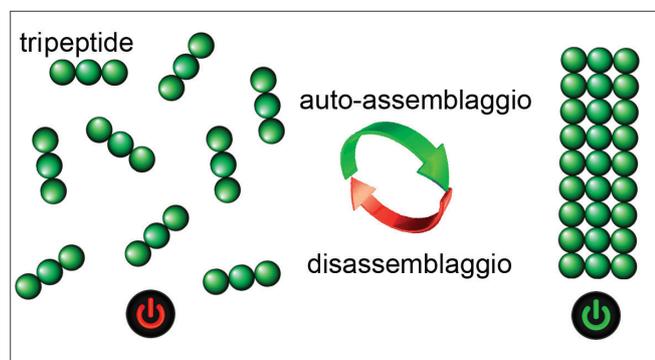




SILVIA MARCHESAN  
 SUPERSTRUCTURES LABS  
 DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE E FARMACEUTICHE  
 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE  
 SMARCHESAN@UNITS.IT , WWW.MARCHESANLAB.COM

## DIVERSITÀ E RESILIENZA PER I CATALIZZATORI DELLA TRASFORMAZIONE (CHIMICA) UMANA

*La chimica organica gioca un ruolo chiave nelle scienze naturali per l'innovazione, come dimostrato dal Nobel per l'evoluzione diretta di enzimi. I peptidi possono svolgere molte delle funzioni delle proteine, come catalizzatori o nanostrutture dinamici. In particolare, semplici tripeptidi eterochirali sono interessanti perché accessibili a tanti. Una chimica organica semplice ha molto da offrire per lo sviluppo di un futuro sostenibile.*



Siamo ormai vicini a raggiungere i 7 miliardi e mezzo di abitanti su questa Terra, di cui, nel 2015, eravamo oltre 4 miliardi in Asia, e circa 1 miliardo per ognuno dei continenti Africa, Europa e America. Chiaramente un'umanità diversificata, ma di cui l'83% ha in comune il trovarsi nei Paesi meno sviluppati [1]. Dobbiamo quindi ancora trovare soluzioni efficaci su scala globale per un futuro sostenibile ed equo. Un danno allarmante è che le popolazioni dei vertebrati sono diminuite di un esorbitante 60% in soli 40 anni dal 1970, per colpa soprattutto delle attività umane [2] che hanno eroso le risorse del Pianeta (Fig. 1), a scapito della biodiversità e verso la destabilizzazione globale del clima. La nostra impronta

nell'*antropocene* [3] ci ha fatto correre verso una globalizzazione e un'omogeneizzazione anche dei modelli e delle idee, scambiate sempre più spesso frettolosamente sui canali virtuali.



Fig. 1 - L'umanità sta consumando irreversibilmente le risorse del pianeta ad un ritmo insostenibile

*Nature Index*, supplemento annuale di *Nature*, ha pubblicato un articolo con gli undici profili al mondo di quelli che vengono considerati ricercatori "Rising Stars". Tra gli undici selezionati è presente anche Silvia Marchesan, autrice di questo articolo.

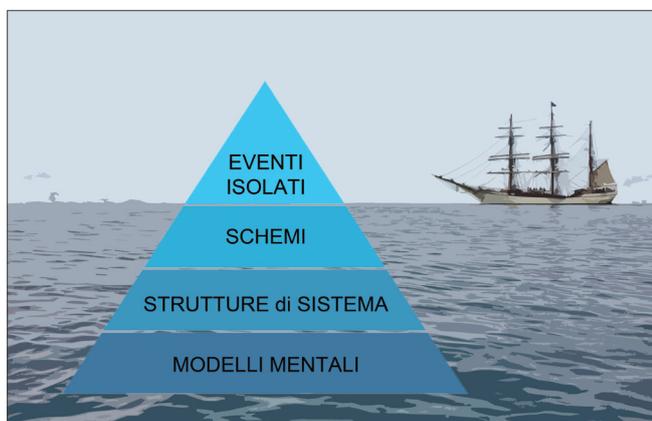


Fig. 2 - Gli eventi tangibili sono la punta dell'iceberg sulla nostra rotta, ma per un cambiamento radicale del Sistema globale occorre andare alla base [3]

