

Dal brodo primordiale alla Farmacogenomica

Giuseppe Gerardo Carbonara

Dipartimento Farmaco-Chimico - Università degli Studi di Bari;

e-mail: giuseppegerardo.carbonara@uniba.it

2004

Premessa

Tutte le forme di vita presenti sulla *Terra* (il 99,9%) sono fundamentalmente costituite da *C*, *H*, *N* e *O*, a volte accompagnati da piccole quantità di *P* e *S*. Nell'ambiente primordiale della *Terra* (4,5 miliardi di anni) questi elementi erano abbondanti ed in grado di combinarsi tra loro per formare semplici molecole, tra le quali *metano* CH_4 , *anidride carbonica* CO_2 , *ammoniaca* NH_3 ed *acqua* H_2O . Tutti gli organismi viventi conosciuti, inoltre, pur differenziati in maniera straordinaria, da un punto di vista chimico sono in pratica identici. Tutti gli organismi viventi utilizzano allo stesso modo gli elementi *CHNO* sotto forma di molecole fondamentali per la vita, note come “*mattoni della vita*”, rappresentate da *amminoacidi*, *zuccheri*, *purine* e *pirimidine*. Questi mattoni si legano in modo sequenziale tra loro a formare *biopolimeri* quali le *proteine*, quando sono impiegati gli amminoacidi, e gli *acidi nuclei* *RNA* e *DNA*, nel caso degli zuccheri e delle *basi azotate* puriniche e pirimidiniche. Inoltre, la stretta interconnessione tra tutte le forme viventi conosciute è ulteriormente evidenziata dal fatto che i meccanismi utilizzati per ottenere l'energia necessaria alla loro sopravvivenza presentano le stesse modalità.

Sulla base di queste strette somiglianze si può affermare che i milioni di specie viventi passate e presenti derivano tutte dallo stesso tipo di molecole *CHNO* presenti sul pianeta ai suoi albori e da una stessa linea cellulare primordiale.

L'evoluzione

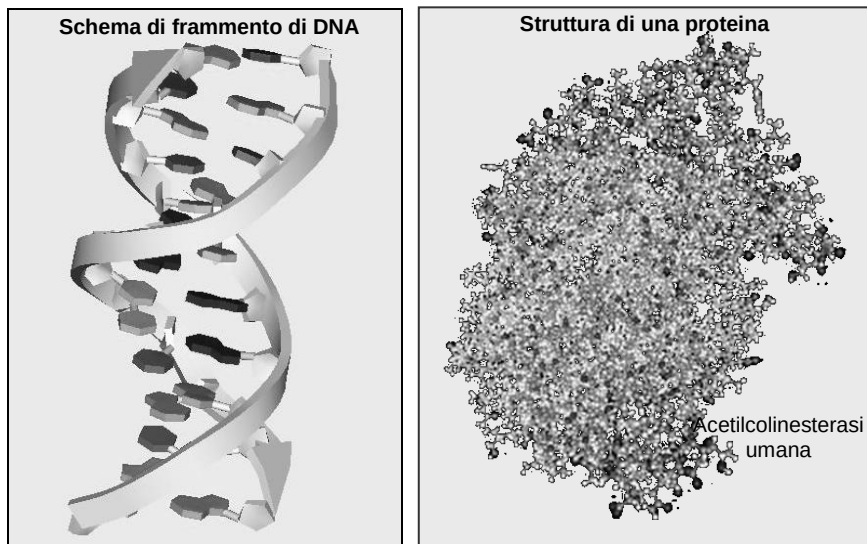
Charles Darwin nel 1859, con *L'origine delle specie*, partendo dalle osservazioni naturalistiche fatte durante il suo famoso viaggio sul *Beagle* dal 1831 al 1836, ipotizzò che la vita si fosse sviluppata, a partire da antenati comuni, attraverso un lento processo evolutivo e di selezione naturale che aveva portato alla notevole varietà di specie

esistenti. Darwin affermava che le diverse condizioni ambientali e l'aumento della popolazione di individui della stessa specie avevano posto agli stessi problemi di adattamento, causando una vera lotta per la sopravvivenza. Gli individui che erano stati in grado di produrre variazioni, sia dal punto di vista della loro organizzazione biologica che delle loro funzioni, adatte alle nuove condizioni, erano sopravvissuti, mentre gli altri erano destinati all'estinzione. Gli individui sopravvissuti trasmettono per ereditarietà i nuovi caratteri stabili. Quando tali caratteri sono stati acquisiti in modo irreversibile, tanto da rappresentare una vera mutazione della stessa specie, possono dare origine ad una nuova specie.

