

Cristallografia per la salute e i materiali del futuro

L'Istituto di Cristallografia coniuga scienza di base e applicata, sviluppando metodologie e tecnologie innovative per affrontare sfide cruciali in salute, materiali e ambiente.

Cristallografia • Materiali • Salute • Ambiente

La storia

L'Istituto di Cristallografia (IC) afferisce al Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologie dei Materiali (DSCTM). La sua configurazione attuale è il risultato di un'evoluzione istituzionale avvenuta attraverso due importanti fusioni. La prima risale al 2002 e ha visto l'unione dell'Istituto di Ricerca per lo Sviluppo di Metodologie Cristallografiche, con sede a Bari, e dell'Istituto di Strutturistica Chimica "Giordano Giacomello", situato nell'Area di Ricerca di Roma 1 a Montelibretti. Questa integrazione fu guidata dal Prof. Carmelo Giacobazzi, figura di riferimento della Cristallografia nazionale e internazionale e fondatore dell'Istituto. La seconda fusione ha avuto luogo nel 2019, quando una parte dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB) di Catania è confluita nell'Istituto di Cristallografia, sotto la direzione del dottor Michele Saviano. Questa integrazione ha rappresentato un momento strategico per l'evoluzione scientifica dell'IC. Ha favorito un arricchimento significativo delle competenze già acquisite grazie all'apporto di nuove abilità nei settori delle scienze biologiche e farmaceutiche, ampliando il raggio d'azione dell'Istituto, rafforzandone il carattere interdisciplinare e la capacità di affrontare tematiche complesse in modo integrato. Oggi è diretto dalla dottoressa Cinzia Giannini, che ha ulteriormente espanso le connessioni fra gli am-

Istituto di Cristallografia

Dipartimento di Scienze
Chimiche e Tecnologie
dei Materiali

biti di ricerca dell'Istituto (salute, materiali, ambiente) in una prospettiva unificante che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha chiamato *One Health* – una sola salute – un approccio integrato per bilanciare e ottimizzare in modo sostenibile la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi.

Oggi

L'Istituto è distribuito su tutto il territorio nazionale, con sedi e unità operative che ne rafforzano la capillarità e le collaborazioni scientifiche:

- al nord, con la sede secondaria di Trieste presso Elettra Sincrotrone – dove l'IC coordina al 50% la linea di luce XRD1 – e l'unità di lavoro di Como presso l'Università dell'Insubria;
- al centro, con la sede secondaria romana nell'Area di Ricerca CNR di Montelibretti;
- al sud, con le Unità di Ricerca Territoriali (URT) di Caserta presso l'Università Vanvitelli, la sede secondaria di Catania e la sede principale di Bari, entrambe situate nelle corrispondenti Aree Territoriali del CNR.

Complessivamente, l'Istituto conta circa cento unità di personale tra ricercatori, tecnologi e tecnici amministrativi.