Per essere efficace e duraturo, il cambio di direzione globale che dobbiamo intraprendere con urgenza deve partire dalla presa di coscienza del livello più profondo di pensiero (Fig. 2) per trovare i punti di leva con cui avviare una trasformazione radicale e genuina verso uno sviluppo sostenibile [3].

Le diversità scientifica e di pensiero possono offrire invece una ricca fonte di risorse. Se la scienza è il motore dell'innovazione, la chimica organica può fornirle la propulsione grazie al suo ruolo che la pone agilmente all'interfaccia tra varie discipline. La chimica organica ha il potenziale di poter trovare nuove soluzioni agli urgenti problemi di oggi, ma occorre esplorarla con occhi nuovi per garantirci un futuro. In questo senso, la ricerca di una chimica non solo sostenibile ma anche *semplice*, che sia largamente *accessibile a tanti*, anche ai grandi numeri che si trovano in Paesi meno sviluppati, diventa quindi uno strumento quanto mai necessario per poter creare impatto anche in quelle società che spesso non riesce a raggiungere per mancanza di risorse.

Quest'anno il supplemento di *Nature*, *Nature Index*, è stato dedicato agli "astri nascenti" nelle scienze naturali e ha incluso articoli dedicati a Paesi, istituti e ricercatori che stanno emergendo e contribuendo con diversità e innovazione nello scenario scientifico di qualità. I temi di ricerca che accomunano tutti questi protagonisti sono urgenti e globali e spaziano da ambiente e clima alla salute. Tra i Paesi che dal 2015 hanno dato contributi

continuamente in crescita troviamo Cina, Austria, Repubblica Ceca, Norvegia, Brasile e Iran. Di questi, i primi tre hanno dato un forte contributo in chimica, con la Cina che necessita addirittura di una scala a sé stante per visualizzare le proprie statistiche in ascesa, ben al di sopra di tutti gli altri Paesi [4]. Tra gli istituti continuamente in crescita dal 2015 in cima alla classifica delle scienze naturali, ne troviamo ben cinque dalla Cina, due da Germania e USA e uno per ogni Paese tra Russia, Australia, Canada, Norvegia, Olanda [5]. Se guardiamo più in particolare ai dieci istituti più in ascesa in chimica, ne troviamo ben 8 dalla Cina, 1 dall'India, e 1 dalla Russia. Chiaramente una situazione molto diversificata geograficamente, che però vede la Cina come protagonista importante (Fig. 3) a rompere il lungo primato storico degli USA nell'essere in cima alle classifiche della ricerca scientifica mondiale.

Un articolo del supplemento ha studiato le diverse metriche ed algoritmi utilizzati per analizzare, valutare e predire la qualità della ricerca e i meriti scientifici, concludendo che in realtà ad oggi non esiste una metrica universalmente appropriata per questo fine. In particolare, le grandi scoperte scientifiche hanno un certo elemento di imprevedibilità anche per quanto riguarda il momento della carriere-



Fig. 3 - La Cina è protagonista tra gli astri nascenti della ricerca nelle scienze naturali

ra in cui avvengono, che è storicamente connotato da grande diversità (ossia in tempi che variano tra i due estremi del periodo di ricerca del dottorato da un lato, e del pensionamento dall'altro). Omogeneo invece è il profilo storico di scienziati considerati di eccellenza: si tratta di uomini, bianchi, di madrelingua inglese, e che sono stati in istituti di grande fama quale Harvard. Inoltre, di fatto le donne sono citate meno degli uomini [6]. Non si può non notare, quindi, una forte discrepanza tra la diversità della ricerca, anche di eccellenza, e quanto viene riconosciuto, come si evince anche dalle analisi statistiche dei premi Nobel. Ormai è noto a tutti che dei 180 individui che hanno ricevuto il premio Nobel in Chimica, solo 5 sono donne [7]. Eppure, la diversità scientifica non è più un'opzione, bensì un imperativo economico, citando Chi Onwurah, parlamentare della Gran Bretagna (*"Diversity is not an optional add-on, it is an economic imperative"*) [8].

