



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

Prospettive per la progettazione di nuovi farmaci: *Induced fit* e *binding mode predictions*

In questo recente lavoro [A.J. Clark, *J. Chem. Theory Comput.*, 2016, **12**, 2990], gli autori propongono una nuova strategia basata sull'utilizzo della metadinamica in accoppiata al *ligand docking* per predire il corretto posizionamento di un ligando nel sito di legame. Anche se nota la struttura di un recettore co-cristallizzato con un composto, spesso lo *screening* di nuovi ligandi individua composti attivi che possono legarsi in modo differente alla proteina e indurre delle modifiche alla struttura del sito di *binding*. In questo senso, i classici approcci di docking utilizzati per la progettazione *structure-based* di nuove molecole, mantenendo rigida la proteina, rischiano di non essere validi strumenti predittivi, soprattutto nell'ottica di dare priorità alla sintesi di reali *lead*. Diversi approcci di *induced fit docking* (IFD) sono stati proposti allo scopo di identificare il corretto *binding mode* associato ad una stima dell'energia di *binding* più accurata possibile.

Spesso i protocolli di IFD sono limitati dalla ridotta capacità di campionamento, soprattutto del *backbone* proteico, e da una bassa qualità della funzione di *scoring* delle pose generate. Tuttavia, dato il costo computazionale, fare dei calcoli estesi di dinamica molecolare in solvente esplicito su tutte le pose generate da un calcolo di IFD risulta molto oneroso. La metadinamica è una tecnica che, aumentando il campionamento dello spazio conformatore, può migliorare il problema del *sampling* e permettere di passare attraverso le diverse pose del calcolo IFD in un unico *run*, e, in aggiunta, stimare le energie libere di legame dei diversi *binding mode* del ligando. Gli autori propongono una procedura automatizzata IFD/Metadinamica in cui come variabile collettiva si usa il valore di RMSD (*root-mean-square deviation*) calcolato tra gli atomi pesanti del ligando e alcuni atomi chiave e stabili della proteina (lontani dal sito di legame) rispetto alla *best pose* del calcolo IFD.

In questo lavoro [C. Grebner, *J. Chem. Inf. Model.*, 2016, **56**, 774] gli autori mostrano come il metodo PELE (*protein energy landscape exploration*) basato sul campionamento Monte Carlo dello spazio conformatore ligando-proteina e algoritmi di predizione di struttura di proteine, possa correttamente predire il *binding mode* di un composto utilizzando limitate risorse compu-

tazionali (a metà strada tra un calcolo di docking e una simulazione classica di dinamica molecolare). Grazie all'aumento delle potenzialità di calcolo queste strategie avranno sempre più spazio nei progetti di *drug design* e potranno integrarsi in modo automatico.

Recenti sviluppi nel campo dell'Aggregation-Induced Emission

Il fenomeno fotofisico dell'emissione indotta dall'aggregazione, meglio noto come *Aggregation-Induced Emission* (AIE), fu osservato e studiato per la prima volta nel 2001 dal gruppo del prof. Ben Zhong Tang nell'esafenil silicloptadiene, rendendolo così l'archetipo per eccellenza per le specie luminifere in grado di mostrare AIE. Il fenomeno AIE si manifesta in seguito ad un comportamento del tutto singolare di alcune specie cromofore, che presentano una bassa luminescenza in soluzione e una più alta luminescenza negli stati amorfi o cristallini. Questo insolito comportamento è estremamente interessante, dato che la maggior parte delle molecole organiche luminifere presentano buone proprietà ottiche in soluzione, ma molto più scarse allo stato solido. Ad oggi sono state individuate diverse classi di molecole che mostrano questo fenomeno, e altrettanto numerose sono le potenziali applicazioni di questi cromofori in op-

toelettronica e in ambito biologico (ad esempio quali sonde fluorescenti nell'*imaging* di membrane, tessuti, mitocondri o batteri) come ben descritto e razionalizzato in questa *review* dal titolo "*Aggregation-Induced Emission: together we shine, united we soar!*" [B.Z. Tang, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 11718]. Lo stesso gruppo di Tang ha sviluppato recentemente una nuova famiglia di composti fluorescenti recanti un gruppo donatore ed un gruppo accettore collegati da un ponte π (Fig. 1a), che mostrano un significativo effetto AIE, un'elevata efficienza quantica pari al 38,2%, e sono state utilizzate con successo quali *probes* fluorescenti per l'*imaging* sia *in vitro* che *in vivo*, sfruttando la tecnica di assorbimento a due fotoni [B.Z. Tang, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 4527]. L'intensa colorazione rossa osservata nel citoplasma delle cellule trattate con questi cromofori, insieme alla loro elevata biocompatibilità, dimostra le notevoli potenzialità di questi sistemi nell'*imaging* cellulare. Concludo segnalando un interessante cromoforo AIE (Fig. 1b), sviluppato presso l'Università di Heidelberg [U.H.F. Bunz, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 8740], che risulta altamente fotostabile grazie alla presenza di sostituenti a base di fluoro, i quali impediscono al cromoforo fluorurato di subire processi di fotocicizzazione, favorendo invece il processo di isomerizzazione *trans/cis* dei doppi legami stirenici.

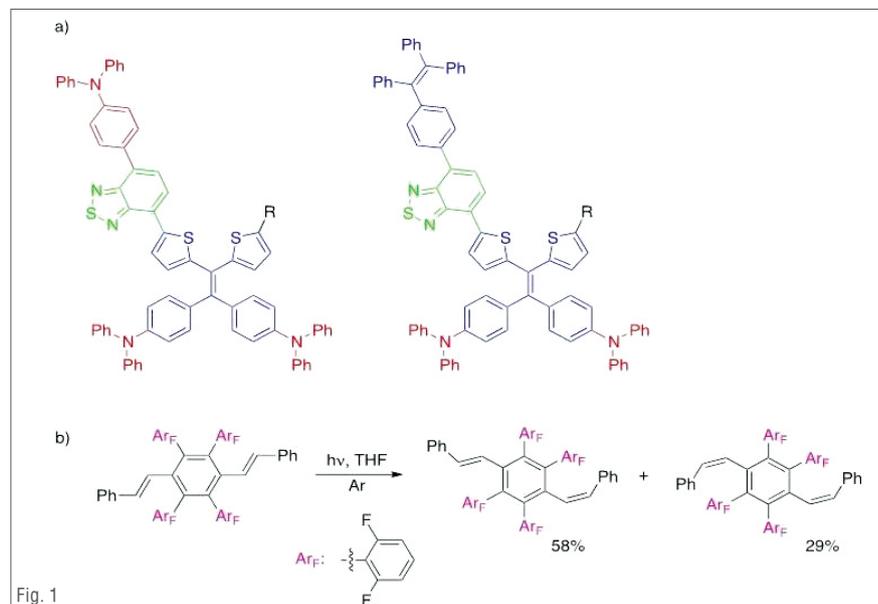


Fig. 1