



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera
 Dipartimento di Chimica
 Università di Milano
 silvia.cauteruccio@unimi.it
 monica.civera@unimi.it

Il tempo di residenza di un farmaco calcolato con metodi computazionali

In un processo di *drug discovery*, il tempo di residenza di un potenziale farmaco, ovvero il tempo in cui una molecola resta legata al sito attivo, influisce sulla sua efficacia e sulla sua sicurezza. Recentemente, molte aziende farmaceutiche e le agenzie di finanziamento istituzionali, in passato più focalizzate sugli aspetti termodinamici (legati all'affinità) dell'interazione ligando-proteina, stanno puntando all'implementazione di *tools* computazionali per la predizione di proprietà legate alla cinetica del legame già nelle fasi iniziali di sviluppo di un farmaco. Infatti, queste proprietà sono spesso difficili da misurare sperimentalmente per questioni di costi e tempi. Dal punto di vista computazionale, per descrivere l'evento del binding è importante campionare correttamente il percorso compiuto dalla molecola che si lega alla tasca. Tra i vari approcci di *enhance sampling* basati sulla dinamica molecolare, τ -RAMD [D.B. Kokh, *Front. Mol. Biosci.*, 2019, **6**, 36] stima i tempi di residenza (τ) di una molecola all'interno di un sito eseguendo un gran numero di simulazioni in cui la dissociazione del ligando viene accelerata applicando una forza aggiuntiva orientata casualmente. Le traiettorie RAMD sono analizzate con un metodo di *machine learning* che utilizza i contatti proteina-ligando per stimare τ e determinare i fattori principali che lo influenzano. Un altro approccio, ScaledMD, aumenta il campionamento dell'evento di (*un*)binding scalando o 'spegnendo' l'energia potenziale del sistema. In questo modo si facilita la rottura delle interazioni che stabilizzano il complesso proteina-ligando e la conseguente separazione. Questa procedura, appiattendo la PES (Potential Energy Surface), permette di campionare una maggiore quantità di spazio conformazionale in tempi

di simulazione molto più brevi rispetto alle simulazioni MD standard. La tecnica ScaledMD può essere utilizzata per ordinare una serie di molecole che si legano alla stessa proteina sulla base dei valori di τ relativi, ovvero rispetto ad una molecola di riferimento [L. Mollica *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2016, **59**, 7167]. Ad esempio, considerando 27 molecole che si legano alla parte N-terminale di HSP90, i calcoli ScaledMD correlano molto bene con i valori sperimentali [M. Bianciotto, *J. Chem. Theory Comput.*, 2021, *early view*]. Per descrivere gli aspetti strutturali degli eventi di *unbinding*, gli autori hanno sviluppato semplici procedure per (1) stimare i limiti del bacino di proteina che definisce lo stato legato e (2) descrivere e confrontare i percorsi che portano alla separazione ligando-proteina utilizzando delle *fingerprints* della mappa di contatti (Fig. 1). Sia la tecnica τ -RAMD che ScaledMD hanno il vantaggio di non necessitare della conoscenza del percorso di *unbinding* o della coordinata di reazione

Impieghi della lignina nelle nanotecnologie

La biomassa lignocellulosica rappresenta una del-

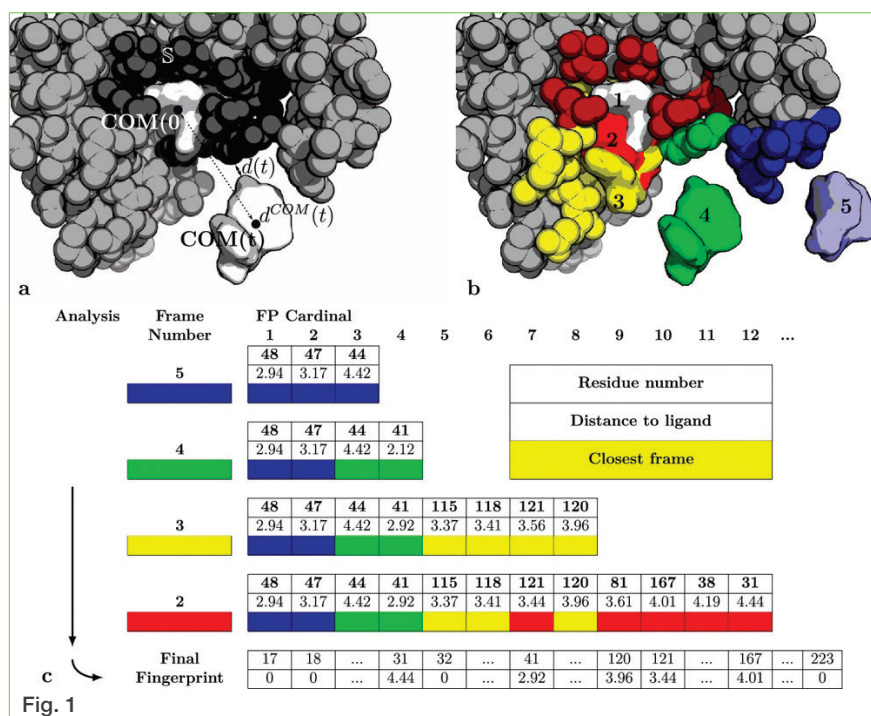
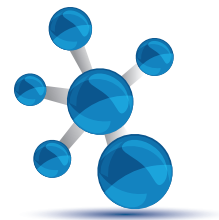


