



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

UNIVERSITÀ DI MILANO

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT

MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

La versatilità dei poliossometallati

I poliossometallati (POM) sono composti di natura polianionica che si dividono principalmente in isopolianioni ($[M_nO_x]^{n-}$) ed eteropolianioni ($[Y_mM_nO_x]^{n-}$), dove M rappresenta un metallo appartenente alle prime serie di transizione (V, Mo o W), e Y rappresenta un non metallo, ad esempio fosforo o silicio, oppure un diverso metallo di transizione. Il loro scheletro polianionico è costituito generalmente da unità ottaedriche di tipo MO_6 connesse tra loro attraverso uno o due atomi di ossigeno, dove il metallo M, nel suo stato di ossidazione più alto, permette di ottenere strutture discrete formando doppi legami terminali metallo-ossigeno. La struttura tridimensionale e la composizione di questi *nanoclusters* possono variare significativamente in funzione delle condizioni sperimentali utilizzate per la loro sintesi. In questo modo si ottengono dei sistemi caratterizzati da proprietà chimico-fisiche, elettroniche e acido-base molto diverse, che permettono di utilizzare i POM in molteplici applicazioni, ad esempio in catalisi, nella sensoristica ed in ambito biomedico. Un aspetto molto importante della relazione struttura/attività dei POM riguarda anche la natura dei corrispondenti cationi. La *review* di Nyman offre una panoramica molto interessante sulle interazioni che avvengono in soluzione tra i POM e i corrispondenti cationi, che, oltre ai classici metalli alcalini o ioni tetraalchilammonio, possono essere sistemi molto più complessi, come ad esempio biomolecole, complessi di metalli di transizione polivalenti, cationi surfattanti o dendrimeri [M. Nyman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, doi: [10.1002/anie.201905600](https://doi.org/10.1002/anie.201905600)]. Gli autori sottolineano come le interazioni che si vengono a creare tra queste specie cationiche e i POM svolgano un ruolo fondamentale, non solo per un ovvio bilancio di cariche, ma per controllarne solubilità, stabilità e nel determinarne struttura tridimensionale e proprietà specifiche per i relativi campi di applicazione. Qui di seguito menziono due diversi impieghi dei POM sviluppati recentemente. Un primo lavoro riporta la messa a punto di una nanostruttura supramolecolare ottenuta grazie ad interazioni elettrostatiche tra il polianione $H_3PW_{12}O_{40}$ e la 6-deossi-6-etilendiam-

mina- β -ciclodestrina, che si presenta come specie cationica grazie alla presenza di diversi gruppi amminici che in soluzione acquosa sono carichi positivamente [Y. Liu, *ACS Appl. Bio Mater.*, DOI: [10.1021/acsabm.9b00845](https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00845)]. Le nanoparticelle così ottenute promuovono efficientemente la fotodegradazione di coloranti organici, compresi diversi antibiotici, in presenza di H_2O_2 mediante irraggiamento con lampade a Hg o attraverso luce solare, mostrandosi dei candidati ideali nel trattamento di inquinanti organici.

Il secondo lavoro descrive la sintesi di un POM organico a base di platino, $(Me_4N)_3[PW_{11}O_{40}(Si-C_3H_6NH_2)_2PtCl_2]$, che è in grado di inibire efficacemente la formazione di aggregati di proteine beta amiloidi ($A\beta$), i quali sono ritenuti responsabili del danneggiamento dei neuroni nella malattia di Alzheimer [S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, DOI: [10.1002/anie.201910521](https://doi.org/10.1002/anie.201910521)]. L'attività inibitoria sembra sia legata ad interazioni multiple che il POM instaura con diversi residui amminoacidici di $A\beta$, incluse interazioni di coordinazione del Pt^{2+} con gruppi amminici, attrazioni elettrostatiche, legami a idrogeno e forze di van der Waals. Il POM sviluppato è inoltre capace di attraversare la membrana ematoencefalica non mostrando una significativa tossicità.

L'importanza dei composti 'decoys' nella validazione dei protocolli di virtual screening

L'obiettivo delle tecniche di *virtual screening* (VS) è quello di identificare, in una *dataset* di ligandi, quelli potenzialmente attivi verso un dato target biologico. In un campo così competitivo, questa metodologia permette di risparmiare tempo e denaro se capace di produrre risultati attendibili. A tal fine, negli ultimi anni sono state create diverse banche dati di composti attivi e non-attivi o *decoys* [M. Reau, *Front. Pharmacol.*, 2018, **9**, 11], per valutare la performance di un protocollo di VS. I risultati dipendono sia dal numero di composti attivi rispetto ai *decoys*, sia dalla tipologia di spazio chimico esplorato dai due sets. Nei primi *database* le molecole attive erano selezionate dalla letteratura e i composti *decoys* in modo casuale, spesso considerati solo dei composti '*putative inactive*' non supportati da veri dati spe-





rimentali. Non solo c'è il rischio che i composti inattivi siano in realtà attivi, ma se i decoys hanno una variabilità strutturale maggiore rispetto alle molecole attive, si rischia di introdurre un errore di 'analogia', e allo stesso modo l'utilizzo di composti attivi con maggiore complessità chimica rispetto ai *decoys* (perché già molecole ottimizzate o *lead compounds*) può generare un errore di 'complessità'. Nel tentativo di limitare questi *biases*, sono state sviluppate diverse strategie. Inoltre, grazie alla disponibilità crescente di dati, i *datasets* sono stati recentemente integrati con composti realmente inattivi. Ad esempio, nella versione DUD-Enhanced del 2012 [M. Mysinger, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 6582] si utilizza un criterio di Tanimoto basato su *fingerprints* per il calcolo della similarità topologica e sei descrittori molecolari (peso molecolare, coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, etc.), inserendo tra i composti inattivi composti presi dal *database* ChEMBL con assenza di attività (fino alla concentrazione di 30 μ M). Nel caso

