

Report P5.1.2: Realizzazione del modelli strutturale del PM.

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 i risultati ottenuti nello step 2.

Step 2: Modellazione del particolato atmosferico (PM)

Il particolato atmosferico (PM) è una miscela eterogenea di sostanze solide (polveri) e liquide aerodisperse nell'atmosfera (aerosol). Il PM può originarsi per immissione diretta in atmosfera di polveri o fumi a seguito di processi sia naturali che antropici. Tuttavia il processo principale di formazione delle particelle fini dell'aerosol atmosferico è la nucleazione. Grazie a questo processo si vengono a formare particelle di dimensioni maggiori per reazione di ossidazione in atmosfera di precursori gassosi di natura inorganica (NO_x , SO_2) e composti organici volatili (VOC). Si vengono pertanto a formare cluster di particelle che vanno incontro a reazioni di ossidazione, condensazione e coagulazione fino alla formazione dell'aerosol secondario. Dato l'elevato numero di possibili fonti generatrici di PM, queste particelle possono presentare caratteristiche morfologiche, chimico fisiche e termodinamiche molto diverse da zona a zona e da stagione a stagione. Non avendo forma e composizione ben definita il processo di modellazione del PM è stato preceduto da una analisi della letteratura finalizzata alla ricerca di modelli preesistenti di aerosol e alla identificazione delle molecole rappresentative delle componenti organiche ed inorganiche con l'obiettivo di costruire un modello strutturale in grado di mimare un aerosol secondario e di tipo PM_{2.5}.

Nonostante in letteratura siano riportati numerosi modelli e simulazioni di dinamica molecolare di aerosol primario, quasi tutti focalizzati sul processo di nucleazione ([Hede 2011](#), [Mao 2017](#) [Mansurov 2018](#), [Karadima 2019](#), [Roose 2019](#), [Violi 2006](#), [Zhou 2020](#)], solo scarsissime informazioni sono disponibili riguardo a modelli di aerosol secondario ([Darvas 2010](#), [Roston 2021](#)). Un aspetto che rende complicata la realizzazione del modello strutturale di PM risiede nel fatto che i pochi modelli realizzati in questi lavori e i relativi parametri da inserire nei force field non sono trasferibili, a meno di consistenti modifiche, nei codici utilizzati per simulare anche la componente

biologica ottenuta nel prodotto 5.1.1. Inoltre, nonostante le attuali tecniche computazionali consentano, in principio, di modellare frammenti anche molto grandi di PM, questo processo rimane ancora un lavoro estremamente complesso che richiede molto tempo e costi computazionali elevati. Pertanto, in analogia all'approccio utilizzato per la realizzazione della componente biologica, per ridurre il costo computazionale ed accorciare i tempi di modellazione, è stato realizzato un modello semplificato del PM_{2.5} a partire dalle componenti organiche ed inorganiche che compongono un tipico aerosol secondario delle zone maggiormente inquinate del Nord Italia.

Identificazione delle componenti molecolari del modello di PM

La componente carboniosa, che rappresenta il core del PM, viene generalmente distinta in carbonati (CaCO_3 e MgCO_3) di origine terrigena, carbonio elementare (EC) proveniente da processi di combustione e carbonio organico (OC e POM) per la maggior parte dei casi di origine secondaria. Se i carbonati e il carbonio elementare non sono stati presi in considerazione, la componente carboniosa del modello di PM verrà rappresentata unicamente da grafene. La scelta dell'uso del grafene è supportata da quanto riportato in letteratura in merito alle simulazioni di dinamica molecolare di aerosol. In particolare, nella maggior parte dei casi, la componente carboniosa (black carbon), che funge anche da centro di nucleazione del PM, è stata modellata mediante strutture a base di carbonio quali fullerene, grafite e grafene (Ban 2011, Prosenjak 2010, Choe 2008, Zhou 2020). Il grafene, in particolare, è un materiale facilmente simulabile la cui grandezza può essere scalata con semplicità e con caratteristiche di idrofilicità/idrofobicità modulabili per mimare le proprietà chimico fisiche del PM.

La componente organica secondaria (SO) del PM, in forma solubile o adsorbita alla componente carboniosa, deriva da ossidazioni successive (da parte di ozono e radicali OH e NO_3) di composti organici volatili (VOC) di origine antropica o biogenica. I VOC sono altamente volatili, poco solubili e a basso peso molecolare. Tra i VOC antropogenici troviamo il benzene, toluene, acetone, cloruro di metile, clorofluorocarburi, formaldeide, xylene. E' utile ricordare che nei siti urbani vengono monitorati i valori di concentrazione di BTEX (benzene, toluene, etilbenzene, e tre isomeri di xylene (orto, meta e para)). Tra i VOC biogenici (da vegetazione) troviamo isoprene, monoterpeni, sesquiterpene, dimetilsolfuro (da fitoplancton marino). I VOC, data la loro reattività, tendono a formare aerosol organico secondario (SOA) che può contenere uno o più gruppi funzionali ossigenati, ovvero gruppi aldeidico, chetonico, alcolico, carbossilico, nitrato, nitrato perossiacilico e idroperossido. Nel creare il modello strutturale sono state utilizzate alcune molecole rappresentative delle classi di composti maggiormente presenti nel PM: idrocarburi

policiclici aromatici, zuccheri anidri, acidi n-alcaloidi, acidi policarbossilici aromatici, dicarbossilici aromatici.

