

LE MEMBRANE CELLULARI E IL PASSAGGIO DI SOSTANZE

Per poter agire, un farmaco deve essere presente, in una concentrazione sufficientemente elevata, nella sede d'azione specifica.

Si definisce "**ad azione locale**" un farmaco che agisce all'esterno dell'organismo, per esempio sulla pelle, oppure sulla mucosa del sistema digestivo – come accade con i farmaci antiacido per lo stomaco, purché agiscano semplicemente alzando il pH del contenuto gastrico senza essere assorbiti in modo apprezzabile. In questi casi è facile calcolare la dose di farmaco che deve essere utilizzata ed essa è l'unico limite alla durata e all'intensità dell'azione farmacologica.

Se invece la sede d'azione è interna all'organismo, la quantità di farmaco che vi arriva è in funzione della dose somministrata, ma dipende anche:

- dal grado e dalla velocità con cui il farmaco viene assorbito e distribuito ai tessuti;
- dal legame con le proteine che lo trasportano nel sangue;
- dal legame con le proteine (trasportatori) che gli permettono di entrare nei tessuti;
- dal luogo in cui si concentra a livello dei tessuti stessi;
- dal grado e dalla velocità con cui viene metabolizzato ed eliminato.

Assorbimento, distribuzione, trasformazione ed eliminazione di un farmaco sono tutti processi che implicano il passaggio del farmaco stesso attraverso diverse barriere organiche, poiché le sostanze passano per lo più attraverso le cellule e non tra cellula e cellula.

La membrana cellulare gioca quindi un ruolo fondamentale nell'efficacia di un farmaco.

Più facilmente avviene il passaggio attraverso tale membrana, più completo è l'assorbimento e più ampia è la distribuzione attraverso l'organismo, e non tutti i farmaci sono capaci di effettuare tale passaggio nello stesso modo e con la stessa velocità. Bisogna conoscere questi parametri anche per decidere la dose più efficace di farmaco per ottenere l'effetto desiderato.

Il passaggio di un farmaco attraverso una membrana cellulare dipende da diversi fattori:

- dalle dimensioni molecolari del farmaco stesso;
- dalla sua solubilità in acqua e nei lipidi (grassi), ovvero dal coefficiente di ripartizione (rapporto tra le concentrazioni di un farmaco nella fase oleosa e acquosa in un dato volume);
- dal grado di ionizzazione;
- dalla composizione della membrana (lipidi, proteine);
- dalla natura della componente lipidica della membrana (più o meno colesterolo, acidi grassi saturi o insaturi);
- dalla natura delle barriere organiche (uno strato di cellule, come nell'epitelio intestinale o più strati come nella cute).

