

Report P5.1.2.1: Refinement del modello strutturale del PM mediante simulazioni di dinamica molecolare.

Obiettivo 5.1 di PULVIRUS

L'obiettivo dello studio di modellistica molecolare *in silico* proposto è l'identificazione delle potenziali interazioni molecolari tra aerosol atmosferico (PM) e le proteine strutturali di superficie di SARS-CoV-2. Lo studio è articolato in tre step: 1) modellazione della componente biologica, 2) modellazione del particolato atmosferico (PM) e 3) modellazione dell'interfaccia virus-PM mediante tecniche di tipo docking molecolare e dinamica molecolare simulata.

Questo documento riporta ulteriori risultati ottenuti nello step 2.

Step 2.1: Refinement del modello strutturale del particolato atmosferico (PM) mediante simulazioni di Dinamica Molecolare (MD)

Come descritto nel precedente report (Report P5.1.2), il modello strutturale del PM è stato ottenuto seguendo tre step distinti che si possono brevemente riassumere in (1) identificazione, (2) determinazione delle concentrazioni relative, e (3) assemblaggio delle componenti molecolari del PM. Il modello ottenuto, mostrato in **Fig.1**, è tuttavia un modello preliminare dove le varie componenti del PM sono disposte in maniera casuale nello spazio ed al quale non sono ancora state applicate le forze inter molecolari determinate dal force field, i cui parametri sono stati precedentemente generati mediante il codice CGenFF ([Vanommeslaeghe 2010](#)). Pertanto, prima di creare l'interfaccia virus-PM, si è resa necessaria una procedura di “assessment e refinement” del modello che consiste nella solvatazione del PM in acqua, nella minimizzazione delle energie del sistema, seguita da procedure di equilibratura durante le quali il sistema minimizzato viene riscaldato ad una temperatura di 300K e mantenuta costante durante l'intera procedura. Durante la procedura di equilibratura sono stati mantenuti attivi alcuni vincoli per permettere alle molecole di acqua di distribuirsi nella box di simulazione. Il sistema finale ottenuto, che è costituito da circa 920000 atomi e comprende il solvente, la componente carboniosa del PM, quella organica e quella inorganica, al termine di queste procedure si presenta come in **Fig. 2**. Per permettere alle diverse componenti del PM di distribuirsi ulteriormente fra di loro in base alle loro caratteristiche chimico fisiche, sulla base delle forze inter molecolari in gioco, il sistema è stato ulteriormente sottoposto a simulazione di dinamica molecolare (MD) senza alcun vincolo. Il risultato di questa simulazione è una traiettoria, ovvero un insieme di configurazioni molecolari del sistema in funzione del tempo di simulazione. La simulazione del PM in acqua è stata condotta mediante l'infrastruttura HPC ENEA-

CRESCO, sfruttando il codice di calcolo NAMD ([Phillips2020](#)) progettato per condurre simulazioni di dinamica molecolare di sistemi biomolecolari molto grandi. NAMD riesce a scalare tipicamente fino a centinaia di core e oltre per simulazioni più grandi. Per ottenere una traiettoria di circa 200 ns di simulazione il supercalcolatore ha impiegato circa 5 mesi, impegnando 288 core.

Nella **Fig. 3** vengono riportate alcune configurazioni del sistema a intervalli di tempi di 50 ns ottenute dalla traiettoria. Dall'andamento della traiettoria si osserva che man mano che la simulazione procede, le molecole organiche del PM tendono ad aggregarsi tra di loro in virtù delle loro proprietà chimico fisiche e ad interagire con la componente carboniosa del PM. La componente inorganica al contrario, come atteso, rimane in forma solubile. Durante la simulazione le molecole di acqua si ridistribuiscono in prossimità del grafene in maniera tale da permettere agli idrocarburi aromatici, gli acidi alcaloidi, aromatici ed alifatici di interagire con la componente carboniosa del PM.

