

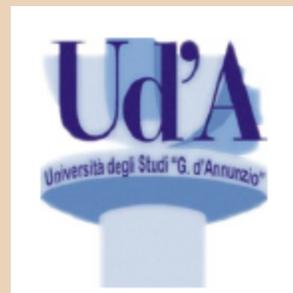


Caratterizzazione delle interazioni lo-recettore mediante metodi quantomeccanici: da sistemi modello alle macromolecole biologiche

*Roberto Paciotti, Alessandro Marrone, Cecilia Coletti,
Loriano Storchi, Nazzareno Re*

roberto.paciotti@unich.it

**Dipartimento di Farmacia
Università "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara
Chieti I-66100, Italy**





Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

I metodi quantomeccanici (QM) sono indispensabili nello studio dell'interazione ligando-recettore quando si verificano:

- rottura e formazione di legami chimici;
- trasferimento di carica e/o di elettroni;
- effetti di polarizzazione;
- presenza di metalli.



I metodi quantomeccanici (QM) sono indispensabili nello studio dell'interazione ligando-recettore quando si verificano:

- rottura e formazione di legami chimici;
- trasferimento di carica e/o di elettroni;
- effetti di polarizzazione;
- presenza di metalli.

Casi studio

1. **Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide cisteina-glicina (CysGly).**
1. **Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.**
1. **Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex il mediante il metodo FMO.**



*Dimensioni
del sistema*



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

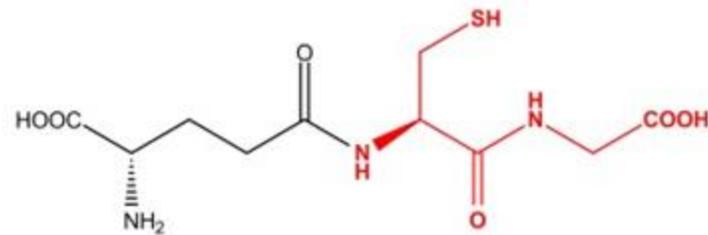
- **Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide cisteina-glicina (CysGly).**

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex mediante il metodo FMO.

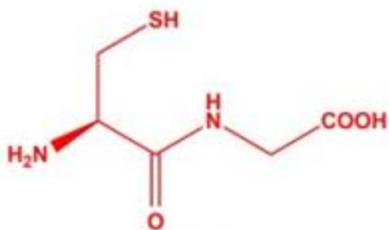


Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide CysGly

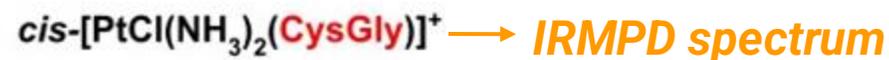
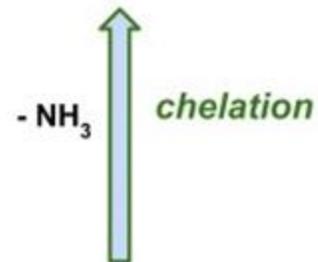
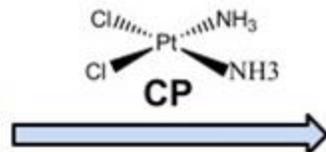


GSH (γ -GluCysGly)

active portion
of GSH

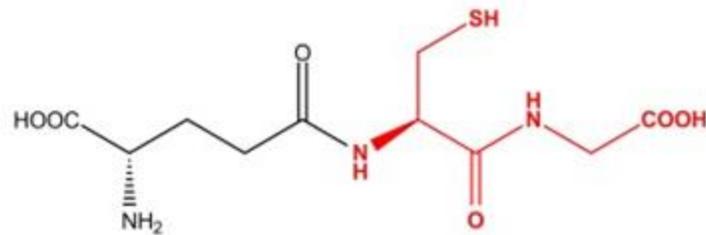


CysGly



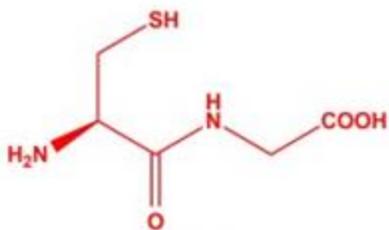


Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide CysGly

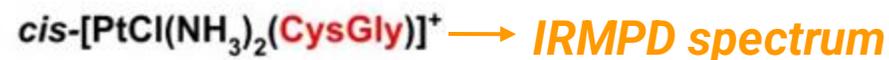
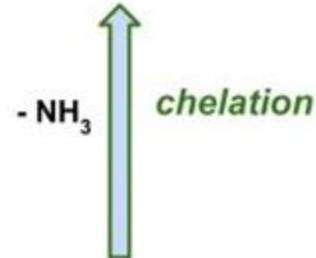
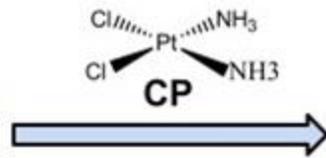


GSH (γ-GluCysGly)

active portion
of GSH



CysGly



DFT calculations

Dettagli
computazionali

Livello di teoria: B3LYP

Set di base: BS1, 6-311+G(3df) per l'atomo di S
e 6-311+G(2df,pd) per i restanti atomi;

