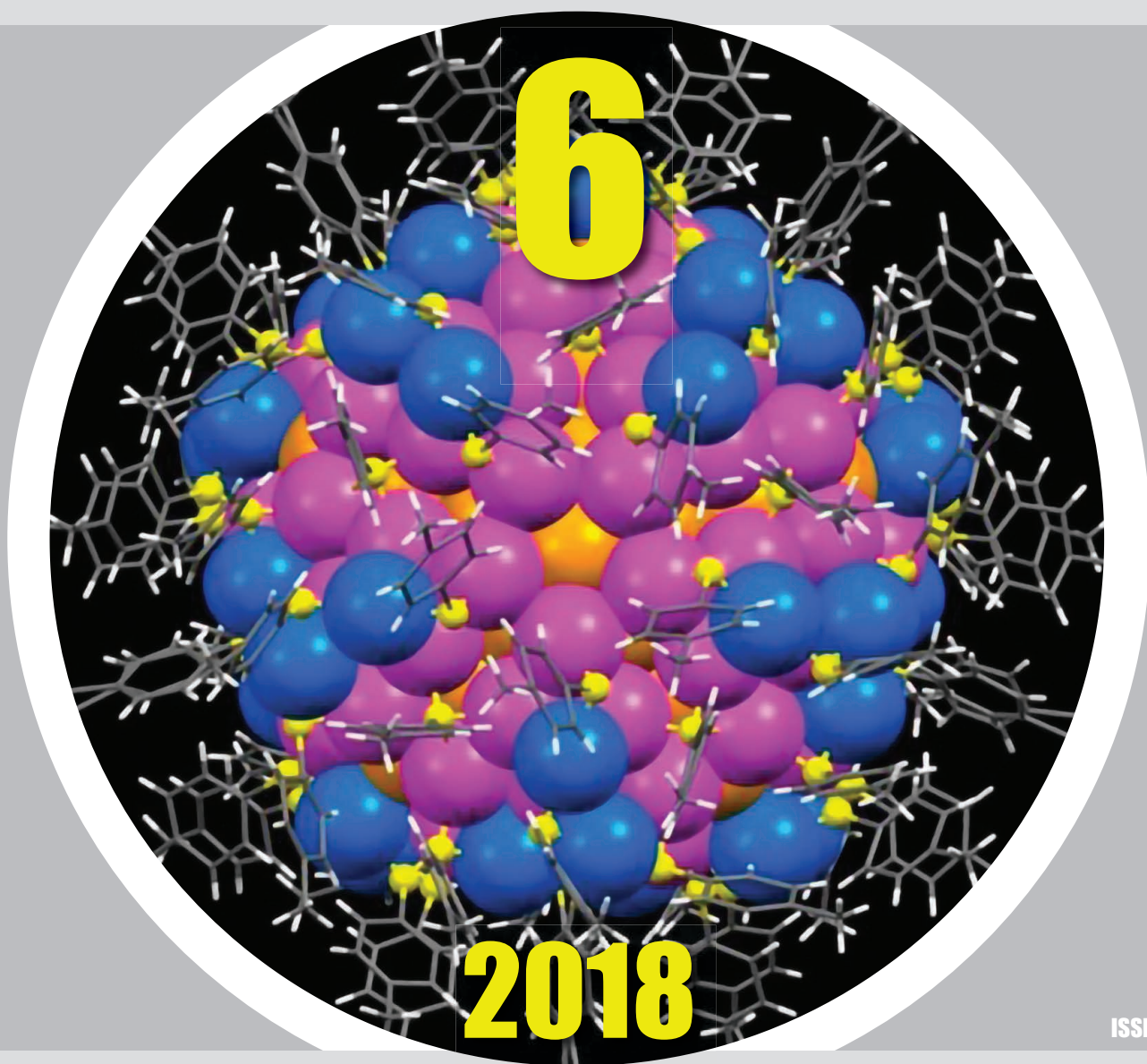


anno II - N° 6 - NOVEMBRE/DICEMBRE 2018

La **Chimica e Industria** online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



ISSN 2283-544X

In questo numero si parla di:
nuovi orizzonti nella chimica organica

IL TUO BUSINESS NON CONOSCE CONFINI.



JEEP® COMPASS. BORN TO BE WILD.

Jeep® è un marchio registrato di FCA US LLC.

Gamma Compass: Consumo di carburante ciclo misto (l/100 km): 6.9 - 4.4; emissioni CO₂ (g/km): 160 - 117 con valori omologati determinati in base al ciclo NEDC di cui al Regolamento (UE) 692/2008. I valori sono indicati a fini comparativi e potrebbero non riflettere i valori effettivi.

Jeep[®]
THERE'S ONLY ONE



ALESSANDRO ABBOTTO, COMITATO DI REDAZIONE DE *LA CHIMICA E L'INDUSTRIA*
 VALERIA D'AURIA, CONSIGLIO DIRETTIVO DELLA DIVISIONE DI CHIMICA ORGANICA, EDITOR DEL NUMERO
 GIANLUCA FARINOLA, PRESIDENTE DELLA DIVISIONE DI CHIMICA ORGANICA

LA SCI E LE SUE DIVISIONI: CONTRIBUTI PER UNA CHIMICA MULTIDISCIPLINARE



Conclusione, in presenza dello staff dei ragazzi volontari che hanno collaborato al congresso, del XXXVIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana che si è svolto a Milano dal 9 al 13 settembre 2018

Con questo numero inizia una nuova “collana” de *La Chimica e l'Industria*. L'idea di base è molto semplice: *La Chimica e l'Industria* è il giornale ufficiale della Società Chimica Italiana e questa è strutturata in Divisioni. Il Comitato di redazione ha quindi deciso di affidare il numero conclusivo di ogni anno, a rotazione, a ciascuna Divisione della SCI. Affidare un numero intero ad una Divisione non significa che questo conterrà contributi inerenti esclusivamente alla disciplina di riferimento della Divisione. La sfida è molto più complessa. In un'epoca in cui le attività scientifiche hanno perso i loro stretti confini disciplinari, classificazioni basate su scelte risalenti all'inizio del secolo scorso o addirittura a quello precedente appaiono nettamente anacronistiche. La ricerca e la didattica moderna sono intersettoriali, interdisciplinari e intertematiche. Curare un numero della rivista della SCI da parte delle Divisioni assume perciò un significato molto più profondo. Ogni Divisione mostrerà che i suoi contenuti ed i suoi obiettivi

scaturiscono, sì, dal proprio bagaglio disciplinare, ma solo come punto di partenza per lo sviluppo di attività che percorrono in modo trasversale diversi ambiti scientifici e tecnologici.

Per il numero conclusivo del 2018, il primo di questa nuova esperienza editoriale, la scelta è caduta sulla Divisione di Chimica Organica che, al momento, è la Divisione più numerosa.

La Chimica Organica contemporanea offre un esempio straordinario della centralità e della incontenibile vitalità culturale delle scienze chimiche. Nata come un sistema di razionalizzazione di una fenomenologia complessa, e nel contempo di grandissimo interesse tecnologico, negli ultimi cento anni si è costituita come uno dei pilastri fondamentali del sapere scientifico: una chiave di lettura e di manipolazione potentissima della materia sulla scala molecolare. È studio di reazioni e di fenomeni molecolari sempre nuovi, è sviluppo di processi industriali, è strumento di comprensione di meccanismi biologici, è costruzione di architetture alla nanoscala con proprietà fisiche che aprono nuovi orizzonti alla scienza e tecnologia dei materiali; ed ancora, è creazione di molecole per la medicina, per l'agricoltura, per la cosmetica, di nuovi polimeri, di soluzioni tecnologiche per le problematiche energetiche.

La Divisione di Chimica Organica della SCI, con i suoi oltre 800 soci, dei quali più di un terzo sotto i 35 anni, esprime una tradizione di eccellenza scientifica nei diversi campi della chimica organica e rappresenta non solo coloro che fanno ricerca nell'accademia o negli enti pubblici, ma anche i chimici che operano in tanti settori industriali e professionali. Chi conosce la passione che anima il nostro



Foto di gruppo dei partecipanti al XXXVIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Organica della SCI

lavoro comprende anche la grande tensione che ci spinge a raccontarci a tutta la società. E così, insieme alla Divisione di Didattica della Chimica e con la partecipazione del Gruppo Giovani della SCI, è nato nel 2018 il Gruppo Interdivisionale per la Diffusione della Cultura Chimica. Per iniziativa congiunta con questo Gruppo, durante il Convegno Divisionale CDCO Milano 2018, abbiamo raccontato un po' di noi in una sessione aperta al grande pubblico. E vogliamo continuare a farlo, sempre di più, condividendo la ricchezza della nostra scienza.

Questo numero speciale de *La Chimica e l'Industria* ce ne dà un'ottima occasione.

Per la scelta dei contributi, piuttosto che effettuare una selezione tematica, abbiamo deciso di dare voce alle diverse anime della nostra Comunità, le stesse che hanno caratterizzato il recente, riuscitissimo Convegno della Divisione di Milano, svoltosi lo scorso settembre.

Incominciamo dai nostri "padri", a cui va tutta la nostra riconoscenza per l'imprinting rigoroso con il quale hanno formato le diverse generazioni di allievi, e che attivamente partecipano alle iniziative della nostra Divisione con il gruppo Senior: il prof. Francesco Naso, da sempre interessato a scandagliare i riferimenti al mondo della chimica nelle opere letterarie, nel suo contributo, dall'accattivante titolo "La Gaia Chimica", analizza le ironiche e surreali incursioni di scrittori del calibro di Calvino e di scienziati-divulgatori quali G.T. Fechner, e H. Kopp nell'affascinante mondo di atomi e molecole.

Il contributo scritto a quattro mani dal dott. Pietro Allegrini, R&D Director di Indena, vincitore del Premio alla Ricerca "Chimica Organica per lo Sviluppo

di Processi e Prodotti nell'Industria" e dal prof. Giovanni Appendino analizza, dal punto di vista industriale, le prospettive di produzione e sviluppo del cannabidiolo come farmaco antiepilettico.

Nel suo contributo il prof. Paolo Scrimin, vincitore della medaglia Mangini, ci parla degli studi che lo hanno visto impegnato nella progettazione e nello sviluppo di catalizzatori supramolecolari artificiali. I sistemi che ha costruito realizzano cooperatività positiva fra ioni metallici e gruppi funzionali in essi presenti e sono in grado di promuovere riconoscimento e catalisi con efficienza paragonabile se non addirittura superiore a quella di enzimi naturali.

Il prof. Antonio Molinaro, vincitore del Premio alla Ricerca "Chimica Organica per le Scienze della Vita" ci introduce nel mondo della glicomica, la "dolce scienza" considerata una delle dieci tecnologie emergenti che cambieranno il mondo. Con alcuni esempi vengono illustrate le enormi potenzialità derivanti dalla decodificazione dei glicani sia batterici che eucarioti in molti ambiti terapeutici e diagnostici.

La Divisione di Chimica Organica dedica grande attenzione alla valorizzazione del ruolo dei più giovani: due contributi del presente fascicolo infatti sono stati scritti da due brillanti ricercatori ad inizio carriera. Il dott. Fabio Parmeggiani, vincitore della Medaglia Ciamician, ci parla delle sue ricerche nel campo della "directed enzyme evolution", la tematica di frontiera sviluppata da Frances Arnold, vincitrice del Premio Nobel della Chimica 2018, volta allo sviluppo di sistemi enzimatici in processi chimici sintetici ad alta produttività e ridotto impatto ambientale.

Ha accettato di scrivere un contributo anche la prof.ssa Silvia Marchesan, balzata nelle settimane scorse agli onori della cronaca perché inserita nella lista stilata dalla rivista *Nature* degli undici scienziati considerati "rising stars". Nel suo articolo la prof.ssa Marchesan pone l'accento sul ruolo centrale della chimica organica che, se sviluppata con creatività e con attenzione alla sostenibilità, può offrire soluzioni intelligenti e a basso impatto ambientale in diversi ambiti chiave per il futuro del nostro pianeta.

Con l'auspicio che la nuova iniziativa editoriale de *La Chimica e l'Industria* incontri il vostro interesse, vi auguriamo buona lettura, dandovi il benvenuto in questo piccola rassegna di prestigiose voci della chimica organica italiana.

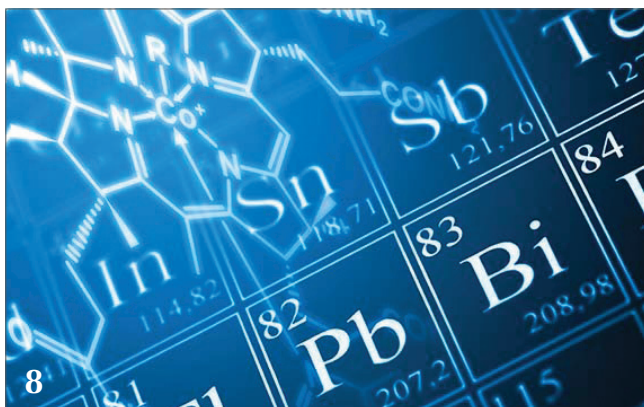
TRASFORMA LA GESTIONE DEL LABORATORIO

EUSOFT.LAB LIMS #CLOUD

LABORATORY
INFORMATION
MANAGEMENT
SYSTEM

WWW.EUSOFT.COM

Copertina: foto dal sito della Carnegie Mellon University



EDITORIALE

3 LA SCI E LE SUE DIVISIONI:

CONTRIBUTI PER UNA CHIMICA
MULTIDISCIPLINARE

Alessandro Abbotto, Valeria D'Auria,
Gianluca Farinola

ATTUALITÀ

8 L'ELEMENTARIUM DELLA CHIMICA

Marco Taddia

10 DUE EVENTI MOTIVO DI ORGOGLIO PER L'ENI E PER LA CHIMICA ITALIANA

Ferruccio Trifirò

CHIMICA & NUOVI ORIZZONTI NELLA CHIMICA ORGANICA

12 IL CBD COME INGREDIENTE

ATTIVO FARMACEUTICO

Pietro Allegrini, Giovanni Appendino

18 LA GAIA CHIMICA

Francesco Naso

26 ALLA RICERCA DELLA

COOPERATIVITÀ IN CATALISI

Paolo Scrimin

32 I GLICANI, MOLECOLE A BASE DI CARBOIDRATI, RESPONSABILI DELLA SOCIALITÀ DELLE CELLULE

Antonio Molinaro

38 LA SINERGIA TRA BIOCATALISI E SINTESI ORGANICA: NUOVI STRUMENTI

PER IL CHIMICO SINTETICO

Fabio Parmeggiani

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

Silvia Marchesan

CHIMICA & AMBIENTE E BENI CULTURALI

52 SCIENZA E CONSERVAZIONE:

GEL DI AGAR A CONFRONTO

Moira Bertasa, Antonio Sansonetti,

Valeria Di Tullio, Dominique Scalarone

56 ANALISI DEL CICLO DI VITA

E GESTIONE DEI RIFIUTI

Esmeralda Neri

CHIMICA & SISTEMI BIOLOGICI

58 ISMEC 2018 AND THE 11TH EDITION

OF THE FERNANDO PULIDORI AWARD

Antonio Bianchi

60 STRUCTURAL DIVERSITY OF TRANSITION

METAL COMPLEXES OF PEPTIDES

CONTAINING CYSTEINE RESIDUE

Norbert Lih

DALLA LETTERATURA

64 a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

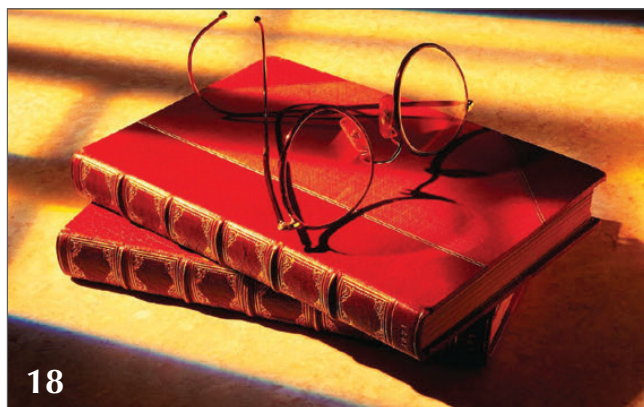
LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

66 L'EMENDAMENTO KIGALI

Claudio Della Volpe



12



18



46



58



http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo

DIRETTORE RESPONSABILE

Ferruccio Trifirò

REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano - tel. +39 345 0478088

anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Abbotto, Catia Arbizzani, Federico Bella, Silvia Bordiga, Martino Di Serio, Daniele Donati, Matteo Guidotti, Oreste Piccolo, Anna Simonini, Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

COMITATO SCIENTIFICO

Angela Agostiano, Alberto Albinati, Vincenzo Barone, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Donatella Caruso, Silvia Colombo, Gabriele Costantino, Gianluca Farinola, Carla Isernia, Aldo Laganà, Francesco Paolucci, Italo Pasquon, Francesco Luigi Pignataro, Raffaele Riccio, Adriana Saccone, Elena Selli, Lucia Toniolo, Giovanni Villani



Con te anche su tablet e cellulare
Scarica la app per iOS e Android

HANNO COLLABORATO

Silvia Cauteruccio, Monica Civera,
Claudio Della Volpe

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini - info@hamletcommunication.com - Skype: hamlet262

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

Agicom Srl

Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)

Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256

agicom@agicom.it

Skype: [agicom.advertising](https://www.skype.com/en/contacts/agicom/advertising)

EDITORE

PAS-SCI Srl

Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017

ISSN 2283-544X





L'ELEMENTARIUM DELLA CHIMICA



Immagine tratta dal sito Unesco
[unesco periodic table](https://unesco.org/periodic-table)

L'Elementarium, considerato il primo dizionario latino in cui non si trovano solo glosse, influenzò i successivi e persino la lessicografia moderna. La scelta dei Colleghi d'Oltralpe di riprenderne il nome per la versione online della Tavola Periodica degli Elementi, recentemente pubblicata, merita un elogio.

I filologi hanno discusso a lungo intorno alla corretta attribuzione del celebre lessico latino chiamato *Elementarium* e, solo in anni recenti, la maggior parte di loro ha deciso di convergere su Papias. In precedenza erano state formulate ipotesi diverse, compresa l'eventualità che il nome Papias si riferisse all'opera stessa. Questi dubbi sono giustificati dalla scarsità di notizie bibliografiche su quello che è considerato il primo lessico latino, compilato tra il 1041 e il 1053. Papias fu attivo in quegli anni, apparteneva probabilmente all'ambito ecclesiastico ed è ritenuto genericamente un italiano, legato alla zona beneventano-cassinese [1]. La prima versione completa a stampa apparve a Venezia nel 1496. Chi desiderasse saperne di più sull'autore e sull'importanza non solo del suo *Elementarium* ma anche dell'*Ars grammatica* può ricorrere alla letteratura [2].

Da un paio di mesi, a beneficio di tutti coloro che s'interessano di chimica, *l'Elementarium* è rinato (<https://www.lelementarium.fr/>), sotto forma di versione online, in lingua francese, della Tavola Periodica degli Elementi. L'iniziativa dei Colleghi d'Oltralpe appartenenti alla *Société Chimique de France* in collaborazione con *France Chimie* (<https://www.francechimie.fr/>) fa parte di quelle messe in opera per l'Anno Scolastico 2018-2019, proclamato *Année de la chimie de l'école à l'université* e voluto congiuntamente dal Ministero dell'Educazione Nazionale e da quello dell'Insegnamento superiore, della Ricerca e dell'Innovazione. Siamo alle porte del 2019, dichiarato dall'UNESCO "Anno internazionale della classificazione periodica degli elementi" e *l'Elementarium* costituisce indubbiamente la migliore anteprima alle celebrazioni previste per l'anno venturo in occasione

del 150° anniversario di pubblicazione, in lingua russa, della celebre memoria di Dmitry I. Mendeleev (Tobolsk, 1834 - S. Pietroburgo, 1907) [3] che pose le basi dell'odierna Tavola Periodica degli Elementi. *L'Elementarium* si propone di diffondere le moderne tecnologie d'insegnamento ed è destinato a chiunque sia interessato alla chimica oltreché, com'è ovvio, a docenti e studenti. È presumibile che specialmente questi ultimi la troveranno un ottimo sostituto alle Tavole che hanno dominato fino ad oggi le pareti delle aule di scienze e che, nonostante siano di grande formato, non sempre permettono di leggere la messe di dati ivi riportati. Adesso, cliccando in ciascuna casella dell'*Elementarium*, è possibile ottenere per ciascun elemento i dati atomici, fisico-chimici e industriali. Si prosegue con quelli industriali e commerciali: materie prime, produzione, utilizzazione e riciclo, concludendo con la bibliografia. Si può leggere, come scritto nella presentazione, su due livelli. Uno sintetico e uno didattico, più approfondito. Purtroppo, per ora, è disponibile soltanto in francese ma la versione inglese è in preparazione.

L'abbondanza di dati, la chiarezza e anche l'eleganza stilistica ne fanno uno strumento prezioso e di piacevole consultazione, oltreché un esempio di collaborazione fra società scientifiche e associazioni industriali in campo didattico e divulgativo.

BIBLIOGRAFIA

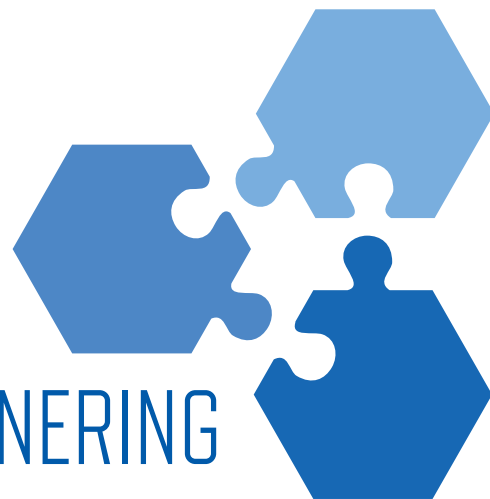
[1] R. Cervani, "Papias", *Dizionario Biografico degli Italiani*, **81**, 2014.

[2] V. De Angelis, *Voces*, 1997-1998, **8-9**, 121.

[3] D. Mendelejeff, *Zhurnal Russkoe Fiziko-Khimicheskoe Obshchestvo*, 1869, **1**, 60.

Lo Speed Dating europeo per la Chimica
26 Febbraio 2019
a Francoforte in
Germania

Sconto del
10%
con il codice
ECP_10



3rd EUROPEAN CHEMISTRY PARTNERING

Speed Dating imperdibile per l'industria chimica e tutte le aree di business correlate:

Chimica, Bioeconomia, Digitalizzazione, Engineering, Nanotecnologie, Polimeri, Nuovi Materiali, Big Data, Economia Circolare, Biorinnovabili etc.

	1° ECP 16.02.17	2° ECP 23.02.18	3° ECP* 26.02.19
Partecipanti	135	505	>1,000
Nazioni	15	31	>40
Start-ups e PMI	37	183	>250
Presentazioni	22	106	>180
Partnerings	104	1,208	>2,500
Grandi aziende ed Investitori	40	93	>120

*previsti



“A great event to do networking and to discuss about new opportunities for chemistry in a really comfortable and lively atmosphere.”

Riccardo Balestra, Project Manager at SC Sviluppo chimica S.p.A., Milan.



Registratevi subito!

en.xing-events.com/e/rzjght



www.european-chemistry-partnering.com



DUE EVENTI MOTIVO DI ORGOGLIO PER L'ENI E PER LA CHIMICA ITALIANA

Due eventi recenti hanno dato lustro all'industria chimica italiana: l'assegnazione del premio Nobel per la Chimica 2018 a Frances H. Arnold, biochimica ed ingegnere, già insignita per le stesse motivazioni dell'Eni Award nel 2013, e la nomina dell'amministratore delegato di Versalis, Daniele Ferrari, a presidente del CEFIC (Associazione Europea dell'Industria Chimica) per il biennio 2019-2020.