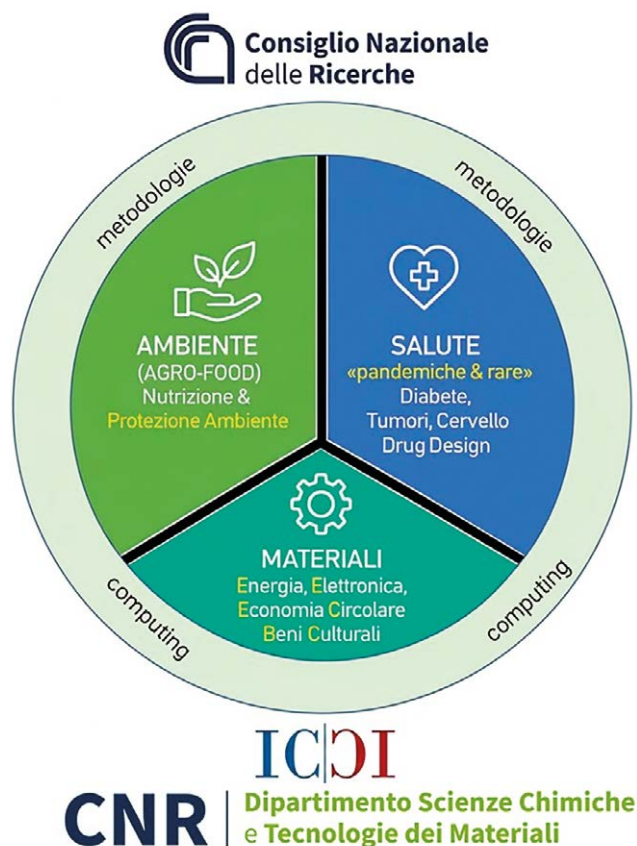
Nel corso di oltre vent'anni di attività, l'IC ha acquisito un ruolo di rilievo nel panorama scientifico nazionale e internazionale con un tratto distintivo e fondamentale rappresentato dalla sua forte vocazione multidisciplinare, che consente l'integrazione efficace e produttiva di competenze che spaziano dalla cristallografia teorica e computazionale alla fisica dei materiali, dalla chimica organica e inorganica fino alla biologia strutturale, alla bioinformatica e alla scienza dei materiali avanzati. Questa ampiezza di competenze è alla base della capacità dell'IC di affrontare con successo sfide scientifiche complesse e di promuovere l'innovazione in ambiti di rilevanza globale. Le sue ricerche hanno notevoli ricadute applicative in settori di grande impatto sociale come la salute umana e animale, la protezione degli ecosistemi e lo sviluppo di materiali innovativi per applicazioni in ambito energetico, ambientale e medico, oltre che nei beni culturali.

Sviluppo di software per la caratterizzazione strutturale

Uno degli ambiti di eccellenza dell'Istituto di Cristallografia è rappresentato dallo sviluppo avanzato di metodologie cristallografiche innovative e di algoritmi altamente performanti per l'analisi dei dati sperimentali di diffrazione a raggi X, derivanti da cristalli singoli o da campioni micro-nanocristallini in polvere. I software sviluppati, disponibili attraverso il sito ufficiale dell'Istituto, sono utilizzati a livello globale da ricercatori, laboratori e industrie per la risoluzione di strutture cristalline complesse di piccole molecole, di materiali avanzati e di sistemi biologici. Questi strumenti computazionali contribuiscono in modo determinante al progresso in molteplici settori, inclusi la scienza dei materiali, la chimica farmaceutica e la biologia molecolare [1-4].



Recentemente, grazie alle consolidate competenze in cristallografia teorica e alla continua innovazione metodologica, l'Istituto sta esplorando con successo nuovi approcci computazionali basati sull'intelligenza artificiale, con l'obiettivo di affrontare e risolvere il problema della fase in cristallografia, uno degli ostacoli più noti e complessi dell'in-



Mission dell'Istituto di Cristallografia - IC di Bari (© www.ic.cnr.it).

tera disciplina. Questi sviluppi pionieristici stanno aprendo nuove prospettive nell'analisi automatica dei dati cristallografici.

Un ulteriore punto di forza dell'Istituto è rappresentato dalla presenza di una infrastruttura computazionale ad alte prestazioni (HERMES) progettata per supportare la ricerca *structure-based* e *ligand-based* nella progettazione di farmaci. Questa piattaforma permette anche la generazione *de novo* di molecole bioattive e la realizzazione di studi predittivi supportati da tecnologie di AI, rafforzando la capacità dell'Istituto di fornire soluzioni concrete e rapide in ambito farmacologico.

Strumenti per l'innovazione

L'Istituto di Cristallografia è in grado di studiare la materia, soft come hard su più scale spaziali, dalla scala submolecolare alla supramolecolare, fino alla scala micrometrica. Realizza anche esperimenti di

caratterizzazione strutturale risolti in tempo, una competenza di grande potenziale in tanti ambiti multidisciplinari e distintiva dell'Istituto.