All'inizio del '900, le deduzioni di Darwin ebbero un forte sostegno grazie alla riscoperta degli studi genetici sull'ereditarietà condotti da *Gregor Mendel*, portando diversi ricercatori, tra il 1930 ed il 1940, alla formulazione di una teoria unificata (*sintesi moderna*, *nuova sintesi darwiniana* o *neo-darwinismo*), nella quale si mettevano in relazione i meccanismi dell'evoluzione ed il corredo genetico degli individui. Secondo la teoria della sintesi moderna le variazioni genetiche nelle popolazioni avvengono casualmente attraverso le mutazioni, che ora sappiamo essere causate da errori nella *replicazione* del DNA, e nelle *ricombinazioni*, vale a dire il “*crossing over*” dei cromosomi omologhi durante la meiosi. L’“*evoluzione*” consiste principalmente nelle variazioni delle frequenze degli *alleli* (cioè le forme alternative dei geni che occupano la stessa posizione nei cromosomi) tra una generazione e l'altra, come conseguenza della deriva genetica (un evento casuale in grado di cambiare le frequenze degli alleli in una popolazione), della dispersione genica e della selezione naturale. La *speciazione*, ovvero la nascita di una nuova specie, avviene gradualmente quando le popolazioni sono riproduttivamente isolate mediante barriere geografiche.

Le “*mutazioni genetiche*”, cioè le variazioni spontanee o indotte (dai raggi X e UV, da alte temperature, da sostanze chimiche mutagene, da virus) delle sequenze di basi azotate che possono avvenire durante la duplicazione del DNA, sono alla base del processo evolutivo e hanno di fatto prodotto l'aumento della *complessità biologica* oggi esistente. Tali mutazioni quando coinvolgono le cellule riproduttive (*gameti*) possono essere trasmesse ai figli. I geni mutati producono variazioni strutturali

delle proteine codificate, causandone una parziale o completa alterazione del funzionamento.



Per quanto riguarda la possibilità di un'*origine chimica della vita*, in una lettera inviata nel 1871 al botanico *Joseph Hooker*, Darwin scriveva: *“Spesso è stato affermato che adesso esistono le stesse condizioni del passato per lo sviluppo di un organismo vivente primordiale. Ma se pure potessimo concepire che in qualche pozza calda, in presenza di ammoniaca e fosfati, luce, calore, elettricità, ecc., si formasse mediante reazioni chimiche una proteina pronta per subire ulteriori complesse modificazioni, alle condizioni attuali sarebbe immediatamente divorata o assorbita, mentre poteva non essere così prima della nascita degli organismi viventi. Allo stato attuale queste sono però solo congetture sull'origine della vita; in realtà bisognerebbe pensare anche all'origine della materia”*.

Il brodo primordiale

In ultima analisi, le mutazioni delle basi azotate che costituiscono il DNA, e che sono alla base dell'evoluzione e della complessità della vita, sono dovute a reazioni chimiche ed il risultato della mutazione diventa un carattere stabile e trasmissibile solo quando il prodotto della mutazione, cioè il nuovo DNA, produce a sua volta una proteina che funziona meglio nelle condizioni ambientali che hanno causato la mutazione stessa.

È possibile estendere l'idea di evoluzione ai processi chimici ed alle sostanze chimiche presenti o formatesi nella “fase prebiotica” della Terra, a partire da quelle più semplici per arrivare a quelle più complesse, che hanno prodotto un aumento della *complessità chimica*, come avvenuto poi per l'aumento della *complessità biologica*?

In effetti, nelle reazioni tra molecole organiche spesso i prodotti della reazione possono essere diversi (anche a seguito dell'intervento di opportuni catalizzatori), con una diversa stabilità dal punto di vista energetico, e la formazione di uno o dell'altro è dovuta alle condizioni di reazione (condizioni ambientali), le quali possono favorire i prodotti che si formano più velocemente (controllo cinetico) oppure sono più stabili (controllo termodinamico); inoltre, se il prodotto formatosi più velocemente non reagisce a sua volta, è possibile che col tempo si trasformi nel prodotto energeticamente più stabile, secondo il principio che qualsiasi sistema tende a raggiungere lo stato energetico più stabile.

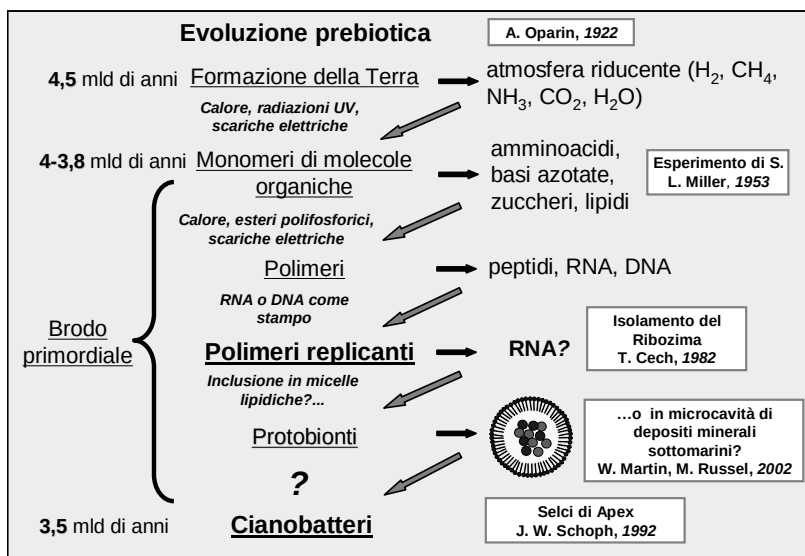
In definitiva, sono state le condizioni ambientali casuali della Terra ed i periodi di tempo lunghissimi (miliardi di anni) ad aver causato una “*selezione chimica naturale*” delle molecole più stabili, ed il conseguente aumento della complessità chimica, che ha fatto da precursore alla complessità biologica odierna.