Ed è proprio questo messaggio di incoraggiamento che leggo nella scelta dei ricercatori emergenti nelle scienze naturali selezionati da *Nature*. I criteri usati per sviluppare l'algoritmo che ha selezionato i nomi sono tanti. Tra questi, l'aver pubblicato da meno di 20 anni, aver registrato citazioni con un trend in ascesa, aver prodotto ricerca di qualità, grande mobilità internazionale, una vasta rete di collaboratori, contatti industriali, e flessibilità nel muoversi tra diverse discipline. Dal mio punto di vista il messaggio è una necessità di rinnovo, di idee nuove e di impatto, e soprattutto la celebrazione di una diversità nel senso più ampio.

L'innovazione di cui abbiamo più bisogno oggi viene, quindi, riconosciuta come figlia del dialogo, del confronto tra punti di vista diversi, come inevitabilmente accade quando si attraversano i confini tra discipline, Stati, e, dunque, anche lingua e culture. È noto a tutti che fare ricerca multidisciplinare richiede l'abilità di individuare le barriere al dialogo, e abbassarle creando percorsi alternativi, così come fa un enzima che catalizza, o accelera, una trasformazione chimica. Se da un lato il bellissimo linguaggio di formule e strutture permette ai chimici organici di dialogare tra loro, superando le barriere linguistiche e culturali tra Paesi, dall'altro può essere esso stesso una barriera nel dialogo con

scienziati di diversa formazione disciplinare. Al chimico la responsabilità quindi di scegliere attentamente gli strumenti più opportuni per veicolare il proprio messaggio in modo efficace a seconda dell'interlocutore, e quindi il ruolo di vestire i panni del catalizzatore.

Diventa quindi impossibile non collegare questo pensiero con la celebrazione del Premio Nobel in Chimica di quest'anno che per il 50% è stato dedicato a Frances Arnold, madre dell'evoluzione diretta [7] per ottenere enzimi che catalizzano reazioni mai viste prima in natura (come la formazione di legami covalenti tra silicio e carbonio [9] grazie ad un'incredibile evoluzione diretta del citocromo P450!) per lo sviluppo di una chimica sostenibile e che rispetta l'ambiente. Arnold è anche un'eccellente testimone di diversità, non solo per il suo genere, ma anche per il suo straordinario percorso accademico oltre i confini di scuole e discipline che, dall'ingegneria meccanica, l'ha portata verso l'ingegneria chimica e poi alle biotecnologie [10]. Ed è proprio l'innovativa chimica organica che ha saputo sviluppare che costituisce il cuore del riconoscimento e dimostra ancora una volta la sua centralità tra le scienze.

Gli enzimi sviluppati con l'evoluzione diretta sono stati da tempo adottati con successo dall'industria in vari settori, anche grazie alla loro resistenza verso temperatura, pH o solventi [10]. Tuttavia, la stragrande maggioranza delle proteine purtroppo non vanta questa resilienza chimica. Spesso soffrono di svantaggi nella loro produzione su vasta scala, come appunto la suscettibilità a diverse condizioni sperimentali, che ne compromettono integrità e funzione. Vi è poi il noto problema del corretto ripiegamento delle proteine ricombinanti prodotte con le biotecnologie. Problemi analoghi si riscontrano spesso anche nei peptidi più complessi, incluso il rischio di elicitazione di una risposta immunitaria. D'altro canto, peptidi più semplici possono ovviare o ridurre alcuni di questi svantaggi, ma comunque non ne sono privi per una loro vasta applicazione industriale, quali i costi elevati per la loro produzione per sintesi chimica in fase solida da un lato, o la variabilità di composizione quando ottenuti da fonti naturali dall'altro. Inoltre, peptidi e proteine tipicamente soffrono di una ra-



