

LE MOLECOLE NELLO SPAZIO

Strutture chirali e tossicità

La maggior parte delle sostanze organiche naturali indispensabili alla vita sono chirali, cioè non sono sovrapponibili alla loro immagine speculare. Gli oggetti e le loro immagini speculari possono infatti essere sovrapponibili oppure non esserlo. Un cubo è sovrapponibile alla sua immagine, mentre una mano non lo è. Tutte le sostanze la cui struttura chimica si comporta come le mani sono definite sostanze chirali.

Il fenomeno della chiralità è caratteristico di tutti i composti che hanno un atomo di carbonio asimmetrico, cioè legato a quattro gruppi diversi. A causa della natura tetraedrica degli orbitali sp^3 dell'atomo di carbonio, i quattro gruppi diversi possono occupare due posizioni diverse nello spazio intorno all'atomo di carbonio stesso, formando due strutture che sono una l'immagine speculare dell'altra ma che non risultano sovrapponibili. Tali strutture sono chiamate **enantiomeri** o **stereoisomeri**.

Per trasformare un enantiomero nell'altro è necessario rompere i legami e riformarli: questo richiede molta energia. A temperatura ambiente questo tipo di reazione è praticamente impossibile.

Si possono avere molecole chirali anche senza la presenza di un atomo di carbonio asimmetrico: basta che la molecola nella sua globalità non risulti sovrapponibile alla propria immagine speculare.

Gli enantiomeri di una certa molecola hanno proprietà fisiche e chimiche simili, a parte due eccezioni: ruotano il piano della luce polarizzata in misura eguale ma in due direzioni opposte e reagiscono in modo diverso con reagenti che siano a loro volta asimmetrici. Gli enantiomeri che fanno ruotare la luce polarizzata verso destra sono detti **destrogiri** e quelli che la ruotano verso sinistra sono detti **levogiri**.

Una miscela che contenga una uguale quantità di due enantiomeri è detta **racemica**, e la sua caratteristica è quella di non ruotare affatto la luce polarizzata.

Ciò che però può cambiare molto da un enantiomero all'altro è l'attività biologica. La disposizione nello spazio degli atomi e dei legami delle sostanze endogene è di primaria importanza per il riconoscimento di determinate proteine con le quali interagiscono secondo una specificità analoga a quella di una chiave che entra nella propria serratura.

Al contrario dei prodotti naturali chirali, quelli di sintesi, come i farmaci, sono ottenuti da miscele racemiche. I due enantiomeri, quindi, vengono sintetizzati insieme e separarli è un processo costoso e laborioso.

Nel caso dei farmaci o delle sostanze chirali diffuse sotto forma di miscela racemica, può accadere che una sola delle due strutture molecolari dia luogo all'effetto desiderato (viene chiamata **eutomero**) mentre l'altra, a causa della diversa interazione con le proteine dell'organismo, sia inerte o addirittura tossica (viene chiamata **distomero**). In altri casi, invece, è possibile che una struttura sia in grado di compensare o bloccare gli effetti indesiderati dell'altra. Prima di mettere in commercio una sostanza ad attività farmacologica è quindi necessario valutare anche questi parametri.

Le proteine

Le proteine presenti in natura sono costituite da L-aminoacidi e il loro ruolo, all'interno dell'organismo vivente, è quello di mediare le diverse funzioni indispensabili alla vita. Per esempio alcune servono a trasportare dentro e fuori dalle cellule determinate molecole, facilitandone così i fenomeni di diffusione passiva attraverso la membrana plasmatica: è grazie a questi tipi di proteine, presenti per esempio in cellule intestinali e renali, che certe molecole possono subire fenomeni di assorbimento ed escrezione facilitati.

Altre proteine possono svolgere la funzione di trasportatori nel sistema circolatorio di un organismo vivente legando certe sostanze, di norma poco solubili nei fluidi circolatori, garantendone così una efficace e rapida distribuzione.

Gli enzimi sono proteine destinate a fungere da catalizzatori delle reazioni che prendono parte ai processi metabolici, tra cui la trasformazione e la degradazione di sostanze provenienti dall'esterno (esogene).

