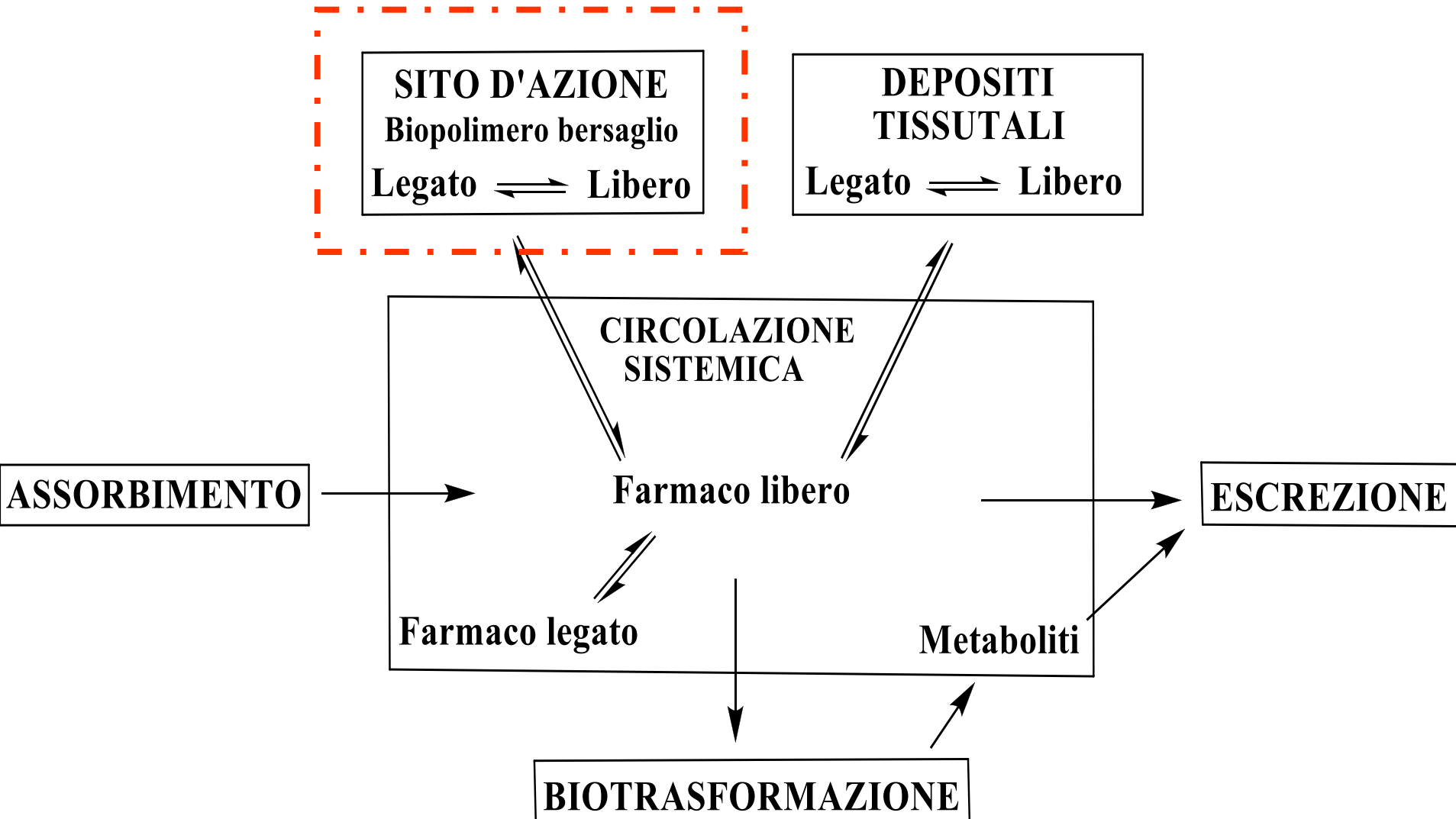


FASE FARMACODINAMICA



FASE FARMACODINAMICA

Interazione del farmaco con un biopolimero specifico
(proteina, acido nucleico...) al sito d'azione



L'interazione **modifica** i processi biochimici ai quali
il biopolimero bersaglio partecipa.



I processi vengono o **stimolati** o **inibiti**.



Tali modifiche si traducono in **effetti** cellulari,
quindi tissutali ed infine sistemici

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

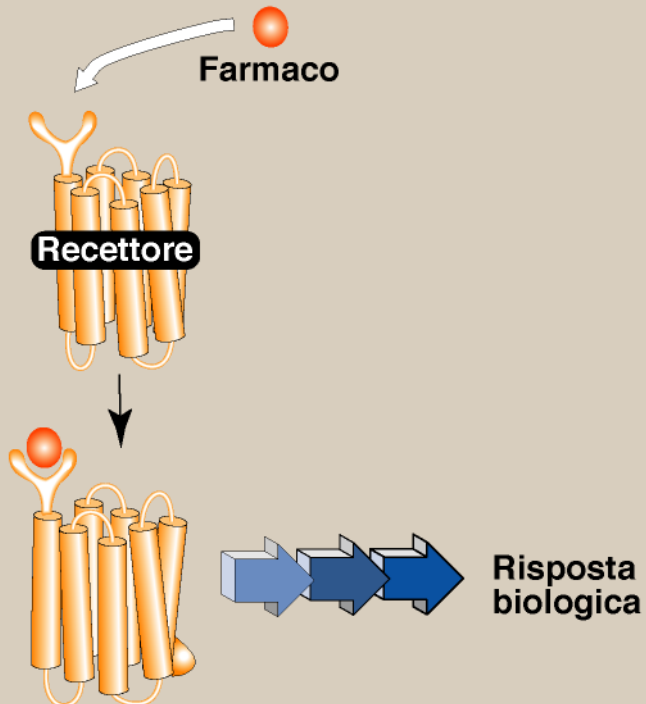
- ENZIMI
- CANALI IONICI
- SISTEMI TRASPORTATORI
- PROTEINE STRUTTURALI
- RECETTORI

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

1 Il recettore non occupato non influenza i processi intracellulari.



2 Il recettore occupato subisce modifiche chimico-fisiche che portano all'interazione con le molecole cellulari che determinano la risposta biologica.



Farmacodinamica

- L'effetto di un farmaco è dovuto alla interazione tra esso e la struttura biologica – il recettore - la cui attivazione media l'effetto terapeutico
- Il farmaco mima una molecola naturale (endogena o esogena)
- Il recettore svolge una funzione fisiologica, ma può essere rilevante per mediare/contrastare una situazione patologica
- Il principio di base della farmacodinamica è la formazione del complesso farmaco-recettore (F-R), fenomeno da cui deriva la comparsa della risposta desiderata

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI

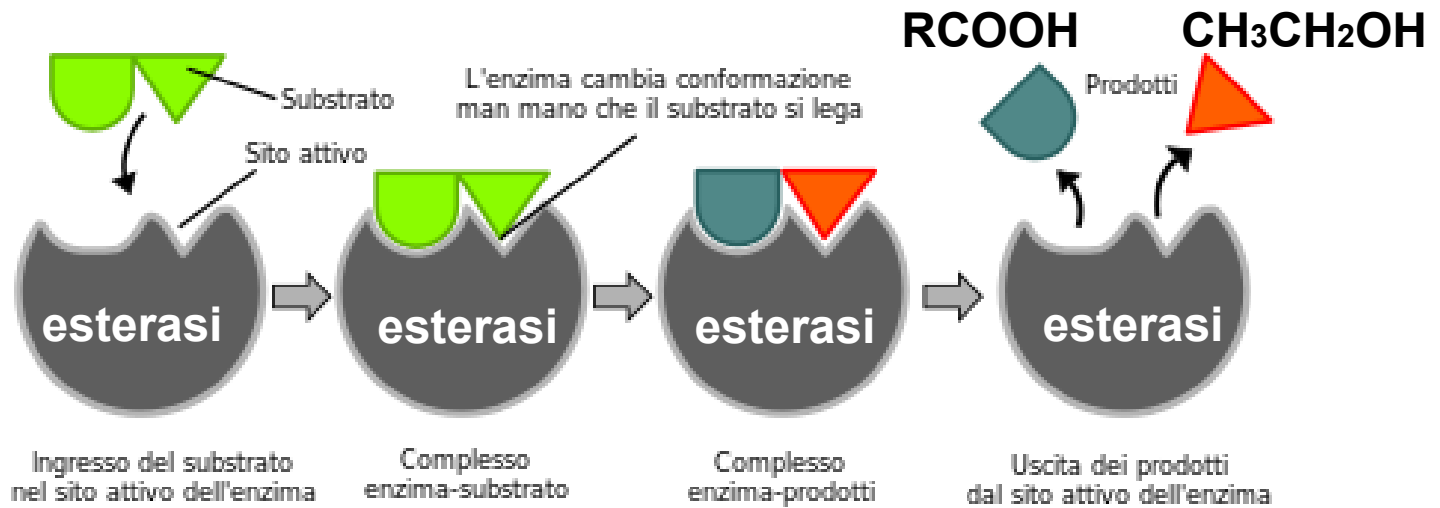
-RECETTORI



antagonisti

Il farmaco mima
una molecola
naturale
(endogena o
esogena)

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).



Tra i componenti del sistema biologico ed i farmaci possono avere luogo **numerose altre interazioni che riguardano la Farmacocinetica, ad esempio il legame con l'albumina plasmatica.**

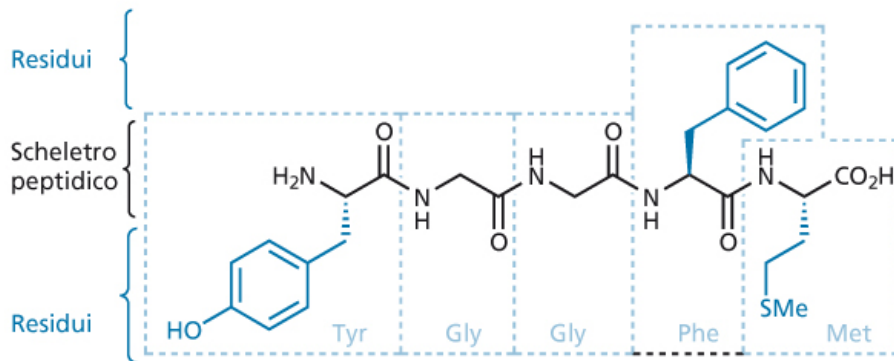
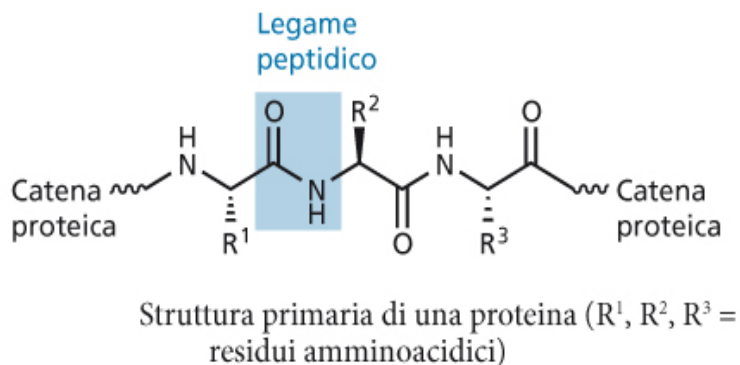
Queste interazioni hanno conseguenze secondarie per l'azione del farmaco, **quali la durata e la velocità dell'azione.**

Una minoranza di farmaci agisce **extracellularmente** su componenti **non cellulari dell'organismo**.

In questo caso **non sono coinvolte interazioni con biopolimeri**.

Esempi al riguardo sono **gli antiacidi** che neutralizzano gli ioni H^+ del succo gastrico, **gli agenti chelanti** che legano metalli pesanti tossici ed **i diuretici e purganti osmotici** che agiscono in virtù delle loro proprietà colligative, inducendo per osmosi appropriate modificazioni nella distribuzione di acqua.

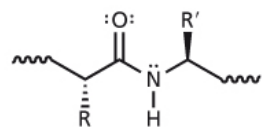
Struttura primaria delle proteine



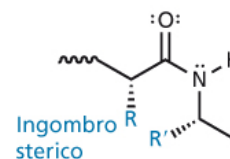
Met-enkefalina. L'abbreviazione per questo peptide è: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH o, nel codice ad una lettera, YGGFM.



Il legame peptidico planare (la rotazione è permessa solo attorno ai legami colorati).



Configurazione *trans* (favorita)

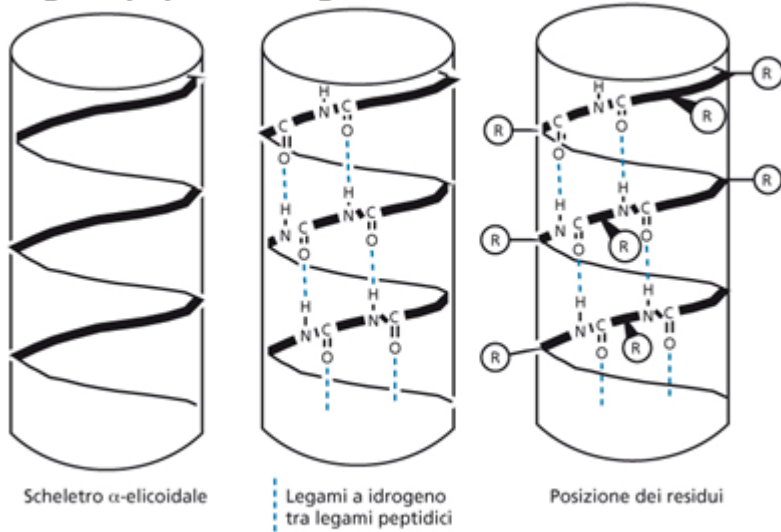


Configurazione *cis* (sfavorita)

Configurazioni *trans* e *cis* del legame peptidico.

