

POLIMERI IN MEDICINA

I DENDRIMERI, UN ESEMPIO DI MOLECOLE BIOTECNOLOGICHE

Maurizio Fermeglia, Marco Ferrone, Silvia Gelmetti, Sabrina Pricl

Dipartimento di Ingegneria Chimica, dell'Ambiente e delle Materie Prime (DICAMP),
dell'Università di Trieste, Piazzale Europa n. 1 34127 Trieste

SOMMARIO

I dendrimeri sono composti oligomericici o polimerici, altamente ordinati, che si formano tramite sequenze di reazioni ripetute partendo da un "core". La loro caratteristica di essere geometricamente ordinati e di possedere un elevato grado di ramificazioni al loro interno, permette di disporre di un gran numero di gruppi funzionali attivi. Questo rende possibili numerose applicazioni, in particolare come matrici in sistemi per il rilascio in condizioni controllate di farmaci o per mimare le funzioni di alcune molecole biologiche. Tali molecole sono dunque potenzialmente in grado di rispondere a tutta una serie di esigenze che di continuo provengono dal sistema industriale moderno, soprattutto dal campo medico e farmaceutico.

LA SINTESI E LA CARATTERIZZAZIONE DEI DENDRIMERI

I dendrimeri sono macromolecole caratterizzate da un punto di vista strutturale da tre zone fondamentali (Fig. 1): la prima è il 'core' o centro iniziatore (di colore rosso), vi è poi una parte intermedia (gialla), che contiene tutte le ramificazioni secondarie che partono dal core e infine una zona più esterna (blu) dove si trovano le celle terminali che possono dare origine alle ramificazioni successive. Ogni zona, sebbene con modalità diversa, influenza pesantemente le proprietà chimico-fisiche e strutturali della classe dendrimerica.

Il 'core' ha un'importanza fondamentale nel caratterizzare la struttura finale, in particolare va ad influenzare la forma, le dimensioni e la molteplicità del dendrimero. Il nucleo può essere costituito da un singolo atomo o da una molecola, può essere omogeneo con gli altri componenti oppure eterogeneo e può ospitare speciali composti come atomi metallici rivestendo funzioni specifiche.

La zona intermedia, denominata regione interna, è caratterizzata da un sistema simmetrico di ramificazioni che si viene a formare con il livello generazionale. Questa zona conferisce alla

molecola sia proprietà fisiche sia chimiche peculiari, caratterizza la flessibilità dell'intera molecola e influenza la presenza di volumi interni liberi disponibili ad ospitare altri composti.

Il concetto di ramificazione dendritica si basa su nozioni matematiche e geometriche che spiegano come la molecola si sviluppi attorno ad un punto di riferimento, occupando lo spazio tridimensionale con i suoi atomi e le sue unità ripetitive. La struttura ramificata del corallo, gli alberi, le reti fisiologiche sono dei modelli reali a cui si può fare riferimento per la rappresentazione di queste molecole. La tipica struttura si sviluppa in modo radiale attorno al 'core' iniziale provocando un aumento del numero di gruppi terminali ed un infittirsi delle ramificazioni.

La regione superficiale è costituita dalle unità terminali. In alcuni gruppi di dendrimeri, come in quelli presentati in questo articolo, è possibile affermare che partendo dal core si raggiunge un qualunque gruppo terminale facendo sempre e solo lo stesso percorso. In altri sistemi questo non accade, perché i punti di giunzione tra una generazione e l'altra per ogni singolo ramo hanno una molteplicità maggiore di uno. Da un punto di vista topologico, la prima caratteristica elencata permetterebbe di affermare che teoricamente ogni gruppo terminale di una stessa generazione si trova alla stessa distanza dal nucleo. In questo modo restano definiti i punti di una sfera con un determinato raggio R, con $R=f(G_i)$. Poiché i sistemi biologici presentano spesso una forma sferica o ramificata, per poter sviluppare delle applicazioni in campo biomolecolare è di fondamentale importanza riuscire a creare dei dendrimeri in cui forma, dimensioni e caratteristiche superficiali riproducano il più possibile quelle di tali sistemi. La superficie dei dendrimeri non svolge solamente la funzione di protezione dei gruppi interni, ma può anche reagire, grazie ai suoi siti attivi, con reagenti esterni e solventi; inoltre si possono introdurre dei composti chimici che consentano ai dendrimeri stessi di svolgere determinate funzioni o di assumere determinate proprietà come particolari attività ottiche, interazioni antigeniche, modificazioni della stechiometria o della solubilità e processi di chelazione o stratificazione.

Tutto ciò può essere controllato mediante un'opportuna scelta dalla molteplicità del nucleo iniziale (N_c) e dalla molteplicità della molecola B (N_b) che viene aggiunta durante le reazioni di sintesi. Il numero di gruppi terminali, il numero di unità ripetitive e la massa molecolare della generica generazione G sono quindi delle proprietà influenzate dai fattori N_c , N_b e dalla lunghezza L dei rami. Questi valori, per sistemi ideali (cioè privi di errori di sintesi) si possono calcolare tramite le seguenti espressioni:

Numero di gruppi terminali $Z = N_{core} N_b^G$

$$\text{Numero di unità ripetitive } N_{\text{ur}} = N_{\text{core}} \left(\frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right)$$

$$\text{Numero di } \textit{celle di ramificazione} \ N_{\text{CR}} = N_{\text{core}} \left(\frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right)$$

$$\text{Massa molecolare teorica } M = M_{\text{core}} + N_{\text{core}} \left[M_{\text{ur}} \left(\frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right) + M_{\text{ut}} N_b^{G+1} \right]$$

in cui M_c , M_{ur} e M_{ut} sono, rispettivamente, le masse molecolari del nucleo centrale, dell'unità ripetitiva e dell'unità terminale.