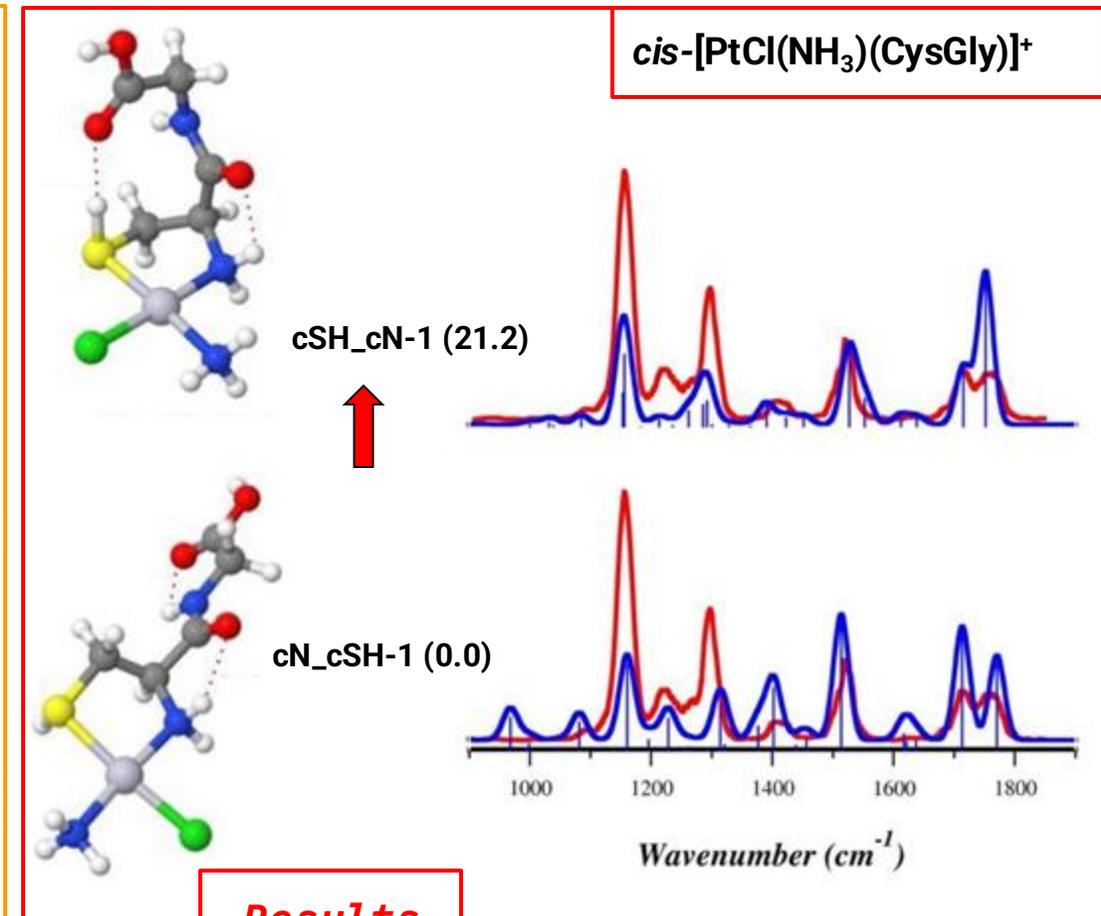
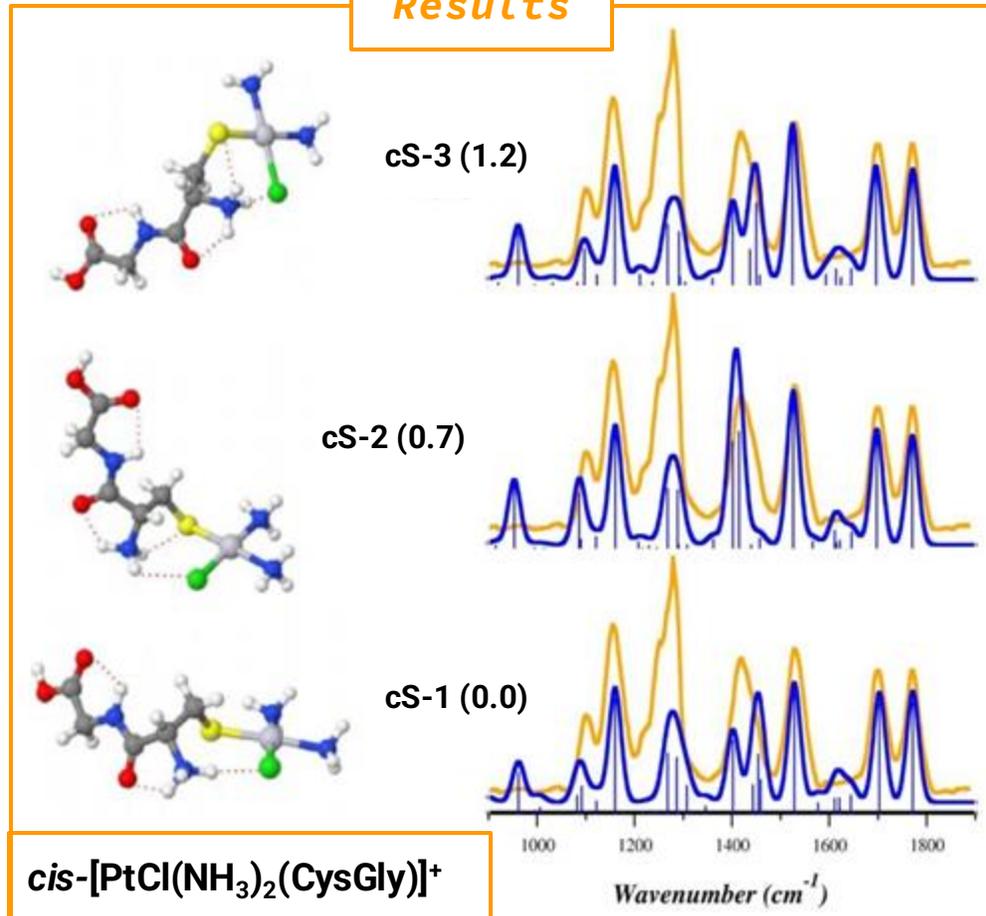
per il Pt è stato utilizzato lo pseudopotenziale LANL2TZ-f.

