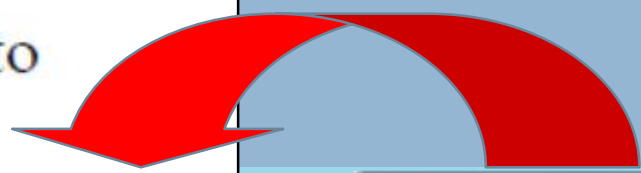


Gli inibitori enzimatici

sostanze che riducono l'attività enzimatica
influenzando il legame del substrato
e/o il numero di turnover



modificano K_M e V_{MAX}



INIBITORI

REVERSIBILI
(interaz. non
covalenti)

IRREVERSIBILI
(interaz.
covalenti)

Competitivi

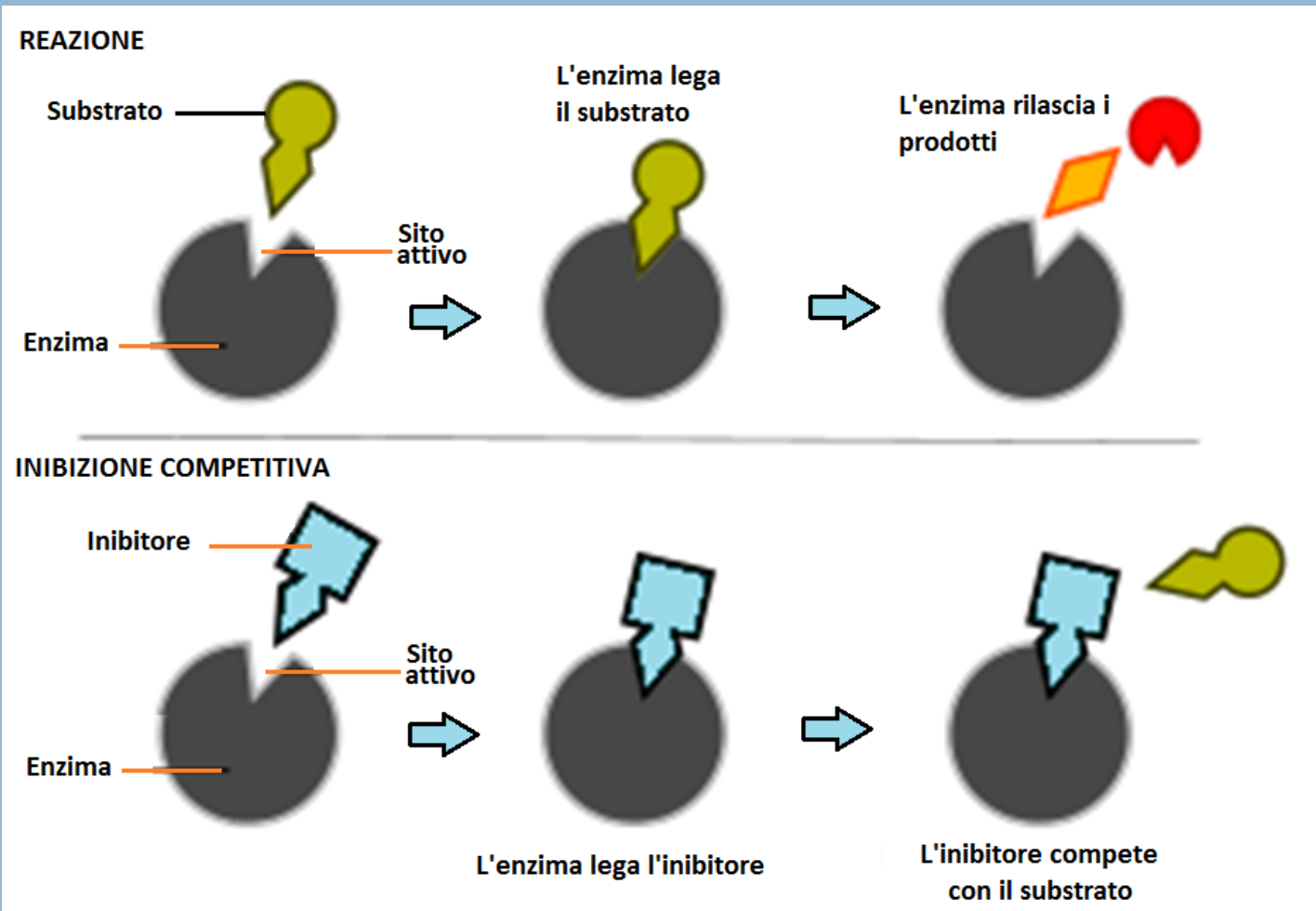
Incompetitivi

Non
Competitivi
o Misti

Substrati
Suicidi

INIBITORI COMPETITIVI

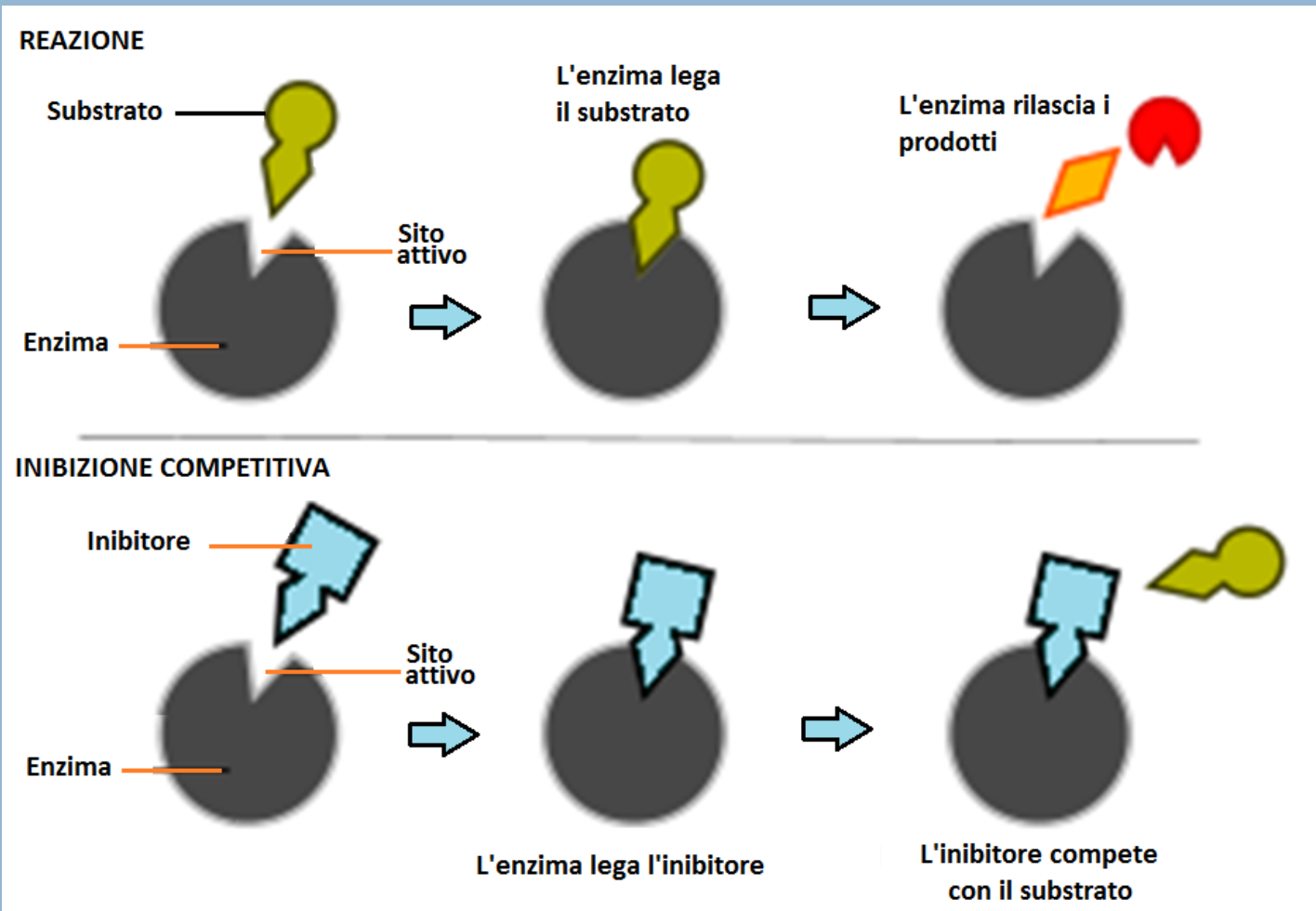
Competono con il substrato per il legame nel sito attivo



INIBITORI COMPETITIVI

Competono con il substrato per il legame nel sito attivo

Hanno somiglianza strutturale con il substrato (altrimenti non avrebbero interazioni con il sito attivo)

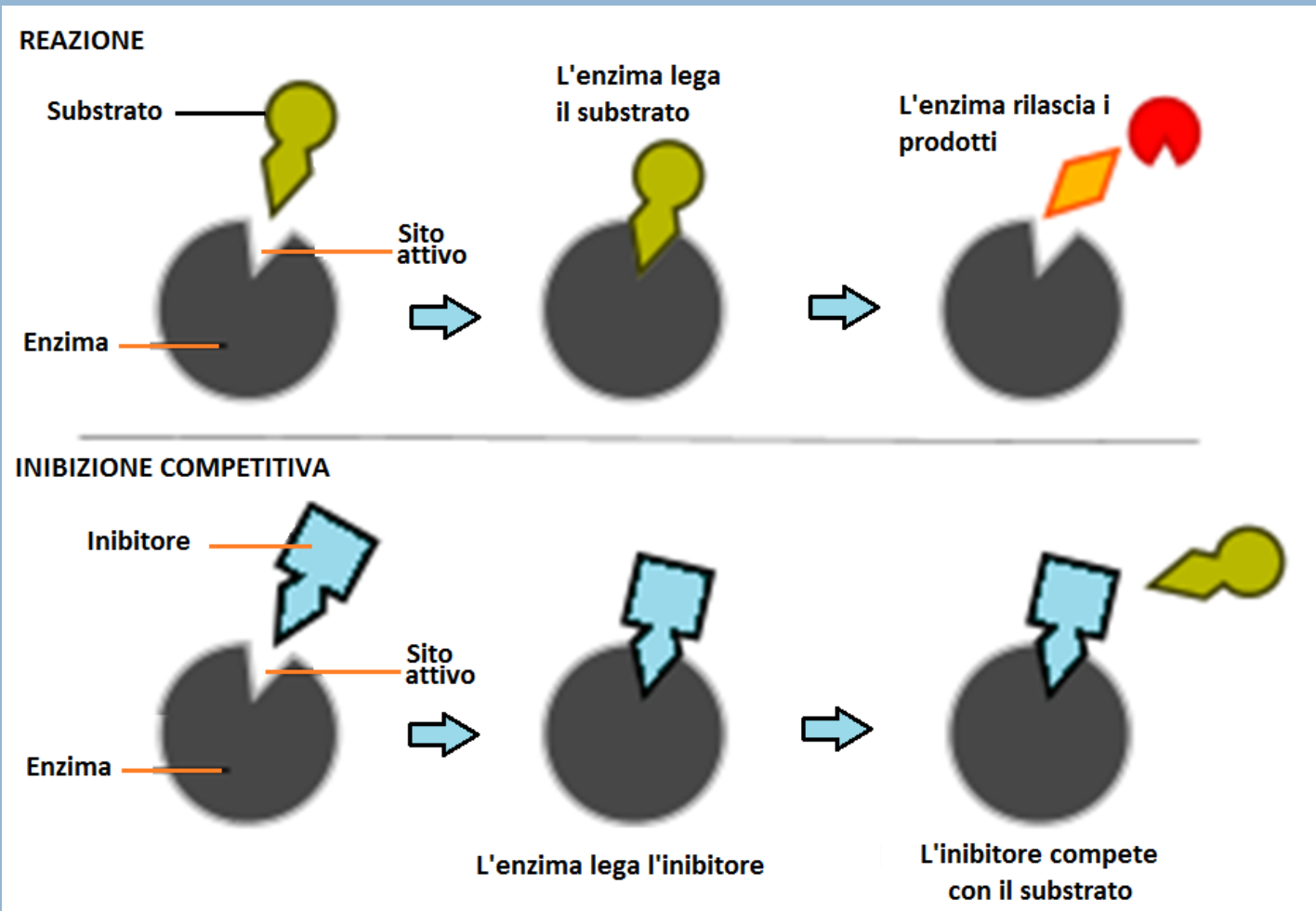


INIBITORI COMPETITIVI

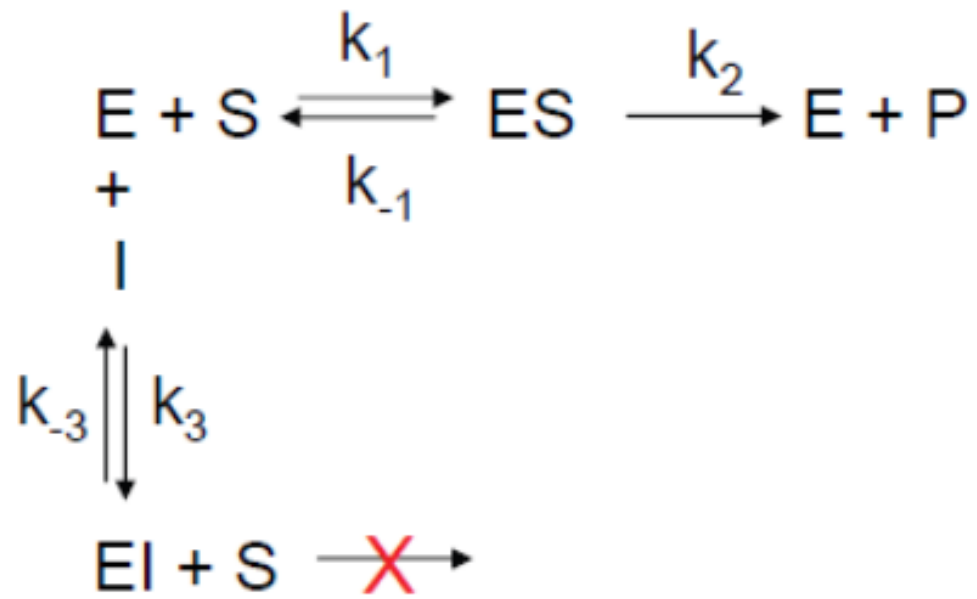
Competono con il substrato per il legame nel sito attivo

Hanno somiglianza strutturale con il substrato (altrimenti non avrebbero interazioni con il sito attivo)

Non sono in grado di reagire né con l'enzima né con il substrato

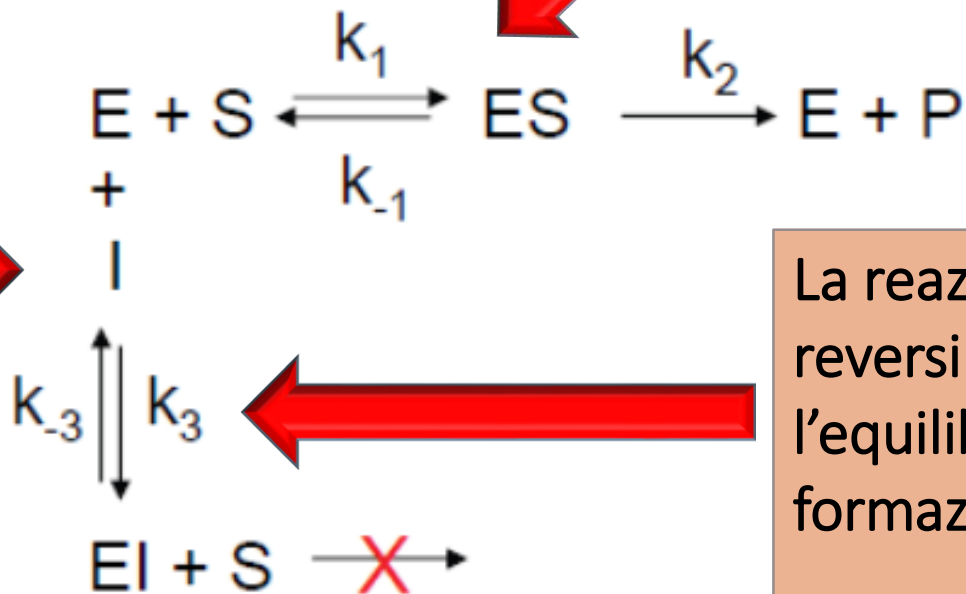


REAZIONI



REAZIONI

Il complesso ternario EIS
è fisicamente impossibile



L'inibitore I
non è
alterato
dall'enzima

La reazione di formazione del complesso EI è reversibile. Si raggiunge rapidamente l'equilibrio, che è antagonista dell'equilibrio di formazione del complesso ES.