La strategia di sintesi per la struttura covalente di un generico dendrimero può essere schematizzata nel seguente modo:

- si inizia dal *core* Θ che possiede N_C siti attivi;
- si sceglie una sequenza di reazione in modo che, ad ogni sito attivo, si leghi un reagente B_1 che possieda N_b (con $N_b > 1$) nuovi gruppi reagenti. Imporre $N_b > 1$ assicura una crescita geometrica del numero di atomi di ogni generazione. D'altra parte il peso complessivo può crescere solo linearmente perché esistono dei legami covalenti;
- si devono impiegare strategie di protezione/deprotezione per assicurare che B_1 reagisca con tutti i siti attivi del '*core*' e che nessuna reazione avvenga nei nuovi siti attivi di B_1 del dendrimero che si sta realizzando;
- si definisce una sequenza iterativa, che implica l'aggiunta di nuovi reagenti B_{i+1} alle molecole G_i della generazione i per formare il nuovo dendrimero G_{i+1} della generazione $i+1$.

L'orientazione radiale delle ramificazioni fa sì che i gruppi terminali si trovino in una posizione favorevole per lo sviluppo delle reazioni; tuttavia, passando alle generazioni successive la superficie del dendrimero tende a congestionarsi e la cinetica e la stechiometria delle reazioni cambia sensibilmente. In particolare possono comparire dei difetti nella molecola che comportano una deviazione dall'idealità. Ad esempio si possono creare legami dendrimero-dendrimero oppure legami non previsti all'interno di uno stesso dendrimero e si possono ottenere rami non reagiti. In generale per minimizzare la frequenza di questi eventi, si possono adottare le seguenti strategie di protezione:

- selezionare la molecola base in modo che sia possibile ottenere da questa il core con un elevato grado di conversione;
- determinare un processo iterativo di reazioni batch che permettano al core di reagire con opportuni composti con rese elevate;

- ripetere queste operazioni per aumentare il livello generazionale del dendrimero.

In seguito alla ripetizione di una certa sequenza di reazioni, la molecola cresce, come detto, in modo autosimilare e conseguentemente la dimensione della molecola stessa aumenta linearmente, passando da una generazione alla successiva, mentre il volume occupato dalle celle che si trovano sulla superficie esterna sale esponenzialmente con le generazioni. Questo comporta, per qualsiasi serie di dendrimeri, l'esistenza di un limite superiore per la loro crescita e tale limite dipende dalla lunghezza delle ramificazioni, dalla molteplicità del nucleo, da quella della molecola che è aggiunta ad ogni passo e dalla dimensioni dei gruppi superficiali (de Gennes, 1983).

ASPETTI COMPUTAZIONALI

Tutte le simulazioni molecolari riportate in questo lavoro sono state eseguite su di una Workstation Silicon Graphics Origin 200 dotata di microprocessore MIPS RISC 10000, 64 bit CPU, 532 MB RAM, sistema operativo IRIX64 realese 6.4, utilizzando il software Cerius². (versione 4.1) prodotto dalla Molecular Simulation Inc. Per la creazione dei modelli molecolari è stata usata la seguente procedura: per ogni generazione del dendrimero è stata costruita la molecola e la sua geometria è stata ottimizzata tramite minimizzazione dell'energia potenziale utilizzando il Force Field (FF) Compass98 (Sun e Rigby, 1998) e lo Universal (Rappé et al. nel 1992). I dettagli della modellazione sono stati ottenuti tramite simulazioni di dinamica molecolare in condizioni isocoriche/isoterme (NVT) a T=298K. Ogni simulazione è stata caratterizzata da una fase di equilibrizzazione di 100 ps e da una fase di acquisizione dati pari a 300 ps, ricorrendo a un tempo di integrazione Δt pari a 1 fs con le cariche atomiche parziali che sono state ricalcolate ogni 100 passi durante l'intero processo. Per il calcolo delle energie in ambiente acquoso, sono state inserite 100 molecole d'acqua assieme a una molecola di dendrimero in una cella cubica alla quale sono state applicate le condizioni periodiche al contorno.

DENDRIMERI A NUCLEO PROTOPORFIRINICO, UN SANGUE SINTETICO?

La caratteristica più importante che individua le modalità con cui si possono determinare le potenziali applicazioni di un oggetto, anche non molecolare, è il suo contenuto o *livello di informazioni*. Esiste cioè una dualità tra un sistema fisico e la sua rappresentazione mediante informazioni. Più il sistema è complesso, più può essere considerato "potenzialmente intelligente". A livello molecolare (ma non necessariamente) le informazioni coinvolgono vari stadi. Questi vanno da un piano più generale, che riguarda la struttura, fino ai livelli più bassi che coinvolgono caratteristiche particolari quali i materiali costituenti e le loro interazioni.

I *dendrimeri*, possedendo dimensione e forma regolari cioè delle geometrie ben determinate; sono da considerarsi molecole con un alto contenuto di informazioni. Abbinando tale fatto con l'elevato numero di gruppi terminali facilmente accessibili e la possibilità di agire su tali gruppi terminali al fine di modificarli per influenzare una serie di proprietà, si può affermare che sono anche dotati di notevole flessibilità.

Uno dei modelli più plausibili per la descrizione dell'origine e dell'evoluzione della vita ruota attorno a quelli che vengono definiti come sistemi molecolari *self-assembling* (Tomalia et al., 1990). Tale modello possiede i seguenti tratti distintivi:

1. piccole molecole vengono assemblate in più complesse ed "intelligenti" biomacromolecole. Tale insieme possiede un ordine che corrisponde a determinate informazioni che destinano la molecola a funzioni specializzate;
2. il successo dell'evoluzione molecolare richiede un accurato trasferimento di queste informazioni ai medesimi livelli. Questo è possibile solamente con un perfetto controllo delle dimensioni, della forma, della topologia, della flessibilità e delle proprietà chimiche superficiali. In un contesto del genere questi cinque parametri saranno da ora in poi definiti come i *parametri critici del design molecolare* (PCDM);
3. il controllo dei PCDM permette lo sviluppo di proprietà e funzioni che coinvolgono tutti i sistemi viventi come la loro abilità di riprodursi, di trasferire le informazioni, di effettuare apposite funzioni e di crescere fino a determinate dimensioni limite, di solito con particolari caratteristiche morfologiche.