Stato di aggregazione: gas



Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide CysGly

Results



Results



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



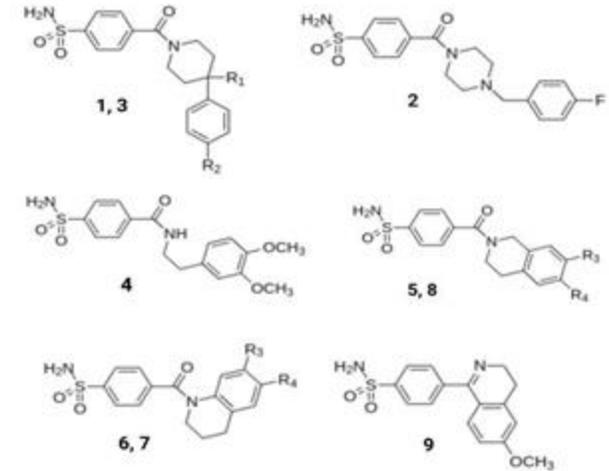
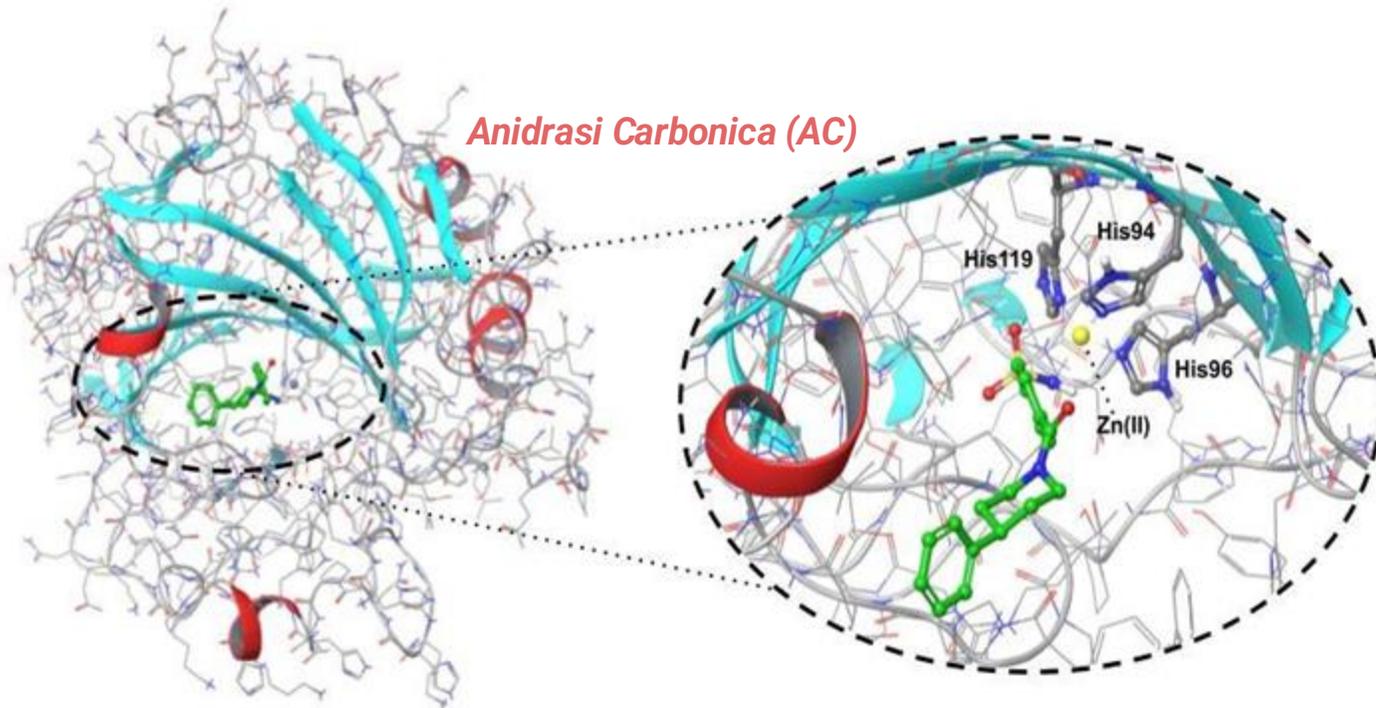
Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide cisteina-glicina (CysGly).

- **Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.**

Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex mediante il metodo FMO.

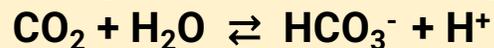
Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.



Ligand	R1	R2	R3	R4
1	H	H	-	-
2	-	-	-	-
3	OH	H	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	H	OH
6	-	-	H	OCH3
7	-	-	H	H
8	-	-	H	H
9	-	-	-	-

Inibitori dell'enzima hCA II

Gli enzimi appartenenti alla famiglia delle hCA contengono un **ione Zn²⁺** nel sito attivo per catalizzare la seguente reazione:



Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

Obiettivo: sviluppare una specifica funzione di score, SF, per predire l'energia di legame, ΔG_{bind} , combinando i contributi energetici ottenuti con il metodo FMO-GRID mediante la regressione multilineare (MLR) e il metodo formula generator (FG).

data set: nove complessi hCA II/ligando (PDB ID: 3v7x, 3vbd, 4z0q, 4z1e, 4z1j, 4z1k, 6h2z, 6h33 and 6h34) dove le strutture dei ligandi sono caratterizzate da un'elevata similarità strutturale.

