

Fig. 1

di Vincenzo Barone, Giuseppe Brancato
Scuola Normale Superiore, Pisa
www.dreams.sns.it

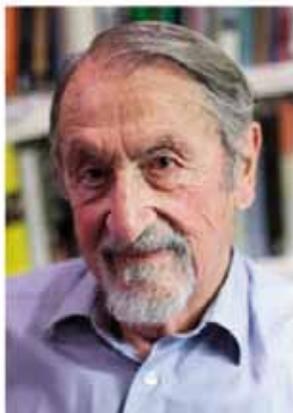
PREMIO NOBEL 2013 PER LA CHIMICA. LE SCIENZE MOLECOLARI TRA REALE E VIRTUALE

In un'epoca come l'attuale dominata dai mezzi di elaborazione come computer, tablet e smartphone, non è sorprendente osservare che, accanto alle tradizionali metodologie sperimentali, gli esperimenti numerici (simulazioni al computer) e l'uso di grafica avanzata a due e tre dimensioni rivestano un ruolo sempre più importante. Meno ovvio era il contesto di quarant'anni orsono, quando i computer, grandi come stanze e costosi come interi dipartimenti, necessitavano di criptiche schede perforate per il proprio macchinoso funzionamento. Allora, l'attività di ricerca in Chimica teorica e computazionale era privilegio di poche istituzioni accademiche e desiderio di pochi (incoscienti) ricercatori. La recente assegnazione dei premi Nobel per la Chimica annunciata dalla Royal Swedish Academy of Sciences fornisce l'occasione per una riflessione sui rapporti tra esperimenti *in vitro* ed *in silico* nel campo delle scienze molecolari, esaminando l'attività di tre scienziati che si sono distinti per aver promosso la crescita della Chimica computazionale da uno stadio infantile fino a quello di una scienza matura e complementare alla Chimica tradizionale.

Tutti e tre i vincitori dei premi Nobel sono dei pionieri della Chimica computazionale: Martin Karplus (Université de Strasbourg e Harvard), Michael Levitt (Stanford University) e Arieh Warshel (University of Southern California).

Dalle motivazioni dell'assegnazione del prestigioso premio, si evince come il maggior merito dei tre ricercatori sia stato quello di aver proposto un'idea tanto semplice quanto fruttuosa: combinare ingegnosamente diversi modelli basati sulla fisica classica, quantistica e dei mezzi continui, al fine di simulare *in silico* fenomeni chimici nel contesto di sistemi molecolari complessi.

A partire dagli anni Settanta, grazie a felici intuizioni, Karplus, Levitt e Warshel condussero studi computazionali particolarmente originali ed innovativi su sistemi macromolecolari fino ad allora considerati inaccessibili al calcolo come, ad esempio, spettri elettronici di molecole coniugate estese (*JACS*, 1972, **94**, 5612), reazioni enzimatiche (*JMB*, 1976, **103**, 227) o il meccanismo di fotoisomerizzazione che è alla base del processo della visione (*Nature*, 1976, **260**, 678).



© Harvard University

Martin Karplus

Martin Karplus è un cittadino austriaco naturalizzato statunitense, nato a Vienna nel 1930 ed in seguito trasferitosi negli Stati Uniti per via dell'occupazione nazista dell'Austria. Ha conseguito la laurea in Chimica nel 1950 presso l'Università di Harvard e successivamente il dottorato di ricerca presso il California Institute of Technology, lavorando con Linus Pauling. Ha svolto un periodo di post-dottorato presso l'Università di Oxford dal 1953 al 1955, dove ha lavorato con Charles Coulson. Dal 1967 è professore di Chimica presso l'Università di Harvard, dove è attualmente professore emerito.



Photo: © S. Fisch

Michael Levitt

Michael Levitt è nato in Sudafrica nel 1947. Si è laureato in Fisica al King's College di Londra (1967) e ha conseguito il PhD in Biofisica nel laboratorio di biologia molecolare dell'Università di Cambridge (1971), recandosi poi in Israele presso il Weizmann Institute of Science sotto la supervisione di Shneior Lifson. Dal 1987, è professore di Biologia Strutturale all'Università di Stanford, dopo essere stato per otto anni professore di Chimica Fisica al Weizmann Institute. È stato eletto membro dell'Accademia Nazionale di Scienza degli Stati Uniti nel 2010 ed è Fellow della Royal Society of Chemistry dal 2001.



Photo: Wikimedia Commons

Arieh Warshel

Arieh Warshel è professore di Chimica e Biochimica alla University of Southern California dal 1976. Nato nel 1940 in Israele, ha ottenuto il diploma di master ed il PhD presso il Weizmann Institute of Science sotto la supervisione di Shneior Lifson. Dopo il PhD, ha svolto un periodo di post-dottorato presso l'Università di Harvard lavorando con Martin Karplus. È stato eletto membro dell'Accademia Nazionale di Scienza degli Stati Uniti nel 2009 ed è Fellow della Royal Society of Chemistry dal 2008.

