



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT  
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

## Effetto del colesterolo sulla permeabilizzazione della membrana cellulare

*Cold Atmospheric Plasma* (CAP) è un gas ionizzato utilizzato in diverse applicazioni biomediche. Ad esempio, oltre al suo impiego per la sterilizzazione di superfici, è stato utilizzato per indurre in modo selettivo l'apoptosi e il *cell detachment* di cellule tumorali. Questa selettività rispetto alle cellule sane dipende dalle specie ossigeno-reattive e azoto-reattive generate dal plasma, i ROS (*Reactive Oxidative Species*), che vengono neutralizzate più efficacemente dalle cellule sane e invece assorbite velocemente da quelle tumorali. Diverse ipotesi sono state formulate per spiegare il meccanismo di questo fenomeno e in questo recente lavoro [J. Van der Paal, *Scientific Reports*, 2017, 7, 39526], gli autori si focalizzano su un aspetto legato alla concentrazione di colesterolo nello strato del *bilayer* cellulare. Infatti questo lipide è più abbondante nelle membrane plasmatiche di cellule sane rispetto a quelle di cellule tumorali e potrebbe essere responsabile della loro diversa permeabilizzazione ai ROS. Utilizzando la tecnica *umbrella sampling*, Van der Paal studia il passaggio di alcune specie reattive come  $H_2O_2$ ,  $O_2$  e altri radicali dalla soluzione acquosa al centro di un sistema modello di doppio strato fosfolipidico contenente diverse concentrazioni di colesterolo. Dalle simulazioni di dinamica molecolare ricava il potenziale

di forza media (PMF) per ciascuna specie reattiva e dai PMFs calcola le relative barriere di energia libera di trasferimento acqua-membrana. Dai calcoli emerge come la barriera energetica aumenti al crescere della concentrazione di colesterolo per le specie idrofiliche (processo meno favorito), conseguenza dell'effetto stabilizzazione del colesterolo sulla parte centrale idrofobica del *bilayer*. Al contrario per la specie idrofobica  $O_2$  il passaggio attraverso la membrana viene favorito dall'aumento di colesterolo ma, rispetto al sistema privo di colesterolo in cui non si osservano barriere energetiche, la presenza del lipide porta alla formazione di una piccola barriera energetica nell'area delle code lipidiche adiacente alle teste idrofiliche. In queste zone si accumulano gli anelli aromatici del colesterolo ed i doppi legami della parte lipidica della membrana. Anche se piccola, questa barriera energetica potrebbe avere un effetto sulla velocità di perossidazione della membrana che avviene proprio nella regione dei doppi legami delle code lipidiche e che necessita di  $O_2$  (Fig. 1).

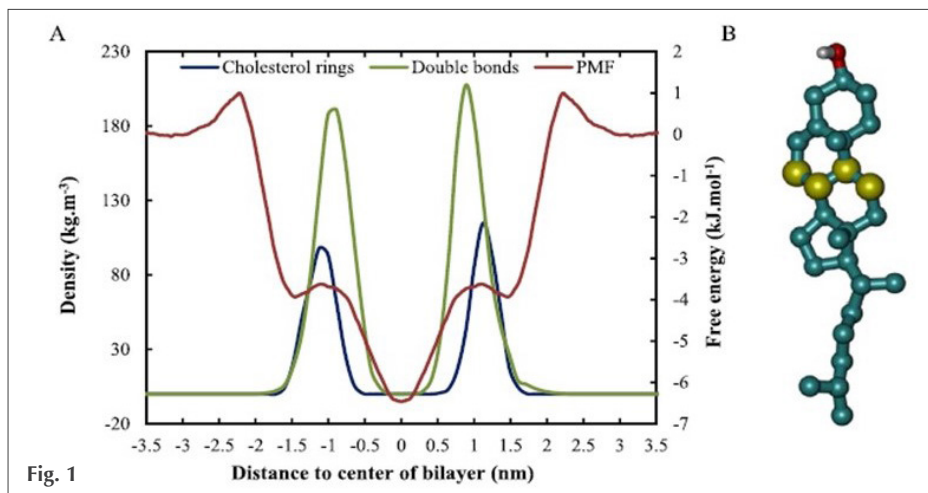


Fig. 1



## Deep Eutectic Solvents (DESs) in sintesi organica

Per questa prima rubrica del 2017 ho scelto come argomento di approfondimento l'impiego in sintesi organica di un'interessante classe di solventi, definiti "Deep Eutectic Solvents" (DESs), essendo stati oggetto di numerosi articoli pubblicati nel 2016 appena concluso. Questi sistemi, formati da un donatore di legami a idrogeno e da un sale di ammonio quaternario quale accettore di legami a idrogeno (Fig. 2), rappresentano una valida alternativa ai comuni solventi organici, essendo decisamente meno tossici e inquinanti, di basso costo, nonché molto più biodegradabili, ad esempio, degli stessi liquidi ionici tradizionali. In questi ultimi anni, un contributo significativo in questo contesto è stato dato dal gruppo di Vito Capriati, il quale ha utilizzato diverse miscele DESs quali solventi innovativi in numerose tipologie di reazioni, comprese reazioni organocatalizzate stereoselettive [V. Capriati, *Green Chem.*, 2016, **18**, 792] e reazioni di ciclizzazione Pd catalizzate [V. Capriati, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 4239]. Uno studio molto interessante riguarda l'impiego di specie organolitio e reagenti di Grignard in condizioni aerobiche a temperatura ambiente per l'addizione nucleofila di chetoni  $\gamma$ -cloro sostituiti in una miscela ChCl e glicerolo quale solvente [V. Capriati, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 1192]. Anche i gruppi di Garcìa-Alvarez e di Hevia hanno recentemente sviluppato una nuova sintesi di derivati amminici, che prevede l'addizione chemoselettiva di reagenti organolitio ad immine e chinoline in una miscela eutteti-

ca di ChCl e glicerolo, a temperatura ambiente in presenza di aria [E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 16145]. In queste condizioni l'addizione nucleofila di alchil e fenilorganolitio ad un diverso numero di arilimine procede efficientemente (73-96%) e in tempi brevissimi (3 sec), oltre ad essere altamente selettiva, in quanto non si osservano sottoprodotti derivanti da processi competitivi di enolizzazione e/o riduzione. Questa procedura risulta molto interessante per le sue possibili implicazioni nella sintesi "green" di ammine, che sono *target* molto importanti, ad esempio, in ambito farmaceutico. A dimostrazione della notevole versatilità dei DESs in sintesi organica, concludo segnalando il primo esempio di polimerizzazione ossidativa del 3-ottiltiofene catalizzata da  $FeCl_3$ , condotta in una miscela di ChCl/urea [S.H. Lee, *Green Chem.*, 2017, doi: [10.1039/c6gc02789j](https://doi.org/10.1039/c6gc02789j)].

