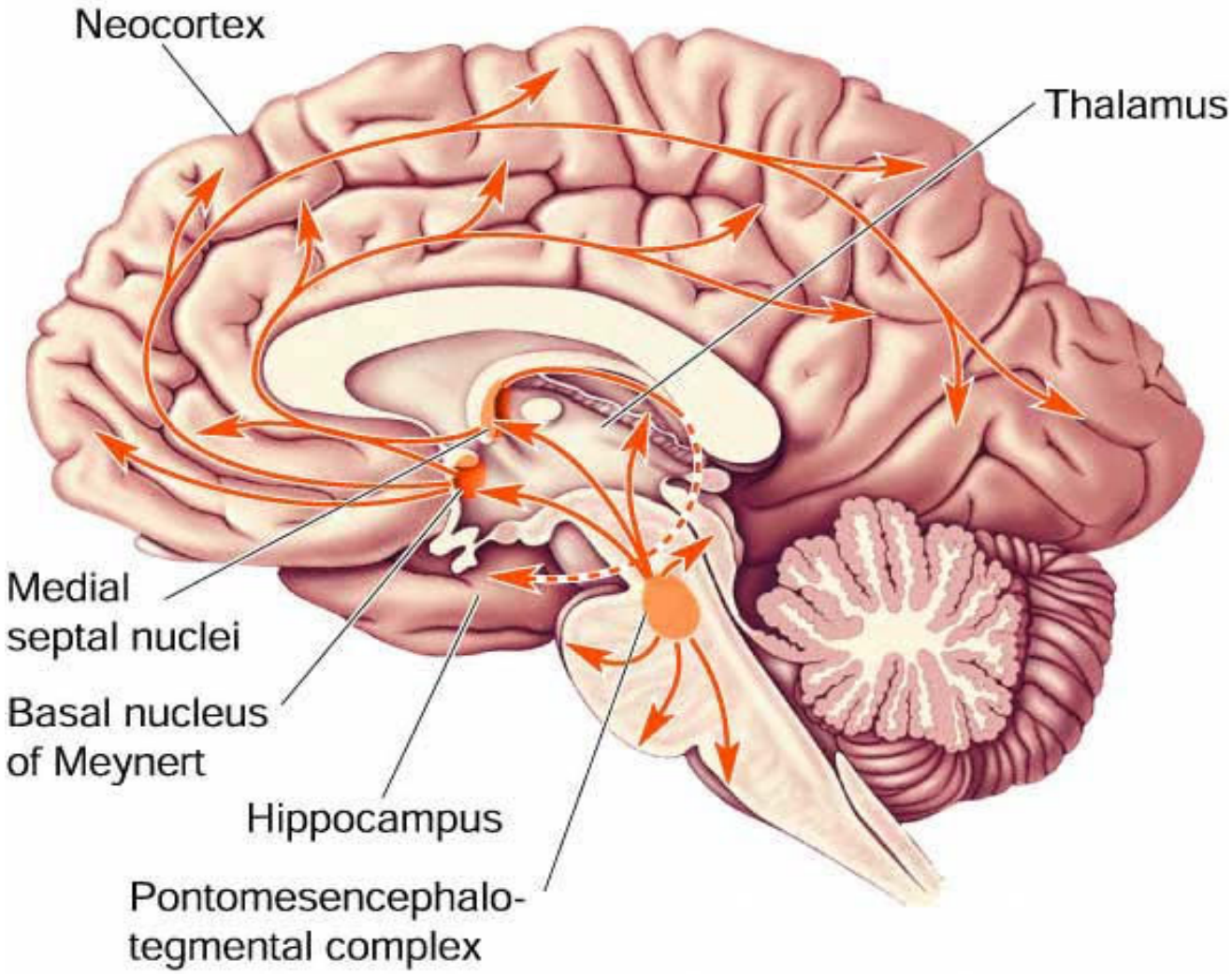
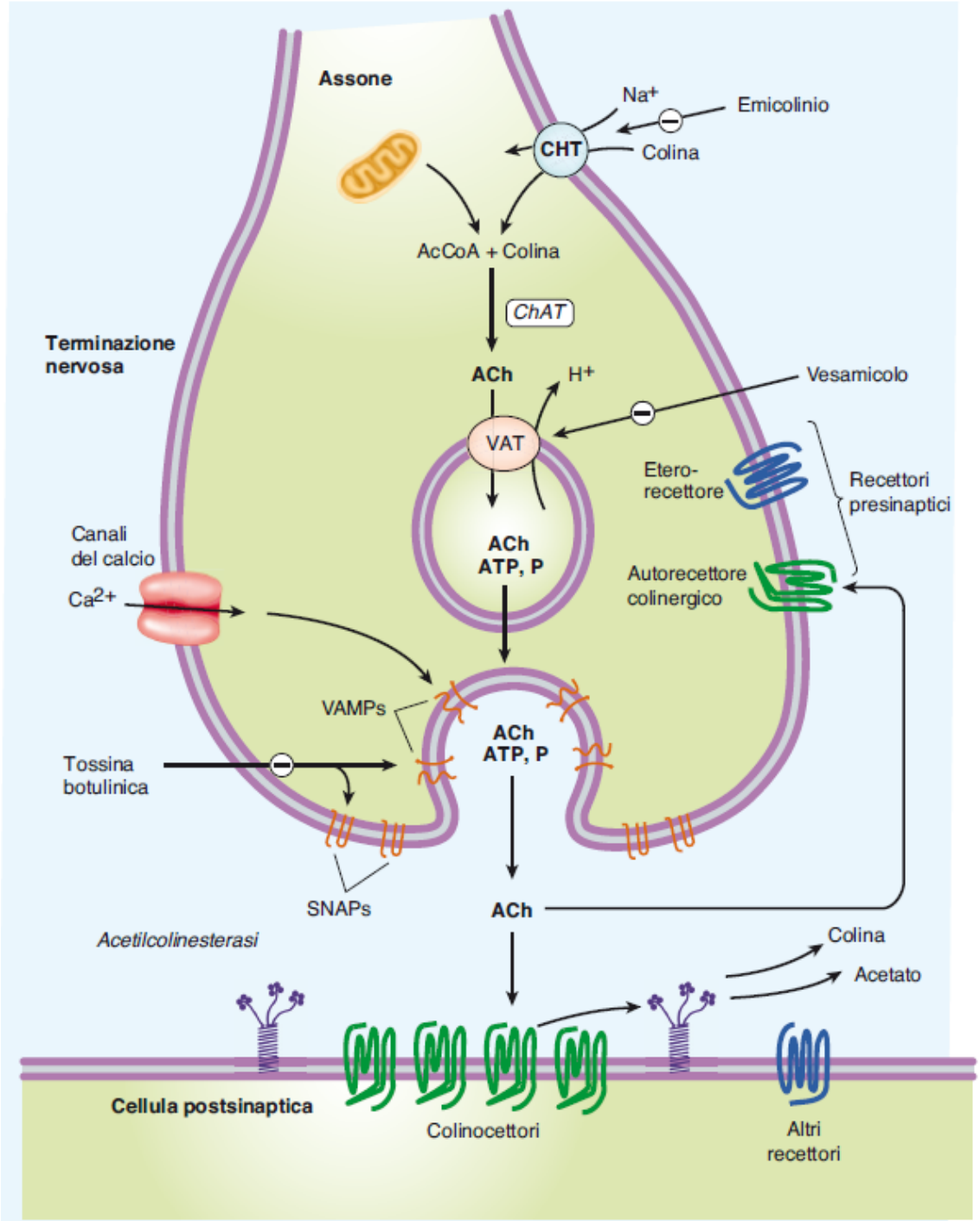
