

ShareGrid nel molecular modelling Una proposta per il meccanismo di acetilazione dell'enzima cicloossigenasi da parte dell'aspirina

Introduzione

Nel corso degli ultimi venti anni il molecular modelling è diventato uno strumento di crescente importanza in Chimica Farmaceutica.

L'aumento della potenza di calcolo ha reso le tecniche computazionali competitive rispetto ai metodi tradizionali di screening in vitro, estendendone l'utilizzo dal classico rational drug design alla predizione dell'attività biologica di molecole non ancora sintetizzate.

Il gruppo di ricerca di Chimica Farmaceutica del Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino ha tratto notevoli benefici dall'utilizzo della piattaforma di calcolo distribuito ShareGrid, che si sono concretizzati in quattro pubblicazioni nell'arco di circa un anno e mezzo di collaborazione.

Un'indagine teorica sulle basi molecolari dell'azione dell'aspirina

Premessa

E' noto che l'aspirina, ossia l'acido acetilsalicilico (Fig. 1), ha la capacità di trasferire il proprio gruppo acetilico sul residuo Ser530 dell'enzima cicloossigenasi (COX), inibendolo in maniera irreversibile. Questa inibizione è alla base degli effetti analgesici, antipiretici, antiinfiammatori e anticoagulanti dell'aspirina. Sebbene esperimenti di mutagenesi sito-diretta abbiano individuato alcuni residui chiave coinvolti nell'azione dell'aspirina (Ser530, Tyr385, Arg120), il meccanismo a livello molecolare dell'acetilazione della COX non è noto.

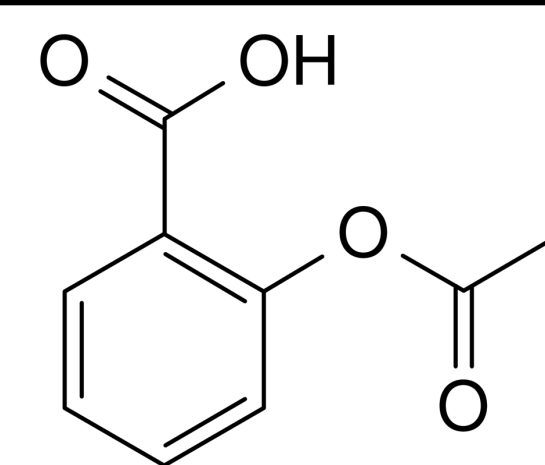


Fig. 1. Aspirina (acido acetilsalicilico)

L'indagine e le simulazioni con ShareGrid

La nostra indagine è partita dalla struttura 3D dei due isoenzimi COX-1 e COX-2 depositata nel Protein Data Bank. Sono stati costruiti 10 ipotetici complessi solvatati tra l'aspirina e le due isoforme, ognuno dei quali costituito da circa 63000 atomi (Fig. 2); l'applicazione di procedure di simulated annealing ha consentito di ridurre il numero di possibili complessi iniziali a tre. Grazie a ShareGrid, è stato possibile effettuare contemporaneamente le 20 simulazioni su 20 CPU core, portando a termine la prima fase del lavoro in appena 12 giorni. I 3 complessi dell'aspirina con COX-1 e COX-2 sono poi stati sottoposti a 1 ns di dinamiche molecolari mediante un metodo ibrido quanto-meccanico/meccanico-molecolare (QM/MM) per verificare se fosse possibile riprodurre *in silico* la reazione di acetilazione del residuo Ser530. Anche in questo caso le 6 simulazioni sono state effettuate contemporaneamente, ognuna in parallelo su 4 CPU core, ottenendo i risultati in una decina di giorni. E' poi stato studiato nel dettaglio il profilo energetico della reazione di acetilazione, effettuando circa 2000 calcoli quanto-meccanici single-point per ciascun isoenzima, in modo da mappare a tappeto la variazione di energia potenziale del sistema a mano a mano che si rompe il legame estereo sull'aspirina e si forma quello sulla Ser530. Questa analisi è stata effettuata in circa una settimana utilizzando tutto il pool di macchine disponibile su ShareGrid, e ha consentito di individuare una possibile coordinata di reazione sulla superficie di energia potenziale (Fig. 3).

