



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT  
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

## La dinamicità dei contatti residuo-residuo e l'attività catalitica della ciclofilina

L'attività enzimatica e il legame ad un substrato sono fortemente influenzati dai movimenti del recettore. Tuttavia, a parte rari casi, difficilmente si osservano dei grandi riarrangiamenti conformazionali della proteina a causa dell'interazione con un ligando. Inoltre è molto difficile correlare i cambiamenti osservati con l'attività catalitica. In un recente lavoro Doshi [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, **113**, 4735] utilizza lunghe ed estensive simulazioni di dinamica molecolare (MD) della ciclofilina A (CypA), una isomerasi *cis-trans* il cui *turnover* catalitico avviene nella scala dei millisecondi, per interpretare i dati NMR e studiare l'equilibrio conformazionale della proteina in relazione all'attività enzimatica. Mentre le simulazioni possono caratterizzare a livello atomico il funzionamento e la dinamicità della CypA, la spettroscopia NMR può integrare e supportare l'analisi delle traiettorie delle simulazioni. Essendo il dato sperimentale NMR di ambigua interpretazione, visto che rileva un comportamento del sistema 'mediato' da diversi contributi che, come nel caso della CypA, è caratterizzata da stati in cui la proteina è legata al substrato o libera di muoversi in soluzione, l'analisi delle simulazioni diventa fondamentale per poter interpretare correttamente l'informazione sperimentale. In questo lavoro si considerano diversi stati del sistema (CypA in soluzione, CypA legata ad un substrato nello stato *trans*, di transizione, e *cis*) campionati indipendentemente su una scala di tempi dei microsecondi. Per l'analisi si utilizza un approccio *coarse grain*, ovvero per ogni coppia di residui si calcolano le distanze di interazione e si attribuisce il valore 1 al contatto formato e 0 a quello che si rompe (avendo definito una soglia di *cutoff*). La traiettoria si condensa in un sistema binario di 0 e 1 in cui è possibile identificare i contatti dinamici, ovvero quelli che si formano con una probabilità tra il 10% (poco formati) e il 90% (molto formati). Per ogni sistema è inoltre possibile selezionare i residui dinamici coinvolti nei corrispondenti contatti dinamici e confrontare questa analisi con il dato NMR. Quello che si osserva è che esiste un cluster di residui dinamici lontano dal sito attivo, a circa 15 Å, e che i residui che in-

teragiscono con il substrato sono invece poco dinamici, ovvero non formano o rompono molti contatti. Inoltre, la comunicazione *long-range* tra i due siti avviene attraverso un cammino di connessioni inter-residuo. Infatti le simulazioni fatte su una variante di CypA mutata in cui si modifica un residuo appartenente al dominio dinamico lontano dal sito attivo (V29L), non mostrano un cambiamento nel numero e tipo di residui dinamici ma, rispetto a CypA wild type, evidenziano un effetto *long-range* per cui i residui che collegano questo sito a quello catalitico hanno una probabilità più bassa di rottura e formazione di contatti. Inoltre l'effetto della mutazione comporta una riduzione dei tempi di vita media dei contatti residuo-residuo attorno al residuo mutato.

## Sali di aril iodonio in sintesi organica

Composti ipervalenti a base di iodio hanno ricevuto particolare attenzione in sintesi organica, grazie al fatto che possono essere usati quali ossidanti o reagenti elettrofili in un ampio numero di trasformazioni chimiche. Tra questi, i sali di diaril iodonio ( $Ar_2I^+X^-$ ) si sono dimostrati agenti elettrofili arilanti molto versatili nei confronti di svariati nucleofili, trovando molte applicazioni in reazioni di *cross couplings* e di attivazione di legami C-H. Un aggiornamento sulla letteratura relativa all'impiego di derivati ipervalenti dello iodio in sintesi organica è possibile trovarlo in due recenti *reviews*: l'*Account* di Novák, nel quale vengono riportate le applicazioni dei sali di diaril iodonio (III) in reazioni di

arilazione diretta sia *metal-free* che mediate da complessi di Pd e Cu [Z. Novák, *Synlett*, 2016, DOI:10.1055/s-0035-1561369]; la *review* di Yoshimura, di carattere più generale, nella quale sono analizzati sistematicamente gli studi sui diversi reagenti ipervalenti di iodio pubblicati fino all'estate del 2015 [A. Yoshimura, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 3328]. Nel 2016 la letteratura continua ad essere ricca di lavori relativi all'impiego di sali di aril iodonio nei diversi ambiti della sintesi organica. A titolo d'esempio, ho selezionato due lavori che hanno obiettivi sintetici molto diversi tra di loro, ma possiedono come denominatore comune l'uso di un sale di aril iodonio quale reagente chiave: i) l'arilazione diretta in posizione  $\beta$  di eteri ossimici a dare  $\beta$ -aril chetoni, mediante attivazione di legami C(sp<sup>3</sup>)-H (Fig. 1a) [C. Chen, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 1383]; ii) l'addizione regio e stereoselettiva dei gruppi CN e OTf ad alchini interni catalizzata da Fe(OAc)<sub>2</sub> (Fig. 1b) [A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 2977]. Il *cross coupling* studiato da Chen è stato utilizzato anche nella formazione di legami C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) in derivati più complessi di origine naturale, come il lanosterolo e l'acido glicirretico, dimostrandone la notevole versatilità e generalità. Da sottolineare infine l'elevato valore sintetico della procedura sviluppata da Studer, che permette di ottenere triflati alchenilici ulteriormente funzionalizzabili in modo stereospecifico, sfruttando il gruppo OTf in tradizionali *cross coupling* Pd-catalizzati, oppure mediante idrolisi per ottenere  $\alpha$ -cianochetoni o  $\beta$ -chetoammidi.