Frances H. Arnold ricevette, insieme a James Liao, l'Eni Award 2013, Premio Energie Rinnovabili per il suo contributo a "Directed Evolution of Enzymes and Pathways for Renewable Fuels and Chemicals" [1, 2]. F.H. Arnold iniziò la sua carriera presso l'Università di Princeton dove conseguì la laurea in Ingegneria meccanica ed aerospaziale nel 1979; nel 1985 ottenne il dottorato in Ingegneria chimica presso l'Università della California a Berkeley e proseguì la ricerca post-dottorale presso il medesimo ateneo in chimica e biofisica. Nel 1986 si trasferì al California Institute of Technology, dove opera tuttora come "Linus Pauling Professor of Chemical Engineering, Bioengineering and Biochemistry". Dal 2013 è anche direttrice del "Donna and Benjamin M. Rosen Bioengineering Center". F.H. Arnold, che ha sempre collaborato con l'industria, è leader mondiale nelle modalità di "evoluzione diretta", consistente nell'imitare in laboratorio l'evoluzione darwiniana al fine di creare ed ottimizzare enzimi, vie metaboliche, organismi e regolatori genetici, attività che ha portato a 38 brevetti relativi all'evoluzione diretta ed alla biocatalisi per carburanti e prodotti chimici. Il suo gruppo di ricerca al Caltech ha sviluppato nuove metodologie per l'ingegnerizzazione e l'evoluzione dei biocatalizzatori, applicandole ad una vasta gamma di problematiche nel campo delle energie alternative. Nel suo laboratorio ha, inoltre, creato ed ottimizzato enzimi per uso in ambito medico neurobiologico e di sintesi chimica.



Frances H. Arnold ha impiegato metodi evolutivi simulati in laboratorio per studiare l'evoluzione e le relazioni struttura/funzione delle proteine in assenza dei limiti imposti dalla selezione naturale ed è stata la prima a dimostrare la validità dell'approccio dell'evoluzione diretta nei settori dell'ingegneria dei biocatalizzatori, consentendo alla comunità scientifica di migliorare e rendere più affidabili molti catalizzatori biologici utilizzati nella produzione di carburanti e componenti chimici. Si può affermare che la Arnold è fra i più eminenti esperti al mondo nell'ambito dell'evoluzione diretta delle molecole e dei sistemi biologici e nel suo laboratorio questi metodi sono impiegati per migliorare i catalizzatori e le vie che producono diversi prodotti chimici, attualmente ottenuti da combustibili fossili tramite microrganismi modificati. La scoperta di nuovi catalizzatori estenderà l'applicazione della biocatalisi sostenibile ed i processi chimici microbici in grado di fornire un ampio spettro di prodotti innovativi. Queste riportate sono informazioni fornite quando l'Arnold prese l'E-



ni Award e sono praticamente le stesse motivazioni che le hanno permesso di ricevere nel 2018 il premio Nobel per la Chimica, insieme a George P. Smith e Gregory P. Winter [3], per i suoi contributi alla “directed evolution of enzymes”, ossia per avere creato il metodo dell’Evoluzione Diretta, che permette di ottenere in laboratorio proteine perfette per il compito richiesto, producendo enzimi, oggi usati in moltissimi ambiti applicativi, dalla realizzazione di biocarburanti a quella di sostanze biomedicali.

Daniele Ferrari, attuale Amministratore Delegato di Versalis, azienda chimica facente parte del Gruppo Eni, e presidente di Matrìca, joint-venture con Novamont per la chimica da fonti rinnovabili, è stato nominato presidente del CEFIC per il biennio 2019-2020 [4]. Già altri due italiani avevano coperto questa carica nel passato: Mario Schimberni della Montedison e Giorgio Squinzi della Mapei.



L’industria chimica europea, con una produzione annua di 542 miliardi di euro e con un andamento produttivo e occupazionale crescente negli ultimi anni, detiene la seconda posizione al mondo dopo la Cina. La chimica europea, utilizzando proprio le parole di Ferrari, è il motore tecnologico per l’economia circolare, per un più efficiente utilizzo delle risorse, per la sostenibilità ambientale e per gli interventi contro i cambiamenti climatici.

Daniele Ferrari è un chimico con una carriera trentennale nell’industria chimica: dopo avere iniziato la sua attività in Italia lavorò presso aziende straniere (Gran Bretagna, Belgio e USA) dove raggiunse elevati livelli, poi in Polimeri Europa e Versalis. È anche vice presidente di Federchimica dal 2011 e presidente uscente di Plastics Europe, l’associazione europea dei produttori di materie plastiche.

Versalis [5] è la società chimica di Eni che opera a livello internazionale nei settori della chimica di base, delle materie plastiche, delle gomme e della chimica da fonti rinnovabili, con una produzione complessiva di circa 5,7 milioni di tonnellate e un fatturato di circa

4,2 miliardi di euro nel 2016. Le sue quattro aree di business sono: Intermedi, Polietilene, Stirenici ed Elastomeri. Il suo punto di forza in Europa è la produzione di elastomeri e, proprio recentemente, è stato inaugurato a Ferrara il nuovo impianto per la produzione di gomme EPDM (gomma etilene-propilene-diene), destinato ad applicazioni nel settore della componentistica per l’industria degli automobili. Versalis è inoltre impegnata nella chimica da fonti rinnovabili, tematica vicina al premio Nobel Frances H. Arnold, attraverso l’azienda Matrìca, che ha realizzato un complesso di chimica verde a Porto Torres e avviato la costruzione di un secondo impianto a Marghera. Inoltre, Versalis ha costituito una joint-venture con Genomatica per la produzione di biobutadiene e ha ideato il “Progetto Guayule”, per la produzione di gomma naturale da guayule, con una coltivazione da realizzare nel Sud Italia [6]. Nel 2016 Versalis, insieme all’azienda americana Genomatica, ha messo a punto, sempre in Italia, anche se, al momento, solo su scala pilota, un processo per la sintesi di biobutadiene e del corrispondente polimero secondo un brevetto di Genomatica, in cui sono stati rivendicati i microrganismi utilizzati per produrre 1,3-butandiolo. Versalis, infine, sta studiando, per ora solo allo stadio di ricerca, lo sviluppo di nuovi prodotti chimici a partire dagli zuccheri da biomassa.

BIBLIOGRAFIA

- [1] https://www.eni.com/docs/it_IT/enipedia/modello-di-business/innovazione-eni-award-edizione-2013/frances_arnold_it.pdf
- [2] https://www.eni.com/docs/it_IT/enipedia/modello-di-business/innovazione-eni-award-edizione-2013/Arnold-research_IT.pdf
- [3] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/popular-information/>
- [4] <http://www.cefic.org/About-us/How-Cefic-is-organised/Executive-Committee--Board/Daniele-Ferrari1/>
- [5] <https://www.versalis.eni.com/irj/go/km/docs/versalis/Contenuti%20Versalis/IT/Documenti/Azienda/I%20manager/CV%20Amm.%20Delegato/Ferrari%20BIO-ITA.pdf>
- [6] <https://www.sustainability-lab.net/en/blogs/sustainability-lab-news/butadiene-da-biomasse-vegetali.aspx>





PIETRO ALLEGRINI^A, GIOVANNI APPENDINO^B

^AR&D DIRECTOR, INDENA - MILANO

PIETRO.ALLEGRINI@INDENA.COM

^BDIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO, UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE, SEDE DI NOVARA

GIOVANNI.APPENDINO@UNIUPO.IT

IL CBD COME INGREDIENTE ATTIVO FARMACEUTICO

L'integrazione della produzione del farmaco antiepilettico cannabidiolo (CBD) nella filiera della canapa industriale si configura competitiva in termini economici e di impatto ambientale rispetto alla sua sintesi e alla sua estrazione da biomasse ad alto titolo.



Foto di A. Ferrari - Next Farm

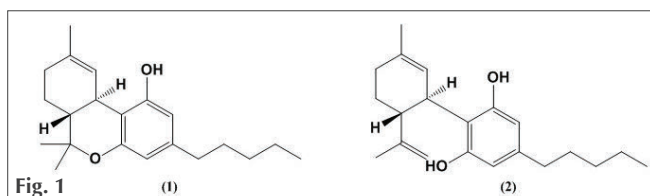
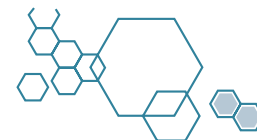
Introduzione

I cannabinoidi sono una famiglia di composti di origine biogenetica mista risultante dalla combinazione della via "alifatica" degli isoprenoidi con quella "aromatica" degli alchilresorcinoidei [1]. Nella versione a sostituzione *n*-pentilica sono presenti principalmente nelle infiorescenze della canapa (*Cannabis sativa* L), che contiene, come composti minoritari, anche i loro omologhi inferiori *n*-propilici. In versione metilica o fenilica, i cannabinoidi si trovano anche in altre piante superiori (rododendro) ed in alcuni vegetali inferiori (epatiche) [1]. La famiglia dei cannabinoidi naturali è costituita da circa 200 composti, la maggior parte dei quali (circa il 75%) sono stati isolati dalla canapa. In questa pianta, la loro concentrazione è molto variabile e dipende da fattori genetici (chemotipo), ambientali (suolo, andamento climatico) e agronomici (condizioni di coltivazione, periodo di raccolta, tecnica di raccolta e trattamento post-raccolta della biomassa). Il trattamento post-raccolta influenza il rapporto fra i cannabinoidi nativi, che sono carbossilati, e quelli neutri risultanti dalla loro decarbossilazione termica [1].

La canapa è una pianta originaria dell'Asia Centrale, da cui si è poi diffusa con la coltivazione, già in epoca storica, in Cina, India e in Europa. Si tratta infatti di una delle prime piante coltivate dall'uomo, probabilmente per il suo uso molteplici (alimentare, tecnologico e rituale). L'uso medicinale della canapa è documentato da ritrovamenti archeologici risalenti a 5000 anni fa [2], ma, stranamente, esistono pochi riferimenti alla canapa nella letteratura antica. Le proprietà inebrianti dei semi citate da Erodoto a proposito degli Sciti sono probabilmente da riferire alle infiorescenze, che trattengono a lungo i semi al loro interno, mentre è difficile distinguere nella letteratura antica i riferimenti alla canapa da quelli al lino per via del loro comune utilizzo tecnologico ed alimentare.

La canapa medicinale e quella ricreazionale

Gli studi moderni sulla canapa risalgono alle osservazioni del medico inglese O'Shaughnessy, che nella prima metà dell'Ottocento documentò l'utilizzo della canapa in India per il trattamento dell'epilessia dei bambini [3]. La canapa narcotica (canapa indiana) rimase nelle farmacopee europee fino agli anni Trenta del secolo scorso, con l'indicazione del trattamento di dismenorrea e cefalea, e come agente sedativo e analgesico. Il proibizionismo legato all'uso ricreazionale, lo sviluppo delle fibre sintetiche e l'introduzione di farmaci di sintesi ad un'azione più riproducibile, portarono al completo abbandono della canapa come agente medicinale. La comunità medica iniziò ad interessarsi ai cannabinoidi solo quando fu confermato che il principio narco-



tico della canapa (Δ^9 -tetraidrocannabinolo, THC (1), Fig. 1) apparteneva effettivamente a questa classe di composti [3]. Nel giro di una ventina d'anni, vennero isolati recettori specifici per il THC (CB1 e CB2) ed i suoi equivalenti biologici endogeni (endocannabinoidi). La rilevanza medicinale dei cannabinoidi è esemplificata dal fatto che sono recensiti oltre 200 studi clinici sui cannabinoidi, effettuati sul Δ^9 -tetraidrocannabinolo, sul suo analogo non-narcotico cannabidiolo (CBD (2), Fig. 1), o sulla combinazione di questi due composti come estratti standardizzati di Cannabis (nabiximolo, Sativex®). Il CBD usato in terapia (Epidiolex®) è di origine naturale ed è ottenuto per isolamento, mentre il THC farmaceutico (dronabinolo, Marinol®) è ottenuto per semi-sintesi dal CBD. Nonostante la somiglianza strutturale dei loro principi attivi, l'utilizzo clinico di questi farmaci è molto diverso. Il Sativex® è utilizzato per ridurre la spasticità associata alla sclerosi multipla, il Marinol® per il trattamento dell'anoressia da HIV e nausea e vomito da chemioterapia e l'Epidiolex® per il trattamento di epilessie infantili di origine genetica. Un quarto farmaco "cannabinoidale" è il nabilone (Cesamet), un composto sintetico ispirato al THC, che è utilizzato, in forma racemica, per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia [4]. Mentre il profilo farmacologico del THC è riconducibile alla sua interazione con specifici end-point farmacologici, i meccanismi molecolari responsabili dell'efficacia clinica del CBD sono sconosciuti. L'epilessia è infatti una malattia multifattoriale, le cui cause sono ancora largamente sconosciute (idiopatico è il termine "medically correct" per fare riferimento a qualcosa che non capiamo) e gli antiepilettici sono leggendari per essere stati scoperti casualmente (fenotipicamente in termini "med chem correct"), in assenza di un bersaglio farmacologico specifico. Per gli altri cannabinoidi esistono solo limitate evidenze di potenziale utilizzo clinico, che verranno indubbiamente esplorate nei prossimi anni [4].

La presenza di un composto psicotropo ha ritardato gli studi sul potenziale clinico della canapa, in quanto la coltivazione delle sue diverse varietà e le successive fasi di estrazione, purificazione e formulazione dei suoi principi attivi sono soggette ad un controllo legale complesso, diverso da paese a paese, ed in rapida evoluzione [5]. Per alcuni decenni in Europa è stata addirittura proibita tout-court la coltivazione della canapa, limitazione che ancora esiste, almeno a livello di legge federale, in USA [3, 5].

La possibile liberalizzazione di preparazioni stupefacenti della canapa (spinello, hashish e le loro versioni più tecnologiche) è un classico argomento di "distrazione di massa" sui quali i media amano discutere e far discutere le persone, ignorando completamente le implicazioni tecniche e mediche associate all'argomento. Esiste infatti accordo unanime nella comunità scientifica che il consumo di Cannabis ha effetti avversi sullo sviluppo psicosociale degli adolescenti, in cui può provocare decadimento cognitivo e forme gravi di psicosi e depressione [6].

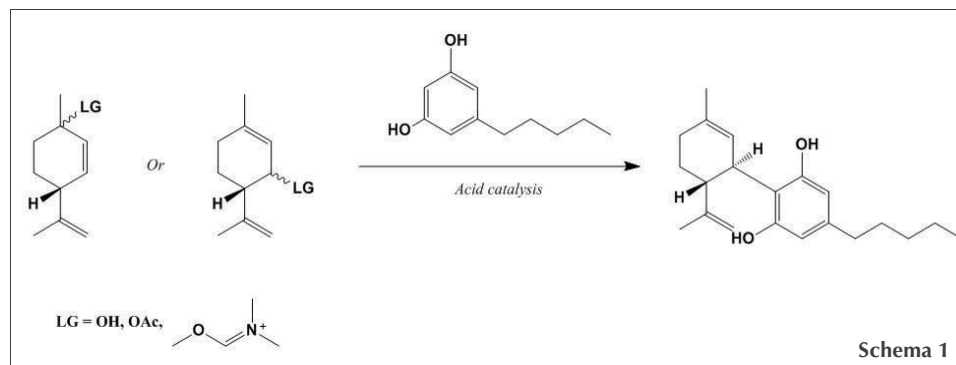
Più controverso è il giudizio sugli effetti del cannabismo negli adulti. Diversamente dal consumo cronico degli oppiacei, non sostenibile in termini di durata di vita (non si rimane eroinomani a lungo), il cannabismo non sembra modificare l'attesa di vita, anche se esistono dubbi sui suoi effetti sulla qualità della vita. La letteratura è molto controversa e gli studi epidemiologici europei e americani sono sovente discordanti, come nel caso della correlazione fra tumore testicolare e cannabismo, rilevato negli studi europei ma non in quelli americani. Queste differenze potrebbero anche essere legate al diverso modo di consumo della Cannabis, in purezza in USA e mescolata al tabacco in Europa [6]. L'aggiunta del tabacco aumenta fino a 200 °C la temperatura di combustione di uno spinello, rendendola simile a quella di una sigaretta, che è intorno ai 1000 °C. Il THC viene generato dal suo precursore carbossilato più velocemente, ma viene anche generato più catrame ed il profilo dei vapori di combustione è alterato.

Il dibattito sulla canapa ricreazionale ha influenzato in modo negativo lo studio del potenziale medicinale della pianta. Il CBD, composto non narcotico ed, anzi, anti-narcotico per il suo effetto di modulazione allosterica negativa del CB1, è inserito nella lista ame-

ricana delle sostanze controllate a più grave rischio di abuso (DEA Schedule I), insieme ad eroina e LSD [5]. Queste sostanze non possono essere importate in USA, e solo il 27 settembre di quest'anno l'Epidiolex (CBD medicinale) è stato spostato nella cosiddetta Schedule V, che contiene sostanze a limitato rischio di abuso, come la codeina utilizzata anche in sciroppi pediatrici per la tosse. Le sostanze di questo tipo possono essere importate in USA per gli usi consentiti dalla legge. A conferma della scarsa linearità che contraddistingue il perimetro legale dei cannabinoidi, il principio attivo non formulato rimane riportato nella lista delle sostanze ad elevato rischio di abuso (Schedule 1). In queste condizioni è comunque possibile ipotizzare lo sviluppo di un metodo di produzione di CBD come principio attivo farmaceutico, anche nell'ottica di commercializzarlo come formulato negli Stati Uniti, il principale mercato farmaceutico mondiale. In questa prospettiva, verranno analizzate le varie possibilità di ottenimento industriale di questo composto.

Il CBD come ingrediente attivo farmaceutico (API)

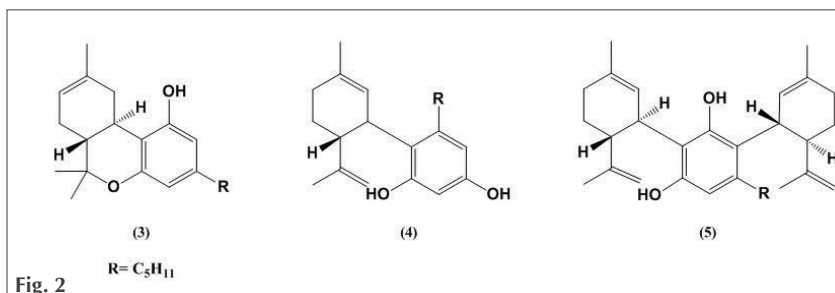
Il CBD presenta alcune caratteristiche che lo rendono un principio farmaceutico particolare. Il suo utilizzo come anti-epilettico richiede dosi molto elevate di prodotto (fino ad 1 grammo/die nei bambini) ed un consumo costante, non essendo un farmaco curativo ma solo sintomatico [7]. D'altro canto, è assimilabile per certi versi ad un farmaco salva-vita, in quanto è utilizzato per forme di epilessia gravissime per le quali non esiste un trattamento farmacologico alternativo. Con l'inibitore chinasi imatinib, il CBD è una delle pochissime *small molecules* in grado di contrastare gli effetti dannosi di un difetto genetico. Se i suoi eventuali ed inevitabili effetti collaterali vanno valutati in questo contesto d'uso, la qualità come API è critica, in quanto la potenziale impurezza (il THC) è attiva a dosi molto basse. Per inalazione, la sua dose narcotica è di circa 3-5 mg, molto più



bassa di quella dell'eroina intravenosa, che è intorno agli 80 mg. Esistono prove convincenti che *in vivo* il CBD non è convertito in THC, ma i processi di ottenimento passano attraverso reazioni potenzialmente in grado di generare questo composto, o utilizzano biomasse contenenti anche questo composto [8].

Approccio sintetico

Il CBD può essere ottenuto per terpenilazione dell'olivetolo, la sua componente resorcinilica (Schema 1). La prima sintesi è stata sviluppata da chimici della Givaudan, in quanto i precursori terpenilici sono composti di rilevanza profumiera. Nella classica sintesi di Petrzilka, l'olivetolo è condensato con il *cis/trans*-*p*-mentadienolo in presenza di acidi di Lewis o di Brønsted. In queste condizioni, viene generato il carbocatione 3-mentadienilico, che poi alchila in senso Friedel-Crafts l'olivetolo [9]. La reazione produce una miscela di CBD, THC e vari isomeri posizionali (Δ^8 -THC (3)) e composti risultanti dall'attacco del catione terpenilico *ortho*- al residuo alchilico (abnormal cannabinoids (4)) oltre a composti di bis-alchilazione (5) (Fig. 2). Con un attento controllo delle condizioni di reazione e della natura dell'acido di Lewis, è tuttavia possibile ottenere il CBD con rese discrete, di poco inferiori al 50% molare su livello di scala laboratorio [9]. La reazione è stata studiata in dettaglio da Razdan, che





ha utilizzato come acido di Lewis una combinazione di $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e MgSO_4 , ed ottimizzato i tempi di reazione per quanto riguarda i due processi competitivi di isomerizzazione dell'abnormal-CBD in CBD (voluto) e di ciclizzazione del CBD a THC (non voluto).

L'utilizzo di altri precursori terpenilici (verbenolo, crisantenolo, carene ossido) porta invece essenzialmente all'ottenimento del THC, presumibilmente per le condizioni più spinte richieste per la generazione del carbonio responsabile della terpenilazione dell'olivetolo.

Estrazione da biomasse ad alto titolo

Un altro approccio possibile alla produzione su larga scala di CBD di grado farmaceutico comporta l'utilizzo di varietà selezionate di canapa ad alto titolo nell'ingrediente attivo. A questo riguardo, bisogna notare che, secondo il regolamento europeo 639/2014/CE, sono definite varietà di canapa industriale soltanto quelle registrate nel "catalogo comune delle varietà delle specie delle piante agricole". Di conseguenza, ogni varietà diversa viene trattata come biomassa stupefacente, a prescindere dal contenuto di THC. Pertanto, o la biomassa viene registrata nel catalogo europeo, perdendone di fatto il controllo esclusivo, oppure è necessario mettere in atto tutte le azioni volte ad evitare la dispersione accidentale di questa canapa. Pertanto, la biomassa deve essere coltivata in condizioni controllate al solo fine della produzione di CBD. Questo approccio comporta investimenti significativi nella coltivazione della canapa, inclusa la moltiplicazione delle piante con metodi che ne preservino le peculiari caratteristiche (ad esempio mediante la propagazione di cloni) e la prevenzione di ibridazione accidentale mediante crossbreeding di altre varietà presenti nell'ambiente. Questo rende necessaria la coltivazione in serra od in ambienti chiusi in cui lo sviluppo della pianta viene controllato dall'illuminazione. Specifiche varietà di canapa sviluppate a questo scopo possono raggiungere concentrazioni di CBD pari al 20%. Nonostante valori di concentrazione così alti, resta il dubbio che la coltivazione di biomassa al solo scopo dell'estrazione di CBD di grado farmaceutico incida in modo troppo gravoso sul costo di produzione dell'ingrediente attivo. L'illuminazione artificiale necessaria per controllare lo sviluppo della pianta è talmente onerosa che è stato addirittura calcolato che l'1% del consumo energetico degli USA sia legato alla coltivazione indoor della canapa ricreazionale [10]. La

canapa ha il potenziale di contribuire alla risoluzione di molti problemi ambientali, in quanto la sua coltivazione richiede un uso limitato di erbicidi e fertilizzanti, ma al momento contribuisce negativamente alla nostra impronta energetica, ed è, anzi, una fonte indiretta di sbilanciamento del bilancio della CO_2 .

Estrazione da biomasse agricole della filiera industriale

La coltivazione della canapa è stata praticata in Italia in modo intensivo e capillare fino agli anni Cinquanta. Ancora nel 1940, la coltivazione interessava 90.000 ettari di terreno agricolo, un'estensione superiore all'attuale superficie mondiale dedicata alla coltivazione legale della pianta. La canapa italiana era considerata la migliore disponibile sul mercato, superiore a quella della Russia, l'unico paese che la precedeva in termini di volumi di produzione. Dopo decenni di declino, dovuti principalmente all'avvento delle fibre sintetiche, recentemente la canapa industriale è tornata ad essere coltivata sia per la produzione di seme ad uso alimentare (olio e farina) o animale, che per la produzione di fibra. Questa filiera è in continua crescita e costituisce una potenziale fonte di biomassa utilizzabile per la produzione di CBD farmaceutico. Le classiche varietà italiane (Carmagnola) sono dioiche, e, nell'attesa del loro miglioramento, sono state soppiantate da varietà monoiche, soprattutto di origine francese. La Francia è stato infatti l'unico stato europeo autorizzato alla coltivazione della canapa nei decenni del proibizionismo agricolo, in quanto la fibra era utilizzata per produrre carta di alto valore (la Bibbia di Gutenberg nella versione cartacea utilizzava canapa italiana di provenienza piemontese) e semi per uccelli in cattività. In questo paese è stato quindi possibile il miglioramento agronomico della pianta e lo sviluppo delle varietà monoiche. Un lavoro simile è stato fatto in Finlandia per la produzione di varietà a taglia ridotta utili per la produzione di seme, come la varietà Finola.