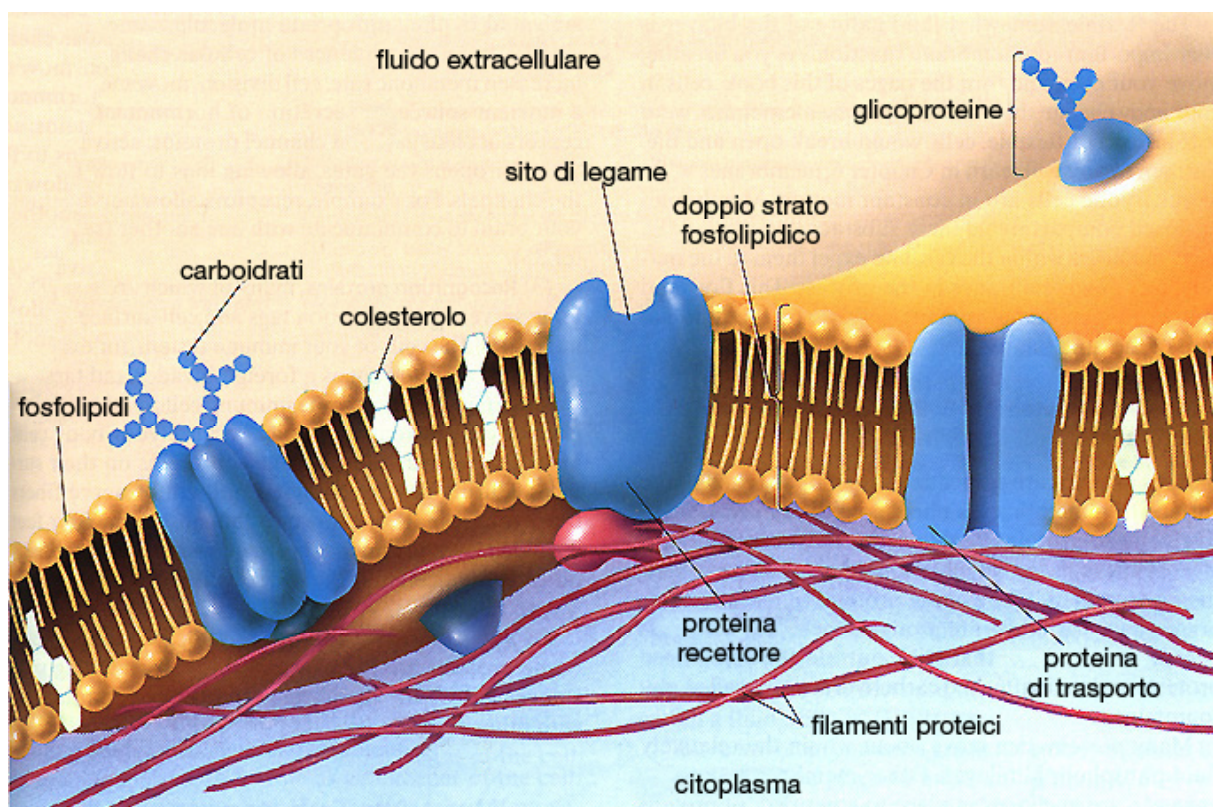
Il ruolo delle membrane biologiche

Le membrane biologiche **segnano il confine** tra la cellula e l'esterno, ma anche tra i diversi compartimenti della cellula stessa (nucleo, reticolo endoplasmatico, organelli cellulari) che hanno diverse funzioni. Mantengono inoltre il **contenuto intracellulare** entro limiti compatibili con la vita, regolando l'arrivo di ioni e sostanze nutritive. Sulla superficie delle membrane sono presenti

le strutture che ne caratterizzano la funzione (recettori, antigeni di superficie che hanno il ruolo di facilitare l'interazione tra la cellula stessa e il sistema immunitario).

Circa l'80% degli **enzimi** della cellula si trova sulla superficie cellulare: gli enzimi sono i catalizzatori delle reazioni metaboliche e quindi sono elementi fondamentali per il funzionamento dell'organismo. I farmaci possono influenzare il corredo enzimatico di una cellula e quindi la sua attività.

Le membrane cellulari **regolano la permeabilità** e quindi il passaggio dei soluti nella cellula. Sono costituite da materiale lipidico, idrofobico, nel quale "nuotano" come iceberg le strutture proteiche (vedi la figura). Tale struttura è stata denominata "a mosaico fluido", poiché le proteine sono libere di muoversi all'interno della costituente lipidica. Inoltre, poiché sono le proteine a costituire i punti idrofilici della membrana, attraverso la formazione di veri e propri canali all'interno dei quali le sostanze idrofile possono entrare nella cellula, tale modello consente di spiegare in che modo le membrane condizionano sia la farmacodinamica sia la farmacocinetica.



La presenza di recettori sulla superficie cellulare consente infine a questa struttura di svolgere un ruolo **centrale di trasmissione** degli stimoli ambientali. I recettori interagiscono con ormoni, neurotrasmettitori o altre sostanze organiche. I farmaci possono talvolta influenzare queste trasmissioni o viceversa correggere l'informazione errata a causa di una malattia.

La struttura delle membrane cellulari

La parete delle cellule è composta da un doppio strato di fosfolipidi con la parte apolare, ovvero con le catene di acidi grassi, rivolte verso l'interno della membrana stessa (**strato idrofobico**) e la parte polare (ovvero le teste dei fosfolipidi) verso l'ambiente acquoso sia all'esterno sia all'interno della cellula. Le proteine fluttuano in questa struttura, e sono più o meno inserite attraverso lo strato lipidico. In tal modo i due lati della membrana sono diversi tra loro.

È molto importante che la membrana abbia un giusto grado di fluidità: se è troppo rigida, come accade al freddo, non riesce più ad assolvere ai suoi compiti, mentre se è troppo fluida, come accade alle alte temperature, non riesce più a mantenere le sue caratteristiche di barriera.

Le proteine di membrana fungono anche da recettori, interagendo con l'esterno. L'interazione selettiva tra il recettore e la sostanza chimica che funge da trasmettitore porta ad alterazioni della componente lipidica o proteica della membrana (anche del recettore stesso), con apertura o chiusura di speciali canali ionici che consentono il passaggio delle sostanze all'interno della cellula. Sono infatti le proteine che delimitano alcune zone idrofile attraverso la membrana, tramite le quali possono passare sostanze di piccole dimensioni come l'urea e l'alcol.

La rigidità e la pervietà del canale dipendono dalla fluidità della componente lipidica della membrana. Altre proteine esplicano la funzione di trasportatori. Questi possono oscillare dall'esterno all'interno della membrana e viceversa, oppure ruotare su se stessi. In questo movimento, reso possibile proprio dalla fluidità di membrana, la sostanza da trasportare viene trasferita dalla parte opposta. I trasportatori trasferiscono sostanze che da sole non potrebbero attraversare la membrana, come i farmaci stessi.

La fluidità delle membrane dipende da tre fattori:

- il contenuto in colesterolo: più ce n'è più è rigida la membrana e viceversa. Le aree ricche di colesterolo, e quindi più rigide, si chiamano *lipid rafts* o zattere lipidiche; il loro ruolo è la trasmissione di segnali dall'esterno della cellula al citoplasma ed eventualmente al nucleo;
- la lunghezza della catena degli acidi grassi dei fosfolipidi;
- il grado di saturazione degli acidi grassi dei fosfolipidi; più lunghe e meno insature sono le catene, meno fluida è la membrana. Poiché la fluidità influenza la permeabilità, questa è più elevata quanto più la membrana è ricca di acidi grassi insaturi.

