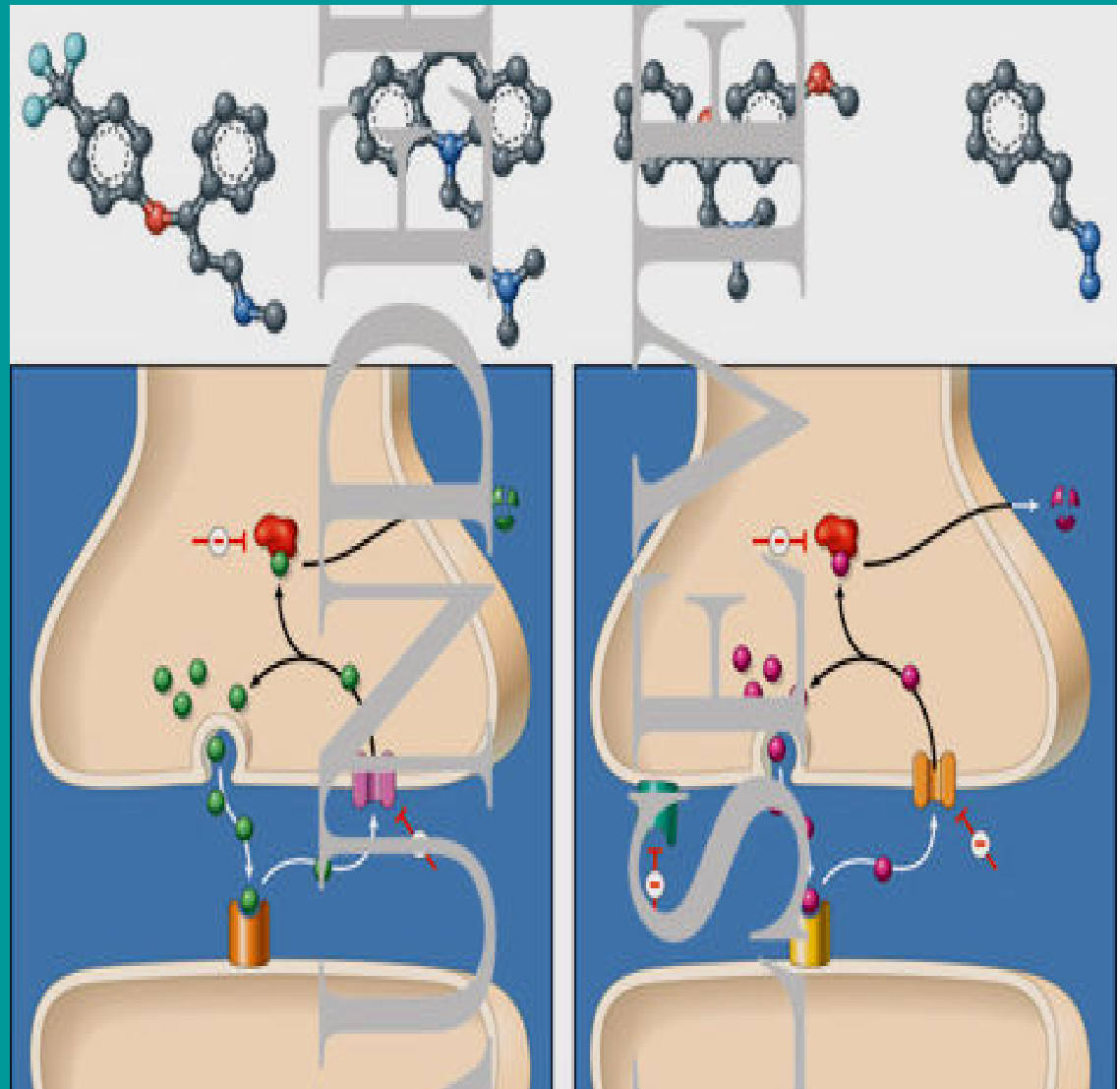


C.6



Cuantificarea răspunsului cuplării

La ora actuală există mai multe ipoteze privind relația medicament - receptor, din care se desprind (din punct de vedere scolastic) **trei teorii consacrate:**

Teoria “ocupării” (Clark)

prin care intensitatea efectului medicamentos depinde de *numărul receptorilor ocupați* (această teorie are mai multe variante);

Teoria “vitezei” (Paton)

în care intensitatea efectului este rezultanta **vitezei de combinare cu receptorul;**

Teoria “activării”

susține că efectul farmacodinamic se produce prin transformarea receptorilor din forma **“inactivă”** în forma **“activă”**.