Struttura secondaria delle proteine

Alfa-eliche: legami a idrogeno tra i legami peptidici lungo l'asse dell'elica



Rappresentazione schematica di un' α -elica, in cui sono evidenziati i legami a idrogeno intramolecolari e la posizione dei residui amminoacidici.

Foglietti beta: arrangiamento parallelo e antiparallelo lamellare di catene proteiche una sopra all'altra con legami H

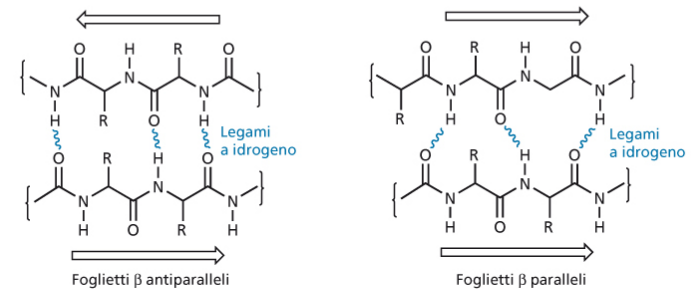
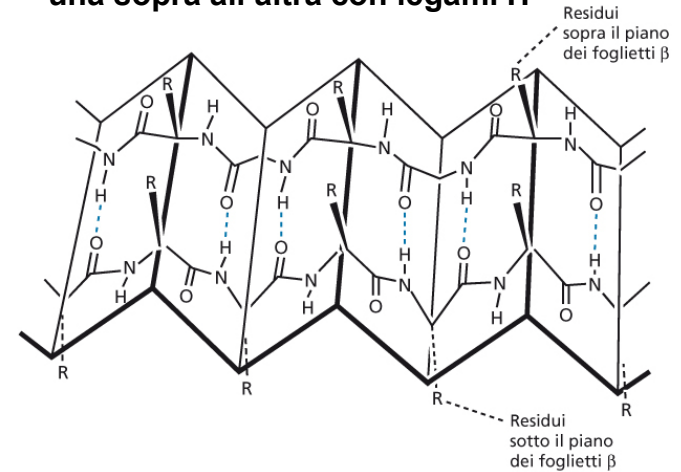
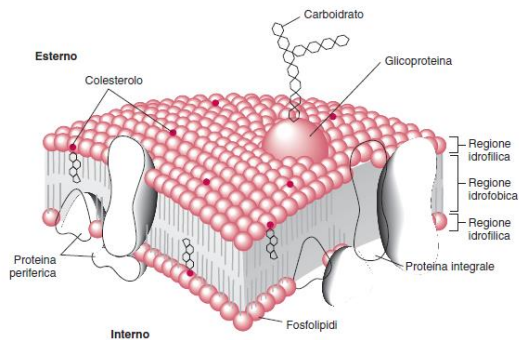
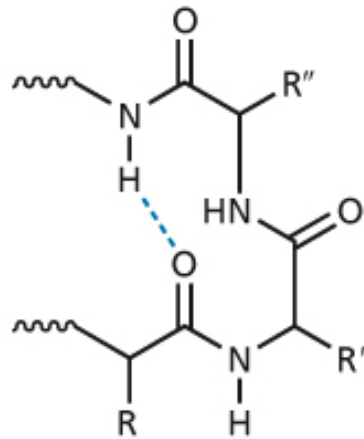


FIGURA 2.7 Legami a idrogeno in foglietti β antiparalleli e paralleli (le frecce puntano verso l'estremità C-terminale della catena).



Struttura base di una membrana cellulare animale.

Piegamenti beta: cambiamento della direzione di elongazione



Piegamento β , con evidenziato il legame a idrogeno tra il primo ed il terzo legame peptidico.

Struttura terziaria delle proteine: arrangiamenti in modi specifici

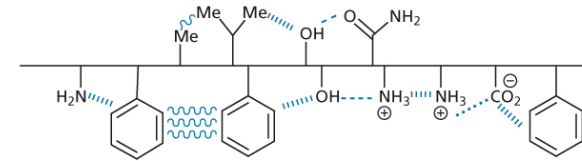


Forma tridimensionale

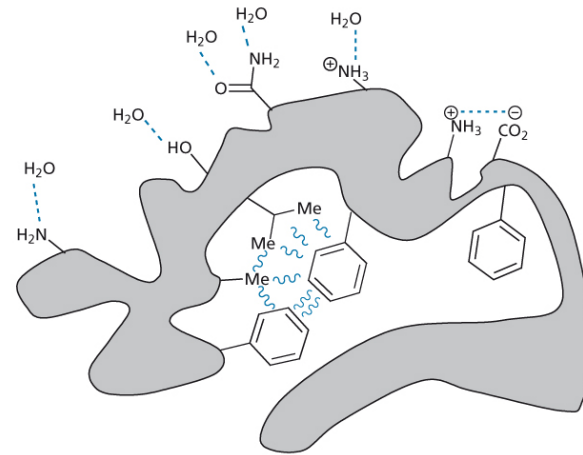
Rappresentazione della struttura cristallografica (codice pdb : 1hcl) per la chinasi ciclina-dipendente di tipo 2 (CDK2), in cui i cilindri rappresentano eliche e le frecce foglietti β .



Dipendono dalla struttura primaria

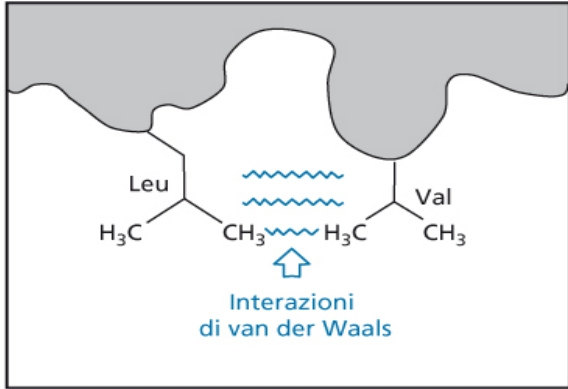


||||| Interazioni repulsive
~ Interazioni di van der Waals
- - - Interazioni di legame a idrogeno
..... Interazioni ioniche

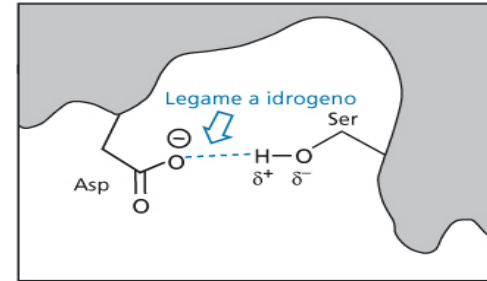
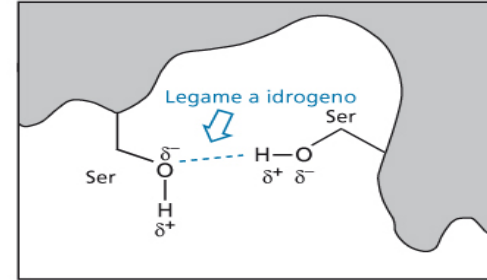


Formazione della struttura terziaria come risultato delle interazioni intramolecolari.

Somma di interazioni attrattive e repulsive: vengono minimizzate le negative e massimizzate quelle favorevoli

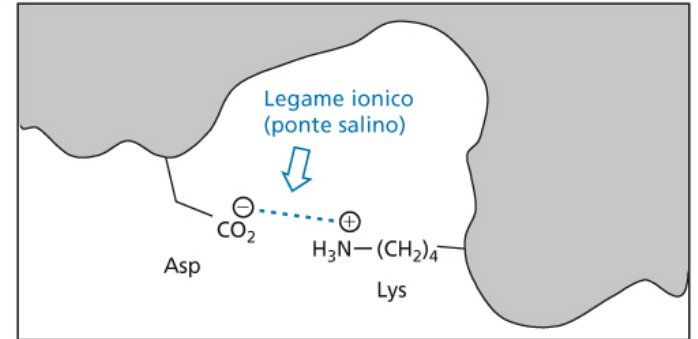
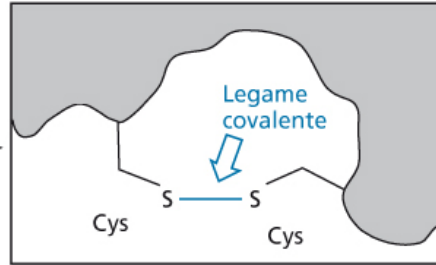
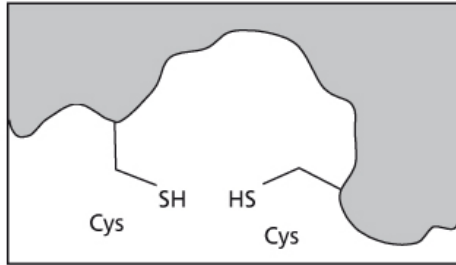


Interazioni di van der Waals tra residui amminoacidici.



----- Legami a idrogeno tra residui amminoacidici.

Interazioni più frequenti



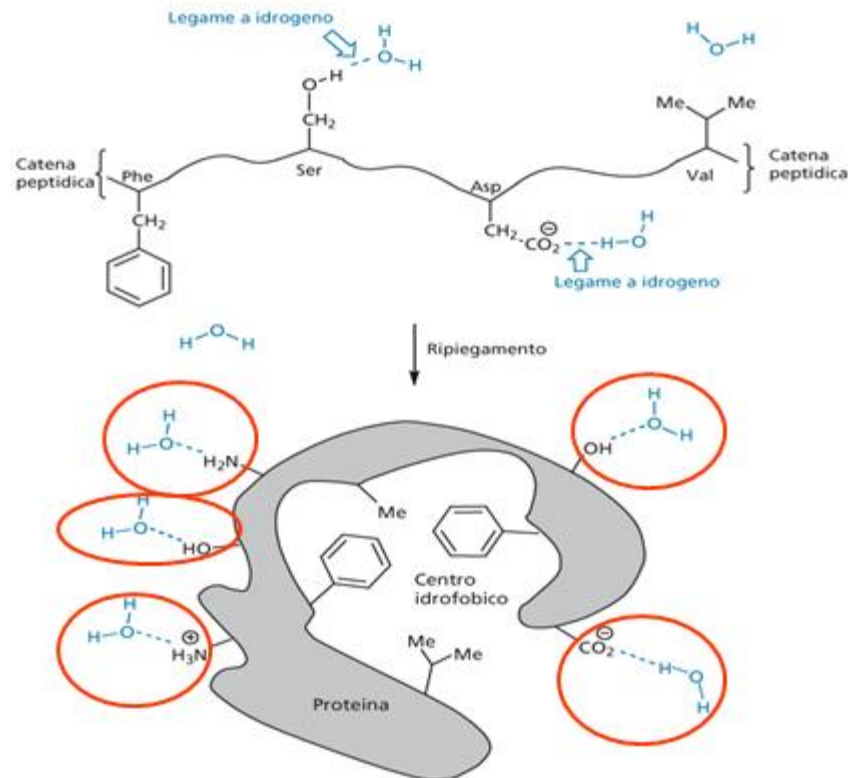
..... Formazione di un legame covalente disolfuro tra due residui di cisteina.

..... Legame ionico tra un residuo di aspartato ed uno di lisina.

Interazioni meno frequenti

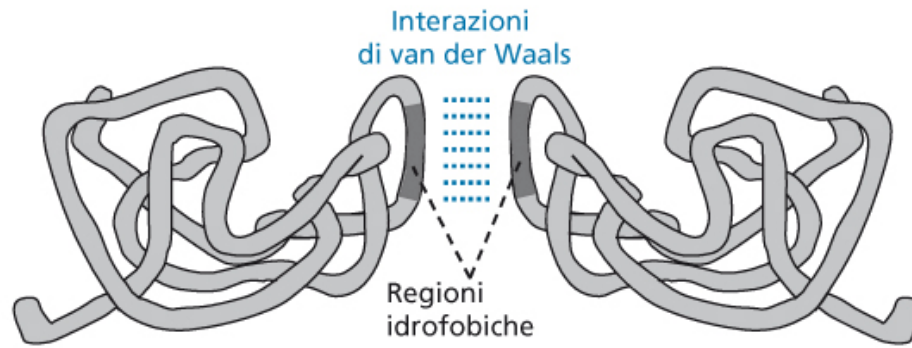
Le proteine a seconda che si trovino in ambiente idrofilo o lipofilo assumono conformazioni differenti:

Nel primo caso assumono **conformazioni globulari** che espongono all'esterno i gruppi idrofili. In questo modo la proteina è più solubile: l'acqua interagisce formando legami H con i residui carichi o polari, più esterni, mentre internamente sono presenti i gruppi lipofili, che stabilizzano la struttura mediante legami idrofobici.



Struttura quaternaria delle proteine: quando formate da due o più catene polipeptidiche.

