

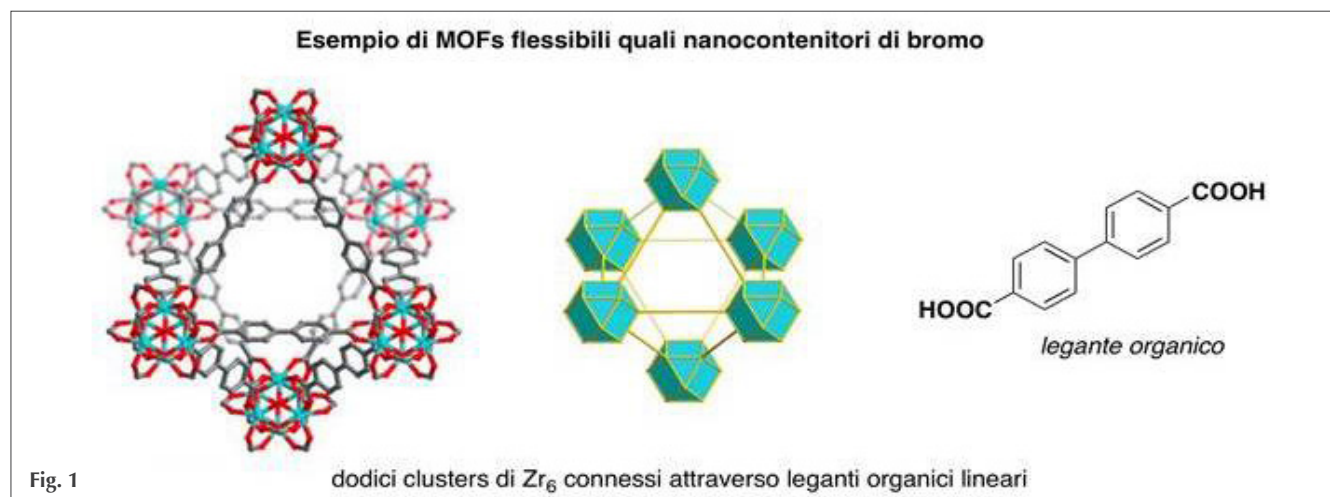


A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

Nuove applicazioni dei Metal Organic Frameworks (MOFs)

I MOFs sono una classe di materiali cristallino-porosi, caratterizzati da legami di coordinazione tra ioni metallici o clusters di ioni metallici e leganti organici definiti *linkers*, in grado di formare strutture mono, di e tridimensionali, con un elevato grado di flessibilità strutturale e funzionale. La letteratura di quest'autunno ci propone un vasto numero di studi relativi a nuove applicazioni dei MOFs, e nel difficile compito di selezionarne alcuni, ho trovato molto interessante lo studio di una classe di MOFs quali materiali adsorbenti per la separazione di olefine da paraffine [J.E. Bachman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 15363]. Ad oggi, infatti la purificazione di olefine leggere dalle corrispondenti paraffine è condotta principalmente mediante distillazione criogenica, che rappresenta un processo industriale molto costoso e ad elevato consumo energetico. I processi di adsorbimento rappresentano una valida alternativa, sebbene sia ancora molto difficile riuscire ad individuare materiali adsorbenti a basso costo, caratterizzati da selettività e capacità elevate e cinetiche di adsorbimento favorevoli. In questo contesto, MOFs di formula generale $M_2(m\text{-dobdc})$ (M: Mn, Fe, Co e Ni; $m\text{-dobdc}^{4-}$: 4,6-diossido-1,3-benzencarbossilato) rappresentano un notevole passo avanti, mostrando un'eccellente selettività a 25 °C per etilene/etano (>25) e per pro-

pilene/propano (>55), buona capacità (>7 mmol/g) ed elevata velocità di adsorbimento (>90% di etilene adsorbito dopo 30 s). L'elevata selettività è legata alle diverse entalpie di adsorbimento tra olefine e paraffine, in quanto le olefine si legano con più forza agli ioni metallici coordinativamente insaturi presenti nei MOFs, il cui meccanismo di separazione, che non si basa su fenomeni di esclusione, è caratterizzato da cinetiche di adsorbimento molto veloci. Inoltre, le moderate entalpie di adsorbimento di propilene (70 kJ/mol) ed etilene (55 kJ/mol) consentono il recupero delle olefine da questi MOFs in condizioni blande. Accanto ai tradizionali MOFs a struttura rigida, stanno suscitando molto interesse anche i cosiddetti MOFs flessibili (FMOFs), costituiti da legami relativamente labili tra metalli in basso stato di ossidazione e leganti organici, che sono in grado di variare anche significativamente la loro porosità, pur mantenendo la loro cristallinità, in seguito al rilascio di molecole ospite o per trattamento termico. FMOFs formati da clusters di Zr con leganti organici lineari (Fig. 1) sono stati recentemente sviluppati quali nanocontenitori per l'adsorbimento e il rilascio controllato di bromo [J. Pang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14622]. Questi materiali strutturalmente flessibili ma chimicamente e termicamente molto stabili presentano una capacità di adsorbimento del bromo molto più elevata rispetto a quella dei MOFs rigidi, e sono stati utilizzati come





specie bromuranti in fase eterogenea di derivati binaftolici ed aniline fornendo risultati in termini di resa e selettività migliori rispetto a quelli ottenuti utilizzando direttamente bromo quale agente bromurante.

Sfruttare le cavità vuote per disegnare nuovi inibitori delle interazioni proteina-proteina (PPIs)

Progettare peptidomimetici capaci di inibire le PPIs è una strategia di *drug design* molto promettente. Identificare i siti di legame delle PPIs è molto difficile visto che si tratta di regioni molto estese, piatte e spesso caratterizzate da interazioni idrofobiche.