Azi se consideră că **activarea alosterică** a receptorului este un proces necesar în obținerea efectului medicamentos.

Cunoașterea tipului de răspuns produs de un medicament trebuie completată prin măsurarea:

- **mărimii răspunsului** și
- **a cantității** de medicament care l-a produs, pentru a putea face posibilă studierea relației doză – efect.

Procedura denumită **biodeterminare cantitativă** a permis ca multe substanțe active să poată fi utilizate cu o acuratețe rezonabilă a dozării.

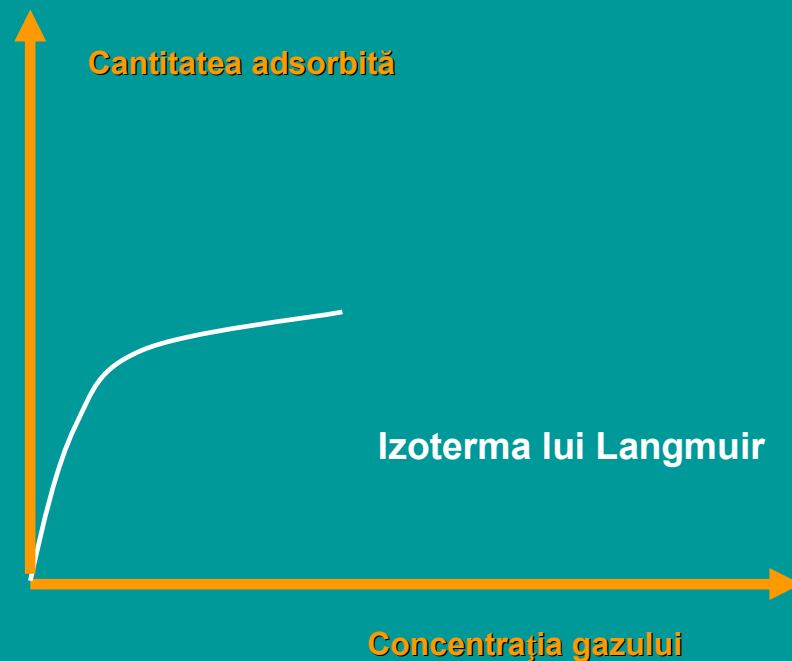
Biodeterminarea mai poate fi aplicată și în cazul **identificării unui medicament** al cărui efect este caracteristic sau, pentru care există un antagonist cunoscut.

Teoria ocupării a lui Clark

și variantele sale

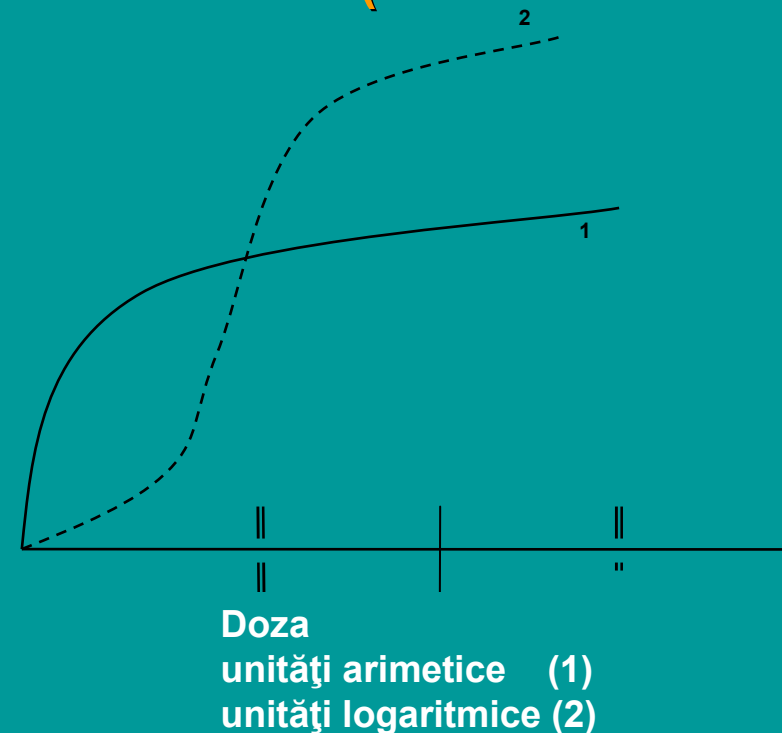
Clark a observat similaritatea dintre forma izotermei adsorbției a **lui Langmuir** și multe curbe doză-răspuns.