Si ottengono strutture più complesse come recettori, recettori canale, enzimi, canali ionici, proteine di trasporto

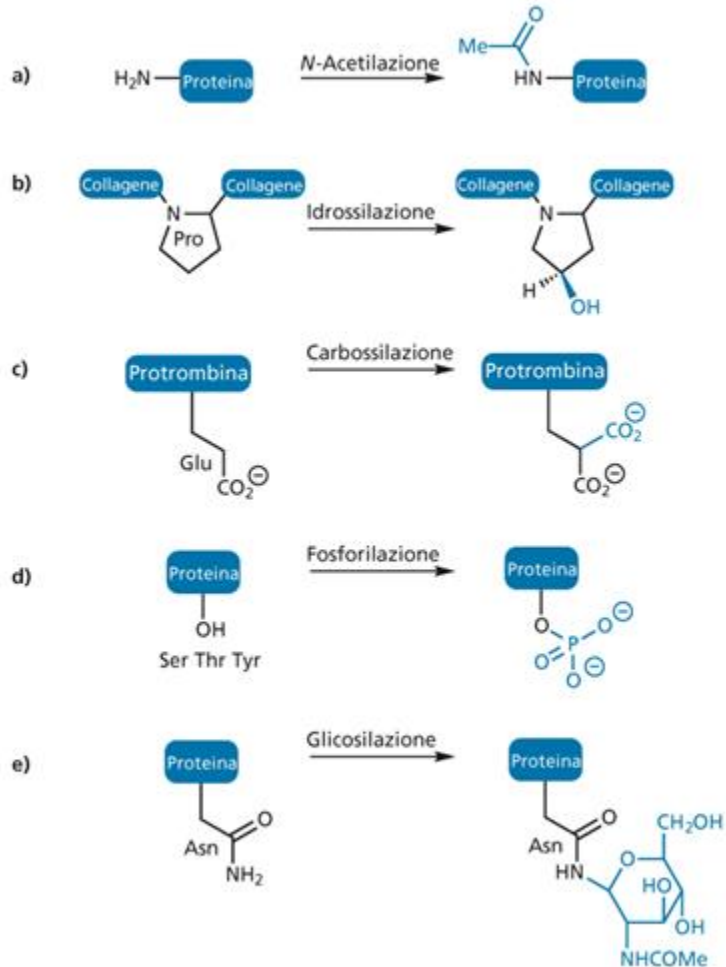


Struttura quaternaria coinvolgente due subunità peptidiche.

Modifiche traduzionali e post-traduzionali

Traduzione: processo attraverso il quale una proteina viene sintetizzata

→ Dopo la traduzione molte proteine vengono modificate



→ Scarsa idrossilazione: pellagra

→ Scarsa carbossilazione: sanguinamento

Varietà di effetti

Esempio di possibili modifiche post-traduzionali nelle proteine.

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:



-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI

-RECETTORI



antagonisti

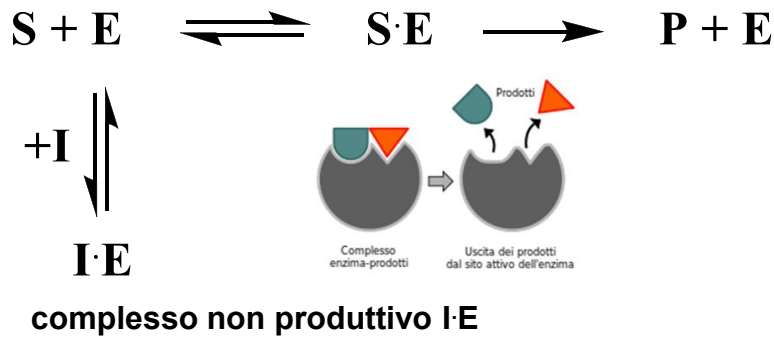
La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

ESEMPI DI ENZIMI BERSAGLIO DI FARMACI CORRENTI

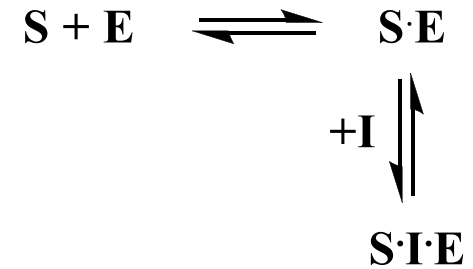
Enzima bersaglio	Impiego clinico
<p>Anidrasi carbonica</p> <p>DNA polimerasi virale</p> <p>3C proteasi del Rhinovirus</p> <p>Xantina ossidasi</p> <p>Trombina</p> <p>Cicloossigenasi</p> <p>PBP</p> <p>ACE</p> <p>Dopa decarbossilasi</p> <p>β-Lattamasi</p> <p>Trascrittasi inversa dell' HIV</p> <p>Testosterone 5α-reduttasi</p> <p>Timidilato sintasi</p> <p>Diidroorotato deidrogenasi</p> <p>HMG-CoA reduttasi</p> <p>Diidrofolato reduttasi</p> <p>DNA girasi</p> <p>Aldoso reduttasi</p> <p>Monoaminossidasi</p>	<p>Glaucoma</p> <p>Herpes</p> <p>Raffreddore</p> <p>Gotta</p> <p>Malattie cardiovascolari</p> <p>Infiammazione</p> <p>Infezioni batteriche</p> <p>Ipertensione</p> <p>Morbo di Parkinson</p> <p>Resistenza batterica</p> <p>AIDS</p> <p>Iperplasia prostatica</p> <p>Cancro</p> <p>Infiammazione</p> <p>Ipercolesterolemia</p> <p>Cancro, infezioni batteriche</p> <p>Infezioni batteriche</p> <p>Retinopatia diabetica</p> <p>Depressione</p>

Frequentemente il farmaco si comporta da **analogo del substrato enzimatico** ed agisce come inibitore competitivo, o reversibilmente o irreversibilmente.

Inibizione reversibile competitiva

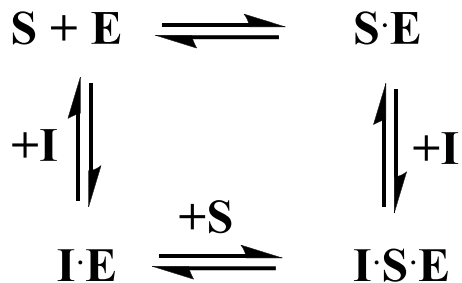


Inibizione reversibile acompetitiva (o incompetitiva)



inibitore che si lega soltanto al complesso S·E

Inibizione reversibile non competitiva



formazione dei complessi inattivi I·E e I·S·E, poiché I è in grado di legarsi sia all'enzima libero che al complesso S·E;

Inibizione irreversibile



I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

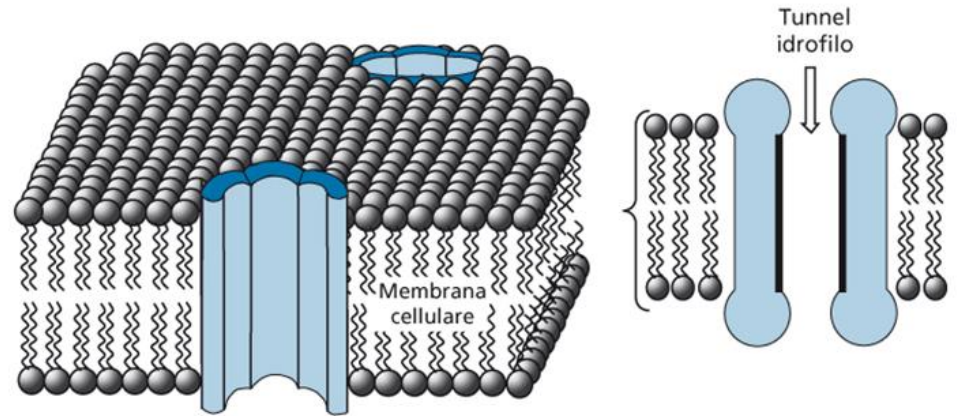


La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

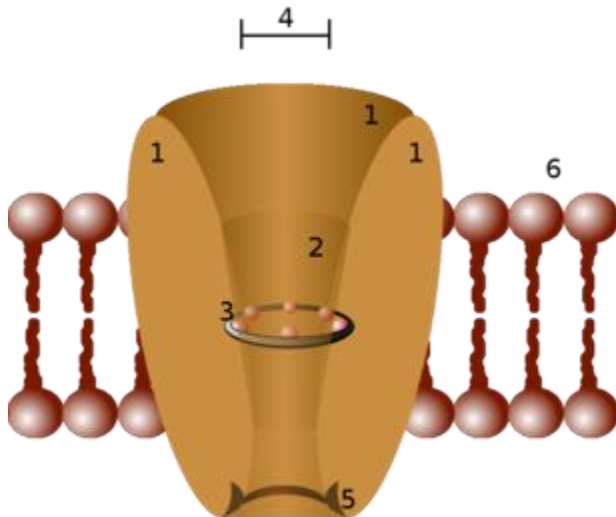
Canali ionici

Alcuni tipi di canali ionici sono collegati ad un recettore e si aprono solo quando viene attivato il recettore. Altri tipi invece possono essere bersagli diretti di farmaci.

1. Canali ionici operati da ligandi
2. Canali ionici operati dal voltaggio



La struttura di un canale ionico. Le linee in grassetto mostrano i lati idrofili del canale.



Canali ionici operati dal voltaggio
(es. bersaglio degli anestetici locali)
Sono sensibili alla differenza di potenziale che esiste attraverso la membrana cellulare: **potenziale di membrana**

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI



-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI

-RECETTORI



antagonisti

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

Sistemi trasportatori

Esempi di molecole carrier e di loro inibitori sono:

Carrier	Inibitore
Sistema di ricaptazione 1 della noradrenalina	Antidepressivi triciclici, Cocaina
Trasportatori della Dopamina e della Serotonina	Antidepressivi vari
Cotrasportatore di $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$	Diuretici dell'ansa

Proteine di trasporto: trasportano nutrienti, molecole segnale e basi di acidi nucleici attraverso le membrane, ricaptazione di neurotrasmettitori.

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI

-RECETTORI



antagonisti

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI



-PROTEINE STRUTTURALI

-RECETTORI



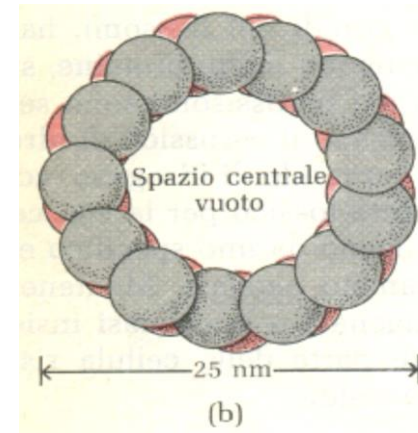
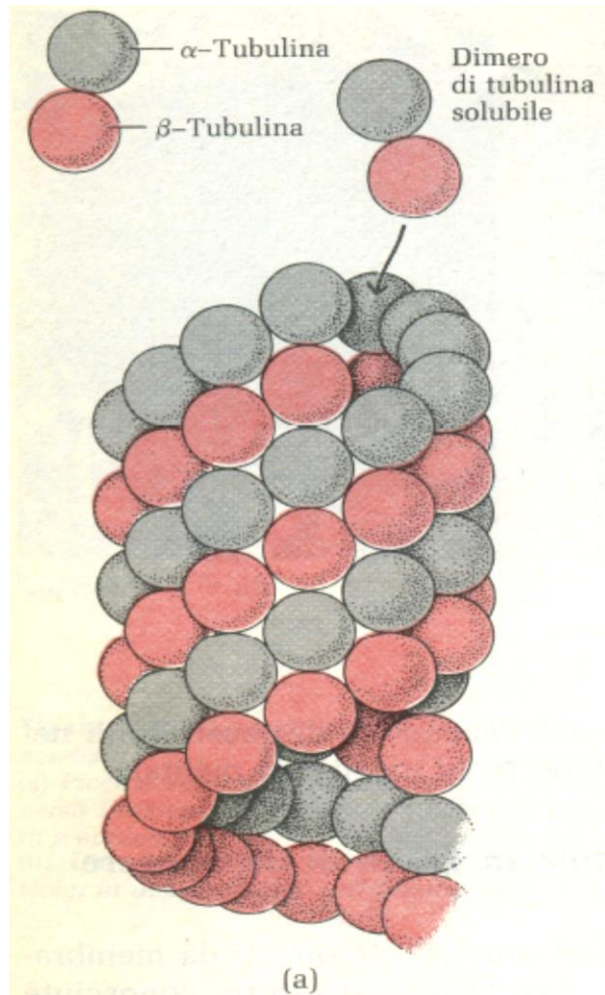
antagonisti

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

Proteine strutturali: in genere non sono bersagli di farmaci

TUBULINA, esempio importante di proteina strutturale bersaglio di farmaci

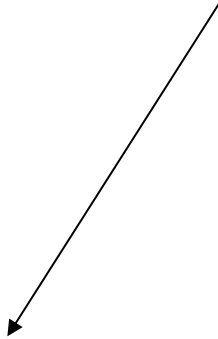
È proteina tubulare dimerica, costituente dei microtubuli, in particolare del fuso mitotico, con cui interagiscono gli Alcaloidi della Vinca ed i Taxani.



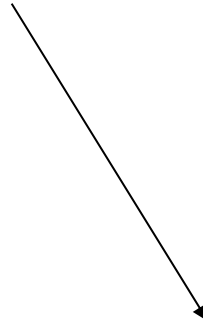
I microtubuli sono lunghe strutture cave che hanno numerose funzioni nella biologia cellulare. Determinano la forma della cellula, partecipano alla divisione cellulare, convogliano materiali in essa, funzionano come unità strutturali e di movimento nei flagelli e nelle cilia e sono parte del citoscheletro.

Cofattori

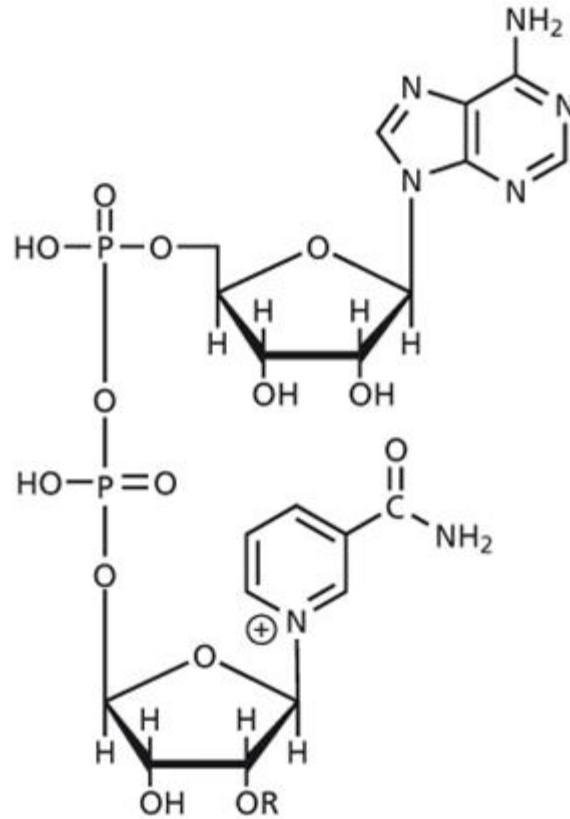
Alcuni enzimi per il loro funzionamento richiedono sostanze non proteiche addizionali, chiamate **cofattori**.