Nel 1924 il biochimico russo *Aleksandr I. Oparin*, nel suo libro *L'origine della vita*, partendo dalle considerazioni di Darwin, ipotizzò che nelle condizioni ambientali della Terra primordiale, 4,5 miliardi d'anni fa, con un'atmosfera priva di ossigeno (che sarebbe stato prodotto, invece, in grandi quantità più tardi per l'attività di organismi autotrofi quali i cianobatteri), le semplici molecole chimiche presenti nell'atmosfera e negli oceani primordiali, quali acqua H_2O , ammoniac NH_3 e metano CH_4 , sotto l'azione del calore vulcanico o delle scariche elettriche atmosferiche, avrebbero prodotto molecole organiche più complesse, tra cui i mattoni della vita, cioè amminoacidi, zuccheri e basi azotate. Questi monomeri disciolti nei mari avrebbero formato una sorta di “*brodo primordiale*”, dove col tempo legandosi insieme si sarebbero trasformati in biopolimeri, dando origine in qualche modo alla vita o fungendo da alimenti per i primi organismi viventi.

Le idee di Oparin, relative alla serie di reazioni chimiche prebiotiche di molecole semplici che avrebbero prodotto molecole più

complesse, si adattavano bene alle idee evolutive darwiniane di una vita che si fosse evoluta da organismi semplici verso organismi complessi.

Nello schema successivo è riportata la sequenza di eventi prebiotici, che si sarebbe sviluppata su un periodo di circa 1 miliardo di anni, e che avrebbe posto le basi per la nascita e l'evoluzione della vita sulla Terra.



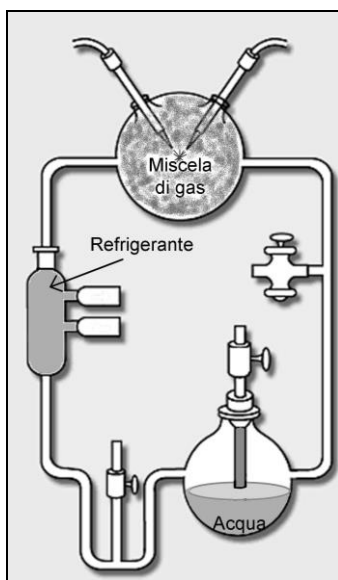
L'esperimento di Miller

Le ipotesi di Oparin, che rimasero confinate al mondo scientifico russo fino al 1938, anno in cui il suo libro fu tradotto in inglese, furono accolte in occidente con un certo scetticismo, sia perché accusate di essere frutto di una visione materialistica e ideologica della realtà, ma anche perché, pur rappresentando una sequenza logica di idee plausibili, mancavano del necessario supporto sperimentale.

Tale supporto giunse nel 1953 per merito di *Stanley L. Miller* (*Science*, 117, 528 1953), uno studente dottorando in chimica nel laboratorio del professor *Harold C. Urey*, premio Nobel nel 1934 per la scoperta del deuterio. Urey era uno studioso delle origini del sistema solare ed aveva ipotizzato, a sua volta, che l'atmosfera primordiale della Terra doveva essere ricca di *idrogeno* H_2 , l'elemento più abbondante nel sistema solare, metano, ammoniaca e vapor acqueo e che in tali condizioni, sotto l'effetto delle scariche elettriche o delle radiazioni

ultraviolette provenienti dallo spazio, si sarebbero formate molecole organiche dello stesso tipo dei mattoni della vita.

Miller progettò un apparecchio di vetro che avrebbe funzionato in maniera ciclica, costituito in basso da un pallone di vetro contenente acqua riscaldata che avrebbe simulato i mari primordiali, e nella parte superiore, collegato con un tubo di vetro, un altro pallone riempito con una miscela di idrogeno, metano, ammoniaca e vapore acqueo, che rappresentava l'atmosfera primordiale; in quest'atmosfera, mediante due elettrodi, erano prodotte delle scariche elettriche che fornivano l'energia per le reazioni; i prodotti di reazione erano raccolti attraverso un refrigerante che raffreddava i vapori e li convogliava nel pallone sottostante.



Dopo una settimana di funzionamento continuo, Miller trovò che il liquido giallastro che si era accumulato nella caldaia conteneva il 10-15% di una serie di composti organici, di cui il 2% era costituito da *glicina*, *alanina* ed *acido aspartico*, tre degli amminoacidi contenuti nelle proteine degli esseri viventi. L'alanina e l'acido aspartico si trovavano però in *forma racemica* R,S, mentre negli organismi viventi terrestri gli amminoacidi sono tutti della serie S. Lungi dal voler dimostrare che era stata creata la vita in laboratorio, l'esperimento confermava, invece, che in "*condizioni abiotiche*", cioè senza l'intervento di organismi

viventi, era stato possibile sintetizzare alcuni dei monomeri utilizzati dagli organismi viventi.