Il passaggio dei farmaci

I farmaci possono varcare la barriera delle membrane biologiche in tre diversi modi:

- per processo passivo;
- con un meccanismo di trasporto;
- per endocitosi o esocitosi.

Il processo passivo

È importante distinguere i passaggi paracellulari da quelli transcellulari. I primi avvengono attraverso gli spazi tra cellule adiacenti e sono per lo più governati dalla grandezza degli spazi (detti *gaps*) tra una cellula e l'altra e dalla concentrazione del farmaco che deve trasferirsi. Ciò significa che tessuti con elementi cellulari molto uniti tra loro come l'epitelio intestinale non permettono facilmente il passaggio di farmaci senza un passaggio attraverso le cellule, mentre l'endotelio (l'epitelio dei vasi) dei capillari, le cui cellule sono legate in modo più lasso, consente questo passaggio. Con una eccezione: per proteggere il cervello dall'azione di eventuali sostanze tossiche, i capillari cerebrali sono dotati di un epitelio caratterizzato da connessioni molto strette, che contribuiscono a costituire la cosiddetta barriera emato-encefalica. È quindi molto difficile far arrivare un farmaco nel sistema nervoso centrale a meno che non possenga caratteristiche lipofile.

I passaggi transcellulari avvengono invece attraverso la membrana delle cellule e coinvolgono in genere i farmaci più liposolubili. L'unica eccezione è data da alcune piccole molecole idrofile, come l'urea o l'etanolo, che riescono a passare attraverso i pori della membrana, quei canali idrofili di cui si è parlato più sopra. Il diametro di questi canali è compreso tra i 5 e i 10

amstrong. Nella maggior parte dei farmaci è decisamente più grosso e quindi non può sfruttare questo meccanismo.

I passaggi transmembrana possono avvenire in diversi modi.

La diffusione semplice o passiva è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione tra i due compartimenti delimitati dalla membrana e al coefficiente di ripartizione lipidi-acqua del farmaco. Più alto è tale coefficiente e più elevata è la concentrazione del farmaco, più veloce sarà la sua diffusione. A equilibrio raggiunto, la concentrazione di farmaco libero sarà la stessa da entrambi i lati della membrana. È questo il sistema usato dalla maggior parte dei farmaci utilizzati in terapia per superare le membrane lipidiche.

I meccanismi di trasporto

Il *trasporto facilitato* richiede invece la presenza di un trasportatore (*carrier*) che lavora senza consumare energie cosicché i movimenti della sostanza trasportata avvengono solo secondo il gradiente elettrochimico e non contro questo.

Poiché il numero dei trasportatori è limitato, questo meccanismo va incontro a saturazione. Inoltre i trasportatori sono specifici, cioè possono legarsi solo ad alcuni tipi di sostanze. Il farmaco si lega al trasportatore e poi si slega una volta passata la membrana.

Il *trasporto attivo*, invece, richiede un dispendio di energia e viene utilizzato per far passare sostanze attraverso le membrane contro il gradiente di concentrazione o il gradiente elettrico. Anche questo tipo di trasporto è soggetto a saturabilità ed è selettivo. Tale selettività è data anche dalla presenza delle molecole trasportatrici, che giocano un ruolo fondamentale nel definire la biodisponibilità dei farmaci per via orale e l'eliminazione per via biliare o renale di farmaci e tossine.

Uno dei trasportatori più noti è la glicoproteina P, il cui compito è anche quello di proteggere le cellule da sostanze tossiche: un ruolo importante che può però avere un suo effetto nefasto. È quanto accade, per esempio, nel caso dei farmaci chemioterapici, che devono uccidere le cellule maligne. La glicoproteina P è responsabile del fenomeno di resistenza ai farmaci (*multidrug resistance*) che impedisce al farmaco di esplicare il suo ruolo.

I farmaci stessi, ma anche stati infiammatori o particolari assetti genetici (mutazioni delle proteine) possono influenzare a loro volta la funzione dei trasportatori. La componente genetica è fondamentale, per esempio, per spiegare la diversa risposta degli individui al medesimo trattamento, o la presenza di effetti tossici solo in alcuni pazienti.

L'endocitosi o esocitosi

Il terzo meccanismo coinvolto nel trasporto delle sostanze attraverso le membrane è l'*endocitosi-esocitosi*. In pratica la membrana è in grado di inglobare i farmaci o le sostanze da trasportare all'interno di vescicole che consentono il trasferimento all'interno o all'esterno della cellula stessa. Con questo sistema vengono trasportate molecole di grandi dimensioni, come le proteine, il ferro e la vitamina B12. Talvolta l'endocitosi è mediata da un recettore: in pratica c'è, sulla superficie della cellula, un sito di attacco della sostanza che scatena il fenomeno dell'endocitosi o dell'esocitosi.