Ioni metallici (es.
Zn)

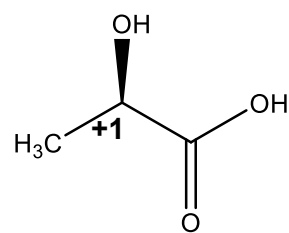


Piccole molecole organiche dette **coenzimi**, es. Nicotinamide adenin dinucleotidofosfato (NAD⁺), piridossalfosfato, etc

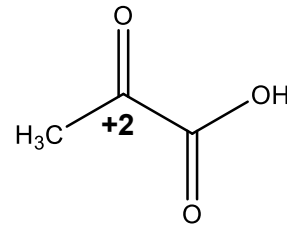


Nicotinamide adenin dinucleotide
 (R = H) e nicotinamide adenin dinucleotide fosfato
 (R = fosfato).

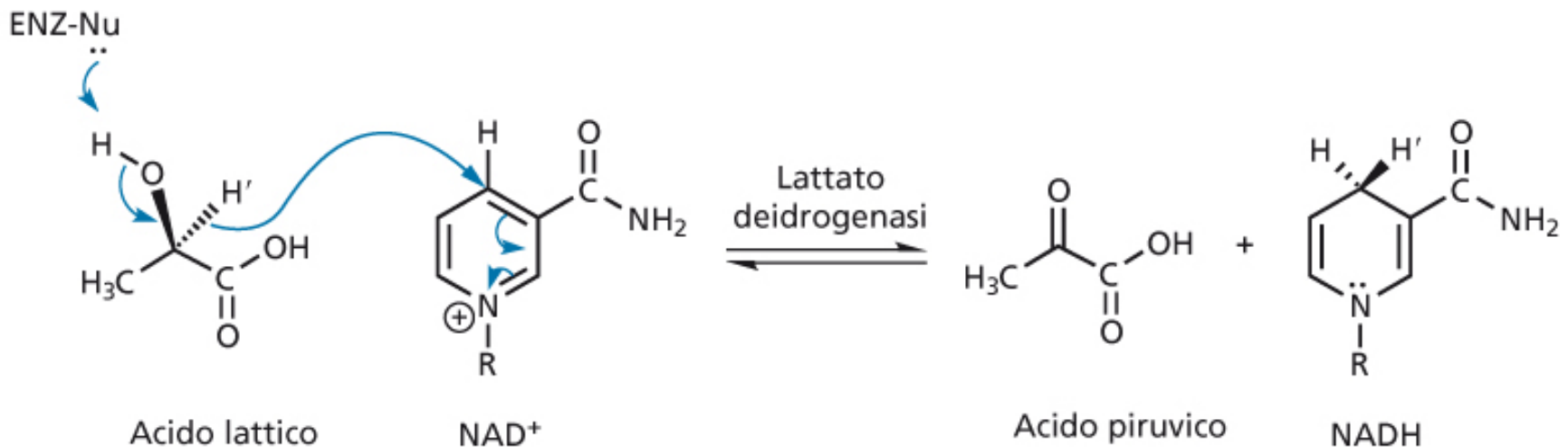
Es. la **lattato deidrogenasi** catalizza la deidrogenazione dell'acido lattico ad acido piruvico. Per fare questo necessita del **NAD⁺** che è legato al sito attivo assieme all'acido lattico e funziona da agente ossidante convertendosi alla forma ridotta **NADH**. Il NADH si lega all'enzima ed agisce da riducente quando l'enzima catalizza la reazione inversa.



Acido lattico



Acido piruvico



NAD⁺ che agisce come coenzima.

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI

-RECETTORI



antagonisti

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

I bersagli dell'azione dei farmaci

comprendono principalmente proteine di cinque tipi:

-ENZIMI



inibitori

-CANALI IONICI

-SISTEMI TRASPORTATORI

-PROTEINE STRUTTURALI



-RECETTORI



antagonisti

La sola eccezione importante alle proteine come bersagli sono gli ACIDI NUCLEICI (DNA).

Recettori

I **recettori** sono elementi sensoriali di natura **proteica**, localizzati sulla membrana cellulare (**recettori di membrana**) o all'interno della cellula (**recettori intracellulari**), facenti parte del sistema di comunicazione che coordina le funzioni di tutte le differenti cellule dell'organismo.

I messaggeri chimici: assicurano le comunicazioni tra le cellule e sono ormoni, neurotrasmettitori, fattori di crescita, citochine. Alcuni di essi **attraversano la membrana cellulare** e portano il messaggio **direttamente all'interno della cellula**, interagendo con **recettori intracellulari**; altri invece interagiscono con **recettori localizzati sulla membrana cellulare** ed il segnale che essi contengono viene trasferito all' interno della cellula mediante vari meccanismi.

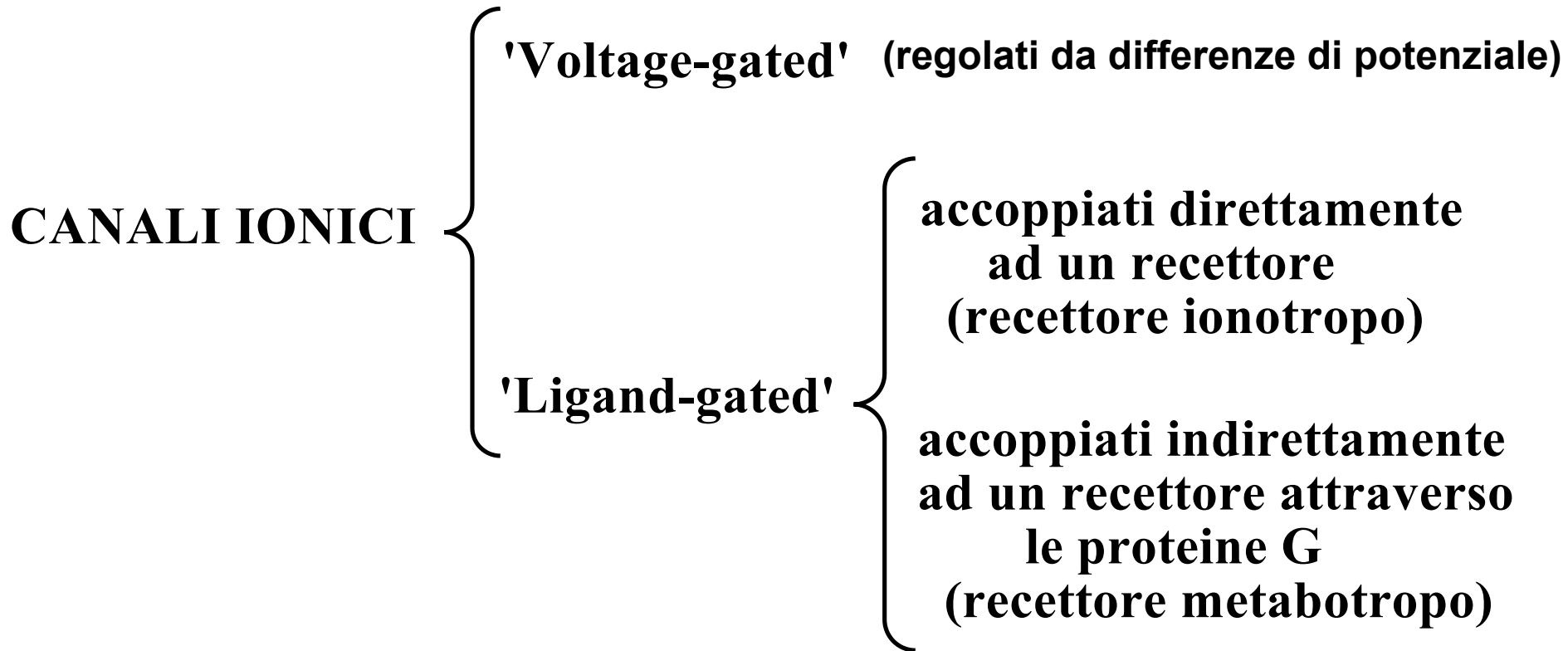
I messaggeri chimici si distinguono in:

- ✓ **mediatori fisiologici** : molecole endogene di varia natura
- ✓ **mediatori esogeni**: farmaci

} **ligandi recettoriali**

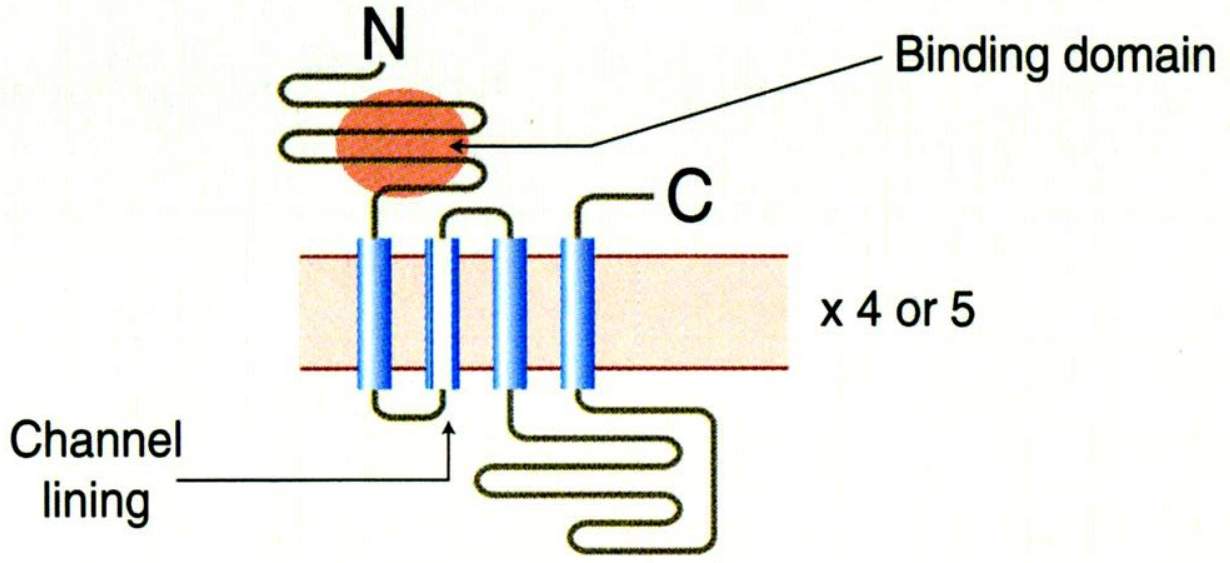
Si possono distinguere quattro tipi o *superfamiglie* di recettori:

- *Recettori accoppiati ad un canale ionico (ionotropi);*
- *Recettori accoppiati alle proteine G (metabotropi);*
- *Recettori accoppiati ad una chinasi (recettori con attività enzimatica intrinseca);*
- *Recettori intracellulari (modulatori della trascrizione).*



