Il mondo delle (macro)molecole biologiche attraverso gli 'occhi' della biologia strutturale e della IA

Martino Bolognesi
Prof. Emerito di Biochimica Università di Milano

Nel mondo della Biologia la seconda metà del XX Secolo si è aperta con la fondamentale scoperta della doppia elica del DNA da parte di Watson e Crick. Senza entrare nei dettagli delle implicazioni di questo passo epocale, due altri filoni di ricerca hanno promosso sostanziali progressi nella comprensione del funzionamento della cellula e, in ultima analisi, delle 'reazioni della Vita'. Mi riferisco agli sviluppi della genomica e della biologia strutturale, settore, quest'ultimo, che ho visto crescere dai suoi albori negli anni '70 del '900.

Conosciamo oggi la struttura tridimensionale (3D) di più di 250.000 proteine, che possiamo descrivere nelle loro forme e conformazioni atomo per atomo. Circa l'80% di queste strutture 3D derivano dall'applicazione dei metodi cristallografici, che oggi sfruttano con grande efficacia la radiazione X prodotta dai sincrotroni. In circa 50 anni, queste indagini hanno aperto il nostro sguardo sulla struttura funzionale delle proteine, insegnandoci regole costitutive, conformazionali e dinamiche. Ma soprattutto ci hanno permesso di comprendere i meccanismi di azione di riconoscimento tra proteine, proteine e ligandi vari (es. substrati di enzimi, farmaci, antigeni, acidi nucleici, …) e i loro meccanismi di azione.

Nell'ultimo decennio, accanto alla cristallografia a raggi X (e alla risonanza magnetica nucleare), è andato rapidamente crescendo il contributo della crio-microscopia elettronica, con cui possiamo esaminare strutture 3D di grossi complessi proteici e di proteine di membrana, raggiungendo risoluzioni paragonabili a quelle della cristallografia (ca. 2 Å). È questo un settore in rapido sviluppo, le cui potenzialità ci portano sempre più vicini allo studio delle proteine, e loro aggregati, in condizioni quasi cellulari.

La disponibilità del ricchissimo data-base strutturale delle proteine rappresenta un patrimonio di conoscenza ideale per applicare i metodi di 'machine learning' e sviluppare nuovi strumenti di indagine. Il Nobel 2024 per la Chimica ha premiato gli sforzi di tre ricercatori che hanno risolto con l'Intelligenza Artificiale un problema aperto da più di mezzo secolo: predire la struttura di una proteina a partire dalla sua sequenza amminoacidica. AlphaFold, una applicazione IA sviluppata da Deep Mind, oggi svolge questo compito con estrema efficienza, e ha prodotto un reale cambio di paradigma nel mondo della biochimica. Le applicazioni del sistema AlphaFold (e suoi derivati) alla ricerca di base e in campo applicato (dalla scoperta di nuovi farmaci alle applicazioni biotecnologiche) sono incalcolabili.

Affronterò questi tre principali filoni dello sviluppo scientifico collegati alla biologia strutturale toccando le basi teoriche e sviluppando alcuni esempi applicativi.