In questo recente lavoro [D. Rookling, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 15560] gli autori propongono un nuovo metodo computazionale, *AlphaSpace*, capace di caratterizzare l'interfaccia delle PPIs e suggerire nuove possibili interazioni guidando la progettazione di peptidomimetici. Il metodo presentato cerca di superare i limiti della tecnica *alanine scanning* tradizionalmente utilizzata per identificare gli *hot spot*, ovvero i residui che contribuiscono maggiormente all'energia di legame, soprattutto quando l'interfaccia proteina-proteina non ha molti residui *hot spot* e

è ordinata in funzione di un *pocket score*, calcolato usando le *alpha sfere* e che ne caratterizza la forma, le dimensioni, la percentuale di occupazione, e la funzione come sito di principale o di *core*, ausiliario o minoritario (vedi Fig. 2).

Applicando *AlphaSpace* allo studio dell'interfaccia KIX/MLL, due proteine coinvolte nella trascrizione di alcune malattie, gli autori progettano delle eliche ottimizzate in cui le tasche ausiliarie vuote adiacenti alla regione di legame sono riempite mutando in modo opportuno alcuni residui della sequenza nativa.

Partendo dall'analisi delle 40 strutture NMR disponibili, *AlphaSpace* identifica due cavità di legame principali per l'elica nativa di MLL, corrispondenti a due diversi stati di legame dell'elica. Sfruttando in particolare uno dei due stati, l'elica nativa è stata mutata con lo scopo di riempire le piccole cavità adiacenti libere. Le eliche così ottimizzate sono state saggiate e risultano più attive del peptide *wild type*. Inoltre gli esperimenti di *alanine scanning* hanno confermato che le interazioni stabilizzanti osservate e predette da *AlphaSpace* corrispondono a dei nuovi *hot spot* di legame per il sistema.

la loro posizione all'interfaccia rende difficoltosa la progettazione di molecole capaci di 'mimare' i motivi strutturali nativi. *AlphaSpace* è un approccio *pocket-centric*, in cui l'algoritmo cerca delle tasche di legame vicine al sito di interesse, cavità di dimensioni ridotte che possano essere sfruttate per aumentare le interazioni con il recettore e posizionare piccoli frammenti. In particolare il programma analizza l'interfaccia della PPI creando una mappa topografica utilizzando delle speciali sfere, dette *alpha sphere*, basate sul diagramma di Voronoi della superficie della proteina [D. Rookling, *J. Chem. Inf. Model.*, 2015, **55**, 1585]. In questo modo si ottiene una rappresentazione bidimensionale, in termini di distanze tra le *alpha sphere*, delle caratteristiche di ogni possibile sito. Ogni cavità o tasca di legame

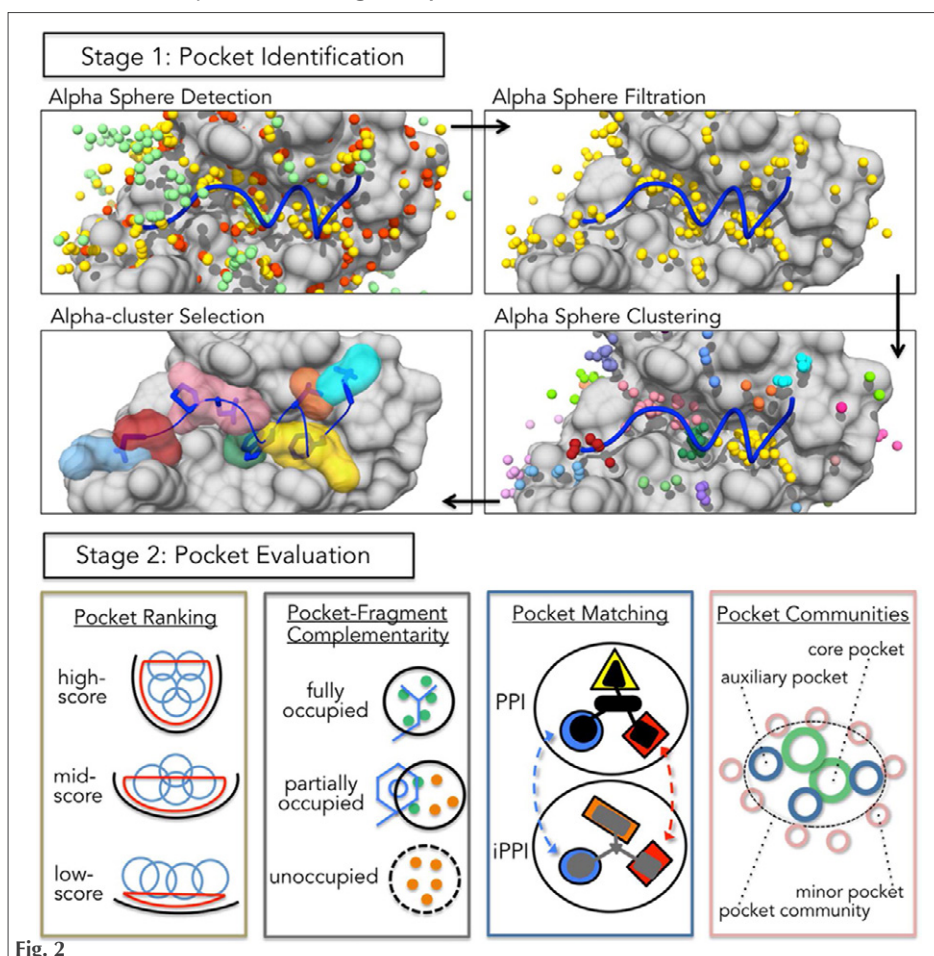


Fig. 2