Questi tre semplici principi, insieme con il processo di selezione naturale, hanno portato ad un'incredibile varietà di forme di vita. La Fig. 2 illustra il livello gerarchico che descrive il progresso di strutture appartenenti al livello atomico e molecolare (I e II) lungo i sentieri biologici fino alle biomacromolecole (III) e ancora più su ai sistemi più grandi e più ordinati di molecole e aggregati come IV, V e VI.

L'evoluzione, dagli atomi (I) alle molecole semplici e l'ulteriore passaggio ai network biocellulari, può generalmente essere messa in relazione con la quantità di informazioni apportate dall'ordine molecolare posseduto dalle strutture II, III e IV in base alle loro relative dimensioni. Come è possibile vedere sempre dalla medesima figura la classe molecolare dei dendrimeri viene proprio a coprire il terzo livello di strutture in cui sono presenti l'emoglobina e la mioglobina, due proteine fondamentali nella biologia di ogni essere vivente.

La classe molecolare di dendrimeri oggetto di questo studio è costituita da un core denominato nucleo porfirinico con ramificazioni laterali generate da unità ripetitive costituite da anelli aromatici con due ossigeni a ponte. I gruppi terminali sono costituiti da ossidrili (Fig. 3).

Le procedure sperimentali per il loro sono estremamente complesse, lunghe e quindi costose. In base a una serie di dati disponibili in letteratura (Jiang e Aida, 1996), la capacità di questa particolare classe di molecole di trasportare l'ossigeno è stata in parte verificata. Conseguentemente la scelta di applicare i metodi di studio della dinamica molecolare a tale problema ha avuto come obiettivo l'approfondire tale fenomeno al fine di riverificarlo ma soprattutto per valutare la possibilità di incrementare le prestazioni di trasporto dell'O₂ con eventuali modifiche del nucleo.

I RISULTATI

I risultati ottenuti sono estremamente interessanti. Per quanto riguarda la caratterizzazione strutturale di questa tipo di molecole, i dati forniti dal simulatore sono perfettamente in linea con il classico andamento riscontrabile in tutti i dendrimeri. È visibile un comportamento non monotono di alcuna grandezze come l'area superficiale per gruppo terminale, il momento di dipolo e i contributi energetici. La prima grandezza ha fornito l'indicazione sulla difficoltà di sintesi di questa molecole, che si manifesta attraverso fenomeni di congestione superficiale intorno alla quinta generazione, con però una diminuzione del valore di appena lo 0,5%. L'andamento del momento di dipolo riflette una distribuzione di carica caratteristica della configurazione strutturale in funzione del livello generazionale raggiunto, mentre lo stato energetico del sistema è messo bene in luce dal diagramma (Fig. 4) in cui vengono confrontati i dati ottenuti per la molecola isolata e per il dendrimero in acqua. Si può vedere come in quest'ultimo caso la molecola subisca una notevole stabilizzazione.

Un ulteriore informazione proviene dall'analisi del raggio di girazione. Tale grandezza, fittata in funzione del peso molecolare generazione per generazione, permette di ottenere la dimensione frattale (d_f) della molecola. Nel grafico di Fig. 5 è visibile come, sia per il caso del nucleo privo di inserzioni che nel caso del trasporto dell'ossigeno mediante coordinazione con l'istidina, la molecola sia caratterizzata da un valore di d_f decisamente diverso tra la generazione 3 e 4. Questo avviene in conseguenza del cambiamento strutturale della molecola che conformemente al grado di molteplicità del nucleo e delle ramificazioni, modifica la sua velocità di crescita.

Per quanto riguarda invece la possibilità di sostituire lo ione FeII con altri atomi metallici, è possibile dividere, partendo da un'analisi di tipo energetico (vedi Fig. 6), il comportamento in 3 classi:

- MnII, FeII, CoII, GaIII, RuII e PbIV presentano una geometria orbitale d^2sp^3 ottaedrica con stato di coordinazione preferenziale 6 ed i legami che si instaurano sono prevalentemente a carattere covalente;
- NiII, CuII, PdII, PtII e AuIII hanno una configurazione dsp^2 planare quadrata che implica una coordinazione 4, e anche in tale caso le caratteristiche dei legami sono paragonabili a quelli covalenti.
- ZnII, CdII, AgI e HgII sono caratterizzati da una geometria sp^3 con configurazione tetraedrica, coordinazione 4 ma legami di tipo ionico.

È quindi possibile concludere che solo nella prima classe è possibile incontrare ioni adatti al trasporto dell'O₂ mediante l'attivazione dell'istidina, poiché solo questi danno origine ad uno stato di coordinazione 6. Da questi va escluso il PbIV, che è uno ione tossico per i tessuti ma che non è in grado di collocarsi stabilmente al centro del nucleo protoporfirinico del dendrimero a causa delle sue dimensioni. Questi risultati e quelli delle altre due categorie sono comunque perfettamente in linea con i comportamenti naturali di alcuni metalli come ad esempio, il Mn (che è presente nelle proteine che caratterizzano la clorofilla) e il Co (caratteristico della cianocobalamina o vitamina B₁₂, che è caratterizzata da un nucleo molto simile a quello protoporfirinico).