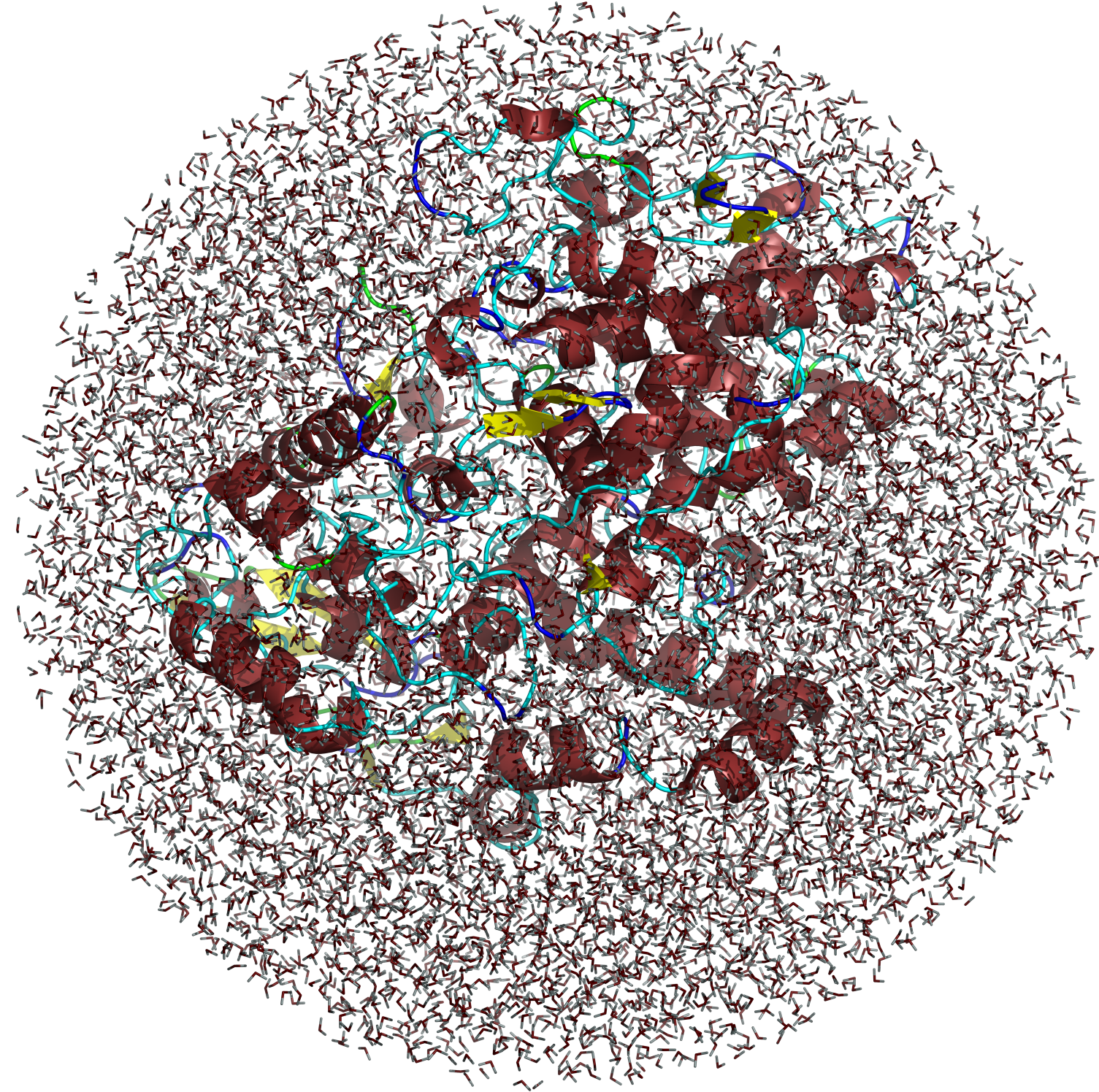


Fig. 2. Struttura del complesso COX-1/Aspirina solvatato in una goccia sferica d'acqua.

Le pubblicazioni

- (a) Tosco, P.; Marini, E.; Rolando, B. Lazzarato, L.; Cena, C.; Bertinaria, M. Fruttero, R.; Reist, M.; Carrupt, P. A.; Gasco, A. Structure-antioxidant activity relationships in a series of NO donor phenols. *ChemMedChem* 2008, 3(9), 1443-1448, DOI 10.1002/cmdc.200800101.
- (b) Chegaev, K.; Cena, C.; Giorgis, M.; Rolando, B.; Tosco, P.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Carrupt, P. A.; Gasco, A. Edaravone derivatives containing NO-donor functions. *J. Med. Chem.* 2009, 52(2), 574-578, DOI 10.1021/jm8007008.
- (c) Tosco, P.; Lazzarato, L. Mechanistic insights into cyclooxygenase irreversible inactivation by aspirin. *ChemMedChem* 2009, DOI 10.1002/cmdc.200800438.
- (d) Tosco, P.; Ahring, P. K.; Dyhring, T.; Peters, D.; Harpsøe, K.; Liljefors, T.; Balle, T. Complementary three-dimensional quantitative structure-activity relationship modeling of binding affinity and functional potency: a study on $\alpha 4\beta 2$ nicotinic ligands. *J. Med. Chem.* 2009, 52(8), 2311-2316, DOI 10.1021/jm801060.