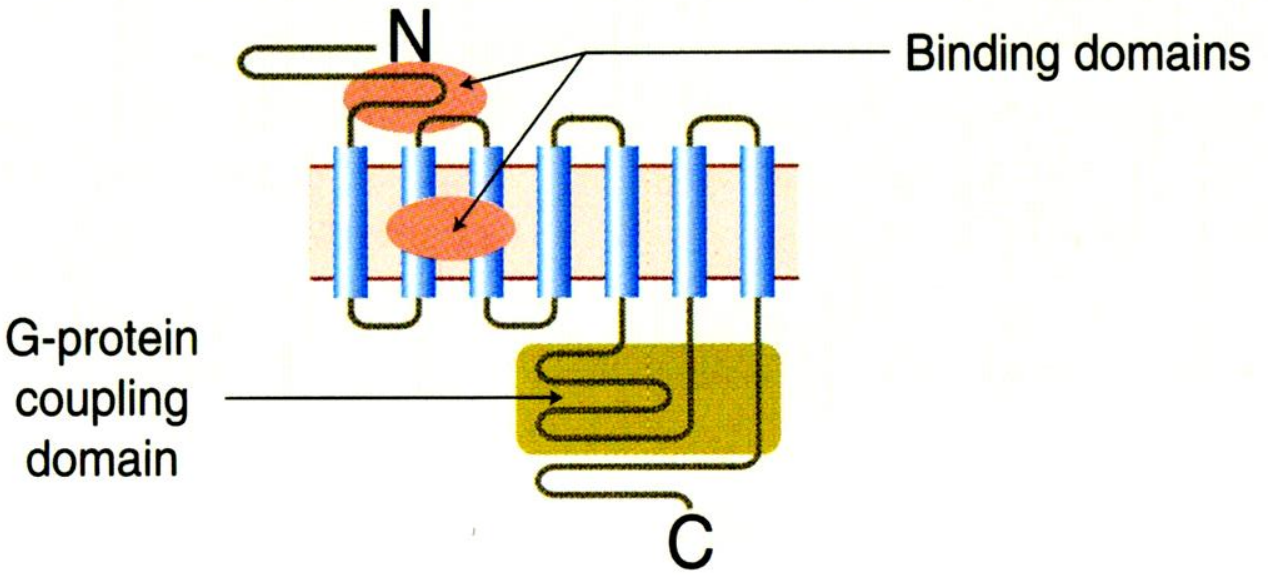
A

**Type 1
Ligand-gated
ion channels
(ionotropic
receptors)**



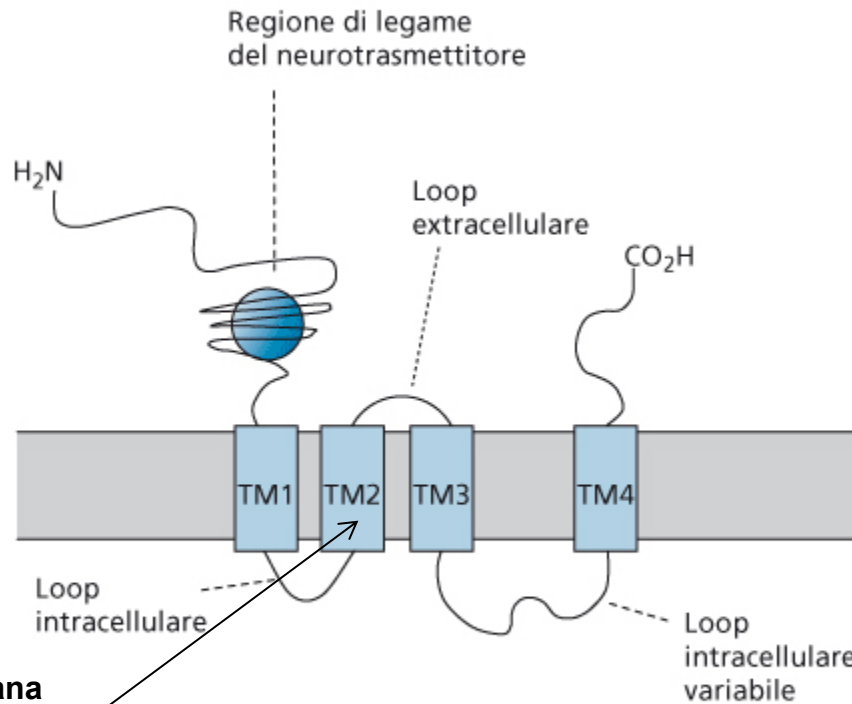
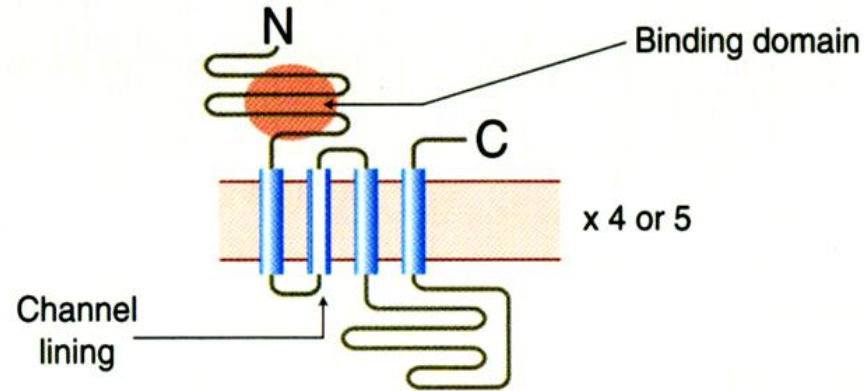
B

**Type 2
G-protein-
coupled
receptors
(metabotropic
receptors)**



A

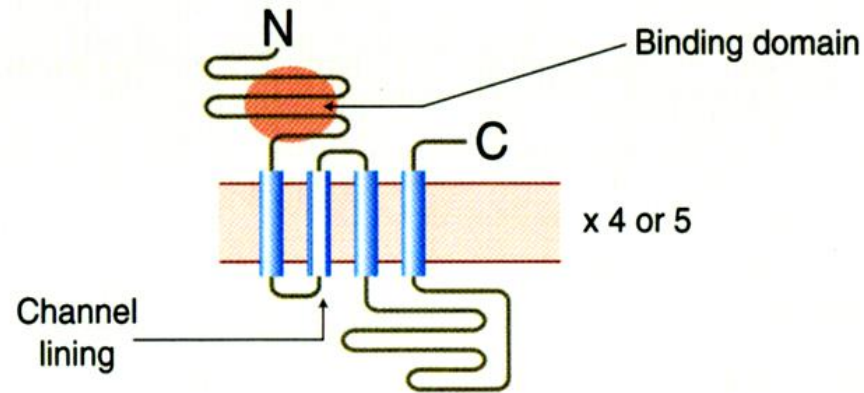
**Type 1
Ligand-gated
ion channels
(ionotropic
receptors)**



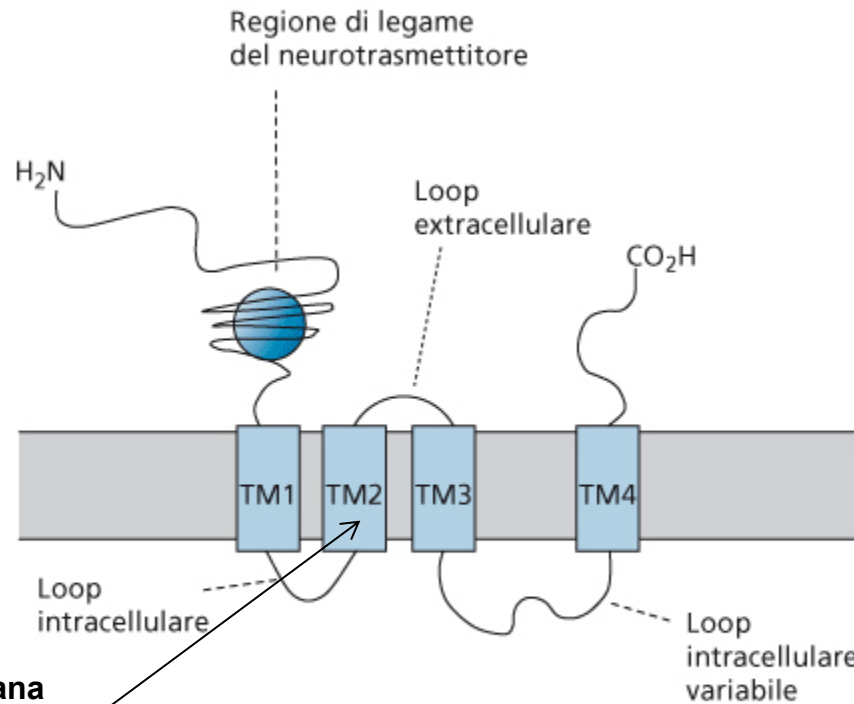
**Regione transmembrana
che si affaccia sul canale
ionico**

Struttura della subunità recettoriale a quattro
regioni transmembrana (4-TM).

A
Type 1
Ligand-gated
ion channels
(ionotropic
receptors)



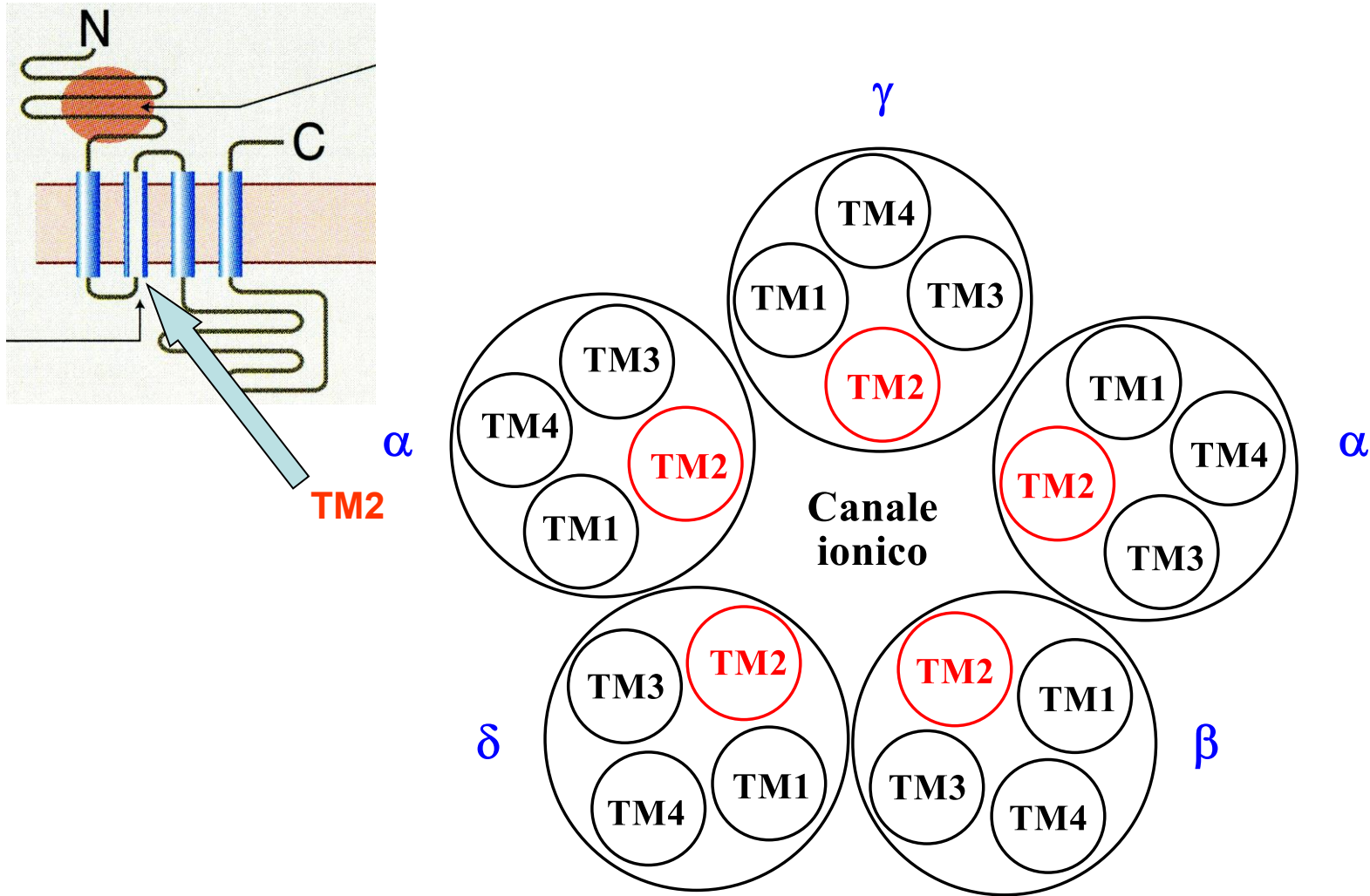
comprendono 4-5 subunità e quindi l'intero complesso proteico contiene 16-20 segmenti transmembrana che circondano un canale ionico centrale



Regione transmembrana che si affaccia sul canale ionico

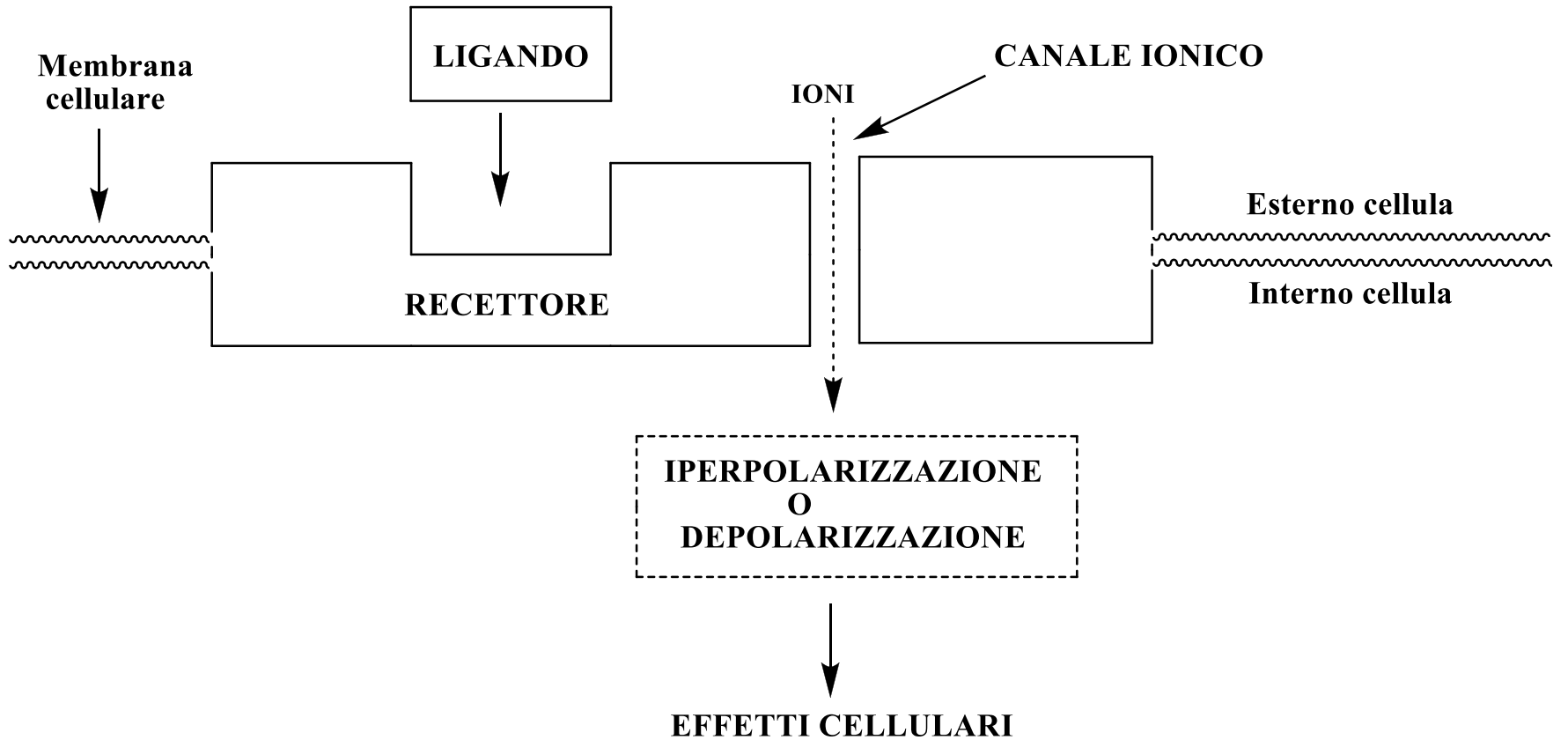
Struttura della subunità recettoriale a quattro regioni transmembrana (4-TM).