Ulteriori analisi di tipo strutturale ed energetico hanno portato anche ai seguenti risultati:

- l'inserimento del complesso FeII(O₂)HYS può essere realizzato nel nucleo protoporfirinico del dendrimero, sebbene questo comporti un lieve aumento delle difficoltà in fase di sintesi di questo potenziale sangue artificiale;
- tutte le generazioni dei dendrimeri considerate hanno mostrato, sia come molecola isolata che in ambiente acquoso la capacità di legare stabilmente l'ossigeno;
- la quinta generazione del dendrimero a nucleo biologico si è rivelata, sia in termini strutturali che energetici, la più simile alla molecola della mioglobina, carrier naturale dell'ossigeno sanguigno, poiché pur presentando un numero di atomi inferiore (1527), possiede una forma globulare molto simile alla mioglobina con un ingombro sterico praticamente uguale. Infatti il raggio calcolato mediante esperimenti di simulazione molecolare ha fornito un valore medio di 45,4 Å (valore minimo 42,2 Å, valore massimo 48,5 Å) contro i 46 Å calcolati per la mioglobina;
- per tutta la serie di dendrimeri è stata anche valutata una affinità minore a sostituire l'ossigeno con la CO. Tale fenomeno è di estrema importanza vista la elevata tossicità del complesso denominato carbossiemoglobina per i tessuti biologici.

Sebbene tutti i requisiti di questi complessi imitanti il comportamento del sangue portino a concludere che esiste una possibilità di utilizzo nel trasporto dell'ossigeno non è attualmente pensabile un utilizzo a breve termine. Questo ovviamente, a causa di tutta una serie di complicazioni che vengono a coinvolgere aspetti legati alla metabolizzazione di tali sostanze che non sono stati ancora affrontati. Proseguendo in tale direzione è però auspicabile, in un futuro prossimo, la realizzazione di un'indagine sperimentale parallela a livello medico per valutarne la reale applicabilità.

I POLIARILETERI

In questa seconda parte dell'articolo presentiamo un'altra famiglia di dendrimeri che prende il nome di poliarileteri e che per brevità chiameremo VAL-OH. L'obiettivo in tale caso è stato quello di verificare la possibilità di realizzare complessi di tipo host-guest, cioè complessi di inclusione in cui i meccanismi di complessazione avvengono esclusivamente grazie ad energie di interazione intermolecolari di non legame. Questo è stato fatto al fine di ottenere una determinazione chimico-fisica e strutturale di potenziali matrici per il trasporto ed il rilascio, in condizioni controllate, di molecole con caratteristiche farmacologiche.

La caratterizzazione strutturale del VAL-OH permette di osservare che il dendrimero subisce una transizione conformazionale tra la terza e la quarta generazione mentre la generazione di impaccamento denso si osserva alla quarta generazione. Tramite l'utilizzo dell'algoritmo di Connolly (Connolly 1983 e 1985) si è vista inoltre l'esistenza di un volume libero interno al VAL-OH che è spiegabile attraverso la presenza di canali e cavità disponibili ad essere occupate da altre molecole. Per gli studi di inclusione è stata scelta la seconda o in alcuni casi la terza generazione, poiché si è valutata una cavità sufficientemente grande per gli ospiti presi in considerazione. Inoltre la valutazione della dimensione frattale del VAL-OH ha portato ad ottenere un valore di d_f pari a 2,7; questo risultato è estremamente interessante poiché sia le proteine che gran parte delle macromolecole biologiche presentano una dimensione frattale compresa fra 2 e 3, permettendo quindi di ipotizzare una teorica biocompatibilità per i dendrimeri studiati.

Riportiamo di seguito, a titolo di esempio i risultati di due complessi di inclusione tra quelli studiati.

1. VAL-OH-ALANINA

L'alanina presenta una struttura con un carbonio asimmetrico che conferisce alla molecola capacità ottiche e un gruppo amminico in posizione β . Essa è presente nei muscoli sottoforma del peptide β -alanilistidina e dell'anserina. Dall'analisi della struttura del complesso (Fig. 7) si può osservare che

il dendrimero già alla generazione 2 ingloba completamente la molecola dell'alanina. Questo è confermato anche dal fatto che le componenti dell'energia potenziale dovute ai termini angolari, torsionali e di inversione del complesso sono simili a quelli rilevati per il dendrimero isolato. Già da questi dati è possibile dedurre che vi sia un ulteriore spazio disponibile all'interno del dendrimero per ospitare un numero maggiore di molecole di alanina. Anche per quanto riguarda i termini di non legame dell'energia potenziale non si osservano modificazioni apprezzabili dopo la formazione del complesso. Il contributo di Van der Waals rimane positivo a causa del prevalere degli aspetti dispersivi dovuti a fenomeni di ingombro sterico che caratterizzano le ramificazioni dendrimeriche mentre quello di Coulomb è negativo poiché si instaurano una serie di legami idrogeno stabilizzanti. L'energia conformazionale o di formazione, definita come $\Delta E_C = \Delta E_{\text{compl}} - \Delta E_{\text{dend}} - \Delta E_{\text{MolIncl}}$, risulta essere minore di zero (-8.4 Kcal/mole). Questo porta a concludere che il complesso da un punto di vista energetico risulta stabile.

