



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

Molecole organiche su Marte: nuovi indizi dal rover *Curiosity*

La ricerca di composti organici su Marte rappresenta uno dei pilastri dell'esplorazione planetaria contemporanea. Negli ultimi dieci anni, grazie agli strumenti a bordo del rover *Curiosity* della NASA, è stato possibile passare dalla semplice individuazione di molecole contenenti carbonio alla dimostrazione della loro origine marziana e della loro persistenza nel tempo geologico. In questo contesto un recente studio riporta i risultati del primo esperimento di termochemolisi con idrossido di tetrametilammonio (TMAH) effettuato direttamente sulla superficie marziana [A.J. Williams *et al.*, *Nature Commun.*, 2026, **17**, 2748, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70656-0>]. Il campione analizzato proviene da rocce sedimentarie ricche in argille nel cratere Gale, risalenti a circa 3,5 miliardi di anni. Questi ambienti, interpretabili come antichi depositi lacustri o fluviali, sono infatti considerati particolarmente favorevoli alla conservazione di materia organica nel tempo. L'aspetto innovativo di questo studio risiede, in particolare, nella tecnica utilizzata. Il TMAH è un potente agente chimico utilizzato nella termochemolisi, specificamente nella termolisi assistita termicamente, per degradare, idrolizzare e metilare macromolecole complesse in composti più piccoli e volatili, rilevabili mediante gascromatografia interfacciata alla spettrometria di massa (GC-MS). Questo processo, impiegato da tempo nelle analisi ambientali e biologiche ter-

restri, si è rivelato particolarmente efficace anche in ambito esobiologico, consentendo di "liberare" molecole intrappolate nella matrice rocciosa marziana e di renderle rilevabili. In questo modo è stato possibile identificare oltre 20 molecole organiche, tra cui idrocarburi aromatici e composti contenenti zolfo, ossigeno e azoto. Tra i risultati più significativi si evidenzia la prima conferma su Marte della presenza di trimetilbenzene, naftalene, benzotiofene e benzoato di metile (Fig. 1) nonché l'identificazione di possibili composti

eterociclici contenenti azoto. Questi ultimi rivestono uno speciale interesse astrobiologico, in quanto costituiscono componenti fondamentali di biomolecole come gli acidi nucleici. Inoltre, la presenza diffusa di molecole aromatiche suggerisce che il materiale organico sia in larga parte derivato dalla degradazione di una matrice macromolecolare più complessa, preservata nelle rocce marziane per miliardi di anni.

Un aspetto cruciale riguarda l'origine di tali composti. Lo studio non permette di distinguere in modo definitivo tra una provenienza esogena, ad esempio da meteoriti, e una sintesi endogena tramite processi geochimici abiotici. Tuttavia, l'identificazione di molecole complesse e potenzialmente rilevanti in un contesto prebiotico suggerisce che gli "ingredienti" chimici necessari alla vita siano effettivamente presenti su Marte e possano essere preservati nel tempo. Indipendentemente dalla loro origine, biologica o meno, questi risultati rafforzano l'idea che il pianeta abbia conservato una memoria chimica del proprio passato, sopravvissuta alle condizioni superficiali estremamente ostili e ad un'esposizione prolungata alle radiazioni per miliardi di anni.

YuelDesign: un modello *diffusion-based* per la progettazione di farmaci in tasche proteiche flessibili

I modelli generativi per piccole molecole sono classificabili in due categorie: quelli che generano una

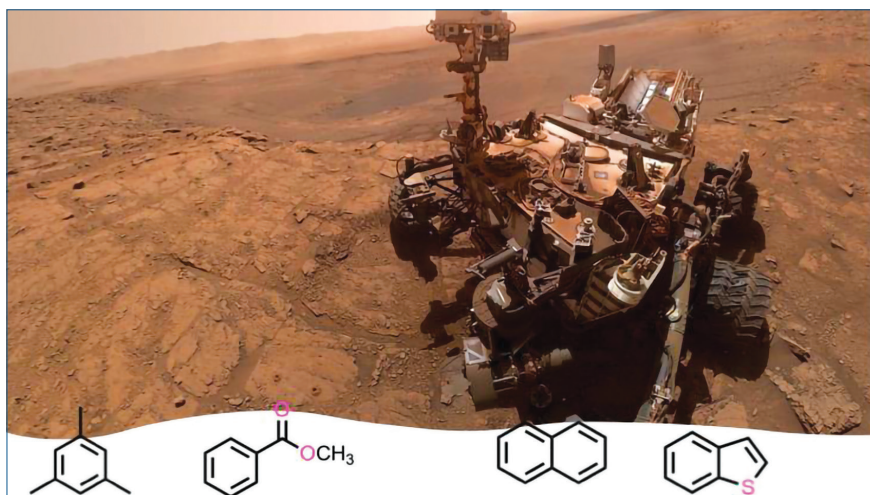


Fig. 1



nuova topologia molecolare 2D, sfruttando grafi molecolari o rappresentazioni basate su stringhe come gli SMILES; e quelli che costruiscono nuove strutture 3D definendo le posizioni atomiche nello spazio tridimensionale.