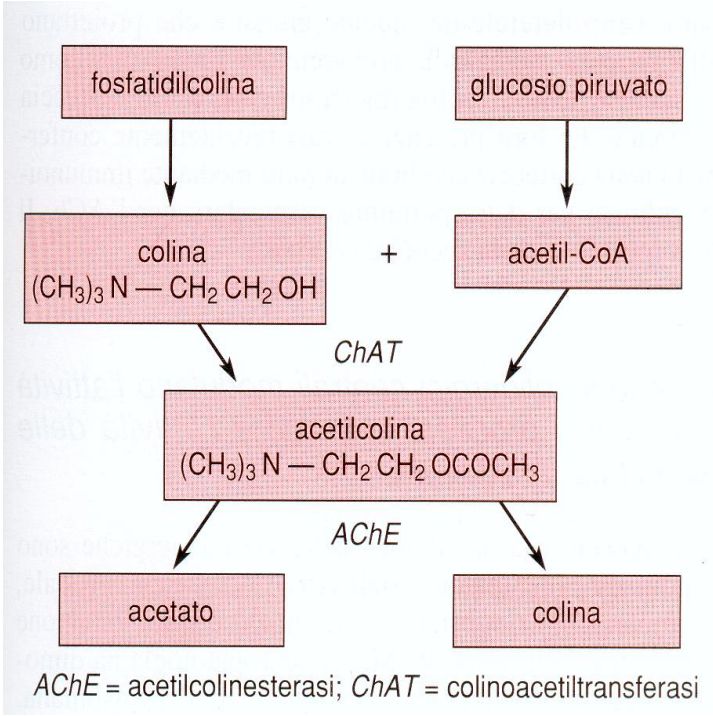