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

Obiettivo: sviluppare una specifica funzione di score, SF, per predire l'energia di legame, ΔG_{bind} , combinando i contributi energetici ottenuti con il metodo FMO-GRID mediante la regressione multilineare (MLR) e il metodo formula generator (FG).

data set: nove complessi hCA II/ligando (PDB ID: 3v7x, 3vbd, 4z0q, 4z1e, 4z1j, 4z1k, 6h2z, 6h33 and 6h34) dove le strutture dei ligandi sono caratterizzate da un'elevata similarità strutturale.



MLR: $\Delta G_{\text{bind}} \approx a(\text{FMO term}) + b(\text{GRID term or logP}) + q$

FG: $\Delta G_{\text{bind}} \approx mf[f(\text{FMO term}), f(\text{GRID term or logP})] + q$

FMO terms: E^{INT} , FE, ΔE^{FMO} , and F2LE

Livello di teoria: RI-MP2/6-311G, MCP-TZP per Au(I).
Solvatazione: PCM[1].

[Dettagli
computazionali](#)



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

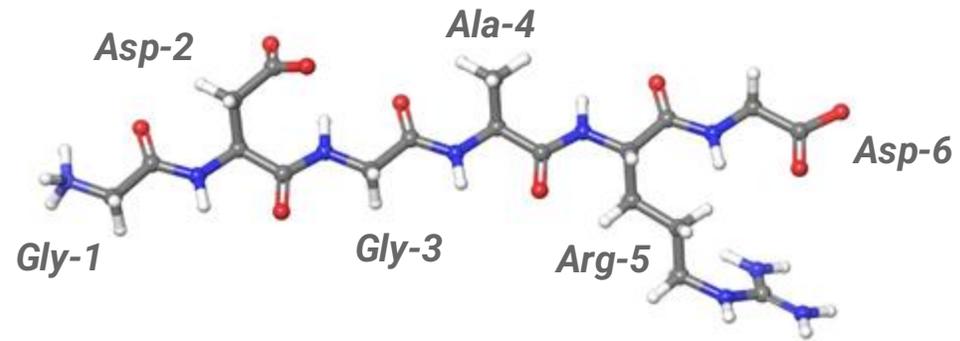


Ministero
dell'Università
e della Ricerca



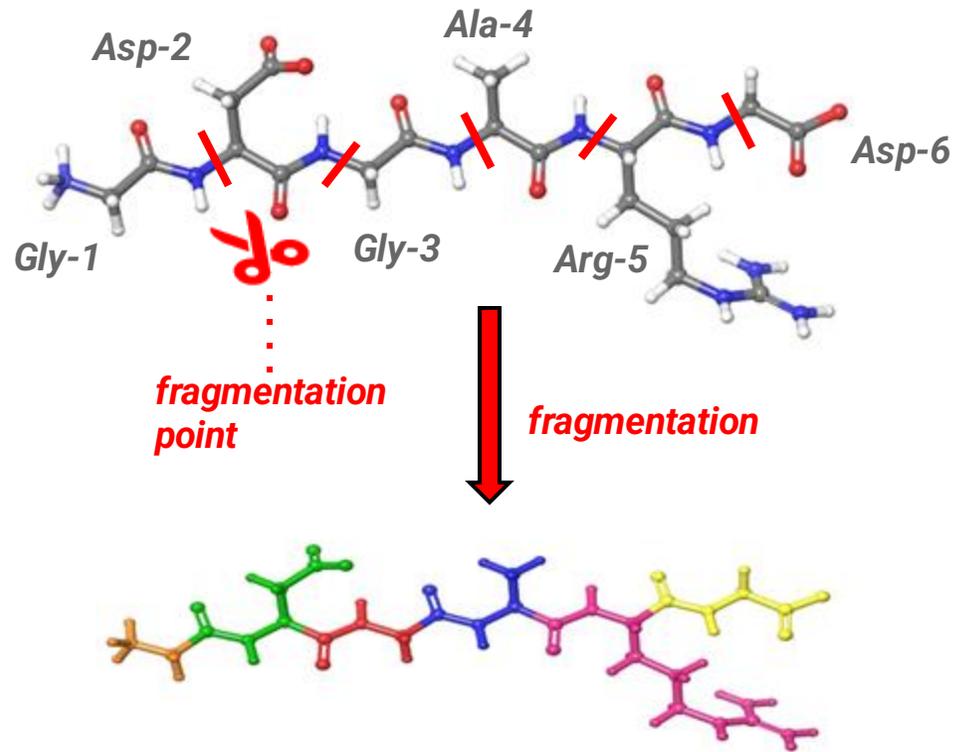
Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.





Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.



Total energy (E)

$$E = \sum_{i=1}^N E_i' + \sum_{i>j}^N E_{ij}^{PIE}$$

Pair interaction energy (PIE)

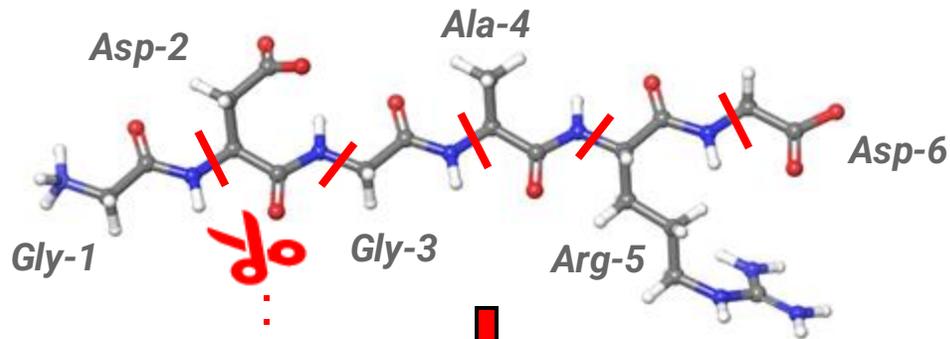
$$E_{ij}^{PIE} = \left(E_{ij}'' - E_i'' - E_j'' \right) + E_{ij}^{sol} + Tr(\Delta D^{ij} V^{ij})$$