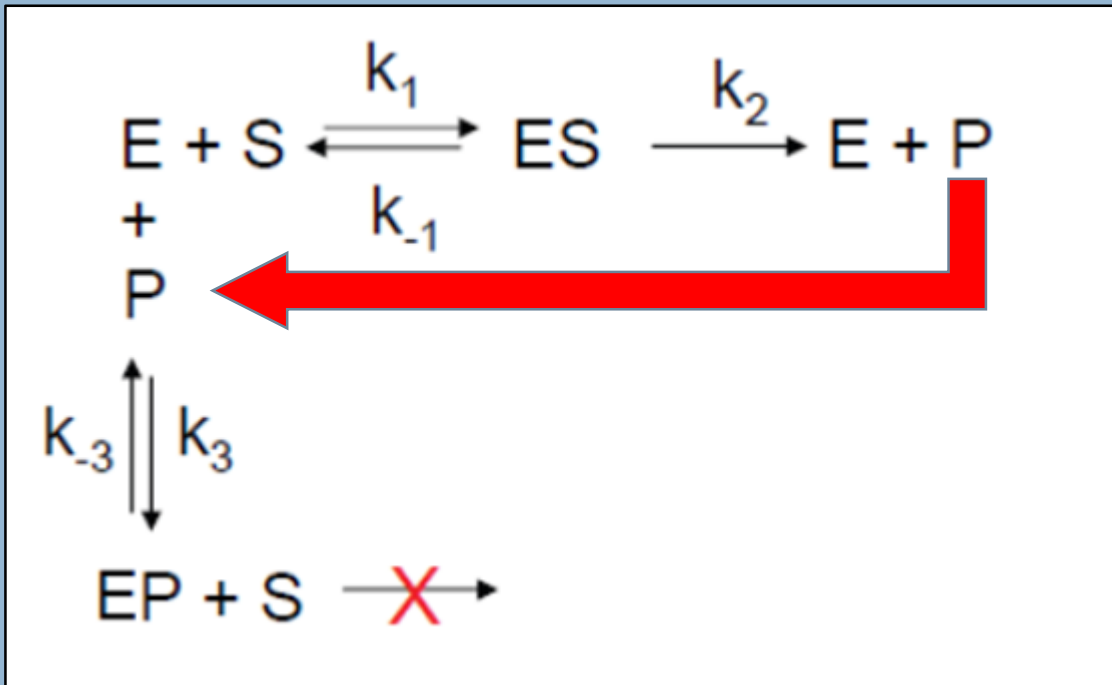
Costante equilibrio:

$$K_1 = \frac{k_{-3}}{k_3} = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Il complesso enzima-inibitore EI
è cataliticamente inattivo

Caso Particolare:

INIBIZIONE DA PRODOTTO



A volte si verifica una INIBIZIONE DA PRODOTTO.

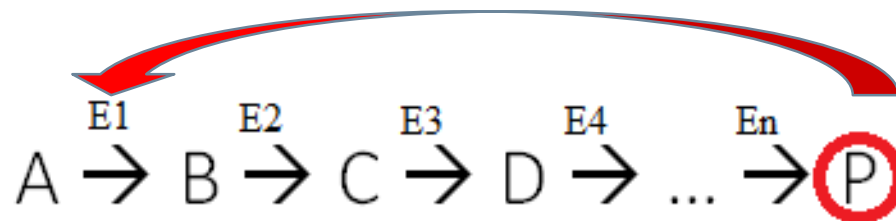
Il prodotto della reazione può competere con il substrato per il sito attivo dell'enzima.

Regolazione della attività enzimatica.

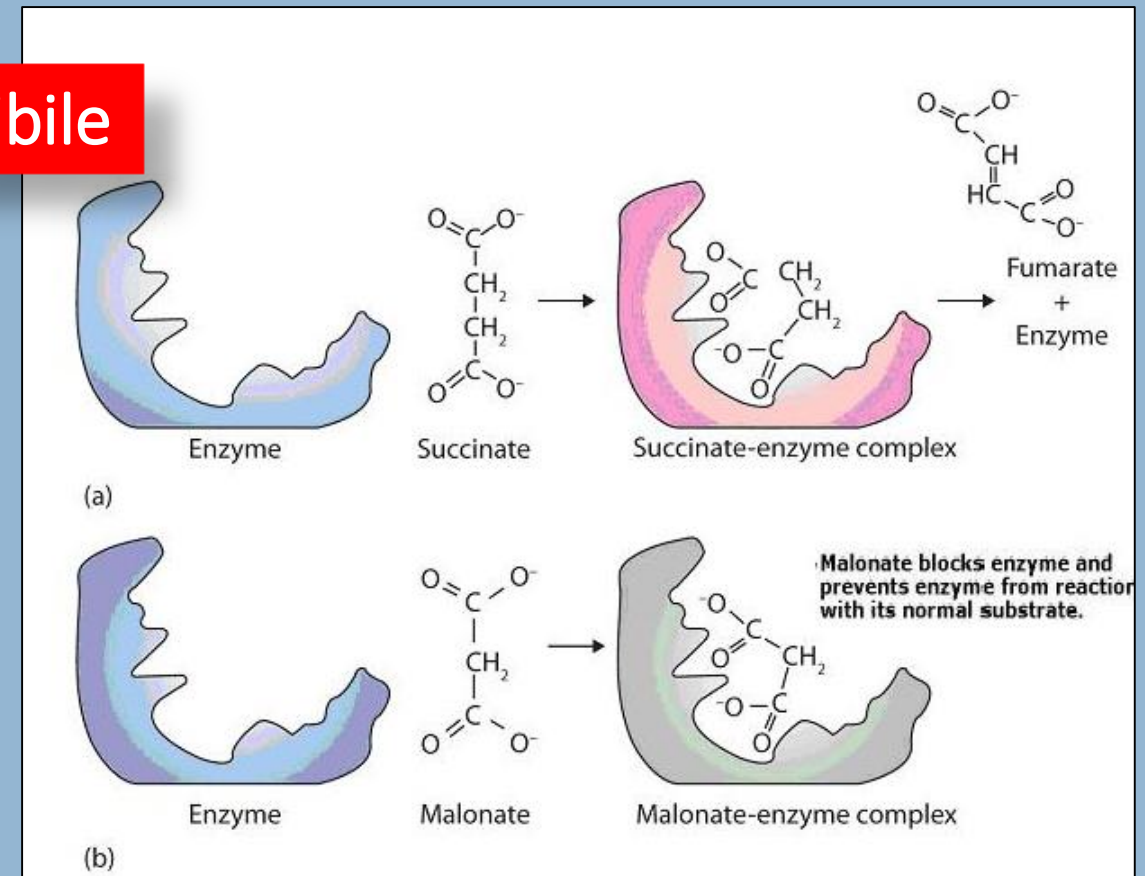
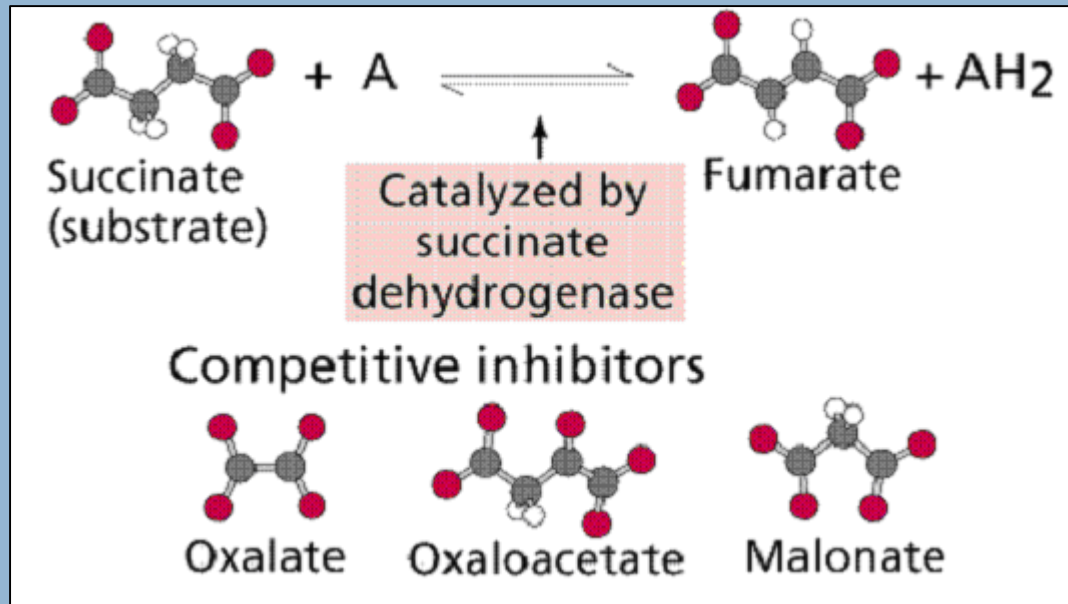
Se è presente «troppo» prodotto (eccesso di [P]), l'enzima si blocca e diminuisce [P].

NON CONFONDERE CON L'INIBIZIONE FEEDBACK

Il prodotto finale di una catena enzimatica (via metabolica) inibisce uno dei primi enzimi della catena stessa



Esempio Inibitore Competitivo Reversibile



Il **malonato** è un inibitore della succinato deidrogenasi, enzima del TCA e della catena di trasporto degli elettroni.

Il malonato assomiglia strutturalmente al succinato (ha i due gruppi carbossilici necessari per legarsi al sito attivo dell'enzima)

Ha però un atomo di carbonio in meno, quindi due atomi H in meno, quindi non è in grado di reagire con il FAD, il coenzima che sottrae i due atomi H al substrato riducendolo.

CINETICA



L'inibitore competitivo riduce la concentrazione dell'enzima libero per legare il substrato

Enzima Libero Enzima Legato al substrato

$[E]_T = [E] + [ES] + [EI]$ — Enzima legato all'inibitore

$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]} \Rightarrow [EI] = \frac{[E][I]}{K_i}$

→ $[E]_T = [E] + [ES] + \frac{[E][I]}{K_i} = \alpha [E] + [ES]$

→ $\alpha [E] = [E]_T - [ES]$

alfa moltiplica la Km

$K_M = \frac{([E]_T - [ES])[S]}{[ES]}$

$\alpha = 1 + \frac{[I]}{K_i}$

introduciamo un parametro alfa

L'equazione di Michaelis-Menten diventa

$$v_0 = \frac{V_{MAX} [S]}{[S] + \alpha K_M}$$

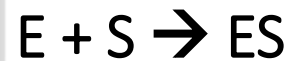
$$\alpha = 1 + \frac{[I]}{K_I} > 1$$

v_0 diminuisce in presenza dell'inibitore, a parità di $[S]$.

K_m apparente (affinità) diminuisce.

V_{max} resta invariata invece.

Perché aumentando $[S]$ l'equilibrio



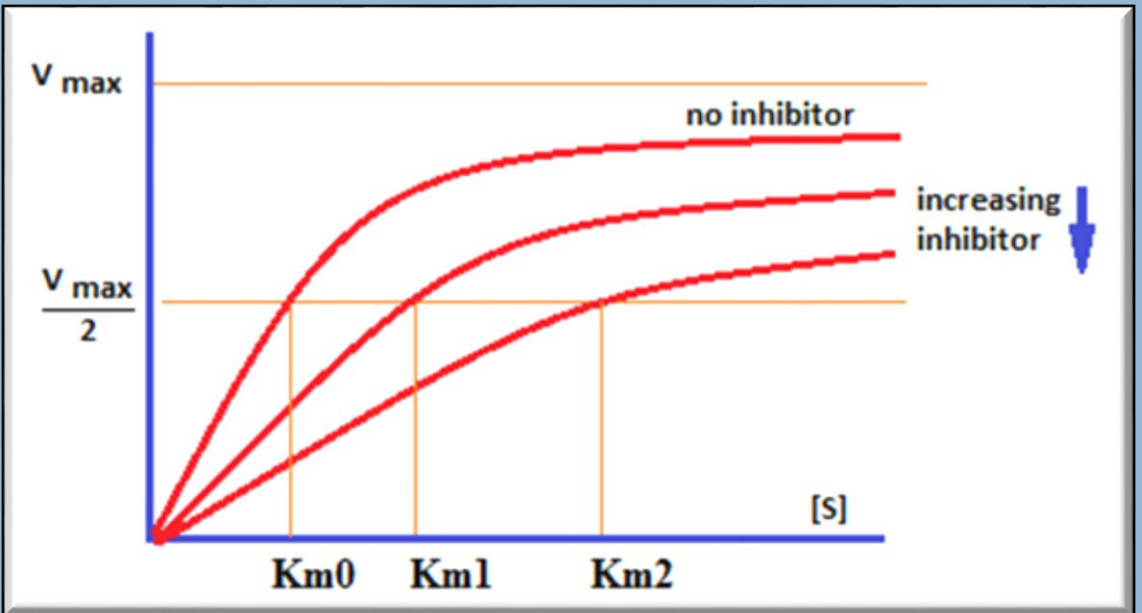
si sposta a destra diminuendo $[E]$ libero.

Di conseguenza anche l'equilibrio



si sposta a sinistra, diminuendo e successivamente annullando $[EI]$, cioè la concentrazione di E bloccato da I .

(Principio di Le Chatelier)

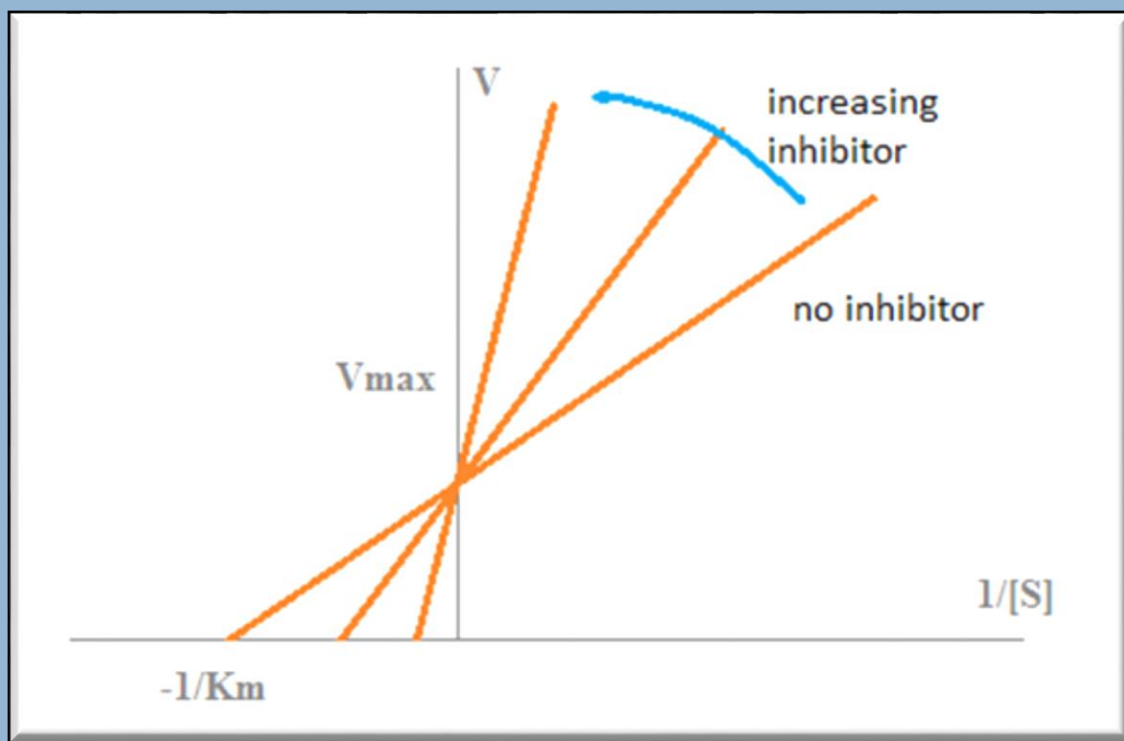


L'inibitore competitivo reversibile non influenza il n° di turn-over $k_{cat} = V_{max}/[E]_T$

Inibitori competitivi:

Grafico di Lineweaver - Burk

$$\frac{1}{V_0} = \frac{\alpha K_M}{V_{MAX}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{MAX}}$$