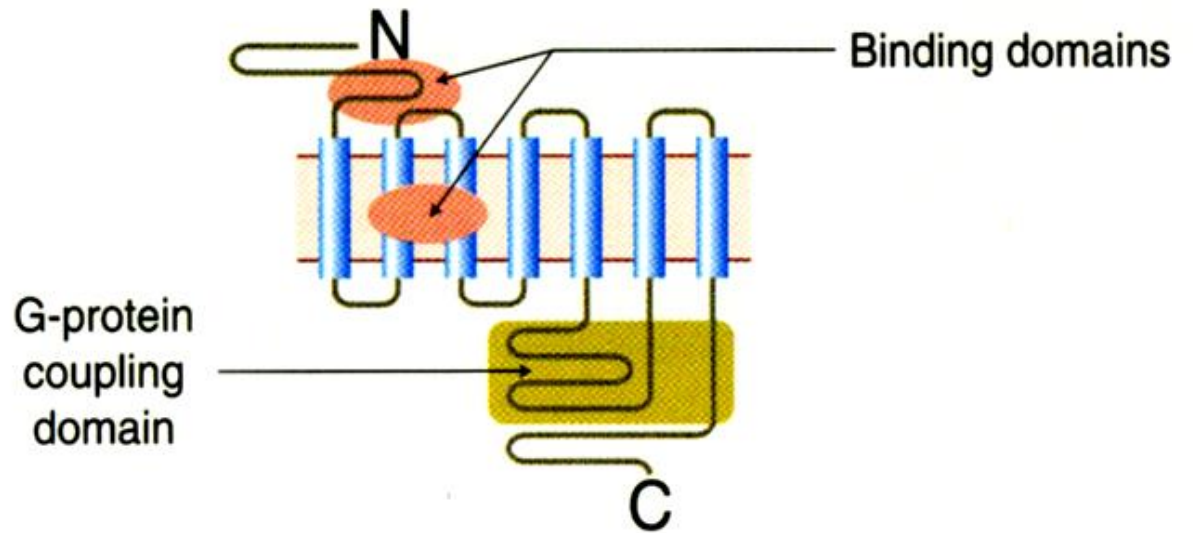


**Veduta trasversale del recettore nicotinic dell'acetilcolina,
 un canale ionico a struttura pentamerica.
 I domini TM2 formano le pareti del canale ionico**

RECETTORI ACCOPPIATI AD UN CANALE IONICO (IONOTROPI)

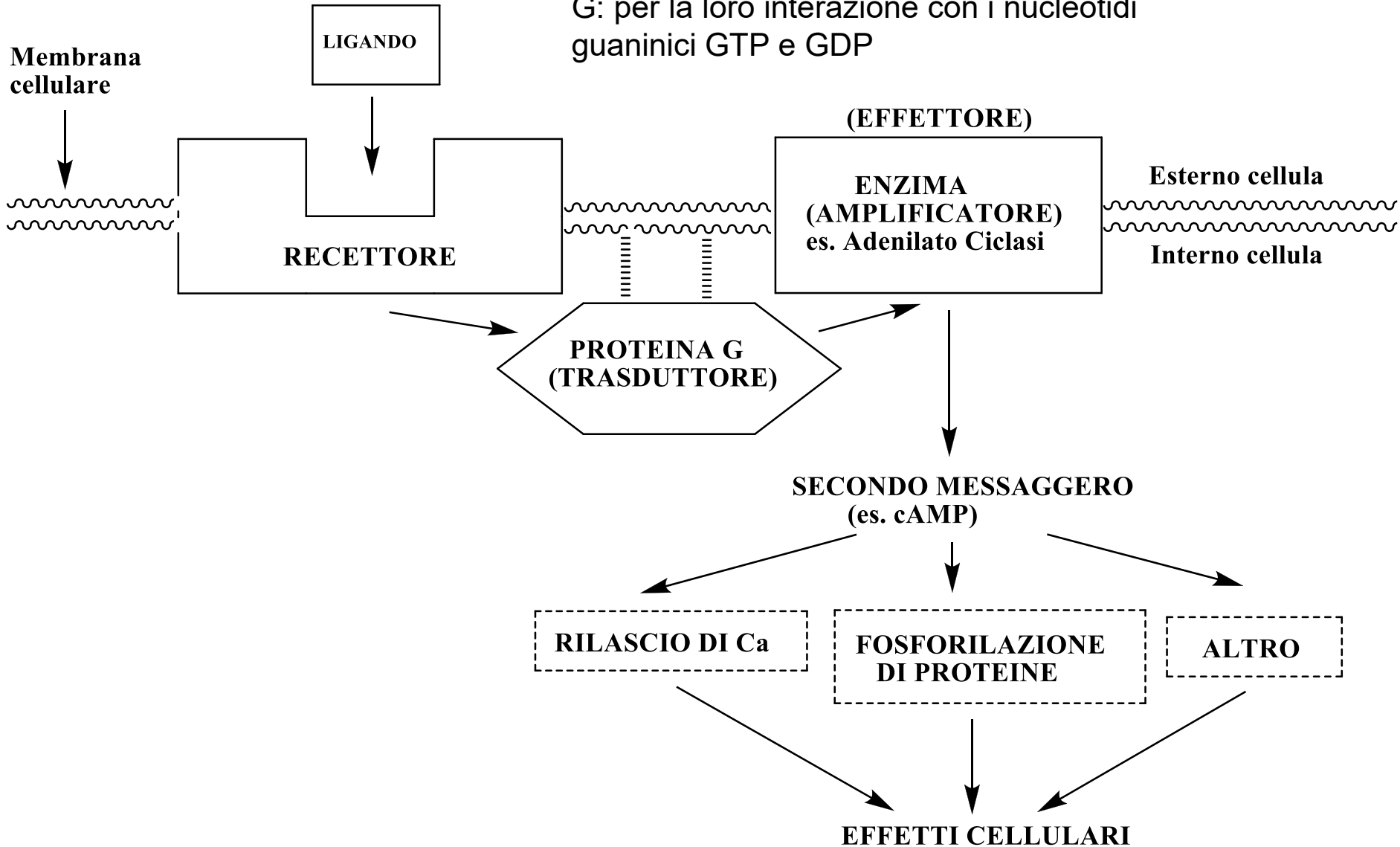


B Type 2
G-protein-
coupled
receptors
(metabotropic
receptors)



RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G (METABOTROPI)

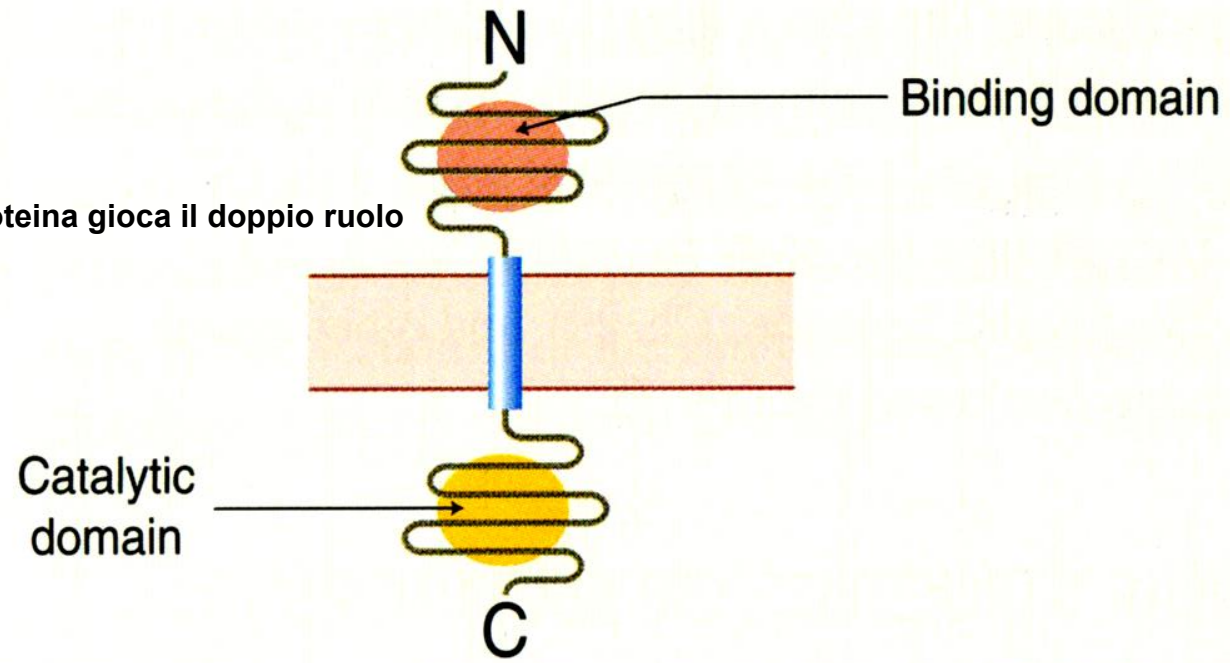
G: per la loro interazione con i nucleotidi guaninici GTP e GDP