Figura 6-1. Diagramma schematico mette a confronto alcuni aspetti anatomici e neurotrasmettitoriali nei nervi motori autonomi e somatici. Vengono presentati solo i trasmettitori primari. I gangli parasimpatici non vengono presentati in forma figurativa (ma solo schematizzati in alto, N.d.T.) poiché sono localizzati vicino o all'interno della parete dell'organo innervato. Bisogna notare che alcune fibre simpatiche postgangliari liberano acetilcolina o dopamina, piuttosto che noradrenalina. La midollare surrenale, un ganglio simpatico modificato, riceve fibre simpatiche pregangliari e libera adrenalina e noradrenalina in circolo. (ACh, acetilcolina; D, dopamina ed un suo recettore; A, adrenalina; NA, noradrenalina e suoi recettori; N, recettori nicotinici; M, recettori muscarinici).

Vie colinergiche del SNC







VAMP: proteine di membrana associate alle vescicole

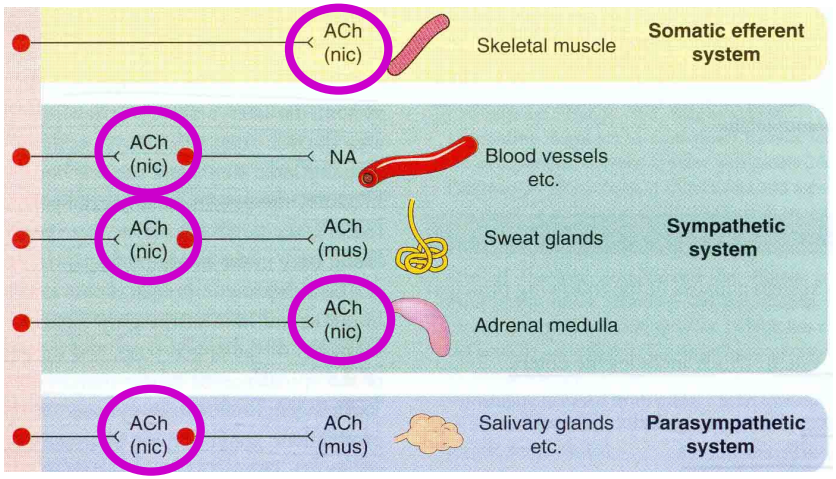
SNAP: proteine associate al sinaptosoma neuronale

VAT: trasportatore associato alle vescicole

Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinico

- Nella placca neuromuscolare
  - Non depolarizzanti
  - Depolarizzanti
- Nei gangli
  - Stimolanti
  - Bloccanti



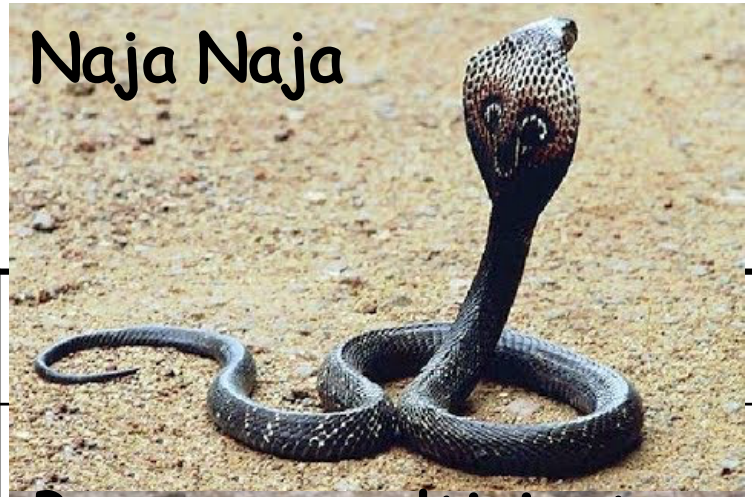
Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