PIE decomposition analysis (PIEDA)

$$E_{ij}^{PIE} = E_{ij}^{es} + E_{ij}^{ex} + E_{ij}^{ct+mix} + E_{ij}^{disp} + E_{ij}^{sol}$$



Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.



fragmentation point

fragmentation

Total energy (E)

$$E = \sum_{i=1}^N E_i' + \sum_{i>j}^N E_{ij}^{PIE}$$

Pair interaction energy (PIE)

$$E_{ij}^{PIE} = (E_{ij}'' - E_i'' - E_j'') + E_{ij}^{sol} + Tr(\Delta D^{ij} V^{ij})$$

PIE decomposition analysis (PIEDA)

$$E_{ij}^{PIE} = E_{ij}^{es} + E_{ij}^{ex} + E_{ij}^{ct+mix} + E_{ij}^{disp} + E_{ij}^{sol}$$



LR interaction energy (E^{INT})

$$E_{LR}^{INT} = \sum_{i=1}^N E_{Li}^{PIE}$$

fragment efficiency

$$FE = E^{INT}/n$$

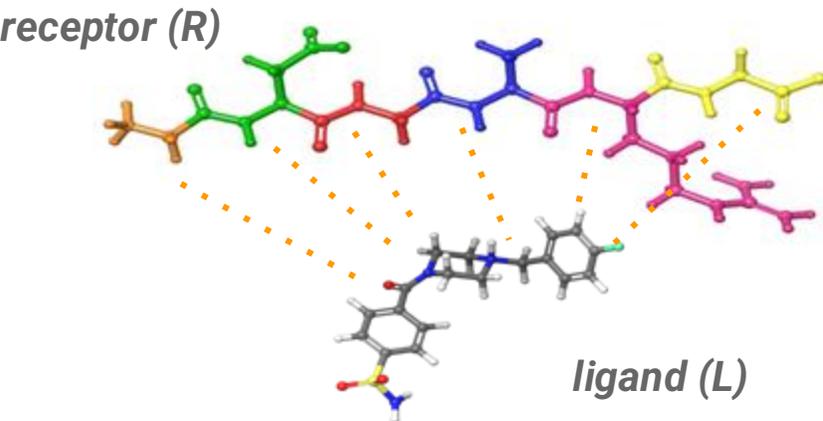
FMO binding energy

$$\Delta E = E_{LR} - E_R - E_L$$

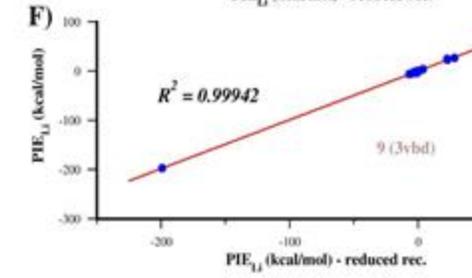
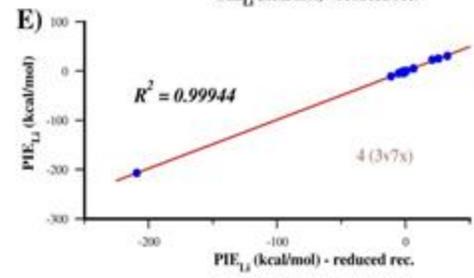
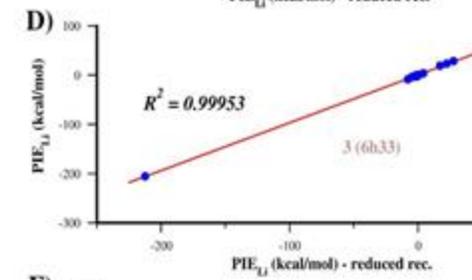
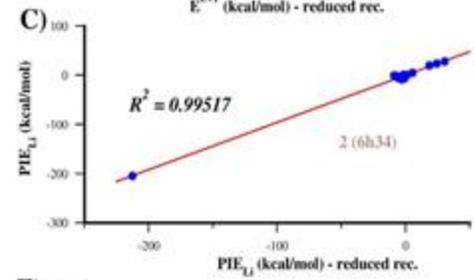
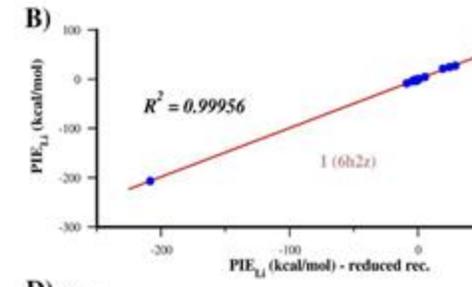
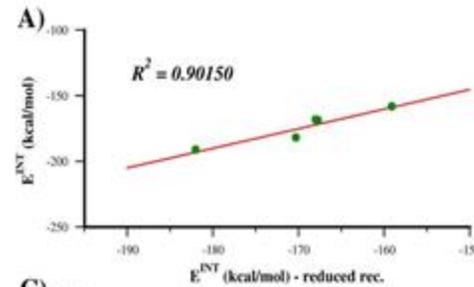
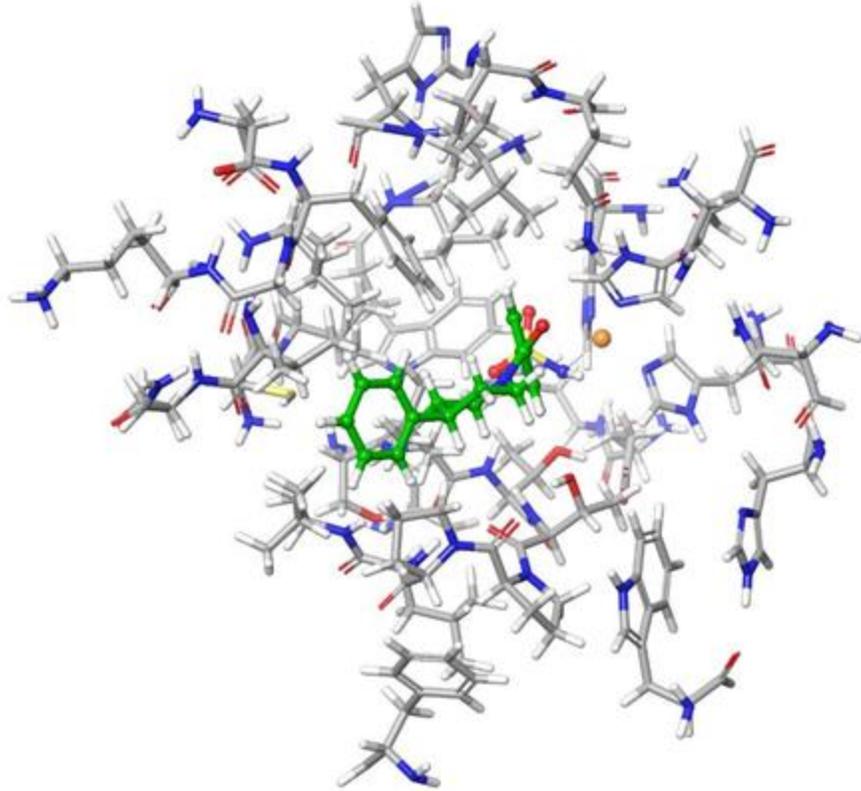
$$F2LE = \Delta E/n$$