peptide degradazione in ambiente biologico, per cui utilizzare i loro enantiomeri di tipo D può essere vantaggioso, ma non risolutivo, in quanto pone il problema di una bioattività fondamentalmente diversa (o assente) qualora essa necessiti il riconoscimento da parte di un target chirale. Nei casi in cui la bioattività, invece, venga mantenuta (per es. nel caso di peptidi antimicrobici che agiscono per alterazione delle proprietà di membrana cellulare), sorge il dubbio sulle possibili conseguenze biologiche dell'utilizzo di un peptide completamente non-naturale e quindi non facilmente degradabile o comunque processabile dal corredo enzimatico cellulare ed extracellulare.

In questo ambito, una strada che trovo particolarmente interessante è quella di utilizzare un approccio minimalista [11] per trovare dei peptidi più semplici e brevi possibili che siano privi della maggior parte degli svantaggi menzionati sopra. Un interessante studio ha eseguito uno screening informatico per l'identificazione di *tripeptidi* bioattivi proponendo 3 amminoacidi come lunghezza ideale in un'ottica minimalista che pur mantenga una bioattività. Lo studio ha notato che i tripeptidi contengano in media 25 atomi diversi dall'idrogeno che corrispondono al numero ideale per avere interazioni efficaci tra ligando e target biologico, come suggerito anche per i farmaci e riscontrato in librerie di composti "druglike" [12]. Non stupisce più, dunque, l'abbondanza di tripeptidi bio-

attivi che ormai sono universalmente noti, come RGD per l'adesione cellulare mediata da integrine o l'antiossidante glutatione, per citarne un paio illustre.

Inoltre, una domanda interessante, che ad oggi ha trovato solo parzialmente una risposta, riguarda le conseguenze chimiche e biologiche di avere una sequenza di questo tipo composta da una combinazione ben definita di amminoacidi sia L sia D. La domanda non è banale in quanto è difficile prevedere gli effetti di questo approccio in molecole così semplici e flessibili come i tripeptidi. Non è nemmeno irrilevante in quanto l'occorrenza di D-amminoacidi all'interno del nostro organismo è stata riportata e continua ad attrarre interesse, essendo argomento ancora largamente inesplorato. Inoltre, esistono esempi di brevi peptidi contenenti un D-amminoacido che svolge un ruolo importante per la loro bioattività (Fig. 4). Gli esempi sono molteplici ma anche solo alcuni di essi già forniscono una buona base introduttiva per questo tipo di studi [13].

Senza addentrarci nei dettagli, vale la pena notare come di fatto l'*eterochiralità* di molecole così semplici abbia di fatto conseguenze importanti anche per la loro abilità di auto-organizzarsi tramite legami deboli in strutture supramolecolari, nonché di formare idrogel macroscopici grazie ad un'efficace interazione con l'acqua. Questo tipo di peptidi popola spazi con angoli diedri alternativi rispetto agli

