

a cura di Pierfausto Seneci

Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

[pierfausto.seneci@unimi.it](mailto:pierfausto.seneci@unimi.it)

In questo numero desidero parlarvi di MAnTA, cioè di Molecular ANT colony Algorithm. Un gruppo di ricercatori all'ETH di Zurigo (M. Reutlinger *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 4244) ha sviluppato un algoritmo per il disegno razionale di librerie combinatoriali con un profilo di bio-attività definito a partire da una reazione - o serie di reazioni - che possano essere effettuate con un gran numero di reagenti disponibili. Ciò deriva da un software che è in grado di "adattare" le sue scelte, di valutare appunto i reattivi sulla base della probabilità che i prodotti della reazione siano potenzialmente affini per una molecola bersaglio/target biologico, e quindi di suggerire al *medicinal chemist* (sapete che preferisco questa definizione rispetto al nostro chimico farmaceutico) quali composti sintetizzare. Confesso che le figure originali del lavoro, in cui si vede una formichina (il software MAnTA) che attraversa un vasto terreno (le combinazioni dei reattivi virtuali che, combinati, producono una libreria) seguendo i feromoni rilasciati (le combinazioni fra reattivi che producono composti bio-attivi), ha contribuito alla mia selezione...

Il gruppo in questione ha scelto una fra le più robuste reazioni organiche, spesso sfruttata per applicazioni farmaceutiche: l'amminazione riduttiva (eq. 1, Fig. 1). Le ammine ed i composti carbonilici commercialmente disponibili da parte di tre aziende leader del settore sono stati inizialmente filtrati per eliminare gruppi funzionali/decorazioni con potenziali effetti tossici, oppure impartenti caratteristiche chimico-fisiche non compatibili con una buona biodisponibilità e farmacocinetica. I risultanti 2.879 composti carbonilici e le 7.062 ammine originano una libreria virtuale/*in silico* di più di 20 milioni di prodotti; fra questi, MAnTA ha selezionato 3.529 composti "mirati" verso due bersagli rilevanti nell'area neuropsichiatrica - ligandi di recettori dopaminici D4 e di recettori oppioidi sigma-1. MAnTA ha fornito anche previsioni riguardo alla selettività dei composti selezionati (Fig. 1): l'arilpiperidina **1** dovrebbe essere un potente sigma-1 ligando, mentre il suo analogo **2** dovrebbe anche essere molto selettivo rispetto a recettori oppioidi simili; analogamente, se l'arilpiperazina **3** dovrebbe essere un potente ligando di recettori dopaminici D4, l'analogo **4** dovrebbe essere estremamente selettivo, mentre il composto **5** sarebbe un esempio volutamente "poli-farmacologico"/multi-target. Si noti infine come i valori di pK<sub>i</sub> predetti da MAnTA siano in generale accordo con quanto osservato in laboratorio: metodo semplice, efficace e - sembra - predittivo *a priori*, non *a posteriori*.