Il nitrato di ammonio (NH_4NO_3) è stato utilizzato come unico rappresentante della componente inorganica secondaria (SI). La parte inorganica secondaria è considerata una componente molto importante nelle zone maggiormente inquinate del Nord Italia. Alcuni autori arrivano a supporre che l'elevata concentrazione di ammoniaca presente nel PM delle zone dove si concentrano campi agricoli trattati con liquami di allevamento e mattatoi possa aver svolto un ruolo cruciale nella diffusione del virus SARS-CoV-2 in Lombardia ([Manigrasso 2020](#)).

Le relative concentrazioni al picco di inquinamento delle diverse componenti organiche ed inorganiche sono state determinate in modo tale da mimare una situazione plausibile presente nel Nord Italia. A partire dalle concentrazioni è stato ricavato il numero di molecole da inserire nel modello del PM. La composizione organica ed inorganica è stata dunque rappresentata da una miscela di diverse molecole organiche e inorganiche nella proporzione 1:30:30:10:20:99 (IPA:Zuccheri:Acidi n-alcaloidi:Acidi aromatici:Acidi alifatici:SIA).

Assemblaggio delle componenti molecolari

Il modello strutturale è stato costruito a partire dalle singole componenti identificate precedentemente e la cui struttura 3D è stata ricercata e ottenuta dal database PubChem. La molecola di grafene invece è stata costruita sfruttando la piattaforma CHARMM-GUI ([Jo 2008](#)). I parametri per il force field sono stati generati mediante il codice CGenFF ([Vanommeslaeghe 2010](#)) che, sfruttando frammenti di molecole presenti nel database interno, restituisce la topologia e i parametri intermolecolari ottimizzati mediante accurati calcoli di meccanica quantistica (QM). La configurazione iniziale del modello di PM per le successive simulazioni è stata costruita generando una box di simulazione nella quale sono state impacchettate le molecole in regioni definite dello spazio garantendo che le interazioni repulsive a corto raggio non interrompano le successive simulazioni. Il modello ottenuto è mostrato in **Fig.1**.

Il sistema con il modello del PM è stato successivamente solvatato con molecole di acqua e sottoposto a minimizzazione dell'energia, seguita da una procedura di equilibratura a temperatura costante e pressione costante.