2. VAL-OH-dAMP E VAL-OH-dGMP.

Il secondo complesso presentato riguarda la verifica della possibilità di inclusione di due acidi nucleotidici, il deossadenilico (dAMP) e il deossiguanilico (dGMP) (Fig. 8); dove con la sigla M nell'abbreviazione del nome sta ad indicare che sono tutti acidi 5'-monofosfati. I nucleotidi contengono uno o due anelli pressoché planari, quello/i della base, ed uno non planare, quello del ribofuranosio che si dispone quasi ad angolo retto rispetto ai primi; cosa che è stata verificata dai risultati conformazionali forniti dalla simulazione molecolare. Il dAMP e il dGMP differiscono solamente per la presenza nel secondo di un ossigeno legato ad un carbonio di uno dei due anelli complanari nel caso del secondo. I due complessi di inclusione sono stati analizzati insieme perché gli ospiti sono entrambi delle basi azotate che derivano dalla purina. Per entrambi i complessi i contributi energetici delle energie di valenza sono maggiori di zero; infatti sia l'energia di torsione che l'energia d'angolo sono positive già negli acidi deossiribonucleici isolati. Questo perché le molecole sono molto rigide essendo formate da due anelli aromatici e da un anello alifatico con un limitato grado di libertà. Nei due complessi analizzati la differenza fondamentale si trova nei contributi energetici relativi all'energia di formazione, che sono rispettivamente -20,17 kcal/mole per il VAL-OH-dAMP e -42,67 kcal/mole per il VAL-OH-dGMP. Valutando i singoli termini energetici si può osservare che solamente il contributo coulombiano presenta una forte differenziazione di comportamento tra i due acidi. Questo è spiegabile osservando che l'acido deossiguanilico presenta nell'anello purinico un doppio legame in meno e un gruppo C=O in più e che risulta avere una maggiore polarità del gruppo C-H, che caratterizza invece l'acido desossadenilico. A conferma di ciò vi sono i valori rilevati per i dipoli elettrici per i due complessi,

11,99 debye per il VAL-OH-dAMP e 8,85 debye per il VAL-OH-dGMP. I termini, che sono elevati poichè i due vettori, quello del dendrimero e quello dell'acido sono concordi, presentano infatti una forte differenza ammontando a circa 3 debye.

Per concludere è possibile affermare che sono individuabili tutta una serie di differenze di comportamento, sia tra il primo ed il secondo caso riportati che all'interno dell'ultimo, legate alla struttura ed alle proprietà chimico-fisiche delle molecole incluse.

Per chi volesse ulteriori informazioni, è possibile visitare il sito <http://www.caslab.units.it>

BIBLIOGRAFIA

Connolly, M.L., *J. Appl. Crystallogr.*, **16**, 548; (1983).

Connolly, M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1118; (1985).

P.G. de Gennes, H.J. Hervet, *Phys. Lett.*, **44**, 351, 1983.

D.L. Jiang, T. Aida, *Chem. Comm.*, **0162**, 1523, 1996.

D.A. Tomalia, A.M. Naylor, W.A. Goddard, *Angew. Chem.*, **102**, 119; 1990.

Rappè, A.K., Casewitt, C.J., Colwell, K.S., Goddard, W.A., Skiff, W.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10024; (1992).

Sun, H., *J. Phys. Chem. B*, **102**, 7338-7364; (1998).

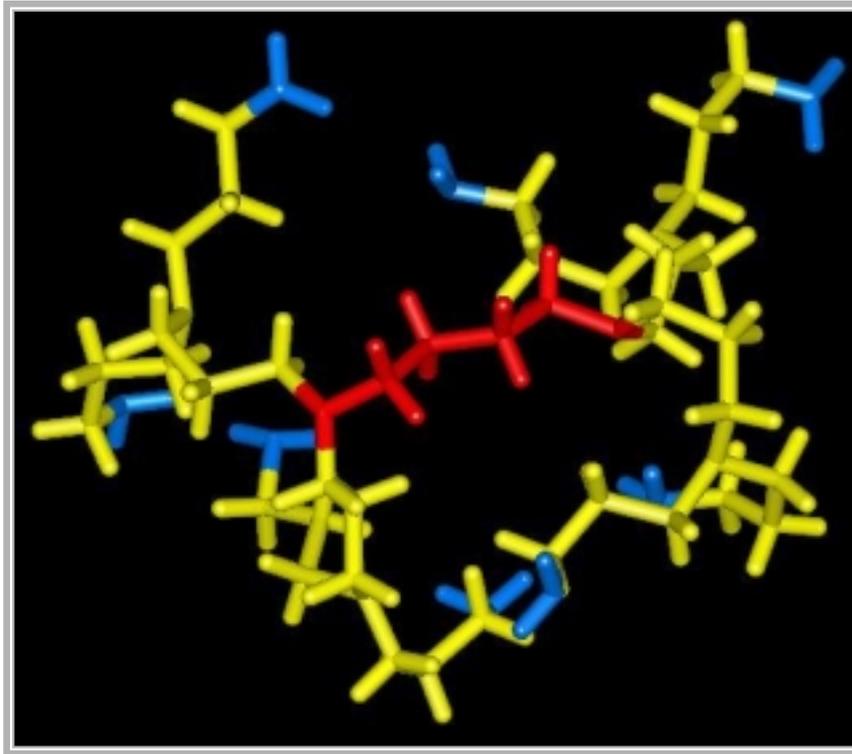


Figura 1: Esempio di una struttura dendrimerica; in rosso il core, in giallo le ramificazioni laterali e in blu le unità terminali.