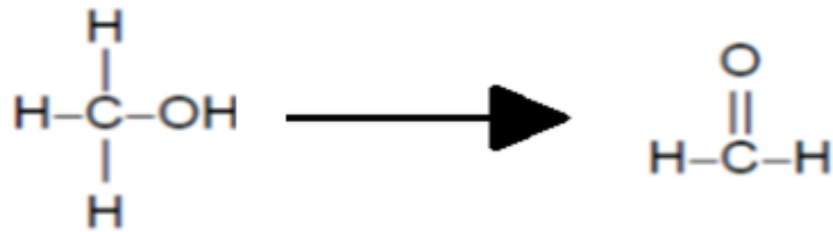


Criterio diagnostico:

V_{MAX} non è influenzata da [I] → inibizione competitiva

L'inibizione competitiva è il principio base dell'uso dell'**etanolo** nel trattamento dell'**avvelenamento da metanolo**

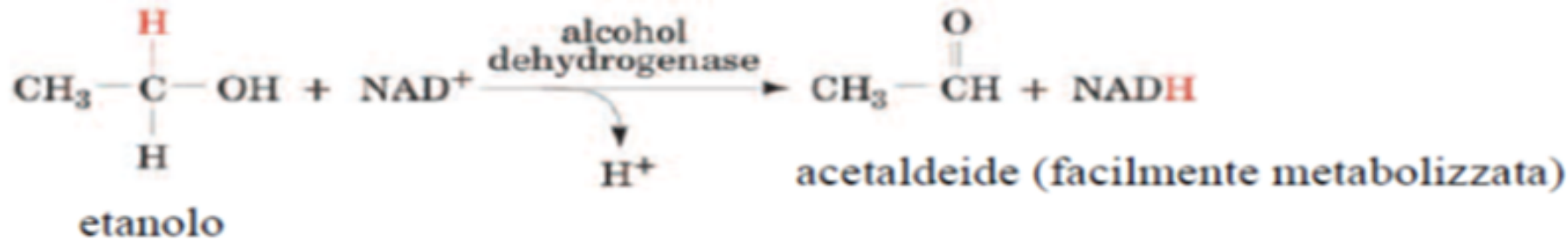
il metanolo è una sostanza tossica perchè, per azione dell'alcol deidrogenasi produce formaldeide



La formaldeide è altamente tossica, provoca cecità e morte (DL50 = 100 mg/kg orale, topo)

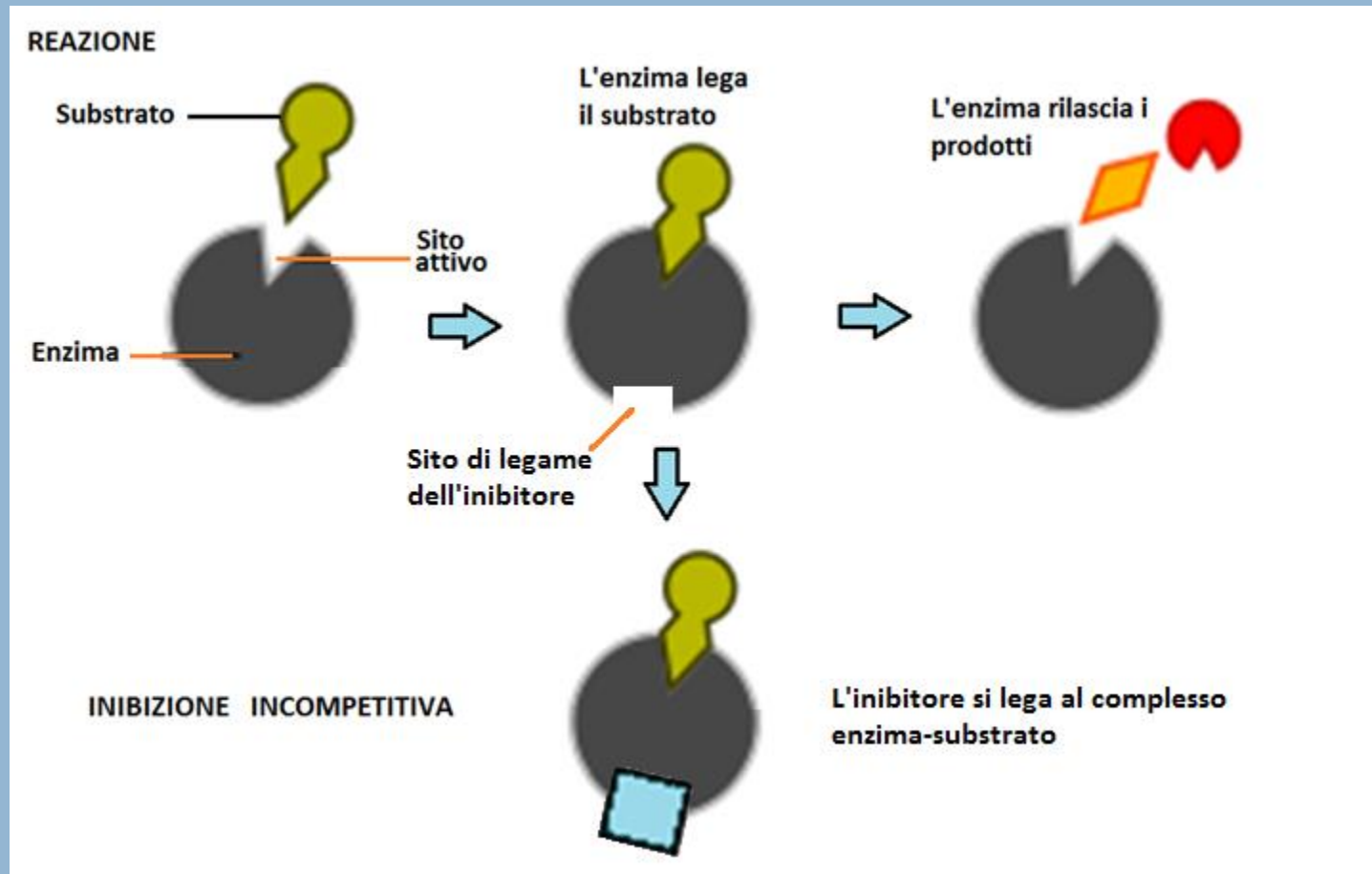
**ALTRO
ESEMPIO**

L'etanolo è inibitore competitivo dell'alcol deidrogenasi del fegato (ADH)
il metanolo non viene ossidato più dall' ADH ed è secreto dalle urine



INIBITORI INCOMPETITIVI

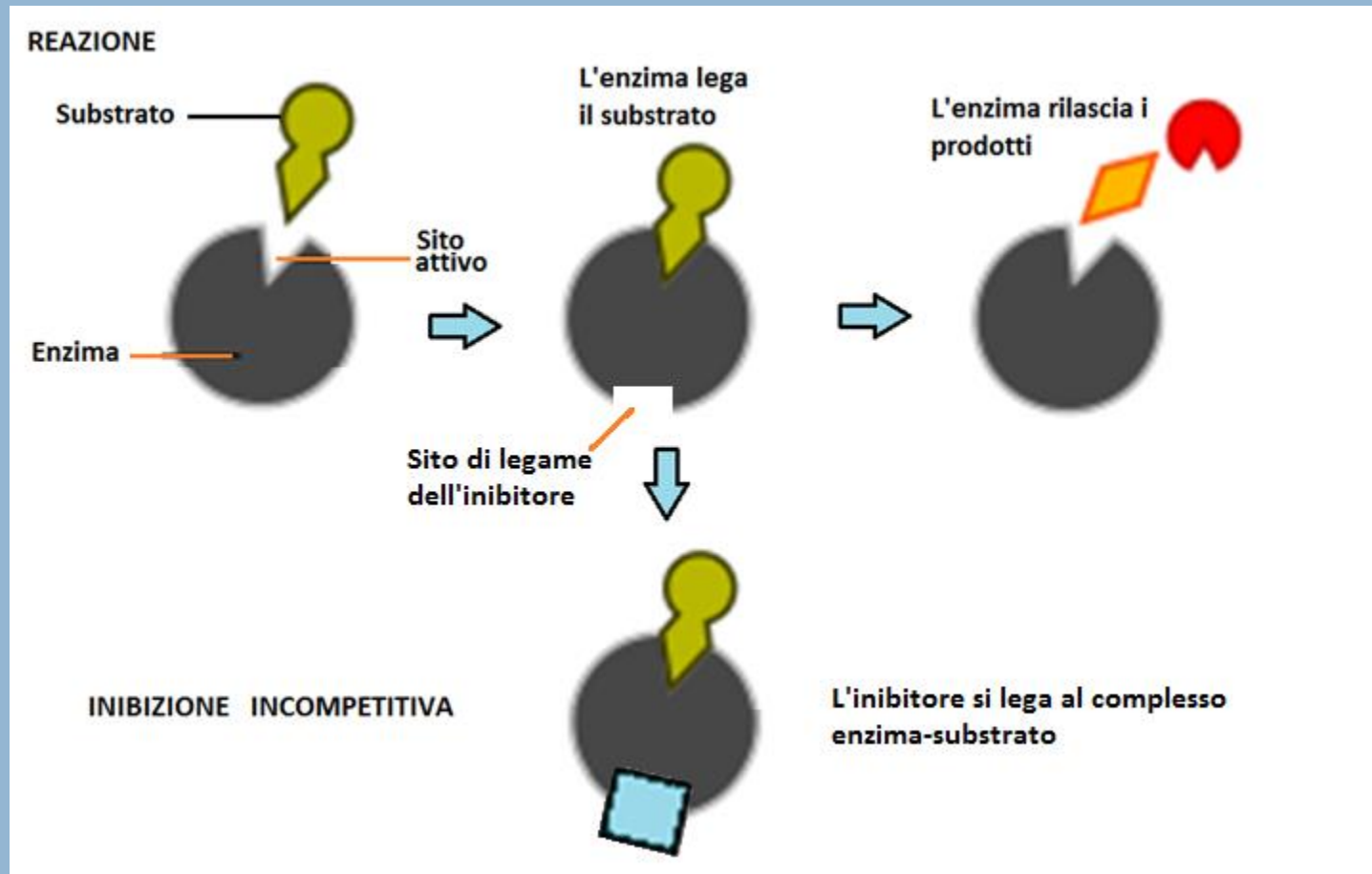
L'inibitore si lega reversibilmente al complesso enzima-substrato ES, ma non all'enzima libero.



INIBITORI INCOMPETITIVI

L'inibitore si lega reversibilmente al complesso enzima-substrato ES, ma non all'enzima libero.

L'inibitore non deve avere necessariamente somiglianze strutturali con il substrato

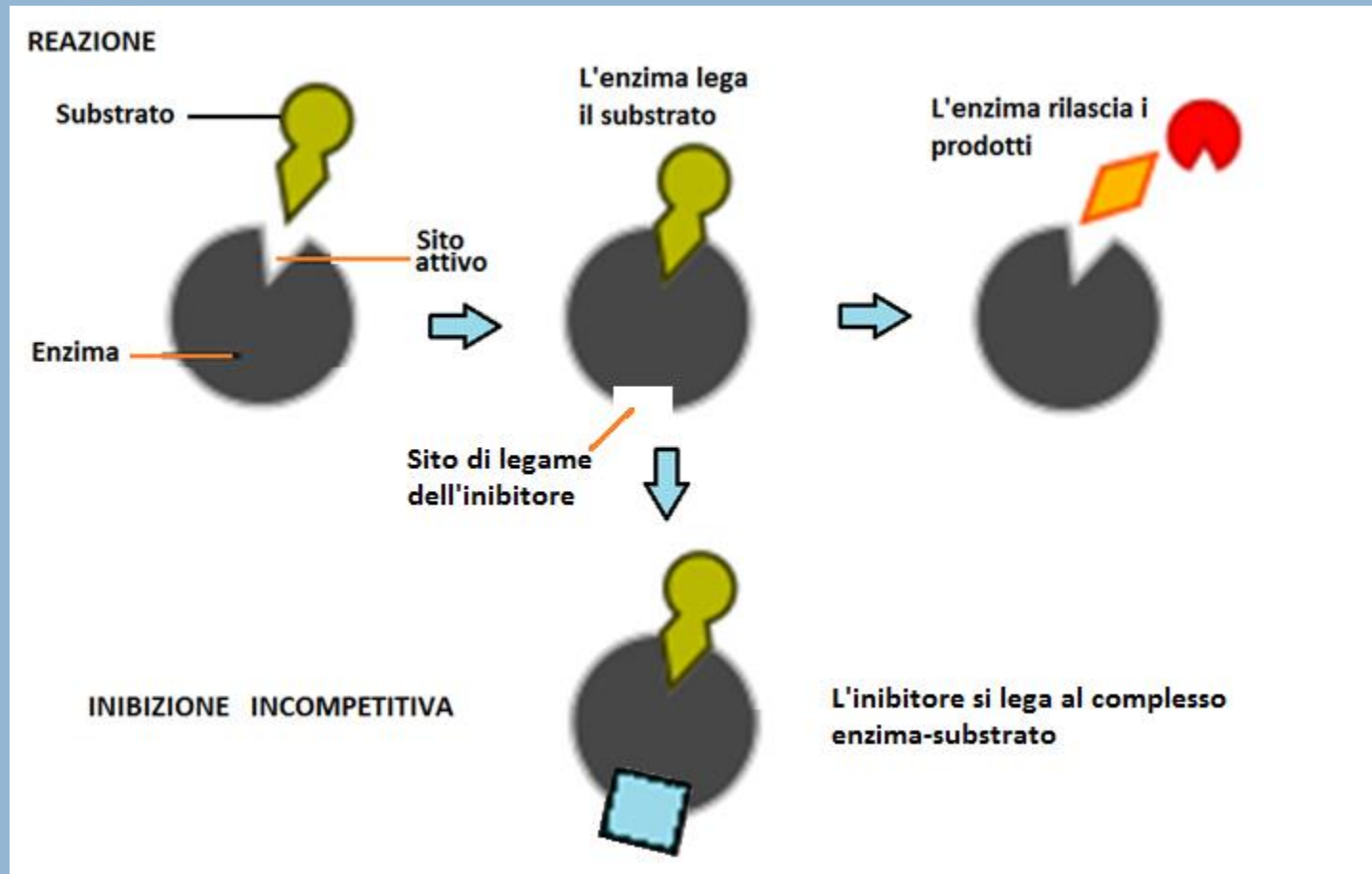


INIBITORI INCOMPETITIVI

L'inibitore si lega reversibilmente al complesso enzima-substrato ES, ma non all'enzima libero.