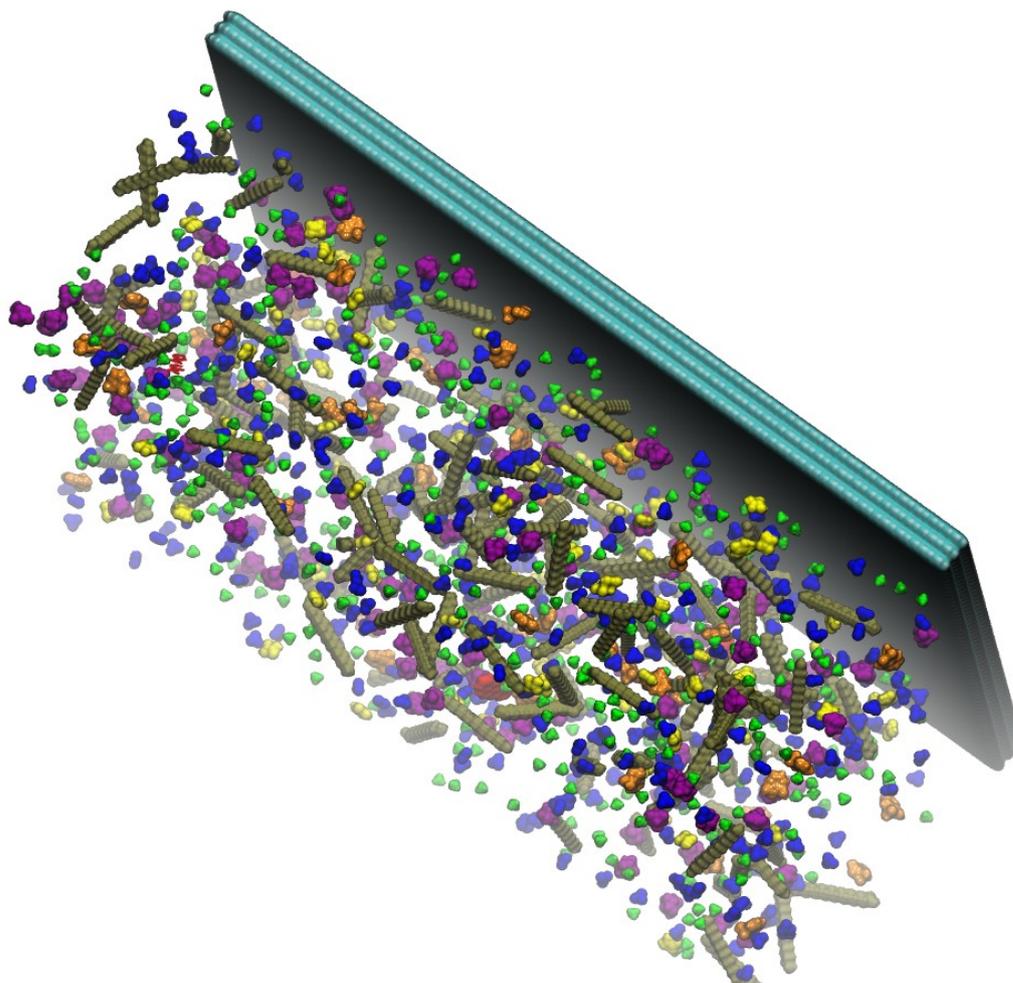


Fig. 1 Modello strutturale della configurazione iniziale di un frammento di PM. Il foglietto di grafene colorato in celeste rappresenta la superficie carboniosa del PM. Gli idrocarburi aromatici policiclici (rosso), gli zuccheri anidri (porpora), gli acidi n-alcaloidi (tanno), gli acidi policarbossilici 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

In conclusione la componente del PM dell'interfaccia Virus-PM è stata modellata con successo.

Referenze:

- Ban, S., Malek, K., Huang, C., Liu, Z., 2011. A molecular model for carbon black primary particles with internal nanoporosity. Carbon 49, 3362–3370. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2011.04.044>
- Choe, S., Chang, R., Jeon, J., Violi, A., 2008. Molecular Dynamics Simulation Study of a Pulmonary Surfactant Film Interacting with a Carbonaceous Nanoparticle. Biophysical Journal 95, 4102–4114. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.123976>
- Darvas, M., Picaud, S., Jedlovszky, P., 2010. Molecular Dynamics Simulation of the Adsorption of Oxalic Acid on an Ice Surface. ChemPhysChem 11, 3971–3979. <https://doi.org/10.1002/cphc.201000513>

- Hede, T., Li, X., Leck, C., Tu, Y., Ågren, H., 2011. Model HULIS compounds in nanoaerosol clusters – investigations of surface tension and aggregate formation using molecular dynamics simulations. *Atmospheric Chemistry and Physics* 11, 6549–6557. <https://doi.org/10.5194/acp-11-6549-2011>
- Jo, S., Kim, T., Iyer, V.G., Im, W., 2008. CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of Computational Chemistry* 29, 1859–1865. <https://doi.org/10.1002/jcc.20945>
- Karadima, K.S., Mavrantzas, V.G., Pandis, S.N., 2019. Insights into the morphology of multicomponent organic and inorganic aerosols from molecular dynamics simulations. *Atmospheric Chemistry and Physics* 19, 5571–5587. <https://doi.org/10.5194/acp-19-5571-2019>
- Manigrasso, M., Protano, C., Guerriero, E., Vitali, M., Avino, P., 2020. May SARS-CoV-2 Diffusion Be Favored by Alkaline Aerosols and Ammonia Emissions? *Atmosphere* 11, 995. <https://doi.org/10.3390/atmos11090995>
- Mansurov, U., Shah, D., Bazybek, N., Amouei Torkmahalleh, M., 2018. Particulate Matter Formation in Post-combustion CO₂ Capture Columns: Insights from Molecular Dynamics Simulations. *Energy Fuels* 32, 12679–12688. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.8b02647>
- Mao, Q., van Duin, A.C.T., Luo, K.H., 2017. Formation of incipient soot particles from polycyclic aromatic hydrocarbons: A ReaxFF molecular dynamics study. *Carbon* 121, 380–388. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.06.009>
- Prosenjak, C., Nabais, J.M.V., Laginhas, C.E., Carrott, P.J.M., Carrott, M.M.L.R., 2010. Simulations of Phenol Adsorption onto Activated Carbon and Carbon Black. *Adsorption Science & Technology* 28, 797–806. <https://doi.org/10.1260/0263-6174.28.8-9.797>
- Roose, A., Toubin, C., Dusanter, S., Riffault, V., DufLOT, D., 2019. Classical Molecular Dynamics Study of Small-Chain Carboxylic Acid Aerosol Particles. *ACS Earth Space Chem.* 3, 380–389. <https://doi.org/10.1021/acsearthspacechem.8b00172>
- Roston, D., 2021. Molecular dynamics simulations demonstrate that non-ideal mixing dominates subsaturation organic aerosol hygroscopicity. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23, 9218–9227. <https://doi.org/10.1039/D1CP00245G>
- 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>
- Violi, A., Venkatnathan, A., 2006. Combustion-generated nanoparticles produced in a benzene flame: A multiscale approach. *J. Chem. Phys.* 125, 054302. <https://doi.org/10.1063/1.2234481>
- Zhou, X., Zhou, Y., Picaud, S., Devel, M., Carrete, J., Madsen, G.K.H., Wang, Z., 2020. Role of black carbon in the formation of primary organic aerosols: Insights from molecular dynamics simulations. *Atmospheric Chemistry and Physics Discussions* 1–17. <https://doi.org/10.5194/acp-2020-81>