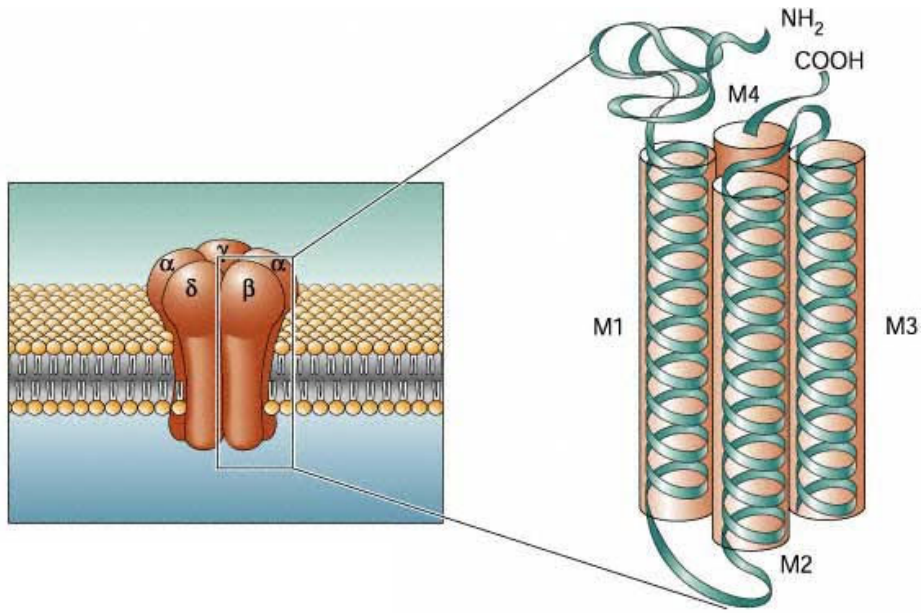
Recettori n

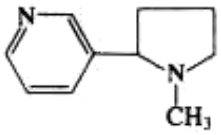


Recettore	Subunità	Agonisti		
Giunzioni neuromuscolari	$(\alpha 1)_2$, $\beta 1$, γ, ε	Ach, carbacolo, succinilcolina		)
Gangli e cellule cromaffini	$(\alpha 3)_2$, $(\beta 4)_3$	Ach, Nicotina		)
Sistema nervoso centrale	$(\alpha 4)_2$, $(\beta 2)_3$	Nicotina, Ach		Eccitatorio Aumento permeabilità ai cationi (Na^+ e K^+)
	$(\alpha 7)_5$	Epibatidina		Eccitatorio pre e post sonaptica Aumento permeabilità al Ca^{2+})

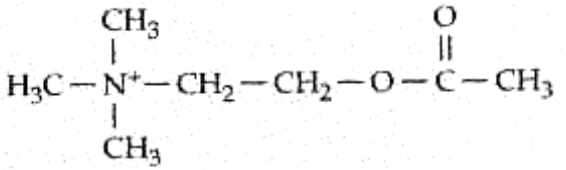
Recettori nicotinici

- Sono recettori canale, complessi macroproteici transmembranari che formano un canale ionico la cui possibilità di apertura è fortemente stimolata dal legame con l'agonista
- L'apertura produce una veloce entrata di ioni, spinti dal gradiente elettrochimico, con rapido cambiamento delle concentrazioni ioniche intracellulari e depolarizzazione della membrana postsinaptica