Analizzando in maggior dettaglio il lavoro nato dalla collaborazione di quegli anni, sembra chiaro che i tre “neolaureati” abbiano originariamente seguito una strategia computazionale ben definita: suddividere i sistemi molecolari complessi, difficili da trattare teoricamente, in più sottosistemi ognuno descritto con un appropriato metodo computazionale ed un diverso grado di accuratezza chimica (Fig. 1). In particolare, muniti di un intuito chimico fuori dal comune e di una singolare (per l'epoca e per il contesto) capacità di combinare originalità teorica e conoscenze informatiche, i tre scienziati mostrarono (computazionalmente) come separare i gradi di libertà di un sistema molecolare complesso in gradi “quantistici” e “classici”, trattando i primi con metodi quantistici (QM) particolarmente sofisticati, ma al tempo stesso onerosi per il calcolo, ed i secondi con metodi più approssimati, ma efficienti, fondati sulla meccanica classica (la cosiddetta meccanica molecolare, MM). Combinando una descrizione QM di alcuni elettroni di valenza con una trattazione MM dei rimanenti elettroni e nuclei, Warshel e Karplus gettarono le basi dei moderni modelli ibridi QM/MM (JACS, 1972, **94**, 5612). Ancora, i tre nuovi premi Nobel furono tra i primi ad introdurre metodi atti a ridurre il numero di gradi di libertà di un sistema molecolare, in tal modo semplificando enormemente la mole di calcoli richiesti. Esempi in tal senso sono il modello di dielettrico continuo (poi sviluppato compiutamente, soprattutto dal gruppo di Jacopo Tomasi), proposto per simulare l'effetto del solvente senza il peso del dettaglio atomistico, e l'idea di trattare gruppi di atomi come un unico pseudo-atomo al fine di ridurre drasticamente il numero di interazioni

intermolecolari da valutare esplicitamente. Quest'ultimo metodo, oggi noto come “coarse-graining”, consentì a Levitt e Warshel di effettuare per la prima volta una simulazione molecolare di una piccola proteina, l'inibitore della tripsina di pancreas bovino (*Nature*, 1975, **253**, 694). L'insieme di tali modelli, di fatto tutti proposti *in nuce* negli anni Settanta, costituiscono l'approccio computazionale noto come modello “multiscala”, oggi lo standard per lo studio *in silico* di sistemi molecolari complessi, con particolare riferimento al campo biochimico e farmaceutico, ma non solo.

È interessante notare come al tempo di questi pionieristici lavori esistessero già svariati strumenti di calcolo più o meno sofisticati per modellare proprietà molecolari di diverso genere, dalle strutture conformazionali alle proprietà termodinamiche, dalle osservabili spettroscopiche alle costanti cinetiche, e così via. Ad esempio, erano stati proposti modelli classici approssimati (basati cioè sulla meccanica newtoniana) per studiare macromolecole con dettaglio atomistico, anche in presenza di solvente. Tali modelli, peraltro di largo utilizzo ancora oggi, videro in diversa misura anche il contributo dei tre “neolaureati”, ad esempio mediante lo sviluppo di campi di forza classici per la descrizione delle interazioni molecolari. D'altra parte, la Chimica teorica aveva già sviluppato metodi quantistici raffinati per lo studio della struttura elettronica (come quelli che hanno portato all'assegnazione del premio Nobel 1998 a Kohn e Pople), così come di varie proprietà spettroscopiche o di semplici reazioni chimiche, ma sempre limitatamente a piccole molecole o aggregati molecolari. In tale ambito, vogliamo qui ricordare,

incidentalmente, Eolo Scrocco ed Enrico Clementi, non soltanto per i loro contributi internazionalmente riconosciuti, ma soprattutto per aver fondato due importanti scuole italiane di Chimica teorica.