FMO2 ligand efficiency

n = number of heavy atoms



Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.



I valori di E^{INT} calcolati per i complessi «*core model*» sono in notevole accordo con i medesimi valori calcolati considerando l'intero recettore, $R^2 = 0.90$, così come i singoli valori di PIE tra i ligandi e ogni residuo ($R^2 \sim 0.999$).

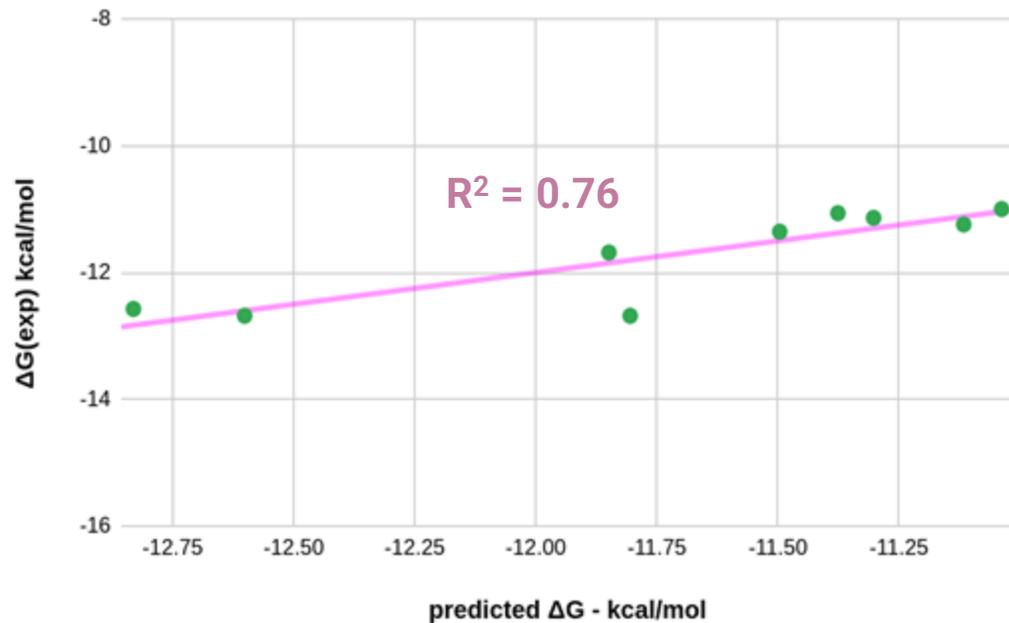
core model: ligando e tutti i residui dell'enzima hCA II entro un raggio di 6 Å dal ligando stesso

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

Risultati

Non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con il metodo MLR ($R^2 < 0.5$).

$$\Delta G_{FG} = -11.3 + (-7.4) * \left\{ \frac{[(0.7 * (\log P^3)) - (0.5 * (e^{HIE-E}))]}{[(0.5 * (F2LE^3)) - (0.4 * (HIE-E^5))]} \right\}$$



