

***Relazione sul soggiorno presso l'Università di Strasburgo nell'ambito del progetto  
"Modelling del legame ad alogeno per lo studio di biomolecole" associato  
all'iniziativa Short Term Mobility.***

I legami chimici che coinvolgono un alogeno sono caratterizzati dalla formazione di una regione di potenziale elettrostatico positivo che permette all'alogeno di acquistare un parziale carattere di acido di Lewis e di interagire quindi con basi di Lewis, ad esempio con atomi di azoto ed ossigeno. Ciò ha portato ad ampi studi sui legami ad alogeno che presentano elevate analogie con i legami a idrogeno. Tali legami sono stati utilizzati, ad esempio, per il design di strutture supramolecolari. Più recente è invece l'interesse che questo legame ricopre per le biomolecole. Si è infatti evidenziato che le particolari caratteristiche del legame ad alogeno li rendono particolarmente utili nel design di inibitori di proteine e quindi di sicuro interesse per il drug design. Inoltre l'inserimento di un alogeno può portare a cambiamenti conformazionali molto rilevanti per le biomolecole, in particolare per gli acidi nucleici.

Le peculiarità del legame ad alogeno sono dovute all'anisotropia della distribuzione elettronica del legame, che può essere indagata teoricamente mediante accurati calcoli quantomeccanici o sperimentalmente mediante un'accurata analisi della densità elettronica ricavata da studi di diffrazione a raggi X.

Il modelling di biomolecole tradizionalmente condotto con tecniche basate sulla meccanica molecolare che utilizzano opportuni campi di forze, presenta a tutt'oggi serie difficoltà nel trattare la presenza di legami ad alogeno, in quanto le tradizionali parametrizzazioni non si prestano a descrivere la natura particolare di tale legame. Recentemente sono stati sviluppati modelli diversi per la descrizione del legame ad alogeno nell'ambito della meccanica classica. Un primo approccio descrive il legame ad alogeno mediante potenziali di interazione specificamente sviluppati, che tengono conto della sua elevata direzionalità mediante forme funzionali opportune. Un altro prevede invece di descrivere l'anisotropia nella distribuzione di carica sugli atomi di alogeno mediante l'utilizzo di pseudoatomi. Quest'ultimo approccio, già sviluppato nel nostro gruppo di ricerca, è molto adatto anche per essere utilizzato in simulazioni di docking molecolare. Può inoltre essere facilmente usato nella costruzione di modelli di farmacoforo. Nel corso del soggiorno presso il gruppo del Prof. Varnek all'università di Strasburgo sono stati considerati diversi approcci operativi per l'utilizzo di un modello basato sull'uso di pseudoatomi nel docking di molecole alogenate. Si è inoltre affrontato il problema dell'utilizzo di tecniche di chemoinformatica per valutare la propensione di molecole alogenate diverse a formare legami ad alogeno con i tipici accettori trovati nei target biologici, come proteine e acidi nucleici. In particolare, l'affinamento e l'utilizzo di tecniche QSAR per la descrizione del legame ad alogeno potrà essere particolarmente utile nel comprendere, in una fase di screening, quali molecole siano in realtà propense ad instaurare questa interazione in maniera più significativa e con quale accettore in preferenza, in modo da individuare quei sistemi che necessitano di una descrizione più accurata in fase di simulazioni di docking o di studi di dinamica molecolare. Durante il soggiorno a Strasburgo sono state poi gettate le basi per possibili ulteriori collaborazioni tra il gruppo di ricerca del Prof. Varnek e la nostra unità di ricerca nell'ambito del design di molecole bioattive (alogenate e non) e si è discussa l'eventualità della partecipazione congiunta a bandi internazionali di finanziamento della ricerca sulle tematiche di comune interesse.