In realtà, la possibilità che si potessero sintetizzare in laboratorio composti organici a partire da materiale inorganico, è stata una pietra miliare nella nascita della chimica organica, e fu dimostrata per la prima volta nel 1828 da *Friedrich Wölber*, che sintetizzò l'*urea* $[(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{O}]$ riscaldando il sale inorganico *cianato d'ammonio* ($\text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^- \text{NH}_4^+$), ponendo così le basi per confutare totalmente la “*teoria vitalista*”, molto in voga in quei tempi, secondo la quale per trasformare materie inorganiche in materie organiche era necessaria una “*forza vitale*” presente solo negli organismi viventi.

L'esperimento di Miller fu ripetuto negli anni successivi in molti altri laboratori, in cui furono modificate sia le fonti d'energia necessaria per le reazioni (luce visibile o UV, radiazioni cosmiche, calore elevato, ecc.) che la composizione dei gas atmosferici che doveva simulare la composizione di quelli primordiali, che in tempi più recenti è stato ipotizzato che dovesse contenere una percentuale d'idrogeno molto inferiore rispetto a quella impiegata da Miller. In tutti i casi, tra i prodotti di reazione dei vari esperimenti sono state sempre rinvenute molecole organiche dello stesso tipo dei mattoni della vita o i loro precursori.

Miller pose in sostanza le basi per una nuova branca della ricerca, l'*esobiologia* (o *astrobiologia*), che si sarebbe occupata di studiare le condizioni sulla Terra, nello spazio o su altri pianeti, necessarie per la formazione dei monomeri organici alla base della vita e la ricerca della vita stessa nell'Universo. Attualmente nel campo di questa disciplina si tengono importanti convegni internazionali, come quello svoltosi nel 2003 a Trieste, presso il Centro Internazionale per la Fisica Teorica Abdus Salam, dal titolo “Life in the Universe: from the Miller experiment to the search for life on other worlds” (<http://www.ictp.trieste.it/~chelaf/trieste2003.html>), sponsorizzato dai più importanti centri della ricerca aerospaziale mondiale.

Il brodo primordiale: sulla Terra?

L'ipotesi di un’“*evoluzione prebiotica*” prevede che, all'aumentare della concentrazione delle diverse molecole organiche negli oceani caldi (il brodo primordiale), vi sia stata fra loro una sempre maggiore possibilità d'interazione e reazione, che avrebbe potuto portare alla

formazione in modo competitivo di molecole complesse più stabili, come proteine e acidi nucleici.

Secondo molti ricercatori il primo acido nucleico capace di replicarsi e di svolgere anche un'attività enzimatica fu l'*acido ribonucleico*, RNA. La scoperta nel 1982 da parte di *Thomas Cech* di una forma di RNA, detto "*ribozima*", che si comportava in tal modo, confermata nel 1983 da *Sidney Altman*, avvalorava ulteriormente questa tesi.

Nel 1998 il gruppo del prof. *Gunther von Kiedrowski* dell'Università di Bochum (*Nature*, 396, 245, Nov. 1998) dimostrò che frammenti di RNA immobilizzati su una matrice fissa erano in grado di replicarsi chimicamente e di far crescere in modo esponenziale la concentrazione in soluzione dell'oligonucleotide analogo. In pratica, questo fatto è il prerequisito per una selezione molecolare in senso darwiniano. Nel 2002 un esperimento simile è stato ripetuto positivamente anche col DNA (*Nature*, 420, 286, Nov. 2002).

Nel brodo primordiale molecole di natura lipidica a carattere idrofobo, cioè con poca affinità per l'acqua, avrebbero quindi formato spontaneamente degli agglomerati, detti *micelle*, che avrebbero potuto costituire primordiali membrane entro cui sarebbero stati racchiusi gli oligonucleotidi (RNA o DNA?) autoreplicanti.

Nel 2002, i biologi William Martin dell'Università di Düsseldorf e Michael Russell dello Scottish Universities Environmental Research Centre di Glasgow hanno avanzato un'interessante teoria sull'evoluzione prebiotica, ritenendo possibile che microscopiche cavità, presenti all'interno dei depositi minerali di sorgenti idrotermali sottomarine, avessero potuto fungere da "*cellule primordiali*".

Il passaggio successivo, quello della nascita delle prime "*cellule viventi*", del tipo dei *cianobatteri* fossili, risalenti a circa 3,5 miliardi d'anni, ritrovati nel 1993 nelle selci di Apex in Australia da *J. William Schopf*, è tuttora un mistero affascinante.

Oppure nello spazio?

Alcuni scienziati, tra i quali in particolare l'astronomo inglese *Fred Hoyle*, hanno ipotizzato, invece, che nelle condizioni iniziali della Terra la quantità di sostanze organiche CHNO, gli "*alimenti*" necessari a sostenere le prime forme di vita, si sarebbe potuta formare in quantità insufficiente, mentre era invece possibile ipotizzare una loro massiccia provenienza extraterrestre (*panspermia*). Il frequente bombardamento

meteorico a cui era sicuramente sottoposta la Terra primordiale avrebbe arricchito gli oceani del nutrimento necessario a far nascere e sostenere le prime forme di vita terrestri, o addirittura sarebbe stato il mezzo con cui sarebbero giunti sulla Terra organismi viventi extraterrestri.