Acesta a aplicat interacțiunilor medicament - receptor, **principiile și cinetica** utilizate pentru a reda un model ipotetic pentru reacțiile care au loc la **nivelul unei suprafețe**.



Clark a fost mulțumit de model deoarece în multe cazuri forma curbelor doză – efect obținute experimental s-a potrivit cu cea obținută dintr-o relație care presupunea o:

- interacțiune tip: moleculă – moleculă;
- proporție infimă din medicamentul administrat care leagă la receptori;
- proporția din efectul maxim ce poate fi atins: dependent de concentrația medicamentului administrat (afinitatea lui fiind constantă)



Explicație:

izoterma de adsorbție a derivat ca rezultat al studierii ratei de adsorbție a unui gaz la temperatură constantă de către o substanță preparată (considerată suprafață impermeabilă).

curba arată cum **concentrația gazului adsorbit crește**, odată cu creșterea concentrației aplicate:

- întâi **foarte rapid**,
- apoi **mult mai încet**, pe măsură ce adsorbantul se apropie de **nivelul de saturație**.

În apropierea unui **anumit prag** nu va mai atinge o concentrație adsorbită mai mare, indiferent de cât de mult crește concentrația aplicată.

Cuplarea medicamentelor pe suprafața celulei s-a presupus că se face pe baza principiului:

“O moleculă de medicament per receptor”, la fel ca în cazul reacției moleculare dintre un gaz și o suprafață solidă.

Saturația suprafeței adsorbante a fost echivalată cu: **ocuparea tuturor receptorilor disponibili**, iar aceasta corespunde **punctului de pe curba doză - răspuns**, în care efectul este **maxim**.

De aici s-a dedus că:

▶ o ocupare proporțional mai redusă a receptorilor ar putea produce un efect mai slab.

Presupunând că fiecare receptor ocupat produce o unitate constantă de răspuns, efectul ar fi direct proporțional cu ocuparea receptorilor, deoarece rata de ocupare și stimulii se însumează.

a altă presupunere a fost aceea că:

adsorbția la suprafață nu a produs reducerea semnificativă a concentrației de gaz sau medicament liber.

Când sunt prezente **gaze diferite**, în aceeași concentrație moleculară la suprafețele adsorbante (care au aceeași arie și sunt din aceeași structură) în condiții standard de temperatură și presiune, este evident faptul că gradul în care concentrațiile de gaze adsorbite diferă în momentul de echilibru, depinde de **coeficienții lor individuali de adsorbție**.

Dacă se consideră că medicamentul și receptorii interacționează într-un sistem închis (“*in vitro*”), se poate presupune că procesul urmează principiile **Legii acțiunii masei**:

Când nivelul efectului este **stabil** în prezența medicamentului administrat, există un **echilibru** la care **ratele de asociere și disociere** ale complexului sunt **egale**.

O dificultate legată la această teorie s-a constatat în cazul **“dualiștilor”** denumiți și **agoniști parțiali**.

Un agonist parțial este incapabil să producă un efect maxim la fel de intens ca un agonist puternic atunci când reacționează cu aceeași populație de receptori (adică nu produce același nivel al răspunsului).

Teoria lui Ariens

Teoria lui Clark a presupus că:

fiecare cuplare a oricărui medicament cu orice receptor din aceeași populație va avea aceeași eficiență în producerea unei unități de răspuns.

Agoniștii parțiali au demonstrat însă că nu este așa!

Pentru a introduce această observație în cadrul teoriei, a fost invocată o a doua proprietate a medicamentelor:

▶ cea cantitativ independentă de afinitate.

În timp ce **afinitatea** rămâne acea proprietate care determină capacitatea unui medicament de a se cupla la receptori,

▶ **Ariens** a propus și o altă proprietate:
aceea a activității intrinsece.

Conceptul de activitate intrinsecă

permite, înțelegerea unui alt set de observații care nu corespund teoriei ocupării.

