

HORIZON CHEM 2015

Le sfide di Horizon 2020 per la chimica moderna.

Salute ed energia: affrontare i sistemi complessi con modelli computazionali

Alessandro Abboto^a - Laura Bonati^b - Maurizio Bruschi^b -

Luca De Gioia^c - Cristiana Di Valentin^a

^aDipartimento di Scienza dei Materiali, Università di Milano Bicocca,

^bDipartimento di Scienze Ambiente e Territorio e Scienze della Terra, Università di Milano Bicocca

^cDipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università di Milano Bicocca

alessandro.abbotto@unimib.it

Il primo biennio di Horizon 2020, il più ambizioso programma di ricerca e innovazione mai sviluppato nell'ambito dell'Unione Europea, volge al termine e i vari comitati sono in procinto di completare le edizioni rinnovate dei Work Programmes che fungeranno da base per le calls del biennio 2016-17. Le parole chiave del programma sono divenute le linee guida dell'attività di ricerca scientifica e tecnologica di tutti i ricercatori. In particolare, anche i nuovi Work Programmes confermano il ruolo chiave della chimica nei progetti di Horizon 2020, dalla salute all'ambiente e all'energia, fino allo sviluppo di un'industria moderna e innovativa. Partendo da questi presupposti i corsi di laurea in Scienze e Tecnologie Chimiche dell'Università di Milano-Bicocca hanno inaugurato nel 2014 l'organizzazione di un workshop, Horizon Chem, che richiamasse le parole chiave del programma di finanziamento europeo e il ruolo da protagonista della chimica.

Il workshop è nato con alcuni tratti peculiari che lo caratterizzano rispetto ad analoghi convegni collegati alle tematiche chimiche di Horizon 2020. Il più rilevante e distintivo, che ha stimolato la nascita dell'evento e spiega l'organizzazione da parte di una struttura didattica, è la natura principale dell'uditorio a cui è rivolto, ovvero gli studenti dei corsi di laurea di I e II livello in Chimica. Scopo dell'evento è infatti far conoscere ai futuri ricercatori, fin dall'inizio del percorso universitario, le tendenze più originali e innovative della chimica, illustrate e spiegate da ricercatori di fama internazionale. In questo modo gli studenti non solo affrontano per la prima volta un'esperienza affascinante quale la partecipazione ad un convegno scientifico di eccezionale qualità, ma sperimentano l'apprendimento della chimica moderna in un contesto diverso, e sotto vari aspetti più seducente, rispetto a quello fondamentale affrontato nelle tradizionali lezioni universitarie. Il workshop, partendo da una contemporanea presenza di accademia e industria tra gli oratori, altro tratto irrinunciabile di Horizon Chem, presenta pertanto in maniera scientificamente rigorosa, ma allo stesso tempo con un linguaggio sufficientemente semplice da poter essere pienamente apprezzato anche dagli studenti del I anno del corso di laurea, gli argomenti più affascinanti della chimica dei primi decenni del XXI secolo.

L'edizione 2015 è stata dedicata ad evidenziare il ruolo che gioca la modellistica computazionale nello svolgimento della ricerca chimica nei campi dell'energia e della salute, due settori chiave della moderna società inclusi nel programma Horizon 2020. A tale scopo gli organizzatori hanno invitato ad illustrare i risultati delle loro ricerche alcune delle figure più significative nel panorama accademico e industriale italiano. Quello che segue è un breve resoconto dei contenuti e dei temi trattati nel corso del workshop.



HORIZON CHEM 2015

Le sfide di Horizon2020 per la chimica moderna:
salute ed energia, affrontare i sistemi complessi con
modelli computazionali

6 Marzo 2015 ore 9.00

Auditorium Guido Martinotti, edificio U12, via Vizzola
Università di Milano-Bicocca



Introduzione e saluti con (da sinistra a destra) Laura Bonati (presidente del comitato organizzatore), Alessandro Abbotto (presidente del consiglio di coordinamento didattico di Scienze e Tecnologie Chimiche), Cristina Messa (Rettore dell'Università di Milano-Bicocca) e Gianfranco Pacchioni (Prorettore alla Ricerca dell'Università di Milano-Bicocca)