Le meteoriti cadute nel 1969 ad Allende in Messico e a Murcheson in Australia, del tipo delle “*condriti carbonacee*”, in cui furono ritrovati numerosi amminoacidi, tra cui un leggero eccesso di quelli della serie *S*, sembra costituire una prova a favore di questa teoria.

Un'altra prova a favore della panspermia sarebbe rappresentata dal ritrovamento nel 1996 in un meteorite ritenuto di origine marziana, di forme fossili simili a microrganismi.

Osservazioni spettroscopiche recenti delle nubi di polvere interstellare, eseguite a diverse lunghezze d'onda, hanno evidenziato la presenza di “*smisurate quantità di molecole organiche*” precursori dei mattoni della vita; molecole organiche sono state scoperte anche sulla *cometa Hale-Bopp*, avvistata nel 1997, e su alcuni satelliti di pianeti del sistema solare, come recentemente confermato dalla *sonda Huygens* scesa su *Titano*, uno dei satelliti di Saturno. Allo stato attuale, sono circa 120 le molecole organiche individuate nelle nubi interstellari mediante tecniche spettroscopiche, tra cui l'amminoacido glicina.

Nel 2002, i ricercatori dell'Astrochemistry Lab dell'Ames Research Center della NASA hanno eseguito una sorta di esperimento “alla Miller”, in cui questa volta le condizioni simulate erano quelle dell'ambiente in cui si vengono a trovare i “*granuli di ghiaccio*” di H_2O , “*sporchi*” di *metanolo* CH_3OH , *acido cianidrico* HCN ed *ammoniaca* NH_3 , di cui sono composte le comete o che si trovano nelle nubi interstellari. L'esperimento è consistito nel porre i granuli di ghiaccio sporchi in un ambiente ad alto vuoto (10^{-8} torr) e raffreddato a bassissime temperature ($15^\circ K$, corrispondenti a $-258,15^\circ C$), le condizioni che in pratica si ritrovano negli spazi interstellari, e sono stati irradiati con luce UV ad una lunghezza d'onda di 160 nm, la cui energia è sufficiente a spezzare i legami chimici delle molecole più semplici per dare specie radicaliche. I diversi radicali, specie molto reattive contenenti elettroni spaiati, reagendo tra loro, possono formare molecole più complesse. Tra i prodotti organici formati in questo esperimento erano presenti gli amminoacidi *glicina* ed *alanina*, gli stessi

ottenuti nell'esperimento di Miller, e la *serina*. Anche in questo esperimento gli amminoacidi sono stati ottenuti in forma racemica.

In conclusione, che il “*brodo primordiale*” si sia formato sulla Terra ai suoi albori o nello Spazio interstellare, il fatto certo è che i “*mattoni della vita*” sono diffusi o si possono potenzialmente formare in tutto l'Universo.

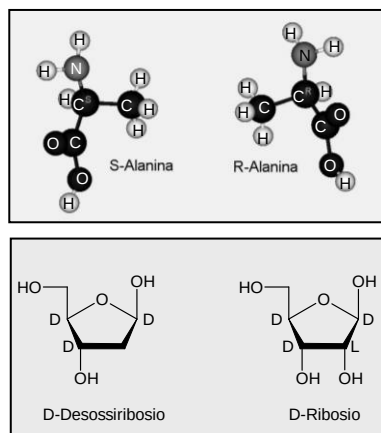
Il mistero della chiralità

Gli amminoacidi ottenuti negli esperimenti di Miller e simili sono sempre risultati in miscela racemica, cioè costituiti da un'uguale quantità sia di quelli di tipo *R* che di tipo *S*, mentre quelli ritrovati nelle condriti carbonacee contenevano solo un piccolissimo eccesso della serie *S*.

Tutti gli organismi viventi terrestri, invece, per la sintesi delle proteine utilizzano solo gli amminoacidi della serie *S*, mentre gli zuccheri impiegati nella sintesi degli acidi nucleici DNA ed RNA, rispettivamente desossiribosio e ribosio, sono della serie *D*.

La probabilità che nei primi stadi dell'evoluzione potessero essere utilizzati amminoacidi e zuccheri di entrambe le serie era identica. L'impiego di amminoacidi o di zuccheri di una sola serie ha portato alla formazione di biopolimeri (proteine ed acidi nucleici) più stabili, e ciò ha rappresentato un vantaggio chimico selettivo che non si sarebbe ottenuto mischiando i monomeri chirali (amminoacidi e zuccheri) di entrambe le serie, in quanto le proteine o gli acidi nucleici formati sarebbero stati meno stabili.

L'impiego di una serie chirale, quella *S* per gli amminoacidi e quella *D* per gli zuccheri, rispetto all'altra, rimane tuttora un mistero e, allo stato delle attuali conoscenze, sarebbe stata determinata solo da fattori puramente casuali, come potrebbe essere stato il contatto con le superfici magnetizzate dei magmi raffreddati o l'interazione con le *zeoliti chirali* (solidi cristallini inorganici costituiti da ossidi di Si e Al che possono presentare al loro interno pori o canalicoli tridimensionali asimmetrici), così come casuali sono stati i processi evolutivi delle



forme viventi. Questo fatto rafforza ancora di più l'ipotesi che tutti gli organismi viventi attuali derivino da una sola cellula o da gruppi di popolazioni di cellule strettamente imparentate.