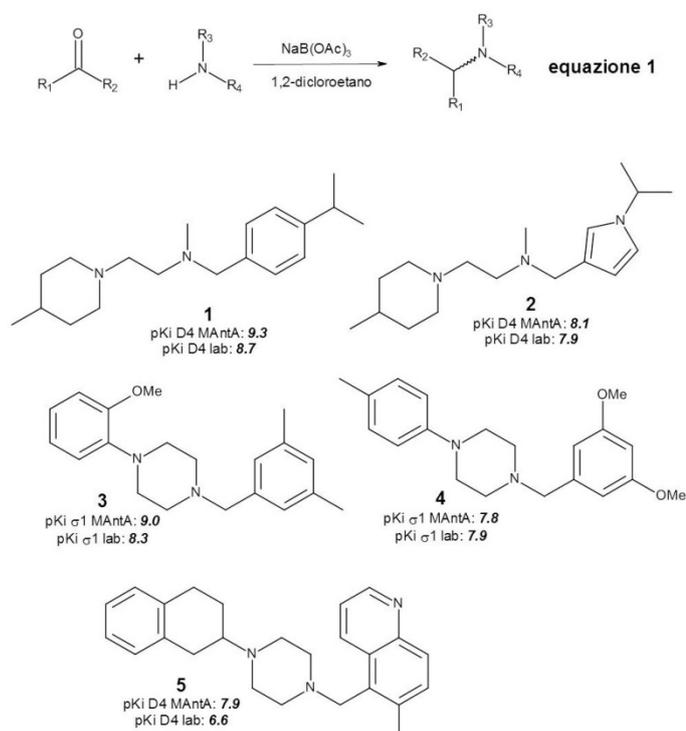


Fig. 1

Parliamo infine di *chemogenomic fitness signatures* (A.Y. Lee *et al.*, *Science*, 2014, **344**, 208). Niente palestre per il benessere, o firme da notai: piuttosto, un imponente sforzo iniziato saggiando una collezione di 50.000 composti per la loro capacità di inibire la crescita di cellule di lievito. I 3.250 positivi risultanti sono poi stati sottoposti ad un "incrocio" genetico di ablazione/cancellazione, per vedere quali fra i circa 1.100 geni essenziali (*HIP screening*) o fra i circa 4.800 accessori (*HOP screening*) del lievito, se non presenti, provocano l'inattività del composto. Lo *HIP screening* ha permesso agli autori di selezionare 317 composti, agenti su 121 geni essenziali del lievito diversi; ed ha permesso di compilare un estremamente complesso - ma estremamente utile! - "atlante" di connessioni fra *pathway* metabolici collegati. Su questi *pathway* agiscono modulatori qui confermati (cioè a dire con meccanismo d'azione noto in precedenza, e attribuito allo stesso *pathway* qui modulato), oppure qui identificati per la prima volta (non noti in precedenza). Esistono poi le già citate "firme", cioè l'intero profilo di "disturbo" esercitato da composti attivi su più di un bersaglio HIP od HOP: anche in questo caso, composti strutturalmente diversi fra loro e non noti per condividere azioni terapeutiche (ad esempio la 5-fluorouridina **6** e la solfonilidrazide **7**, Fig. 2) mostrano una firma simile, che origina un simile effetto su cellule di lievito - per **6** e **7**, interferenza con la biosintesi e le funzioni degli esosomi, vescicole promuoventi lo stoccaggio e/o l'eliminazione di materiale inutile per la cellula. Ancor più importante, la verifica che alcuni fra questi *chemical-genetic probes* sono parimenti attivi su cellule mammifere (ad esempio il tricloprofene **8**, che induce stress mitocondriale sia su cellule di lievito che su linee tumorali leucemiche) e possono quindi fornire elementi importanti/nuovi *target* e nuovi chemotipi per il disegno razionale di nuovi composti biologicamente attivi per applicazioni terapeutiche. Non posso qui né riprodurre, né quantomeno tradurre in parole il paginone/figura riassuntiva del *network* ricavato dall'analisi chemogenomica qui brevemente descritta: buona lettura, e buona consultazione!

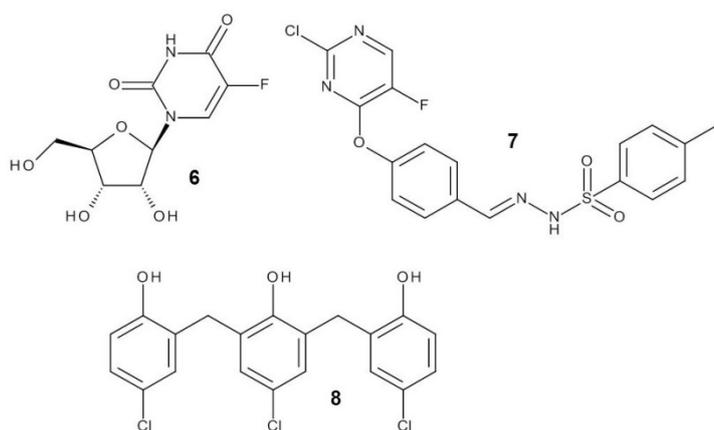


Fig. 2