L'inibitore non deve avere necessariamente somiglianze strutturali con il substrato

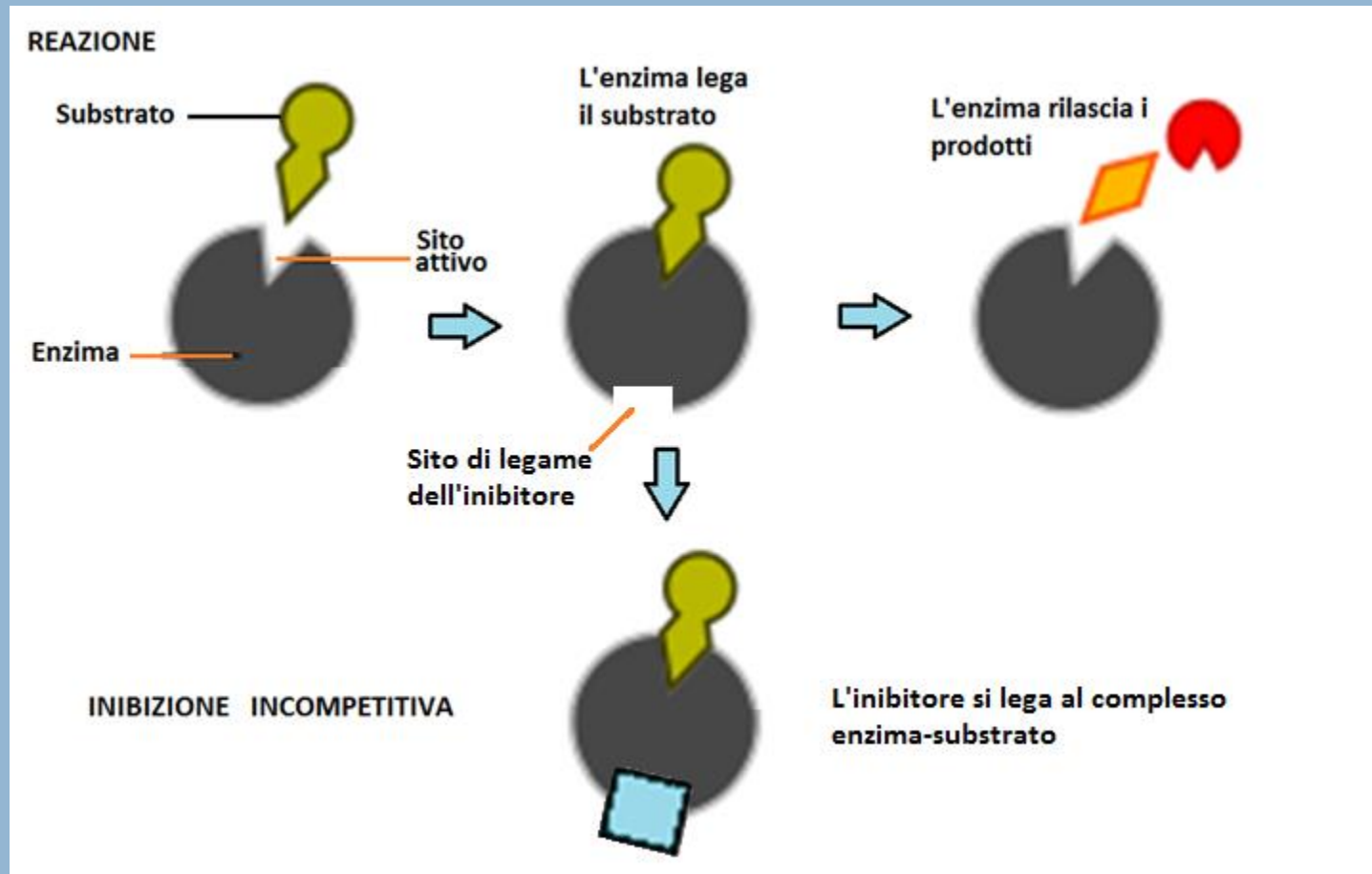
Provoca distorsione nel sito attivo che rende l'enzima inattivo



INIBITORI INCOMPETITIVI



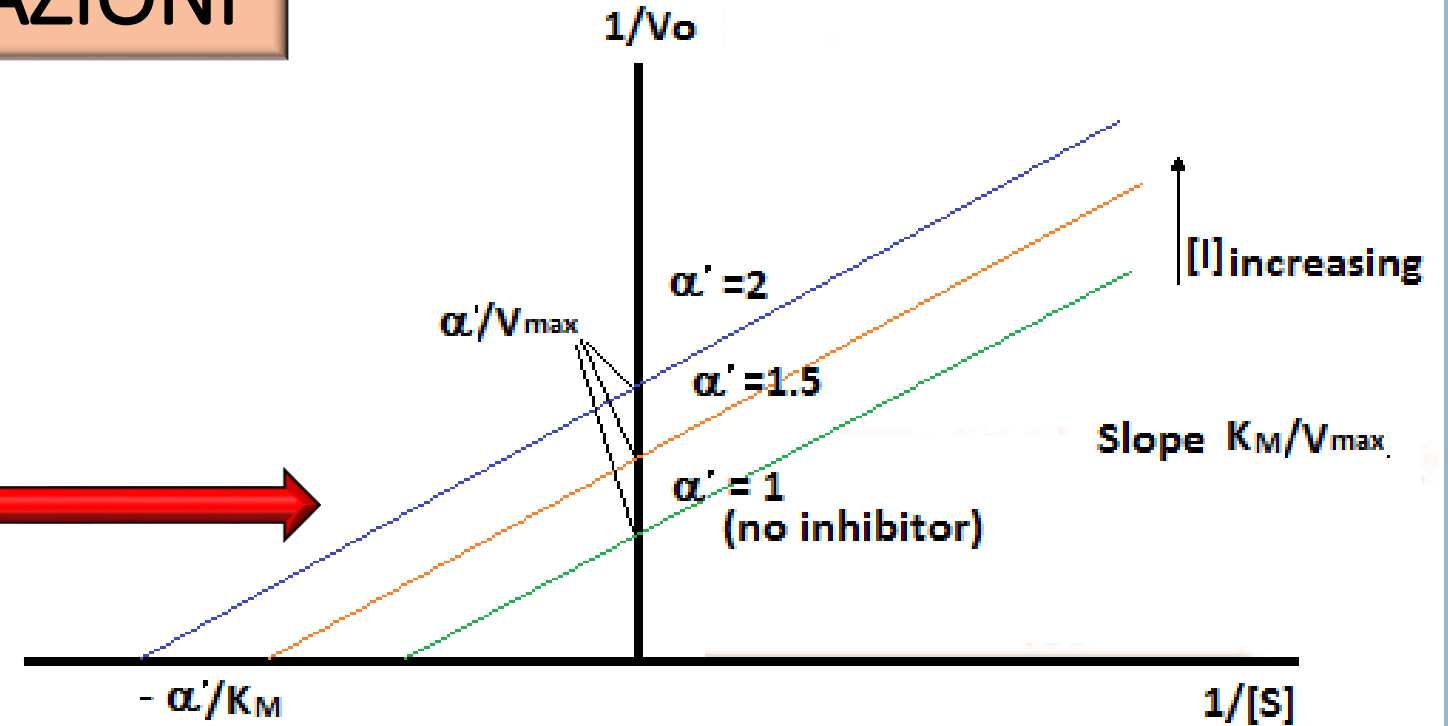
L'inibitore influenza
la funzione catalitica,
non il legame
con il substrato



REAZIONI

K_M e V_{max} diminuiscono, ma il loro rapporto rimane costante. Quindi la pendenza delle rette resta costante (rette parallele).

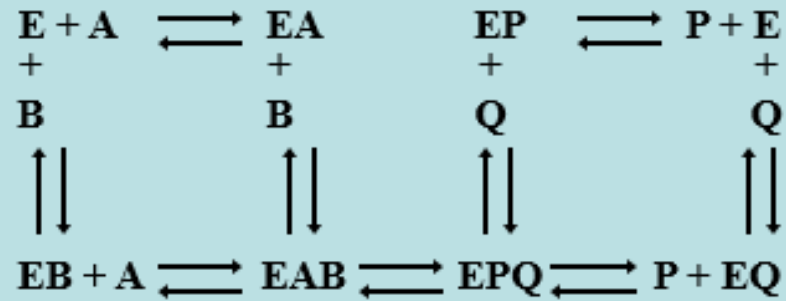
K_M (affinità) diminuisce perché il numero di enzimi attivi diminuisce (quelli che formano ESI sono bloccati).



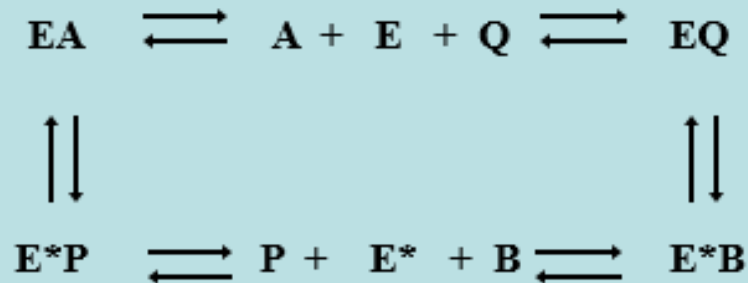
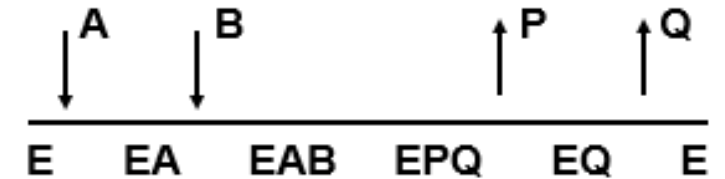
V_{max} diminuisce perché I non si lega dove si lega S. Quindi anche grandi aumenti di $[S]$ non hanno effetto sulla regressione dell'equilibrio di formazione di ESI.

ESEMPIO

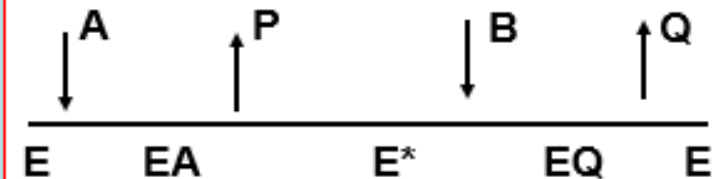
L'inibizione incompetitiva è significativa per gli enzimi multisubstrato



Meccanismo sequenziale

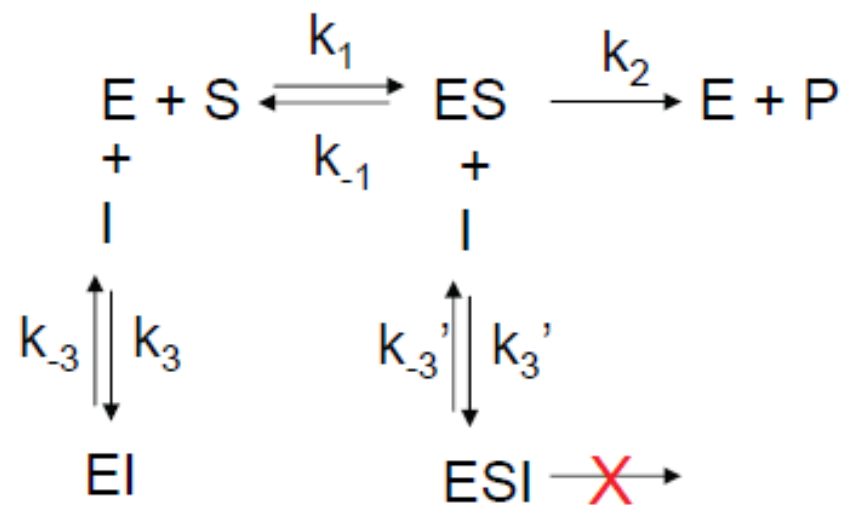


Meccanismo PING PONG



Inibitori misti:

schema di reazione



- l'inibitore si lega in modo reversibile sia all'enzima E sia al complesso enzima-substrato ES

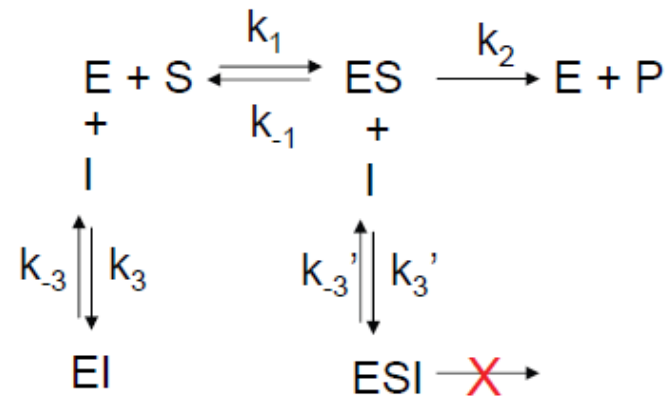
⇒ I si lega a **siti dell'enzima** che partecipano sia nel legame del substrato che nella catalisi

⇒ **influenza sia il legame del substrato che la funzione catalitica**

- i siti di legame di I e S sono vicini o I causa un cambio conformazionale in E che influenza il legame di S

Inibitori misti:

schema di reazione



- costanti di dissociazione:
(non necessariamente equivalenti)

$$K_1 = \frac{k_{-3}}{k_3} = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad K_1' = \frac{k_{-3}'}{k_3'} = \frac{[ES][I]}{[ESI]}$$

ESEMPIO

Inibitori misti:

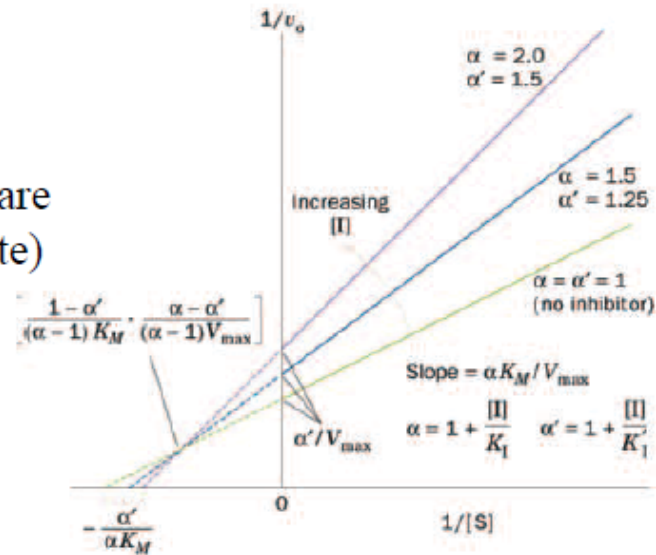
$$v_0 = \frac{V_{\text{MAX}} [S]}{\alpha K_M + \alpha' [S]} = \frac{(V_{\text{MAX}}/\alpha') [S]}{\alpha/\alpha' K_M + [S]} = \frac{V_{\text{MAX}}^{\text{app}} [S]}{K_M^{\text{app}} + [S]}$$

$$\frac{1}{v_0} = \frac{\alpha K_M}{V_{\text{MAX}}} \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{\text{MAX}}}$$

- $V_{\text{MAX}}^{\text{app}}$ diminuisce, K_M^{app} può aumentare o diminuire ($K_M^{\text{app}}/V_{\text{MAX}}^{\text{app}}$ non è costante) a seconda del valore di α e α'

- a crescente saturazione di E ed ES con I ([I] crescente) intersezione a sinistra dell'asse $1/v_0$

inibizione "mista"
presenza di α (inib. comp)
ed α' (inib. incomp)



Inibitori misti:

-quando $K_i = K_i'$ si parla di **inibizione non-competitiva (mista) pura** ($\alpha = \alpha'$),
cioè l'enzima ed il complesso enzima-substrato legano I con la stessa affinità

⇒ intersezione linee sull'asse delle ascisse e a $(-1/K_M)$

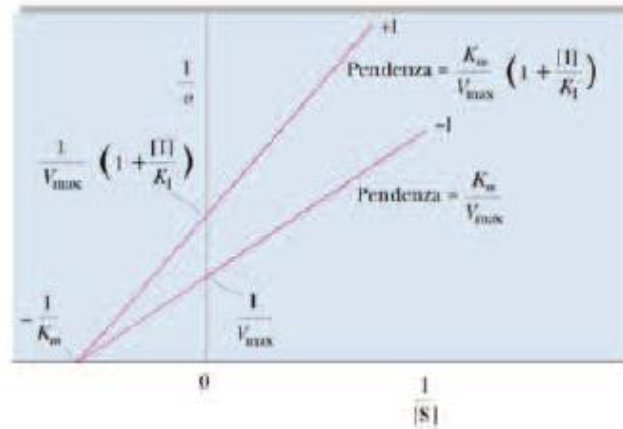


grafico dei doppi reciproci (Lineweaver-Burk)

Inibitori reversibili:

Type of Inhibition	V_{\max}^{app}	K_M^{app}
None	V_{\max}	K_M
Competitive	V_{\max}	αK_M
Uncompetitive	V_{\max} / α'	K_M / α'
Mixed	V_{\max} / α'	$\alpha K_M / \alpha'$

$$\alpha = 1 + \frac{[I]}{K_I} \text{ and } \alpha' = 1 + \frac{[I]}{K_I'}$$

INIBITORI IRREVERESIBILI

LEGAME COVALENTE CON SITO
ATTIVO

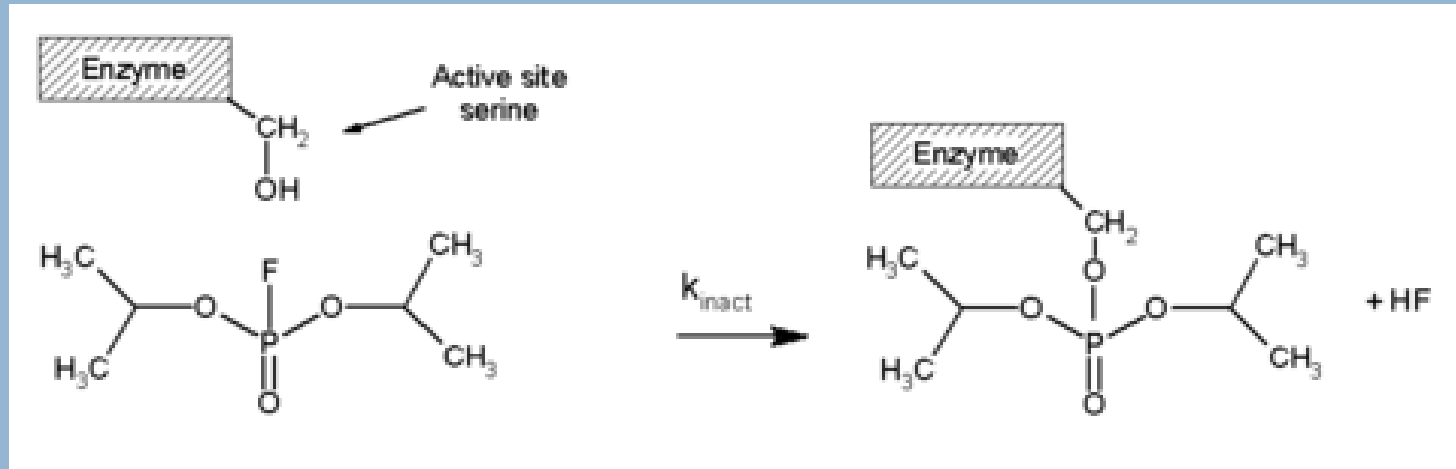
DIMINUISCE V_{max}
(come inibitori non-competitivi)