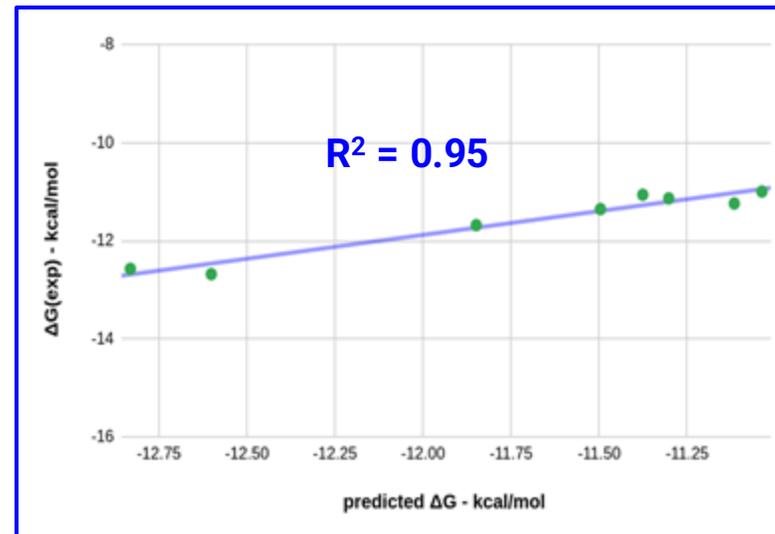
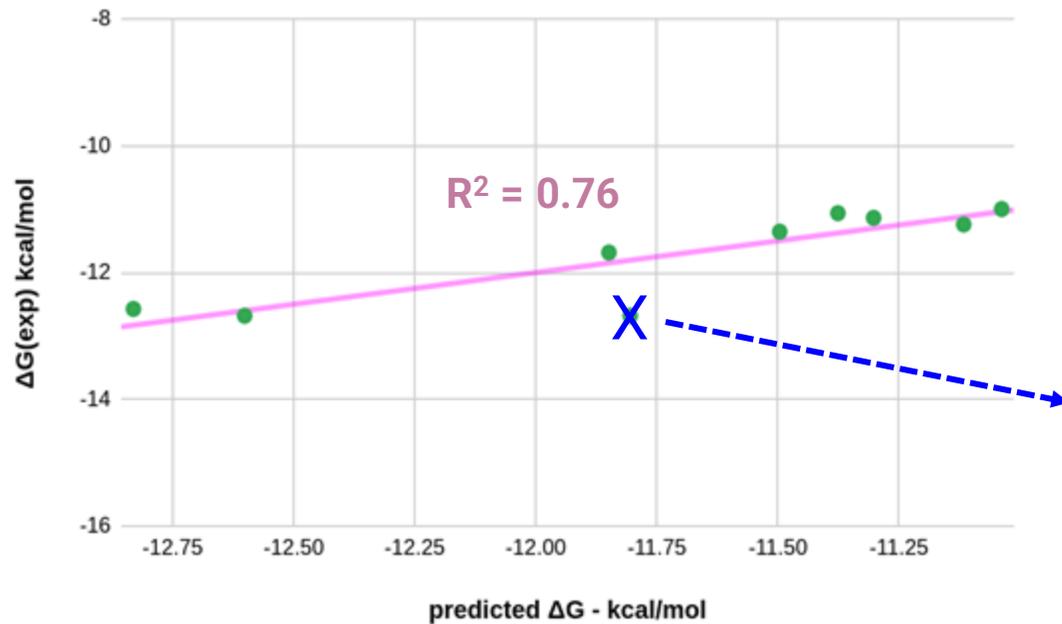
Molecules **2024**, *29*, 3600.

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

Risultati

Non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con il metodo MLR ($R^2 < 0.5$).

$$\Delta G_{FG} = -11.3 + (-7.4) * \left\{ \frac{[(0.7 * (\log P^3)) - (0.5 * (e^{HIE-E}))]}{[(0.5 * (F2LE^3)) - (0.4 * (HIE-E^5))]} \right\}$$



Molecules **2024**, *29*, 3600.



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

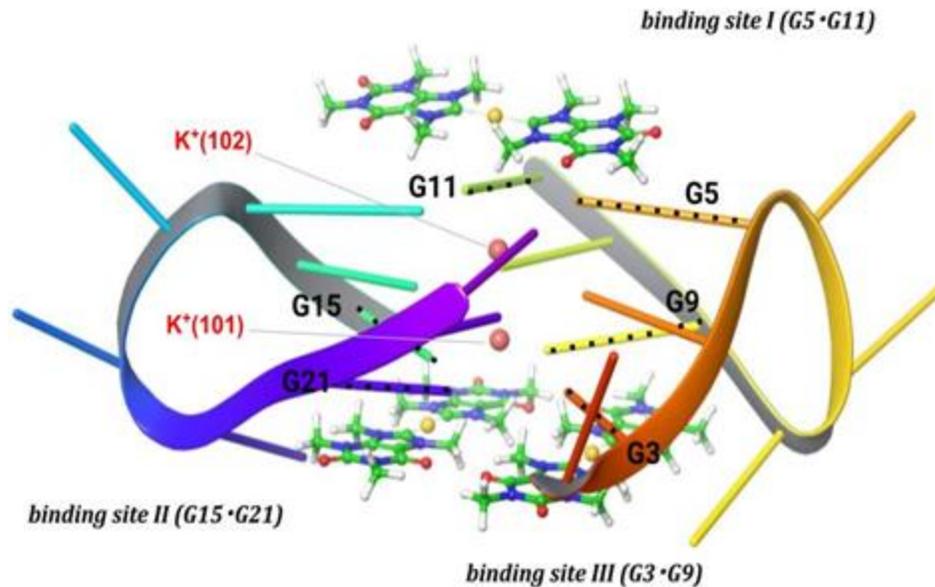
Caratterizzazione dei prodotti di reazione del cisplatino e il dipeptide cisteina-glicina (CysGly).

Predizione dell'energia di legame di complessi ligando-metalloenzimi: il caso studio degli inibitori della hCA II.

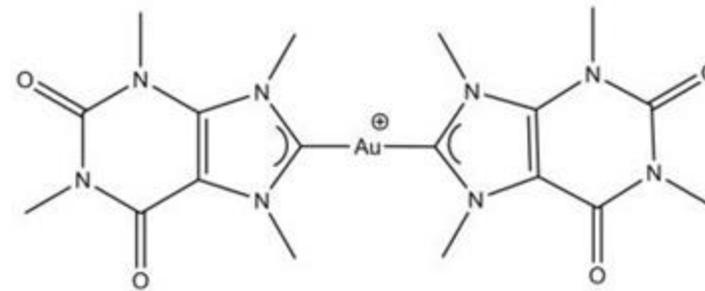
- **Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex mediante il metodo FMO.**



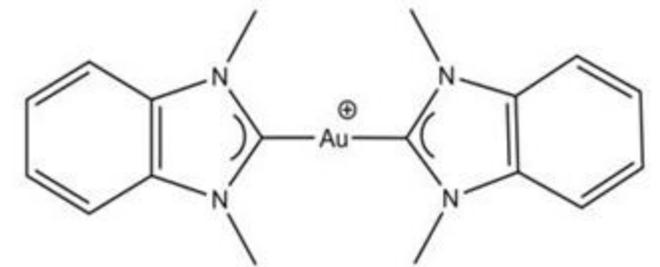
Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex mediante il metodo FMO.



