

RICERCA DI QUALITÀ E TECNOLOGIA D'AVANGUARDIA: UN BINOMIO VINCENTE PER LA CHIMICA COMPUTAZIONALE

L'analisi e il controllo dei meccanismi che governano i più interessanti processi biologici, tecnologici e ambientali richiedono una comprensione approfondita delle caratteristiche strutturali e dinamiche di sistemi molecolari e supra-molecolari operanti in ambienti complessi. Anche se molte informazioni sperimentali indirette sono disponibili grazie a tecniche spettroscopiche sofisticate, l'organizzazione di tali informazioni e la loro interpretazione richiede strumenti computazionali accurati, efficienti e user friendly. Riveste, quindi, un ruolo determinante l'interazione costante tra innovazione scientifica e tecnologica.

Vincenzo Barone

vincenzo.barone@sns.it

Giuseppe Brancato

giuseppe.brancato@sns.it

Costantino Zazza

costantino.zazza@sns.it

Laboratorio virtuale IDEA,
Scuola Normale Superiore di Pisa

La chimica computazionale sviluppa modelli matematici, basati sulla meccanica classica e quantistica, in grado di simulare sistemi chimici complessi, calcolarne le grandezze fisiche caratteristiche e prevederne le proprietà chimiche. Naturalmente la potenza predittiva di tali simulazioni è fortemente legata alle caratteristiche dei calcolatori a disposizione.

Negli ultimi trent'anni, grazie all'evoluzione dei sistemi hardware, la chimica computazionale si è notevolmente sviluppata. Una crescita, tuttora in corso, ottenuta anche grazie all'integrazione con metodi computazionali di discipline affini. Infatti, solo integrando efficacemente i punti di forza delle varie metodologie si possono superare i limiti di ciascuna.

Molte ricerche di chimica contemporanea sono dedicate all'investigazione di sistemi complessi, con lo scopo di comprendere meglio i meccanismi molecolari della vita e progettare nuovi materiali con funzionalità specifiche predeterminate. Attraverso l'uso di metodi spettroscopici ottici o magnetici si ottiene l'informazione sperimentale di base, normalmente di difficile interpretazione, contesto in cui la modellistica computazionale gioca un ruolo determinante. È necessario, quindi, sviluppare nuovi modelli e algoritmi in grado di stabilire un legame diretto tra quantità calcolate ed evidenza spettroscopica [1].

In quest'ambito lavorano i ricercatori del laboratorio virtuale di chimica teorica e computazionale IDEA (In-Silico Developments for Emerging Applications [2]) presso la Scuola Normale Superiore di Pisa, le cui attività riguardano principalmente lo sviluppo di metodi computazionali e di software scientifico per la simulazione di proprietà strutturali, dinamiche, termodinamiche e spettroscopiche di sistemi chimici complessi di interesse nel campo della scienza della vita, dei materiali e dei beni culturali. Nel corso degli anni si sono strette collaborazioni, estremamente fruttuose, con il gruppo HPC del CASPUR, in particolare con il Dottor Nico Sanna ed il Dottor Giovanni Chillemi e, nell'ambito di iniziative più estese, con altri laboratori nazionali tra cui il gruppo del Professor Desideri (Università di Roma Tor Vergata) e della Professoressa Paola D'Angelo (Sapienza, Università di Roma). Tali collaborazioni hanno riguardato diversi campi di indagine scientifica, tra cui l'applicazione di metodi di spettroscopia computazionale allo studio delle proprietà ottiche di farmaci antitumorali e alla descrizione delle proprietà strutturali e dinamiche di sistemi disordinati, descritti nel seguito dell'articolo.

Come noto, il DNA nel nucleo cellulare altera di continuo la sua struttura in funzione di diversi processi cellulari come replicazione o trascrizione. Tra le conformazioni assunte dal DNA ci sono i “superavvolgimenti” che devono essere velocemente eliminati per non causare danno alla cellula. Le topoisomerasi sono una classe di enzimi che hanno il compito di rilassare tali superavvolgimenti, tagliando uno o entrambi i filamenti di DNA e risaldandoli dopo il rilassamento. In tale scenario, il meccanismo di azione di alcuni farmaci antitumorali è basato sull’inibizione di tali meccanismi naturali in modo da causare l’apoptosi delle cellule tumorali in cui le topoisomerasi sono maggiormente espresse (Figura 1). La comprensione dei possibili meccanismi di azione di tali farmaci richiede innanzitutto un modello chimico di interazione con il complesso binario tra DNA ed enzima che sia anche in grado di spiegare la maggiore resistenza o suscettibilità di mutazioni dell’enzima all’azione del farmaco oppure il differente comportamento mostrato da derivati della stessa sostanza, come nel caso del topotecano (Hycamtin, GlaxoSmithKline).

