



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

## AI generativa per la progettazione di nuovi antibiotici

L'aumento dei batteri resistenti sta creando un urgente bisogno di antibiotici strutturalmente nuovi. I modelli generativi, capaci di progettare molecole nuove esplorando rapidamente vasti spazi chimici, potrebbero essere d'aiuto in questo campo. Tuttavia, uno dei maggiori limiti di questo approccio consiste nel generare molecole non accessibili dal punto di vista sintetico. In questo lavoro [K. Swanson *et al.*, *Nat. Mach. Intell.*, 2024, **6**, 338], gli autori propongono un nuovo tool, *SyntheMol*, basato sull'intelligenza artificiale generativa indirizzata da un approccio Monte Carlo ad albero (MCTS). Con lo scopo di esplorare un vasto spazio chimico alla ricerca di nuovi candidati antibiotici, *SyntheMol* combina dei *building blocks* molecolari, ovvero molecole acquistabili, sfruttando reazioni chimiche consolidate (il tempo di sintesi è tipicamente di 3-4 settimane con un tasso medio di successo superiore all'80%). Lo spazio chimico esplorato è una porzione dell'*Enamine REadily Accessible (REAL) Space*, formato da 31 miliardi di molecole sintetizzabili grazie alla combinazione di 169 reazioni chimiche e 138.085 *building blocks*. In questo lavoro, per garantire una sintesi rapida ed economica delle molecole generate, gli autori hanno limitato *SyntheMol* ad utilizzare un numero ristretto di reazioni dello spazio REAL.

Il tool generativo è inoltre guidato da un modello di previsione addestrato a prevedere la capacità delle molecole generate di inibire la crescita di *A. baumannii*. Questo patogeno, infatti, è considerato un batterio particolarmente virulento, resistente ai farmaci e rappresenta una minaccia per la salute a livello globale. Durante la fase di *training*, il modello è stato allenato per imparare a distinguere e classificare i composti attivi (inibitori della crescita) da quelli non attivi, sfruttando tre diverse tipologie di algoritmi di predizione: (1)

*Chemprop*, una rete neurale *feed forward* in cui la molecola è rappresentata da un grafo molecolare; (2) *Chemprop-RDKit*, una variante di *Chemprop* che incorpora alcuni descrittori molecolari calcolati dal software RDKit nella rappresentazione della molecola, (3) un modello *Random Forest* che utilizza le proprietà molecolari calcolate da RDKit come input.

Ad ogni passo MCTS, *SyntheMol* costruisce una molecola selezionando i blocchi e combinandoli con le reazioni chimiche disponibili. La molecola generata viene quindi valutata dal modello di previsione addestrato durante la fase di *training*, che fornisce un feedback all'algoritmo MCTS. *SyntheMol* apprende quali *building blocks* e reazioni chimiche tendono a produrre molecole con alti punteggi (maggiore probabilità di inibizione). Il nodo o blocco con il punteggio più alto viene selezionato ed espanso creando nodi figlio che contengono il *building block* selezionato insieme ad un altro. Se due *building blocks* di un nodo non sono sinteticamente compatibili utilizzando almeno una delle reazioni chimiche scelte, il nodo viene rimosso (Fig. 1). Mentre *building blocks* hanno proprietà simili a quelle del training set, le molecole generate coprono uno spazio chimico molto diverso. Delle 58 molecole sintetizzate, 6 inibiscono la crescita del patogeno *A. baumannii*, così come altri batteri molto pericolosi e filogeneticamente diversi.