Alcune proteine cellulari possono essere **recettori** e la loro caratteristica è quella di essere capaci di riconoscere e trasdurre i segnali chimici provenienti dall'ambiente sotto forma di molecole chimiche, inducendo la produzione di sostanze intracellulari in grado di modulare il comportamento della cellula bersaglio; grazie ai recettori, le cellule possono rispondere ai segnali chimici che le raggiungono sotto forma, per esempio, di ormoni o di farmaci.

Indipendentemente dalla loro funzione, le proteine hanno sempre una parte (**sito attivo**) strutturata con precisione per accoppiare la configurazione delle piccole molecole a cui si legano, secondo la specificità di una chiave che entra nella serratura. Ogni proteina è dunque costituita in modo tale da svolgere la propria funzione su determinate molecole che vengono riconosciute in base alle caratteristiche chimico-fisiche e alla disposizione nello spazio dei loro gruppi chimici.

I processi fisiologici richiedono sistemi proteici in grado di operare in un intervallo di tempo piuttosto limitato: una volta che una sostanza si è legata a una proteina ed è stato indotto l'effetto previsto (enzimatico, recettoriale o di trasporto), la proteina deve essere abbandonata da parte del ligando in modo che possa nuovamente svolgere la sua attività in caso di necessità. I legami chimici covalenti non possono garantire questo tipo di reversibilità, così la natura ha scelto le **forze intermolecolari deboli** come responsabili delle interazioni tra le proteine e i propri substrati.

Tali forze sono essenzialmente di natura elettrostatica. L'insieme delle forze intermolecolari deboli può garantire anche un'affinità molto elevata tra le specie reagenti a patto che i vari gruppi che costituiscono il substrato possano interagire con la proteina in modo concertato.

In particolare, il fatto che siano in grado di discriminare gli isomeri ottici indica, in generale, che almeno tre gruppi diversi della sostanza interagente devono possedere una configurazione tale da risultare complementari con tre diversi siti di interazione della proteina riconosciuta, sia da un punto di vista chimico-fisico che spaziale.

Ciò significa, tra l'altro che uno solo dei due enantiomeri di una sostanza chirale avrà le caratteristiche giuste per legarsi ai tre punti, l'altro avrà al massimo due punti di attacco, e quindi non sarà in grado di reagire con il relativo recettore e non esplicherà l'effetto biologico atteso.

Chiralità e farmacocinetica

La possibilità di una sostanza esogena di distribuirsi in un organismo vivente è essenzialmente determinata da fenomeni di assorbimento ed escrezione da essa subiti e dalla sua capacità di interagire con le proteine plasmatiche e tissutali.

L'assorbimento è nella maggior parte dei casi un processo cinetico, governato cioè dalla velocità di passaggio delle sostanze attraverso le membrane biologiche (vedi approfondimento in merito).

Poiché gli enantiomeri hanno le stesse proprietà chimico-fisiche, escluso il verso di rotazione della luce polarizzata, i processi passivi di assorbimento intestinale non sono in grado di evidenziare caratteristiche di stereoselettività, ovvero di discriminare le molecole dal punto di vista spaziale. Tali fenomeni possono invece instaurarsi quando il passaggio attraverso le membrane è mediato da una **molecola trasportatrice**. Nel caso dei farmaci accade talvolta ciò che avviene anche con alcuni elementi nutritivi come il glucosio: vi è uno scarso assorbimento di tipo passivo che riguarda in egual modo i due enantiomeri, ma solo l'enantiomero biologicamente attivo (per esempio la L-dopa, che è un farmaco utilizzato per la terapia del Parkinson) viene trasportato attivamente nel suo sito di azione.

Lo stesso principio può governare anche l'escrezione di una sostanza a livello renale, dove in genere la filtrazione avviene mediante un processo passivo, che può però essere indirettamente governato dalle caratteristiche spaziali della molecola in quanto queste viaggiano nel sistema sanguigno legate alle cosiddette proteine plasmatiche, che creano legami selettivi.

Ciò significa che una diversa conformazione spaziale di una molecola può anche indurre fenomeni di accumulo e di tossicità, che vanno studiati prima della messa in commercio di un farmaco (ma anche di sostanze che si disperdono nell'ambiente, come i pesticidi).

