

GiovedìScienza

30^a Edizione

LA SCIENZA IN DIRETTA
settimana per settimana

GIOVEDÌ 21 GENNAIO 2016 **PROGETTARE FARMACI AL COMPUTER**

Una tecnica innovativa che sta diventando realtà

ALBERTO MASSAROTTI

Lavora a Novara nel gruppo di chimica farmaceutica del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro". La sua attività di ricerca, testimoniata da oltre 30 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, riguarda la progettazione al computer di nuove molecole in grado di indurre una risposta biologica. È cofondatore di IXTAL, uno spin-off universitario che opera nel campo della scienza delle proteine. Nel 2015 ha vinto la quarta edizione del premio GiovedìScienza.

PER SAPERNE DI PIÙ

Vincenzo Barone, Giuseppe Brancato

"Premio Nobel 2013 per la Chimica. Le scienze molecolari tra reale e virtuale. La Chimica e l'Industria" n. 8 - Dicembre 2013. pp 84-86

Potete trovare l'articolo a questo link: tinyurl.com/jpmhk3b

WEB

tinyurl.com/hlon57k

Link a una pagina interessante del sito dell'Associazione Culturale Chimicare:

tinyurl.com/h4pc5pt

La voce "Progettazione dei farmaci" dell'Enciclopedia Treccani

LA CHIMICA FARMACEUTICA COMPUTAZIONALE: RUOLO DELLA MODELLISTICA MOLECOLARE NELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

Scoprire e sviluppare nuovi farmaci è un processo che richiede uno sforzo coordinato di differenti discipline. Si inizia con l'individuazione del bersaglio biologico e dei composti che possiedono una minima attività biologica (detti hit). Una volta elaborati e ottimizzati vengono scelte le poche molecole di riferimento (detti lead) che procederanno alla fase pre-clinica, in vitro ed in vivo. I lead più promettenti sono selezionati in base alle loro proprietà farmacocinetiche, al profilo metabolico e alla tossicità potenziale. A questo punto i pochissimi composti che hanno soddisfatto tutti i requisiti richiesti vengono valutati nei test clinici. I costi e i tempi richiesti per affrontare l'intero processo e portare un farmaco sul mercato sono stimati in circa 14 anni, con un costo complessivo non inferiore ai 1,4 milioni di dollari. Questo processo è caratterizzato da un alto tasso di insuccesso in quanto dei composti considerati inizialmente (>100 000) moltissimi risultano non efficaci, tossici o presentano effetti collaterali.

Negli ultimi decenni la produttività dell'industria farmaceutica è diminuita notevolmente, questo è dovuto a molti fattori, fra cui l'incremento degli standard di sicurezza e l'enorme tempo e costo della fase relativa alla sperimentazione clinica. Vi è quindi l'esigenza di ottimizzare il processo necessario per la realizzazione di un nuovo farmaco, questo spinge costantemente i ricercatori ad implementare tecnologie all'avanguardia che possano fornire loro supporto. In particolare i metodi computazionali possono essere d'aiuto, ad esempio nella scelta del bersaglio biologico, nel descrivere le proprietà chimico-fisiche dei composti, del disegnare e ottimizzare nuove molecole, aumentando la probabilità di successo in molte fasi del processo di sviluppo di un farmaco.

LE TECNICHE COMPUTAZIONALI

I primi tentativi di utilizzo dei computer per studiare i sistemi atomici e molecolari si possono far risalire agli anni '70 del novecento, ma è alla fine del XX secolo che le tecniche computazionali hanno finalmente raggiunto la maturità e sono state applicate sempre più spesso ai sistemi chimici e biologici per scopi farmaceutici.

La domanda che ci si deve porre è quale può essere il contributo che la chimica farmaceutica computazionale può offrire alla progettazione di nuovi farmaci (drug design). I metodi informatici hanno affiancato le tecniche tradizionali in differenti fasi della progettazione di nuovi farmaci o nell'ottimizzazione di farmaci esistenti. Non esiste oggi un esempio di farmaco sviluppato, o in fase di sviluppo, che non abbia visto l'utilizzo di una tecnica computazionale in almeno una fase del suo percorso.

Le applicazioni principali nella scoperta di una molecola biologicamente attiva sono:

- 1) Visualizzazione molecolare
- 2) Caratterizzazione dell'interazione recettore/ligando
- 3) Screening virtuale
- 4) Dinamica molecolare

Visualizzazione molecolare

Molecole e proteine possono essere virtualizzate ed analizzate mediante programmi di modellistica. Generare immagini ad elevato impatto scenico per pubblicazioni o relazioni è solo l'aspetto più evidente delle loro potenzialità. L'uso di questi software non è limitato alla visualizzazione molecolare in quanto sono altamente estensibili per l'analisi di strutture molecolari e dati correlati, tra cui assemblaggi multi-molecolari, allineamenti di sequenza e analisi di interazioni.