Insieme all'attività teorica e computazionale l'IC possiede, infatti, laboratori strumentali all'avanguardia come il laboratorio XMI-LAB [5], specializzato nell'impiego di tecniche di diffusione dei raggi X a piccolo e grande angolo (SAXS/WAXS), comprese le geometrie di riflessione (GISAXS/GIWA-XS), per l'analisi di materiali innovativi.

Il laboratorio è stato recentemente potenziato con una sofisticata infrastruttura che comprende anche cromatografia a esclusione dimensionale (SEC-SAXS), tecniche di diffusione dei raggi X su scale multiple (WAXS/SAXS/USAXS) e modalità di microscopia a scansione. Quest'ultima consente lo studio di materiali e macromolecole a elevata risoluzione spaziale, rendendo il laboratorio uno strumento fondamentale per la nanoscienza e la nanomedicina.

Le potenzialità della tecnica SAXS, applicata al mondo delle proteine, sono oggi amplificate da nuove opportunità offerte dall'IA. La possibilità di predire la struttura tridimensionale di proteine a partire dalla loro sequenza primaria si coniuga perfettamente con il calcolo della superficie molecolare fornito

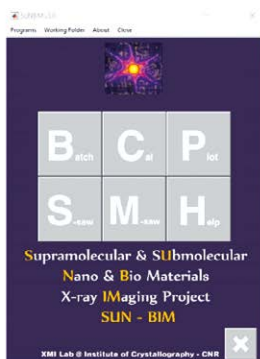
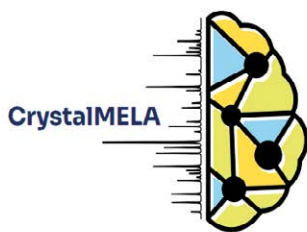
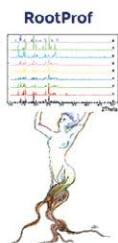
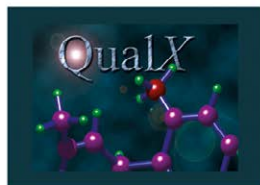
dai dati SAXS. Dunque, le misure SAXS combinate con la modellistica computazionale consentono oggi di ottenere informazioni a risoluzione quasi atomica sulle interazioni tra proteine o tra i domini di una stessa proteina.

Ricerca per la salute, i materiali e l'ambiente

L'Istituto di Cristallografia è un centro di eccellenza riconosciuto a livello nazionale e internazionale per la ricerca nell'ambito della biologia strutturale, disciplina che mira alla determinazione della struttura tridimensionale delle macromolecole biologiche, in particolare delle proteine, con precisione atomica. La comprensione della struttura di una proteina permette di comprenderne meglio la funzione biologica e di intervenire in modo mirato nei processi patologici, contribuendo così allo sviluppo di nuove terapie. Le ricerche strutturali condotte presso l'IC sono fondamentali per affrontare sfide sanitarie di grande rilevanza, come il contrasto a patogeni umani, animali e vegetali. L'Istituto è inoltre attivo nella chimica biofarmaceutica con studi mirati alla progettazione e caratterizzazione di composti antimicrobici e antitumorali innovativi, capaci di superare la resistenza ai farmaci convenzionali.

In parallelo, l'Istituto conduce ricerche nella fisica della diffrazione, finalizzate alla comprensione della struttura fine di materiali avanzati, che trovano applicazione in settori strategici come la produzione e lo stoccaggio di energia, l'elettronica del futuro e la valorizzazione dei beni culturali.

Un settore di ricerca emergente riguarda lo studio di materiali a bassa cristallinità, nei quali l'ordine molecolare è solo locale, confinato cioè a piccole porzioni del materiale. Per affrontare questa sfida, l'Istituto ha sviluppato nuove metodologie che combinano la diffrazione e la diffusione dei raggi X ad alto angolo, permettendo così di caratterizzare materiali quasi-amorfi o liquidi. Tali approcci aprono nuove strade nello studio di farmaci con matrice amorfa e nello sviluppo di nuovi solventi ecocompatibili.