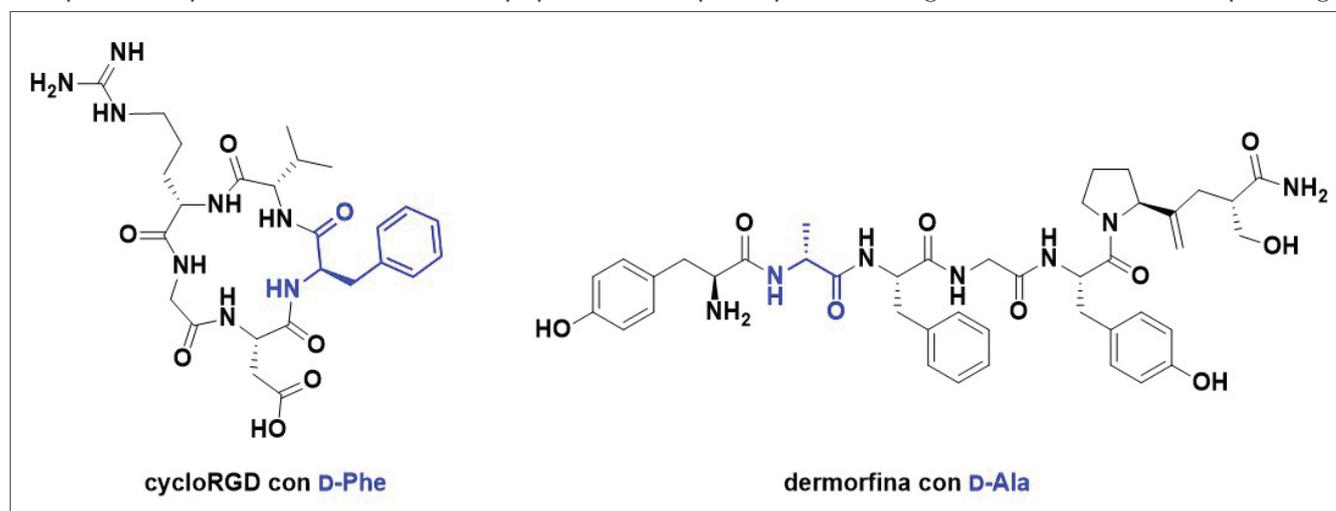


Fig. 4 - Due esempi di brevi peptidi bioattivi con 1 D-amminoacido (in blu): un derivato di RGD per indurre adesione cellulare mediata da proteine integrine (sinistra) e la dermorphina (destra), agonista naturale potente e selettivo dei recettori oppioidi

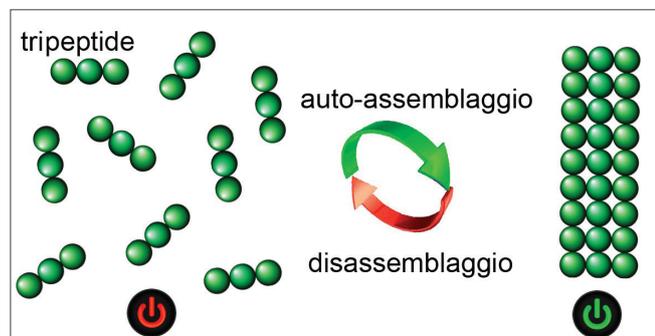


Fig. 5 - Un sistema supramolecolare funzionale costituito da tripeptidi può essere acceso e spento tramite il loro auto-assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente

analoghi omochirali, come si evince dai grafici di Ramachandran. Ne consegue una diversa distribuzione spaziale delle catene laterali, e pertanto una diversa abilità di impaccamento in strutture supramolecolari, anche quando gli spettri di dicroismo circolare di fatto evidenziano una simile conformazione dello scheletro peptidico in termini di orientamento relativo dei dipoli dei legami ammidici. Le piccole differenze osservate a livello molecolare tra analoghi omo- ed etero-chirali vengono amplificate durante il processo di auto-assemblaggio gerarchico che spazia tra scale di grandezza che vanno dal nano (ad es. fibrille), al micro (ad es. fibre), al macro (ad es. matrice di idrogel). Se non perdiamo il filo passando da una scala di grandezza alla successiva, possiamo quindi collegare a ritroso le proprietà del sistema macroscopico al design di queste semplicissime molecole. Si può così estrapolare il ruolo di vari contributi delle catene laterali, quali idrofobicità, lunghezza e ramificazione nel definire il materiale finale [13].