C

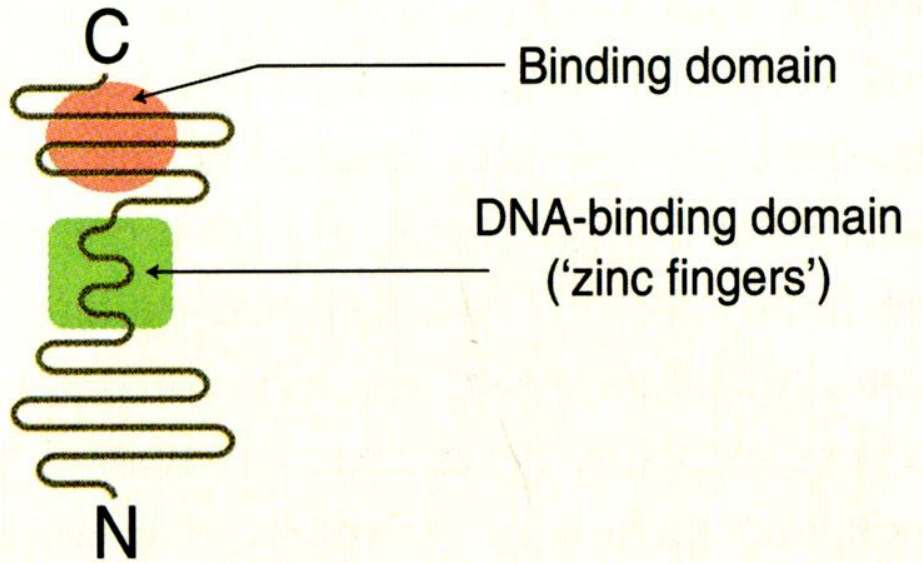
**Type 3
Kinase-linked
receptors**

→ La proteina gioca il doppio ruolo



D

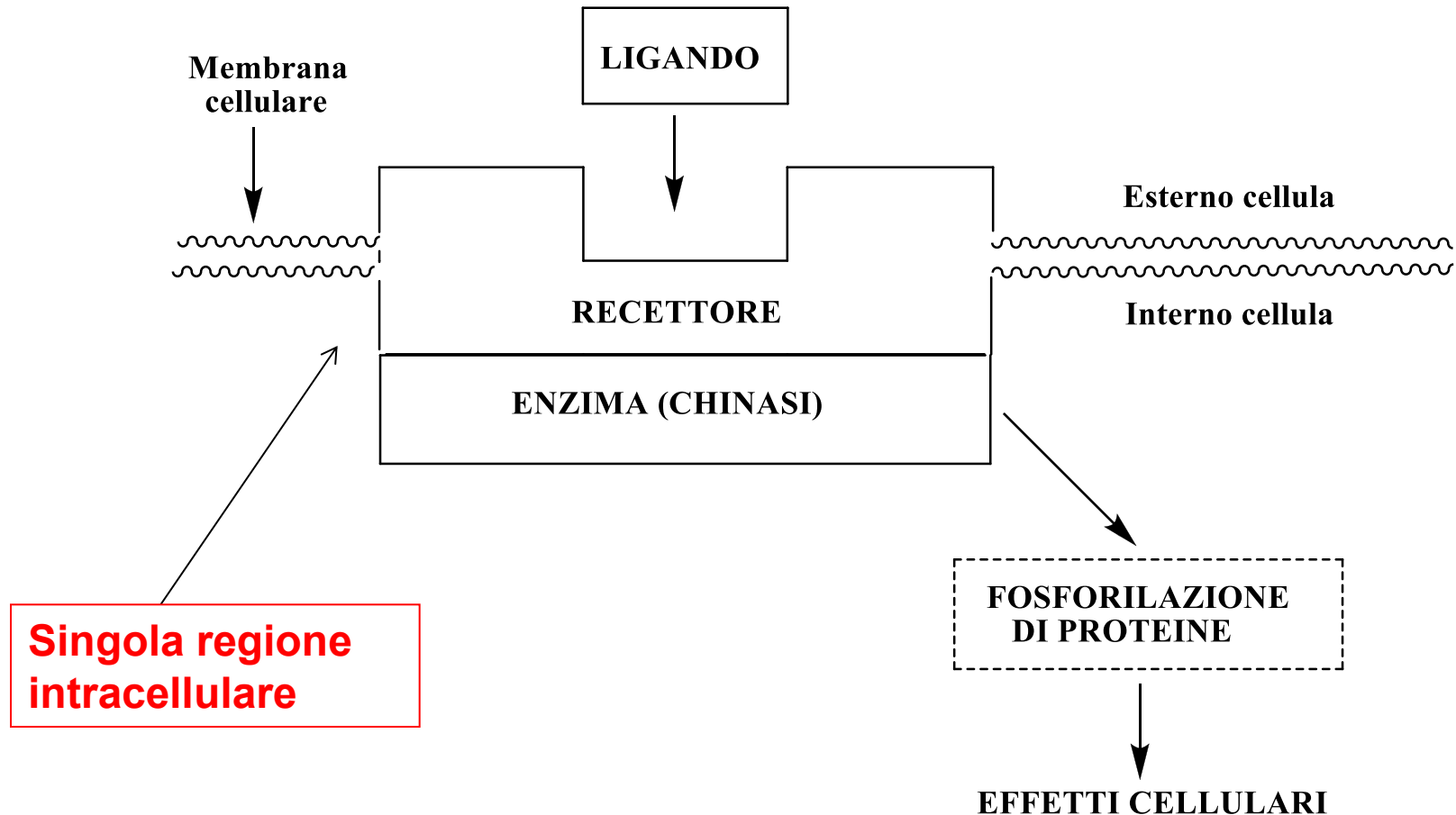
**Type 4
Nuclear
receptors**

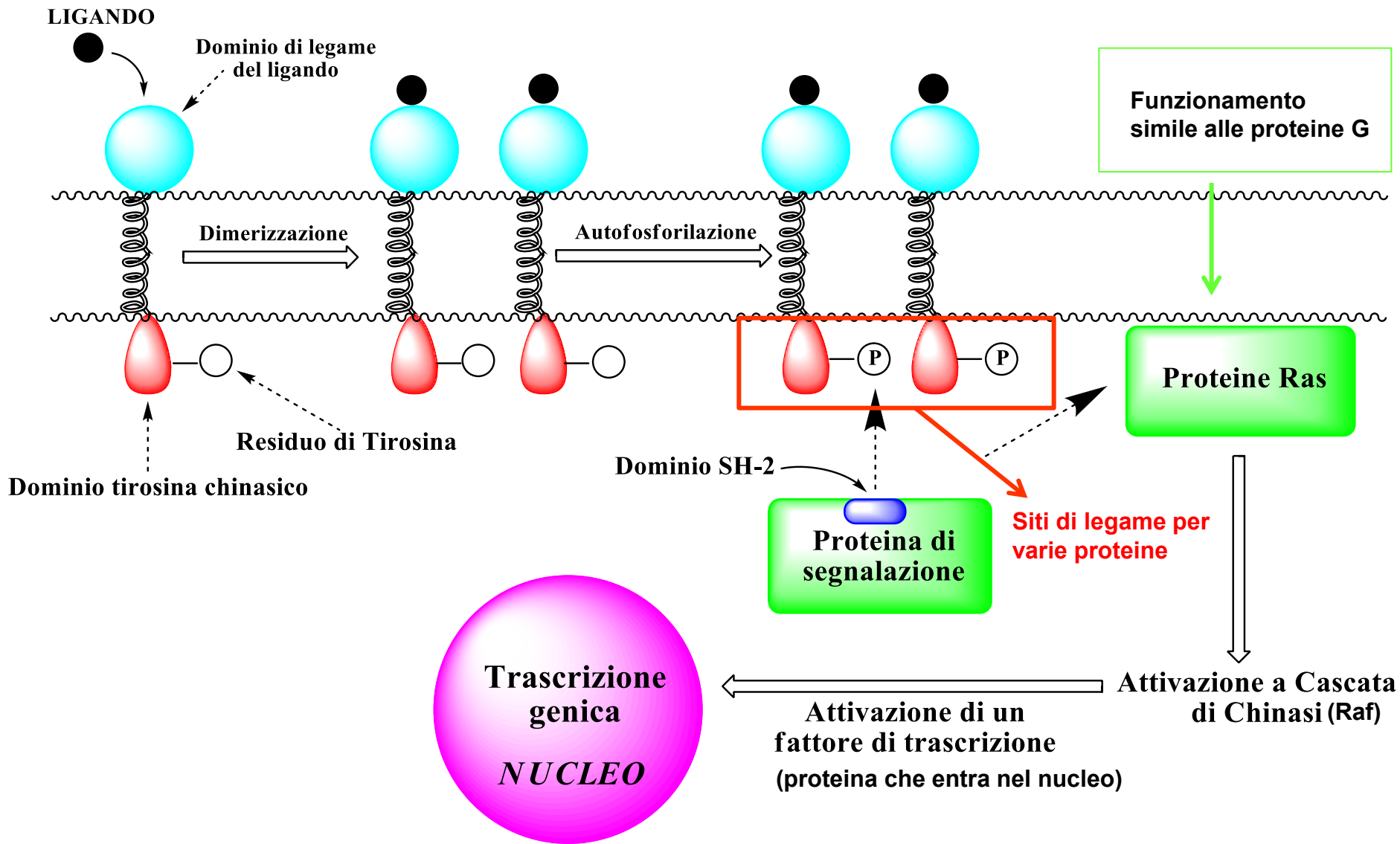


I recettori con attività enzimatica intrinseca incorporano un dominio intracellulare con attività di proteina chinasi (in genere una tirosina chinasi). Essi attivano enzimi direttamente e non attraverso una proteina G.

Doppio ruolo di recettore e di enzima

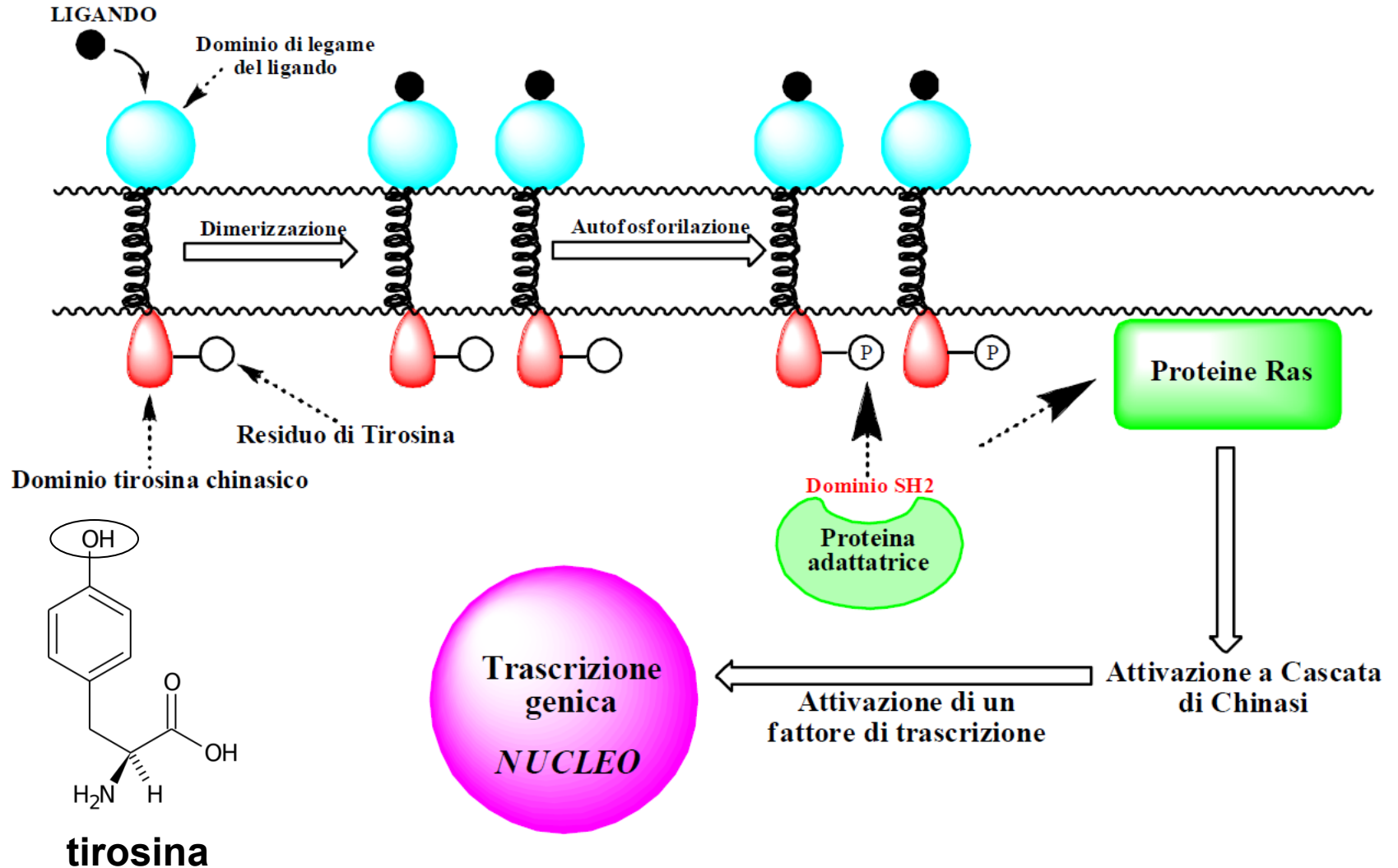
RECETTORI ACCOPPIATI AD UNA CHINASI





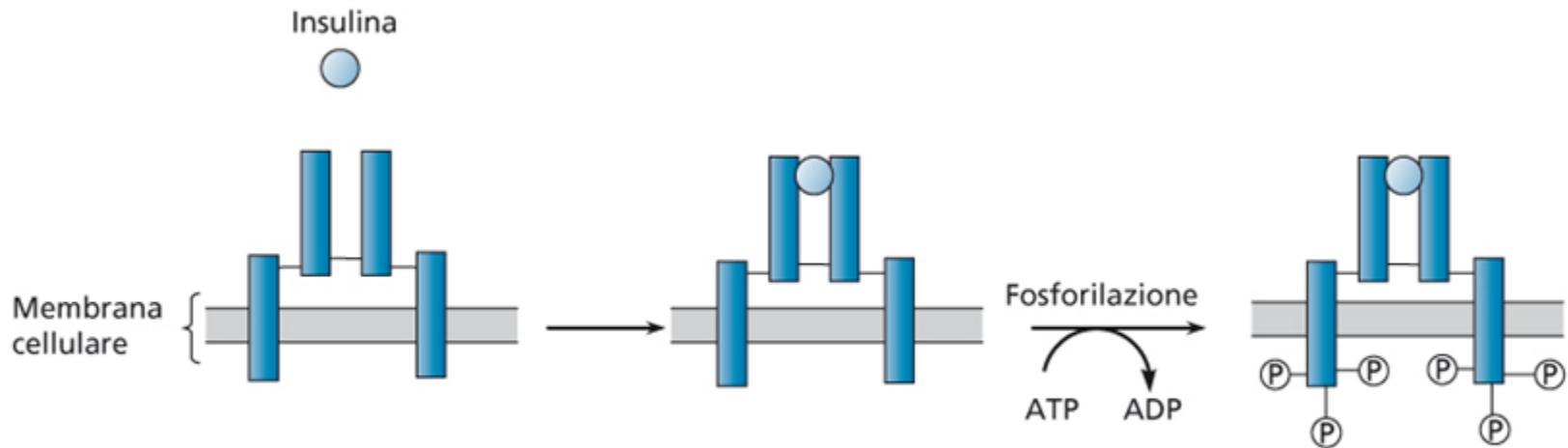
Esempio di meccanismo di trasduzione dei recettori accoppiati a chinasi

In una importante via di traduzione, la proteina adattatrice, attivata per fosforilazione dalla tirosina chinasi recettoriale, va a legarsi, attivandola, alla proteina Ras (che funziona come una proteina G) la quale, a sua volta, attiva a cascata una sequenza di chinasi l'ultima delle quali va a fosforilare uno o più fattori di trascrizione che danno inizio all'espressione genica.



Alcuni di questi recettori esistono già come dimeri o tetrameri (recettore dell'insulina).

Importante: un messaggero esterno convoglia il messaggio all'interno della cellula senza essere alterato o dover entrare nella cellula.

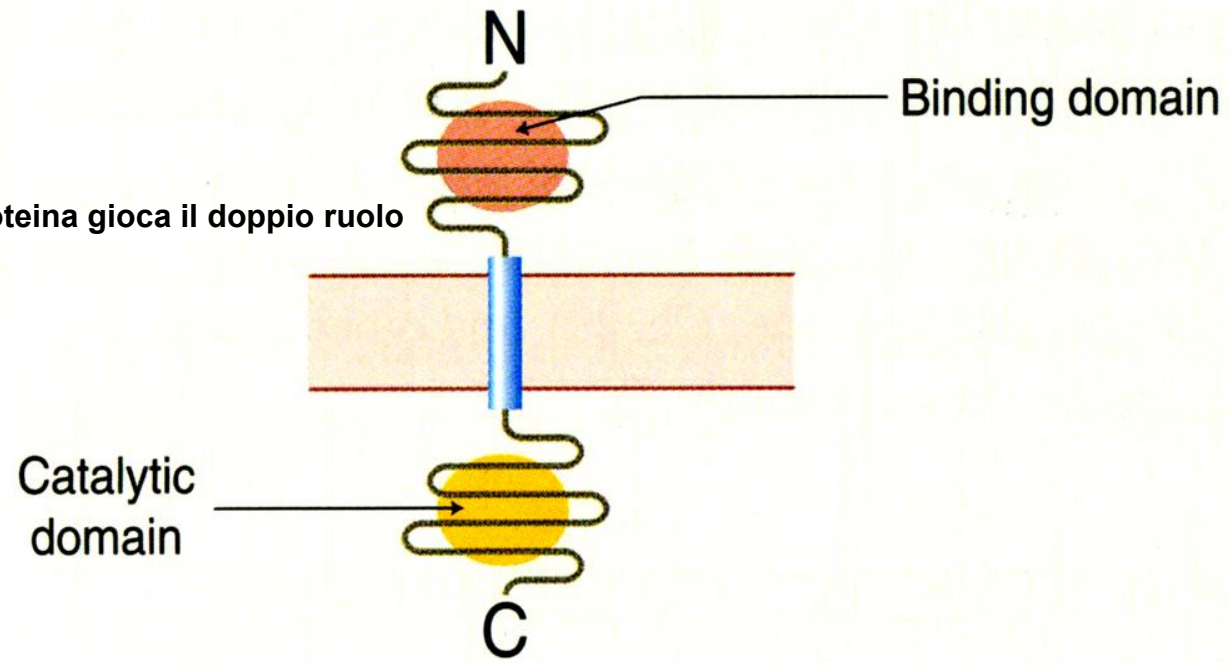


Legame del ligando e attivazione del recettore dell'insulina.