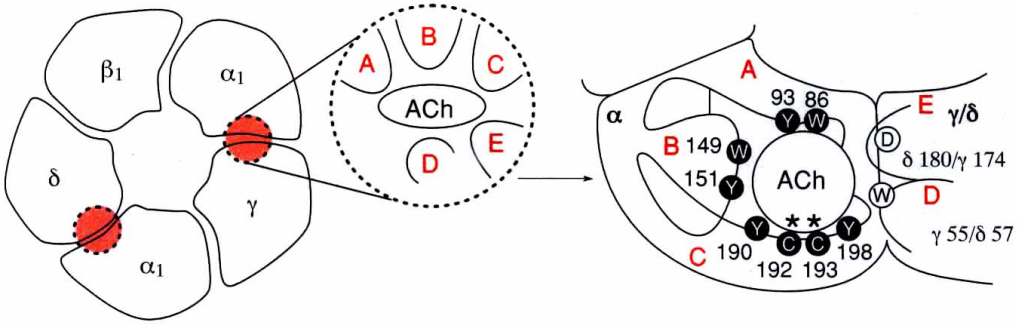


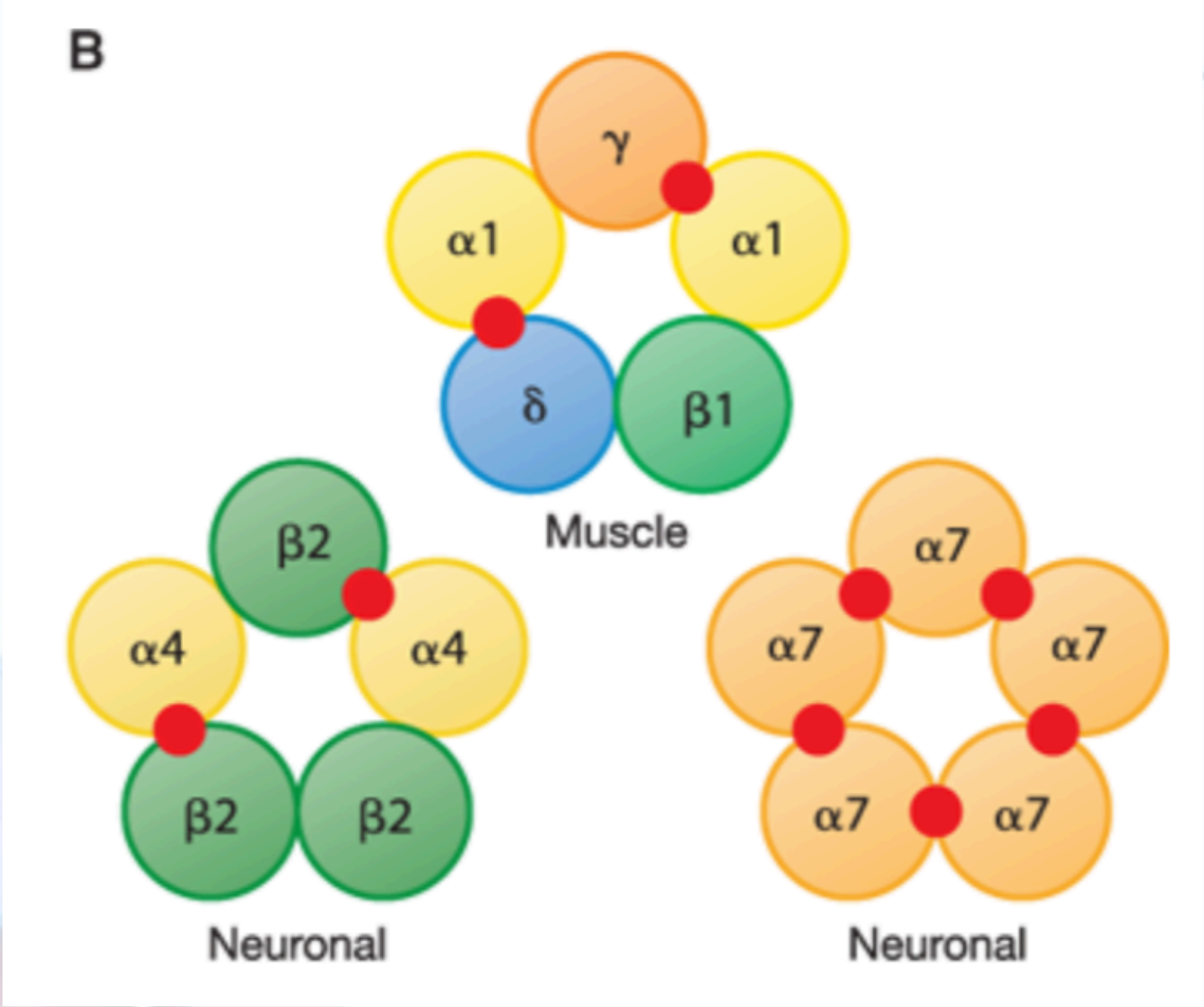


Nicotine

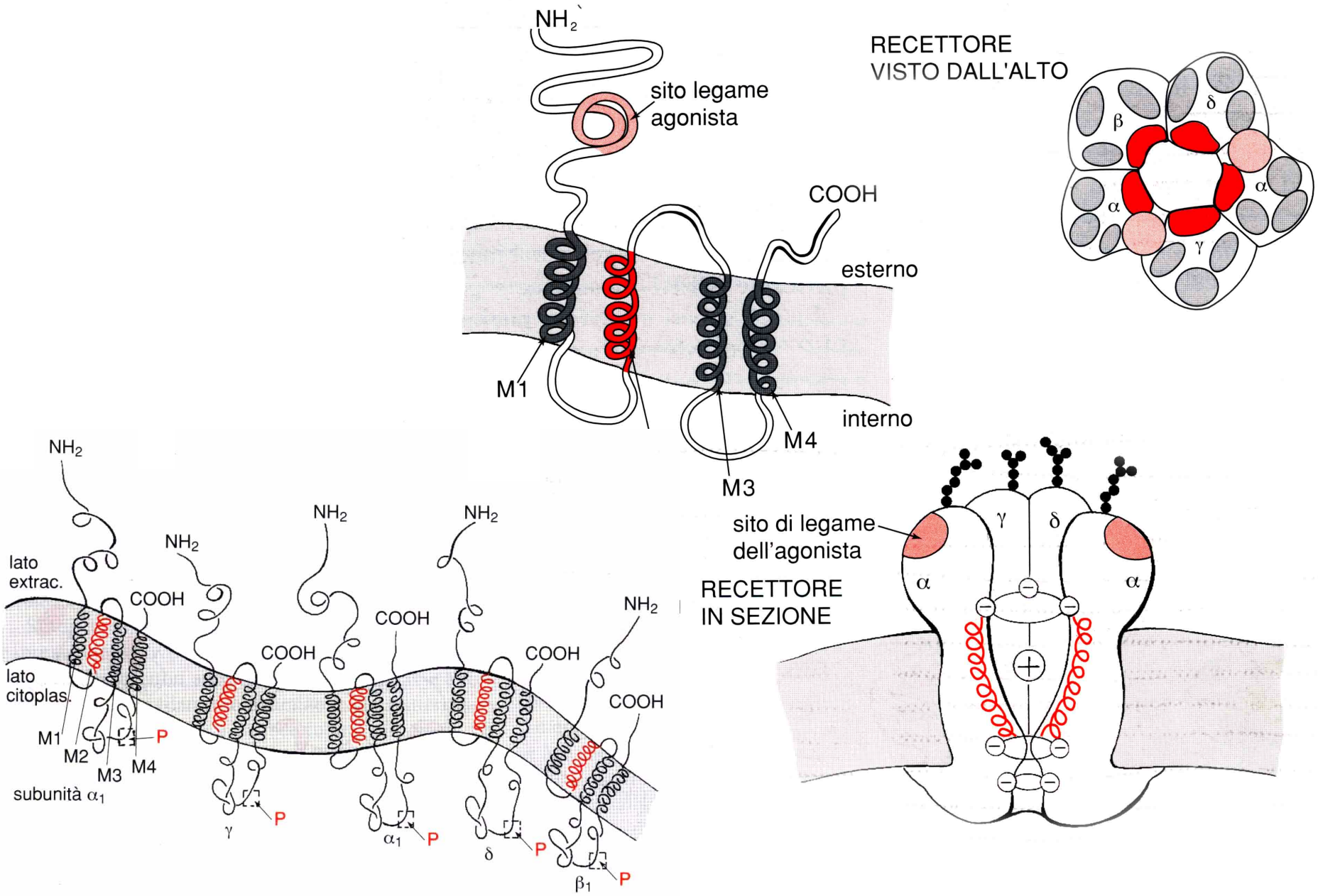


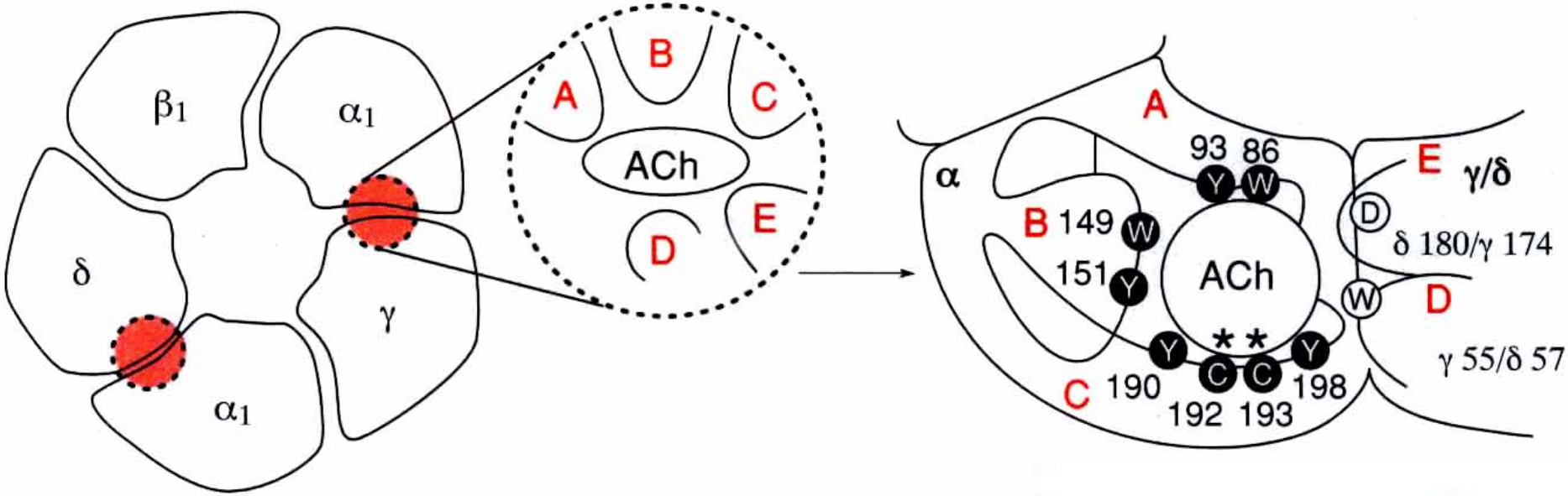
Acetylcholine



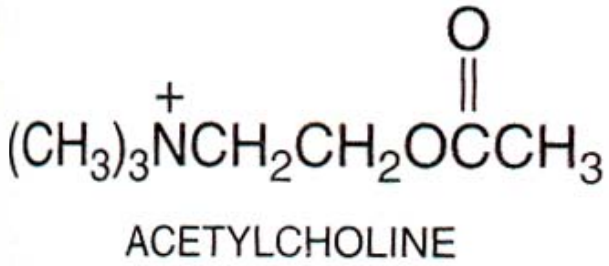

