

Tecnologie innovative

a cura di Pierfausto Seneci

Dipartimento di Chimica organica

Università di Milano

pierfausto.seneci@unimi.it

In memoria di Raffaella Pezzini Seneci

Già nel 1999 (nella terza rubrica da me scritta in ordine cronologico) vi parlavo di *combinatorial biosynthesis*, descrivendovi la sintesi di una libreria di circa 60 analoghi del macrolide eritromicina attraverso delezione, o aggiunta, o mescolamento di enzimi inseriti in moduli biosintetici dei ceppi produttori. Oggi, dopo qualche tempo e molti scritti (questa è la rubrica numero 127!) vi presento un simile approccio, dove però lo *shuffling* (commistione) di interi moduli enzimatici è più drastico, dove le trasformazioni sono più efficienti/maggiore resa di prodotti non naturali, e dove si utilizzano lieviti invece di batteri (Y. Xu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, **111**, 12354).

La classe dei benzodiololattoni (BDL), e più in particolare dei lattoni dell'acido resorcilico (RAL), viene sintetizzata da due moduli di polichetide sintetasi, l'uno riducente (hrPKS) e l'altro non riducente (nrPKS). Gli autori ne hanno selezionato quattro di origine naturale, ed hanno tentato di preparare dei RAL ibridi "mischiando" una hrPKS con una nrPKS di un altro prodotto naturale ($2^4-4=12$ combinazioni non naturali). Fra essi, 10 sono stati isolati con produttività sufficiente (da 1 a 10 mg/L); la radilarina (**1**, Fig. 1) è il RAL₁₄ (macrocielo a 14 atomi) risultante dall'incrocio fra la hrPKS usata nella biosintesi del RAL₁₄ monocillina II (**2**) e la nrPKS usata nella biosintesi del RAL₁₂ 10,11-deidrocurvularina (**3**). Le due PKS artificialmente combinate producono rispettivamente il tetrachetide **4** e il resorcolato **5** (Fig. 1), ed i due sintoni vengono combinati a dare la radilarina. Tale prodotto non naturale si rivela essere biologicamente attivo con potenza e specificità simile ai suoi analoghi naturali. Sebbene molto resti da fare per verificare l'applicabilità di tale approccio a classi diverse di prodotti naturali/vie biosintetiche (e magari a veri ibridi comprendenti parti da diverse classi strutturali), ritengo che questa strada potrà - se percorsa metodicamente da gruppi di ricerca importanti - portare a composti scientificamente ed farmacologicamente rilevanti.

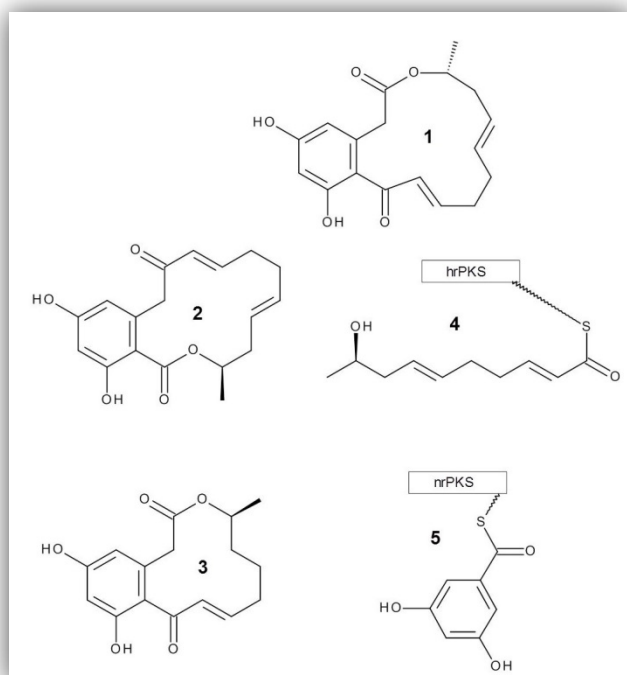


Fig. 1

Ora, tre rapide citazioni chimiche. *In primis*, il primo caso di rottura di un legame C-C aromatico (benzene e toluene usati come esempi) a temperature variabili fra 40 e 100 °C da parte di un poliidruro di titanio contenente tre atomi di Ti (S. Hu *et al.*, *Nature*, 2014, **512**, 413). La

formazione selettiva di metilciclopentadiene intorno a 40 °C e la successiva inserzione di un atomo di Ti a 100 °C per dare un titanaciclo possono rappresentare, se opportunamente studiate ed “espansive” in termini di substrati aromatici ad esse suscettibili, delle aggiunte rilevanti per l’arsenale del chimico. Vi è poi l’uso di CO₂ in presenza di ammine per la separazione di fasi acqua-solvente in essa miscibile (THF nell’esempio pubblicato da G. Lestari *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 11972), causata dalla formazione dei corrispondenti carbonati. Lo studio utilizza una piattaforma microfluidica, tre diverse ammine organiche e fornisce informazioni anche quantitative su cinetiche ed efficienza/completeness di separazione. Infine, una *review* esaustiva da parte di Waldmann sull’uso della *biology-oriented synthesis* (BIOS) nella ricerca di modulatori innovativi per processi fisiologici o patologici rilevanti (H. van Hattum, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 11853). Si parla anche di *natural product tree*/albero genealogico dei prodotti naturali, e di *structural classification of natural products* (SCONP), per poter trovare similarità fra chemiotipi ad attività biologica molto diversa e, analogamente, fra i requisiti strutturali necessari a piccole molecole per modulare enzimi o recettori appartenenti a processi biologici molto diversi.

Per finire, lasciamo la scienza ma non gli scienziati. Quante volte abbiamo detto che in un Paese come l’Italia una carriera scientifica - e la fatica ed il tempo necessario per ottenere un dottorato di ricerca - non è né semplice né sicura, ora che il settore privato offre meno sbocchi, e che il settore pubblico ha sempre meno soldi e meno posti di lavoro? Vi segnalo un editoriale su *Nature* (2014, **513**, 5) dal titolo “*There is life after academia*”. Sembra che perfino negli States vi siano troppi Ph.D. rispetto ai posti di lavoro disponibili in ricerca, soprattutto nel pubblico; e che perfino là ci si chieda come evitare che molti, dopo una decade abbondante di studi, si sentano frustrati per dover accettare lavori “non adeguati”. Ancor più mi ha attratto un articolo (E. Callaway, 2014, *Nature*, **513**, 20) intitolato “*The ones that got away*”. Trovate tre storie di successo, legate a ricercatori brillanti - ognuno pupillo del proprio *research supervisor* - che hanno deciso di uscire dalla ricerca scientifica. Un chimico iraniano ha scoperto come gli investimenti finanziari seguano leggi e debbano essere pianificati così come si progetta su carta uno schema di reazioni; una fisica teorica italiana, causa fine dei fondi del proprio supervisore (questa l’ho già sentita...), insieme ad altri ha creato i primi motori di ricerca per scopi turistici (uno poi venduto ad Expedia per 200 milioni di euro); infine, un fisiologo americano con moglie in carriera che, per garantire la presenza di un genitore ai propri figli, lavora *part-time* come insegnante in una scuola dell’obbligo.

Consiglio la lettura soprattutto a chi ha le idee poco chiare rispetto alle proprie priorità di vita...