La fibra di canapa è molto versatile dal punto di vista dell'utilizzo tecnologico, con applicazioni importanti nell'edilizia (isolamento termico e resistenza sismica: le case costruite con mattoni contenenti fibra di canapa resistettero al terremoto che colpì nel 2015 la Romagna) e nel tessile. Tuttavia, la coltivazione ancora limitata rende la fibra costosa rispetto alle altre

alternative. L'espansione della coltivazione ridurrà significativamente il suo costo, ma un contributo importante potrebbe anche essere fornito dal recupero degli scarti di pulitura della pianta per l'isolamento del CBD, che vi è contenuto in concentrazioni importanti anche superiori al 2%. Il CBD è attualmente utilizzato per una nicchia farmacologica, in quanto è registrato per il trattamento di forme di epilessia che non rispondono ad altri farmaci. Tuttavia, secondo quanto riportato nelle comunicazioni agli investitori di GW Pharmaceuticals [11], l'azienda farmaceutica che ha registrato Epidiolex, oltre 50.000 pazienti affetti dalla sindrome di Dravet e di Lennox-Gastaut potrebbero avere un beneficio dalla cura. Dato che la terapia richiede circa 200-400 grammi all'anno di principio attivo, si può facilmente calcolare una richiesta annuale di CBD farmaceutico di 10-20 tonnellate solo per l'indicazione terapeutica attuale. Il CBD è anche utilizzabile in cosmetica per le sue proprietà anti-infiammatorie e possiede proprietà anti-acne importanti, legate alla sua triplice azione anti-infiammatoria, anti-batterica e sebo-regolatrice. Gli utilizzi nel campo cosmetico-topico e gli studi clinici in corso su altre malattie neurologiche gravi e debilitanti (morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer) rendono plausibile un aumento importante dei volumi nei prossimi anni.

Conclusioni

La produzione di CBD ad uso farmaceutico può essere realizzata con approcci diversi, che vedono il consueto confronto tra l'estrazione e la sintesi totale. Sebbene il prodotto abbia una struttura relativamente semplice rispetto ad altri derivati di origine vegetale e gli schemi preparativi richiedano un numero molto limitato di passaggi, la sintesi totale ha rese piuttosto modeste a causa della formazione di notevoli quantità di sottoprodotti strutturalmente simili all'ingrediente attivo e quindi difficilmente eliminabili. Nell'ambito dell'estrazione del prodotto da fonti vegetali, il dilemma riguarda la scelta del materiale vegetale di partenza: una canapa ad alto costo ed alto titolo in CBD coltivata a questo solo scopo rispetto a frazioni di risulta dalla produzione di seme ad uso alimentare. L'innesto della produzione di CBD di grado farmaceutico può beneficiare e, allo stesso tempo, contribuire allo sviluppo della nascente filiera di coltivazione della canapa industriale; in quest'ottica si configura il

progetto comunitario GRACE, coordinato dall'Università di Hohenheim (Germania), al quale partecipano come partner italiani Indena, l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Piacenza ed il Consorzio di Bonifica di Piacenza [12]. Questo approccio sembra avere un potenziale economico superiore alle altre alternative, oltre ad essere molto vicino al concetto di filiera di produzione integrata e "circolare" che ha caratteristiche di sostenibilità ambientale decisamente superiori.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Hanus *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, **33**, 1357.
- [2] Marijuana and Cannabinoids, M.A. Elsohly (Ed.), Humana Press, Totowa NJ, 2006; T. Long, *Vegetation History and Archaeobotany*, 2017, **26**(2), 245.
- [3] E. Russo, *Chem. Biodiv.*, 2007, **4**, 1609.
- [4] E. Di Marzo, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, **7**, 438.
- [5] J. Corroon, R. Kight, *Cannabis Cannab. Res.*, 2018, **3**, DOI: [10.1089/can.2018.0030](https://doi.org/10.1089/can.2018.0030)
- [6] W. Hall, L. Degenhardt, *Lancet*, 2009, 374; J. Renard *et al.*, *Frontiers in Neuroscience*, 2014, **8**, 1; N.D. Volkow *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2014, **370**, 2219; W. Hall, L. Degenhardt, *Drug Test. Analysis*, 2014, **6**, 39.
- [7] E. Stocking *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2018, **89**, 741.
- [8] F. Grotenhermen *et al.*, *Cannabis Cannabinoid Res.*, 2017, **2**, DOI: [10.1089/can.2016.0036](https://doi.org/10.1089/can.2016.0036).
- [9] R.K. Razdan, in *Total Synthesis of Natural Products*, 2007, Vol. 4, 185-262.
- [10] G. Magagnini *et al.*, *Med. Cannabis Cannabinoids*, 2018, **1**, 19.
- [11] GW Pharmaceuticals plc, Results of Annual Meeting of Shareholders, March 14, 2017.
- [12] Grant Agreement N° 745012; www.grace-bbi.eu/project (2016).

CBD as Active Pharmaceutical Ingredient

By integrating the production of the antiepileptic drug cannabidiol (CBD) into the industrial supply chain of hemp, a process more sustainable and environmentally friendly compared to its synthesis and extraction from high content hemp varieties can be developed.

TRIBUNALE DI TREVISO

Avviso di vendita competitiva



N. REG. FALLIMENTO N. 108/2015

L' Istituto Vendite Giudiziarie di Treviso
comunica

che il giorno **17 gennaio 2019 alle ore 11:00** presso la propria sede di Silea (TV), Via Internati 1943-'45, n. 30, si procederà all'asta del lotto unico al prezzo base di Euro 30.000,00 di attrezzature e rimanenze di magazzino da officina meccanica per impianti chimici; attrezzature e macchinari per laboratorio analisi chimiche; serbatoi in acciaio inox; glicerina e altre sostanze chimiche.

Il tutto come meglio descritto nel bando d'asta nella versione integrale come reso disponibile nel sito www.ivgtreviso.it.

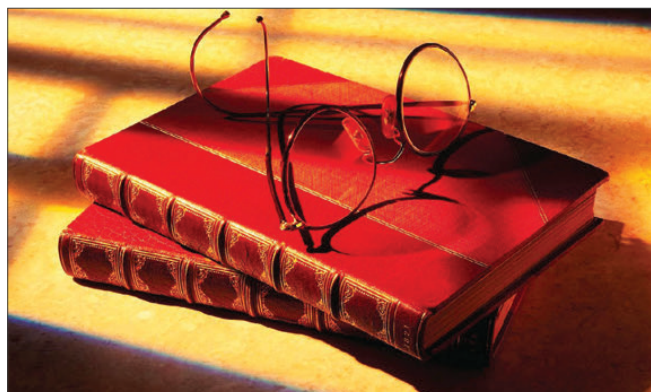
Per visionare e verificare la consistenza dei lotti, inviare richiesta scritta all'indirizzo e-mail astefallimenti@ivgtreviso.it.

Per maggiori informazioni rivolgersi all'I.V.G. di Treviso tel. 0422/435022 – 0422/435030 e nel sito internet www.ivgtreviso.it.



LA GAIA CHIMICA

Le Cosmicomiche di I. Calvino, il saggio Anatomia comparata degli angeli di G.T. Fechner, e lo scritto di H. Kopp intitolato Aus der Molecular-Welt (Dal mondo molecolare) ci offrono divertenti e surreali narrazioni con aspetti fantachimici di differente stile, in cui figurano impegnati atomi e molecole.



Accanto agli argomenti strettamente legati alla mia professione di chimico, mi è sempre piaciuto coltivare e trattare poi in qualche mio scritto temi attinenti quella zona di confine fra la cultura scientifico-tecnologica e quella umanistica [1, 2]. Ho già avuto modo di esporre le ragioni di fondo di questa inclinazione, che si sintetizzano nell'intento ambizioso di associarmi virtualmente ai tanti che, con un impegno certamente più grande e più qualificato, mirano ad abbassare le barriere fra le due culture [1b]. Ridimensionando le eccessive pretese, va ribadito comunque che anche per il presente articolo vale la regola secondo la quale l'obiettivo sufficiente a gratificare chi scrive alla fine è costituito dall'interesse e dal diletto suscitati nel lettore. Questo contributo vede ancora inalterato lo scenario in cui le vicende narrate si svolgono. È lo scenario del mondo degli atomi e delle molecole che incantano il chimico, e non solo. Articoleremo la narrazione procedendo per autore. La precedenza verrà data ad Italo Calvino e alla sua opera *Le Cosmicomiche* [3]. In altri articoli abbiamo già incontrato questo autore ed

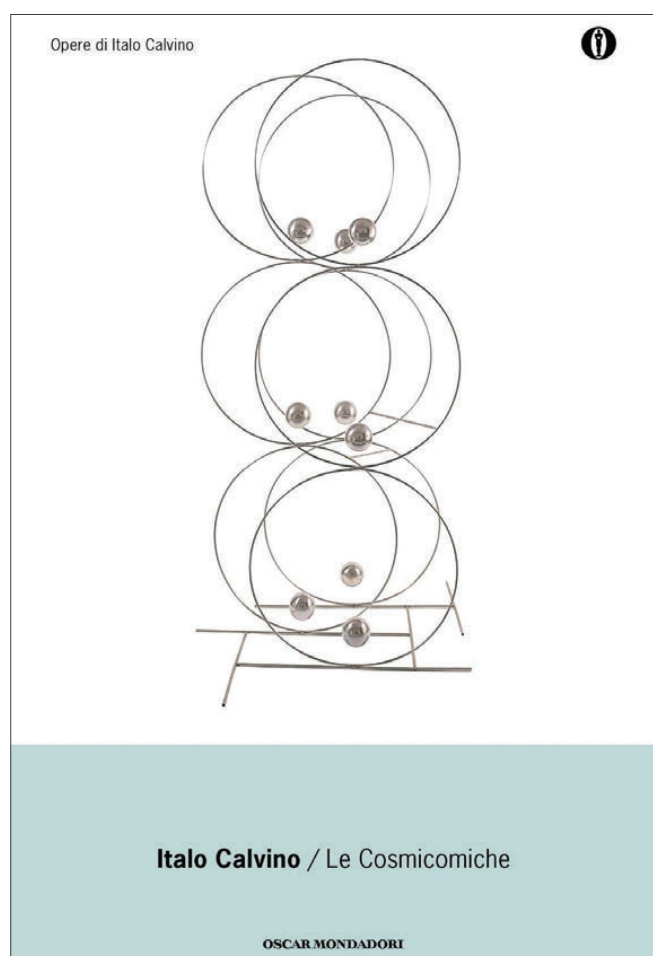
abbiamo visto come *Il visconte dimezzato* rappresenti un pregevole caso di "chimica velata" [1a]. Inoltre abbiamo avuto modo di apprezzare il suo commento dei versi di Raymond Queneau in *Piccola cosmogonia portatile*, talvolta decifrati con l'assistenza di Primo Levi [1c]. Le ilari avventure di carattere cosmologico narrate nello scritto *Le Cosmicomiche* [3, 4], e che coinvolgono la chimica, trovano ora un'appropriata collocazione. Passeremo poi ad uno scritto inconsueto dello scienziato tedesco Gustav T. Fechner [5], in cui la chimica fa una sorprendente comparsa nella parte finale. Seguirà un viaggio immaginario nel mondo molecolare secondo un percorso descritto dal chimico e storico tedesco Hermann F.M. Kopp nel 1882 in un suo breve volume [6a] che nel 2002 è stato tradotto in inglese, ampiamente annotato e presentato dallo storico Alan J. Rocke [6b]. La cifra che accomuna queste tre opere è costituita dall'umorismo che trapela dagli scritti.

Italo Calvino: *Le Cosmicomiche*

Fra i grandi scrittori italiani Italo Calvino (1923-1985) fu uno dei pochi a possedere una valida cultura scientifica. Tale dote gli derivava anche dall'essere figlio di Mario, che svolse attività di agronomo sia in Italia che all'estero, e di Eva Mameli, laureata in scienze naturali, assistente di botanica all'Università di Pavia, e successivamente titolare della cattedra nella stessa disciplina prima all'Università di Catania e poi a quella di Cagliari. Allargando lo sguardo nella parentela si trova che Calvino ebbe due zii chimici, di cui uno professore universitario, sposati a due zie chimiche. Nel 1941 si avviò a seguire le orme del padre iscrivendosi alla



facoltà di Agraria dell'Università di Torino, dove Mario era incaricato di agricoltura tropicale. Dopo aver superato alcuni esami del corso di laurea, i suoi interessi mutarono. Passò a lettere nella stessa università e conseguì la laurea. Più tardi affermò: *"I miei erano botanici [...] Forse sono diventato scrittore per fuggire dalla scienza... Poi ci sono ritornato naturalmente, come in un percorso circolare. Mi sono avvicinato alla scienza attraverso l'astronomia"* [4].



Nel 1965 Calvino pubblicò il nucleo principale delle storie che costituirono *Le Cosmicomiche* [3], alcune delle quali erano già apparse poco tempo prima su quotidiani o riviste. Si tratta di dodici racconti in cui l'autore affronta in un'atmosfera surreale ed in modo gioioso temi cosmologici. Ogni racconto è preceduto da un riferimento (quasi un esercizio) a qualche teoria scientifica correlabile con il contenuto della storia e ritenuta valida almeno al momento della stesura dello

scritto. Si sarebbe subito portati a definire le cosmicomiche come fantascientifiche, ma il termine non parve da subito adeguato né all'autore né ai critici. Secondo Montale [3] si tratterebbe di fantascienza all'incontrario. L'autore in effetti non fantastica sul futuro, immaginando l'entrata in scena di quello che oggi è impensabile realizzare, ma guarda al lontano passato e scrive vicende immaginarie muovendosi liberamente nello spazio e su una scala del tempo di miliardi di anni senza un ordine cronologico definito. Il protagonista dei racconti è un essere che dovrebbe avere la stessa età dell'universo e che, di volta in volta, possiamo immaginare diverso (uomo, rettile, mollusco). Il suo nome è palindromo, *Fqwqf*. Tratto distintivo: ha una particolare inclinazione a narrare il passato.

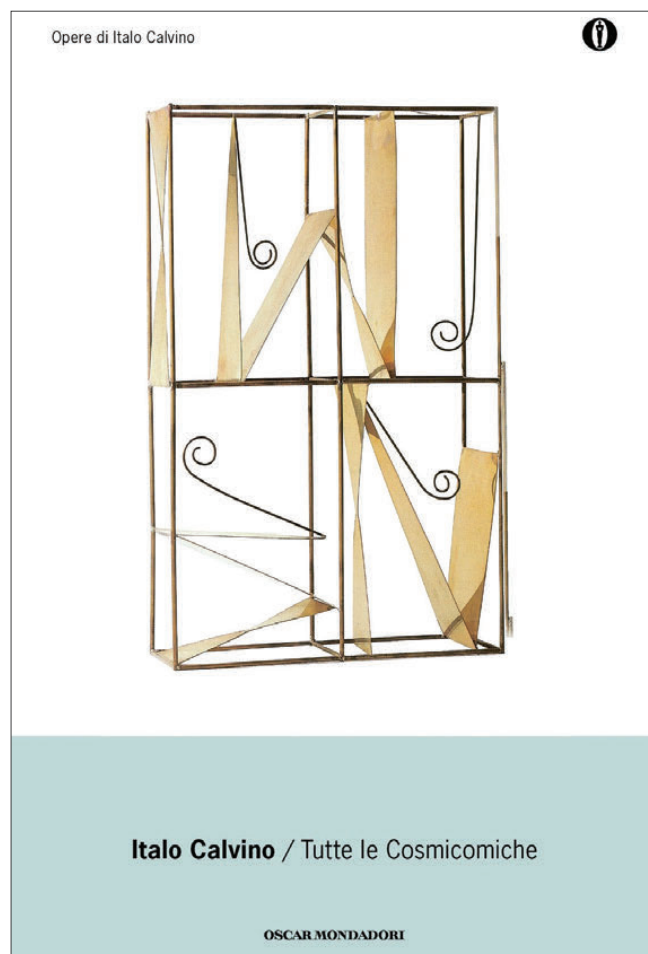
Dopo queste premesse siamo in grado di arrivare al cuore di quanto è di nostro specifico interesse. La tavola periodica è spesso presente nei racconti, nel complesso con un discreto numero dei suoi elementi. La partecipazione più significativa si realizza nelle cosmicomiche dal titolo *Giochi senza fine* e *Quanto scommettiamo*. Nella premessa scientifica della prima delle due storie si fa riferimento alla teoria dello stato stazionario (che è stata contrapposta alla teoria del *big bang*, ma oggi gode di scarso sostegno), secondo la quale se le galassie si allontanano la rarefazione dell'universo è compensata dalla formazione di nuove galassie composte di materia che si crea *ex-novo*. La densità media dell'universo si mantiene stabile se si crea un atomo di idrogeno ogni 250 milioni d'anni per 40 centimetri cubi di spazio in espansione. La premessa ci fa intuire che avremo a che fare con atomi di idrogeno. E nella storia che segue è subito *Qfwfq* a raccontare che conosceva bene gli atomi di idrogeno poiché nell'universo ai tempi della sua infanzia erano i soli giocattoli disponibili. Assieme al suo coetaneo *Pfwfp* giocava usando- li come biglie ed, essendo lo spazio curvo, facendoli correre lungo la sua curva. In breve, chi mandava più avanti il suo atomo vinceva. Il gioco non era poi tanto semplice perché bisognava calcolare bene gli effetti, le traiettorie, i campi magnetici ed i campi di gravitazione, altrimenti la pallina finiva fuori pista ed era eliminata. Occorreva inoltre calibrare le forze dell'urto poiché se era troppo forte dal cozzo di due atomi di idrogeno se ne poteva formare uno di deuterio o addirittura di elio, e quelli erano da scartare ai fini della partita. In

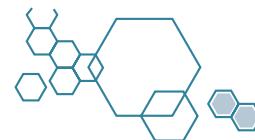
una prima fase il gioco appassionava molto i due ragazzi, ai quali piaceva integrare il numero di biglie con atomi di idrogeno nati da poco con la breve frequenza di uno ogni 250 milioni di anni. *Pfwfp* conosceva tutti i luoghi dove gli atomi venivano scodellati e ne raccolse tanti da far insospettare il compagno sulle sue reali intenzioni: non gli servivano per vincere al gioco ma aveva in animo di crearsi un universo tutto suo. Il nostro eroe prese le contromisure mettendo in giro nei luoghi più frequentati degli atomi falsi da lui costruiti appallottolando e incollando con la saliva un po' di radiazioni fotoelettriche, limatura di campi magnetici e qualche neutrino perduto per via. Giocando d'anticipo, sfidò l'amico a creare galassie per attaccarsi alle loro code. *Qfwfq* riuscì subito nello scopo mentre l'amico che usava gli atomi falsificati fallì miseramente. La storia va avanti con *Pfwfp* che finalmente realizza il suo piano e parte alla ricerca dell'amico nello spazio per continuare a competere. Noi li lasciamo nell'immensità impegnati nel loro confronto che non ha più bisogno della chimica.

La teoria del *big bang* è menzionata nella premessa scientifica della cosmicomica *Tutto in un punto*. Nella storia relativa gli elementi chimici non hanno un ruolo di rilievo. Infatti vengono nominati soltanto "certi isotopi del berillio" che si trovavano anche essi nell'unico punto in cui stava pigiato tutto quanto sarebbe servito a formare l'universo in seguito al *big bang*. C'era anche il nostro *Qfwfq* il quale ci ricorda che in quello stato di compressione, così grande da ridurre tutto ad un punto, una cara signora, simpatica a tutti, esclamò: "Ragazzi, avessi un po' di spazio, come mi piacerebbe farvi le tagliatelle!". Tutti cominciarono ad immaginarla subito mentre metteva in atto il suo generoso proposito. Il pensiero volò alla farina, al grano e al sole che l'avrebbe fatto crescere, ai pianeti, alle galassie e ad altro ancora. E tutto si generava mentre veniva pensato.

Altro racconto in cui gli atomi giocano un ruolo significativo è costituito dal racconto *Quanto scommettiamo*. Nella premessa scientifica *Calvino*, esordisce scrivendo che "La logica cibernetica applicata alla storia dell'Universo è sulla via di dimostrare come le Galassie, il Sistema solare, la Terra, la vita cellulare non potessero non nascere". Prosegue poi con una breve sinossi della teoria. Nella narrazione il nostro *Qfwfq* con la consueta presunzione afferma che "fin dall'ini-

zio aveva scommesso che l'universo ci sarebbe stato e l'azzeccò, e che anche sul come sarebbe stato vinse parecchie scommesse". Un giorno formulò la previsione dell'imminente formazione di atomi di idrogeno. Non aveva finito di divinare e già attorno a ogni atomo aveva preso a vorticare il suo elettrone. Un'enorme nube di idrogeno si stava condensando nello spazio. Quando cominciarono a comparire gli elementi i due amici usavano quelli più rari come posta per le loro scommesse. Ma col tecnezio, il più raro di tutti, *Qfwfq* ebbe una profonda delusione poiché tale elemento, che aveva accumulato in gran quantità con il gioco, risultò instabile e svanì presto tutto in radiazioni. Anche la natura degli elementi in formazione costituiva oggetto di scommesse non sempre azzeccate. Noi lasciamo qui la coppia di giocatori. Ma la storia procede con una serie di allegre puntate riguardanti eventi che sarebbero avvenuti nel lontano futuro, anche miliardi di anni dopo.

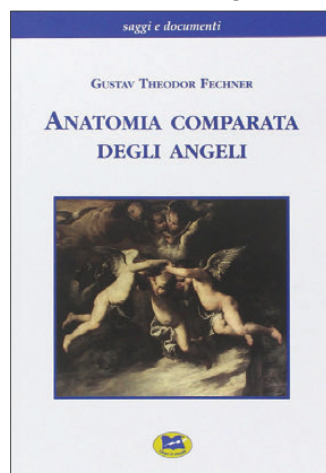




La lettura dell'opera in esame presenta altri momenti in cui tocca alla chimica entrare in scena. Ad esempio, nella storia *Sul far del giorno* il fratello di *Qfwfq*, meglio noto col soprannome *Rwzfs di nichel*, per una sua presunta antica familiarità con questo elemento, è considerato un tipo di modesta intelligenza, ma suo fratello cerca di attenuare le deficienze del familiare affermando che "era sempre stato un po' tardo, questo sì, ma non di tipo metallico, anzi piuttosto colloidale". Altre cosmicomiche sono state scritte da Calvino [4]. Ma dopo il primo gruppo dei dodici racconti [3] da cui abbiamo attinto fin qui la leggerezza delle astro-fiabe non traspare più quella gaiezza che è richiesta per trovare posto nel presente articolo.

Gustav Theodor Fechner: *Anatomia comparata degli angeli*

Gustav Theodor Fechner (1801-1887) fu una complessa figura di scienziato tedesco di vasta cultura e molteplici interessi. Studiò prima medicina, poi passò alla fisica. Tradusse dal francese alcuni trattati di fisica e chimica e diresse anche la pubblicazione di vari compendi riguardanti queste discipline. Fu influenzato dai filosofi della natura tedeschi e usando lo pseudonimo "Dottor Mises", pubblicò parecchi scritti su temi filosofici ed anche poemi e saggi riguardanti arte e letteratura. Fu apprezzato da Gadda e da Freud, che lo cita più volte in *L'interpretazione dei sogni*. Nel 1834 divenne professore di fisica all'Università di Lipsia e si concentrò sulla ricerca sperimentale. Tra le sue opere va ricordato il volume *Elementi di psicofisica* in cui viene formulata la legge di Weber-Fechner, secondo la quale "l'intensità della sensazione varia col logaritmo dell'intensità dello stimolo".