Cum ar fi atunci când agoniștii sunt **administrați în amestecuri**, iar rezultatul obținut (răspunsul) este uneori **mai slab** decât cel anticipat (datorită adității efectelor ocupării receptorilor).

În prezența unui agonist parțial, de ex. **concentrația unui agonist puternic** (care în condiții normale este suficientă pentru a determina un răspuns maxim) se dovedește a nu mai fi la fel de eficientă.

Acest lucru se datorează **ocupării unei fracțiuni** din receptori de către agonistul parțial și care **nu vor mai fi capabili să producă** decât stimuli sub-maximali.

Teoria lui Stephenson

O altă extindere alternativă a teoriei lui Clark a fost cea a lui Stephenson care a propus o teorie modificată, care încorporează observația că:

Pentru unele medicamente producerea unui **efect maxim** se poate realiza printr-o **ocupare** a receptorilor **într-o proporție mai mică de 100%**.

El a invocat conceptul de **eficacitate**, a cărei valoare exprimă capacitatea relativă a receptorului ocupat de medicamentul în cauză de a “**dona**” o unitate de **stimulare biologică (S)** celulei.

$$S \sim r e$$

(unde e = eficacitatea)

Un medicament cu eficacitate înaltă poate produce un **răspuns maxim** după ocuparea doar a **unei mici** proporții din populația de receptori, lăsând astfel un număr de **receptori de rezervă**.

În mod contrar, un medicament cu eficacitate **slabă** trebuie să ocupe o **proporție mai mare** de receptori, pentru a produce răspunsul maxim.

Agonistul parțial **nu reușește** să inducă un răspuns maxim chiar și atunci când toți receptorii sunt ocupați, deoarece valoarea eficacității (**e**) sale este prea mică pentru a putea fi atinsă valoarea critică a lui **S**.

Și în acest caz, pentru un antagonist valoarea lui **e** este zero.

Teoria lui Paton

Includerea conceptelor de “**activitate intrinsecă**” și “**eficacitate**” în teoria ocupării a interacțiunilor dintre medicamente și receptori a redus succesiv importanța ideii unei ocupări stabile a receptorilor, ca determinantă majoră a răspunsului.

Teoria ratei pentru relațiile: **medicament - receptor - răspuns** (introdusă de W.D.M Paton) a condus către un punct în care, **doar ocuparea** singură era considerată **fără importanță** pt. acțiunea agoniștilor.

Paton a propus ideea că formarea unui complex: **medicament – receptor** generează către celulă o **unitate de stimulare** a producerii răspunsului.

Astfel:

- ▶ după **administrarea** medicamentului,
- ▶ toți receptorii tisulari sunt **disponibili pentru cuplare**,
- ▶ țesutul va **recepționa stimulul maxim** și
- ▶ va genera un **răspuns maxim**.

pentru ca răspunsul să fie menținut,

- ▶ **complexul trebuie să se decupleze și să se refacă.**
- ▶ cu cât complexul se desface **mai rapid**, cu atât mai repede **se refac cuplurile**.

Deci, pt. un agonist, **rata de decuplare** a complexelor (gubernată de constanta de disociere) este **cea care determină potența**, deoarece aceasta dictează **rata** la care se pot realiza noile complexe.

În concordanță cu această ipoteză:

▶ **antagonistul cuplează rapid și disocierea are loc lent.**

Făcând această propunere, Paton a explicat anumite observații neconcordante cu teoria ocupării (Clark).

De exemplu, faptul că:

1. un medicament poate întâi să **stimuleze** și apoi să **blocheze** același set de receptori și
2. faptul că **multe substanțe active** produc efect maxim **doar la prima administrare** (fenomen denumit **tahifilaxie**).

Prima situație este considerată: “**agonism parțial**”:

- medicamentul stimulează în momentul cuplării, însă, deoarece disociază relativ încet, **va persista** pe receptori și astfel va **exercita o acțiune antagonică**.

A doua situație apare, după expuneri repetate la un medicament, când

- **o parte** din dozele administrate anterior **a rămas cuplată** la receptori (**reducând** numărul receptorilor disponibili pentru cuplare).