INIBIZIONE NON DIMINUISCE PER
DILUIZIONE

Inibitori irreversibili:

- alterazioni stabili (covalenti) dell'enzima reale diminuzione della concentrazione dell'enzima attivo $[E]_T$
 \Rightarrow diminuisce $V_{MAX} = k_2 [E]_T$ per qualsiasi $[S]$ senza variare K_M
- stesso andamento di $1/v_0$ come inibizione **non-competitiva (mista) pura** (intersezione linee asse ascisse)
- distinzione da inibizione non-competitiva
 - 1) inibizione non istantanea, ma dipende da t (aumenta man mano che si forma EI)
 - 2) dialisi o diluizione non dissociano EI e non si restaura attività enzimatica

INIBITORI IRREVERESIBILI



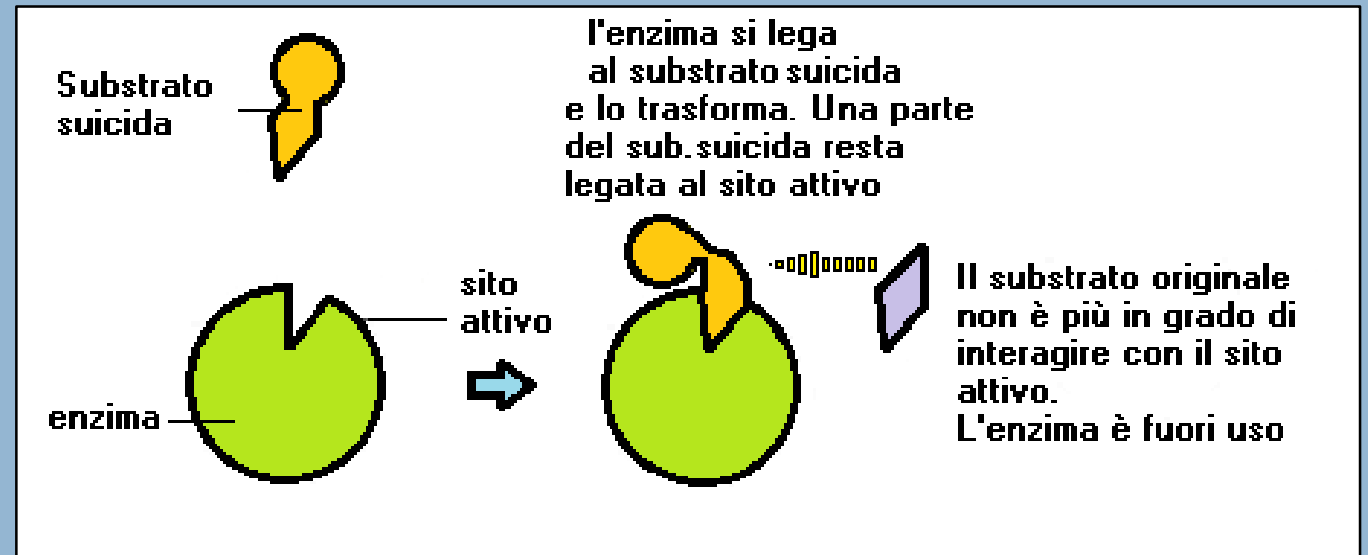
Reazione dell'inibitore
irreversibile
diisopropilfluorofosfato (DFP)
con la serina del sito attivo
di una proteasi

Spesso gli inibitori irreversibili contengono gruppi funzionali reattivi come aldeidi, alogenuri alchilici o alcheni.

I gruppi elettrofili di questi inibitori reagiscono con le catene laterali degli amminoacidi formando addotti covalenti.

I residui più facilmente modificabili sono quelli con catene laterali contenenti gruppi nucleofili, come l'ossidrile OH o il sulfidrile SH degli aminoacidi serina, la cisteina, la treonina o la tirosina.

SUBSTRATI SUICIDI



Sono un particolare e importante tipo di inibitori irreversibili.

La loro struttura presenta analogie con quella del substrato per cui possono penetrare nel sito attivo e subire la catalisi.

A seguito della reazione si generano gruppi reattivi che formano legami covalenti con gruppi funzionali del sito attivo stesso inibendolo irreversibilmente.

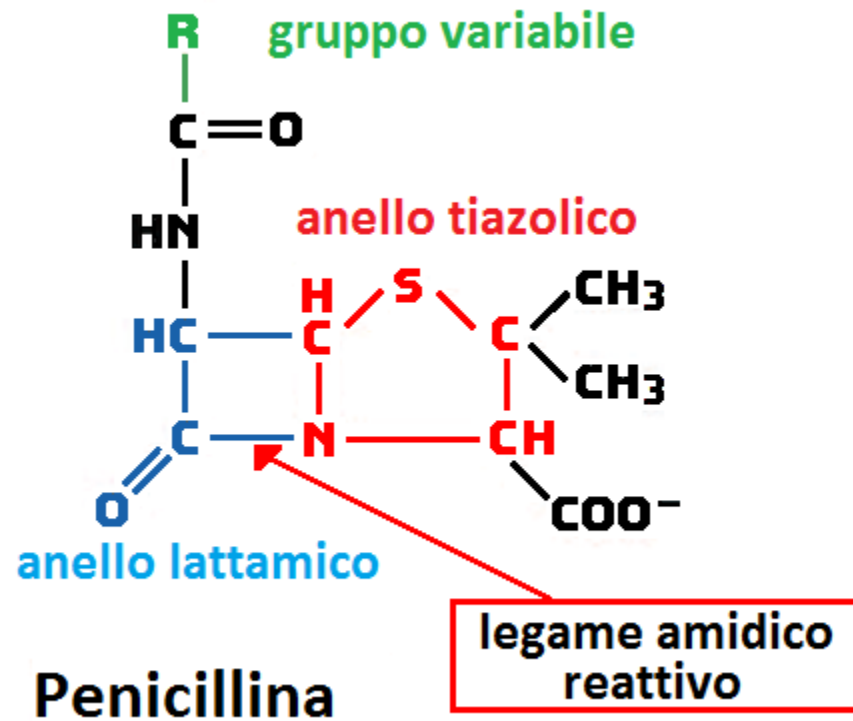
I substrati suicidi

- Hanno alta affinità e specificità di legame con il sito attivo
- «Etichettano» un gruppo funzionale del sito attivo

L'esempio più importante di substrato suicida è la **penicillina**.

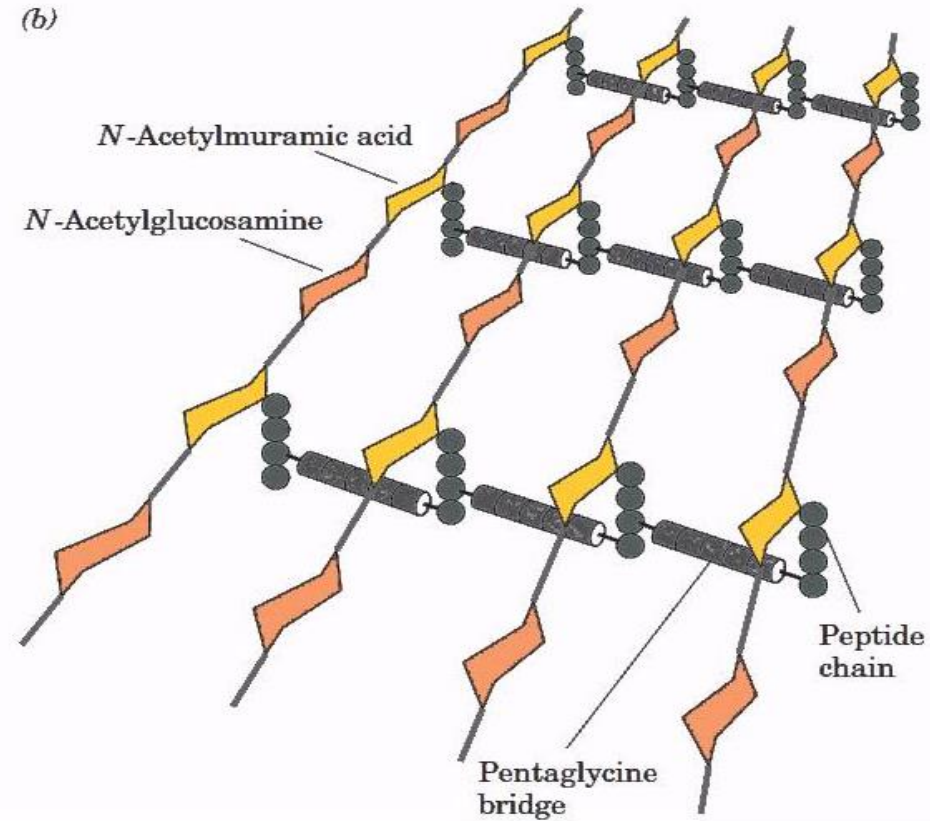
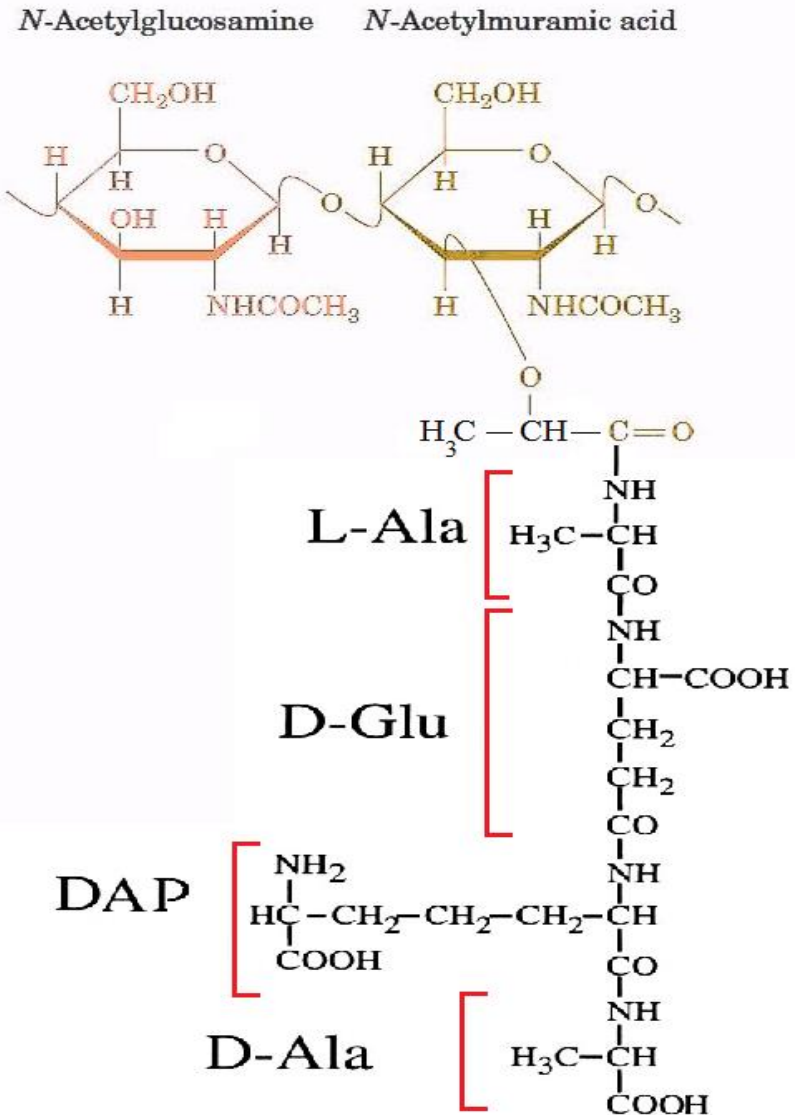
LA PENICILLINA

- antibiotico secreto dalla muffa *Penicilium notatum*
- induce lisi dei batteri impedendo la crescita della parete cellulare (non possono resistere alla pressione osmotica)
- lega ed inattiva gli enzimi che formano i legami trasversali tra le catene dei **peptidoglicani** della parete cellulare
- in fase di crescita l'esposizione alla penicillina è letale
- non tossica per l'uomo perché nessun enzima umano lega in modo specifico la penicillina



Peptidoglicani nei Gram (+)

- legami trasversali formati da 5 Gly che uniscono il gruppo C-terminale di un tetrapeptide con il gruppo amminico ε di una Lys



La Parete Cellulare
Batterica

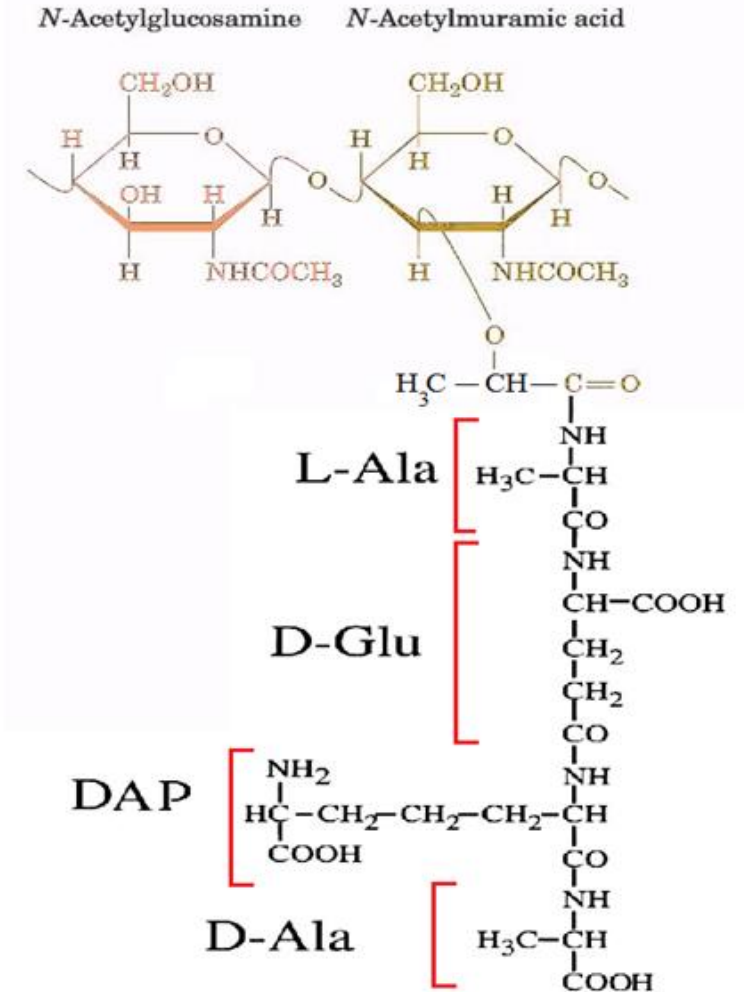
Peptidoglicani

- l'assemblaggio della parete cellulare è catalizzato dagli enzimi PBP (penicillin binding proteins), localizzati nella membrana citoplasmatica.
- si distinguono due gruppi di PBP, a basso e ad alto peso molecolare (HMW)
- PBP HMW di classe A promuovono la transpeptidazione (cross-linking) dei peptici della parete

- ⇒ nella rimozione proteolitica della D-Ala alla estremità C-terminale del pentapeptide
- ⇒ formazione di un nuovo legame ammidico tra l'aminogruppo del peptide trasversale e il gruppo carbonilico della D-Ala in posizione 4.