Fig. 1



le materie prime rinnovabili più abbondanti, che si ritrova nelle piante e negli scarti derivanti dalla loro lavorazione in ambito agricolo e dalla produzione di prodotti cartacei. Essa contiene tre dei più abbondanti polimeri naturali del pianeta: la cellulosa, la lignina e l'emicellulosa. Tra queste la lignina sta suscitando notevole interesse nella sintesi sostenibile di composti organici e derivati polimerici, così come nelle nanotecnologie. Le nanoparticelle a base di lignina (LNP) sono, infatti, delle nanoparticelle organiche a basso costo, che rappresentano una valida alternativa ai convenzionali nanomateriali di origine fossile e che trovano numerose applicazioni in biomedicina, biocatalisi e nei processi di purificazione delle acque. Il gruppo di Sipponen [A. Moreno *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 20897] ha sviluppato una nuova classe di LNP caratterizzate da una notevole stabilità in ambiente acquoso fortemente acido (pH 2,0) e altamente basico (pH 12) grazie ad un processo preliminare di esterificazione dei residui ossidrilici della lignina con il cloruro dell'acido oleico (Fig. 2). Le catene idrofobiche di acido oleico che si accumulano vicino alla superficie delle nanoparticelle creano una "barriera di idratazione" che previene la permeazione dell'acqua all'interno della nanoparticella e allo stesso tempo ritarda i processi di protonazione/deprotonazione, rendendo, di conseguenza, le OLNP stabili in un ampio intervallo di pH, come dimostrato da studi di funzionalizzazione covalente della superficie delle OLNP condotti a pH 2 e 12. Gli autori hanno inoltre dimostrato le potenzialità di questi nanosistemi mediante esperimenti in cui OLNP opportunamente funzionalizzate si sono rivelate dei potenziali agenti anticorrosivi per superfici metalliche nonché nanomateriali adsorbenti selettivi per la rimozione di coloranti da soluzioni acquose.

Un'altra classe di LNP molto promettente è quella delle nanoparticelle a base di lignina e tannini (LTNP) nelle quali le interazioni π - π tra gli anelli aromatici di lignina e tannini permettono la formazione di micro/nanoparticelle mediante *layer-by-layer self-assembly*, caratterizzate da un *core* densamente popolato da anelli benzenici impilati gli uni sugli altri e una superficie recante gruppi funzionali idrofilici, tra cui i gruppi ossidrilici di natura fenolica che incrementano la capacità riducente delle LTNP. Il gruppo di Shi [B. Shi, *Green Chem.*, 2021, **23**, 6945] ha messo a punto la sintesi di nanoparticelle di oro supportate su LTNP che non prevede l'uso di addizionali agenti riducenti. Gli autori sintetizzano le LTNP attraverso una procedura a due passaggi che prevede la depolimerizzazione della lignina dai residui di pannocchia e del tannino dalle cortecce di mirtillo e successivo *self-assembly* degli oligomeri di lignina e tannino mediante nanoprecipitazione. La presenza di numerosi gruppi ossidrilici nel guscio delle LTNP permette quindi di stabilizzare ioni Au^{3+} e successivamente ridurli *in situ* a particelle di Au^0 . Studi preliminari *in vitro* mostrano che il nuovo nanomateriale così ottenuto (Au/LTNP) è in grado di diminuire la vitalità cellulare di diverse linee di cellule tumorali (HepG2, MCF7 e A549) dimostrando così il potenziale applicativo di Au/LTNP in ambito terapeutico.

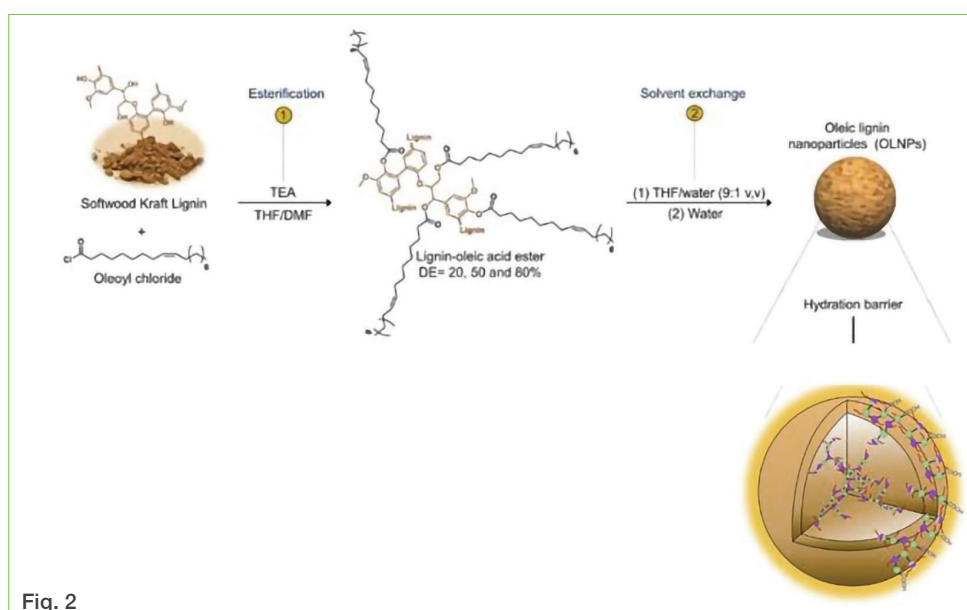


Fig. 2