Nonostante questo fiorire di metodi ed algoritmi sempre più potenti ed efficaci, un problema formidabile era rappresentato dallo studio di eventi chimici nel contesto di sistemi molecolari complessi, dove l'influenza dell'intorno chimico gioca generalmente un ruolo non marginale. In questo contesto, l'approccio multiscala introdotto da Karplus, Levitt e Warshel, conservando l'adeguato dettaglio di descrizione e accuratezza solo nella regione molecolare in esame ed utilizzando descrizioni più approssimate per il restante intorno chimico, contribuì in modo determinante ad indirizzare gli studi computazionali verso sistemi molecolari sempre più complessi e realistici, con particolare riferimento all'ambito biochimico. Oggi, i più raffinati modelli computazionali multiscala sono in qualche modo conseguenza di sviluppi nati nel solco tracciato da Karplus, Levitt e Warshel ed il proprio raggio di applicabilità si è esteso ben oltre il campo di pertinenza delle scienze della vita, fino ad abbracciare i nuovi materiali e le nanotecnologie più avanzate. Dal punto di vista metodologico, tra le principali sfide che attendono oggi la Chimica computazionale vi è la costruzione di modelli multiscala che, da una parte, includano consistentemente la dinamica molecolare quantistica (trattazione quantistica dei nuclei, oltre che degli elettroni) e, dall'altra, forniscano la possibilità di calcolare osservabili spettroscopici con la medesima accuratezza delle strumentazioni sperimentali. Quest'ultimo punto è di particolare interesse a seguito dello sviluppo di nuove tecniche spettroscopiche multidimensionali sempre più sofisticate e complesse, le quali richiedono, a loro volta, un modello interpretativo basato su calcoli di strutture e proprietà molecolari: ci auguriamo, quindi, che così come i metodi teorici e computazionali sono entrati a far parte, a pieno titolo, dell'arsenale della ricerca avanzata in chimica, spesso affiancandosi ai tradizionali esperimenti di laboratorio, allo stesso modo strumenti virtuali accurati, robusti e "user friendly" (vedi, ad esempio *PCCP*, 2012, **14**, 12404, per uno spettrofotometro virtuale multifrequenza) possano affiancare in maniera sempre più efficace i nuovi mezzi di indagine sperimentale. Questo tipo di sviluppi, insieme all'analisi e rappresentazione dei risultati con tecniche sempre più avanzate di grafica tridimensionale e realtà virtuale, è il fulcro delle attività di ricerca del centro DREAMS della Scuola Normale Superiore (www.dreams.sns.it). Concludiamo questo breve ritratto dei nuovi premi Nobel per la Chimica con una considerazione generale che è stata alla base delle loro ricerche e che rimane, a nostro avviso, sempre valida. Sebbene le nuove tecnologie informatiche siano state determinanti per facilitare un gran numero di attività umane ed avvicinare un maggior numero di persone alla possibilità di conoscenza ed apprendimento, ciò in generale non ha reso le scuole tradizionali meno importanti. Così come le email ed i word processor hanno facilitato le comunicazioni per iscritto, ma non necessariamente migliorato lo stile ed il linguaggio, così pensiamo che la moderna ricerca in Chimica computazionale non possa prescindere da "scuole" di alto (verificabile) livello. Almeno fin quando un computer non sarà in grado di vincere un Nobel.

Istruzioni per gli Autori

La Chimica e l'Industria è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici. Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore. Nella sezione "Science and Technology" pubblica in inglese monografie scientifiche di chimica, ingegneria chimica e tecnologie farmaceutiche, concordate o richieste dal comitato scientifico o dalla redazione. Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.

Testi

I testi possono essere trasmessi via e-mail, completi di tabelle e figure, con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo. Va allegato inoltre un breve riassunto del testo sia in italiano sia in inglese (max 300 battute). I testi dovranno essere contenuti in non più di 30.000 battute per quanto riguarda la sezione "Science and Technology", e non più di 16.000 battute per quanto riguarda la sezione "Chimica e...". Il numero complessivo di tabelle e figure non dovrebbe essere superiore a 10 per la sezione "Science..." e a 5 per la sezione "Chimica e...". Tutti gli articoli dovranno essere corredati di un'immagine esplicativa dell'argomento da poter utilizzare come foto di apertura. Il titolo non dovrà essere lungo più di 30 battute. Immagini, schemi, figure vanno inviate in formato jpg, tiff o gif in file separati. Si raccomanda di uniformare la lingua delle immagini a quella del testo.

I richiami bibliografici (non più di 30-35), da citare all'interno del testo, devono essere numerati progressivamente, con numeri arabi tra parentesi quadre. La bibliografia va riportata in fondo al testo secondo gli esempi:

- [1] D.W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, J. Wiley, New York, 1974, 320.
- [2] R.D. Shannon, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.
- [3] U.S. Pat. 4.410.501, 1983.
- [4] *Chemical Marketing Reporter*, Schnell Publ. Co. Inc. (Ed.), June 15, 1992.
- [5] G. Perego *et al.*, *Proceedings of 7th Int. Conf. on Zeolites*, Tokyo, 1986, Tonk Kodansha, Elsevier, Amsterdam, 129.

La redazione invita inoltre gli Autori ad inviare in allegato (fuori testo) con gli articoli anche fotografie o illustrazioni relative al contenuto, sia di tipo simbolico sia descrittivo, per migliorare l'aspetto redazionale e comunicativo (la direzione se ne riserva comunque la pubblicazione). Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a: dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it