Infine la stereoselettività può esplicarsi anche a livello metabolico, in quanto anche gli enzimi che favoriscono la degradazione della molecola o la sua trasformazione sottostanno alle medesime regole di cui sopra.

Farmaci e recettori

I recettori sono localizzati a livello cellulare e il loro compito è quello di captare e trasdurre i segnali chimici provenienti dall'esterno della cellula. Quando una sostanza endogena presenta una struttura che le permette di reagire con un certo recettore (e quindi di riconoscerlo), può nascere un'associazione che induce un mutamento della conformazione del recettore stesso, che permette a sua volta di modulare il comportamento della cellula.

Le sostanze esogene (come i farmaci) che sono in grado di legarsi ai recettori sono chiamate **farmaci recettoriali** e la loro capacità di legame è detta **affinità**.

Un farmaco che legandosi a un sito recettoriale induce una risposta cellulare attesa è detto agonista, in quanto è capace di mimare l'effetto della sostanza endogena che sarebbe il ligando naturale di quel recettore. Esistono poi farmaci che pur legandosi al recettore non inducono alcuna risposta: sono detti antagonisti, perché occupano il sito recettoriale impedendo al ligando naturale di svolgere la sua azione.

Gli studi farmacologici quantitativi

Fino alla metà del secolo scorso la quasi totalità degli studi di correlazione tra struttura e attività biologica era basata esclusivamente su considerazioni di ordine qualitativo. La presenza di certi gruppi chimici in determinate posizioni della molecola era considerata essenziale per la manifestazione di una data attività biologica.

Tuttavia già nella metà del secolo scorso alcuni scienziati hanno cominciato a ragionare in termini quantitativi. Ciò è stato reso possibile dall'individuazione di parametri chimico-fisici correlabili alle caratteristiche strutturali della molecola e alla loro attività biologica. Si comincia

così a descrivere per mezzo di equazioni matematiche la relazione tra variazioni della struttura chimica di una molecola e le variazioni nella sua attività biologica.

Alla fine dell'800 viene codificata l'equazione che definisce il **coefficiente di ripartizione** olio/acqua, in pratica la misura della lipofilia di una molecola: tale coefficiente viene messo in relazione con la capacità di una sostanza di avere effetti sul sistema nervoso centrale. Negli anni '30 Hammett elabora la **costante sigma**, che dimostra l'esistenza di una relazione tra l'attività biologica e le proprietà chimico-fisiche delle molecole.

Fino agli anni '60, però, questi studi rimangono ai margini della scienza farmacologica, in particolare perché la mancanza dei calcolatori rende estremamente complesso il calcolo manuale delle relazioni quantitative tra l'attività biologica e la struttura di una molecola.

Oggi, invece, tali studi assumono un'importanza fondamentale, dal momento che sono alla base del cosiddetto **drug design**. In pratica, conoscendo la struttura di una molecola e l'attività biologica supposta di tutte le sue componenti è possibile ipotizzare, con l'aiuto di un computer, quale sarà il suo effetto biologico. Per fare ciò i computer utilizzano le costanti citate più sopra e molte altre, oltre a numerose equazioni ormai codificate: è possibile così individuare le caratteristiche che il nuovo farmaco dovrà avere, a partire dai suoi predecessori, per manifestare determinate attività biologiche.

Inoltre con questo metodo è possibile ottenere informazioni importanti sulla farmacocinetica e sulla tossicità di un nuovo farmaco: solo i composti che avranno in base ai calcoli un profilo di sicurezza sufficiente verranno testati *in vivo*.

Infine questo tipo di analisi matematica della relazione tra struttura chimica e attività biologica costituisce un punto di incontro tra l'attività del chimico e quella del biologo, in quanto fornisce loro la possibilità di descrivere con un linguaggio comune fenomeni che entrambi studiano con metodi e prospettive molto diversi. In particolare, consente di interpretare i fenomeni biologici sulla base delle proprietà chimico-fisiche delle molecole che vi concorrono. Tale approccio si accorda alle attuali tendenze della ricerca biologica di lavorare sul livello molecolare. I fenomeni biologici vengono interpretati sulla base di modelli matematici formulati secondo un rigoroso procedimento statistico.