Nel breve saggio *Vergleichende Anatomie der Engel* (*Anatomia comparata degli angeli*) [5] egli porta avanti l'idea che gli angeli non siano altro che creature solari, in senso non metaforico ma letterale, in quanto vivono nelle immediate vicinanze del sole. Sono traslucidi e comunicano fra di loro variando di colore. Conclude Fechner nel suo

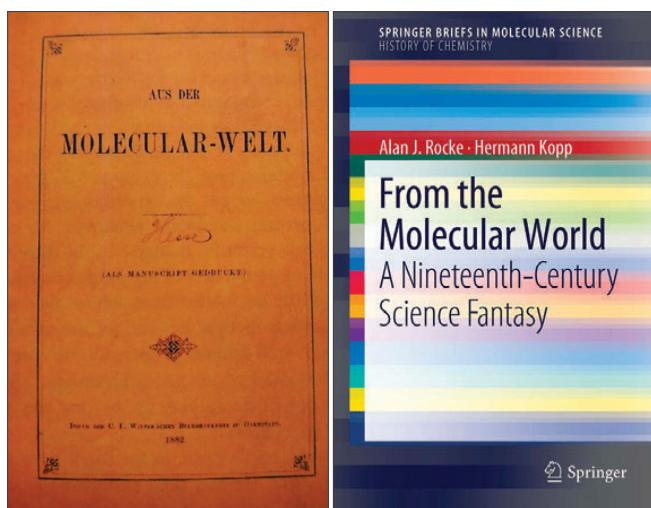
saggio: "La mia ipotesi sugli angeli è quindi la seguente: alcuni sono riempiti di ossigeno, altri di idrogeno, maschi i primi, femmine gli altri. Si innalzano continuamente al di sopra della superficie solare, si accoppiano e, grazie al processo di combustione dell'idrogeno con l'ossigeno, generano la luce che proviene dal Sole e che ci illumina, segno delle avvenute loro nozze." Osserva Odifreddi: "con l'idrogeno e l'ossigeno la teoria fa acqua" [7], ed è impossibile non essere d'accordo. L'insuccesso della teoria è anche testimoniato dal fatto che ancora oggi imperversano le discussioni sul sesso degli angeli. Incidentalmente, prima di passare oltre, vorrei ricordare che anche nella *Antologia di Spoon River* (poesia Trainor il farmacista) l'ossigeno è associato al maschio e l'idrogeno alla femmina (*ossigeno lui, lei l'idrogeno, il figlio un fuoco devastatore*) [1a].

Alan J. Rocke e Hermann Frantz Moritz Kopp: *From the molecular world.*

A nineteenth-century science fantasy

Alan J. Rocke, dopo una formazione come chimico, nel 1975 conseguì il titolo di Ph.D. in storia della scienza all'Università di Wisconsin-Madison. In seguito coprì la posizione di professore di storia alla Case Western Reserve University di Cleveland. Nel 2002 Rocke tradusse in inglese, annotandolo ampiamente e corredandolo di adeguata presentazione, un breve scritto dal titolo *Aus der Molecular Welt* [6a] di Hermann Kopp e all'articolato lavoro di traduzione [6b] associò anche il proprio nome. Kopp (1817-1892) nacque a Hanau, (Germania). Nel 1838 conseguì il dottorato e la *Venia Legendi* (abilitazione all'insegnamento) in Scienze Fisiche presso l'Università di Marburgo. In seguito si trasferì a Giessen dove svolgeva la sua attività Justus von Liebig del quale divenne un caro amico. Nonostante la vicinanza col grande chimico i compiti di Kopp furono in larga misura di tipo didattico. Inoltre svolse un'impegnativa attività come storico della chimica (opera principale: *Geschichte der Chemie*, in quattro volumi 1843-1847), che gli fece conseguire una fama di rilievo nel settore. Fu anche molto attivo nella veste di responsabile della rivista *Annalen der Chemie und Pharmacie*, compito che aveva ereditato da Liebig. In seguito occupò la posizione di professore di chimica teorica. Considerati i suoi meriti, varie università mostrarono interesse ad averlo come loro docente. Nel 1864 accettò la proposta dell'Uni-

versità di Heidelberg, forse stimolato dalla presenza in quella sede di Robert Bunsen, che era un suo amico. Lì si impegnò nell'insegnamento e nella pubblicazione di altri volumi di storia della chimica, di cui uno sull'alchimia. La mancanza di fondi e di un adeguato laboratorio pose grossi limiti alla sua attività scientifica. Pur trovandosi in queste condizioni critiche riuscì a condurre a lungo ricerche concernenti le relazioni fra struttura e proprietà, dando un fondamentale contributo, tra l'altro, allo studio della grandezza chiamata "volume specifico" e talvolta anche "volume molecolare", oggi nota, in effetti, come volume molare.

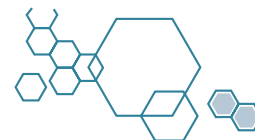


Aus der Molecular-Welt fu scritto da Kopp, ampliando una stesura preliminare, con l'intenzione di farne omaggio a Bunsen in occasione del suo settantunesimo compleanno (31 marzo 1882). Nella circostanza Kopp inviò il volume a Napoli, dove Bunsen era in vacanza con un collega. Va anche ricordato che almeno in un altro paio di occasioni Kopp e Bunsen avevano passato le vacanze nella stessa città. Lo scritto fu anche inviato a Kekulé e ad altri eminenti chimici dell'epoca. Successivamente uscì la prima edizione regolare del volume. I giudizi sull'opera furono molto positivi. Kekulé scrisse che da anni non gli era capitato di divertirsi tanto e considerò lo scritto "genuina scienza vestita di garbato umorismo". Sulla stessa linea Hans Goldschmidt affermò che tutti i chimici dotati di senso dell'umorismo avrebbero dovuto leggere il volume. Il tema del libro è rappresentato dalla visita di un gruppo di turisti tedeschi, di cui dovrebbe far parte Kopp, ad un'immaginaria esposizione molecolare

permanente, che si svolgeva a Napoli ed utilizzava, allo scopo, grandi palloni di vetro in un ambiente simile all'allora nuovo acquario della città. Il nome dato al sito fu "aerarium", poiché la modifica fondamentale era costituita dal fluido (dall'acqua all'aria) in cui le molecole potevano essere osservate "in libertà" dai visitatori. Il termine inventato dal colto Kopp non fu una scelta particolarmente felice perché in latino *aerarium* significa "erario". I temi principali che l'autore riesce a trattare muovendosi in questo contesto sono costituiti da valenza, struttura molecolare, teoria cinetica dei gas, teoria delle soluzioni ed elettrolisi. Verranno qui ricordati solo pochi aspetti di più stretta pertinenza allo spirito dell'articolo, estrapolandoli dalle dettagliate considerazioni fatte dall'autore per ciascuno dei temi affrontati con la competenza del chimico e dello storico.

I visitatori dell'aerario si accorgono subito che gli atomi presentano delle caratteristiche antropomorfe. Sono dotati di un numero variabile di mani. Ad esempio, molecole semplici quali H_2 , Cl_2 , N_2 sono formate da atomi con una o tre mani che stringendosi portano alla loro origine. Seguendo questa "raffinata" teoria, che oggi potremmo chiamare "metodo del valence hand", il carbonio ha quattro mani, che nel caso del relativo diossido vengono impegnate tutte e quattro con le due mani di ciascun ossigeno, mentre quando si forma il monossido due stringono quelle dell'ossigeno, mentre due rimangono a riposo stringendosi tra di loro. Le molecole si muovono a velocità molto elevata con un moto rettilineo che muta direzione dopo ogni urto. L'osservazione induce Kopp a paragonarle a personaggi di opere liriche in continuo movimento (Leporello del *Don Giovanni* di Mozart: "notte e giorno a faticar per chi nulla sa gradir"; Figaro de *Il Barbiere di Siviglia* di Rossini: "Figaro qua, Figaro là..."). Va notato che riferimenti alla letteratura, alla musica, alla danza, a metafore e al folclore sono continuamente utilizzati nello scritto.

Dopo aver visitato lo stand in cui sono mostrati l'alcool metilico e l'alcool etilico, indicati con i loro vecchi nomi, spirito di legno e spirito di vino, rispettivamente, si incontrano gli acidi (acido formico ed acido acetico con un suo isomero costituzionale, il formiato di metile). Si raggiunge quindi il "Compartimento Aromatico", ambiente in cui l'attrazione principale è il benzene. Nell'anello esagonale i sei atomi di carbonio con



le loro piccole faccine nere guardano verso l'esterno. Le strette di mano danno legami fra gli atomi come ci aspetteremmo. Nel contempo questi si impegnano in un vivace girotondo e quando si arriva all'atteso ...e *tutti giù per terra* ogni atomo si accovaccia.

Nell'ambito della discussione su raggruppamenti già pronti a formare molecole unendosi a qualche altro partner con una mano disponibile, molto allegro appare il siparietto di un club di danza che si osserva oltre i vetri. Si possono incontrare gruppi metilici, etilici, amilici, che la fantasia dell'autore trasforma in ragazze dal nome Metilia, Etilia, Amilia (quest'ultima di taglia forte), tutte appartenenti alla famiglia degli Alchili, le quali si uniscono ad altri gruppi formando una coppia molecolare di ballerini. Molto comune fra i partner è un tipo che si presenta dicendo: *"Il mio nome è Ossidrite"*. Come succede in ogni club simile, il pettegolezzo è un'attività molto diffusa. Ma su questo va mantenuto uno stretto riserbo.

Concludiamo qui con i commenti allo scritto di Kopp, ricordando che egli, sempre con particolare riferimento alla fase gassosa, si interessa anche di *costituzione* del mondo molecolare. Sembrerebbe un tema già considerato, ma qui *"costituzione"*, invece di riguardare aspetti strutturali, si riferisce alle leggi fondamentali che regolano la vita della comunità, dove il principio di base deve essere l'eguaglianza. L'organizzazione dello stato funziona senza alcuna autorità ufficiale, ogni molecola amministra la legge da sola ed è autorizzata ad intervenire ove e quando risulti necessario. Le leggi presentate sono valide per un comportamento ideale. Ma questo non avviene sempre, cosa che si verifica anche per una comunità di persone. Nel confronto fra le due società il merito di una minor devianza, secondo Kopp, spetta alla comunità molecolare.

Dopo aver visitato altri reparti (incluso un compartimento dedicato alla fase liquida) sui quali non ci soffermeremo, il gruppo di visitatori tedeschi decide di ritornare all'*Hassler*, un hotel allora molto famoso, posto in una splendida posizione di Napoli, che però non esiste più dal 1918, essendo stato posto sotto sequestro dallo stato italiano ed utilizzato per strutture universitarie ed altro.

Noi ci fermeremo qui a riflettere, soddisfatti del lungo viaggio dallo spazio cosmico al piccolo mondo molecolare. Il percorso seguito, caratterizzato dall'osservazione di scenari diversi, dall'immensità dello spazio

alle piccole strutture molecolari, ci ha anche consentito di valutare due modi di narrare la scienza, che si differenziano per la caratura degli autori e la tipologia di soggetto trattato. Calvino ha bisogno di poche pennellate per descrivere atmosfere che stimolano la nostra immaginazione. Kopp, da scienziato che deve discutere un tema senza tanti gradi di libertà, fa ricorso alla sua vasta cultura, da cui attinge continue e gradevoli metafore. I bizzarri paradossi di Fechner fanno da intermezzo con un loro fascino che deriva dall'inconsueto tema trattato e dalle inverosimili ipotesi. L'ironia con cui Fechner si congeda improvvisamente nelle ultime righe dello scritto induce il lettore a ritenere che sia stato tutto un divertissement, tranquillizzandolo sulla salute mentale dello scienziato. Non meraviglia che il saggio sugli angeli sia stato incluso fra i volumi consigliati per una biblioteca scientifica universale [7].

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Naso, *Chimica e Industria*, a) 2011, **93**(9), 106; b) 2011, **93**(10), 114; c) 2009, **91**(7/8), 105; d) 2015, **97**(4), 56; e) *Chimica e Industria Web*, 2015 **2**(7) luglio; f) 2015, **2**(7) novembre.
- [2] F. Naso, *Substantia*, 2017, **1**(2), 111; *Sapere*, 2017, **1**, 34.
- [3] I. Calvino, *Le Cosmicomiche*, (con uno scritto di E. Montale), Mondadori, Milano, 2012.
- [4] I. Calvino, *Tutte le Cosmicomiche*, Mondadori, Milano, 2017.
- [5] G.T. Fechner, *Anatomia comparata degli angeli*, a cura di E. Vinarsa de Vigny, Lampi di Stampa, Milano, 2003.
- [6] a) H. Kopp, *Aus der Molecular-Welt*, Winter's Book-Press, Darmstadt, 1882; b) A.J. Rocke, H. Kopp, *From the molecular world: A nineteenth-century science fantasy*, Springer, New York, 2012.
- [7] P. Odifreddi, *La scienza espresso*, Einaudi, Torino, 2006.

Cheerful Chemistry

Three writings, i.e. *Le Cosmicomiche (Cosmicomics)* by I. Calvino, *Anatomia comparata degli angeli (Comparative anatomy of the angels)* by G. T. Fechner, *Aus der Molecular-Welt (From the molecular world)* by H. Kopp present joyful and surreal tales of different style, but all involving atoms and molecules.



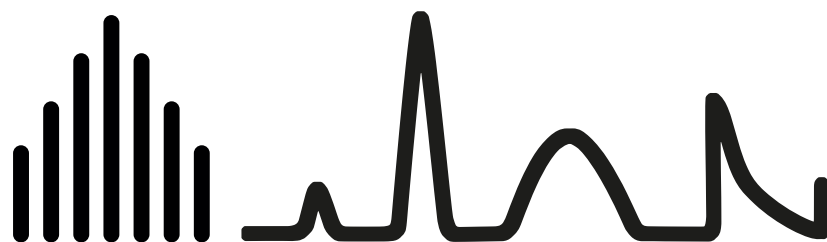
Università
degli Studi
di Ferrara



POLITECNICO
MILANO 1863



HPLO
2019



MILAN ITALY 16-20 JUNE 2019

48TH International Symposium on High-Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques

Università di Milano-Bicocca, Milan

Chairs

ALBERTO CAVAZZINI

Università degli Studi di Ferrara

MASSIMO MORBIDELLI

Politecnico di Milano



KEY DATES

JANUARY 2019

28

Monday

Abstract deadline for oral presentations and for Csaba Horváth Young Scientist Award

MARCH 2019

18

Monday

Preliminary program

MARCH 2019

29

Friday

Deadline for early bird registration

APRIL 2019

29

Monday

Abstract deadline for poster presentations for Best Poster Awards

MAY 2019

8

Wednesday

Final program

MAY 2019

20

Monday

Abstract deadline for poster presentations

www.hplc2019-milan.org – hplc2019@effetti.it

ORGANIZING SECRETARIAT

Effetti srl

Via Giorgini, 16 - 20151 Milan (I)

www.effetti.it



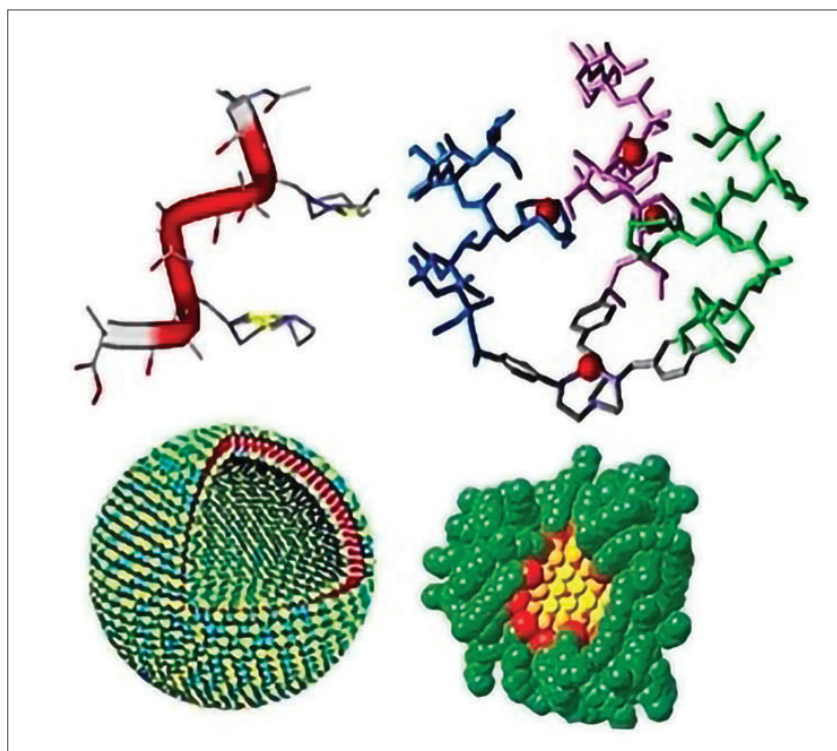
POWERING YOUR COMPANY

WWW.AGICOM.IT



ALLA RICERCA DELLA COOPERATIVITÀ IN CATALISI

La cooperazione tra molecole o gruppi funzionali presenta molto spesso vantaggi molto rilevanti nell'accelerare processi catalitici o nell'attivare meccanismi di reazione non presenti quando le molecole sono isolate. Tale cooperazione (o cooperatività, come si definisce in ambito chimico) per instaurarsi richiede che i partner svolgano ruoli diversi ma finalizzati allo stesso obiettivo.



Se tra gli esseri viventi la cooperazione rappresenta un vantaggio sia per il gruppo che per il singolo individuo [1] cosa possiamo dire delle molecole? In realtà anche fra di esse la sinergia tra gruppi funzionali (come nel caso del sito catalitico di un enzima) o tra molecole diverse (come tra i lipidi di una membrana) avviene molto più di frequente di quanto si possa credere. Per questo è stato coniato il termine cooperatività per differenziarlo dalla cooperazione. La cooperati-

vità tra molecole porta a effetti catalitici sorprendenti, come pure a costanti di affinità aumentate di diversi ordini di grandezza. Quest'ultimo aspetto è stato oggetto di diversi studi che hanno cercato di definire e quantificare la cooperatività tra molecole diverse [2, 3]. La descrizione della cooperatività in ambito catalitico è invece ancora elusiva, almeno dal punto di vista quantitativo. Nel nostro laboratorio da molti anni studiamo sistemi in grado di accelerare una reazione chimica con un meccanismo cooperativo e qui cercherò di illustrare alcuni esempi significativi del nostro lavoro [4].

La cooperatività richiede la presenza in una stessa molecola di più gruppi funzionali (almeno due) o la formazione di cluster di molecole in uno stesso sistema, tenute assieme da interazioni covalenti (es. dendrimeri) o non covalenti

(es. micelle). Molti di questi sistemi sono anche multivalenti [5] per la contemporanea presenza di diverse copie di uno stesso gruppo funzionale o di clusters di gruppi funzionali. Multivalenza e cooperatività spesso sono proprietà di uno stesso sistema.

Le reazioni di cui ci siamo occupati sono prevalentemente reazioni di idrolisi di esteri carbossilici o fosforici in ragione del fatto che il loro meccanismo è in genere ben compreso e vi sono esempi di confronto

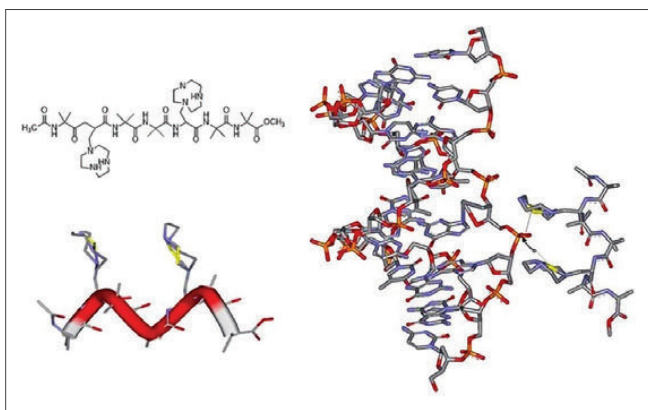


Fig. 1 - In alto a sinistra è riportata la struttura del peptide che assume una conformazione ad elica in soluzione acquosa come è riportato in basso a sinistra. A destra un possibile meccanismo cooperativo per la scissione del DNA plasmidico utilizzando lo stesso peptide come complesso con 2 ioni Zn(II)

assai stimolanti, come quelli costituiti dagli enzimi idrolitici. Per poter asserire che un sistema catalitico è davvero cooperativo bisogna dimostrare che la sua attività è superiore a quella che si osserverebbe con un analogo sistema i cui componenti operassero in maniera indipendente l'uno dall'altro. L'analisi è resa più complessa dal fatto che ciascuno dei componenti di un sistema cooperativo molto spesso opera con un meccanismo diverso, anche se si tratta dello stesso gruppo funzionale. Per illustrare questo concetto prenderò in considerazione come primo esempio l'idrolisi di un estere fosforico catalizzata da ioni metallici. Usualmente una fosfoesterasi presenta almeno due di essi nel suo sito catalitico, ciascuno con ruoli ben precisi e diversi dall'altro: attivazione del nucleofilo, attivazione del substrato ed, infine, attivazione del gruppo uscente [6]. Nell'eptapeptide elicoidale di Fig. 1 sono presenti due copie di un amminoacido sintetizzato nel nostro laboratorio che è in grado di complessare ioni Zn(II) con una costante di affinità assai elevata attraverso il triazaciclononano presente in catena laterale [7]. La conformazione ad elica consente di collocare i due complessi metallici ad una distanza appropriata per cooperare nel processo idrolitico di un estere fosforico, come abbiamo verificato sia usando un substrato modello che il DNA plasmidico. In quest'ultimo caso abbiamo potuto dimostrare che l'analogo peptide con un solo ione metallico è almeno 300 volte meno reattivo del sistema dinucleare [8]: un chiaro esempio di cooperatività.

Se nell'esempio precedente i due ioni metallici erano in grado di interagire ambedue direttamente con la funzione fosfoesterea, i due ioni Co(III) del macrociclo di Fig. 2 sono collocati ad una distanza tale da non poter interagire direttamente con il fosfato [9]. Ciononostante siamo riusciti a dimostrare che anche in questo caso esiste cooperatività tra i due mediata da una molecola d'acqua coordinata ad uno dei due ioni Co(III): un meccanismo diverso da quello presente nel caso del peptide di Fig. 1 e probabilmente presente in enzimi che presentano più di due ioni metallici in prossimità del sito catalitico. Si tratta di un contributo meno importante ma quantificabile. Con questo risultato abbiamo potuto dimostrare che questo ione metallico "remoto", sul cui ruolo esistevano ipotesi diverse, può portare ad un'accelerazione della reazione significativa.

