

MODELLISTICA MOLECOLARE

INDICE

MODELLISTICA MOLECOLARE.....	1
METODI COMPUTAZIONALI: QUANTOMECCANICA	3
METODI COMPUTAZIONALI BASATI SULLA QUANTOMECCANICA	3
PROGETTAZIONE RAZIONALE DEI FARMACI	5
ELABORAZIONE DI DATI SPERIMENTALI	5
VISUALIZZAZIONE DI BIOMOLECOLE	6
EQUAZIONE DI SCHROEDINGER	10
L'EQUAZIONE DI SCHROEDINGER PER UNA MOLECOLA.....	11
SUPERFICIE DI POTENZIALE ELETTRONICO	12
DALLA SUPERFICIE DI POTENZIALE ALLA MECCANICA MOLECOLARE	13
CAMPI DI FORZA (FORCE FIELDS)	14
COORDINATE CARTESIANE E COORDINATE INTERNE	15
CAMPO DI FORZA 2	19
CAMPO DI FORZA (3).....	21
ESERCITAZIONE COORDINATE INTERNE	21
LEGGE DI HOOKE	24
TERMINE E – LEGAMI	26
TERMINE E – ANGOLI	29
TERMINE – E OOP.....	31
TERMINE – E OOP (2)	33
TERMINE E – TORSIONI	34
TERMINE E – VDW.....	36
TERMINE E – COULOMB.....	39
TERMINE E – RESTRAINT	40
L'USO DEI CAMPI DI FORZA: MINIMIZZAZIONE.....	42
L'USO DEI CAMPI DI FORZA: MINIMIZZAZIONE (2).....	46
ALGORITMI DI MINIMIZZAZIONE.....	46
STEEPEST DESCENT.....	48
CONJUGATE GRADIENTS	50
NEWTON-RAPHSON	51
DINAMICA MOLECOLARE	52
IMPIEGHI DELLA DINAMICA MOLECOLARE.....	54
DINAMICA MOLECOLARE (2).....	55
OBIETTIVO DELLA DINAMICA MOLECOLARE	57
IL CAMPO DI FORZA E LA MECCANICA MOLECOLARE	57

ATOM TYPES.....	58
CAMPI DI FORZA.....	61
I CAMPI DI FORZA PER MOLECOLE PICCOLE : MM2/MM3/MM4.....	61
CAMPI DI FORZA PER LE MACROMOLECOLE	65
AMBER E CHARMM	65
CAMPI DI FORZA PARAMETRIZZATI CON LA QUANTOMECCANICA.....	66
CVFF	66
CFF.....	67
MMF.....	67
METODI SEMIEMPIRICI: MOPAC	67
LE CARICHE.....	69
CARICHE SULLA BASE DEL POTENZIALE ELETTROSTATICO.....	69
CARICHE: APPROCCIO TOPOLOGICO	70
CARICHE PER MACROMOLECOLE	71
PROTEIN DATA BANK (PDB).....	72
ANALISI CONFORMAZIONALE	72
APPLICAZIONI FARMACOLOGICHE DELL'ANALISI CONFORMAZIONALE	73
ANALISI CONFORMAZIONALE: TROVARE IL MINIMO ASSOLUTO	74
RICERCA CONFORMAZIONALE (2)	75
METODI SISTEMATICI	76
LA MAPPA DI RAMACHANDRAN.....	79
METODI CASUALI.....	82
DISTANCE GEOMETRY	87
ANALISI CONFORMAZIONALE, NMR E DISTANCE GEOMETRY	89
DISTANCE GEOMETRY (2)	91
DINAMICA MOLECOLARE	92
MODELLAZIONE DELLE PROTEINE	95
STRUTTURA DELLE PROTEINE.....	95
PROTEIN STRUCTURE PREDICTION.....	95
METODI BASATI SULL'OMOLOGIA.....	96

MODELLISTICA MOLECOLARE

Cos'è la modellistica molecolare? Fondamentalmente è l'insieme dei metodi che permettono di simulare il comportamento e le caratteristiche strutturali di una molecola organica tramite l'utilizzo di un programma informatico → La modellistica molecolare (in inglese molecular modeling) è l'insieme dei metodi teorici e delle tecniche computazionali che permettono di modellare (o simulare) il comportamento delle molecole.

La modellistica molecolare, dunque, sembra essere strettamente collegata ai computer ma in realtà è nata prima dei computer perché fondamentalmente si tratta di un approccio che cerca di utilizzare calcoli numerici per prevedere delle proprietà strutturali di una molecola → il punto di partenza, quindi, è la **quantomeccanica** cioè la descrizione mediante delle **equazioni differenziali** dei possibili stati del sistema (ovvero la molecola, o un qualsiasi oggetto di studio) partendo da calcoli matematici.

Un calcolo matematico può anche essere svolto manualmente, poi con l'avvento dei computer tutto è stato semplificato ma il concetto di meccanica molecolare non va associato alla nascita dei computer: i computer hanno solo permesso un uso più proficuo e rapido dei principi che risalgono all'inizio del 900.

I computer hanno esteso il campo di applicabilità della meccanica molecolare da sistemi estremamente semplici, come molecole formate da pochi atomi, fino alle biomolecole e addirittura alle interazioni tra biomolecole diverse come ad esempio le interazioni tra un farmaco antitumorale e il recettore di membrana di una cellula tumorale.

Cosa si fa in modellistica molecolare? Fondamentalmente si costruiscono dei modelli matematici che consentono di applicare dei principi che sono stati ottimizzati per molecole modello a qualsiasi molecola oggetto di studio.

Il sostantivo "modello" non va associato soltanto all'immagine tridimensionale o all'oggetto manipolato nel software ma anche al "**template**" ovvero qualcosa che viene preso come riferimento per poi applicare i concetti ad altre molecole simili.