La prima relazione è stata presentata da Vincenzo Barone, uno tra i più noti chimici italiani a livello internazionale, membro dell'Accademia dei Lincei e dell'Accademia Europea delle Scienze, e attualmente professore ordinario di Chimica Teorica e Computazionale presso la Scuola Normale Superiore di Pisa. La sua attività di ricerca spazia in molti ambiti della chimica teorica e computazionale, con particolare riferimento allo sviluppo e all'applicazione di metodi quanto-meccanici per lo studio delle proprietà strutturali elettroniche e spettroscopiche di sistemi complessi. Il suo intervento si è inizialmente soffermato sul contributo che oggi può offrire la chimica computazionale nella comprensione delle proprietà di sistemi complessi nell'ambito di svariate tematiche della ricerca scientifica (astrofisica, progettazione di farmaci, biochimica, caratterizzazione di materiali di interesse tecnologico ecc.) [1], e di come questo contributo sia di ispirazione e supporto alla ricerca sperimentale e industriale. In particolare, ha illustrato come la continua estensione della scala temporale e spaziale nelle simulazioni computazionali permette lo studio di proprietà che possono essere più efficacemente confrontate con misure sperimentali, rendendo più semplice e comprensibile la comunicazione tra il chimico computazionale e quello sperimentale [2]. Tuttavia, queste nuove sfide della chimica computazionale richiedono notevoli risorse e competenze distinte, per cui è auspicabile lo sviluppo di reti integrate e di una più intensa collaborazione tra gruppi di ricerca. Questo è particolarmente vero in Italia, dove la continua diminuzione delle risorse destinate alla ricerca rischia di rendere la ricerca chimica meno competitiva rispetto ad altri Paesi. In questo contesto Barone ha citato il progetto SMART come un esempio di infrastruttura che integra il data management e la grafica avanzata con potenti risorse computazionali al fine di poter applicare metodi multiscala su sistemi complessi valutando anche l'effetto del loro intorno chimico. Nell'ultima parte del suo intervento Barone ha presentato il sistema CAVE 3D, progettato alla Scuola Normale Superiore di Pisa, in cui l'operatore riesce a muoversi "virtualmente" all'interno di molecole e simulare il funzionamento di sistemi complessi in uno spazio tridimensionale.

Nel secondo intervento, Massimo Olivucci, professore ordinario di Chimica Organica presso il Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia dell'Università degli Studi di Siena, e Direttore del Laboratorio di Fotochimica e Fotobiologia Computazionale dell'Università Bowling Green State negli Stati Uniti, ha presentato una relazione molto appassionante dal titolo "Imparare dalla fotobiologia come progettare dispositivi molecolari con il computer". L'esperienza di Olivucci nello studio della reattività di molecole organiche e biologiche nel loro stato eccitato è riconosciuta a livello internazionale, soprattutto perché ha sviluppato tecniche molto avanzate e sofisticate in questo campo di ricerca.

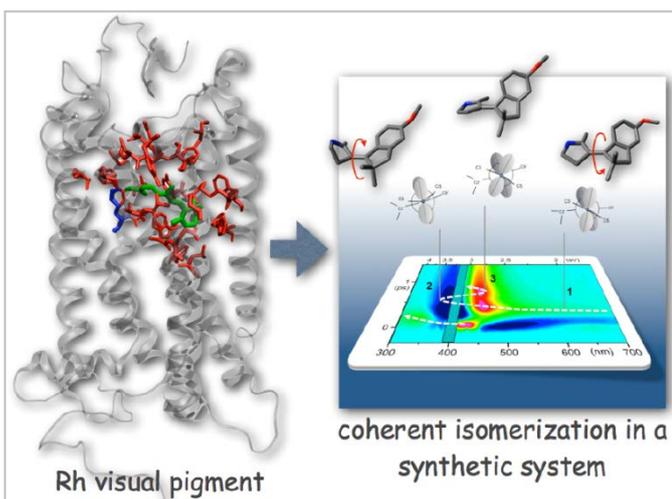


Fig. 1

Le ricerche coordinate dal Prof. Olivucci sono focalizzate sull'indagine teorica e computazionale della fotoreattività in molecole biologiche e biomimetiche. In particolare, il Prof. Olivucci si occupa dell'indagine dei meccanismi molecolari che permettono la conversione dell'energia luminosa a livello dei fotorecettori visivi e in vari dispositivi molecolari che ne mimano il comportamento. L'obiettivo principale è quello di imparare dalla Natura come progettare macchine molecolari efficienti per l'ingegneria del futuro