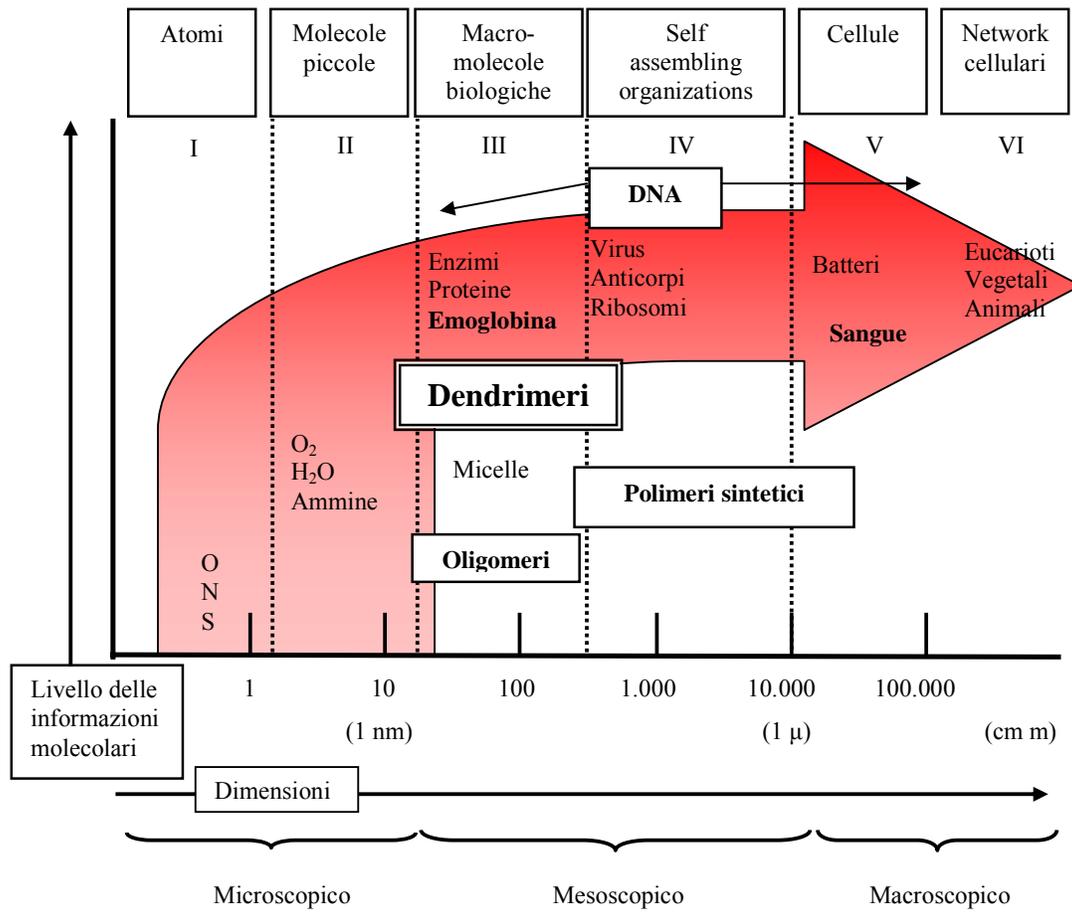


Figura 2: Livello delle informazioni molecolari in funzione delle dimensioni.

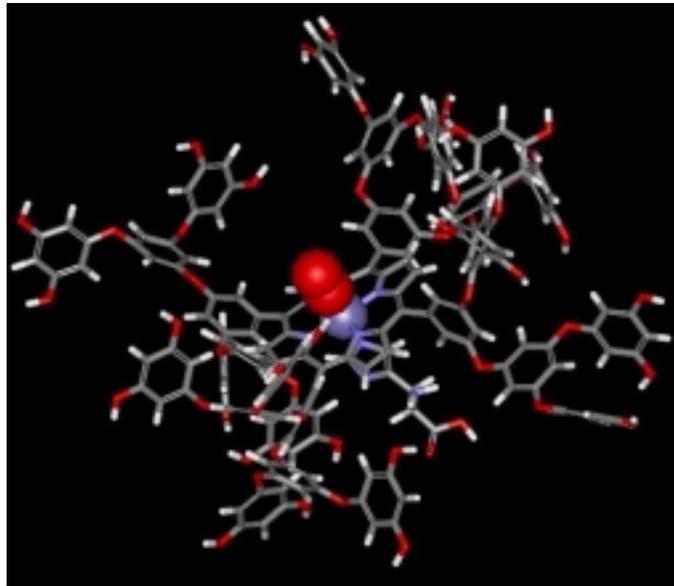


Figura 3: Rappresentazione molecolare della terza generazione del dendrimero con l'ossigeno adsorbito

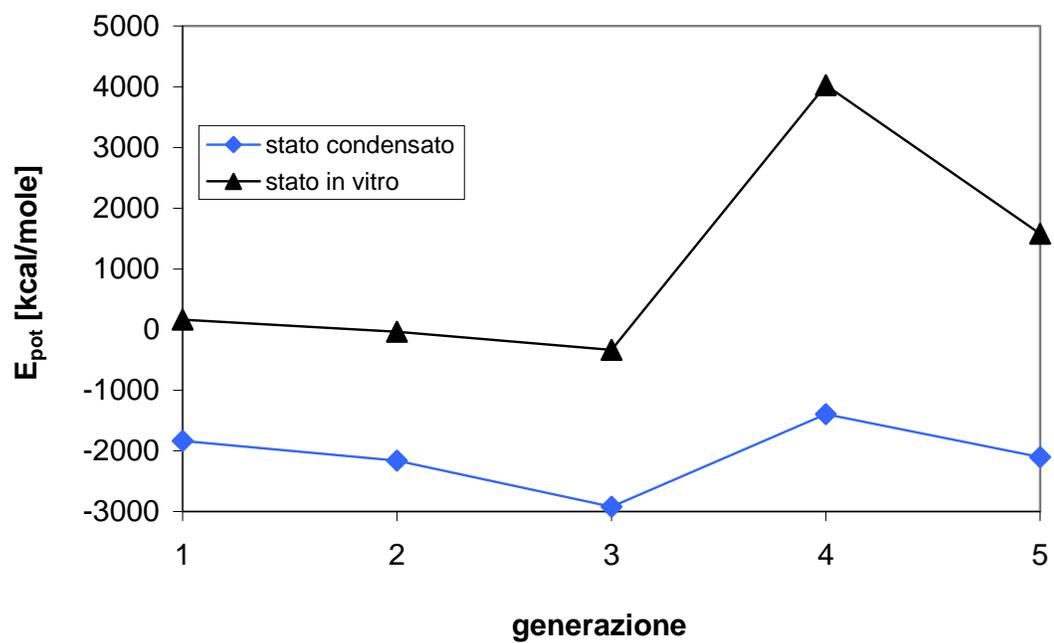


Figura 4: Confronto dell'andamento dell' E_{pot} tra lo stato in vitro e lo stato condensato