La modellistica molecolare, quindi, viene utilizzata per lo studio della **conformazione delle molecole** di nostro interesse. Per "conformazione", nel lessico comune, si intende la disposizione degli atomi all'interno della molecola, quindi permette di capire come la molecola si presenta all'interno del sistema e come può comportarsi, ad esempio, nei confronti di un recettore.

Può anche essere utilizzata per andare a determinare l'**energia di tutte le possibili disposizioni che può avere una molecola** per andare a valutare qual è la conformazione a più bassa energia perché in genere le conformazioni a più bassa energia sono le più stabili e quelle che ragionevolmente esistono nel sistema in cui si trovano → questo concetto è importante ma non è esclusivo. In genere la forma attiva di una biomolecola corrisponde alla sua conformazione a più bassa energia ma questo non sempre è vero perché può accadere che, nel momento in cui la molecola non è isolata ma va ad interagire con il suo bersaglio, il bersaglio determina una variazione della struttura che fa sì che la molecola si allontana dalla sua conformazione a più bassa energia ma comunque riesce ad interagire con il suo recettore e quindi il sistema nell'insieme risulta comunque energeticamente favorito.

Con il termine "**chaperon**" (=guida) intendiamo proprio una molecola più grossa che può forzare una molecola più piccola ad adattarsi alla sua forma.

In genere le molecole, soprattutto quelle più grandi, presentano più minimi ovvero conformazioni a bassa energia ma non è detto che quella attiva sia effettivamente quella con l'energia più bassa in assoluto.

Nel campo della meccanica molecolare e della modellistica è utile fare una distinzione tra **conformer** e **conformazioni**:

- Un **conformer** è una disposizione degli atomi all'interno della molecola che può essere definita da

un punto di vista geometrico → i conformeri sono tutte le possibili disposizioni che possono essere denominate con un nome e i conformeri non hanno nulla a che vedere con l'energia, può anche esistere un conformero che nella realtà non esiste.

Es. Nel butano i due metili terminali possono trovarsi in due posizioni diverse in base all'angolo torsionale e quindi un conformero potrebbe essere una struttura del butano in cui i due metili sono eclissati. Oppure per il cicloesano presenta vari conformeri come quello a sedia o a busta.

- Le **conformazioni**, invece, sono il **risultato di una minimizzazione energetica** → quando parliamo di conformazione, parliamo di una disposizione che corrisponde ad un minimo energetico.

Perché questa differenza è importante in modellistica molecolare? Perché nella modellistica spesso abbiamo a che fare con strutture che non si trovano in uno stato di minimo energetico. In genere si parte da tanti conformeri, poi il risultato finale del lavoro sarà una struttura stabile e quindi la conformazione.

Un altro scopo della modellistica molecolare può essere quello di **prevedere la forma tridimensionale di una molecola** che serve per poter interagire con un recettore → questo è utile nel campo della progettazione razionale dei farmaci.

Un campo di applicazione più moderno della modellistica molecolare è quello in cui la modellistica molecolare viene utilizzata per **sfruttare dei dati sperimentali che derivano**, ad esempio, **dall'NMR e quindi dati che indicano la reale conformazione della molecola** → Questi dati sperimentali vengono inseriti all'interno di un software di meccanica molecolare e vanno a guidare la simulazione usando dei punti fermi. Es. Se sappiamo che 7 aa di una proteina sono ripiegati ad alpha elica, imponiamo questo dato e li escludiamo dalla simulazione quindi da un lato avremo un "pezzo" noto e dedichiamo il resto del calcolo alla parte ignota. Quindi è possibile utilizzare la modellistica molecolare integrando dei dati sperimentali. Questo processo velocizza il raggiungimento dell'obiettivo e fa sì che il risultato finale abbia una maggiore possibilità di essere realistico e non una simulazione sbagliata.

A partire dagli anni 80 la modellistica molecolare è diventata una tecnica fondamentale nella progettazione razionale dei farmaci.

Perché proprio negli anni 80? Perché si cominciavano a sviluppare dei calcolatori.

Attualmente la meccanica/modellistica molecolare sta consentendo uno **snellimento dei processi di realizzazione dei farmaci** → grazie al passaggio dall'approccio tradizionale allo sviluppo razionale dei farmaci. Gli approcci tradizionali alla scoperta di nuovi farmaci si basano sulla sintesi step by step e su campagne di screening per un gran numero di composti al fine di ottimizzarne i profili di attività. Negli ultimi 10-20 anni, gli scienziati hanno usato modelli computerizzati di nuove entità chimiche per aiutare a definire i profili di attività, le reattività e le geometrie. Il confronto con i dati sperimentali, ove disponibili, è comunque importante per guidare il lavoro di calcolo, così come lo sono l'intuizione e la preparazione del chimico computazionale. Si è stimato che soltanto 1 molecola su 20k riesce effettivamente ad arrivare sul banco del farmacista e questo richiede tempi lunghi e costi spropositati.

Con lo sviluppo razionale dei farmaci, si parte dall'obiettivo che può essere ad esempio quello di andare ad inibire l'attività di un enzima che è responsabile di una certa patologia, quindi si cerca di isolare l'enzima per poi identificare il sito attivo responsabile dell'evento che innesca la patologia e in questo modo, facendo riferimento al modello "chiave serratura", abbiamo la serratura e dobbiamo trovare la chiave adatta. Con lo sviluppo razionale non si tentano delle soluzioni random ma il problema viene spostato dal laboratorio alla sala computer dove si ricorre all'utilizzo delle banche dati per le simulazioni. In questo modo si riducono tempi e costi. Quindi si passa dallo studio random allo studio razionale, così detto perché si basa sulla conoscenza della struttura del bersaglio.