Una serie di analisi sono state effettuate per valutare il grado di interazione tra la componente carboniosa e le componenti organiche ed inorganiche del PM e comprendono:

- il calcolo del coefficiente di diffusione delle diverse componenti del PM,
- il calcolo della distribuzione radiale attorno alla componente carboniosa delle diverse componenti del PM
- il calcolo del numero dei legami idrogeno,
- il calcolo della distanza minima delle molecole dalla componente carboniosa del PM

Da queste analisi risulta che le componenti organiche del PM tendono ad avvicinarsi e ad interagire con la componente carboniosa o ad aggregarsi fra di loro creando dei clusters. Un discorso a parte va fatto per il comportamento degli idrocarburi policiclici aromatici che durante la simulazione rimangono intrappolati in cluster composti dagli acidi alcaloidi forse per effetto della solvatazione. Per questo motivo lo step successivo, che è attualmente in corso, prevede un'ulteriore simulazione con acqua rarefatta, ovvero una simulazione del PM con una minore densità di acqua.

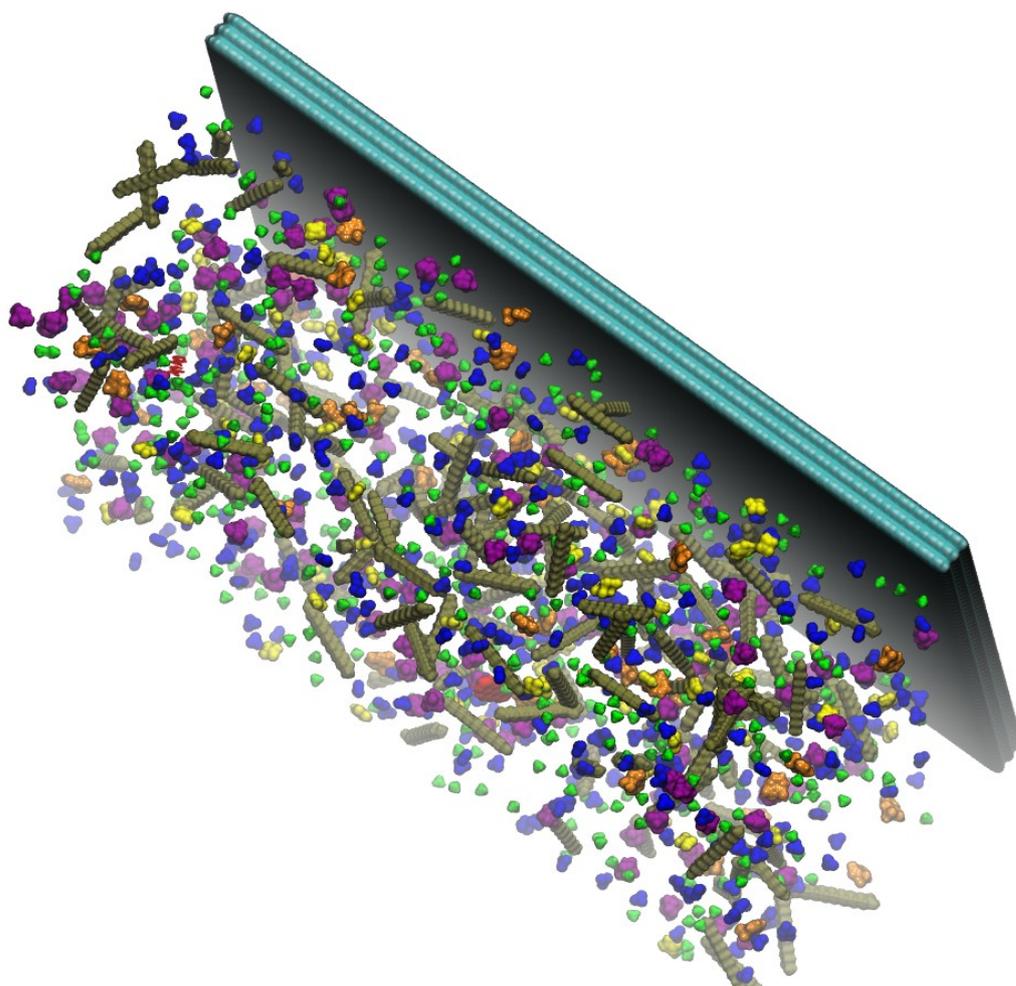


Fig. 1 Modello strutturale della configurazione iniziale di un frammento di PM. Il foglietto di grafene colorato in celeste rappresenta la superficie carboniosa del PM. Gli idrocarburi aromatici policiclici (rosso), gli zuccheri anidri (porpora), gli acidi *n*-alcaloidi (tanno), gli acidi policarbossilici aromatici (arancione) gli acidi dicarbossilici aromatici (giallo) rappresentano la componente organica secondaria del PM, mentre il nitrato di ammonio (blu) rappresenta la componente inorganica secondaria del PM