Questa reazione è il bersaglio degli antibiotici beta-lattamici che mimano la struttura della D-ala-D-ala

Cross Linking

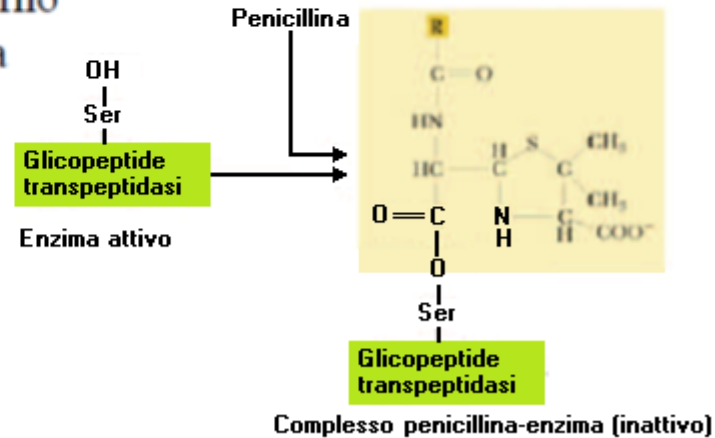
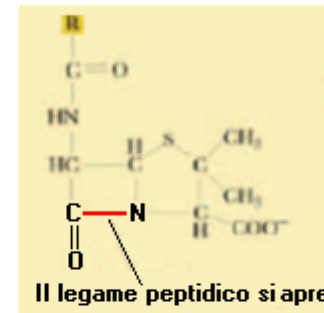


Inibizione suicida

Inibitori irreversibili:

Penicillina

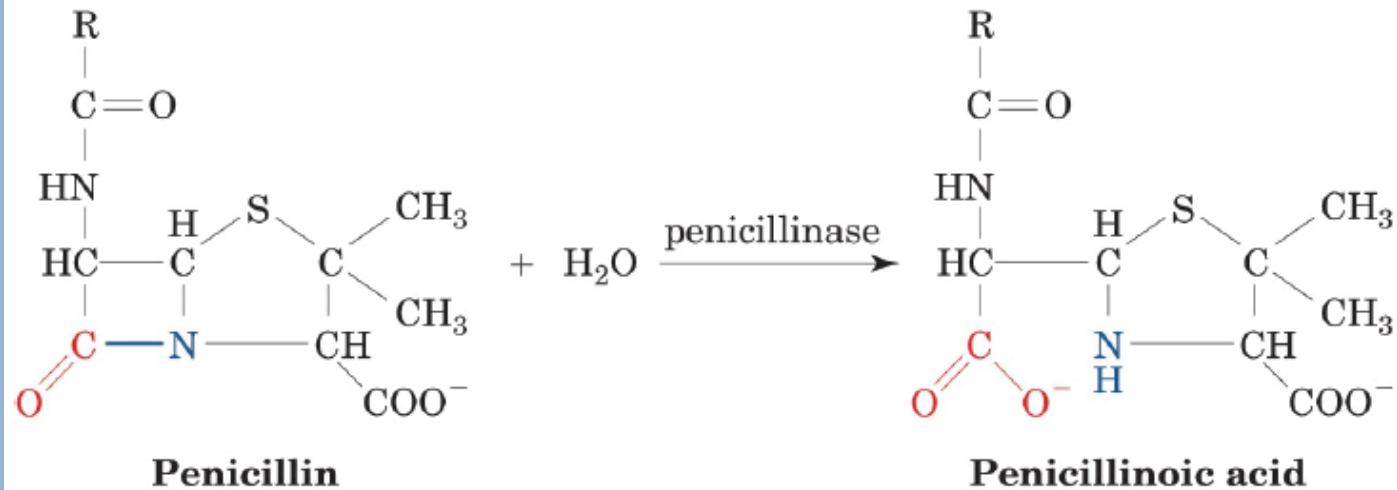
- il legame peptidico reattivo dell'anello β -lattamico si attacca covalentemente alla Ser del sito attivo
- la conformazione della penicillina attorno al legame peptidico reattivo assomiglia allo stato di transizione assunto solitamente dalla catena peptidica del peptidoglicano
- legame irreversibile
il peptidoglicano non può crescere e la parete cellulare non si forma. Il batterio non si riproduce



Resistenza alla penicillina

Penicillina

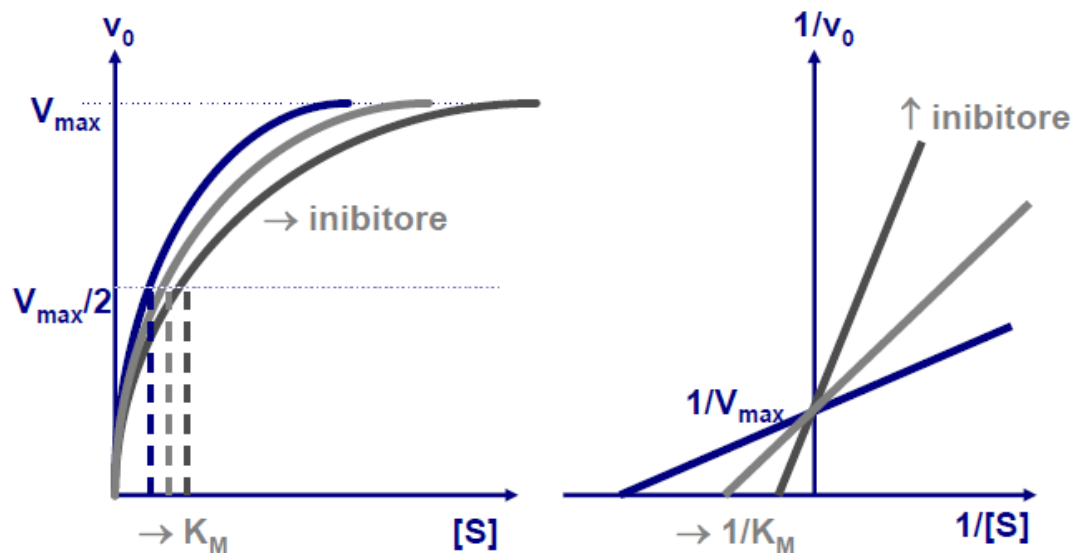
- batteri resistenti secernono una **penicillasi** che inattiva la penicillina rompendo il legame amidico dell'anello lattamico



RIASSUMENDO

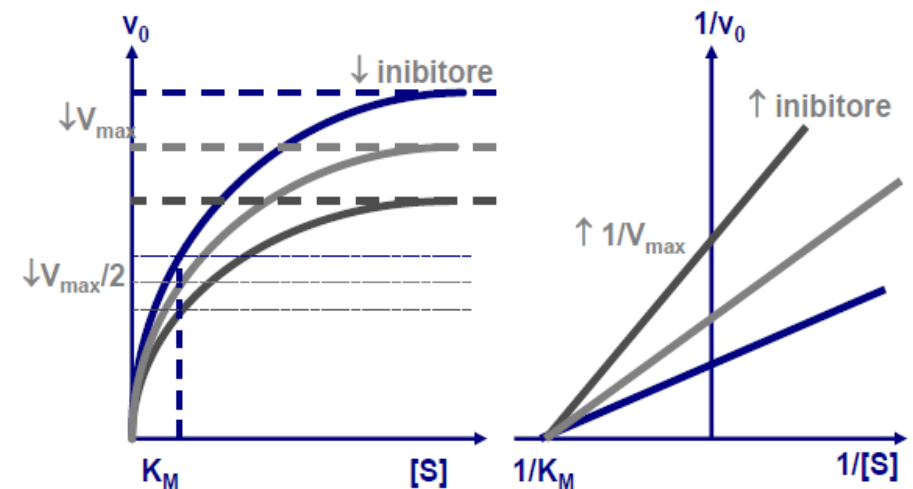
Inibizione competitiva

- I simile a S, compete con S per il sito attivo di E
- Inibizione reversibile all'aumentare di [S]
- V_{\max} non cambia, K_M aumenta



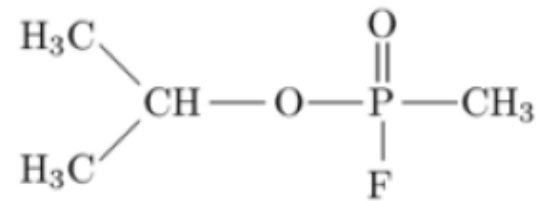
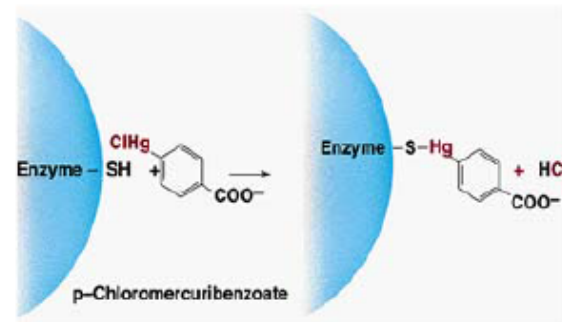
Inibizione non competitiva

- I reagisce su un sito diverso dal sito attivo
- Tende a disattivare E
- Inibizione non reversibile all'aumentare di [S]
- K_M non cambia, V_{\max} diminuisce



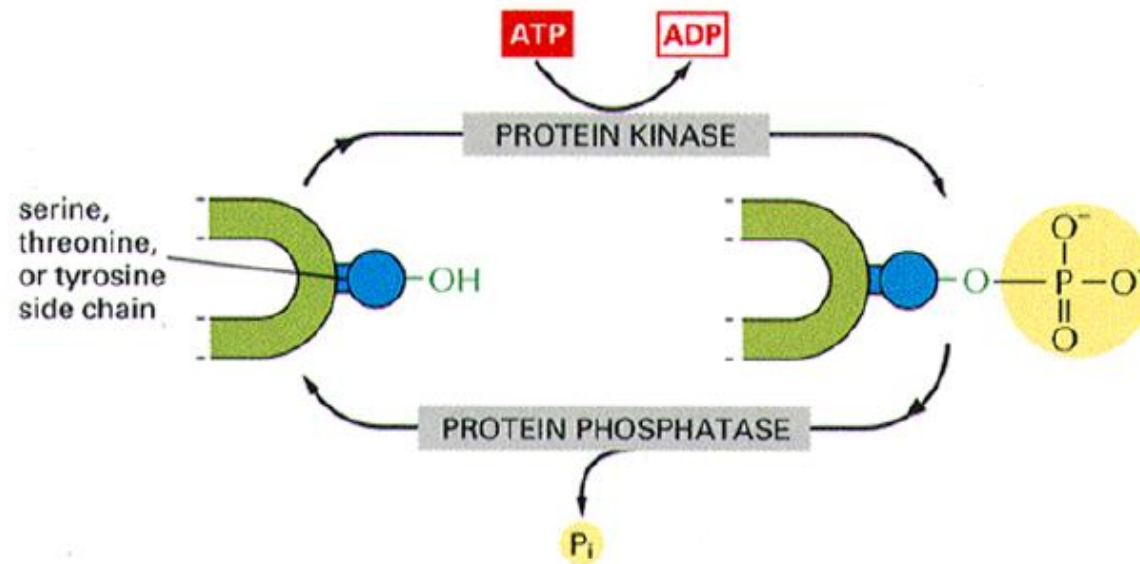
Esempi di inibizione non-competitiva

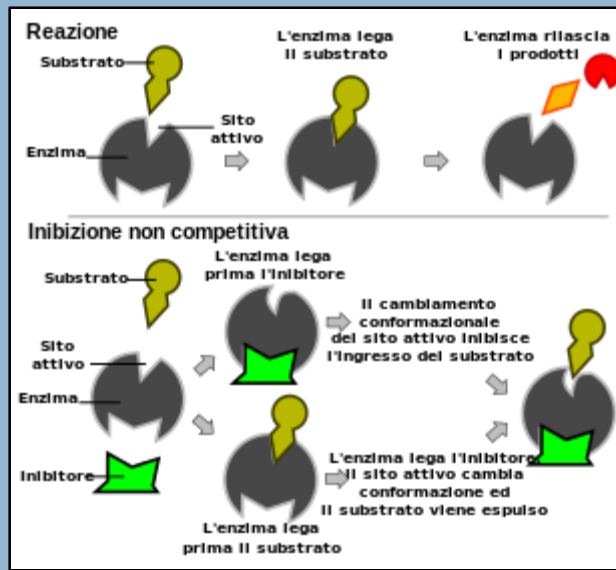
- Degradazione proteica (temperatura, estremi di pH)
- Molti veleni e composti mercuriali (reagiscono con -SH dei residui di Cys)
- Cianuro, reagisce con gli ioni metallici degli enzimi della catena respiratoria
- Diisopropil fluorofosfato (Sarin), gas nervino, inibisce gli enzimi contenenti Ser (acetilcolinesterasi)

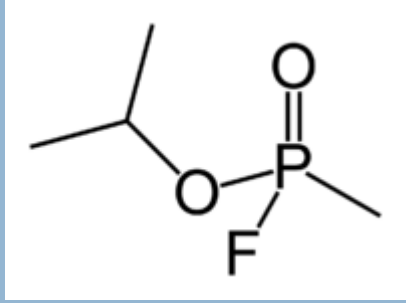


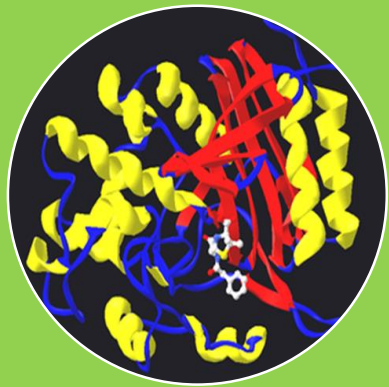
Modificazioni covalenti degli enzimi

- La fosforilazione **AUMENTA** l'attività di alcuni enzimi
 - Glicogeno fosforilasi, citrato liasi, fosforilasi b chinasi, HMG-CoA reduttasi chinasi e altri...
- La fosforilazione **DIMINUISCE** l'attività di altri enzimi
 - Acetil-CoA carbossilasi, glicogeno sintasi, piruvato deidrogenasi, HMG-CoA reduttasi e altri...









Progettare
Inibitori



Progettare
Farmaci

SPESSO SIGNIFICA

Metotrexato

Il Metotrexato è un antagonista competitivo dell'acido folico, molecola necessaria per la sintesi del nucleoside timidina (DNA). Inoltre, il folato è necessario per la sintesi delle basi puriniche, quindi tutta la sintesi di basi puriniche sarà inibita.

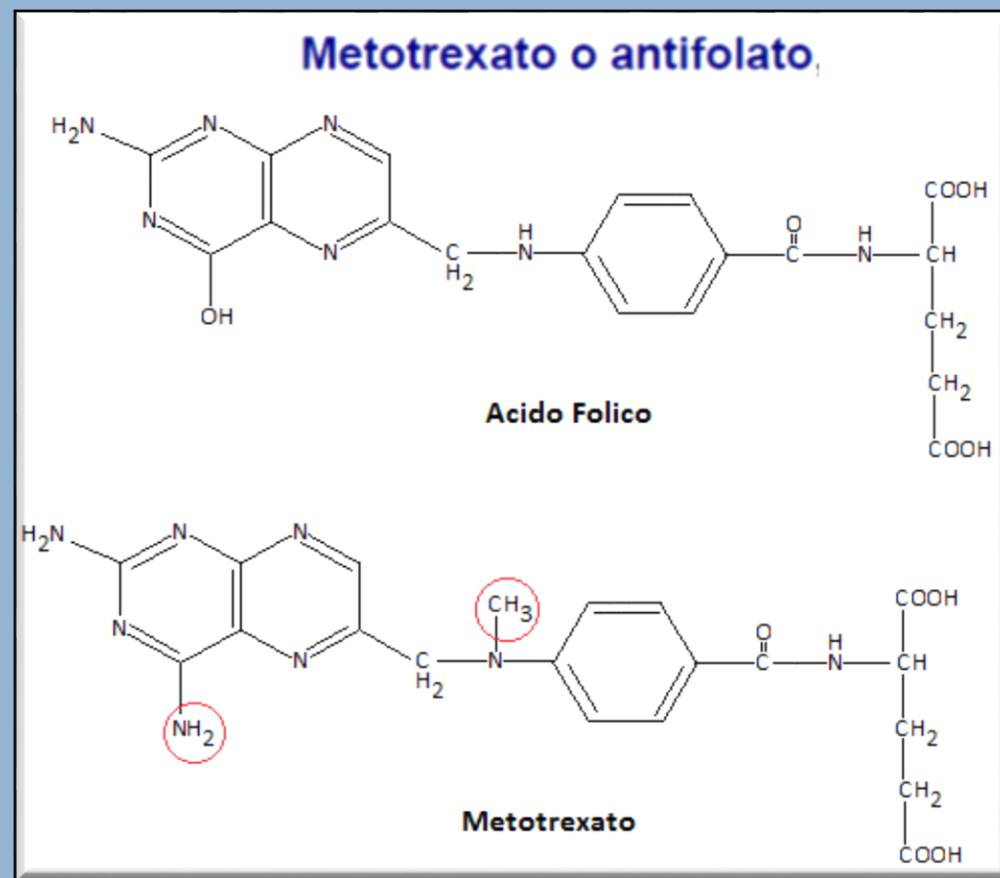
Il farmaco inibisce in modo competitivo reversibile la diidrofolato reduttasi (DHFR), enzima che partecipa alla sintesi del Tetraidrofolato. La sua inibizione causa l'esaurimento dei folati endocellulari. L'affinità di metotrexato per DHFR è circa mille volte quella di folato. Inoltre il Metotrexato inibisce direttamente anche la timidilato sintasi ed interferisce con gli enzimi folato-dipendenti interessati alla neosintesi delle purine.