Durante il suo intervento Olivucci ha illustrato come negli ultimi anni modelli molecolari ibridi, in cui i metodi della chimica quantistica e della meccanica molecolare sono stati fusi con successo, abbiano consentito di indagare le proprietà spettroscopiche, chimiche e fotochimiche di proteine capaci di trasdurre l'energia luminosa in segnali o movimenti meccanici. Ad esempio, è stato possibile capire come l'energia luminosa venga incanalata in specifiche deformazioni molecolari o di struttura elettronica dei pigmenti visivi dei vertebrati [3]. Olivucci ha poi dimostrato come oggi la chimica computazionale non sia più solo uno strumento per interpretare e capire ma anche per "progettare". In particolare, ha portato come esempio il disegno, la caratterizzazione e la preparazione di dispositivi molecolari, cioè basati su molecole organiche sintetiche, in grado di mimare comportamenti osservati, sotto irraggiamento con luce luminosa, sia nelle proteine fluorescenti che nei pigmenti visivi [4]. Come illustrato nella Fig. 1, il gruppo di Olivucci è stato in grado di preparare interruttori e motori molecolari che, in soluzione, riproducono alcuni comportamenti sofisticati, già osservati per i pigmenti visivi naturali, dove il complesso sito attivo delle proteine controlla la trasduzione dell'energia luminosa.

Benedetta Mennucci, professore ordinario di Chimica Fisica presso il Dipartimento di Chimica e Chimica industriale dell'Università degli Studi di Pisa, ha illustrato nella sua conferenza "La lezione della natura sull'uso dell'energia solare: ispirazioni e opportunità rivelate dai modelli computazionali". Mennucci ha una consolidata esperienza, riconosciuta a livello internazionale, nel campo dello sviluppo e dell'utilizzo di tecniche multiscala per descrivere e trattare gli effetti dell'ambiente nelle simulazioni quantistiche molecolari. Questi approcci combinano calcoli quantistici (QM) con metodi di meccanica molecolare (MM) e con modelli di solvatazione implicita. Il suo contributo si è focalizzato sui recenti studi svolti dal suo gruppo, relativi alla fase iniziale del complesso processo della fotosintesi, in piante, alghe e batteri, cioè quella dell'assorbimento della luce solare e della sua trasformazione in energia chimica. L'obiettivo di questi studi è quello di comprendere le ragioni e i meccanismi alla base dell'alta efficienza di questo processo in natura, al fine di acquisire le competenze per progettare sistemi fotosintetici artificiali che possano produrre carburanti economici a partire da energia solare rinnovabile. Durante la conferenza, ha illustrato il percorso seguito per identificare i meccanismi molecolari che permettono di raggiungere tale efficienza e per spiegare il ruolo svolto dai vari attori coinvolti, quali i pigmenti molecolari, la matrice proteica e l'ambiente circostante [5]. In particolare, il gruppo di Mennucci ha formulato nuovi modelli interpretativi che sono stati poi tradotti in codici di calcolo in grado di simulare l'intero processo dinamico con originale realismo. Va sottolineato che l'approccio multiscala utilizzato, seppur partizionando il sistema in sottosistemi trattati a diverso livello di accuratezza, mantiene la corretta descrizione delle interazioni tra di essi [6].

Il contributo di Giorgio Colombo, ricercatore presso l'Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare del CNR a Milano, ha riguardato il ruolo delle "Simulazioni molecolari per la progettazione di molecole biologicamente attive con possibili applicazioni terapeutiche e diagnostiche". La ricerca del gruppo coordinato da Colombo è principalmente rivolta a sviluppare nuovi approcci di design molecolare per la scoperta di regolatori cellulari, partendo dallo studio della dinamica di proteine che occupano posizioni "nodali" nei network di trasmissione dei segnali biologici. Nella sua presentazione, ha illustrato come la chimica possa giocare un ruolo importante nello studio dei sistemi biologici, visti come network dinamici di interazioni. Con gli strumenti della chimica

computazionale, in particolare, è possibile analizzare l'informazione strutturale e funzionale che controlla la comunicazione tra proteine e, su questa base, ideare molecole capaci non più di bloccare una singola proteina, ma di interferire con la funzione di intere reti di regolazione e modularne la funzione.