Paolo Tosco, PhD
Università degli Studi di Torino
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
web: <http://www.personalweb.unito.it/paolo.tosco/>
mail: paolo.tosco@unito.it

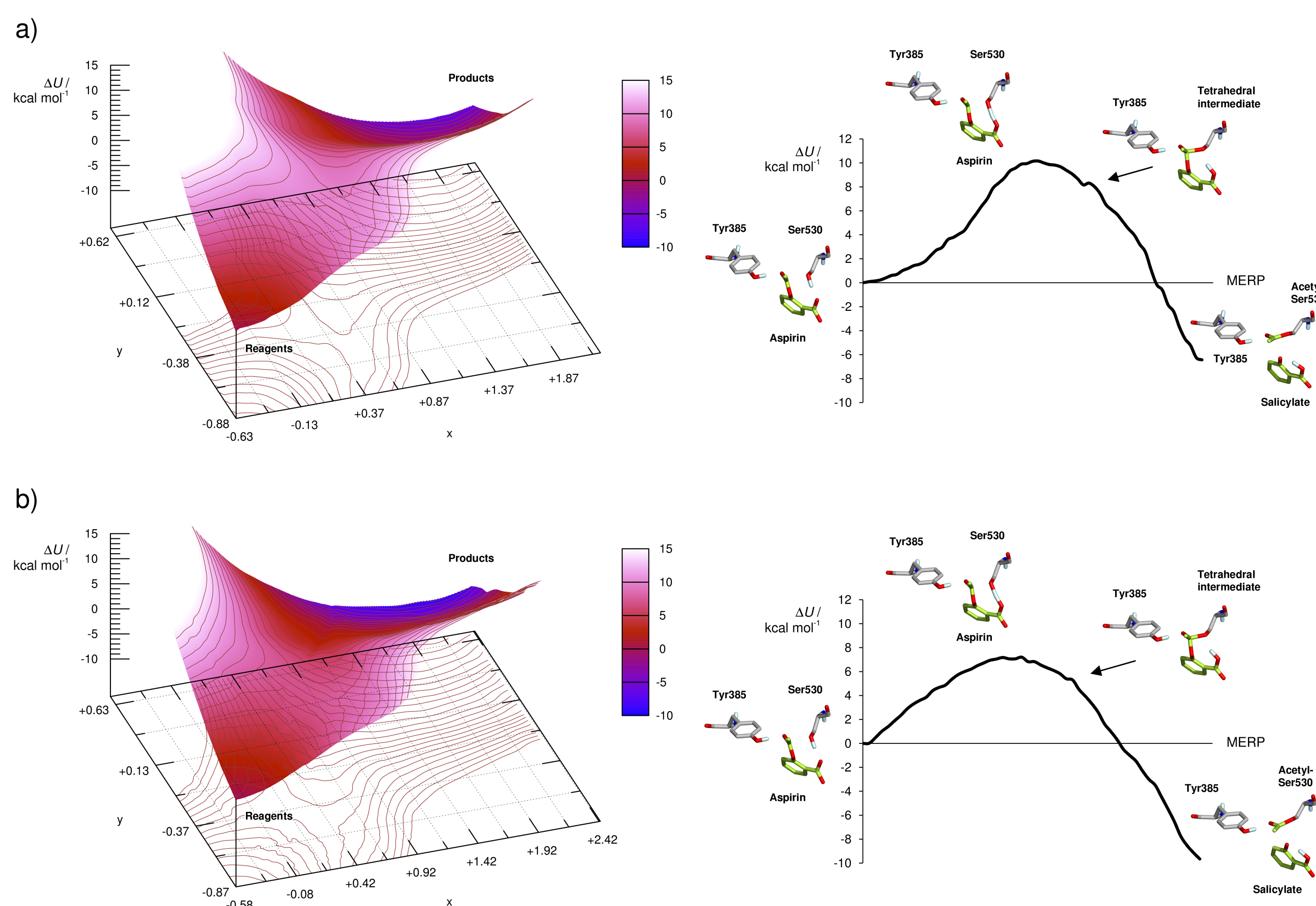


Fig. 3. Superficie dell'energia potenziale (PES) e profilo energetico lungo la coordinata di reazione (MERP) per la reazione di acetilazione da parte dell'aspirina degli isoenzimi COX-1 (a) e COX-2 (b).

Riferimenti

Progetto

-Web: <http://dcs.di.unipmn.it/sharegrid/>
-Mail: sharegrid.admin@topix.it

Contatti

TOP-IX, <http://www.top-ix.org/>
Guglielmo GIRARDI, Product Manager,
Tel: +39 339 8463034
Mail: guglielmo.girardi@gmail.com

Dipartimento di Informatica, <http://www.mfn.unipmn.it/~mex/>
Massimo CANONICO
Tel: +39 0131 360 182
Mail: massimo.canonico@mfn.unipmn.it