- Din motive practice, experimentele care sunt menite să testeze teoria ratei **sunt dificil de executat.**
- Înregistrarea instantanee a răspunsului, necesară pentru a confirma instalarea efectului maxim, a putut fi realizată doar în **condiții experimentale.**
- Încetarea instantanee a răspunsului, (consecutivă îndepărtării medicamentului din țesut) necesită o **îndepărtare instantanee**, însă difuziunea pe baza gradientului de concentrație este **un proces de durată.**

Teoria activării **și alte postulate recente**

Potrivit acesteia, continuarea răspunsului necesită **eliberarea și regenerarea receptorilor.**

Observațiile recente au împins mai departe această viziune dinamică prin punerea sub semnul întrebării a existenței receptorilor.

Ca populații fixe din punct de vedere al numărului, localizării sau afinității, fiind propuse modele mult mai complexe și moderne ale interacțiunii medicament - receptor.

Pentru toate variantele de teorie a receptorilor este **comun** postulatul care prevede că:

un medicament agonist se combină cu un situs de pe receptor, iar receptorul **este activat**, obținându-se astfel un **răspuns din partea celulei**.

când **medicamentul dispare**, receptorul **revine în stadiul inactiv** (adică se regenerează). Acest lucru este esențial pentru ciclurile următoare de răspuns.

Reglarea în sens crescător sau descrescător a numărului de receptori este un alt mecanism prin care unele medicamente pot acționa.

Teoriile enzimologice

Extinderea conceptului de **situsuri alosterice** și pentru interacțiunile medicament-receptor este o altă teză modernă sugerată de cercetători.

În **enzimologie**, situsurile alosterice sunt recunoscute ca **locații adiacente situsurilor active** ale enzimelor, la care se pot cupla antagoniștii, acoperind sau deformând situsul activ, astfel încât acesta nu se mai poate complexa cu substratul.

În **farmacologie**, implicarea situsurilor alosterice pentru antagoniști a fost postulată pentru situațiile în care antagonismul dintre două medicamente trece **din competitiv în non - competitiv**, pe măsură ce **concentrația antagonistului crește** (ex: acetilcolina și atropina acționează asupra musculaturii netede).

Deși studiul receptorilor a devenit o adevărată știință (**Receptologia**), mai rămân încă multe întrebări cu privire la receptori care mai așteaptă un răspuns.

De exemplu:

De ce este necesar ca celulele să posede structuri specifice care să le permită să reacționeze cu substanțele străine?

Existența receptorilor a fost demonstrată deja, iar pe parcurs, toată atenția s-a concentrat asupra aspectelor **temporale, calitative și cantitative** ale acțiunii medicamentelor la nivel celular și molecular, cu consecințe avantajoase pentru cercetarea farmaceutică și farmacologică.

De exemplu:

- unele stări patologice la om sau animal s-au demonstrat a fi datorate **depleției receptorilor** (ex: miastenia gravis),
- **pierderea eficacității** unor remedii consecutiv administrărilor **îndelungate** a fost explicată pe baza **desensibilizării** și / sau a **depleției receptorilor** (ex: β -adrenoceptorii bronhodilatatori).

Concluzie

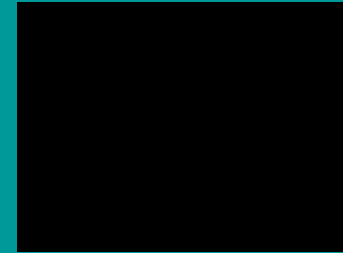
Termenul de **receptor** identifică o locație la care se cuplează un medicament și la care **induce o modificare** care este exprimată sub forma **efectului** medicamentos observat.

Au fost identificate diferite tipuri de receptori:

- **citosolici,**
- **cuplați la pori,**
- **sau cuplați la enzime și**

diferite **mecanisme de producere** a efectelor la nivel celular:

- **depolarizarea membranei,**
- **modificări de permeabilitate selectivă,**
- **creșterea sau scăderea nivelului diferiților reglatori intracelulari (enzime, ioni, produși de degradare a fosfolipidelor).**



Acest lucru face posibilă înțelegerea de ce:

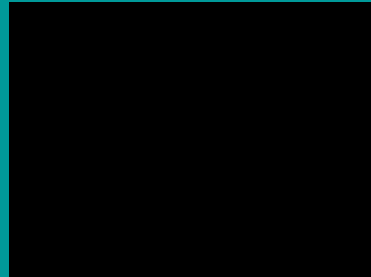
-unii mesageri chimici acționează **extrem de rapid**

