

Padova, 27 aprile 2022

È TUTTA QUESTIONE DI METODO

Quello padovano per la progettazione di nuovi candidati farmaci è il migliore

A cavallo tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021 si è svolta [SAMPL7 challenge](#), una competizione internazionale nella quale si sono confrontati gruppi di ricerca specializzati nell'uso di metodologie computazionali per la progettazione di nuovi candidati farmaci. Il focus della competizione era predire la modalità di interazione specifica (riconoscimento) tra piccole molecole organiche (frammenti) e le proteine coinvolte in una terapia.

Perché è importante sapere a priori come si comporteranno le molecole? In un processo di *drug discovery*, cioè l'individuazione di un nuovo efficace farmaco per combattere una malattia, le fasi sono sostanzialmente quelle di definire l'obiettivo (la malattia), identificare e validare il target (sia esso enzima, recettore, DNA o altro), identificare la molecola farmacologicamente promettente (Lead) e ottimizzare il lead in una molecola farmacologicamente attiva.

La particolare difficoltà è proprio data dal fatto che i composti di piccole dimensioni (frammenti) solitamente vengono ospitati in luoghi (cavità) molto più grandi di loro e quindi l'accuratezza predittiva del loro posizionamento è solitamente molto bassa. Se da un lato l'appetibilità farmaceutica di questi composti di piccole dimensioni è che, attraverso un'opportuna sintesi chimica, si possono far crescere facilmente per poi per essere trasformati in veri e propri candidati farmaci, dall'altro il collo di bottiglia consiste nel fatto che la modalità di crescita è sempre strettamente condizionata dal loro posizionamento iniziale.

Ad oggi tutte le tecniche sperimentalmente disponibili (cristallografia ai raggi X, risonanza magnetica nucleare NMR) richiedono tempi relativamente lunghi e alti costi importanti: possedere un metodo predittivo ad elevata accuratezza taglierebbe drasticamente tempi e costi.

La ricerca pubblicata sul «*Journal of Computer-Aided Molecular Design*» dal titolo «[SAMPL7 protein-ligand challenge: A community-wide evaluation of computational methods against fragment screening and pose-prediction](#)» riconosce la metodologia SuMD (Supervised Molecular Dynamics) proposta dal Molecular Modeling Section (MMS) del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova come la migliore. Il risultato predittivo ipotizzato dal team

padovano è stato confermato sperimentalmente attraverso la cristallografia ai raggi X.



Professor Stefano Moro

La metodologia SuMD – Supervised Molecular Dynamics

«Le tecniche di dinamica molecolare classica si basano sulla capacità di simulare il comportamento di un sistema molecolare nel tempo. In particolare, nel nostro laboratorio – **dice il Professor Stefano Moro, Direttore del Dipartimento di Scienze del farmaco dell'Università di Padova e del Molecular Modeling Section** – abbiamo messo a punto una nuova tecnica di dinamica molecolare, detta supervisionata, che ci consente di simulare il processo di riconoscimento tra loro di due strutture molecolari. Perché è diverso dagli altri? Solitamente questo processo di riconoscimento è estremamente difficile da osservare con le tecniche di dinamica classica perché esse richiedono simulazioni molto lunghe e/o l'utilizzo di computer particolarmente potenti. Con la nostra tecnica supervisionata queste simulazioni hanno

tempi molto più brevi e non necessitano di computer particolarmente potenti, mantenendo inalterata l'accuratezza predittiva».

I risultati dello studio pubblicato

Dopo l'analisi comparativa (il posizionamento previsto confrontato con quello osservato), gli autori della ricerca hanno sottolineato, non solo l'ottimo risultato della metodologia padovana SuMD, ma che **la tecnica proposta è un unicum tra quelle presentate dagli altri gruppi di ricerca**. Pur essendo al suo primo utilizzo nell'ambito del riconoscimento di frammenti, il report scientifico pubblicato ha certificato che **SuMD è il migliore metodo in assoluto sia per quanto riguarda il numero di frammenti posizionati correttamente sia in termini di errore medio commesso nel loro posizionamento**. La metodologia SuMD è stata sviluppata da Maicol Bissaro, Giovanni Bolcato, Matteo Pavan e Davide Bassani, dottorandi della Scuola di Dottorato in Scienze Molecolari, indirizzo Scienze Farmaceutiche, con la supervisione di Mattia Sturlese attualmente ricercatore al Dipartimento di Scienze del Farmaco e il coordinamento del professor Stefano Moro.

«Passione, tenacia, determinazione e profonda visione prospettica sono le doti speciali che caratterizzano tutti i ricercatori con i quali ho avuto il privilegio di collaborare – **conclude Stefano Moro** – qualità che hanno portato, anche in questo caso specifico, al raggiungimento di obiettivi che li proiettano ad essere protagonisti della chimica farmaceutica computazionale a livello internazionale. Doti che ereditiamo da 800 anni di grande tradizione scientifica e che ci consentono di guardare alle prossime grandi sfide che ci attendono con rinnovata passione, tenacia, determinazione e visione prospettica».

La [Molecular Modeling Section](#) (MMS) afferisce al Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova e da più di vent'anni si dedica allo sviluppo e all'applicazione di metodi computazionali nella progettazione di nuovi candidati farmaci. Nel corso di questi anni si sono avvicendati una serie di laureandi, dottorandi e assegnisti di ricerca che, con il loro impegno, hanno consentito al laboratorio di crescere e di acquisire credibilità scientifica sia a livello nazionale che internazionale, instaurando collaborazioni scientifiche anche con ambito industriale farmaceutico.



Da sinistra Mattia Sturlese, Stefano Moro, Maicol Bissaro, Giovanni Bolcato, Matteo Pavan e Davide Bassani