Nei sistemi precedenti la struttura delle molecole era stata progettata per disporre gli ioni metallici nella posizione migliore per cooperare nel processo idrolitico. L'esempio che segue invece mostra come la realizzazione del sito catalitico cooperativo possa essere il risultato di un cambiamento conformazionale. Nel caso specifico, tale cambiamento conformazionale è il risultato della complessazione di uno ione metallico che svolge quindi un ruolo allosterico. Il sistema è costituito da una piattaforma tetramminica (tris-amminoetilammina, TREN) nella quale, a ciascuna delle ammine primarie, è stato legato un piccolo peptide ad elica che include una copia dello stesso amminoacido che abbiamo visto nell'esempio di Fig. 1, in grado

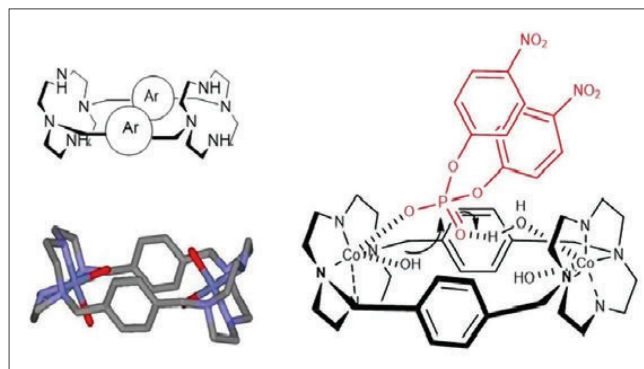


Fig. 2 - In alto a sinistra la serie di macrocicli in grado di complessare due ioni Co(III) sintetizzati. In basso a sinistra è riportata invece la struttura ottimizzata del complesso dinucleare più efficiente nell'idrolisi di un diestere dell'acido fosforico. A destra è riportato il meccanismo suggerito dai dati cinetici

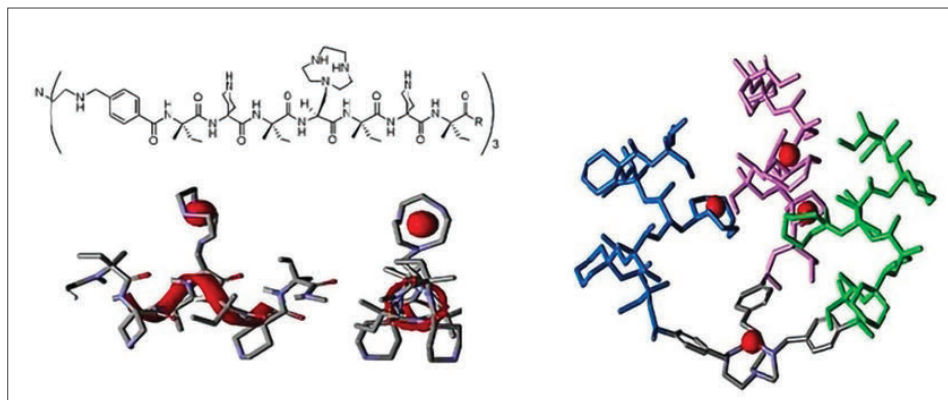


Fig. 3 - In alto a sinistra è riportata la formula della molecola ottenuta legando ad una piattaforma costituita dalla tris(1,2-diamminoetil)ammina (TREN) tre copie del peptide riportato in basso a sinistra (visto lateralmente e lungo il suo asse). A destra la struttura del complesso tetranucleare di Zn(II) dove si crea il sito catalitico per la scissione del diestere fosforico

di formare un complesso con Zn(II) [10]. La realizzazione del sito catalitico in cui si vanno a collocare i tre ioni Zn(II) viene garantita da un quarto ione Zn(II) che coordinandosi al TREN provoca la chiusura dei tre bracci funzionalizzati con i peptidi. L'orientamento dei complessi metallici, come illustrato in Fig. 3, è favorito dalla presenza di ioni ammonio, su ciascuno dei peptidi, rivolti verso la soluzione acquosa. Il sistema tetrametallico si è rivelato un ottimo catalizzatore del processo di transesterificazione di un estere fosforico modello del RNA. È interessante mettere in evidenza come anche la fosfatasi alcalina, un enzima deputato alla scissione di un legame fosfoestereo, presenti uno ione metallico non coinvolto nella catalisi ma che gioca un ruolo di controllo della conformazione (o allosterico) dell'enzima, indispensabile perché esso possa svolgere la sua azione catalitica. Sistemi più complessi dei precedenti sono costituiti da nanoparticelle di oro (AuNP) [11] costituite da cluster di atomi di oro(0) la cui superficie è stata passivata con un monostrato di molecole organiche funzionalizzate da una parte con un tiolo (per l'ancoraggio alla superficie dell'oro) e dall'altra con un legante in grado di formare un complesso stabile con ioni Zn(II) [12]. Ciascuna nanoparticella presenta sulla superficie diverse unità di complessi di Zn(II) (circa 60 per un diametro del nocciolo d'oro di 2 nm): si tratta quindi di un sistema multivalente. Sfruttando un meccanismo come quello illustrato in Fig. 1, è quindi possibile realizzare fino a circa 30 siti catalitici cooperativi per l'idrolisi di un diestere fosforico. Usando un substrato modello del RNA, abbiamo potuto dimostrare che,

in effetti, questo è quello che succede (Fig. 4). La straordinaria situazione che si realizza nel monostrato che passa il nocciolo d'oro (prossimità tra gli ioni metallici, desolvatazione rispetto alla soluzione acquosa, ottimizzazione dell'interazione del substrato con il sito catalitico) ci ha permesso di realizzare quello che è il miglior catalizzatore sintetico per l'idrolisi di questo substrato modello che sia mai stato realizzato fino ad

oggi [13]. La caratteristica chiave di questi sistemi sta nelle cooperatività che si esercita sia nella complessazione del substrato che nel processo catalitico vero e proprio. Per questo, in analogia con gli enzimi, li abbiamo chiamati nanozimi. Reattività e complessazione possono essere determinati, come negli enzimi, sfruttando l'equazione di Michaelis-Menten. AuNP, funzionalizzate con un legante diverso da quello utilizzato in precedenza, hanno dimostrato una straordinaria proprietà nell'idrolisi del DNA plasmidico: la capacità di scindere legami fosfoesterei in filamenti diversi portando alla linearizzazione del polimero

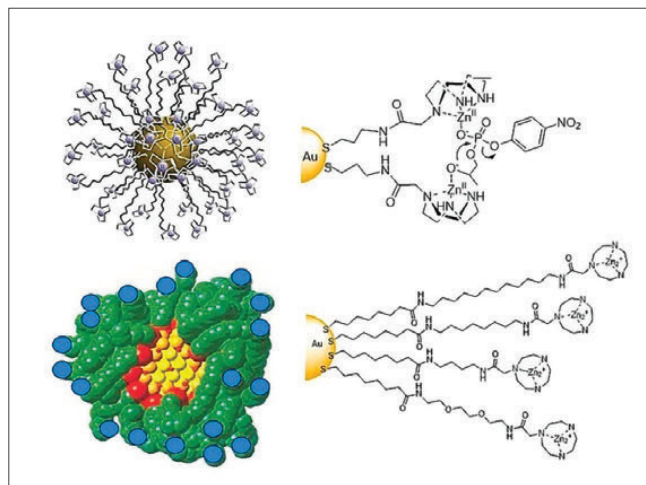


Fig. 4 - In alto la rappresentazione tridimensionale di una particella di oro cui è legato un tiolo (tra quelli indicati schematicamente in basso a destra) funzionalizzato con un legante per Zn(II). In basso a sinistra è rappresentata ancora la particella d'oro dove si mettono in evidenza il nocciolo metallico ed il monostrato organico. In alto a destra è riportato il meccanismo cooperativo di scissione dell'estere suggerito dai dati cinetici

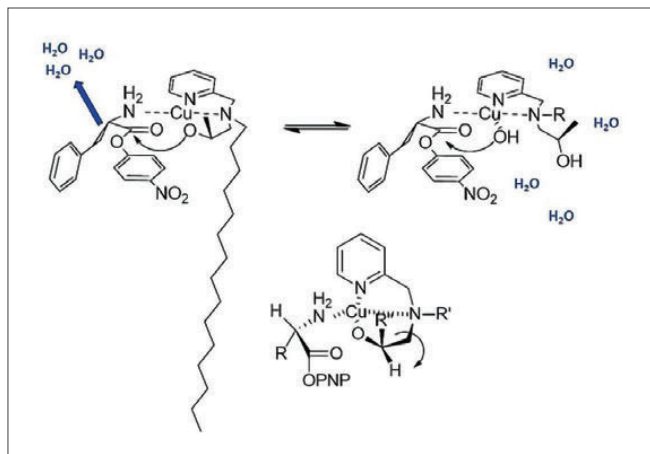
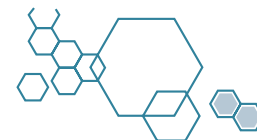


Fig. 5 - In alto è illustrato l'equilibrio tra di due modi di coordinazione allo ione Cu(II) del legante chirale: a sinistra con il gruppo alcolico coordinato, a destra con lo stesso sostituito da un idrossile. L'equilibrio comporta la rotazione del braccio che porta l'ossidire come illustrato in basso ed è legato alla presenza o meno di acqua nell'intorno del complesso

[14]. Si tratta di un evento assai difficile da realizzare con un catalizzatore sintetico e che si è reso possibile in questo caso per la multivalenza del sistema. La presenza di più siti catalitici sulla superficie della nanoparticella e la notevole affinità della stessa per il doppio filamento del DNA plasmidico rendono possibile l'idrolisi di due legami appartenenti a due diversi filamenti in modo quasi contemporaneo.

La cosa molto interessante che abbiamo osservato nel corso dei nostri studi è stato l'emergere, in maniera del tutto inattesa, di meccanismi cooperativi nuovi in seguito al confinamento di gruppi funzionali in un modello di una membrana biologica, come può essere quello costituito da un aggregato micellare o dal monostrato che passiva il nocciolo d'oro di una nanoparticella. Il primo caso che illustrerò qui è quello costituito dal legante piridinico chirale riportato in Fig. 5. Esso forma complessi molto stabili con ioni Cu(II) ed è stato studiato come potenziale catalizzatore della scissione enantioselettiva di un estere di un amminoacido [15]. La cosa sorprendente che abbiamo osservato è che solamente l'aggregato micellare formato dal legante dotato di una catena idrocarburica (e quindi anfifilico) era in grado di catalizzare il processo con una buona enantioselettività mentre il legante incapace di formare aggregati micellari non solo non presentava enantioselezione ma era addirittura un inibitore del processo di scissione dell'estere. Abbiamo spiegato questo diverso comportamento con un cambia-

mento di conformazione del legante nell'aggregato micellare che comporta il coinvolgimento della funzione alcolica nella coordinazione allo ione metallico. Tale funzione alcolica diventa poi il nucleofilo nei confronti dell'estere. Nel caso del complesso che non aggrega, l'acqua compete favorevolmente con la funzione alcolica, rimpiazzandola nella coordinazione allo ione Cu(II). In questo modo il braccio chirale del legante non svolge più il suo ruolo di nucleofilo. Il risultato è un'efficienza molto minore e, soprattutto, la perdita del riconoscimento chirale del substrato. L'aggregazione, un classico processo cooperativo, attiva quindi un meccanismo completamente diverso da quello che si osserva con lo stesso legante in forma isolata in soluzione acquosa.

Un altro esempio di nuovo meccanismo catalitico abbiamo avuto modo di osservarlo quando abbiamo funzionalizzato il monostrato di nanoparticelle di oro con piccoli peptidi (Fig. 6) che presentavano gruppi funzionali potenzialmente attivi nella reazione di idrolisi di un estere e tipicamente presenti nel sito catalitico di esterasi o peptidasi [16]. Amminoacidi potenzialmente coinvolti nella scissione di un estere modello erano l'istidina (con la funzione imidazolica) e la tirosina (con la funzione fenolica), oltre all'arginina (con il gruppo guanidinico). In effetti utilizzando il peptide in soluzione acquosa e seguendo la velocità di reazione in funzione del pH si osserva il coinvolgimento come nucleofili sia della tirosina (a pH ca.

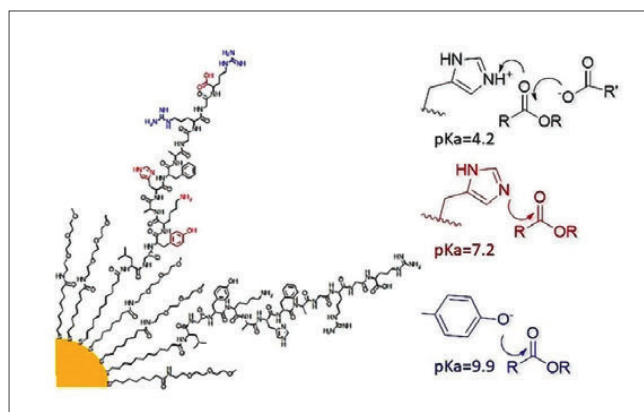


Fig. 6 - A sinistra è riportata schematicamente la nanoparticella d'oro funzionalizzata con una sequenza peptidica opportunamente funzionalizzata in catena laterale con gruppi in grado di scindere un estere usato come substrato. A destra sono illustrati i vari nucleofili coinvolti ai differenti pH. A pH 4,2 si instaura un meccanismo che è presente solo quando il peptide è legato alla nanoparticella

9) che dell'imidazolo (a pH ca. 7). Quando tuttavia il peptide viene confinato nel monostrato che passiva una nanoparticella d'oro, oltre ai due meccanismi precedenti se ne instaura un terzo a pH relativamente basso (ca. 5) che coinvolge sia un gruppo imidazolico protonato che una funzione carbossilato come nucleofilo [17]. Si tratta di un nuovo meccanismo cooperativo chiaramente associato alla vicinanza dei gruppi funzioni di due peptidi diversi nello stesso monostrato di passivazione.

Le nanoparticelle di oro si prestano molto bene, come abbiamo visto negli esempi precedenti, per sfruttare appieno la cooperatività sia a livello di riconoscimento molecolare che di catalisi. La loro efficienza catalitica può essere modulata o del tutto soppressa con l'aggiunta di una molecola in grado di competere in maniera efficiente con il substrato fosfoestereo. I polianioni si legano molto fortemente ad AuNP cationiche (come quelle funzionalizzate con complessi di Zn(II)) con costanti di affinità che crescono in funzione della carica: maggiore è la carica maggiore è l'affinità, una classica interazione tra specie multivalenti [18]. Ad esempio, se a nanoparticelle d'oro analoghe a quelle di Fig. 4 aggiungiamo ATP o un oligopeptide polianionico questi si legheranno alla superficie della AuNP, impedendo l'interazione con il substrato e, quindi, inibendo il processo catalitico che porta alla sua scissione. L'attività catalitica può però essere riattivata qualora l'inibitore polianionico venga esso stesso scisso in frammenti più piccoli, ciascuno con una carica limitata e quindi con un'affinità molto minore per la superficie cationica della nanoparticella. Una peptidasi specifica per il peptide polianionico o una ATPasi possono svolgere molto bene questo ruolo di scindere l'inibitore e, conseguentemente, riattivare l'attività catalitica della AuNP. Ci troviamo quindi di fronte alla possibilità di determinare quantitativamente la concentrazione dell'enzima utilizzato attraverso un meccanismo a cascata (Fig. 7). Nel primo passaggio l'enzima idrolizza l'inibitore mentre nel secondo è la nanoparticella che, riacquistata la sua attività, scinde un substrato cromogenico che funge da indicatore indiretto della presenza dell'enzima da cui tutto è iniziato. Poiché ambedue i passaggi sono processi catalitici caratterizzati da un elevato turn-over, il risultato finale è una doppia amplificazione del segnale di presenza dell'enzima con con-

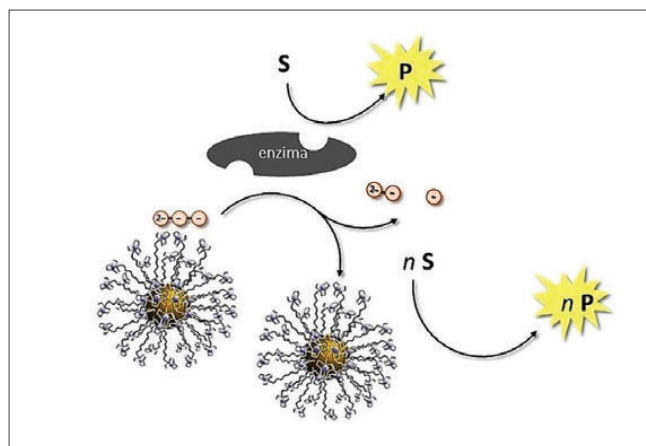


Fig. 7 - Da sinistra a destra sono riportati gli eventi che portano alla riattivazione dell'attività catalitica della nanoparticella inibita dall'aggiunta di ATP. Dapprima l'enzima idrolizza l'ATP, successivamente la nanoparticella riprende la sua azione catalitica rilasciando una molecola colorata che indica la presenza dell'enzima che ne ha riattivato l'attività catalitica

seguente elevata sensibilità nel suo riconoscimento. L'interazione tra specie multivalenti a carica opposta è alla base della formazione transiente di aggregati di vescicole che abbiamo avuto modo di studiare [19]. Il tensioattivo costituito dal complesso di Zn(II) con il triazaciclononano funzionalizzato con una catena idrocarburica aggrega, in soluzione acquosa, a concentrazioni relativamente elevate (mM). Tuttavia, in presenza di ATP, gli aggregati (vescicole costituite da membrane a doppio strato) si formano a concentrazioni molto più basse di tensioattivo. Possiamo quindi affermare che ATP funge da agente "templante" per la formazione degli aggregati che a quella concentrazione altrimenti non esisterebbero. Tuttavia, in presenza di una ATPasi, l'idrolisi scinde l'ATP in frammenti troppo piccoli per indurre la formazione di aggregati che quindi si distruggono (Fig. 8). L'aggiunta di ATP in presenza dell'enzima porta alla nuova formazione di aggregati, fintantoché è nuovamente idrolizzato dall'enzima, così il processo può continuare in maniera ciclica. La presenza delle vescicole può essere verificata monitorando la fluorescenza di un'opportuna sonda attiva solamente nell'ambiente lipofilo della membrana vescicolare. Parimenti la presenza della membrana delle vescicole consente di condurre reazioni chimiche che non avvengono in soluzione acquosa. Il complesso meccanismo cooperativo che sta alla base dell'interazione ATP-tensioattivi metallici e dei tensioattivi tra di loro crea quindi delle specie

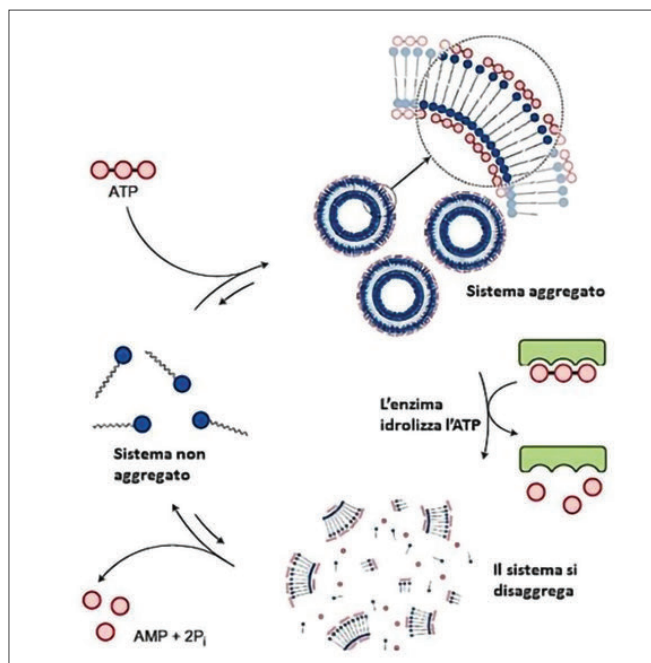


Fig. 8 - Da sinistra in senso orario: un complesso metallico di Zn(II) anfifilico si aggrega in presenza di ATP. Il sistema aggregato, in presenza di una ATPasi ha una vita limitata al tempo di permanenza dell'ATP: quando questo viene idrolizzato dall'enzima il sistema si disaggrega. Una nuova aggiunta di ATP consente di riprendere il ciclo aggregazione/disaggregazione

transienti (gli aggregati vescicolari) che attivano la fluorescenza oppure reazioni chimiche. Queste specie transienti esistono nell'intervallo di tempo necessario per l'idrolisi di ATP da parte dell'ATPasi. Tutto il processo costituisce un prototipo di chimica "fuori dall'equilibrio", uno sviluppo importante della chimica che consente di attivare processi in condizioni termodinamiche instabili o ad alta energia.

Gli esempi che ho sopra riportato costituiscono una parte del lavoro che abbiamo svolto nel nostro laboratorio negli ultimi anni. Essi servono a creare la curiosità nel lettore a scoprire quanto la cooperatività tra molecole sia un fenomeno diffuso ed importante. La chimica che avviene dentro alle cellule [20] o nelle loro membrane ne è certamente un esempio significativo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Ridley, *The origins of virtue*, Penguin, 1998.
- [2] C.A. Hunter, H.L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 7488.
- [3] G. Ercolani, L. Schiaffino, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1762.

- [4] C. Guarise, F. Manea et al., *J. Pept. Sci.*, 2008, **14**, 174.
- [5] F. Mancin, L. Prins et al., *Molecules*, 2016, **21**, 1014.
- [6] N. Williams, B. Takasaki et al., *Accounts Chem. Res.*, 1999, **32**, 485
- [7] P. Rossi, F. Felluga et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6948.
- [8] C. Sissi, P. Rossi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 3169.
- [9] E.S. Bencze, C. Zonta et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 5375.
- [10] A. Scarso, U. Scheffer et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, **99**, 5144.
- [11] (a) M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 293; (b) P. Zhao, N. Li, D. Astruc, *Coordin. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 638.
- [12] F. Manea, F.B. Houillon et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2004, **43**, 6165.
- [13] M. Diez-Castellnou, F. Mancin, *P. Scrimin, J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 1158.
- [14] R. Bonomi, F. Selvestrel et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 15744.
- [15] (a) G. De Santi, P. Scrimin, U. Tonellato, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4791; (b) P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 4194.
- [16] P. Pengo, S. Polizzi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 1616.
- [17] P. Pengo, L. Baltzer et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2007, **46**, 400.
- [18] R. Bonomi, A. Cazzolaro et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2011, **50**, 2307.
- [19] S. Maiti, I. Fortunati et al., *Nat. Chem.*, 2016, **8**, 725.
- [20] A. Norvell, S. McMahon, *Science*, 2010, **327**, 964.

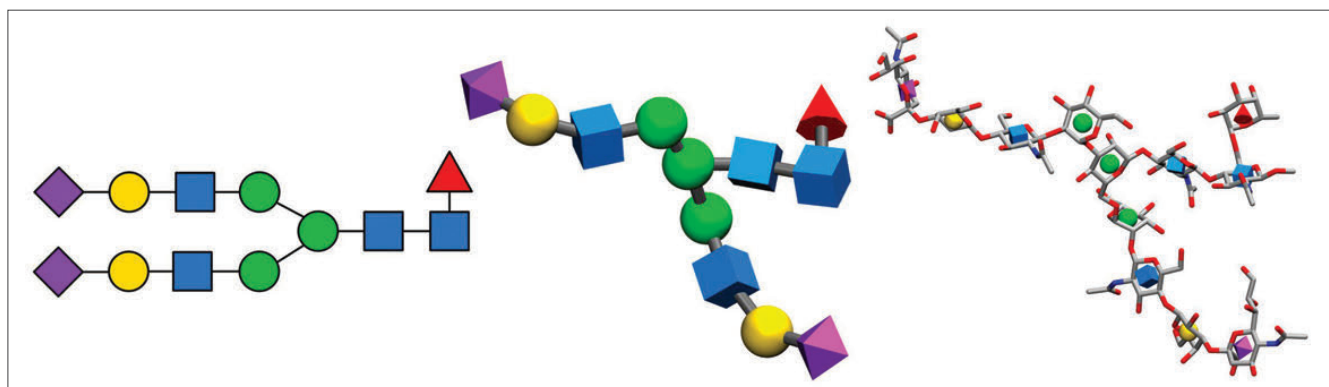
Looking for Cooperation in Catalysis

Cooperation between molecules or functional groups often provides impressive rate acceleration of chemical reactions or activate new reaction mechanisms not present when molecules are isolated. The activation of cooperation (or cooperativity as it has been dubbed in chemistry) requires the partners play different roles aimed at the same goal.



I GLICANI, MOLECOLE A BASE DI CARBOIDRATI, RESPONSABILI DELLA SOCIALITÀ DELLE CELLULE

I glicani ricoprono ogni cellula vivente e sono alla base di qualsiasi comunicazione molecolare tra cellule di qualsiasi regno. La “Glicoscienza” include la biologia cellulare e strutturale dei glicani e dei loro derivati e gioca un ruolo cruciale nella biologia, biotecnologia e medicina moderne, estendendosi all’agricoltura e alle scienze veterinarie. I glicani presenti sulla superficie cellulare giocano un ruolo fondamentale nella interazione cellula-cellula in ogni forma vivente. I glicani di ospiti e microbi partecipano nelle patologie, nella simbiosi e nella difesa di entrambe le parti. Infatti, il riconoscimento dei glicani microbici o eucariotici, la sintesi di loro analoghi da parte dei microbi porta ad esiti benefici o letali. Glicani e loro derivati pertanto giocano un ruolo fondamentale nell’interazione dinamica tra ospite e microbo anche se i dettagli molecolari di tale interazione non sono ancora completamente chiari, precludendo, perciò, ogni loro utilizzo per scopi benefici.