(ex: neurotransmițătorii prin intermediul receptorilor cuplați la pori în 1-2 ms) alții,

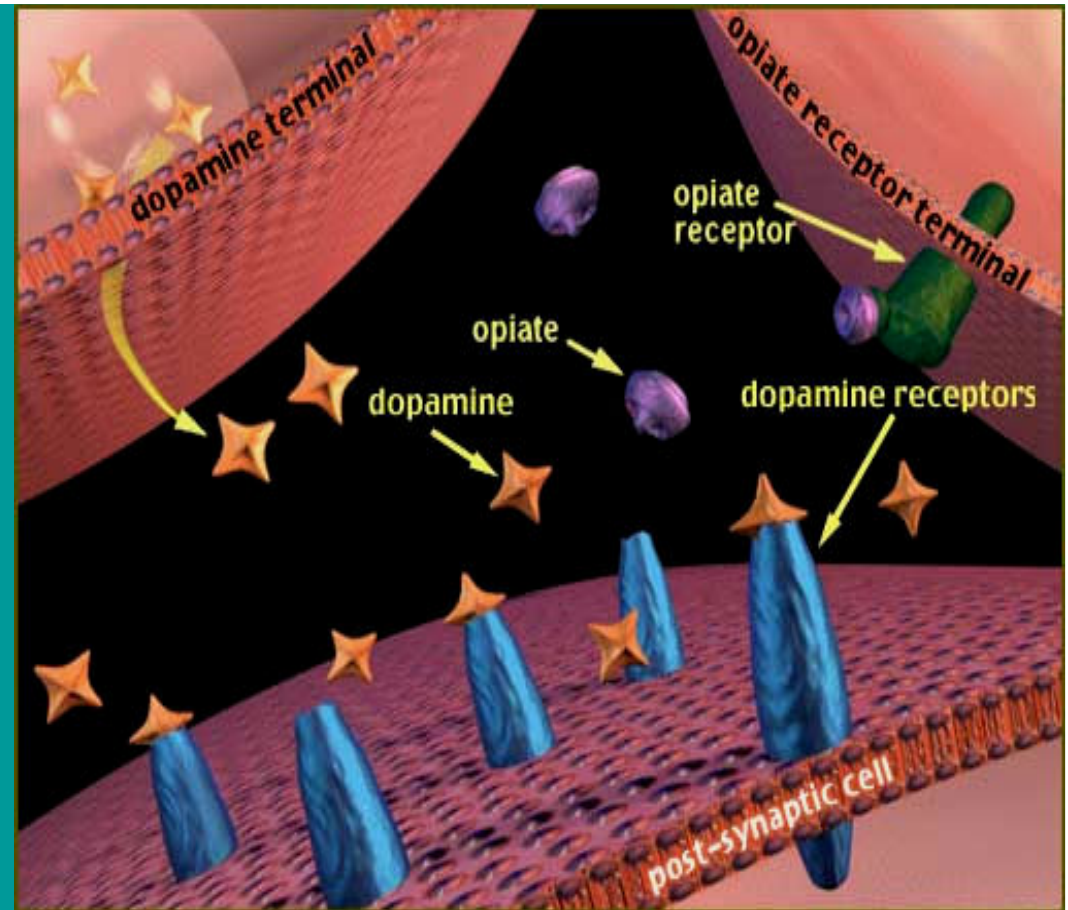
- într-un **timp mai îndelungat**, dar o **perioadă mai lungă**

(ex: minute hormonii peptidici și receptorii mediați enzimatic), în timp ce

- alții produc un efect de abia **după câteva ore** însă, au o **durață extinsă** de acțiune (ex. hormonii steroizi și proteinele funcționale sintetizate *de novo* de către celulele țintă).



Ex: Antidepresivele: Mecanismul de actiune



Opiaceele se leaga de receptorii specifici, de unde semnalul va ajunge la **receptorul dopaminic** (prezentat aici, ca parte a unui alt neuron) pentru a relaşa **dopamina**. Dopamina cuplează la **receptorii dopaminici**, stimulând astfel celulele **post-sinaptice** și deci, un sentiment emoțional **pozitiv**.

Va mulțumesc pentru atenție!

Surse imagini

http://whyfiles.org/225drug_receptors/images/opiate_receptors.jpg

<http://www.netterimages.com/images/vpv/000/000/012/12946-0550x0475.jpg>