Da un punto di vista chimico e funzionale, infatti, i biopolimeri costituiti dai soli monomeri della serie chirale opposta presentano la stessa stabilità, e ciò permette di non escludere che in altre parti dell'Universo ed in altre condizioni si siano potuti formare ugualmente. Ovviamente, gli organismi viventi terrestri non possono utilizzare come alimenti gli amminoacidi della serie *R* e gli zuccheri della serie *L*.

Anche per quanto riguarda la formazione preferenziale dei monomeri chirali di una sola serie esistono spiegazioni alternative che ancora una volta rimandano ad un'origine extraterrestre della vita.

In certe regioni dello spazio, all'interno delle nubi interstellari, fucine per la formazione delle stelle e dei loro sistemi planetari, sono state rilevate fonti di radiazioni luminose di diverse lunghezze d'onda polarizzate circolarmente. Poiché è noto che la luce UV polarizzata circolarmente può indurre una selezione della chiralità nella formazione di molecole quali gli amminoacidi, è stato ipotizzato che il nostro sistema solare possa essersi formato in una regione dello spazio che presentava lo stesso tipo di radiazioni luminose, e ciò avrebbe portato alla formazione prevalente dei “*mattoni della vita chirali*” da noi conosciuti.

Gli enzimi e gli acidi nucleici “custodi” della stereospecificità

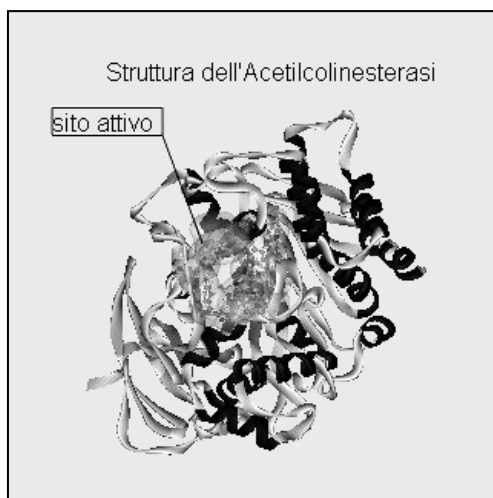
In tutti gli organismi viventi, il compito di preservare chimicamente l'impiego dei soli amminoacidi della serie *S* e degli zuccheri della serie *D*, e di conseguenza di preservare la stereospecificità biologica, è affidata agli *acidi nucleici* e agli *enzimi*.

A tale scopo gli acidi nucleici e gli enzimi operano in una stretta simbiosi. Da una parte gli acidi nucleici, DNA e RNA, mediante le sequenze di triplette di basi azotate contenute nei geni, codificano e trasportano l'informazione relativa alle sequenze corrette di amminoacidi della serie *S* da impiegare nella sintesi delle migliaia di proteine essenziali per le funzioni vitali delle cellule, dall'altra alcune di queste proteine specializzate, gli enzimi, presiedono alla corretta espressione degli stessi geni che, mediante l'RNA impiegato come

stampo, si concretizza nella sintesi proteica ribosomiale, controllata a sua volta da altri enzimi.

Gli enzimi, mediante i loro siti attivi, svolgono le funzioni di *catalizzatori biologici*, che facilitano le migliaia di reazioni biochimiche, nella stragrande maggioranza di tipo stereospecifico, che sono alla base della vita di una cellula.

I siti attivi enzimatici possono essere di fatto considerati come la “*memoria*” delle condizioni di reazione primordiali che, a seguito di scelte casuali, portarono all’adozione esclusiva di un solo tipo di mattoni della vita chirali.



Il meccanismo di azione dei farmaci

Oltre le reazioni biochimiche catalizzate dagli enzimi, anche altre funzioni fondamentali delle cellule, quali per esempio i meccanismi chimici di comunicazione tra le cellule, i processi di polarizzazione/depolarizzazione elettrica delle membrane, l’espressione dei geni, ecc., si avvalgono di proteine specializzate, chiamate “*recettori*”, il cui funzionamento può essere attivato dall’interazione stereospecifica tra molecole endogene, “*mediatori chimici*” o “*ormoni*”, e parti specifiche delle stesse proteine recettoriali, situate nelle membrane cellulari o associate al DNA.