I glicani “for dummies”

Cosa s’intende per carboidrati? La IUPAC ci dice che il termine generico “carboidrati” include mono-, oligo- e polisaccaridi e loro derivati. Cosa sono allora i glicani? Una categoria complessa di molecole a base di carboidrati ma che possono anche legare covalentemente lipidi, proteine, acidi nucleici ad altro. Possono essere anche chiamati glicoconjugati. La scien-

za che studia la struttura, la funzione e la chimica di tali molecole è semplicemente detta Glicoscienza. I glicani sono una delle quattro classi fondamentali di macromolecole appartenenti ai sistemi viventi, insieme con acidi nucleici, proteine e lipidi, e sono costituiti da singole unità di monosaccaridi collegate l’una all’altra attraverso il legame glicosidico in modi differenti.



Una delle chiavi di diversità dei glicani rispetto alle altre biomolecole è proprio nel legame glicosidico e nella possibilità di legare i singoli residui monosaccaridici in diversi modi, anche non linearmente, attraverso il legame glicosidico. Ogni monosaccaride presenta diversi gruppi ossidrilici che possono essere sito di “legame” da parte di un altro monomero attraverso la sua posizione anomeric. Ogni monosaccaride può essere in forma furanica o piranica, e la sua orientazione anomeric essere alfa o beta. Queste variabili fanno sì che quattro unità di monosaccaride, danno luogo a differenti oligosaccaridi (più di 7 milioni!), mentre, ad esempio, quattro unità di amminoacido, daranno luogo a 256 tetrapeptidi. Oltretutto, rispetto alle catene polipeptidiche e di acidi nucleici, molti polimeri di carboidrati (polisaccaridi) possono essere ramificati, proprio in virtù delle caratteristiche chimiche dei loro monomeri costituenti. Per cui essi sono molecole complicate e assolutamente cruciali per la vita di qualsiasi cellula, dal virus alle cellule complesse come quelle delle piante superiori o quelle umane.

I glicani sono stati ritenuti a lungo la “Cenerentola” delle biomolecole, attribuendo ad essi solo funzioni strutturali (cellulosa, parete cellulare delle piante) o di riserva energetica (amido e glicogeno).

Che i glicani potessero essere importanti componenti come glicolipidi e glicoproteine è stato soltanto recentemente accettato in maniera definitiva. Basti pensare che la scoperta delle glicoproteine, cioè della esistenza del legame covalente tra glicani e proteine è datata all’inizio degli anni Sessanta del secolo scorso, ben dopo la scoperta della struttura del DNA. E comunque nel caso specifico delle glicoproteine per molti anni si è ritenuto che esse fossero una peculiare forma e bassa percentuale di molecole dove invece la gran parte delle proteine fosse soltanto “pura”, cioè scevra da carboidrati. Durante il mio periodo di tesi di dottorato ricordo con chiarezza che un mio collega dottorando in biochimica combatteva per purificare la sua desiderata proteina dai glicani “contaminanti”, salvo poi scoprire a fine dottorato che essi in realtà ne facevano parte integrante, essendo i *N*-glicani covalentemente legati ad essa! Ora nel terzo millennio si sa che circa il 60% delle proteine (di tutte le proteine) è glicosilato.

Glicani, una classe di biomolecole trasversale e silentemente ubiquitaria

Perché in effetti è vero, i glicani, sono talmente inseriti nel “mainstream” della chimica, della biochimica e delle scienze della vita da essere diventati sottofondo, ignorati per essere così fondamentali!

Alcuni esempi?

La cellulosa, interamente costituita da glucosio, è il composto organico più abbondante del pianeta; il secondo composto organico più abbondante è ancora un glicano, la chitina, ovvero l’esoscheletro degli insetti, che è un polimero interamente costituito da *N*-acetil-glucosammina, ancora una volta un monosaccaride.

La proteina più abbondante del pianeta è la RUBISCO, Ribulosio BISfosato Carbossilasi/Ossigenasi; essa è una proteina chiave per la vita, è l’enzima coinvolto nella fissazione della CO₂, ovvero nell’organizzazione dell’anidride carbonica, la reazione che rende gli organismi vegetali i nostri indissolubili partner di vita. Ed è questa una reazione che avviene a carico di un monosaccaride, il ribulosio.

Gli acidi nucleici sono una classe di biomolecole fondamentale per la vita e depositari dell’informazione genetica a tutti i livelli e in tutti i regni i cui monomeri sono i nucleotidi. I nucleotidi sono formati da una base azotata, da un gruppo fosfato e da un monosaccaride, ribosio o 2-deossiribosio, cioè un terzo del contenuto degli acidi nucleici è monosaccaridico! Ed il monosaccaride negli acidi nucleici non ha soltanto funzione strutturale ma la sua conformazione e l’orientazione di alcuni dei suoi atomi conferiscono differente struttura supramolecolare all’acido nucleico e differente funzionalità.

I glicani in quanto tali, la glicoscienza e la vita reale

Comprendere le strutture e le funzioni dei glicani è centrale per comprendere la biologia e la medicina. Qualunque cellula vivente è circondata da glicani, essi sono le molecole che permettono interazione, adesione, riconoscimento e immunità ad ogni cellula (Fig. 1). Sono infatti le molecole che permettono la socialità delle cellule e la loro comunicazione a livello molecolare. Svolgono diverse funzioni nel riconoscimento molecolare, nell’immunità e infiammazione.

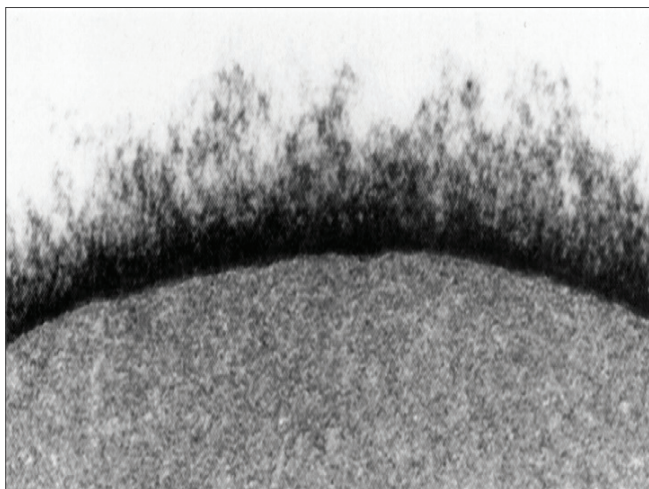


Fig. 1 - La superficie cellulare di un eritrocita, interamente ricoperta di catene carboidratiche (da S. Roseman, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 41527)

Farò di seguito alcuni esempi, giusto per fare intendere al lettore a digiuno di carboidrati (*in senso scientifico...*) quanto siano importanti i glicani e quanto impattino sulla vita reale: i glicani ed i gruppi sanguigni, i glicani ed il doping da eritropoietina, la cellulosa come potenziale “carburante”.

Il gruppo sanguigno è una delle numerose caratteristiche di un singolo individuo e viene classificato dalla presenza o dall'assenza di antigeni sulla superficie dei globuli rossi. Il sistema immunitario di ogni individuo è naturalmente capace di reagire contro il sangue non proprio, producendo anticorpi che possono specificatamente legarsi a dei particolari antigeni di superficie. Questi anticorpi si legano alla superficie dei globuli rossi trasfusi (o di altre cellule tessutali) “marcandoli” e portano a una distruzione di queste cellule attraverso l'intervento di altri componenti del sistema immunitario.

Quando gli anticorpi IgM si legano alle cellule trasfuse, queste ultime possono essere agglutinate e distrutte. È quindi vitale che sia selezionato sangue compatibile per le trasfusioni. Reazioni post-trasfusione possono portare a una risposta vigorosa da parte del sistema immunitario con una massiccia distruzione di globuli rossi, bassa pressione sanguigna e, nei casi più estremi, morte. Sono i glicani, e quindi la chimica degli

zuccheri che li compone, a determinare gli antigeni che definiscono i gruppi sanguigni A,B, oppure O, che definiscono, cioè, la capacità di un individuo di ricevere sangue da un altro (Fig. 2). Da un punto di vista chimico, tutti presentano sui globuli rossi l'antigene O, un oligosaccaride associato alla membrana plasmatica. Questo è costituito da quattro residui monosaccaridici i cui tre ultimi sono *N*-acetil glucosammina, galattosio e fucosio; quest'ultimo oligosaccaride si chiama anche antigene H ed è la struttura minima plausibile su un globulo rosso. Questa struttura trisaccaridica viene ulteriormente modificata da glicosiltransferasi che portano all'aggiunta di residui monosaccaridici in diversi siti dell'oligosaccaride per formare i diversi antigeni: viene legata *N*-acetil galattosammina nel caso del gruppo A, viene legato il galattosio nel caso del gruppo B, mentre gli individui del gruppo AB presentano entrambi i residui. Gli individui del gruppo O sono invece sprovvisti delle glicosiltransferasi e quindi presentano semplicemente l'antigene H.

I glicani sono covalentemente legati in posizioni specifiche su molte proteine eucariotiche, modulando aspetti della loro attività biologica attraverso il riconoscimento molecolare o influenzando il loro tempo di circolazione nel sangue. Ad esempio, l'eritropoietina è una glicoproteina coinvolta nella produzione dei globuli rossi e quindi direttamente coinvolta nella ossigenazione muscolare. La differenza chimica tra molecole di glicano nell'eritropoietina “naturale” e quella assunta per doping, serve come base per i test antidoping negli atleti.

I glicani sono fondamentali biomolecole anche nel mondo vegetale. I costituenti delle pareti cellulari

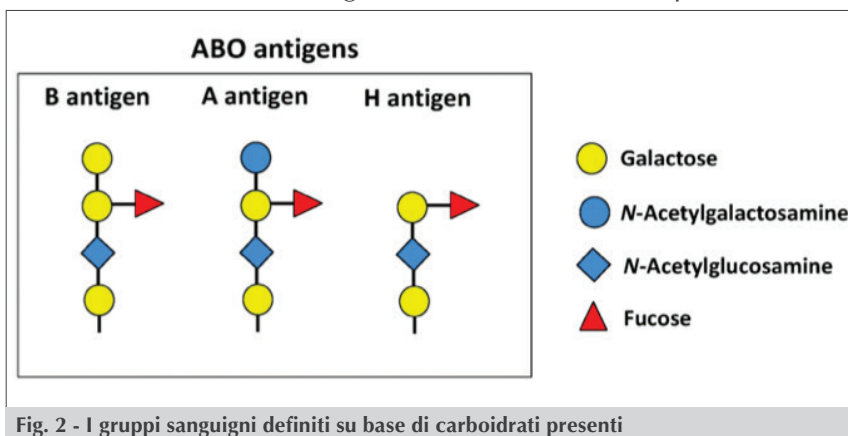


Fig. 2 - I gruppi sanguigni definiti su base di carboidrati presenti

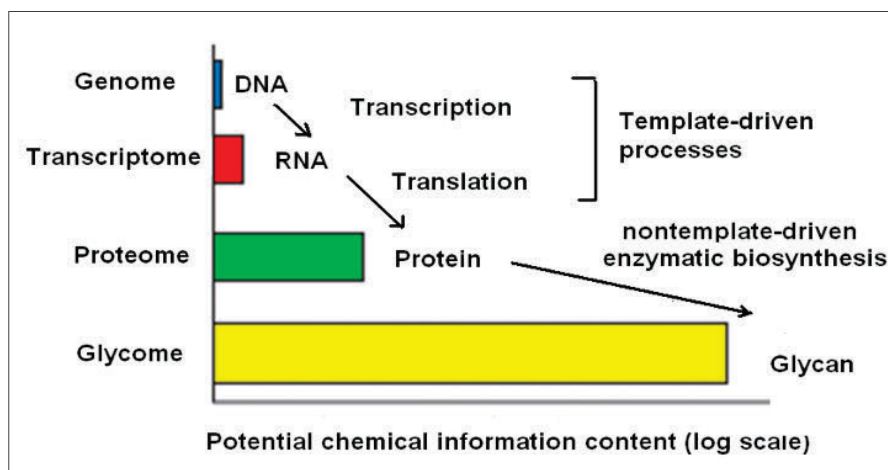


Fig. 3 - Illustrazione dell'ampliamento di informazione su scala esponenziale in seguito a glicosilazione post-traduzionale di proteine

vegetali includono glicani come la cellulosa e l'emi-cellulosa combinati in una matrice di altri biopolimeri a base di carboidrati. Alquanto attuale è la ricerca di fonti di energia alternative ai combustibili fossili, sfruttando l'energia immagazzinata in questi glicani vegetali. La conversione efficace dei glicani in biocarburanti liquidi richiede la scissione enzimatica delle pareti cellulari vegetali per liberare i carboidrati costituenti per l'elaborazione successiva. I progressi nella comprensione della struttura dei glicani che comprendono la parete cellulare, nella struttura e funzione degli enzimi impegnati nella biosintesi e degradazione e come essi possano essere modificati per ottimizzare il processo di degradazione della parete cellulare, sono studi cruciali che daranno un contributo significativo allo sfruttamento di questa fonte di energia alternativa.

Perché all'improvviso i glicani?

I progressi nelle scienze della vita negli ultimi decenni hanno portato a una maggiore comprensione di molti dei meccanismi di base presenti in sistemi biologici. Stimolati dal Progetto Genoma Umano, ci sono stati grandi progressi nella comprensione del dogma centrale della biologia molecolare: DNA-RNA-PROTEINE; cioè sequenze di geni del DNA sono trascritti in RNA, che a loro volta, sono tradotti per formare proteine. A dispetto dei grandi avanzamenti di conoscenza dopo la chiarificazione del genoma umano è parso ovvio a tutti che il numero di geni e conseguenti funzioni codificate dal genoma

fosse nettamente più basso, di vari ordini di grandezza, rispetto a tutte le funzioni richieste dalle cellule umane. È diventato infatti chiaro che le modifiche proteiche post traduzione sono parte integrante della decodificazione genica e che sono una aggiunta fondamentale per la compartimentalizzazione e la specificazione della funzione di ogni singola proteina (Fig. 3). La glicosilazione proteica, una delle forme più comuni di modifica post traduzione, è importante per molti processi biologici e spesso serve come un interruttore che è in

grado di modulare con precisione l'attività proteica. Attraverso la glicosilazione post traduzione è di fatto aumentato su scala esponenziale il "contenuto informativo e funzionale" di ogni singola proteina a causa delle intrinseche proprietà chimiche dei carboidrati e della loro complessità. Infatti, a differenza di DNA e proteine, i glicani non vengono sintetizzati seguendo un modello di sequenza (cosiddetto "template driven") ma piuttosto attraverso reazioni enzimatiche che dipendono da diversi fattori fisici e chimici, tra cui le concentrazioni di enzimi e molti diversi substrati. La diversità delle possibili strutture dei glicani rende conto della enorme possibilità di ampliamento della informazione.

Glicani microbici e glicani eucariotici

Di seguito un paio di esempi, uno per procarioti ed uno per eucarioti in cui i glicani di superficie cellulare giocano un ruolo fondamentale.

Glicosilazione microbica

Come detto precedentemente i glicani ricoprono la superficie di ogni cellula sia essa microbica, di piante o animali. I glicani presenti sulle cellule microbiche possono essere anche coniugati ad altre molecole, cioè essere glicolipidi o glicoproteine; in tutti i casi i glicani presenti sulla parete cellulare dei batteri sono chimicamente molto peculiari e diversi da quelli presenti negli eucarioti. Questa diversità chimica fa sì che essi e i corrispondenti glicconiugati della parete cellulare batterica siano ritenuti "tar-

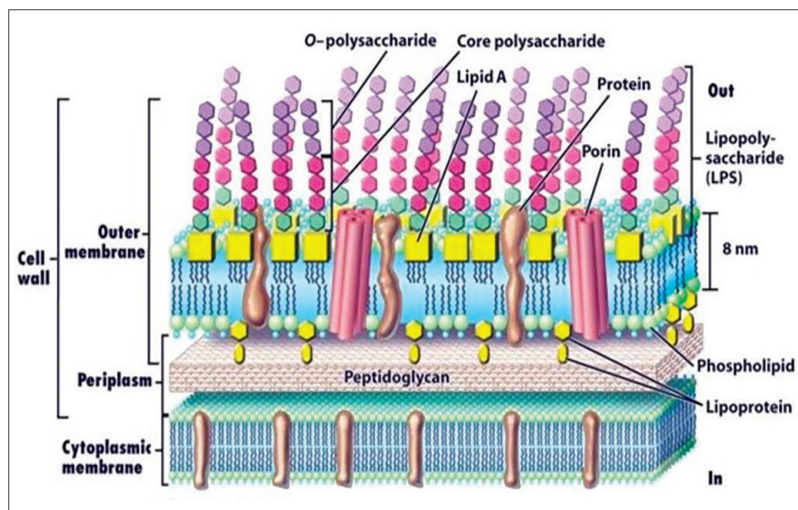


Fig. 4 - Illustrazione di una sezione di cellula batterica Gram negativa ed evidente preponderanza sulla sua superficie di particolari glicani, i lipopolisaccaridi

get" cruciali per combattere le infezioni da batteri. L'immunità innata è il primo livello di sorveglianza degli eucarioti ed è un sistema di controllo precoce per qualsiasi microrganismo approcci una cellula eucariotica. Essa è comune agli animali (uomo incluso) e alle piante, in quest'ultime è l'unico sistema immunitario presente, spesso chiamato anche difesa basale.

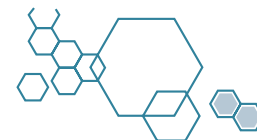
L'immunità innata si avvale del riconoscimento precoce di molecole appartenenti soltanto ai microrganismi e che quindi possano rappresentare un sistema identificativo univoco ed infallibile. Tra le molecole microbiche identificate come campione "marker" ci sono diverse classi di glicani, tutti presenti sulla superficie cellulare dei microbi, ad esempio, nei Gram negativi, i lipopolisaccaridi (Fig. 4). Sulla base del riconoscimento di questi glicani e derivati si scatena la risposta immunitaria innata che porta all'eliminazione del microbo da parte di cellule specifiche che secernono proteine killer in grado di neutralizzare il microrganismo. Certamente è cruciale conoscere intimamente, cioè a livello molecolare, la struttura di tutti i glicani di superficie dei microrganismi e capire come avviene il loro riconoscimento. Questo ha infatti molteplici interessanti vantaggi. L'identificazione dei frammenti molecolari che direttamente si legano alle proteine recettori dei glicani può essere punto di partenza per studi di sintesi organica all'uopo di nuovi mimici che siano riconosciuti da tali proteine e scatenino la risposta immunitaria in

anticipo. Inoltre è molto importante capire la struttura dei glicani di superficie microbica perché a livello intestinale, ed in generale in tutto il cavo oro-faringeo, siamo in contatto continuo con microbi simbiotici, cioè benefici che coadiuvano il nostro metabolismo a tutti i livelli. Questi microbi posseggono anche essi gli stessi glicani/glicocongiugati di superficie che saranno ovviamente strutturalmente diversi poiché non vengono riconosciuti dal nostro sistema immunitario e quindi non scatenano alcuna risposta. O forse vengono diversamente riconosciuti? In ogni caso la chimica organica strutturale è scienza necessaria in questo campo. L'identificazione dei glicocongiugati dal "microbiota" umano/animale sarà un passo fondamentale al fine di comprendere il meccanismo di azione del "microbiota" stesso.

Identico discorso è applicabile al mondo vegetale in cui, associato alle radici ed alle foglie, c'è un microbiota simbiotico che collabora attivamente al metabolismo vegetale; infatti si parla di vero e proprio "secondo codice genetico" della pianta, alludendo alla potenzialità genica conferita alla pianta dai numerosi ceppi batterici ad essa associati. In conclusione, lo studio del microbiota sembra essere il nuovo incrocio di discipline come la biologia cellulare, l'immunologia, la medicina e le biotecnologie. In questo campo specifico, la chimica organica, in particolare la chimica strutturale dei carboidrati, sono essenziali.

Glicosilazione eucariotica

Più del 65% delle proteine eucariotiche animali ed umane è glicosilata. Esse sono di solito glicosilate in più punti, attraverso un legame *N*-glicosidico, da un oligosaccaride il cui primo monosaccaride è la glucosammina. Questi oligosaccaridi (chiamati *N*-glycans) hanno uno scheletro comune dovuto alla comune biosintesi e pochissime variazioni sul tema. Prove cumulative su diversi organismi e nell'uomo hanno dimostrato che i cambiamenti nella glicosilazione accompagnano l'acquisizione delle caratteristiche cellulari e biomolecolari necessarie per la crescita e la progressione del tumore. La miriade



di microalterazioni della glicosilazione descritte nel cancro include la sintesi incompleta e l'espressione di strutture glicaniche troncate, l'aumentata espressione di *N*-glicani ramificati complessi, l'espressione *de novo* di glicani con acido sialico (un monosaccaride a nove atomi di carbonio) e l'apposizione di fucosio sul secondo monosaccaride della catena, la cosiddetta "core fucosylation". Si evince quindi che negli eucarioti e nell'uomo la glicosilazione è un meccanismo cellulare chiave che regola diverse funzioni fisiologiche ed anche patologiche, quali l'insorgenza del tumore. Alterazioni in glicoproteine, glicosfingolipidi e proteoglicani sono caratteristiche comuni delle cellule tumorali. La sovraespressione delle strutture ramificate degli *N*-glicani interferisce ancora una volta con la socialità delle cellule impedendo l'adesione cellula-cellula mediata da caderina epiteliale, favorendo la dissociazione e l'invasione delle cellule tumorali. Modifiche di proteine con *N*-glicani ramificati, e/o strutture differenti dal punto di vista chimico modulano le interazioni cellula-matrice del tumore, favorendo il processo di migrazione delle cellule tumorali. La glicosilazione alterata dei recettori del fattore di crescita e l'espressione modificata dei glicolipidi di membrana influenzano le vie di trasduzione del segnale delle cellule tumorali, modulando la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali. I glicani e le corrispondenti proteine (lectine) di riconoscimento dei carboidrati endogeni sono i principali regolatori dell'infiammazione e della risposta immunitaria verso le cellule tumorali.

Diversi marcatori sierologici attualmente utilizzati in terapie oncologiche/immunologiche si basano sulla rilevazione di glicoproteine circolanti o glicoproteine con glicosilazione alterata. I glicani avranno sempre più un ruolo fondamentale nel migliorare la diagnosi precoce, la determinazione della prognosi e la quantificazione del rischio tumorale, oltre a servire come marcatori di specifici bersagli terapeutici.

Conclusioni

La glicoscienza è un campo vibrante pieno di problematiche impegnative ed attuali.

È passato del tempo (anno 2004) da un famoso articolo/report dal titolo "Glycoscience finally comes of age", cioè le glicoscienze finalmente diventano

attuali. Adesso le glicoscienze sono al centro di un "incrocio scientifico" tra biologia, chimica, medicina e biotecnologie. Comprendere i glicani e applicare queste conoscenze può aiutare a trovare soluzioni guidate ai problemi e a una serie diversificata di sfide. Alcuni esempi comprendono la diagnosi precoce del cancro e di altre malattie attraverso l'identificazione di glicani biomarkers di malattia, oppure lo sviluppo di analoghi di glicani per la protezione contro malattie infettive, o la modulazione di microbiota intestinale attraverso una maggiore comprensione del ruolo dei glicani ed, infine, dal punto di vista biotecnologico, la creazione di prodotti e carburanti derivati da materie prime a base di carboidrati.

Per qualsiasi approfondimento su tale argomento suggerisco quello che ritengo un imprescindibile manuale di Glicoscienza, disponibile gratis online: *Essentials of Glycobiology*, 3rd Ed., A. Varki *et al.* (Eds.), Cold Spring Harbor (NY), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015-2017.

Glycans, Molecules based on Carbohydrates, Responsible for the Sociality of Cells

Glycans cover any living cell and are at the basis of any communication among cells of any kingdom. Glycoscience embodies the cellular and structural biology of glycans and glycoconjugates, and makes key contributions to modern biology, biotechnology, and medicine, spanning from human health to agriculture and veterinary sciences. Cell surface glycans play pivotal roles in cell-cell interactions in all living forms. Glycans of host and microbes participate in disease, defense and symbiosis. Indeed, microbial recognition of host glycans, host recognition of microbial glycans, and molecular mimicry of host glycans by microbes, lead to either beneficial or detrimental outcomes. Glycans and glycoconjugates thus play key roles in the dynamic interplay (molecular dialogue) between host and microbes, but the molecular details of these interactions are not well understood, precluding us from the ability to modulate them in beneficial ways to mankind.