B
γ
α1
α1
δ
β1
Muscle
β2
α4
α4
β2
β2
Neuronal
α7
α7
α7
α7
α7
Neuronal

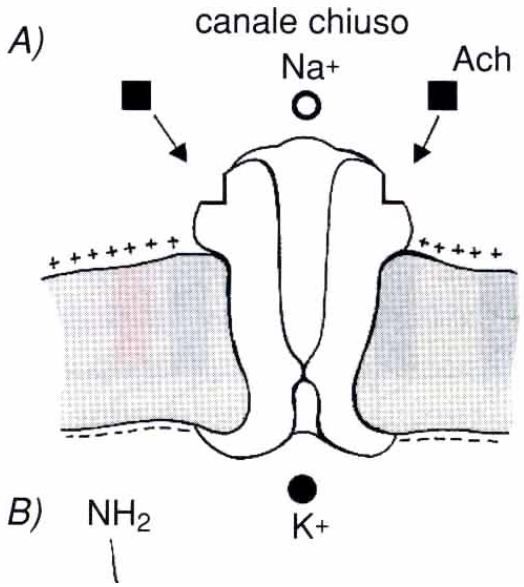
Recettore canale: il recettore nicotinico muscolare

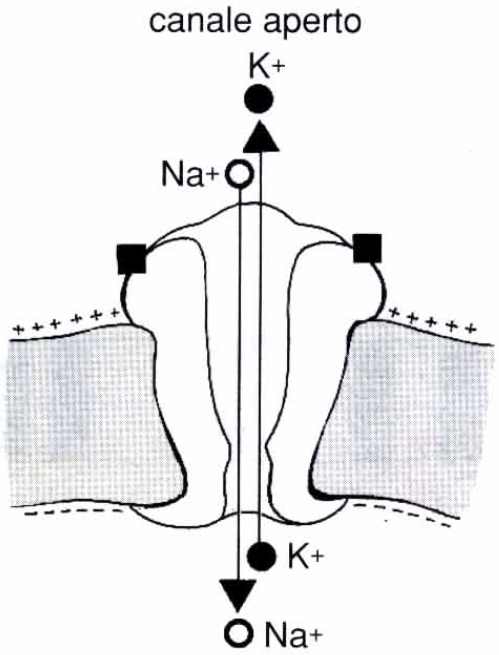