L’alterazione del funzionamento degli enzimi o dei recettori degli organismi viventi, causato da modificazioni della loro struttura o da carenze dei mediatori chimici endogeni, o l’assunzione dall’esterno di sostanze chimiche in grado di modificarne l’attività, può alterare i

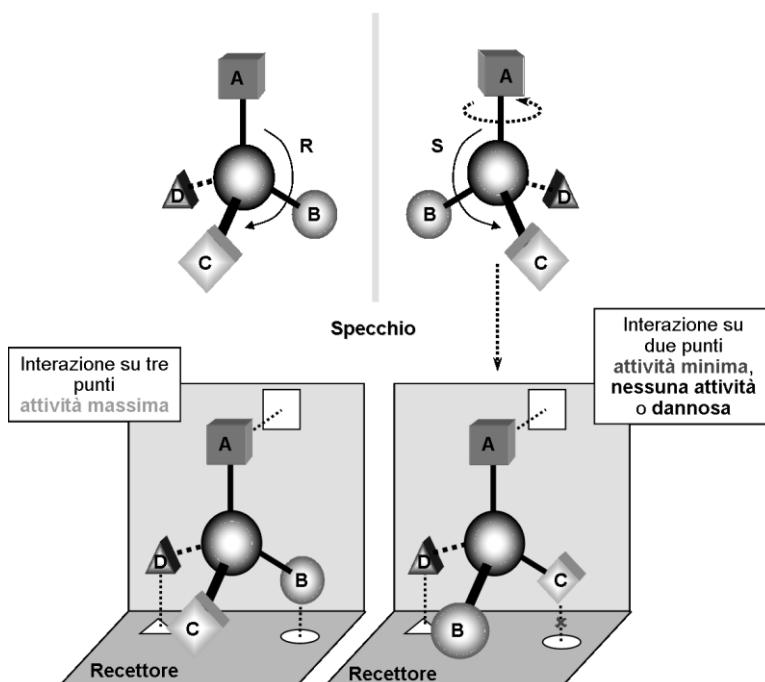
normali processi biochimici e la fisiologia cellulare tanto da produrre una condizione di malattia e, nei casi estremi, la morte dell'organismo.

La ricerca da parte della specie umana di rimedi provenienti dall'ambiente circostante, prima in modo occasionale, e successivamente in modo razionale e sistematico, di nuove molecole chimiche estratte da fonti naturali o sintetizzate in laboratorio, finalizzate al ripristino delle diverse condizioni fisiologiche alterate, ha prodotto una vasta gamma di “*farmaci*” in grado di favorire il mantenimento o il ristabilimento dello stato di salute. I farmaci, oltre che diretti a curare le disfunzioni fisiologiche proprie della specie umana o di altre specie animali e vegetali, possono essere impiegati, come nel caso degli antiparassitari, degli antibiotici e degli antivirali, per produrre danni biochimici o fisiologici fatali per organismi dannosi alla salute umana, animale e vegetale, quali parassiti, batteri e virus.

Nella maggior parte dei casi, i farmaci per esplicare la loro azione devono interagire in modo stereospecifico (cioè, devono possedere una opportuna orientazione spaziale, ovvero chiralità) con i “*siti attivi*” degli enzimi o con parti specifiche dei recettori, i “*siti recettoriali*”, in una sorta di meccanismo chiave/serratura, dove solo una chiave specifica, o molto simile, è in grado di aprire la serratura.

Le possibili forze di interazione di un farmaco con il sito recettoriale sono rappresentate dai legami idrogeno, da interazioni ione/ione o ione/dipolo, o da interazioni di tipo elettrostatico di Van der Waals o tra le nuvole elettroniche “*pi greco*” di strutture aromatiche. Salvo poche eccezioni, in cui è possibile la formazione di legami covalenti tra farmaco e recettore, le interazioni farmaco-recettore non sono molto forti, e permettono la formazione di un complesso farmaco-recettore in grado di dissociarsi al termine dell'azione del farmaco, così come avviene per i normali mediatori chimici, per gli ormoni endogeni o per i normali substrati enzimatici.

Nella figura seguente è riportato lo schema generale dell'interazione stereospecifica tra un farmaco chirale ed una struttura recettoriale.

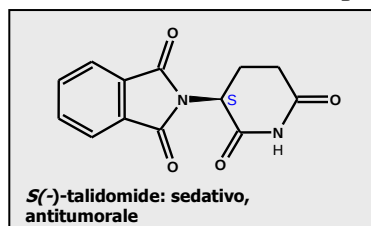


Solo la struttura che presenta l’“*orientazione spaziale corretta di gruppi chimici specifici*” è in grado di interagire efficacemente col sito recettoriale stimolandone una *risposta fisiologica positiva*.

L’antipodo del farmaco che esplica l’effetto desiderato è chiamato *eutomero*, mentre quello che non presenta attività o mostra effetti opposti a quelli voluti, o addirittura tossici, è detto *distomero*.

Un caso clamoroso e drammatico di effetto tossico di un antipodo rispetto all’altro è rappresentato dalla *talidomide*. La talidomide, la cui formula di struttura è riportata in figura, fu usata in forma racemica in Europa negli anni Sessanta come sedativo. Nel 1961 fu ritirata dal commercio in quanto fu accertato che, assunta dalle donne all’inizio della gravidanza, produceva effetti teratogeni sui feti (dal greco *teratos* = mostro), con conseguenti gravi deformazioni e menomazioni agli arti dei neonati, che furono circa 10.000. Successivamente si scoprì che gli effetti teratogeni erano dovuti al solo antipodo R.

Le rivelazioni sulla tossicità della talidomide furono il frutto di una campagna di denuncia da parte di alcuni medici, avvocati e giornalisti europei,



che evidenziarono le responsabilità della ditta produttrice, la tedesca Chemie Grünenthal di Stolberg, che ne aveva propagandato la completa innocuità, mentre erano già noti gli effetti tossici.