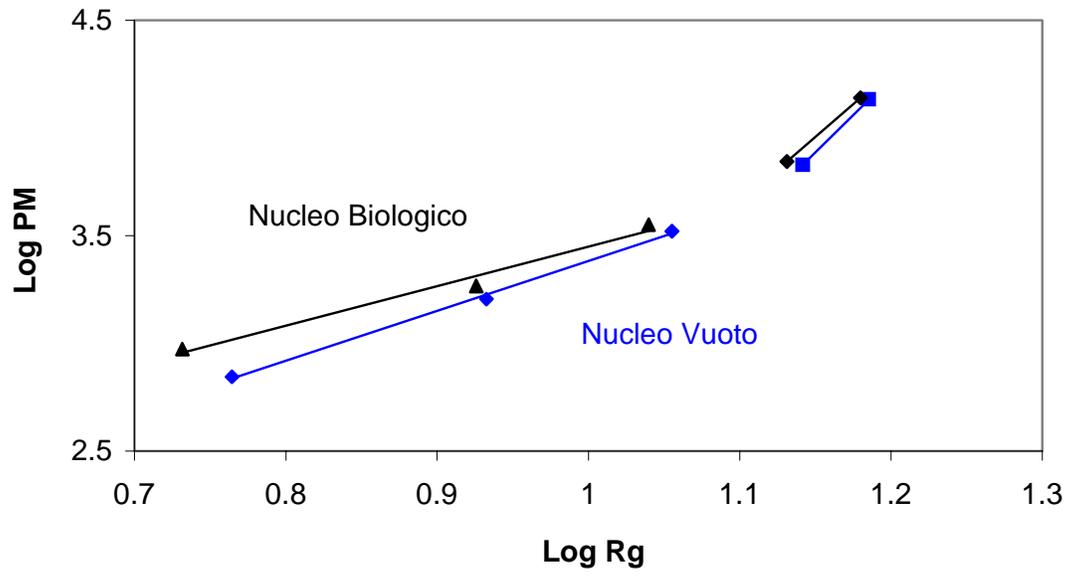


Figura 5: Andamento del logaritmo della massa molecolare in funzione del logaritmo del raggio girazione

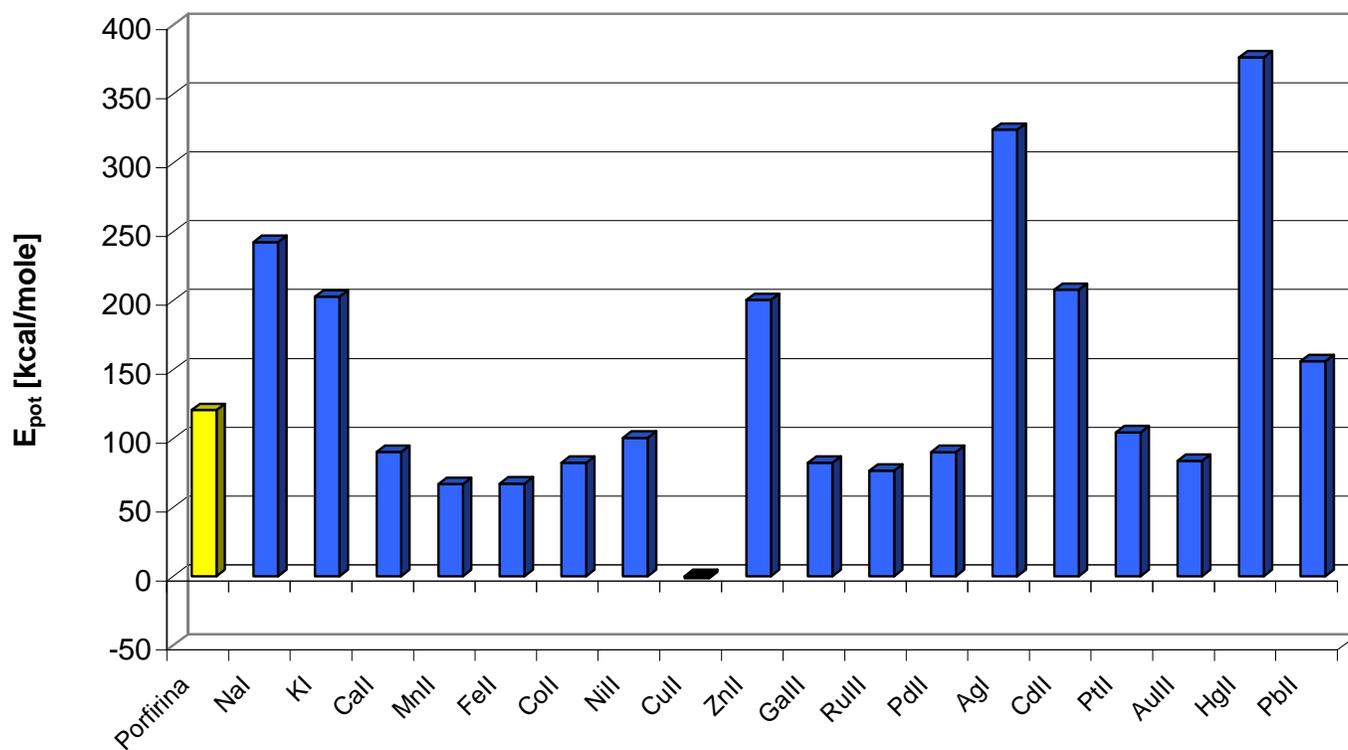


Figura 6: Confronto delle energie potenziali nel caso di inserimento nel nucleo di ioni metallici.