Caratterizzazione dell'interazione recettore/ligando

L'interazione tra un recettore (una proteina) e un ligando (una molecola) può essere sommariamente descritto con il modello chiave-serratura. In questa analogia la serratura è il recettore mentre la chiave è la molecola che interagendo determina l'apertura della serratura, ovvero genera un effetto biologico. Proteine e molecole non sono però entità rigide, bensì altamente dinamiche che si influenzano vicendevolmente. Il modello è pertanto limitato, ciò nonostante riesce a raffigurare in maniera eccellente un fenomeno biologico alla base di tutti i processi biologici. L'interazione tra due entità quali recettore/ligando può essere virtualizzata, questa tecnica prende il nome di docking molecolare (dall'inglese dock: ormeggiare, attraccare).

Questa tecnica necessita delle strutture 3D delle proteine. Le tecniche cristallografiche, mediante l'utilizzo dei raggi X o della risonanza magnetica nucleare (NMR), sono in grado di ottenere sperimentalmente informazioni sulla struttura tridimensionale delle proteine. Nel 2014, anno internazionale della cristallografia, si è raggiunta la cifra di 100.000 strutture proteiche depositate nel Protein Data Bank, un database pubblico che raccoglie questo tipo di informazioni. Per tutte le proteine la cui struttura 3D non sia disponibile è possibile ri-creare la struttura virtualmente costruendo un modello di omologia (homology model); per far questo ci si basa sulle strutture conosciute più simili che verranno usate come una sorta di stampo.

Una volta ottenuta una rappresentazione di una proteina con il docking molecolare si può studiare come una molecola possa interagirvi. La virtualizzazione dell'interazione recettore/ligando si basa su un algoritmo che stima l'intensità, o meglio l'energia, del legame fra le due strutture; inoltre simula l'orientamento (o posa) che assume il ligando nel momento in cui interagisce.

Comprendere come una molecola interagisca con una proteina permette

di comprendere quali porzioni siano effettivamente importanti e quali invece si possano modificare per incrementare aspetti quali l'affinità, la specificità e la solubilità del futuro farmaco.

Screening virtuale

Nonostante in linea di principio si potrebbe pensare di analizzare virtualmente tutte le combinazioni di composti sintetizzabili questo approccio non è praticamente perseguibile. Il numero di strutture chimiche teoricamente ottenibili con caratteristiche simili a farmaci attualmente sviluppati è stimato tra i 10^{60} e i 10^{100} composti. È facile intuire che un tale numero non è al momento gestibile, né umanamente né informaticamente, ma probabilmente non lo sarà neanche in futuro. Proprio per sottolineare la vastità di possibilità di composti chimici che potrebbero esistere ci si riferisce ad esso col termine di spazio chimico.

Lo spazio chimico che possiamo esplorare è solitamente limitato a qualche milione di composti. Lo screening virtuale (virtual screening) è la tecnica usata per scandagliare, o filtrare, queste porzioni di spazio chimico riducendone il numero di composti per arrivare a selezionare le molecole da sintetizzare e quindi da valutare nei test biologici.

I filtri più comuni misurano la potenzialità di un composto di diventare un farmaco analizzando se contiene gruppi funzionali e/o possiede proprietà chimico fisiche simili alla maggior parte dei farmaci noti. Gli aspetti confrontabili possono essere la complessità strutturale, il peso molecolare, il numero di anelli e legami ruotabili, idrofilia e lipofilia, la loro polarizzabilità e molti altri ancora.

Tra i filtri più complessi utilizzabili troviamo il docking molecolare. Permettendoci di ottenere una stima dell'interazione recettore/ligando ci consente di ordinare i composti presenti nei database e selezionare i più affini al recettore. Per confermare la stabilità dell'interazione come ultimo passaggio viene spesso effettuata una dinamica molecolare.

Dinamica molecolare

Nonostante l'enorme aumento di potenza di calcolo attualmente disponibile il tempo necessario per effettuare questo tipo di simulazioni non consente di utilizzare le dinamiche su grossi database di molecole.

La dinamica molecolare permette di comprendere il comportamento delle proteine o altre macromolecole biologiche attraverso la simulazione del movimento degli atomi che le costituiscono.

Sfruttando le equazioni del moto della fisica classica si può quindi analizzare il moto di una proteina posta in un ambiente acquoso. Questa tecnica è utile non solo per misurare la stabilità di un'interazione nel tempo, ma anche per valutare l'effetto delle mutazioni delle proteine e comprendere come si assemblano (protein folding) o si degradano.

Conclusioni

La chimica farmaceutica computazionale ha un ruolo sempre maggiore nella

progettazione di nuovi farmaci. La possibilità di virtualizzare, simulare e analizzare fenomeni complessi è possibile grazie al continuo sviluppo di nuovi modelli matematici sufficientemente completi in grado di rappresentare i sistemi biologici alla base della fisiologia cellulare.

I composti che sono stati identificati con metodi computazionali come possibili principi attivi sono però ben lungi dall'essere considerati farmaci. Per essere un farmaco un composto deve essere biodisponibile e sicuro, aspetti che possono essere verificati unicamente attraverso i test biologici e i test clinici. Ma grazie alla sinergia tra queste tecniche e i gli approcci classici si può sperare di ottimizzare gli sforzi necessari per sviluppare nuovi farmaci riducendone i costi, economici e temporali, richiesti per avere un nuovo farmaco in commercio.

a cura di

Alberto Massarotti

PREMIO
RICERCATORI
UNDER
35

5^a EDIZIONE

Piemonte, Liguria e
Valle d'Aosta

Bando e Regolamento: www.giovediscienza.it