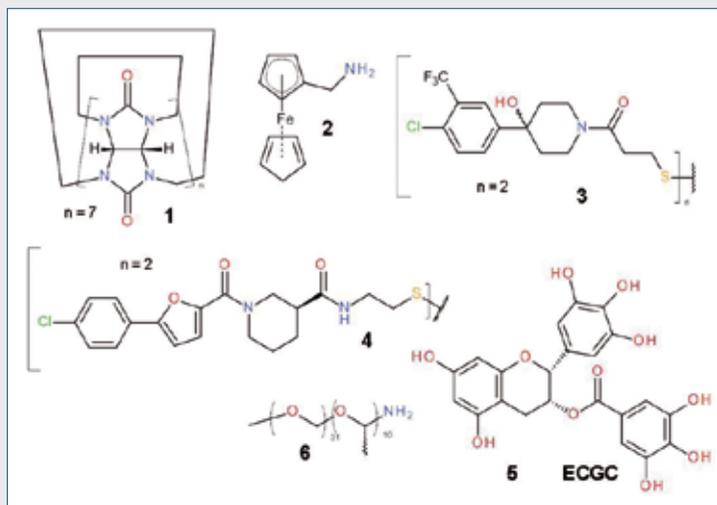




# HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it



Il mio interesse è stato sollevato dall'articolo sull'"adesivo supramolecolare" recentemente pubblicato (Y. Ahn *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 3140) da ricercatori coreani. L'interazione *host-guest* fra l'amminoferrrocene **1** ed il cucurbit[7]urile **2** (Figura) è estremamente forte ( $K_a \approx 10^{12}$ ), ma non è questo che mi ha attratto; piuttosto, non solo l'interazione fra **1** e **2** non è danneggiata dalla presenza di acqua, ma ne è da essa esaltata. Infatti, l'acqua si complessa con l'interno della cavità formata dall'*host* **2**; lo spiazzamento delle molecole d'acqua da parte del *guest* molecolare **1**, molto più affine per **2**, è la *driving force* dell'interazione, che resta - o meglio diviene - potentissima anche in ambiente acquoso turbolento/agitato. Un esempio delle eccezionali proprietà di adesivi **1-2**? L'interazione risultante è talmente forte da permettere ad un "velcro" fra due lastre sottili di silicio a superficie di 1 cm<sup>2</sup>, funzionalizzate attraverso legami chimici covalenti rispettivamente con **1** e **2**, di sorreggere sott'acqua un peso fino a 4 kg!

Il mio interesse da *medicinal chemist* per processi neurodegenerativi mi ha spesso portato a confrontarmi con *misfolded proteins*, cioè proteine che possono causare malattie gravi quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson, disordini prionici o la corea di Huntington, e via dicendo. Se parliamo di disegno razionale di farmaci, queste proteine sono un incubo: una struttura disordinata è essenziale per permettere loro di assumere conformazioni anche molto diverse senza "penalità" energetiche, così da fungere da "effettori" di processi biologici importanti ma diversi in tempi rapidissimi. Tale "disordine" però previene la determinazione accurata delle loro conformazioni di legame, attraverso le quali queste proteine svolgono i loro molteplici compiti fisiologici (o, purtroppo, innescano cascate di eventi patologici, che portano ad aggregazione-fibrillazione di macroaggregati insolubili e neurotossici). Un recente lavoro (N. Wang *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 3363) riporta un approccio di *tethering* (costrizione, legame), che si basa sull'introduzione di una cisteina sul *target* biologico CBP/p300 (un co-attivatore trascrizionale molto "disordinato"), e su un saggio di

attività per misurare la capacità di una collezione di piccole molecole organiche contenenti un ponte disolfuro nell'interagire con il *target* CBP. In dettaglio, il residuo Cys664, introdotto al posto di una leucina, non muta le proprietà di CBP e si trova in vicinanza di un sito di legame "disordinato"; le molecole nella collezione di *screening* che si legano in tale sito, orientano il proprio ponte disolfuro in vicinanza di Cys664 e formano un nuovo ponte disolfuro eterodimerico con tale residuo. In tal modo, si ancora in maniera covalente la molecola al *target* proteico. La campagna di *screening* ha identificato i disolfuri **3** e **4** (Figura), capaci di prevenire l'interazione fra il sito attivo ed altre proteine a concentrazioni micromolari; ancor più importante, però, è che l'eterodisolfuro **CBP-3** ha potuto essere cristallizzato, "congelando" la sequenza conformazionalmente disordinata di CBP, ed acquisendo importanti informazioni strutturali sul *target* CBP-P300.

Parlando di *target* biologici, vi segnalo una recente *review* che tratta di un attualissimo argomento: come trovare un ago in un pagliaio - cioè, come determinare rapidamente il *target* molecolare di una piccola molecola organica bioattiva - usando approcci chimico-centrici (S. Ziegler *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 2744). Il gruppo di Waldmann a Dortmund è probabilmente il *leader* europeo nella *chemical biology*; qui ci parla di una miriade di tecniche bioanalitiche (cromatografia di affinità, elettroforesi, ecc.), di metodi biologici (genomica, proteomica, ecc.), e - soprattutto - di *tools*/strumenti chimici (composti mono-, o di-, o tri-marcati, tags/etichette fluorescenti o di altra natura, ecc.). Waldmann parla poi di problemi comunemente incontrati in questi studi, della maniera di risolverli, e, soprattutto, enumera e descrive in dettaglio una serie di esempi significativi. Piuttosto che disegnarvi centinaia di strutture, vi invito caldamente a leggere questa, che definirei un'*opera quasi omnia* nel settore!

Per finire, non possono mancare richiami a nanomateriali di varia natura. In ordine sparso, una *review* (Y. Wang *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 2930) che illustra il concetto di nanostrutture chirali - organiche, inorganiche od ibride - e di come si possano assemblare o sintetizzare, caratterizzare, far funzionare o manipolare; riporta pure le loro caratteristiche meccaniche, ottiche, elettromagnetiche e catalitiche. Una trattazione dettagliata delle applicazioni di nanotubi di carbonio, di varie forme tridimensionali e variamente funzionalizzati, in biologia e medicina (E. Heister *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2013, **5**, 1870); si parla di terapeutica, di diagnostica, di drug delivery, di tossicità e di efficacia in medicina rigenerativa, in oncologia e nella cura di malattie del sistema nervoso.

Un lavoro (R. Liao *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2013, **5**, 2174) che riporta la sintesi, anche in grande scala, di JTPG, un grafene anfillico ottenuto per riduzione e funzionalizzazione dell'ossido di grafene con polifenoli, e successiva "idrofilizzazione" per reazione con monoammine di PEG (ad esempio **5** e **6**, Figura); JTPG risulta essere solubile e stabile in molti solventi, resistente ed elettro-conduttivo.