di DEKOIS [S. Vogel, *J. Chem. Inf. Model.*, 2011, **51**, 2650], otto descrittori vengono combinati in uno score di similarità, PSS, che abbinato ad uno score che calcola la *latent active in decoy set*, LADS, seleziona i *decoys* sulla base del *consensus score* di questi due fattori. Recentemente, sono stati sviluppati diversi *online tools* che generano in modo automatico e sulla base di una selezione di composti attivi, molecole *decoys* per qualsiasi target. La maggior parte di questi *datasets* è stata sviluppata per applicazioni nel campo del *VS-structure-based* (come DUD-E), per cui la selezione dei composti *decoys* è fatta cercando di massimizzare la dissimilarità tra composti attivi ed inattivi (in modo da evitare di includere molecole attive nel set dei *decoys*), mantenendo una elevata similarità delle proprietà chimico-fisiche. Nel caso di *datasets* per il *ligand-based virtual screening* (MUV, Fig. 1), al contrario è necessario che i composti decoys appartengano allo stesso spazio chimico dei composti attivi.

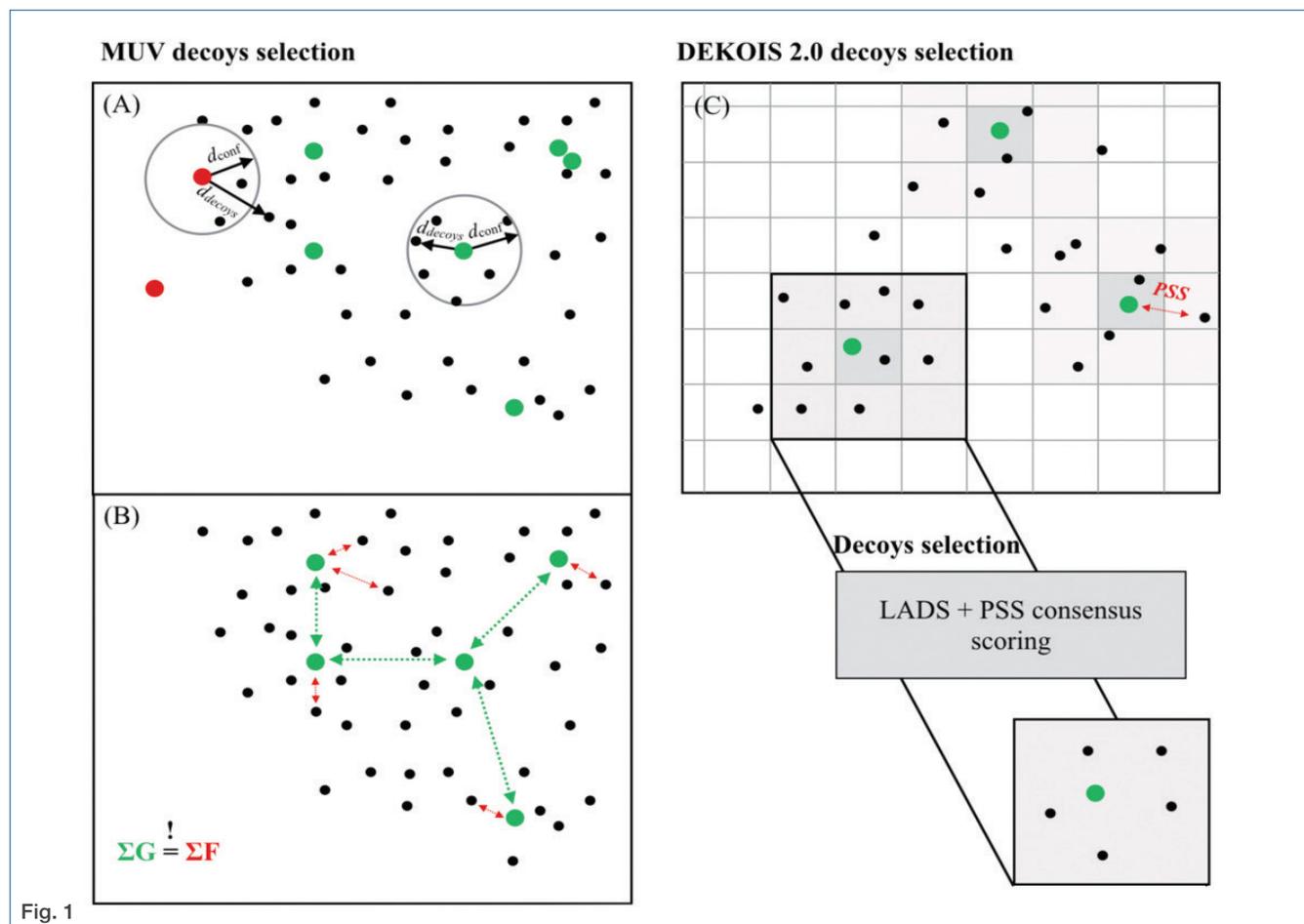


Fig. 1