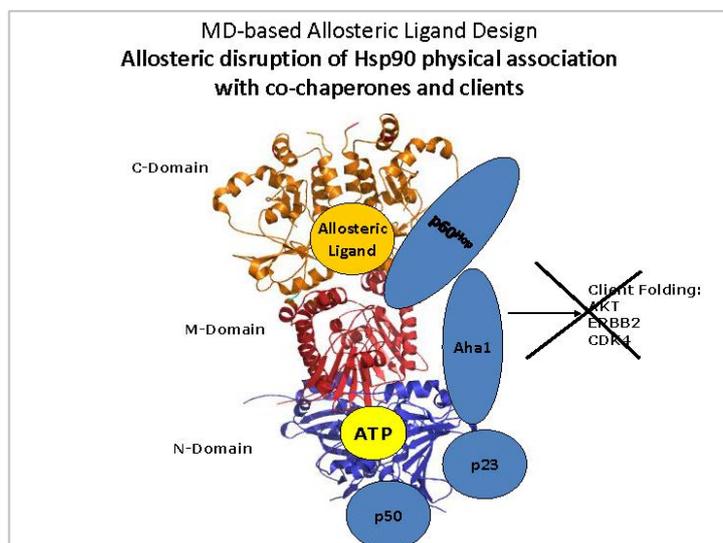


Fig. 2
Nei laboratori di Giorgio Colombo le simulazioni di dinamica molecolare sono state recentemente impiegate per lo studio e la selezione di strutture molecolari capaci di interferire selettivamente con sottostati funzionali della proteina Hsp90

Nell'intervento sono stati presentati i nuovi approcci di chimica computazionale, basati su simulazioni di dinamica molecolare, che possono essere impiegati per la selezione di strutture molecolari capaci di interferire selettivamente con sottostati funzionali di una proteina target [7]. Inoltre, sono stati discussi gli aspetti critici legati all'integrazione di questa nuova conoscenza con i concetti più tradizionali di drug design e di medicinal chemistry, integrazione necessaria per arrivare alla progettazione e alla sintesi di molecole capaci di perturbare i network cellulari. Infine, è stato presentato un esempio efficace delle potenzialità di questi approcci. Si tratta dello studio del network della proteina Hsp90 (heat shock protein di 90 kDa), che rappresenta uno dei più importanti contributi scientifici espressi dal gruppo di ricerca negli ultimi anni [8]. L'attività di Hsp90 è fondamentale per la differenziazione e il mantenimento delle cellule, e la sua sovra-espressione è uno dei meccanismi molecolari alla base dello sviluppo tumorale. Tra i risultati più importanti ottenuti con questi studi, sono stati messi in rilievo in particolare quelli legati allo sviluppo di effettori in grado di attivare diversi stati dinamici di Hsp90 e di molecole anticancro mirate a modulare i network di interazione di Hsp90.

Il contributo di Francesco Zerbetto, professore ordinario di Chimica Fisica presso l'Università di Bologna e attualmente Direttore del Dipartimento di Chimica Giacomo Ciamician ha avuto per titolo "Possiamo trattare le cellule come materiali?". L'attività di ricerca di Zerbetto spazia nell'ambito della chimica teorica e della chimica computazionale con particolare riferimento allo studio degli effetti di stimoli meccanici, ottici o elettronici su sistemi molecolari e supramolecolari. Nell'intervento è stata affrontata l'affascinante problematica dell'applicazione di tecniche di simulazione computazionale nello studio dell'interazione tra cellule e superfici organiche e dispositivi nell'ambito della neuro-elettronica [9]. Questo è infatti un settore in rapido sviluppo che studia l'interfaccia di sistemi viventi con dispositivi elettronici. Nella sua forma più semplice accoppia cellule, quali i neuroni, con dispositivi, come i transistor, con l'intento di modificare la risposta degli organismi stessi o di rilevare alcune loro attività. Chiaramente, la complessità e l'estensione di questi sistemi pone la domanda se, e in caso affermativo quali, tecniche di simulazione computazionale siano attualmente in grado di dare risposte quantitative utili a comprendere le caratteristiche di queste interazioni. In questo contesto è stato mostrato che simulazioni computazionali svolte utilizzando modelli a livello mesoscopico sono promettenti per studiare l'interazione e il moto di una cellula su superfici con diverse capacità adesive [10]. Come esempio specifico di applicazione di questi approcci è stato presentato lo studio dell'interazione di un foglietto di grafene con la membrana cellulare. Tale studio ha messo in evidenza un diverso comportamento del foglietto di grafene in funzione della sua estensione fornendo utili informazioni per comprendere la sua tossicità cellulare.