Un altro aspetto degno di nota è che l'eterochiralità permette anche di modulare la velocità di biodegradazione di tali tripeptidi. Ciò avviene sia grazie all'opportuno posizionamento di D-amminoacidi in tali sequenze, sia grazie all'inaccessibilità di porzioni molecolari sensibili agli enzimi quando queste sono impaccate in modo più o meno efficace e profondo nelle strutture supramolecolari (laddove l'acqua viene esclusa, in modo per certi versi analogo alle tasche idrofobiche nelle proteine) [14].

Ritornando però ai temi iniziali di questa discussione, ben altri sono gli aspetti degni di nota. Mo-

lecole così semplici come i tripeptidi eterochirali sono largamente accessibili, anche a coloro che si trovano in Paesi con meno risorse o che non hanno molta esperienza o preparazione nel settore della sintesi organica. Si possono produrre non solo in fase solida per ottenerli in modo rapido e pratico, ma anche in fase liquida a costi notevolmente più contenuti e potenzialmente anche su larga scala. Inoltre, si potrebbero produrre in modo sostenibile tramite le biotecnologie, ad esempio utilizzando idrolasi promiscue al contrario sotto controllo termodinamico, oppure tramite ingegneria metabolica, che ha dei costi elevati di ricerca iniziale, che vengono abbattuti nel tempo, come dimostrato dalle industrie che prosperano nel campo.

Sempre nel tema della sostenibilità, se poi dei semplici tripeptidi eterochirali sono in grado di organizzarsi reversibilmente in strutture supramolecolari funzionali, in condizioni all'equilibrio o fuori dall'equilibrio, ecco allora che si apre la porta verso sistemi che si possono accendere e spegnere secondo necessità (Fig. 5), controllando il loro assemblaggio e la scomposizione per restituire acqua e componenti (prima o poi) biodegradabili. Le funzioni possibili sono tante, non solo in ambito terapeutico sfruttando l'anfilicità che permette interazione con le membrane cellulari [15, 16], ma anche nell'ambito della mimesi di enzimi [17], di fatto varcando la soglia verso catalizzatori con funzioni regolabili nel tempo e nello spazio, e quindi potenzialmente impiegabili per la costituzione di cascate biochimiche/sintetiche in sistemi gerarchicamente complessi.

Ad oggi questi sono ancora percorsi tutti da esplorare, avendo fatto solo i primi timidissimi passi in questa direzione, ma offrono scorci di vasti e diversi fronti di applicazione in un'ottica sostenibile e alla portata di tutti. Certamente di temi e modalità di ricerca nascenti con potenziale di grande respiro ce ne sono tanti altri che ci possono portare lontano, se visti nell'ottica di sradicare gli attuali modelli sistemici del consumo. Il potere di un cambiamento anche piccolo e semplice può avere conseguenze enormi se amplificato su vasta scala, come illustrano gli esempi di auto-organizzazione gerarchica che da un tripeptide portano ad un materiale macroscopico [13]. La speranza è quindi