Recettore nicotinico muscolare

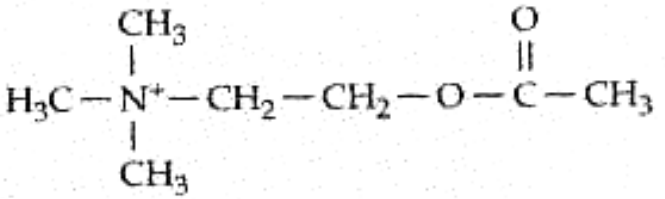






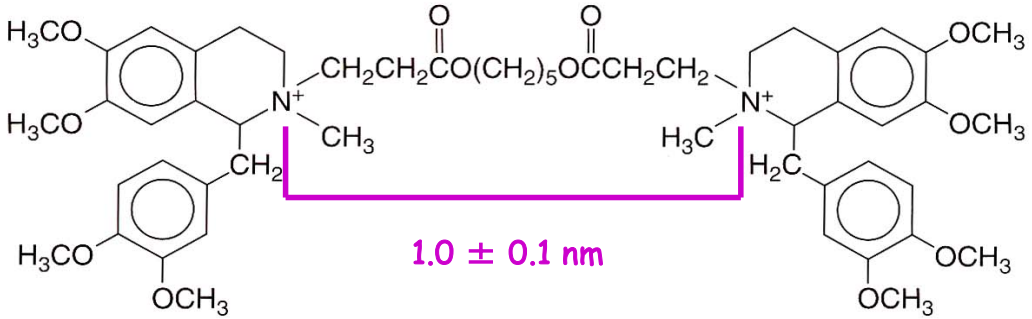
Depolarizzazione e aumentata probabilità che si possa generare un potenziale d' azione (msec)