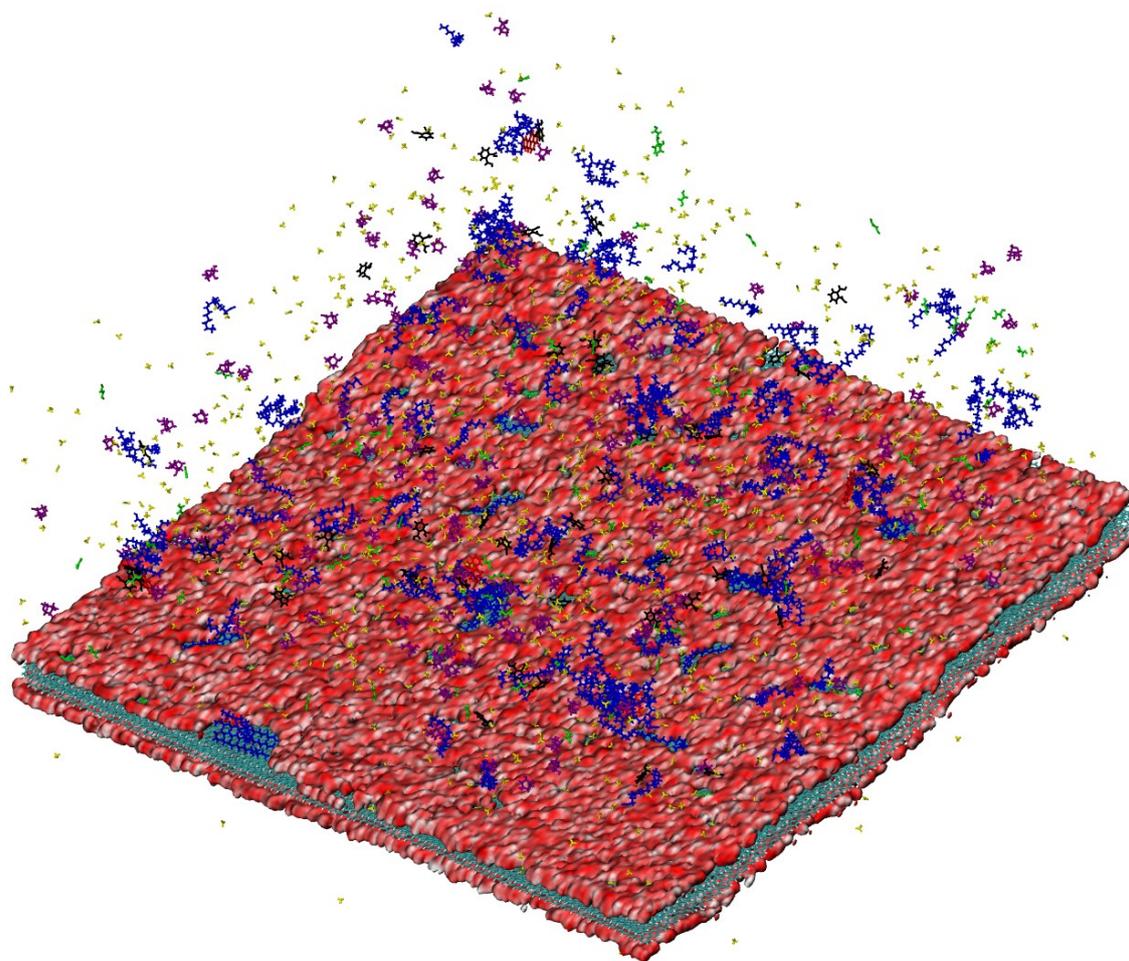


Fig. 2 Modello strutturale della configurazione ottenuta dopo minimizzazione e procedure di equilibratura di un frammento di PM in una soluzione di acqua.

Il foglietto di grafene colorato in celeste rappresenta la superficie carboniosa del PM. Solo le molecole di acqua entro 5Å di distanza dal grafene vengono qui mostrate sotto forma di superficie (con ossigeno colorato in rosso e idrogeno colorato in bianco).

Le molecole di acqua ricoprono interamente e uniformemente la superficie del grafene tranne in alcune piccole zone dove gli idrocarburi aromatici, gli acidi alcaloidi, aromatici ed alifatici tendono a interagire con il grafene.