La *FDA* (Food and Drug Administration) americana, l'ente preposto alla vigilanza per l'immissione in commercio di nuovi farmaci e che non aveva autorizzato l'uso negli Stati Uniti della talidomide, a partire da questo gravissimo evento nel 1992 ha stabilito che ogni enantiomero di un prodotto farmaceutico deve essere caratterizzato individualmente, sia da un punto di vista chimico sia farmacologico, e questo orientamento ha stimolato a livello mondiale la ricerca per la messa a punto di processi chimici e biochimici, come le sintesi asimmetriche o i processi enzimatici, per ottenere farmaci enantiomericamente puri e sempre più sicuri.

La farmacogenomica e la farmacogenetica

Tutti gli individui rispondono in modo diverso ai trattamenti farmacologici; la maggior parte in modo positivo, altri con piccole variazioni della risposta ed altri ancora mostrando effetti collaterali o reazioni allergiche. Molte di queste variazioni, ormai è noto, avvengono su basi genetiche.

Come abbiamo avuto già modo di vedere, il meccanismo d'azione dei farmaci prevede un'interazione stereospecifica con i recettori, rappresentati dagli enzimi o da strutture proteiche di membrana o che presiedono all'espressione genica.

Il risultato dell'espressione genica sono le proteine e, quindi, una variazione della sequenza delle basi azotate di uno o più geni di una certa persona produce una variazione delle proteine codificate e del loro funzionamento, nonché della risposta farmacologica individuale.

La determinazione del genoma di ogni persona e delle proteine espresse permetterebbe, quindi, di impiegare o studiare molecole di farmaci che interagiscono in modo ottimale con le strutture proteiche bersaglio, cioè con i recettori.

La farmacogenomica è la disciplina che impiega gli approcci e le tecnologie per lo studio del genoma nella ricerca di nuovi farmaci.

Alcuni esempi sono:

- l'indagine dell'intero genoma per la ricerca di potenziali strutture recettoriali mediante mezzi bioinformatici, cioè l'impiego di algoritmi matematici per ricercare informazioni utili nei grandi

database contenenti le sequenze degli amminoacidi delle proteine o delle basi azotate del DNA;

- la ricerca dell'espressione dei geni sia negli agenti patogeni che negli ospiti nel corso di un'infezione;
- l'esame dell'espressione caratteristica di tessuti tumorali e di quella dei pazienti, allo scopo di individuare una possibile terapia specifica per il tumore.

La farmacogenetica è una branca della farmacogenomica che si avvale di metodologie genomiche/bioinformatiche per identificare le correlazioni tra corredo genetico individuale e risposte caratteristiche di un determinato paziente ai trattamenti farmacologici; l'impiego dei “*markers*” individuali così definiti permetterebbe di meglio determinare i dosaggi e/o di sviluppare nuove terapie specifiche per l'individuo considerato.

Conclusioni

La complessità delle attuali ricerche per la scoperta di farmaci più attivi e meno tossici rappresenta, quindi, la logica conseguenza della complessità che ha assunto la vita sul pianeta Terra a seguito dei processi evolutivi, a partire da 4,5 miliardi d'anni fa. Siamo passati dalla sintesi delle molecole organiche più semplici, partendo da semplici composti inorganici, alla nascita dei primi organismi viventi, 3,5 miliardi d'anni fa, fino alla presa di coscienza della materia di se stessa, con l'avvento dell'*homo sapiens sapiens*.

Il genere umano, purtroppo, soprattutto negli ultimi due secoli, ha condotto le sue attività dimenticandosi spesso di essere frutto di questi eventi eccezionali e di rappresentare una piccolissima parte di un enorme sistema in costante equilibrio, e che la rottura di tale equilibrio potrebbe in breve tempo vanificare ciò che la natura e l'evoluzione hanno costruito in miliardi di anni.

Ed ora, oltre ad esplorare lo spazio extraterrestre, ci spingiamo sempre più verso l'esplorazione di noi stessi, dell'infinitamente piccolo, per cercare di rispondere alle domande di sempre: chi siamo, da dove veniamo, dove andiamo?

È decisamente un lavoro enorme ed affascinante, appena all'inizio, ma che vale senz'altro la pena di continuare con sempre nuove energie di giovani ricercatori.

Note bibliografiche

J.W. Schopf, *La culla della vita*, Adelphi.

D.L. Nelson, M.M. Cox, *Introduzione alla Biochimica di Leininger*, Zanichelli.

Il genoma umano, DVD video, Le Scienze.

A. Goodman Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor, *Le basi farmacologiche della terapia*, Zanichelli.

S.L. Miller, *A Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions*, Science 1953, 117, 528.

D. Burke, D.J. Henderson, *Chirality: a blueprint for the future*, Br. J. Anaesth., 2002, 88, 563.

L. Mancinelli, M. Cronin, W. Sadée, *Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine*, AAPS Pharm. Sci. 2000, 2, 1.

Y.J. Tsaia, H.E. Hoymeb, *Pharmacogenomics: the Future of Drug Therapy*, Clin. Genet., 2002, 62, 257.

Altre informazioni sono reperibili tramite Internet.