FABIO PARMEGGIANI

MANCHESTER INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY (MIB) AND SCHOOL OF CHEMISTRY

THE UNIVERSITY OF MANCHESTER (UK)

DIPARTIMENTO DI CHIMICA, MATERIALI E INGEGNERIA CHIMICA "G. NATTA"

POLITECNICO DI MILANO (I)

FABIO.PARMEGGIANI@MANCHESTER.AC.UK; FABIO.PARMEGGIANI@POLIMI.IT

LA SINERGIA TRA BIOCATALISI E SINTESI ORGANICA: NUOVI STRUMENTI PER IL CHIMICO SINTETICO

La biocatalisi, ovvero l'impiego di catalizzatori di origine biologica per svolgere reazioni chimiche utili e ben definite, sta trovando sempre maggiore diffusione nella sintesi organica dal laboratorio all'industria, mettendo a disposizione del chimico un arsenale sempre più vasto di trasformazioni e metodi.

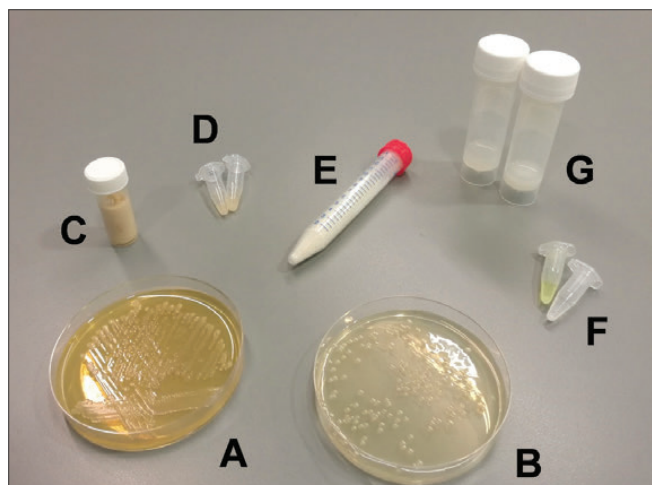


Fig. 1 - Esempi di catalizzatori biologici impiegati comunemente in biocatalisi: cellule intere da coltura singola (A), libreria di mutanti in *Escherichia coli* (B), cellule intere raccolte per centrifugazione (C), lisato grezzo (D), lisato grezzo liofilizzato (E), enzima purificato in soluzione (F), enzima purificato precipitato in solfato di ammonio (G)

La biocatalisi è definita come l'utilizzo di catalizzatori biologici per svolgere reazioni chimiche ben definite, su substrati spesso non naturali, con l'obiettivo di generare prodotti di maggior valore. Il termine "catalizzatori biologici" è assai generico in questo contesto: si può trattare di cellule intere di microrganismi come batteri, lieviti o funghi (sia wild-type,

ovvero come si trovano in natura, sia ingegnerizzati), oppure di enzimi isolati (puri o parzialmente purificati), oppure ancora di lisati grezzi (ottenuti semplicemente per rottura delle cellule e rimozione delle componenti insolubili). Alcuni esempi di queste categorie sono riportati in Fig. 1. Inoltre, tutti questi preparati si possono impiegare anche in forma immobilizzata, per facilitarne la rimozione e il riutilizzo ove possibile. Quale forma convenga utilizzare per una determinata applicazione dipende dalle caratteristiche della reazione da svolgere, dalla presenza di attività indesiderate nelle cellule e soprattutto dal valore del prodotto che si vuole sintetizzare, poiché il costo di produzione può variare di alcuni ordini di grandezza.

Indipendentemente dalla natura del preparato, l'attività dei biocatalizzatori è legata alla presenza di uno o più enzimi, proteine evolute dalla natura per svolgere in maniera estremamente efficiente e selettiva una reazione biologicamente utile. Questo non significa che ciascun enzima sia in grado di svolgere una sola reazione su un solo substrato, anzi, uno dei punti di forza della biocatalisi è proprio la promiscuità di molti enzimi, ovvero la capacità di accettare e convertire substrati analoghi, pur essendo molecole non naturali per le quali l'enzima non è stato biologicamente evoluto. L'eccessiva specificità è soltanto uno dei classici

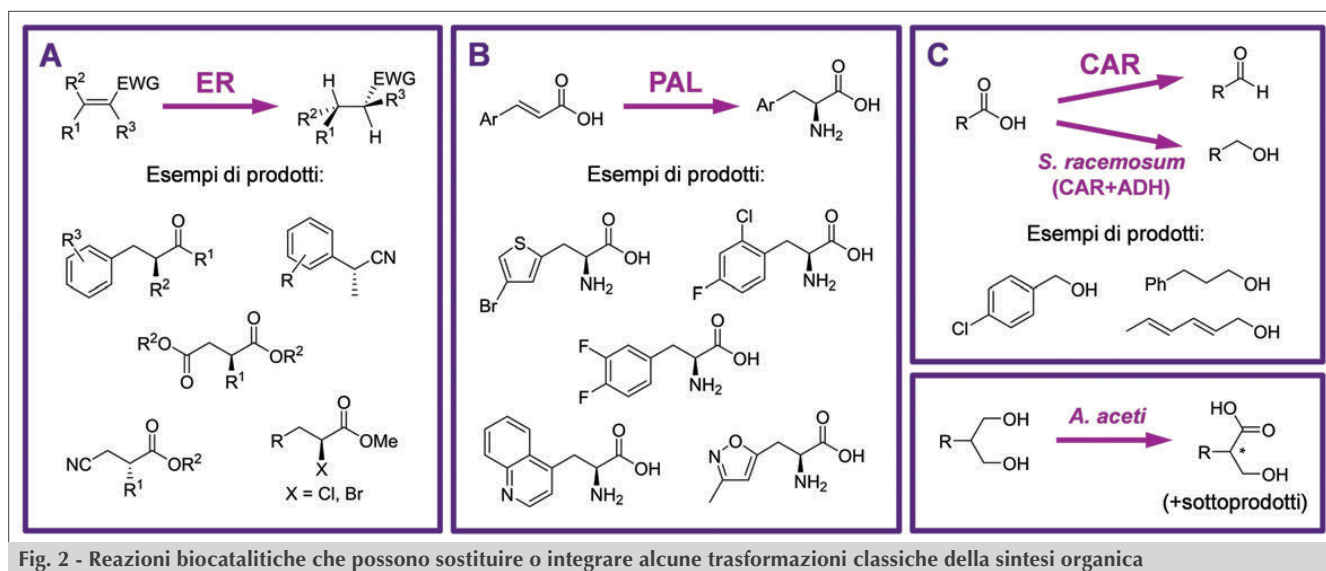


Fig. 2 - Reazioni biocatalitiche che possono sostituire o integrare alcune trasformazioni classiche della sintesi organica

luoghi comuni che a volte fanno desistere i chimici organici dall'uso di biocatalizzatori. Altri esempi sono il fatto che gli enzimi siano troppo sensibili, troppo costosi, limitati alle condizioni di reazione biologiche, e così via. In realtà, molte di queste affermazioni non sono né vere né false, dipende dall'enzima e dalla reazione che si considerano. Di conseguenza, sentendo o leggendo questi tipi di obiezioni, è fondamentale considerare in modo critico se siano effettivamente vere nel caso in esame. Molto spesso si osserverà che a far pendere l'ago della bilancia verso un processo biocatalitico oppure verso uno chemocatalitico è un delicato bilancio di svariati fattori tecnici, economici e ambientali.

In occasione del conferimento della medaglia Ciamician 2018 della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana, sono stato invitato a presentare questo breve contributo, che mira a illustrare la sinergia dei metodi biocatalitici con la sintesi organica classica, usando come esempi alcuni dei progetti sui quali ho avuto l'opportunità di lavorare negli ultimi anni. Invito che ho raccolto assai volentieri, nello spirito sia di divulgare alcuni aspetti salienti della biocatalisi sia di effettuare un'analisi critica dei punti di forza e debolezza di questa disciplina come complemento alla sintesi organica. In particolare, vi sono quattro aree di ricerca in cui la biocatalisi può davvero apportare un contributo insostituibile alla sintesi organica, non necessariamente migliore, ma sinergico.

Step biocatalitici alternativi

Nella pianificazione di nuove strategie sintetiche o retrosintetiche, la biocatalisi mette a disposizione del chimico un vasto arsenale di trasformazioni che possono essere viste come un'alternativa (spesso più efficiente dal punto di vista catalitico o più sostenibile dal punto di vista ambientale) ai corrispondenti passaggi chimici classici.

Un esempio emblematico è la riduzione stereoselettiva di doppi legami C=C, generalmente condotta con idrogeno ad alta pressione e catalizzatori a base di metalli costosi e ligandi chirali proprietari. Gli enzimi della famiglia delle ene-riduttasi (ER) svolgono la medesima trasformazione (Fig. 2A), in maniera spesso altamente enantioselettiva, su un ampio spettro di doppi legami attivati da gruppi elettron-attrattori [1]. La riduzione avviene in ambiente acquoso, a temperatura ambiente, impiegando un equivalente di un cofattore nicotinammidico (NAD(P)H) come donatore di idruro e un equivalente di protoni dal solvente. Alcuni esempi che illustrano la versatilità catalitica delle ER sono le riduzioni di chetoni α,β -insaturi [2], arilacrilonitrili [3], α -aloesleri [4], diesteri [5] e cianoesteri [6], con alte rese e selettività.

In più rari casi, invece, la reazione biocatalitica considerata non è un'alternativa ad uno step chimico ben noto, ma piuttosto un modo per svolgere una reazione atipica che altrimenti sarebbe estremamente difficile o inefficiente (per non dire impossibile) con i metodi

della sintesi organica classica. Un ottimo esempio è la reazione catalizzata dalle fenilalanina ammoniacali (PAL), le quali in natura svolgono la deamminazione dell'amminoacido L-fenilalanina generando ammoniaca e acido cinnamico [7]. Questa reazione non è affatto utile ai chimici organici, dato che distrugge un composto enantiopuro e genera prodotti di scarso valore, ma è stata dimostrata essere reversibile: in presenza di alte concentrazioni di ioni ammonio si riesce a spostare l'equilibrio nella direzione opposta e sintetizzare fenilalanine otticamente pure da substrati economici e disponibili (Fig. 2B), con perfetta economia atomica e senza bisogno di cofattori redox. Alcuni esempi sono la sintesi di fenilalanine alogenate che sono usate come intermedi farmaceutici [8] e di una serie di arilalanine con diversi anelli eterociclici e vari sostituenti [9]. Per dimostrare anche la scalabilità e l'applicabilità di questo tipo di reazioni, in collaborazione con Johnson Matthey abbiamo condotto uno studio preliminare di intensificazione [10], arrivando a condizioni ottimizzate con una produttività complessiva di circa 230 g L⁻¹ d⁻¹ e senza necessità di purificazione del prodotto, aspetti molto vantaggiosi per la sintesi industriale.

Un'altra reazione di riduzione che riveste grande importanza nella sintesi organica è la riduzione di acidi carbossilici, che richiede spesso condizioni spinte, soprattutto se si intende fermarsi ad aldeide. Gli enzimi che svolgono questa funzione in natura si chiamano acido carbossilico riduttasi (CAR) e sono strutturalmente più complessi dei precedenti (Fig. 2C) [11]. L'applicazione delle CAR in sintesi è complicata dal fatto che occorre rigenerare due cofattori (ATP e NADPH), con conseguente necessità di più enzimi e aumento dei costi. L'alternativa è cercare mezzi a cellula intera: per esempio, in collaborazione con l'Università degli Studi di Torino, abbiamo identificato un ceppo di zigomiceti (*Syncephalastrum racemosum*) con elevata attività di CAR [12]. Trattandosi di un sistema a cellula intera, accanto alla CAR sono presenti anche svariate alcol deidrogenasi (ADH), onnipresenti nei sistemi viventi, le quali riducono ulteriormente l'aldeide ad alcol, reazione comunque sinteticamente utile. In un'applicazione un po' più "avanguardistica", invece, è stato possibile sfruttare le CAR per la formazione di ammidi in ambiente acquoso sopprimendone l'attività di riduzione [13]. In presenza di un'ammina, l'acido viene

convertito nell'ammide corrispondente, altra reazione eccezionalmente importante nella chimica farmaceutica. Questo esempio sottolinea il fatto che in opportune condizioni si possono usare i medesimi enzimi per compiere anche reazioni chimiche molto diverse. Un ultimo esempio di processo biocatalitico difficile da realizzare chimicamente è un'altra reazione a cellula intera, sviluppata in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano. Questa è una desimmetrizzazione ossidativa di 1,3-dioli simmetrici (Fig. 2D) catalizzata dal batterio *Acetobacter aceti*, utilizzato industrialmente per la produzione dell'aceto. Il diolo viene ossidato selettivamente all'idrossiacido corrispondente con rese ed eccessi enantiomerici discreti [14]. Trattandosi di una reazione a cellula intera, altre attività sono in competizione, ma si tratta di studi preliminari che dimostrano come la biologia metta a disposizione una moltitudine di strumenti che il chimico possa poi ottimizzare o sviluppare.

Biocatalizzatori ingegnerizzati

Una vastissima gamma di biocatalizzatori, inclusi quelli sopra menzionati, è commercialmente disponibile o può essere prodotta tramite semplici processi fermentativi. Uno dei principali vantaggi della catalisi biologica è il fatto che le proprietà del catalizzatore possono essere facilmente alterate tramite semplici tecniche di ingegneria genetica, introducendo mutazioni a livello di DNA, che si riflettono direttamente sulla sequenza e sulla struttura della proteina prodotta.

La tipica applicazione industriale è la conversione di reagenti dal costo moderato in prodotti dal valore maggiore, possibilmente senza rimetterci l'intero guadagno nel costo del catalizzatore o degli altri componenti impiegati. Perciò, numerosi parametri del catalizzatore devono essere tenuti in conto per assicurare la validità economica del processo. I più importanti sono l'attività specifica, la selettività (enantio-, regio-, chemo-), la specificità in caso di reazioni concorrenti e la stabilità (al pH, alla temperatura, al solvente di reazione, e così via). Se uno screening preliminare mostra che nessuno degli enzimi disponibili possiede tutte le caratteristiche richieste, si possono adottare svariati approcci per arrivare a biocatalizzatori più adatti (Fig. 3): l'identificazione di nuovi enzimi dalle ceppoteche o dai database ("enzyme discovery"), la

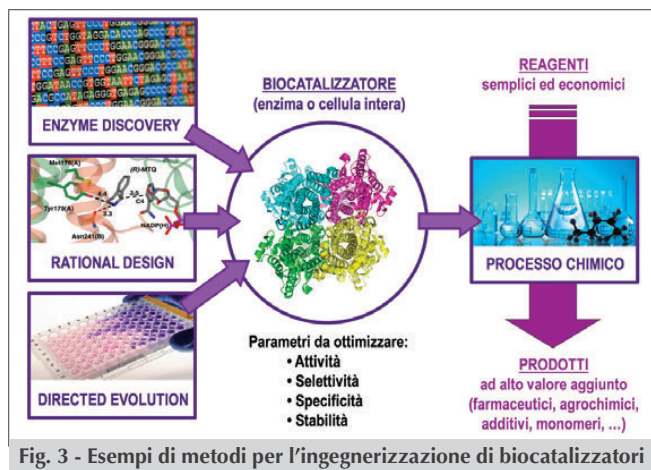


Fig. 3 - Esempi di metodi per l'ingegnerizzazione di biocatalizzatori

mutagenesi mirata, spesso guidata da studi strutturali o meccanicistici ("rational design"), oppure un metodo basato su mutazioni casuali che non richiede la conoscenza preliminare della struttura della proteina, ma necessita di tecniche di screening molto efficienti ("directed evolution").

La enzyme discovery sta acquistando sempre maggiore importanza, sia per la drastica diminuzione dei costi di sintesi e clonaggio del DNA, sia per la crescita esponenziale del numero di ceppi catalogati e disponibili, e del volume di sequenze genomiche e metagenomiche depositate in banche dati pubbliche e gratuite. In un primo esempio, abbiamo analizzato le attività di ER di una selezione di ceppi di funghi filamentosi tratti dalla Mycotheca Universitatis Taurinensis, una ceppoteca tra le più ricche al mondo (estratti per esempio dall'aria, dalle alghe marine, da affreschi e da libri antichi), identificando 28 specie con attività di ER a cellula intera [15]. Un esempio complementare, basato sulla disponibilità di sequenze genetiche nei database, riguarda l'identificazione di nuove PAL. Abbiamo selezionato potenziali enzimi con identità assoluta dei residui localizzati attorno al sito attivo nelle PAL conosciute, ma che avessero la maggior diversità possibile delle aree periferiche, individuando cinque nuove PALs con stabilità e selettività differenti [16]. La diversa specificità di substrato, nonostante il sito attivo sia quasi identico, rappresenta bene il valore della enzyme discovery.

Per quanto riguarda il rational design, una di queste nuove PAL, attiva su alcuni derivati di acidi cinnamici con sostituenti elettron-donatori, è stata ottimizzata concentrandosi su questa classe di composti, general-

mente male accettati dalle PAL note. Tramite mutazioni mirate è stato possibile incrementare notevolmente l'attività dell'enzima per la sintesi di fenilalanine elettronicamente ricche [17]. Un secondo esempio di ingegnerizzazione razionale è basato su un'altra classe di enzimi molto simile alle PAL che catalizzano l'isomerizzazione dell'L- α -fenilalanina ad (S)- β -fenilalanina, passando attraverso l'acido cinnamico come intermedio. Tramite opportune singole mutazioni dei residui nel sito attivo, scelte in base a considerazioni sulla struttura e sul meccanismo, è stato possibile ottenere varianti con selettività aumentata verso l'uno o l'altro regioisomero, su un ampio range di substrati [18].

Il concetto invece di directed evolution è assai più generale, permettendo di ripercorrere in laboratorio gli stessi passi compiuti dall'evoluzione in natura senza bisogno di una conoscenza dettagliata della struttura o del meccanismo di un enzima (il premio Nobel per la chimica di quest'anno è stato assegnato in parte per le applicazioni di questa strategia). Si parte dalla sequenza di un gene che codifica un enzima da migliorare e si introducono volontariamente mutazioni casuali, generando una libreria di colonie, ognuna delle quali produce una variante diversa della proteina. Con uno screening molto selettivo si possono eliminare le varianti negative ed individuare le migliori, dalle quali si può recuperare l'informazione genetica corrispondente e ripetere il ciclo fin quando le proprietà dell'enzima hanno raggiunto il livello desiderato [19]. La limitazione principale di questo metodo è la necessità di disporre di un metodo di screening efficiente e rapido (come la microfluidica [20] o la spettrometria di massa [21]) dal momento che lo spazio delle sequenze da esplorare è smisuratamente vasto.

Un paio di casi dalla letteratura che sono particolarmente degni di nota sono la collaborazione tra Merck e Codexis per lo sviluppo di una transaminasi (ATA) utilizzata nella sintesi industriale dell'antidiabetico sitagliptina [22] e la trasformazione di una deidrogenasi specifica per un particolare D-amminoacido in una generica D-amminoacido deidrogenasi (DAADH), che ossida selettivamente l'enantiomero D di un ampio spettro di substrati [23]. Quest'ultima attività come tale non esiste in natura ed è fondamentale in molte applicazioni, una delle quali è descritta nella prossima sezione.

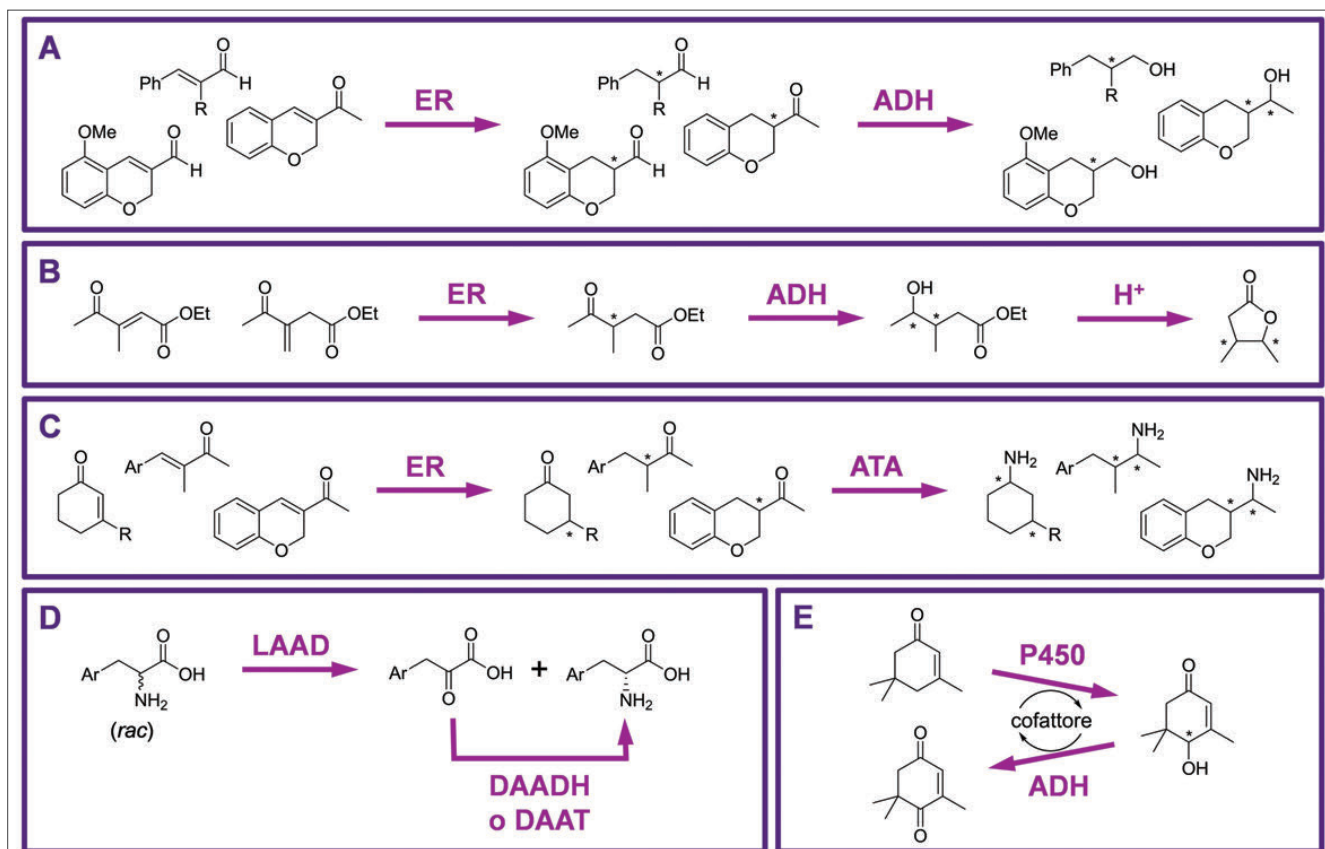


Fig. 4 - Esempi di sistemi multienzimatici a cascata che impiegano due step biocatalitici

Sistemi multienzimatici a cascata

Un aspetto in cui la biocatalisi è particolarmente brillante è la possibilità di combinare più enzimi in sistemi a cascata, dove il prodotto della prima reazione costituisce il substrato per la seconda, e così via. La maggior parte degli enzimi lavorano nel citoplasma (anche se ci sono importanti eccezioni) e sono pertanto intrinsecamente compatibili. Ciò permette la realizzazione di reazioni chimiche anche molto diverse simultaneamente e nello stesso reattore, con multipli vantaggi. Gli esempi sono centinaia, e anche qui mi limito a passarne in rassegna solo alcuni dalla mia esperienza personale.

La combinazione delle ene-riduttasi con le alcol deidrogenasi permette di convertire composti carbonilici α,β -insaturi nei corrispondenti alcoli saturi con uno o più centri stereogenici (Fig. 4A) [24, 25]. La stessa sequenza, applicata a chetoesteri α,β -insaturi, ha permesso di ottenere lattoni per l'industria delle fragranze sfruttando la doppia riduzione accoppiata con una ciclizzazione spontanea in ambiente acido (Fig. 4B). In particolare, partendo da due substrati regioisomerici e

utilizzando soltanto tre enzimi in totale (una sola ER e due ADH), si sono ottenuti tutti e quattro gli stereoisomeri di un butirrolattone disostituito presente nella pianta del tabacco [26]. Duale e simile è la reazione delle ER combinata a quella delle transaminasi (Fig. 4C) [27]. Invece di ridurre il carbonile, lo si converte ad ammina primaria, un'altra funzionalità cruciale nella sintesi farmaceutica.