Complessi biscarbene-Au(I)/DNA Gq



1
[Au(9-methylcaffeine-8-ylidene)₂]⁺



2
[Au(1,3-dimethylbenzimidazole-2-ylidene)₂]⁺

Ligandi biscarbene-Au(I)

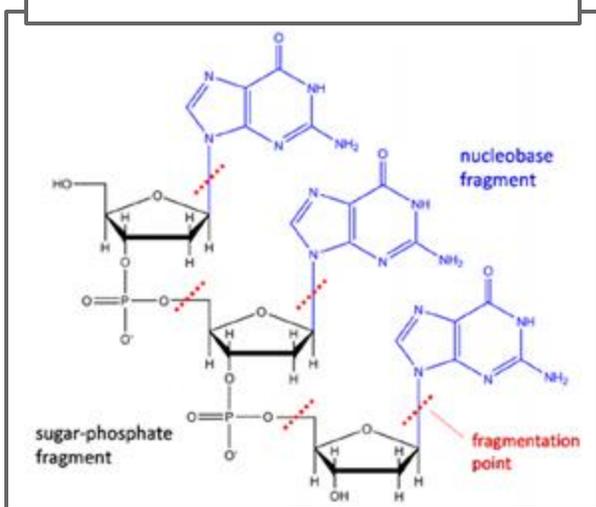
L'interazione tra i ligandi 1/2 con DNA Gq è fortemente caratterizzata da fenomeni di **polarizzazione** e **trasferimento di carica**.

Predizione dell'affinità di legame di complessi di oro(I) con DNA G-quadruplex mediante il metodo FMO.

Dettagli computazionali

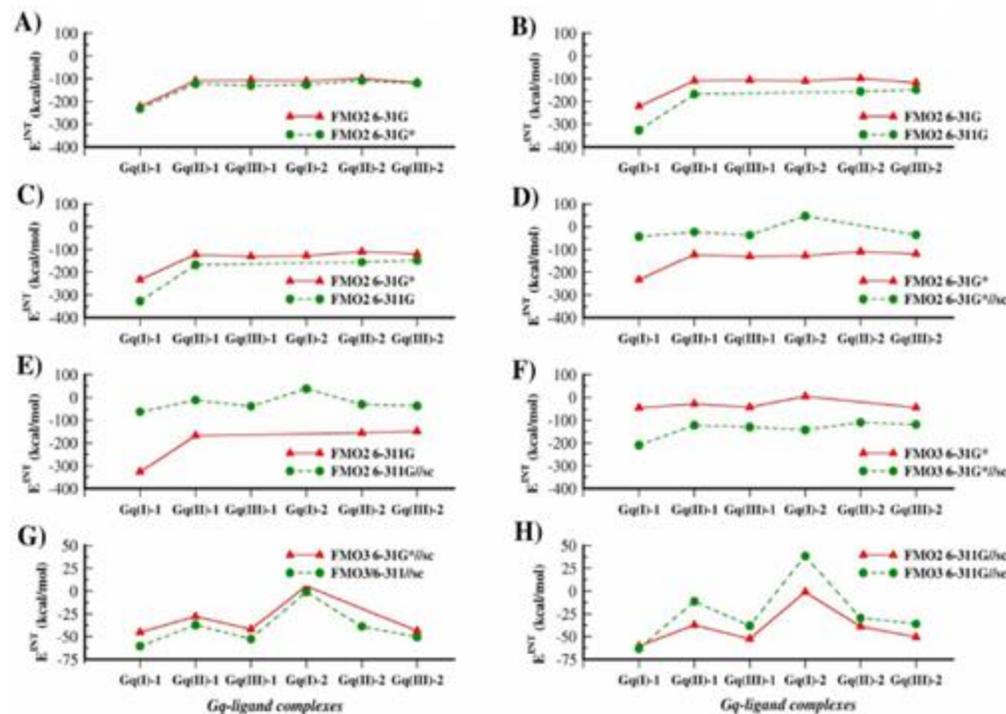
Livello di teoria: RI-MP2
Set di base: 6-31G, 6-31G*, 6-311G
FMO-n: FMO2 e FMO3
Solvatazione: PCM[1]

Schema di Frammentazione



Risultati

$$E^{\text{INT}} (\text{RI-MP2}/6\text{-}31\text{G}^*) = -34.9 \text{ kcal/mol} \quad \Delta G_{\text{EXP}} = -10.4 \text{ kcal/mol}$$



Il potenziale ESP calcolato utilizzando per tutti gli atomi le cariche puntiformi schermate (sc) (ESP-SPTC) ha un impatto rilevante sull'accuratezza di E^{INT} .

EDA suggerisce che E^{ES} e E^{CT} rappresentano i contributi più rilevanti all'energia di legame.



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Prof. L. Storchi, Prof. C. Coletti,
Prof. A. Marrone and **Prof. N. Re**



Prof. S. Fornarini, Prof. M. E. Crestoni,
Prof. B. Chiavarino and Dr. D. Corinti
Università "La Sapienza" of Rome

**NEXT
GEN
EU**



Ministero
dell'Università
e della Ricerca

Grazie per l'attenzione