

Abstract

Le metodiche computazionali in combinazione con le tecniche sperimentali come la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) sono diventate una componente cruciale nel processo di drug discovery, dalla identificazione alla ottimizzazione dei lead compound.

Lo studio delle interazioni ligando-macromolecola, infatti, ha un ruolo cruciale nel design e sviluppo di nuovi e potenti farmaci. In questo progetto, differenti aspetti dell'interazione e dei processi di riconoscimento ligando-macromolecola, e la determinazione stereostrutturale sono stati studiati attraverso questo tipo di approccio combinato con lo scopo di identificare nuove potenziali molecole con attività antitumorale e/o antiinfiammatoria. In particolare, poichè la stretta interconnessione tra le patologie infiammatoria e tumorale ha condotto verso l'identificazione di nuovi target utilizzabili in terapia, in questo progetto sono state descritte proteine (Histone deacetilase, HDAC; Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, NMPRTase or Nampt; microsomal prostaglandin E₂ synthase, mPGES-1; human synovial Phospholipases A₂, hsPLA₂; human Farnesoid-X-Receptor, FXR; human Pregnane-X-Receptor, PXR; Bile Acid Receptor GPBAR-1, TGR5) coinvolte in essenziali processi cellulari e agenti a diversi livelli e fasi delle patologie tumorali e infiammatorie

I risultati ottenuti possono essere riassunti in tre principali aree di attività, il cui peso relativo è variato in accordo con lo sviluppo dell'intero progetto:

a) Supporto nel design di nuovi scaffold originali per la generazione di librerie potenzialmente utilizzabili in terapia. Questo lavoro è stato svolto esclusivamente *in silico* utilizzando il molecular docking in modo da dirigere la sintesi dei nuovi composti basandosi sull'interazione ligando-target e sulle possibilità sintetiche. Questo tipo di approccio è stato applicato con successo portando all'identificazione di nuovi potenziali inibitori degli enzimi HDAC con strutture cicliche (mono e bisamidi, paragrafo 2.2; calixareni, paragrafo 2.4), e lineari (ammine idrossammiche terziarie, paragrafo 2.3), e isoforme selettivi (paragrafo 2.6), e di ligandi attivi sulla microsomal prostaglandin E₂ synthase (mPGES)-1 (due serie di composti a scheletro triazolico; paragrafi 4.2 and 4.3).

Per ognuno di questi studi descritti, il buon accordo qualitativo tra i dati calcolati e sperimentali ha reso possibile l'identificazione di nuovi lead compounds, razionalizzando in questo modo le caratteristiche fondamentali per l'inibizione recettoriale.

b) Razionalizzazione dell'attività biologica di composti mediante lo studio delle interazioni ligando-recettore. La metodica di docking molecolare è stata usata per lo studio dettagliato di

composti anti-infiammatori e antitumorali, la cui attività biologica era nota a priori. Infatti, grazie a questa procedura, in questa tesi sono riportate diverse razionalizzazioni dei binding modes di composti derivati del CHAP 1 (Ugi products, inibitori dell'HDAC, paragrafo 2.5), nuovi e potenti inibitori della NMPRTase analoghi dell' FK866 e del CHS 828 (capitolo 3), prodotti naturali marini inibitori della hsPLA₂ (BLQ and CLDA, capitolo 5), 4-metilen steroli estratti della *Theonella swinhoei* come ligandi di FXR e PXR (capitolo 6), e composti noti come l'acido taurolitico e la ciprofloxacina (capitolo 7), agonisti di TGR5.

Attraverso la metodologia *in silico*, sono stati descritti i putativi binding modes per le molecole riportate offrendo una completa razionalizzazione dei risultati di docking, valutando l'influenza delle interazioni ligando-target (per esempio idrofobiche, idrofiliche, contatti elettrostatici) sull'attività biologica.

c) Determinazione della configurazione relativa di prodotti naturali.

La completa comprensione delle strutture tridimensionali per le molecole sintetiche e/o isolate è fondamentale per il design e la caratterizzazione di nuove piattaforme potenzialmente utilizzabili in terapia.

Su questa base, l'approccio combinato tra i calcoli quanto meccanici (QM) dei parametri NMR e la spettroscopia NMR si è rivelato un utile mezzo per condurre la sintesi totale di prodotti naturali verso lo stereoisomero corretto eliminando un inutile spreco di tempo e di risorse (paragrafo 8.1).

Inoltre, la determinazione stereostrutturale di prodotti naturali marini quali il conicasterolo F e il suo analogo teonellasterolo I è stata riportata nel paragrafo 8.2, utilizzando un nuovo approccio combinato tra la misura quantitativa delle distanze interprotoniche ottenute dall'analisi degli spettri ROE e il calcolo a livello quanto meccanico dei chemical shifts