Il farmaco interferisce quindi sia con la sintesi che con la riparazione del DNA e la replicazione della cellula stessa.

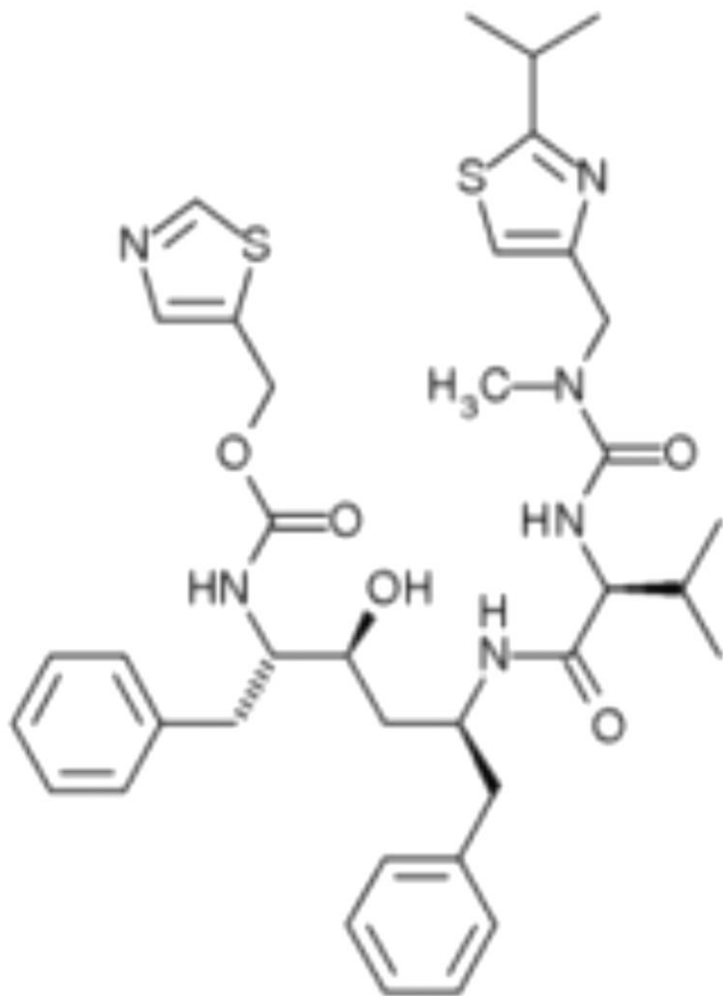
Il Metotrexato, in definitiva, inibisce la sintesi di DNA, di RNA, di timidilati e di proteine.

L'azione citotossica della molecola è strettamente legata al ciclo cellulare e si esplica specificamente durante la fase S del ciclo delle cellule. Logicamente, quindi, il farmaco ha un maggior effetto tossico sui tessuti in rapida moltiplicazione e sulle cellule con un alto tasso di divisione ed elevata frazione di crescita. I tessuti in proliferazione attiva come ad esempio le cellule tumorali maligne, caratterizzati da una replicazione più frequente del loro DNA, sono normalmente più sensibili agli effetti della molecola.

Il Metotrexato è usato come antileucemico



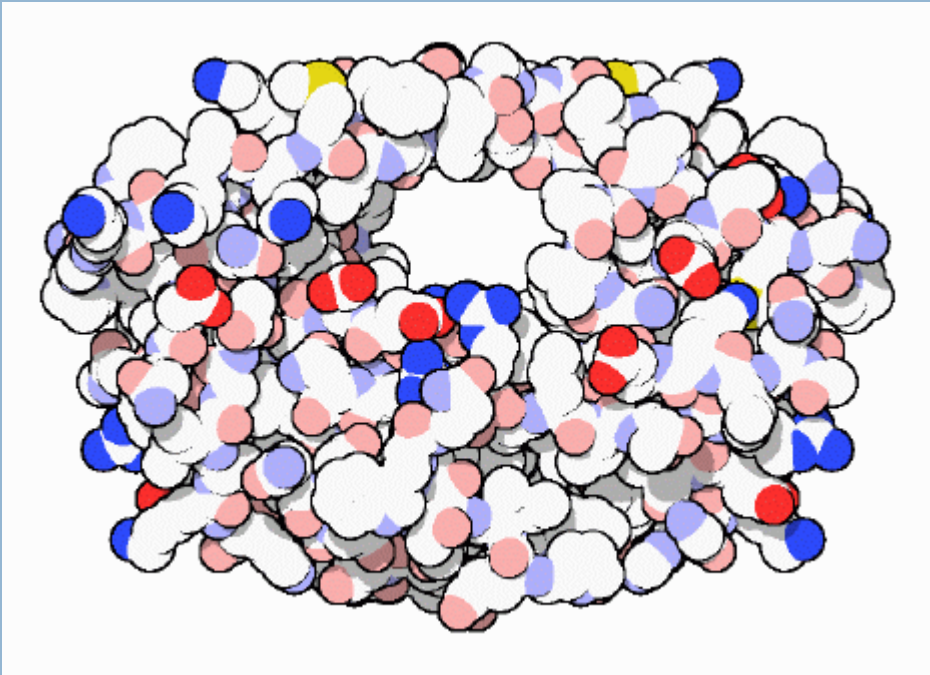
RITONAVIR



La struttura del **RITONAVIR**, un inibitore delle proteasi, è quella di un tetrapeptide. Il farmaco somiglia alla regione proteica che costituisce il substrato della proteasi dell'HIV. Tale molecola, dunque, compete con questo substrato per il sito attivo dell'enzima proteasi.

Gli enzimi hanno lo scopo di legarsi saldamente ai loro substrati. Anche la maggior parte degli inibitori reversibili si legano al sito attivo dell'enzima. Non sorprende quindi come taluni di questi inibitori siano molto simili per struttura al substrato dell'enzima bersaglio. Il Ritonavir è un esempio di questa mimetica. Appartiene a una classe di farmaci anti-retrovirali usati ad esempio per curare le infezioni da HIV.

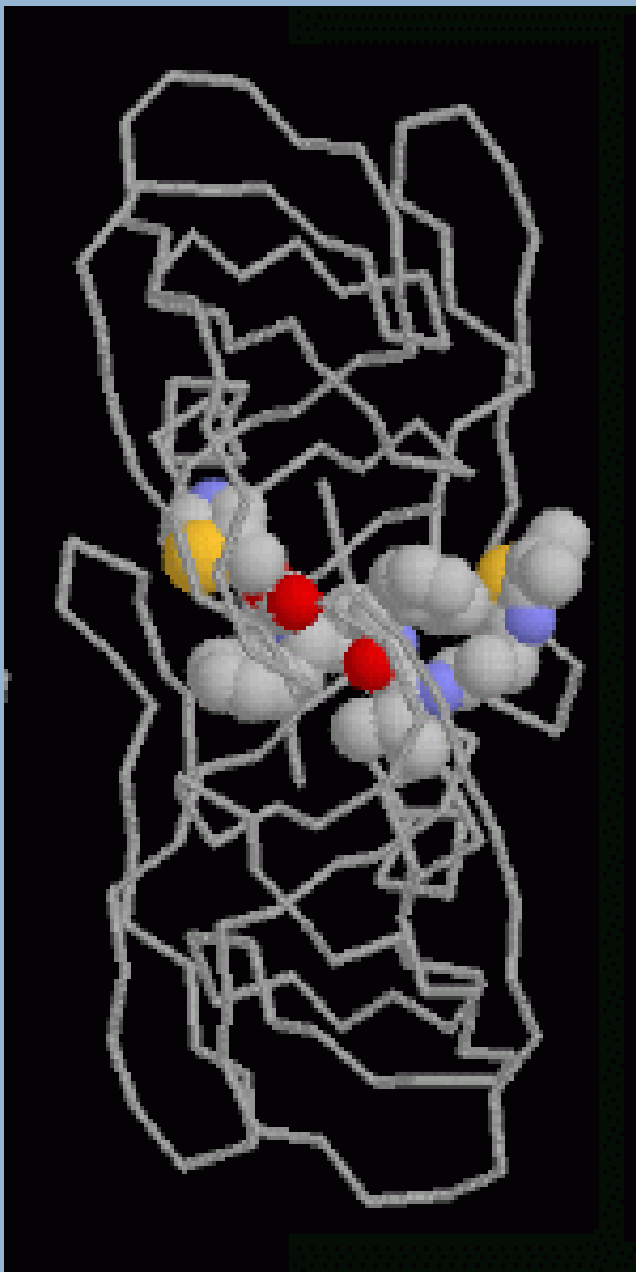
Gli inibitori sono spesso in grado di imitare lo stato di transizione della reazione catalizzata dall'enzima. In questo modo l'inibitore sfrutta l'effetto stabilizzante dello stato di transizione dell'enzima, dando luogo ad una migliore affinità di legame (K_i inferiore a K_m) rispetto al substrato. Esempio di tale inibitore dello stato di transizione è anche l'antivirale **OSELTAMIVIR**, che imita la natura planare dell'anello dello ione osonio nella reazione dell'enzima virale neuraminidasi.



HIV - Proteasi

L'HIV proteasi svolge un ruolo essenziale nel ciclo vitale dell'HIV. Come molti altri virus l'HIV sintetizza molte delle proprie proteine sotto forma di un solo lungo filamento nel quale le proteine sono legate in sequenza una dopo l'altra. L'HIV proteasi ha il compito di tagliare questa lunga "poliproteina" in frammenti che abbiano l'esatta lunghezza di ogni proteina.

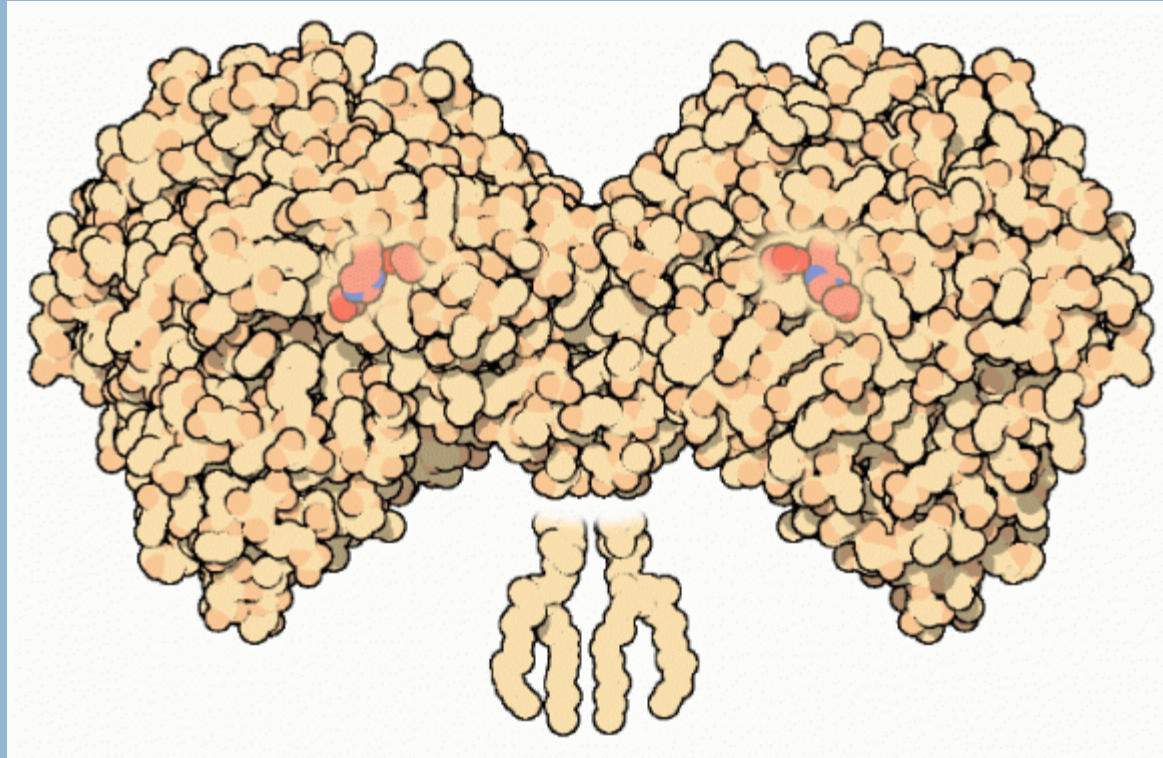
Questo passaggio ha dei tempi critici. La poliproteina intatta è necessaria nei primi momenti del ciclo vitale del virus, quando aiuta la formazione del virus immaturo. Poi la poliproteina deve essere tagliata in frammenti della giusta lunghezza per costruire il virus maturo capace di infettare una nuova cellula. Le reazioni di taglio devono avvenire perfettamente a tempo per permettere al virus di costruirsi nel modo corretto, prima che la poliproteina sia distrutta. A causa della sua funzione delicata ed essenziale, l'HIV proteasi è un eccellente bersaglio per una terapia farmacologica. I farmaci come il Ritonavir si legano saldamente alla proteasi bloccandone l'azione e il virus muore perchè non è in grado di trasformarsi nella sua forma matura infettiva.



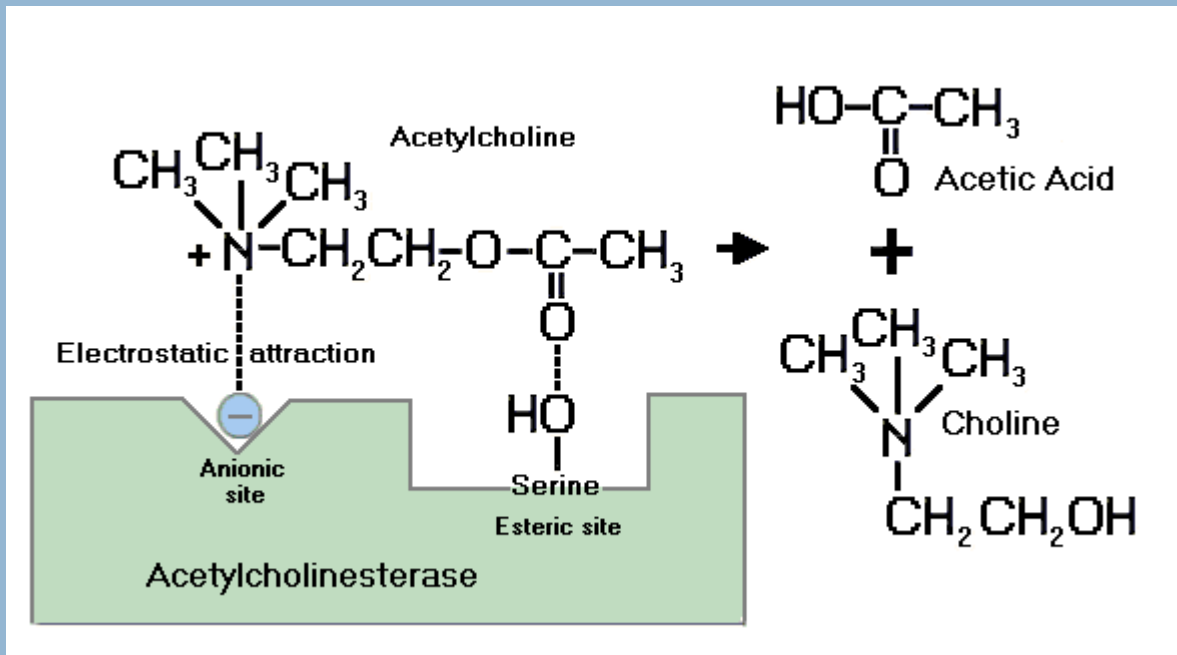
Nella figura l'enzima viene mostrato come un tubo sottile che assume la forma delle due catene proteiche (99 aa ciascuna) che lo compongono. Il Ritonavir è rappresentato con sfere colorate che mostrano il volume occupato dai singoli atomi. La vista è dall'alto, l'enzima possiede 2 lembi che si chiudono sopra le molecole del farmaco (o della proteina usualmente).