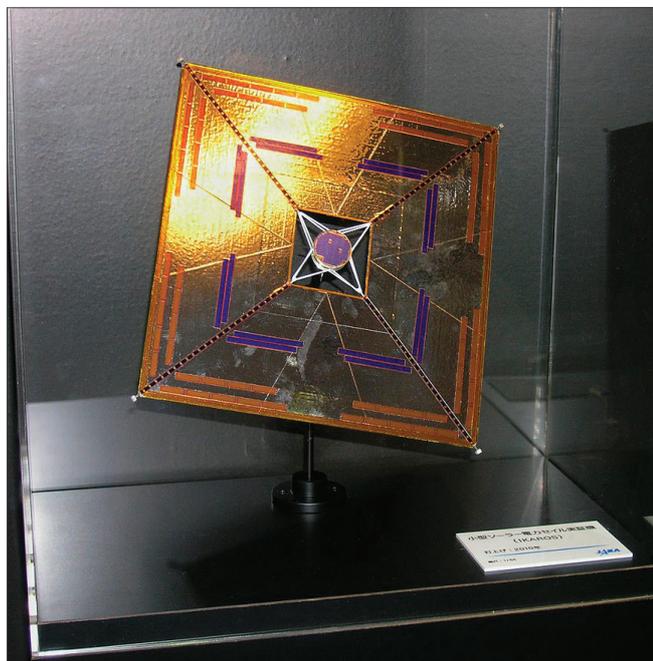


Fig. 6. Modello della sonda giapponese IKAROS, la prima ad usare le vele solari come propulsione, lanciata nel 2010 (foto di Pavel Hrdlička, Wikipedia)

che anche da un piccolo cambiamento che possiamo iniziare semplicemente mutando le nostre scelte di ogni giorno, possa partire la trasformazione della collettività umana che non solo ci permetta un futuro su questo pianeta, ma anche altrove.

Per raggiungere pianeti abitabili che sappiamo essere lontani, siamo costretti a ripensare i mezzi e probabilmente anche il percorso di viaggio. I motori a propulsione chimica ci hanno dato grande impulso fintanto che il combustibile non si esaurisce, ma per uscire dal sistema (solare) occorrono modelli sostenibili, come le eleganti vele solari (Fig. 6), che promettono l'esplorazione dello spazio per salpare verso il futuro dell'umanità tra le stelle [18].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017), World Population Prospects: The 2017 Revision.
- [2] WWF (2018). Living Planet Report - 2018: Aiming Higher, M.Grooten, R.E.A. Almond (Eds.), WWF, Gland, Switzerland.
- [3] WWF, 2016. Living Planet Report 2016.

Risk and resilience in a new era, WWF International, Gland, Switzerland.

- [4] *Nature*, 2018, **561**, S20.
- [5] A. Krieger *et al.*, *Nature*, 2018, **561**, S26.
- [6] S. Mallapaty, *Nature*, 2018, **561**, S32.
- [7] [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)
- [8] <http://www.rsc.org/news-events/opinions/2018/oct/chi-onwurah/>
- [9] S.B.J. Kan *et al.*, *Science*, 2016, **354**, 1048.
- [10] F. Arnold, "New enzymes by evolution" lecture at the Molecular Frontiers Symposium "Tailored Biology", at the Royal Swedish Academy of Sciences, Sweden, 24<sup>th</sup> May 2017.
- [11] M. Reches, E. Gazit, *Science*, 2003, **300**, 625.
- [12] P. Ung, D.A. Winkler, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1111.
- [13] A.M. Garcia *et al.*, *Chem*, 2018, **4**, 1862.
- [14] S. Marchesan *et al.*, *J. Mater. Chem. B*, 2015, **3**, 8123.
- [15] S. Marchesan *et al.*, *Biomaterials*, 2013, **34**, 3678.
- [16] L. Schnaider *et al.*, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 1365.
- [17] A.M. Garcia *et al.*, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 8110.
- [18] M. Strauss, National Geographic 2016, "A vele spiegate verso l'infinito", [http://www.nationalgeographic.it/scienza/spazio/2016/02/05/news/astronave\\_nasa\\_vela\\_solare-2958309/](http://www.nationalgeographic.it/scienza/spazio/2016/02/05/news/astronave_nasa_vela_solare-2958309/)

### Diversity and Resilience for the Catalysts of (chemical) Transformation of Humanity

Organic chemistry plays a central role in the natural sciences to innovate, as demonstrated by Nobel recognition for enzyme directed evolution. Peptides can achieve many of the functions of proteins, as switchable catalysts or dynamic nanostructured systems. In particular, simple *heterochiral* tripeptides are attractive because they are accessible to many. Simple organic chemistry has much to offer for the development of a sustainable future.