Tra questi approcci, **DiffSBDD** [A. Schneuing *et al.*, *Nat. Comput. Sci.*, 2024, **4**, 899], utilizza un modello diffusivo per progettare potenziali farmaci direttamente nei siti di legame, applicando modelli probabilistici di *denoising*. Durante la fase di *training*, il modello apprende a ricostruire la modalità di legame di coppie note ligando-recettore, in cui gli atomi della proteina restano fissi e forniscono un contesto 3D per ogni fase del processo di *noising-denoising*, che riguarda solo gli atomi del ligando. Le molecole, nella fase generativa, vengono costruite progressivamente, ottimizzando conformazione e posizione all'interno della tasca di legame, considerata rigida.

In questo recente lavoro [S. Wang *et al.*, *Sci. Adv.*, 2026, **12**, eab7045] gli autori propongono un nuovo approccio generativo, **YuelDesign**, con lo scopo di generare molecole all'interno di tasche proteiche strutturalmente dinamiche, permettendo anche alle catene laterali dei residui del sito di legame di adattarsi in modo dinamico alla presenza del ligando (una sorta di *induced fit*).

Gli autori propongono un nuovo algoritmo diffusivo, **E3former**, sviluppato sull'architettura del modulo Evoformer di AlphaFold. L'algoritmo utilizza una rappresentazione *all-atoms* che genera simultaneamente sia la struttura della tasca proteica sia quella della molecola durante il processo di diffusione. L'architettura **E3former** costruisce contemporaneamente, sfruttando due modelli diffusivi separati, sia i tipi atomici (categorie) sia le coordinate (valori continui), rispettando la natura discreta dei

tipi di atomi e l'equivarianza delle coordinate (rispetto a rotazioni e traslazioni 3D).

Il processo inizia con l'estrazione delle tasche proteiche (ligando + atomi della proteina) da un database di strutture sperimentali (MOAD), seguita da una fase di *noising* e *denoising* iterativo per rigenerare i complessi 3D. Solo al termine del *denoising* vengono ricostruiti e controllati i legami (cioè la connettività della molecola, Fig. 2).

In termini geometrici, le tasche generate mantengono conformazioni simili alle strutture native e si osservano solo piccole variazioni. Inoltre, il modello apprende correttamente le relazioni tra geometria e identità atomica, generando molecole in cui i tipi di atomi sono coerenti con gli ambienti strutturali locali. Ogni atomo è rappresentato sia dalle sue coordinate 3D sia da un vettore di caratteristiche (tipi atomici), e il processo di diffusione opera simultaneamente su tutti questi parametri, mantenendo la validità chimica, la connettività e la compatibilità tra la struttura del ligando e i suoi tipi atomici durante la generazione.

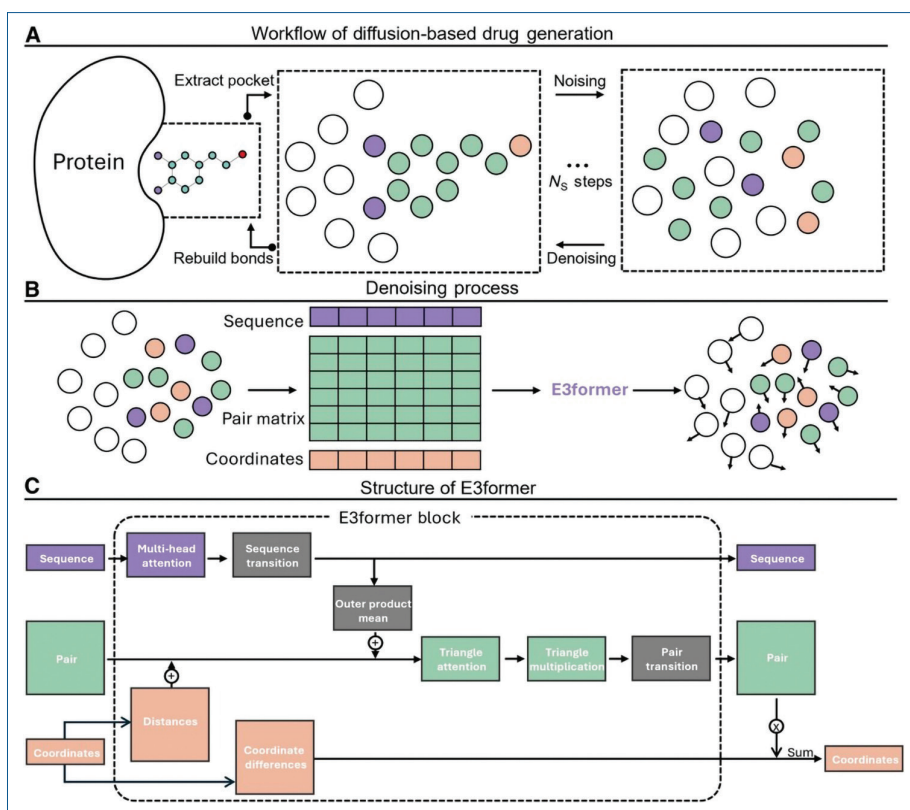


Fig. 2