Le molecole di Ritonavir hanno dei gruppi idrocarburici apolari disposti su ogni lato, che interagiscono con i bordi del sito attivo a forma di tunnel. Ci sono poi due atomi di ossigeno al centro che interagiscono con una molecola di acqua che di solito è intrappolata sotto i lembi (non mostrata qui). Il Ritonavir imita una catena proteica, legandosi all'enzima nello stesso modo in cui lo fanno le catene proteiche. E' però più stabile di una catena proteica e l'HIV-1 proteasi non riesce a spezzarlo, così resta legato al sito attivo bloccando il normale funzionamento dell'enzima.

Acetilcolinesterasi

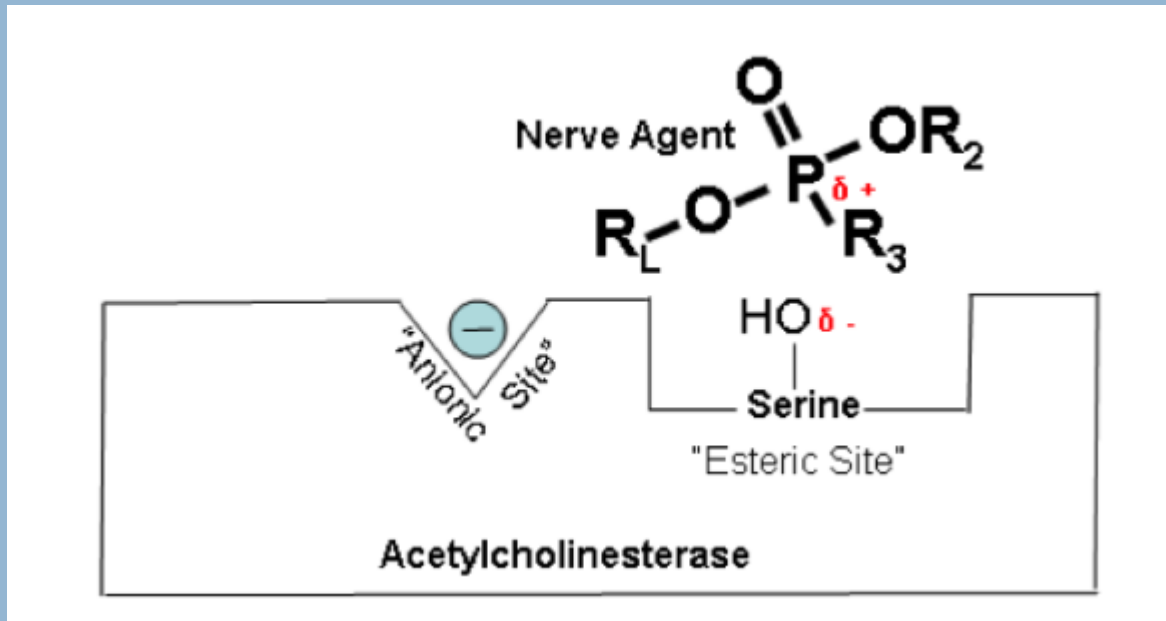


acetilcolinesterasi da torpedine, privata delle molecole di lipide che la ancorano alla membrana cellulare deputato alla eliminazione della acetilcolina che è il trasmettitore dell'impulso nervoso: per evitare l'accumulo di acetilcolina e quindi la saturazione della capacità di trasmissione l'enzima distrugge la acetilcolina.



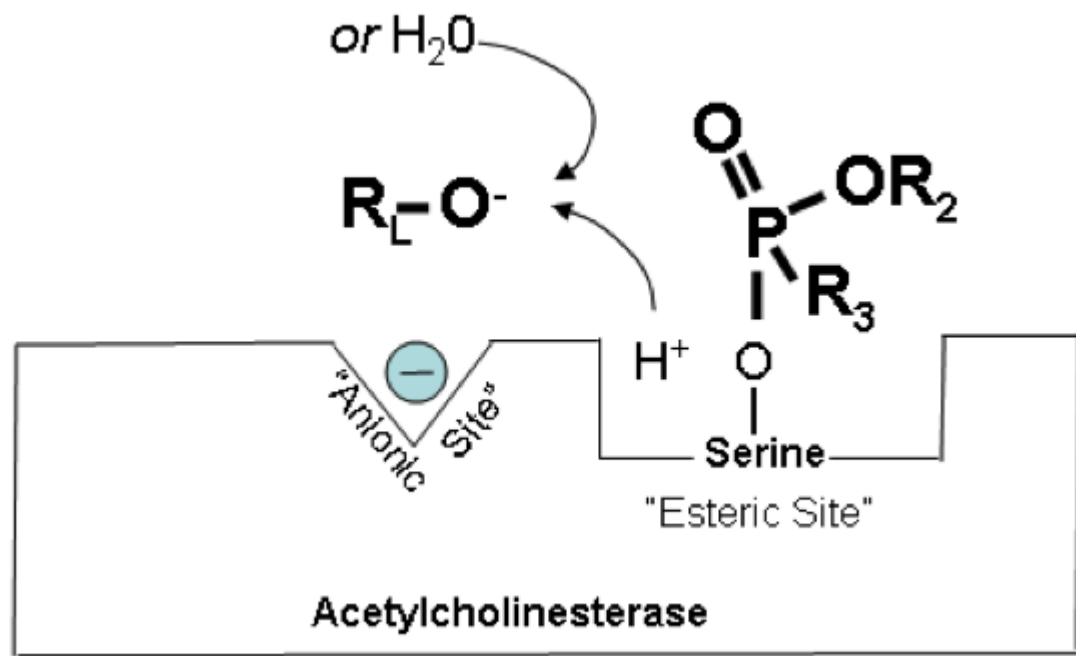
L'azoto carico positivamente nell'acetilcolina è attratto dal sito ionico sull'acetilcolinesterasi e l'idrolisi catalizzata sul sito estereo per formare colina ed acido acetico.

L'effetto è simile a quello dei neonicotinoidi, perchè in entrambi i casi si satura la capacità dell' impianto di trasmissione che continua a trasmettere il comando di contrazione muscolare e quindi blocca di fatto il funzionamento degli apparati comandati, in pratica impedisce di rilassare i muscoli e uccide prima di tutto per asfissia, nel caso dei mammiferi. Ma mentre I neonicotinoidi agonizzano il recettore nicotinico, gli organofosforici bloccano l'enzima che distruggendo la acetilcolina impedisce il blocco "naturale" del recettore acetilcolinico.



Come un inibitore della colinesterasi (un gas nervino in questo caso) si attacca all'idrossile della serina; questo impedisce all'acetilcolina di interagire con la colinesterasi e di essere disattivata. Il P parzialmente elettropositivo è attratto dalla serina parzialmente elettronegativa δ^- indica che il P è parzialmente elettropositivo. δ^- indica che l'ossigeno è parzialmente elettronegativo

Il sito attivo della acetilcolinesterasi si trova in fondo ad una tasca molto stretta in cui ci sono tre amminoacidi serina, istidina, glutammato, che ricordano quelli presenti nel caso delle proteasi; l'amminoacido serina è proprio il bersaglio di attacco dei gas della famiglia del sarin che vi si legano irreversibilmente e bloccano in questo modo l'enzima impedendogli di funzionare. L'ingresso del Sarin nel sito attivo corrisponde all'attacco del gruppo $-OH$ della serina e nella uscita dello ione fluoruro (o di altri gruppi per gli altri composti); il composto ottenuto è stabile.



I farmaci che inibiscono l'azione dell'AChE sono chiamati anticolinesterasici (anti-ChE). Essi provocano l'accumulo di ACh in prossimità delle terminazioni nervose colinergiche e quindi producono effetti simili a quelli di un'eccessiva stimolazione dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico.

Data l'estesa distribuzione dei recettori colinergici nelle varie specie animali, non è sorprendente che gli anti-ChE abbiano avuto una vasta applicazione come agenti tossici, sia come insetticidi e pesticidi agricoli sia come "gas nervini" per la guerra chimica.

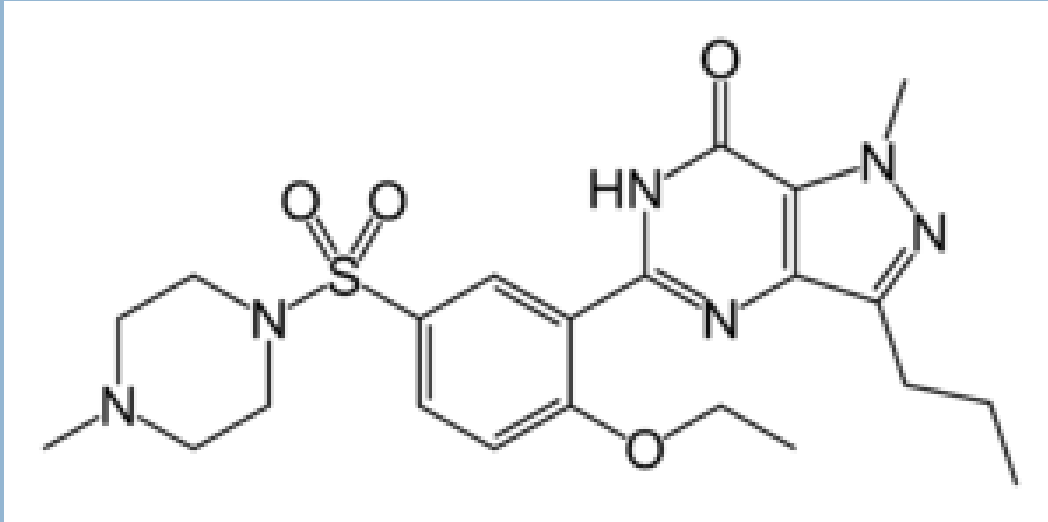
Tuttavia, diversi composti di questa classe sono ampiamente usati come agenti terapeutici; altri, in grado di superare la barriera ematoencefalica, sono stati approvati o sono in sperimentazione clinica per la terapia della malattia di Alzheimer.

Nel periodo precedente la Seconda Guerra Mondiale, erano generalmente conosciuti soltanto gli agenti anti-ChE "reversibili", il cui prototipo è la fisostigmina.

Poco prima della Seconda Guerra Mondiale e nel corso della stessa fu sviluppata una nuova classe di composti altamente tossici, detti organofosfati; questi furono dapprima utilizzati in agricoltura, come insetticidi, e più tardi nell'industria bellica come armi chimiche. L'elevata tossicità di questi composti è dovuta all'inattivazione "irreversibile" dell'AChE, che ne comporta la prolungata inibizione.

Nonostante molte tossine naturali siano metaboliti secondari, questi veleni includono anche peptidi e proteine. Un esempio di peptide tossico è l' α -amanitina, presente nell'amanita falloide e in specie correlate. Si tratta di un potente inibitore enzimatico, che impedisce la trascrizione del DNA da parte dell'RNA polimerasi II.

Un esempio interessante di inibitore enzimatico medicinale è il [sildenafil](#), principio attivo del [Viagra](#), (figura a destra) un trattamento comune per le disfunzioni erettili maschili. Questo composto è un potente inibitore della [fosfodiesterasi-5](#), l'enzima che degrada la molecola [guanosina monofosfato ciclica](#). Questa molecola, che svolge funzione di **segnale**, provoca il rilassamento della muscolatura liscia e consente al [sangue](#) di affluire all'interno del [corpo cavernoso](#), causando l'[erezione](#). Il farmaco, abbassando l'attività dell'enzima che blocca il segnale, mantiene quest'ultimo per un più lungo periodo di tempo.





I farmaci che inibiscono l'azione dell'AChE sono chiamati anticolinesterasici (anti-ChE). Essi provocano l'accumulo di ACh in prossimità delle terminazioni nervose colinergiche e quindi producono effetti simili a quelli di un'eccessiva stimolazione dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico.

Data l'estesa distribuzione dei recettori colinergici nelle varie specie animali, non è sorprendente che gli anti-ChE abbiano avuto una vasta applicazione come agenti tossici, sia come insetticidi e pesticidi agricoli sia come "gas nervini" per la guerra chimica.

Tuttavia, diversi composti di questa classe sono ampiamente usati come agenti terapeutici; altri, in grado di superare la barriera ematoencefalica, sono stati approvati o sono in sperimentazione clinica per la terapia della malattia di Alzheimer.

Nel periodo precedente la Seconda Guerra Mondiale, erano generalmente conosciuti soltanto gli agenti anti-ChE "reversibili", il cui prototipo è la fisostigmina.

Poco prima della Seconda Guerra Mondiale e nel corso della stessa fu sviluppata una nuova classe di composti altamente tossici, detti organofosfati; questi furono dapprima utilizzati in agricoltura, come insetticidi, e più tardi nell'industria bellica come armi chimiche. L'elevata tossicità di questi composti è dovuta all'inattivazione "irreversibile" dell'AChE, che ne comporta la prolungata inibizione.

I farmaci che inibiscono l'azione dell'AChE sono chiamati anticolinesterasici (anti-ChE). Essi provocano l'accumulo di ACh in prossimità delle terminazioni nervose colinergiche e quindi producono effetti simili a quelli di un'eccessiva stimolazione dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico.

Data l'estesa distribuzione dei recettori colinergici nelle varie specie animali, non è sorprendente che gli anti-ChE abbiano avuto una vasta applicazione come agenti tossici, sia come insetticidi e pesticidi agricoli sia come "gas nervini" per la guerra chimica.

Tuttavia, diversi composti di questa classe sono ampiamente usati come agenti terapeutici; altri, in grado di superare la barriera ematoencefalica, sono stati approvati o sono in sperimentazione clinica per la terapia della malattia di Alzheimer.

Nel periodo precedente la Seconda Guerra Mondiale, erano generalmente conosciuti soltanto gli agenti anti-ChE "reversibili", il cui prototipo è la fisostigmina.

Poco prima della Seconda Guerra Mondiale e nel corso della stessa fu sviluppata una nuova classe di composti altamente tossici, detti organofosfati; questi furono dapprima utilizzati in agricoltura, come insetticidi, e più tardi nell'industria bellica come armi chimiche. L'elevata tossicità di questi composti è dovuta all'inattivazione "irreversibile" dell'AChE, che ne comporta la prolungata inibizione.

I farmaci che inibiscono l'azione dell'AChE sono chiamati anticolinesterasici (anti-ChE). Essi provocano l'accumulo di ACh in prossimità delle terminazioni nervose colinergiche e quindi producono effetti simili a quelli di un'eccessiva stimolazione dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico.

Data l'estesa distribuzione dei recettori colinergici nelle varie specie animali, non è sorprendente che gli anti-ChE abbiano avuto una vasta applicazione come agenti tossici, sia come insetticidi e pesticidi agricoli sia come "gas nervini" per la guerra chimica.

Tuttavia, diversi composti di questa classe sono ampiamente usati come agenti terapeutici; altri, in grado di superare la barriera ematoencefalica, sono stati approvati o sono in sperimentazione clinica per la terapia della malattia di Alzheimer.

Nel periodo precedente la Seconda Guerra Mondiale, erano generalmente conosciuti soltanto gli agenti anti-ChE "reversibili", il cui prototipo è la fisostigmina.

Poco prima della Seconda Guerra Mondiale e nel corso della stessa fu sviluppata una nuova classe di composti altamente tossici, detti organofosfati; questi furono dapprima utilizzati in agricoltura, come insetticidi, e più tardi nell'industria bellica come armi chimiche. L'elevata tossicità di questi composti è dovuta all'inattivazione "irreversibile" dell'AChE, che ne comporta la prolungata inibizione.

I farmaci che inibiscono l'azione dell'AChE sono chiamati anticolinesterasici (anti-ChE). Essi provocano l'accumulo di ACh in prossimità delle terminazioni nervose colinergiche e quindi producono effetti simili a quelli di un'eccessiva stimolazione dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico.

Data l'estesa distribuzione dei recettori colinergici nelle varie specie animali, non è sorprendente che gli anti-ChE abbiano avuto una vasta applicazione come agenti tossici, sia come insetticidi e pesticidi agricoli sia come "gas nervini" per la guerra chimica.

Tuttavia, diversi composti di questa classe sono ampiamente usati come agenti terapeutici; altri, in grado di superare la barriera ematoencefalica, sono stati approvati o sono in sperimentazione clinica per la terapia della malattia di Alzheimer.

Nel periodo precedente la Seconda Guerra Mondiale, erano generalmente conosciuti soltanto gli agenti anti-ChE "reversibili", il cui prototipo è la fisostigmina.

Poco prima della Seconda Guerra Mondiale e nel corso della stessa fu sviluppata una nuova classe di composti altamente tossici, detti organofosfati; questi furono dapprima utilizzati in agricoltura, come insetticidi, e più tardi nell'industria bellica come armi chimiche. L'elevata tossicità di questi composti è dovuta all'inattivazione "irreversibile" dell'AChE, che ne comporta la prolungata inibizione.