L'ultima presentazione è stata riservata ad un autorevole rappresentante dell'industria farmaceutica italiana. Il contributo di Lucio Rovati, Chief Executive Officer e Chief Scientific Officer di Rottapharm Biotech, ha evidenziato come le moderne tecniche computazionali possono contribuire nel complesso processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco. Nel suo intervento "La chimica computazionale nell'ambito dei processi di chimica medicinale: ruolo nella scoperta, ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco" Rovati ha inizialmente illustrato le numerose fasi che portano allo sviluppo di un nuovo farmaco, che vanno dall'identificazione del target biologico, passano attraverso la sintesi e lo screening di librerie di molecole potenzialmente dotate di attività farmacologica, fino ad arrivare allo sviluppo clinico del farmaco, che rappresenta lo stadio più impegnativo da un punto di vista finanziario. Rovati ha inoltre presentato un'analisi quantitativa dei tempi e dei costi per lo sviluppo di un nuovo farmaco, evidenziando come tale processo richiede un tempo che in media si aggira sui 12-13 anni e implica un investimento che si può valutare mediamente in 2 miliardi di euro [11]. Alla luce delle precedenti osservazioni, Rovati ha evidenziato come i metodi della chimica computazionale hanno la potenzialità di contribuire in termini di progettualità, razionalizzazione dei risultati e riduzione dei costi in molte delle fasi di sviluppo di un farmaco. In questo ambito approcci computazionali come i metodi QSAR, le simulazioni di docking e i metodi ADMET, possono efficacemente contribuire a guidare, complementare e razionalizzare i risultati ottenuti per via sperimentale. Nel suo intervento Rovati non ha trascurato di evidenziare anche i limiti degli attuali metodi computazionali utilizzati nella ricerca in ambito farmacologico [12], sottolineando come le tecniche computazionali impiegate nel "drug design" non devono essere intese come dei metodi che permettono di "disegnare" (o individuare in una chemical library) la molecola ideale, ma come dei metodi che, affiancati agli approcci sperimentali, possono permettere di affrontare molti degli aspetti critici che si incontrano nel complesso processo di sviluppo di un farmaco, che spesso non arriva a buon fine a causa di problemi quali la solubilità e permeabilità delle molecole, una farmacocinetica non ottimale del composto o dei suoi metaboliti, e le possibili interazioni con altre biomolecole o con altri farmaci.

Il successo delle prime due edizioni, in termini di eccellenza degli oratori e di partecipazione del pubblico, proveniente da tutta Italia e dai più svariati settori della società, si può indubbiamente considerare una base molto solida su cui è cresciuto il progetto di Horizon Chem. Horizon Chem continuerà con cadenza annuale lungo tutto il settennato del programma europeo e coprirà via via tutti i principali aspetti più innovativi della Chimica di Horizon 2020.

BIBLIOGRAFIA

- ¹V. Barone *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 1413.
- ²V. Barone *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 1759.
- ³S. Gozem *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 4019.
- ⁴J. Léonard *et al.*, *Chemistry: A European Journal*, 2012, **18**, 48.
- ⁵L. Viani *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 16302.
- ⁶K. Mozgawa *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2014, **118**, 4715.
- ⁷J. Sgrignani *et al.*, *J. Chem. Inf. Theory*, 2014, **54**, 2856.
- ⁸F. Chiappori *et al.*, *Plos Comp. Biol.*, 2012, **8**, e1002844.
- ⁹M. Dallavalle *et al.*, *ACS Appl. Mat. & Interf.*, 2015, **7**, 4406.
- ¹⁰M. Calvaresi, F. Zerbetto, *J. Mat. Chem., A* 2014, **2**, 12123.
- ¹¹S.M. Paul *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, **9**, 203.
- ¹²G. Schneider *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, **9**, 273.