Curarici

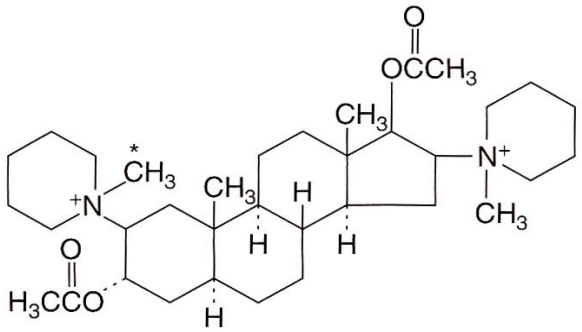


Acetylcholine

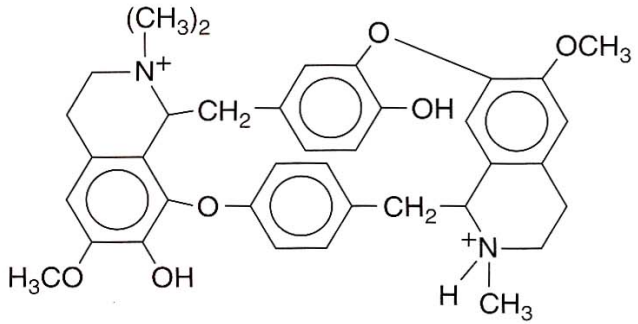
Non depolarizzanti o competitivi



ATRACURIUM

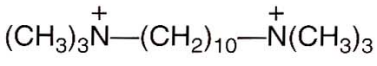


PANCURONIUM

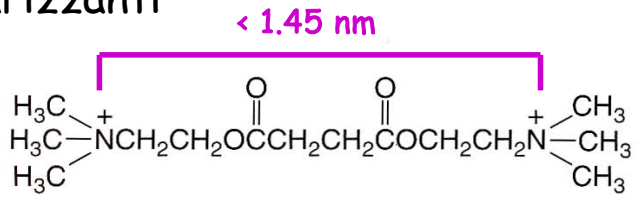


TUBOCURARINE

Depolarizzanti



DECAMETHONIUM



SUCCINYLCHOLINE

Curarici

- Provocano paralisi muscolari inibendo la risposta all' acetilcolina del recettore muscolare
- **Non depolarizzanti o competitivi** (d-tubocurarina, pancuronio): si legano al recettore allo stesso sito cui si lega l' ACh e ne inibiscono l' attività. Il blocco può essere rimosso aumentando le concentrazioni di ACh nello spazio sinaptico
- **Depolarizzanti** (succinilcolina): attivano i recettori e causano depolarizzazione della fibra muscolare (fascicolazioni). Non essendo inattivati dalla colinesterasi, inducono la transizione del recettore in uno stato di desensitizzazione

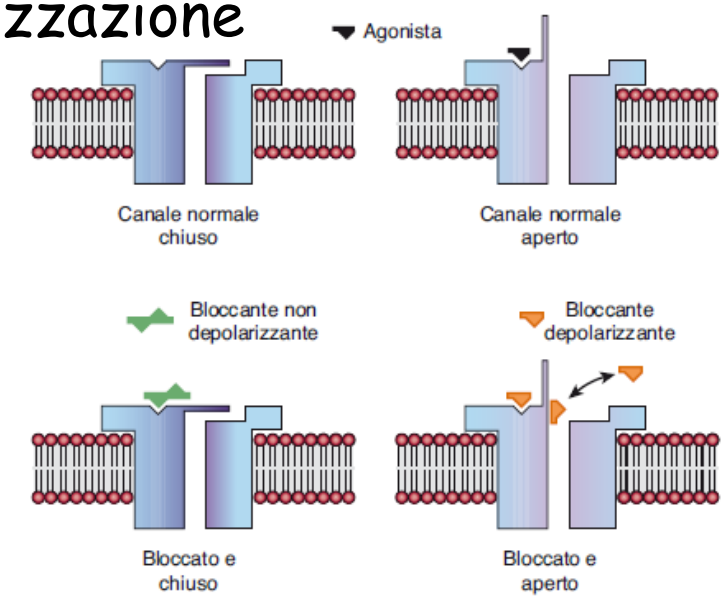


Tabella 27-1. Alcune caratteristiche dei bloccanti neuromuscolari

Farmaci	Vie di eliminazione	*Clearance* (mL/kg/min)	Durata di azione approssimativa (in min)	Potenza approssimativa relativa alla tubocurarina
Derivati isochinolinici				
Atracurio	Spontanea[1]	6,6	20-35	1,5
Cisatracurio	Prevalentemente spontanea	5-6	25-44	1,5
Doxacurio	Rene	2,7	> 35	6
Metocurina	Rene (40%)	1,2	> 35	4
Mivacurio	Colinesterasi plasmatica[2]	70-95	10-20	4
Tubocurarina	Rene (40%)	2,3-2,4	> 50	1
Derivati steroidei				
Pancuronio	Rene (80%)	1,7-1,8	> 35	6
Pipecuronio	Rene (60%) e fegato	2,5-3,0	> 35	6
Rocuronio	Fegato (75-90%) e rene	2,9	20-35	0,8
Vecuronio	Fegato (75-90%) e rene	3-5,3	20-35	6
Agenti depolarizzanti				
Succinilcolina	Colinesterasi plasmatica[2] (100%)	> 100	< 8	0,4

[1] Idrolisi enzimatica e non enzimatica di legami esterici.
[2] Butirrilcolinesterasi (Pseudocolinesterasi).

B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA

Curarici: usi terapeutici

- Sono utilizzati per indurre rilassamento muscolare durante l'anestesia generale e in alcune procedure ortopediche

- Non hanno effetti centrali