Lo studio di tale rilevante problema costituisce un esempio di un’attività di ricerca, che continua da dieci anni, grazie al supporto del CASPUR; diversi progetti di ricerca e pubblicazioni scientifiche sono stati realizzati in collaborazione tra il laboratorio IDEA, il gruppo del Professor Desideri ed il CASPUR, nonché di altri laboratori nazionali ed internazionali [3,4].

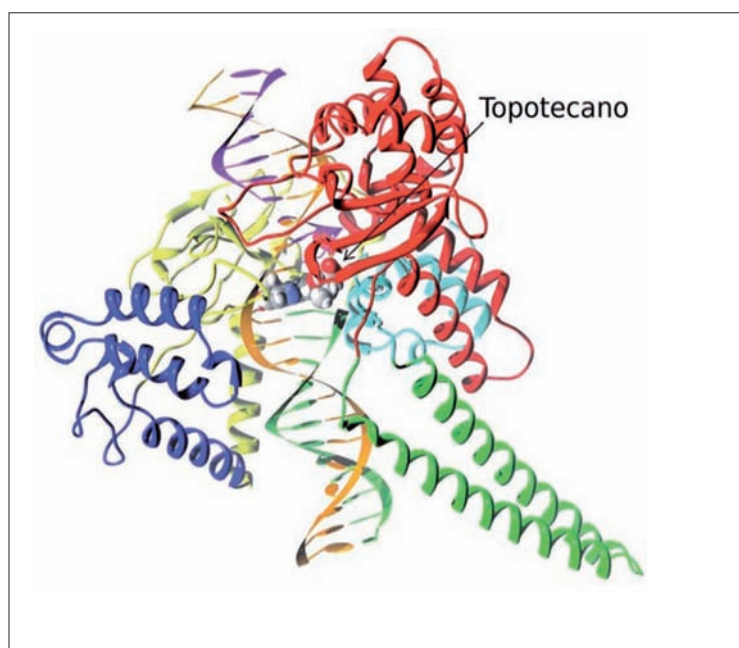


Fig. 1 *Struttura tridimensionale del complesso ternario DNA-Top1-Topotecano. L’enzima Top1 avvolge il DNA e ne taglia uno dei filamenti. Il farmaco antitumorale Topotecano impedisce il risaldamento del filamento interrotto, provocando la morte della cellula maligna.*

Lo studio dei sistemi disordinati e la descrizione dettagliata delle loro proprietà strutturali e dinamiche, come le soluzioni ioniche acquose, risulta molto difficile, se non impossibile, utilizzando esclusivamente metodi sperimentali o computazionali. Nel corso degli anni, la collaborazione tra il nostro gruppo, il CASPUR ed il gruppo della Professoressa Paola D’Angelo ha mostrato come l’applicazione complementare di metodi di chimica quantistica, spettroscopia di assorbimento di raggi X (XAS) e dinamica molecolare possa integrare efficacemente i punti di forza delle varie metodologie superandone al contempo i limiti [5,6]. In questo modo è stato possibile descrivere, in modo estremamente dettagliato, le proprietà di sistemi che si erano rivelate “sfuggenti” e per i quali erano state avanzate ipotesi scientifiche contrapposte, come nel caso delle strutture di idratazione degli ioni Cadmio e Mercurio.

Attualmente, nell’ambito dell’attività di ricerca e sviluppo congiunta tra la Scuola Normale Superiore e il CASPUR, sono in fase di sviluppo alcuni algoritmi efficienti per lo studio, mediante simulazione al computer, di sistemi biomolecolari estesi e flessibili in condizioni fisiologiche, che siano in grado di fornire una rappresentazione meccanico-statistica coerente con l’ambiente naturale di tali sistemi. Questo progetto parte dalla considerazione che le simulazioni di dinamica molecolare di sistemi complessi in fase condensata sono generalmente effettuate adottando condizioni periodiche al contorno, malgrado la mancanza di periodicità dei liquidi molecolari (Figura 2).