C

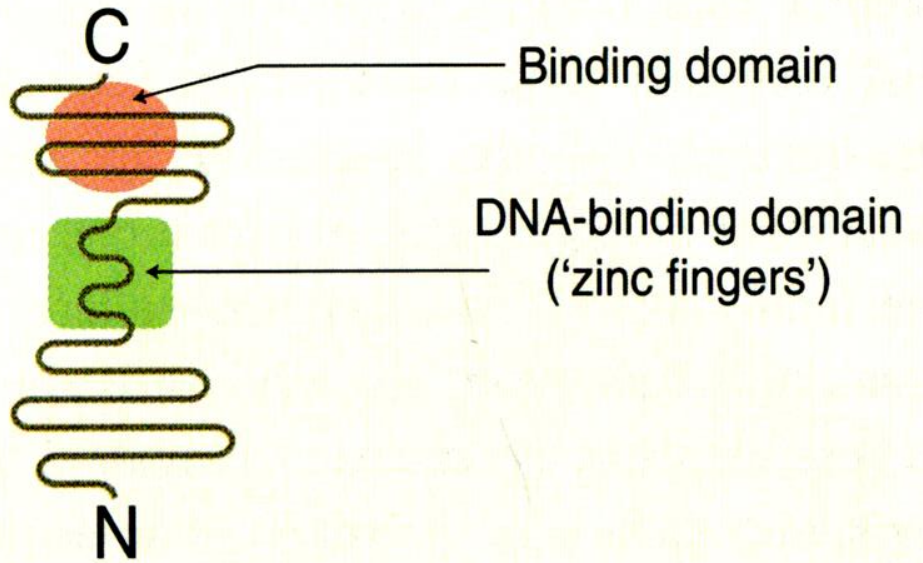
**Type 3
Kinase-linked
receptors**

→ La proteina gioca il doppio ruolo



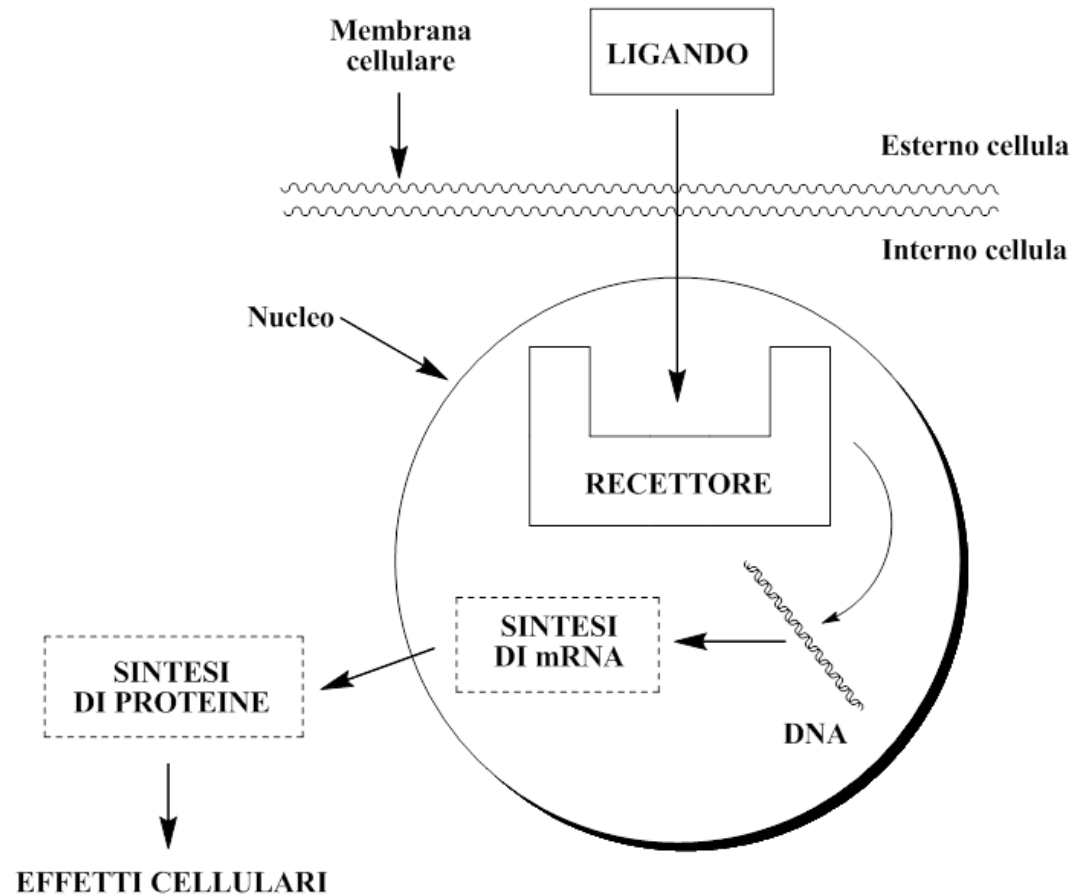
D

**Type 4
Nuclear
receptors**



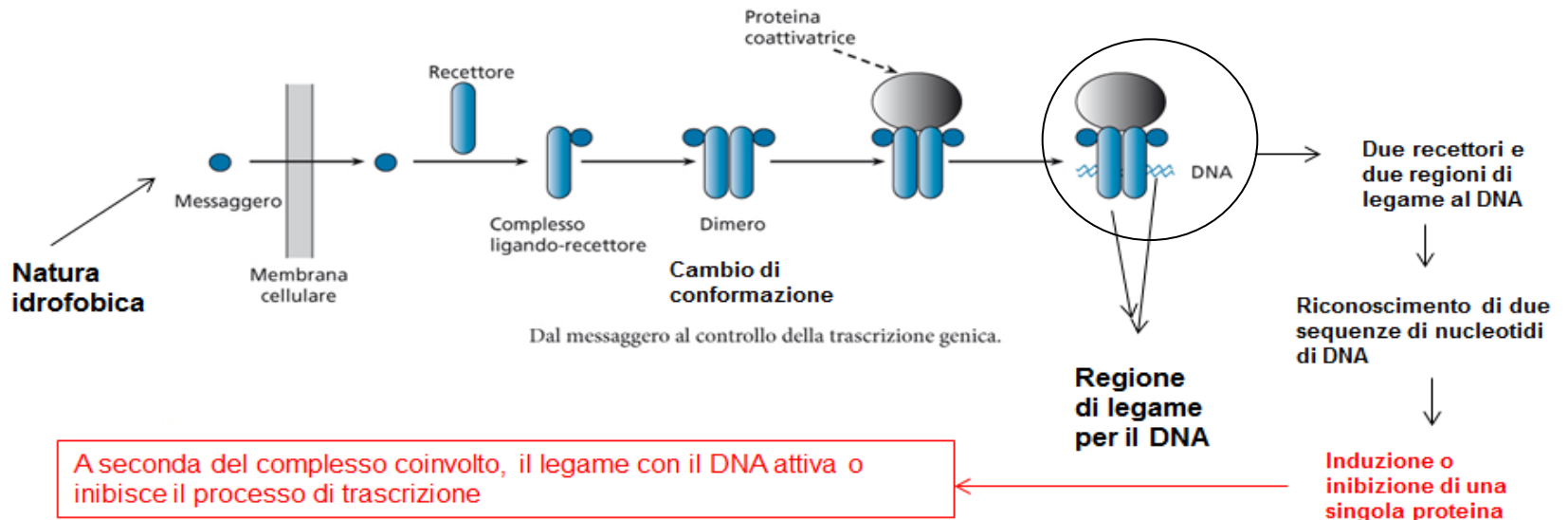
RECETTORI INTRACELLULARI MODULATORI DELLA TRASCRIZIONE

La regolazione recettore-mediata della trascrizione del DNA è caratteristica degli ormoni steroidei e tiroidei. **Alcuni di tali recettori sono localizzati nel citoplasma, altri nel nucleo ed i loro ligandi sono tutti composti lipofili in grado di attraversare facilmente la membrana cellulare.**



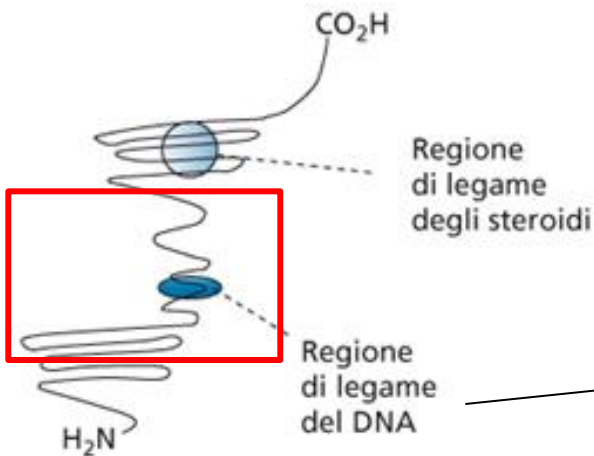
RECETTORI INTRACELLULARI MODULATORI DELLA TRASCRIZIONE

La maggior parte dei recettori della quarta superfamiglia (recettori intracellulari attivatori della trascrizione genica) è localizzata nel nucleo. Sono grandi proteine monometriche contenenti una regione centrale con due anse di circa 15 residui ognuna, legate tra loro da un gruppo di 4 residui di cisteina che circondano un atomo di zinco (dita di zinco). Tale regione costituisce il dominio di legame con il DNA. A seguito del legame con il ligando (ad esempio uno steroide), il recettore dimerizza ed il dimero si lega a sequenze specifiche del DNA note come elementi di risposta dell'ormone (HRE) che si trovano circa 200 basi a monte dei geni che vengono espressi.



Dominio a dita di zinco

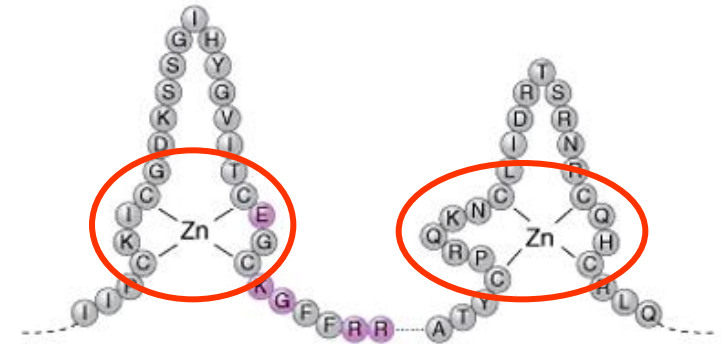
Sono grandi proteine monometriche contenenti una regione centrale con due anse di circa 15 residui aminoacidici ognuna, mantenute in una conformazione particolare da 4 residui di cisteina della sequenza che circondano un atomo di zinco (zinc fingers)



Dita di Zinco (Regione del dominio di legame del recettore con il DNA)

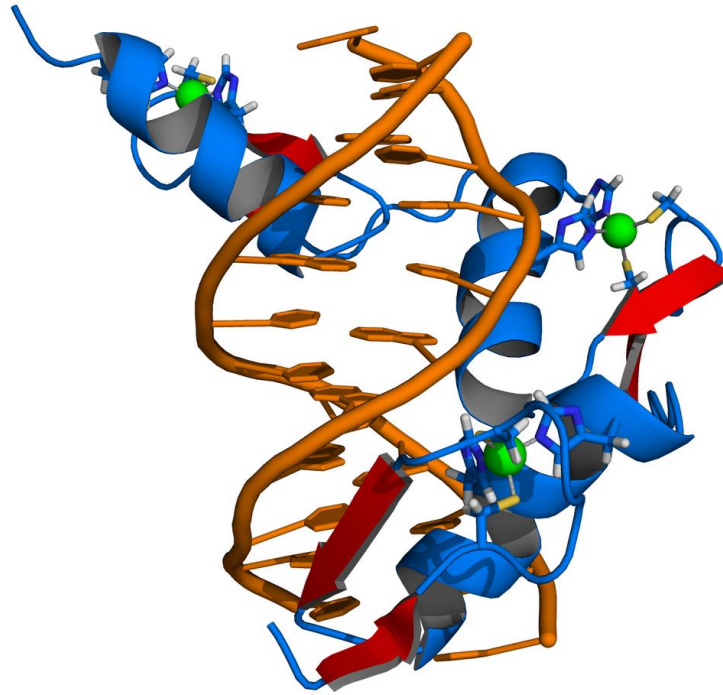
Zinc finger module 1

Zinc finger module 2



Nove residui di cisteina di cui otto coinvolti in legami con 2 ioni **Zn**, fondamentali per stabilizzare e determinare la conformazione della regione che lega il DNA

Rappresentazione della proteina (in blu), contenente 3 dita di zinco (in verde), nel complesso con il DNA (in arancione).



I motivi *zinc finger* sono caratterizzati dalla presenza di un atomo di zinco o nel caso dei motivi zinc cluster da due. Le proteine che presentano questi motivi sono caratterizzati da un alfa elica che si inserisce nel solco maggiore del DNA prendendo interazione con le basi.