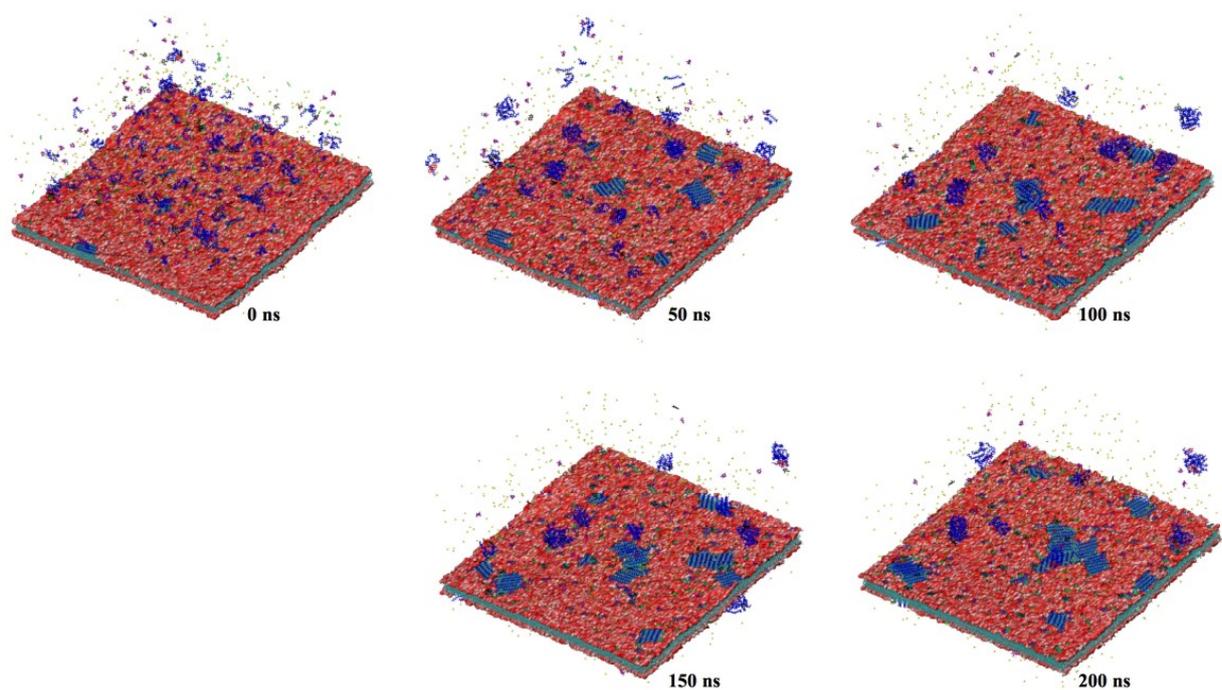


Fig. 3 Istantanee della traiettoria di dinamica molecolare a intervalli di tempi (0, 50, 100, 150 e 200 ns)

Le molecole organiche del PM tendono ad aggregarsi tra di loro in virtù delle loro proprietà chimico fisiche e ad avvicinarsi ed interagire con la componente carboniosa del PM mediante processo di adsorbimento. La componente inorganica, come atteso, rimane in forma solubile.

Le molecole di acqua ricoprono la superficie del grafene tranne in diverse zone dove gli idrocarburi aromatici, gli acidi alcoloidi, gli acidi aromatici ed alifatici tendono a interagire con il grafene.

Referenze:

- Vanommeslaeghe, K., Hatcher, E., Acharya, C., Kundu, S., Zhong, S., Shim, J., Darian, E., Guvench, O., Lopes, P., Vorobyov, I., MacKerell, A.D., 2010. CHARMM General Force Field (CGenFF): A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. *J Comput Chem* 31, 671–690. <https://doi.org/10.1002/jcc.21367>
- Phillips, J.C., Hardy, D.J., Maia, J.D.C., Stone, J.E., Ribeiro, J.V., Bernardi, R.C., Buch, R., Fiorin, G., Hémin, J., Jiang, W., McGreevy, R., Melo, M.C.R., Radak, B.K., Skeel, R.D., Singharoy, A., Wang, Y., Roux, B., Aksimentiev, A., Luthey-Schulten, Z., Kalé, L.V., Schulten, K., Chipot, C., Tajkhorshid, E., 2020. Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD. *J. Chem. Phys.* 153, 044130. <https://doi.org/10.1063/5.0014475>