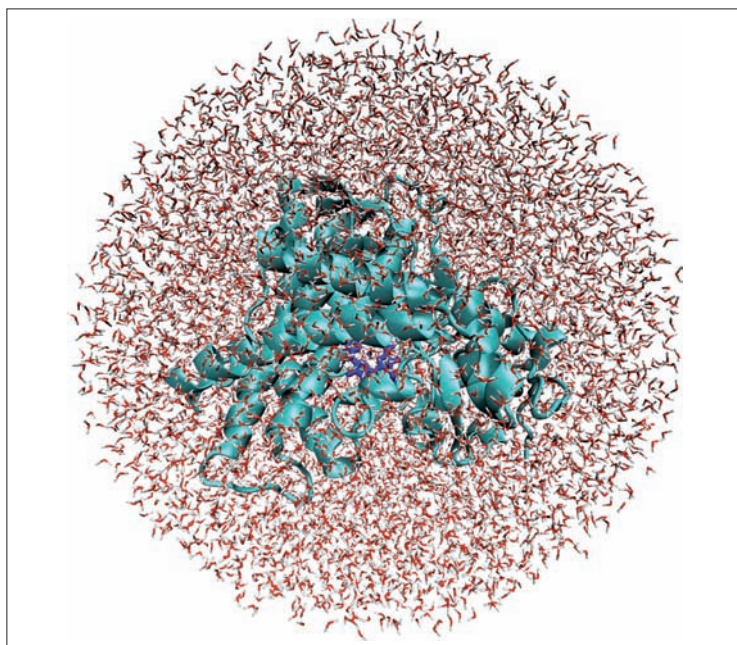


Fig. 2 Immagine di un enzima (citocromo P450/2B4) confinato in una goccia di acqua.

In alcuni casi questo approccio può generare artefatti nei risultati computazionali, dovuti a una trattazione modellistica fisicamente inconsistente. Per cercare di superare tali problemi e, contestualmente, riprodurre meglio le condizioni sperimentali si è recentemente sviluppata una metodologia computazionale ibrida di tipo discreto/continuo denominata General Liquid Optimized Boundary (GLOB) [7], la quale risulta particolarmente adatta per simulare sistemi soluto/solvente di dimensioni variabili a differenti livelli di teoria: dalla trattazione puramente classica (MM) sino a modelli più accurati come quello semiclassico (QM/MM) o completamente quanto-meccanico (QM). Recentemente, in collaborazione con il CASPUR, è stato esteso il campionamento dello spazio delle fasi accessibile mediante modello GLOB, implementando in maniera efficiente e secondo uno schema di programmazione parallela il modello del Fast Multipole Method (FMM) per il calcolo delle interazioni elettrostatiche in architetture HPC di tipo shared-memory [8]. Risultati preliminari hanno mostrato uno scaling quasi lineare rispetto alla popolazione atomica dei sistemi simulati e al numero di threads attivi, permettendo quindi l'utilizzo del modello GLOB per simulazioni molecolari di macromolecole biologiche con condizioni al contorno più realistiche.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- [1] Barone, V. (2012). *Computational Strategies for Spectroscopy: from Small Molecules to Nano Systems*. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey.
- [2] <http://idea.sns.it>.
- [3] Sanna, N., *et al.* (2009). UV-vis spectra of the anticancer camptothecin family drugs in aqueous solution: specific spectroscopic signatures unraveled by a combined computational and experimental study. *J. Phys. Chem. B.* **113**(16), 5369-75.
- [4] Sanna, N., *et al.* (2005). New hints on the Ph-driven tautomeric equilibria of the topotecan anticancer drug in aqueous solutions from an integrated spectroscopic and quantum-mechanical approach. *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 15429-15436 doi:<http://dx.doi.org/10.1021/ja052637u>.
- [5] Chillemi G., *et al.* (2007). Evidence for sevenfold coordination in the first solvation shell of Hg(II) aqua ion. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 5430-5436, ISSN: 0002-7863.
- [6] Chillemi G., *et al.* (2005). Computational Evidence for a Variable First Shell Coordination of Cd²⁺ in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B.* **109**, 9186-9193, ISSN: 1520-6106.
- [7] Brancato, G., Rega, N., Barone, V. (2008). A hybrid explicit/implicit solvation method for first-principle molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.* **128**, 144501.
- [8] Brancato, G., Zazza, C., Barone, V. (2012). Towards an efficient parallel implementation of the General Liquid Optimized Boundary (GLOB) model. Primo Congresso Nazionale della Divisione di Chimica Teorica e Computazionale della Società Chimica Italiana. Pisa, Area della Ricerca del CNR, 22-23 Febbraio.