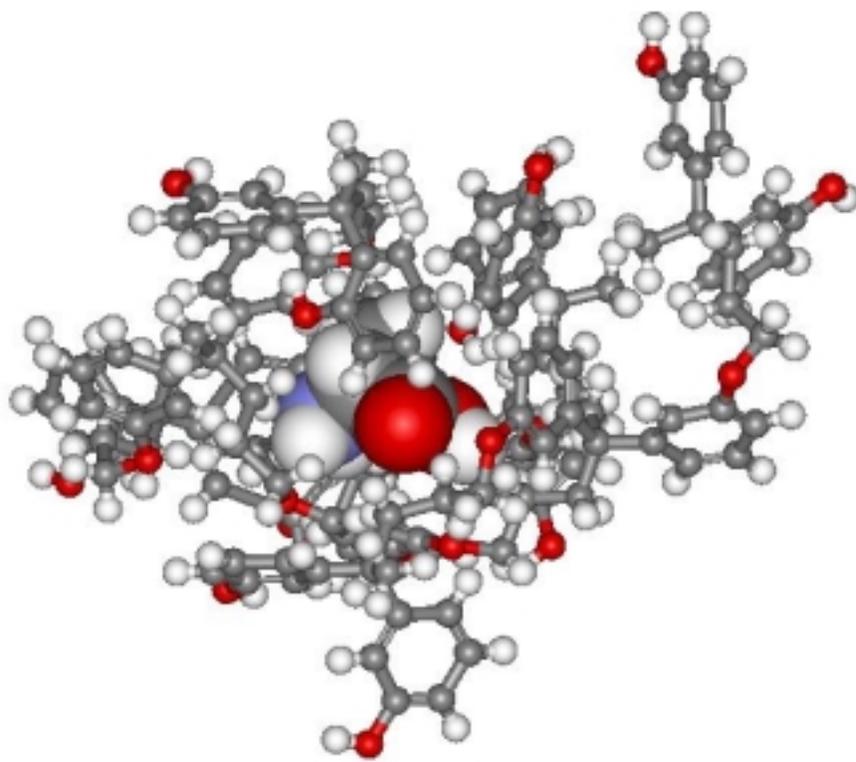


Fig. 7: Modello molecolare del complesso VAL-OH-Alanina (l'alanina non è in scala)

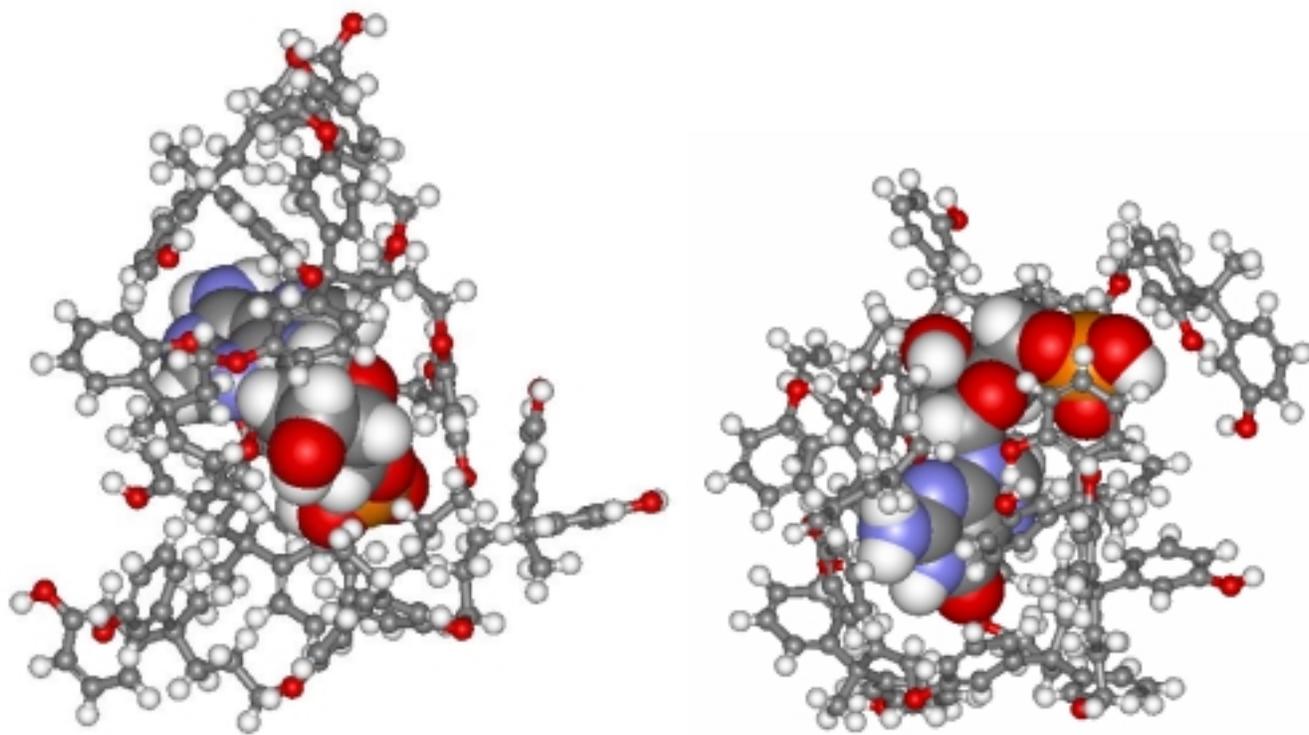


Fig. 8: Modello molecolare del complesso VAL-OH-dAMP e del complesso VAL-OH-dGMP (i due acidi non sono in scala)