

## Metodi di simulazione applicati allo studio delle metallo-proteine

M. Falconi, M. Iovino, A. Luise, A. Desideri

INFN e Dipartimento di Biologia Universita' di Roma "Tor Vergata". Via della Ricerca Scientifica 00133 Roma

e-mail: [falconi@newton.bio.uniroma2.it](mailto:falconi@newton.bio.uniroma2.it)

Il Gruppo di Biochimica Computazionale del Dipartimento di Biologia dell'Universita' di "Tor Vergata" si occupa della razionalizzazione dei meccanismi molecolari che esprimono la funzionalita' delle macromolecole biologiche utilizzando metodi di indagine quali la dinamica molecolare, la dinamica Browniana, la modellazione molecolare, il calcolo dei potenziali elettrostatici e l'analisi delle sequenze. Per la modellazione molecolare viene utilizzato del software commerciale quale SYBYL 6.2 della Tripos ed INSIGHT II release 97 della Molecular Simulation (MSI). Questa tecnica e' stata applicata alla ricostruzione tridimensionale di superossido dismutasi a Cu,Zn (SOD) di varie specie [1] e recentemente alla proteina necessaria per l'incorporazione del rame nella SOD a Cu,Zn (copper chaperone for superoxide dismutase). L'analisi del modello ha rivelato la presenza di domini specializzati per precise funzioni di riconoscimento, riserva e trasferimento del rame. L'analisi dei campi elettrostatici viene effettuata tramite la risoluzione numerica dell'equazione di Poisson-Boltzmann utilizzando il programma commerciale DelPhi della MSI. Inoltre attraverso un programma di dinamica Browniana [2] siamo in grado di predire la velocita' di associazione tra il sito attivo di una macromolecola ed un substrato carico. Tale programma, da noi sviluppato, permette di calcolare la probabilita' d'urto tra sito attivo e substrato al variare del campo di forze elettrostatiche prodotte dalla macromolecola ed ha permesso la progettazione e la produzione di una serie di mutanti di Cu,Zn SOD ad aumentata attivita' enzimatica [3]. Simulazioni di dinamica molecolare sono state utilizzate per confrontare ed interpretare dati sperimentali ottenuti su enzimi attraverso lo scattering dei neutroni [4] o attraverso misure di attivita' catalitica ed affinita' verso inibitori o leganti di proteine native e mutanti [5,6] fornendo un'interpretazione del comportamento funzionale osservato sperimentalmente. A tale scopo e' stato modificato un programma di dinamica molecolare public available DL-POLY [7] in cui sono state implementate e perfezionate alcune metodologie di calcolo che hanno portato alla realizzazione di DL-PROTEIN un programma in grado di simulare in modo molto efficiente macromolecole proteiche con la possibilita' di utilizzare vari campi di forze. E' stato inoltre realizzato del software per l'analisi dei dati dinamici. Il gruppo di avvale di un centro di calcolo composto da due stazioni Silicon Graphics O2 r5000 con 128Mb RAM e 2Gb HD per la grafica, di un'Alpha Station digital 3000/300X con 112Mb RAM e 10Gb HD e di un server Silicon Graphics Origin 200 a 4 processori r10000 con 512Mb RAM e 33 Gb HD per il calcolo intensivo.

### Riferimenti Bibliografici

1. M.Falconi, G.Rotilio, and A.Desideri (1991). *Proteins* 10, 149.
2. A.Sergi, M.Ferrario, F.Polticelli,P.O'Neill, A.Desideri (1994) *J. Phys. Chem.* 98, 10554.
3. F.Polticelli, A.Battistoni, P.O'Neill, G.Rotilio, A.Desideri (1998) *Protein Sci.* 7, 2354.
4. S.Melchionna, M.Falconi, A.Desideri (1998). *J. Chem. Phys.* 108, 6033.
5. M.Falconi, A.Desideri, A.Cupane, M.Leone, G.Ciccotti, E.S.Peterson, J.M.Friedman, A.Gambacurta, F. Ascoli (1998) *Biophys. J.*, 75, 2489.
6. M.Falconi, F.Venerini, A.Desideri (1998) *Biophys. Chem.* 75, 235.
7. W.Smith, T.R.Forester (1996) *J. Mol. Graph.* 14, 136.