Alcuni dei principali Software sviluppati dall'Istituto di Cristallografia - IC di Bari (© <https://www.ic.cnr.it/software/>).



Sistema XEUSS3.0, modello HR prodotto da XENOCS (© <https://www.itaca-sb.it/biosaxs/>) presente presso l'Istituto di Cristallografia - IC di Bari.

Inoltre, le tecniche cristallografiche dell'Istituto sono applicate anche a studi dinamici, nei quali le misure vengono eseguite nel tempo durante l'applicazione di stimoli esterni come temperatura, pressione o campi elettrici. È possibile così osservare in tempo reale le variazioni strutturali in celle elettrochimiche, nei catalizzatori per la produzione di idrogeno e in altri materiali funzionali ad alto impatto tecnologico.

Una particolare attenzione è rivolta alla nanomedicina e allo studio dei biomateriali, due ambiti nei quali l'IC ha ottenuto risultati di rilievo grazie all'impiego delle suddette tecniche di analisi strutturale avanzate, che consentono di indagare le proprietà multiscale dei materiali a livello submolecolare e supramolecolare.

Competenze per il futuro

La vastità e la trasversalità delle competenze scientifiche e tecniche possedute rende l'Istituto di Cristallografia una risorsa strategica di valore nazionale e internazionale. L'approccio integrato e multidisciplinare consente di affrontare problematiche complesse e globali, tra cui le interazioni tra salute, ambiente e materiali avanzati, coerentemente con i principi della visione *One Health* stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

La comunità scientifica dell'Istituto è in continua espansione, promuovendo collaborazioni con realtà

internazionali di alto livello, contribuendo alla formazione di giovani ricercatori, nonché a numerose convenzioni di collaborazione scientifica nazionali e internazionali, e rafforzando il ruolo della cristallografia come disciplina chiave per l'innovazione scientifica e tecnologica. In un mondo sempre più interconnesso e interdisciplinare, l'IC si conferma come un attore centrale nella costruzione della scienza del futuro.

Riferimenti bibliografici

- [1] A. ALTOMARE *et al.*, "EXPO2013: a kit of tools for phasing crystal structures from powder data", *Journal of Applied Crystallography*, 46, 2013, pp. 1231-1235; A. ALTOMARE *et al.*, "QUALX2.0: a qualitative phase analysis software using the freely available database POW_COD", *Journal of Applied Crystallography*, 48, 2015, pp. 598-603.
- [2] M.C. BURLA *et al.*, "Crystal structure determination and refinement via SIR2014", *Journal of Applied Crystallography*, 48, 2015, pp. 306-309; R. CALIANDRO, B.D. BELVISO, "RootProf: software for multivariate analysis of unidimensional profiles", *Journal of Applied Crystallography*, 47, 2014, pp. 1087-1096.
- [3] P. DELRE *et al.*, "ALPACA: A machine Learning Platform for Affinity and selectivity profiling of CAnnabinoids receptors modulator", *Computers in Biology and Medicine*, 164, 2023; D. ALBERGA *et al.*, "DeLA-DrugSelf: Empowering multi-objective de novo design through SELFIES molecular representation", *Computers in Biology and Medicine*, 175, 2024.
- [4] D. SILIQI *et al.*, "SunBIM: A package for X-ray imaging of nano- and biomaterials using SAXS, WAXS, GISAXS and GI-WAXS techniques", *Journal of Applied Crystallography*, 49, 2016, pp. 1107-1114.
- [5] D. ALTAMURA *et al.*, "X-ray microimaging laboratory (XMLAB)", *Journal of Applied Crystallography*, 45, 2012, pp. 869-873.