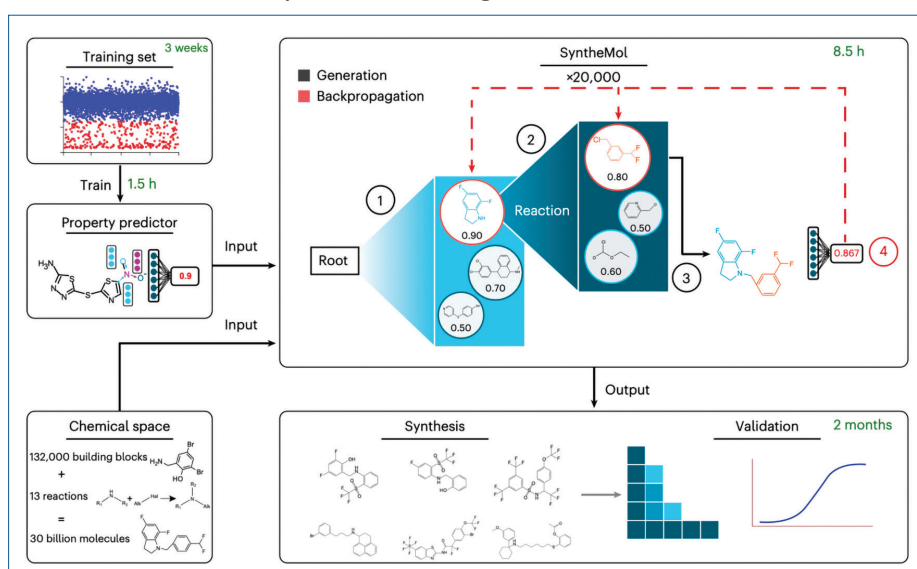


Fig. 1



### Metodologie di estrazione diretta del litio (DLE)

L'estrazione del litio è ben nota dal secolo scorso per la produzione di vetro e ceramiche e successivamente nel settore della telefonia mobile. Con il recente sviluppo delle batterie al litio per veicoli elettrici e dei sistemi di accumulo di energia rinnovabile, la domanda di litio è cresciuta notevolmente rendendo il suo approvvigionamento argomento di grande attualità. Per quanto il litio non sia un metallo raro, la sua estrazione ne limita l'impiego soprattutto nell'ottica di uno sviluppo su vasta scala nel mondo dei trasporti. Il litio, infatti, si ritrova sotto forma di sali, il più comune è il carbonato, presenti in un numero limitato di miniere oppure disciolti in pianure di sale, note anche come *salar*, in America Meridionale (*salares*). Per recuperare il litio da questi bacini salati viene utilizzata la tecnica evaporativa, con la quale la salamoia viene pompata in superficie e trasportata nella piana di sale dove l'acqua viene fatta evaporare lentamente per mesi o addirittura anni (Fig. 2a). Una volta ottenuta la concentrazione appropriata, il litio può essere raccolto e raffinato fino ad ottenere  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  di purezza opportuna per essere convertito in materiale per batterie, mentre la soluzione salina rimanente viene reimpressa nel sottosuolo. Tale tecnica risulta però svantaggiosa in termini di tempo e quantità di acqua utilizzata, e l'intero processo pone diverse problematiche ambientali. L'estrazione diretta del litio (*direct lithium extraction*, DLE) rappresenta una valida alternativa al processo evaporativo classico delle salamoie e permette di recuperare il litio da fluidi sotterranei con tempistiche decisamente più

tativi di acqua decisamente inferiori in impianti che occupano meno spazio dei bacini salini e che rendono le operazioni più rapide riducendo al minimo l'impatto ambientale [R.T. Halkes *et al.*, *Resources, Conservation & Recycling*, 2024, **207**, 107554; S.B. Darling, *Science*, 2024, **385**, 1421]. Essendo metodologie relativamente recenti, presentano costi elevati ed alcune di queste sono ancora agli albori, ma le loro potenzialità sono tali che gli studi per ottimizzare le diverse tecniche DLE sono in continua evoluzione. Un gruppo di ricerca di Leuven in Belgio ha sviluppato due metodologie di DLE per il recupero selettivo di litio mediante estrazione con solvente [K. Binnemans *et al.*, *Green Chem.*, 2025, DOI: [10.1039/d4gc04760e](https://doi.org/10.1039/d4gc04760e)] e precipitazione [K. Binnemans *et al.*, *Green Chem.*, 2025, DOI: [10.1039/d4gc05586a](https://doi.org/10.1039/d4gc05586a)]. Nel primo caso, una miscela composta da **D2EHDTPA** (Fig. 2b), quale specie cationica insolubile in acqua, e la 2,9-dibutil-1,10-fenantrolina, quale legante selettivo per il litio, permette un processo di estrazione da soluzioni saline efficienti (fino al 68% in un singolo passaggio) e altamente selettivo con fattori di separazione  $\text{Li}/\text{M}$  di 620 per  $\text{M} = \text{Na}$ , 3100 per  $\text{M} = \text{K}$ , 596 per  $\text{M} = \text{Mg}$  e 2290 per  $\text{M} = \text{Ca}$ . Nel secondo caso, gli stessi autori dimostrano come il litio possa essere rimosso da soluzioni acquose fino a concentrazioni inferiori ai 10 ppm mediante precipitazione sotto forma di sali di acidi grassi (*lithium soaps*) a partire dai corrispondenti sali a base di colina (*choline soaps*, Fig. 2b). Il litio può essere poi recuperato mediante dissoluzione del precipitato con una soluzione di acido cloridrico in etanolo.

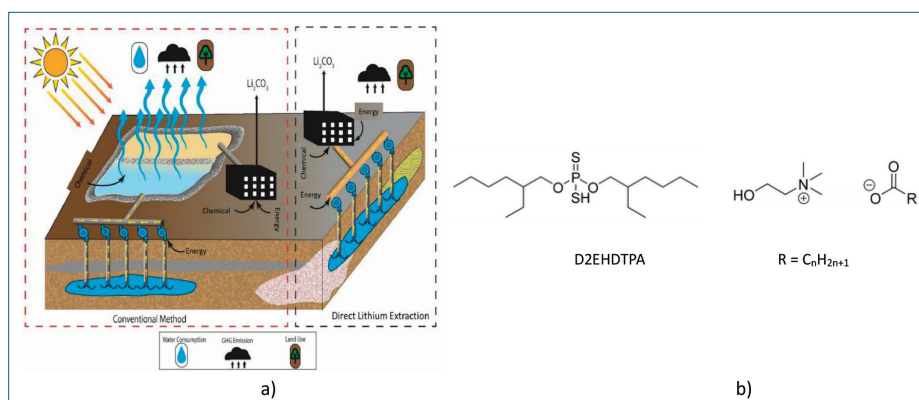


Fig. 2 - a) Tecnica evaporativa classica a confronto con le metodologie DLE; b) struttura di **D2EHDTPA** e dei saponi a base di colina