



SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTECH Sardegna S.r.l.,
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

DOCKING LIGANDO-DNA E VALIDAZIONE DELLA CAPACITA' INTERCALANTE DI NUOVI DERIVATI "TWO-ARMED"

Roberto Dallochio,^a Alessandro Dessì,^a Marco Derudas,^b Vanna Sanna,^c
Nicolino Pala,^b Giuseppe Paglietti,^b Mario Sechi^b

^a*CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, 07040 Li Punti, Italia*

^b*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23/A, 07100
Sassari, Italy*

^c*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari, Via Muroni 23/A, Sassari, 07100
Sassari, Italy*

Lo studio dell'interazione molecolare di piccole molecole organiche, preferibilmente eterocicliche, con il DNA, costituisce un aspetto fondamentale nella progettazione di nuovi sistemi interferenti verso tale bersaglio cellulare [1,2]. Esistono diversi studi computazionali tra ligandi e DNA, alcuni dei quali vengono spesso utilizzati in diverse strategie di structure-based drug design [3,4].

In questo contesto è risultato di grande interesse cercare di studiare la capacità intercalante e le modalità di binding di noti ligandi (Actinomicina D, Etidio bromuro, Distamicina) attraverso uno studio computazionale con tecniche di docking che potesse risultare di utile supporto nella ricerca di nuovi agenti intercalanti. E' stato quindi messo a punto un versatile metodo di docking tramite l'utilizzo del programma AutoDock operando in diverse condizioni sperimentali.

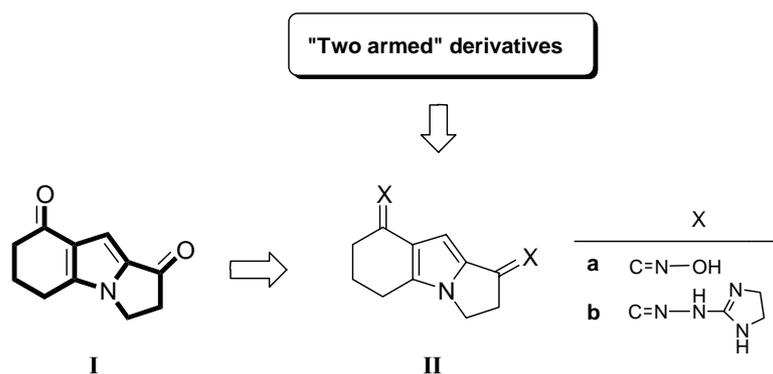
Un secondo stadio del lavoro ha considerato l'applicazione di tale modello computazionale nella validazione dell'attività intercalante di derivati del pirrolo[1,2-*a*]indolo-1,8(5*H*)-dione (**I**), versatile "template" eterociclico già presentato in una precedente comunicazione [5]. Tali strutture di formula generale **II**, denominate "two armed", risultano formalmente costituite da una piattaforma triciclica di supporto recante due catene sufficientemente flessibili, opportunamente orientate in modo da risultare potenzialmente suscettibili di produrre interazioni intermolecolari con il DNA. Parallelamente è stata studiata una via sintetica alternativa per la preparazione del sintone **I** ed è stata inoltre indagata una inusuale

reazione di addizione in α al metil propiolato da parte del 1,5,6,7-tetraidro-4*H*-indol-4-one, intermedio utilizzato nella via sintetica originaria [5].

I risultati degli studi di docking combinati con tecniche di dinamica molecolare hanno evidenziato la formazione di un complesso stabile del modello **IIb** con il DNA conseguente ad una interazione di tipo intercalante. Tale ipotesi è stata supportata dai risultati ottenuti da esperimenti di viscosimetria eseguiti sullo stesso ligando modello.

Dal punto di vista farmaceutico tali strutture, opportunamente funzionalizzate, possono essere indirizzate verso processi cellulari associati al DNA, direttamente coinvolti nella genesi dei tumori e della proliferazione virale [3].

Una preliminare valutazione biologica per le strutture presentate, come anche gli obiettivi farmaceutici, saranno riportati e discussi.



- [1] Silverman, R. B. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2nd ed. Elsevier, Academic Press, USA, **2004**, pp 323-403.
- [2] Hurley, L.H. *Advances in DNA Sequence-Specific Agents*. Jai Press Inc., Greenwich, CT, **1992**, Vol.1
- [3] Demeunynck, M.; Bailly, C.; Wilson, W.D. *DNA and RNA Binders. From Small Molecules to Drugs*, Wiley-VCH, Weinheim; **2003**, Vol.1 and 2.
- [4] Parril, A. L.; Reddy, M. R. *Rational Drug Design: novel methodology and practical applications*. ACS, Oxford University Press, **1999**.
- [5] Sechi, M., Mura, A.; Sannia, L.; Orecchioni, M.; Paglietti, G. *ARKIVOC* **2004**, (v), 97-106.