La DAADH ottenuta per evoluzione (citata nella sezione precedente) è di grande utilità nella stereoinversione o deracemizzazione degli amminoacidi: un L-amminoacido può essere prima deamminato da una L-amminoacido deamminasi (LAAD) a spese dell'ossigeno, e poi nuovamente ri-amminato dalla DAADH generando il corrispondente D-amminoacido in elevata purezza ottica (Fig. 4D) [28]. Lo stesso schema è stato anche realizzato con una D-amminoacido transaminasi (DAAT) che non necessita di cofattori [29]. È intuitivo che se queste conversioni funzionano bene con un L-amminoacido enantiopuro, a maggior ragione funzionano con una miscela racemica, già costituita per metà dall'enantiomero D.

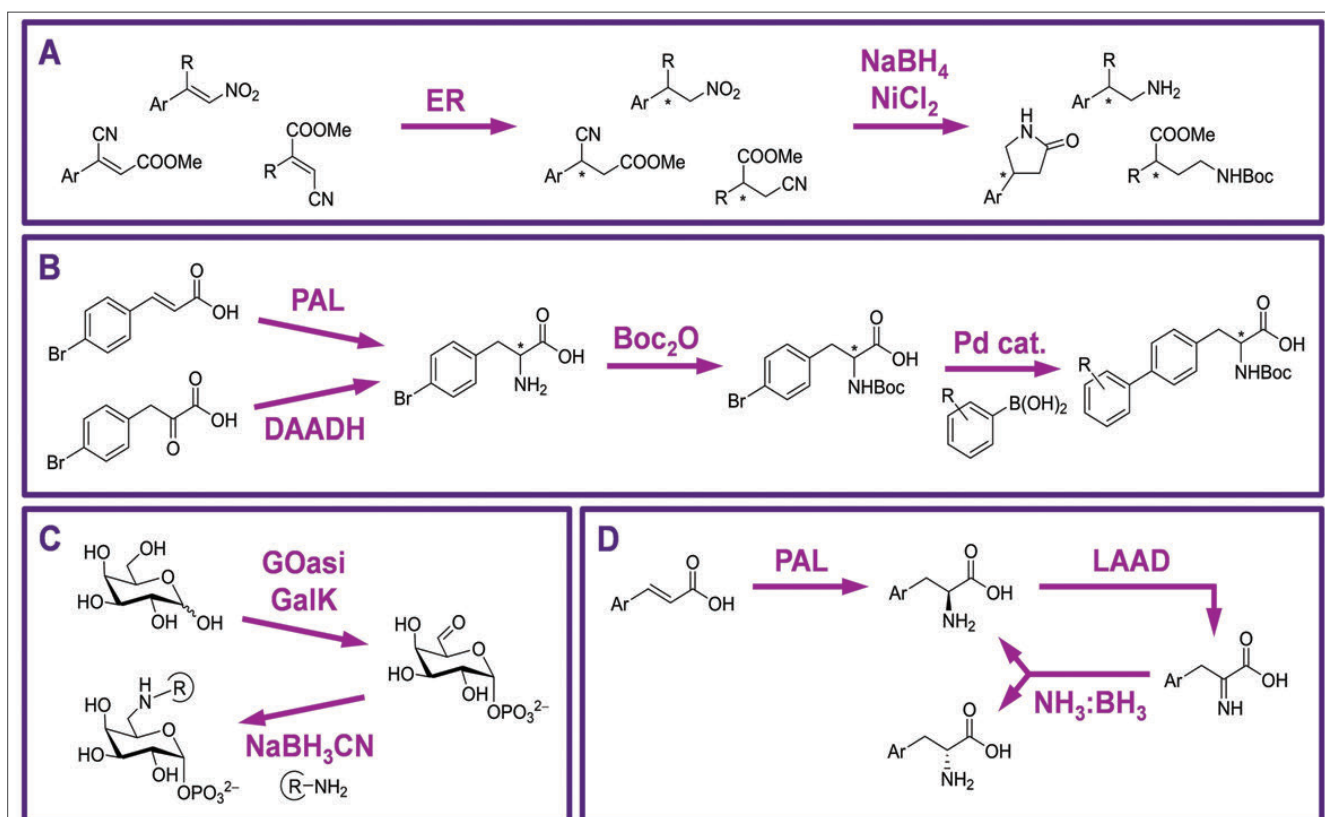


Fig. 5 - Esempi di sistemi chemoenzimatici one-pot

Un ulteriore vantaggio della sintesi multienzimatica risiede nella possibilità di accoppiare due enzimi che agiscono sul substrato, consentendo anche un riciclo interno del cofattore senza ulteriori enzimi per la rigenerazione di quest'ultimo. Un esempio è l'ossidazione dell'isoforone mediata da P450 monoossigenasi, che richiede O_2 e consuma un equivalente di NADPH, seguita dalla deidrogenazione a chetoisoforone, che rigenera un equivalente di NADPH (Fig. 4E) [30].

Altri impressionanti esempi di combinazione simultanea di numerosi enzimi diversi si possono individuare nella sintesi biocatalitica di oligosaccaridi o prodotti naturali complessi, che mostrano sia la specificità degli enzimi biosintetici, sia la loro promiscuità nell'accettare substrati chimicamente modificati e diversi dai loro equivalenti metabolici.

Sistemi chemoenzimatici one-pot

Infine, l'area in cui la biocatalisi e la sintesi organica si sposano nella maniera più versatile è la combinazione di step bio- e chemocatalitici nello stesso ambiente di reazione. Anche in questo caso le possibilità sono numerosissime, includendo reazioni in cui tutti i cataliz-

zatori operano insieme, sistemi compartimentalizzati e sistemi telescopici in cui i catalizzatori sono aggiunti in sequenza.

Un esempio basato sulla riduzione mediata da ER è l'ulteriore riduzione di gruppi nitro e nitrili ad ammine, generando una serie di prodotti quali lattami, aminoacidi e ammine protette, mantenendo la stereochimica fissata dalla ER (Fig. 5A). Questa seconda riduzione può essere facilmente effettuata aggiungendo boroidruro e sali di nichel(II) direttamente al mezzo acquoso di reazione quando la biotrasformazione è completa [31, 32].

La sintesi di entrambi gli enantiomeri di una serie di biarilalanine è stata ottenuta con due schemi chemoenzimatici (Fig. 5B) [33]. Impiegando due biocatalizzatori diversi abbiamo ottenuto i due enantiomeri della *p*-bromofenilalanina (PAL per l'enantiomero L e DAADH per l'enantiomero D), i quali sono stati protetti e sottoposti all'accoppiamento di Suzuki in un sistema one-pot, senza isolare l'amminoacido intermedio, generando entrambe le famiglie di biarilalanine enantiopure.

Anche i processi multienzimatici, già estremamente

versatili come visto nella sezione precedente, possono essere ulteriormente estesi con l'introduzione di uno step catalizzato chimicamente. Per esempio, una libreria di derivati del 6-amminogalattosio-1-fosfato (Fig. 5C) è stata sintetizzata combinando una galattosio ossidasi (GOasi) e una galattochinasi (GalK) con un'amminazione riduttiva nel medesimo ambiente di reazione [34]. I due enzimi catalizzano l'ossidazione in 6 e la fosforilazione in 1 generando l'intermedio aldeide-fosfato, il quale può essere convertito direttamente nel prodotto desiderato tramite aggiunta della opportuna ammina e cianoboroidruro alla soluzione acquosa. Non dover isolare intermedi potenzialmente instabili come questi è uno dei principali vantaggi della sintesi one-pot.

Un ultimo esempio è la possibilità di convertire con una cascata chemoenzimatica acidi cinnamici direttamente in D-fenilalanine, impiegando l'amminazione catalizzata da PAL accoppiata con una deracemizzazione tramite ossidazione selettiva con LAAD e riduzione non selettiva con il complesso borano-ammoniaca (Fig. 5D) [35]. Questo schema corrisponde formalmente alla reazione delle PAL, ma genera l'enantiomero opposto del prodotto, particolarmente interessante dal momento che in natura non sono note ammoniacali liasi che producono α -amminoacidi di configurazione D.

Conclusioni

La drastica diminuzione dei costi di sequenziamento e di clonaggio del DNA, combinata con l'affinamento delle tecniche di biologia molecolare e di screening consentono lo studio e la caratterizzazione di nuove classi di enzimi sempre più rapidamente, mettendo a disposizione del chimico organico un arsenale sempre più vasto di trasformazioni e metodi. Con questa limitata rassegna di esempi, spero di aver dato l'idea che la biocatalisi può fornire strumenti sempre nuovi e sempre più efficienti alla sintesi organica, in grado di aprire nuove vie sintetiche altrimenti considerate non realizzabili o non convenienti. Cionondimeno, è altrettanto importante per la comunità della biocatalisi l'assorbimento di nuove idee e nuovi metodi dalla comunità dei chimici organici, per raggiungere l'obiettivo comune di una sintesi industriale più sostenibile, più rapida, più efficace e più economica.

Ringraziamenti

Numerosissime persone hanno contribuito al lavoro qui riassunto e lo spazio non è sufficiente per enumerarle tutte. Ringraziamenti speciali vanno ai gruppi del Politecnico di Milano (Claudio Fuganti, Elisabetta Brenna e Francesco Gatti), dell'Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare del CNR (Sergio Riva e Daniela Monti) e dell'Università di Manchester (Nicholas Turner e Sabine Flitsch), che mi hanno dato l'opportunità di svolgere questi lavori. Ringrazio sentitamente anche tutti i collaboratori, accademici e industriali, e quanti hanno contribuito al concepimento e all'esecuzione del lavoro sperimentale.

Bibliografia

- [1] H.S. Toogood, N.S. Scrutton, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 3532.
- [2] E. Brenna, S.L. Cosi *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 2988.
- [3] E. Brenna, A. Manfredi *et al.*, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 2425.
- [4] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2012, **16**, 262.
- [5] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 2859.
- [6] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2013, **3**, 1136.
- [7] F. Parmeggiani, N.J. Weise *et al.*, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 73.
- [8] F. Parmeggiani, S.T. Ahmed *et al.*, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 7256.
- [9] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 5468.
- [10] N.J. Weise, S.T. Ahmed *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 4086.
- [11] G. Qu, J. Guo *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 777.
- [12] E. Brenna, F. Cannavale *et al.*, *J. Mol. Cat. B: Enzym.*, 2015, **116**, 83.
- [13] A.J. Wood, N.J. Weise *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14498.
- [14] E. Brenna, F. Cannavale *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 3796.
- [15] A. Romagnolo, F. Spina *et al.*, *Fungal Biol.*, 2015, **119**, 487.
- [16] N.J. Weise, S.T. Ahmed *et al.*, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 13691.
- [17] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *ACS Catal.*,



- 2018, **8**, 3129.
- [18] N.J. Weise, F. Parmeggiani *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 12977.
- [19] M.S. Packer, D.R. Liu, *Nat. Rev. Genet.*, 2015, **16**, 379.
- [20] J.J. Agresti, E. Antipov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, 4004.
- [21] C. Yan, F. Parmeggiani *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 1408.
- [22] C.K. Savile, J.M. Janey *et al.*, *Science*, 2010, **329**, 305.
- [23] K. Vedha-Peters, M. Gunawardana *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 10923.
- [24] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *ChemCatChem*, 2012, **4**, 653.
- [25] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4811.
- [26] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *J. Mol. Cat. B: Enzym.*, 2015, **114**, 77.
- [27] D. Monti, M.C. Forchin *et al.*, *ChemCatChem*, 2015, **7**, 3106.
- [28] F. Parmeggiani, S.T. Ahmed *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3298.
- [29] C.J.W. Walton, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemCatChem*, 2018, **10**, 470.
- [30] M. Tavanti, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 3338.
- [31] E. Brenna, M. Crotti *et al.*, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 2480.
- [32] M. Bertolotti, E. Brenna *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 577.
- [33] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 5410.
- [34] K. Huang, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemBioChem*, 2018, **19**, 388.
- [35] F. Parmeggiani, S.L. Lovelock *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 4608.

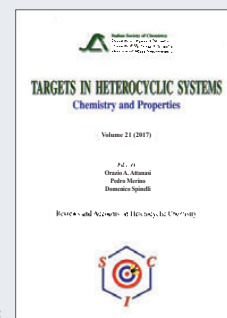
Biocatalysis Hand in Hand With Organic Synthesis: New Tools for the Synthetic Chemist

Biocatalysis, the application of biological catalysts to perform useful and well-defined chemical reactions, is gaining popularity in organic synthesis from lab scale to industrial production, offering to the synthetic chemist an ever-expanding toolbox of novel transformations and methods.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 21

È disponibile il
21° volume della serie
"Targets in Heterocyclic Systems",
a cura di Orazio A. Attanasi,
Pedro Merino e Domenico Spinelli
http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_21_2017



Sono disponibili anche i volumi 1-20 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

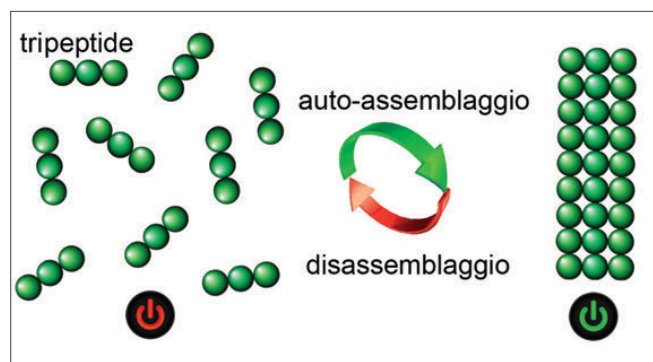
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede,
06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a
manuela.mostacci@soc.chim.it**



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.

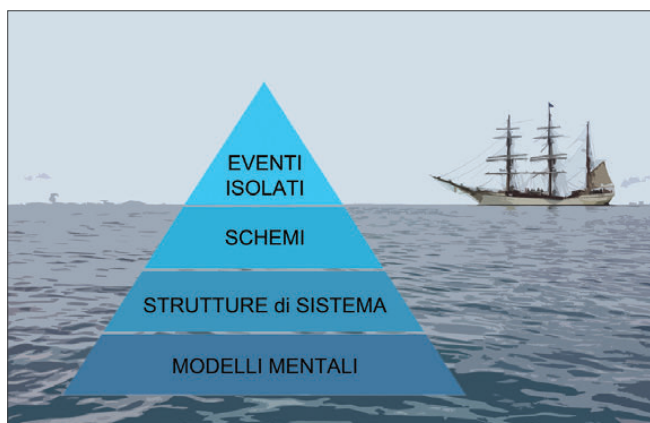


Fig. 2 - Gli eventi tangibili sono la punta dell'iceberg sulla nostra rotta, ma per un cambiamento radicale del Sistema globale occorre andare alla base [3]

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

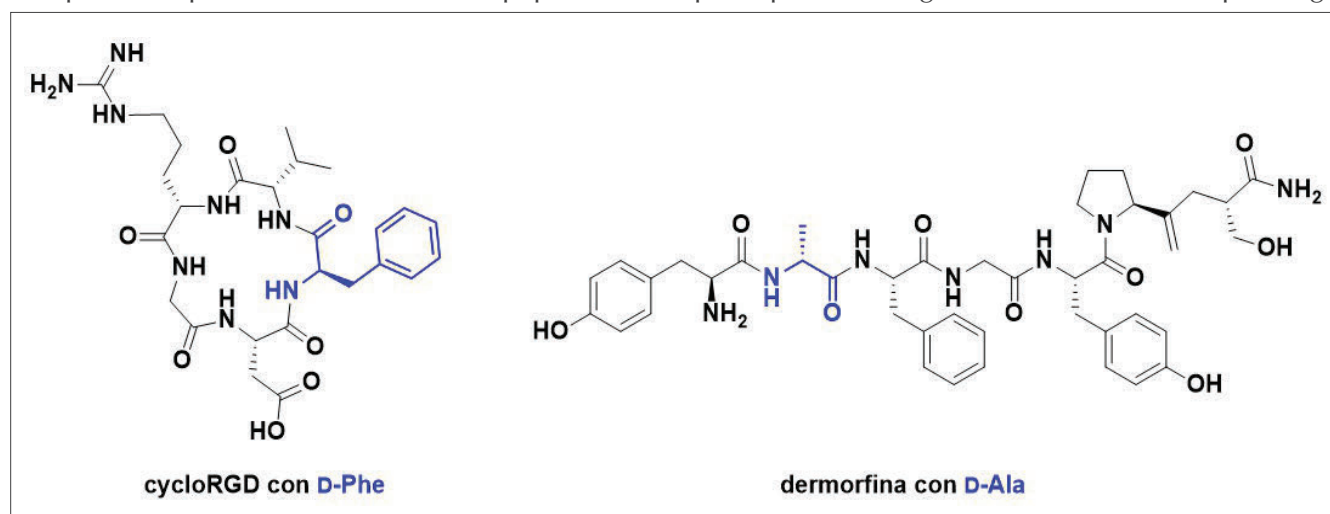


Fig. 4 - Due esempi di brevi peptidi bioattivi con 1 D-amminoacido (in blu): un derivato di RGD per indurre adesione cellulare mediata da proteine integrine (sinistra) e la dermorphina (destra), agonista naturale potente e selettivo dei recettori oppioidi

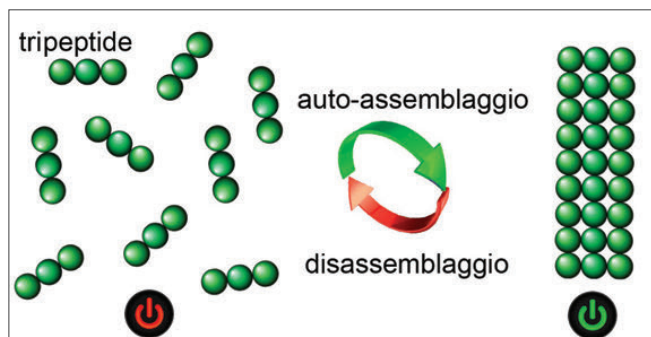


Fig. 5 - Un sistema supramolecolare funzionale costituito da tripeptidi può essere acceso e spento tramite il loro auto-assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente

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

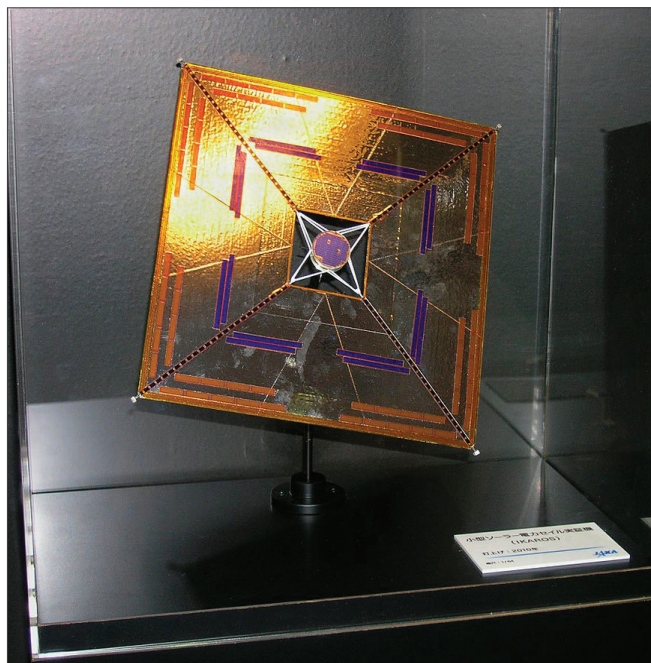


Fig. 6. Modello della sonda giapponese IKAROS, la prima ad usare le vele solari come propulsione, lanciata nel 2010 (foto di Pavel Hrdlička, Wikipedia)

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
- [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, 24th 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/

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.



MOIRA BERTASA^A, ANTONIO SANSONETTI^B,
VALERIA DI TULLIO^C, DOMINIQUE SCALARONE^A

^ADIPARTIMENTO DI CHIMICA E INSTM, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

^BISTITUTO PER LA CONSERVAZIONE E LA VALORIZZAZIONE DEI BENI CULTURALI (ICVBC), CNR - MILANO

^CLABORATORIO DI RISONANZA MAGNETICA "ANNA LAURA SEGRE",
ISTITUTO DI METODOLOGIE CHIMICHE (IMC), CNR - MONTEROTONDO (RM)

MOIRA.BERTASA@UNITO.IT

SCIENZA E CONSERVAZIONE: GEL DI AGAR A CONFRONTO

I gel di agar trovano interessanti applicazioni nella pulitura di superfici artistiche. Nonostante l'utilizzo diffuso di questi materiali, i restauratori hanno riscontrato una notevole variabilità di prestazioni. Questo lavoro riporta alcuni dei risultati ottenuti da uno studio multi-analitico condotto su quattro tipi di agar commerciali con l'obiettivo di individuare correlazioni tra composizione/struttura delle materie prime e le prestazioni pulenti dei gel.

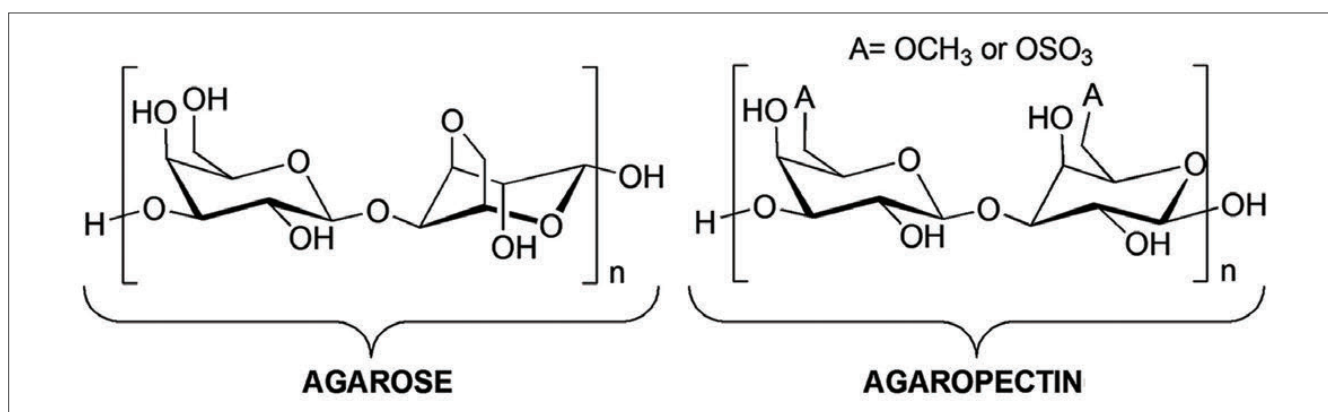


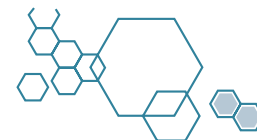
Fig. 1 - Struttura chimica dell'agar

Introduzione

I gel sono costituiti da lunghe catene polimeriche disperse in un fluido (acqua o/e solvente organico) e interconnesse tra loro, a formare una rete tridimensionale chiamata *network* [1]. I gel sono da sempre utilizzati nella vita di tutti i giorni e sono presenti in prodotti di vario genere, dal campo della cosmesi (shampoo, gel per capelli, ecc.) al settore alimentare (addensanti). Più di recente hanno acquisito un ruolo importante come materiali pulenti nel settore della conservazione dei beni culturali [2-4]. La pulitura è una delle fasi più complesse e critiche di un intervento di restauro data l'irreversibilità dell'operazione e la ricaduta importante sulla leggibilità dell'opera. La complessità dei sistemi sporco/substrato ed i limiti delle puliture con i metodi tradi-

zionali (chimici e meccanici) hanno portato, negli ultimi anni, a ricercare nuovi materiali che permettano di soddisfare i requisiti necessari di un corretto metodo di pulitura (efficacia, sicurezza, selettività, modulabilità, ecc.). La ricerca è indirizzata allo sviluppo di nuove metodologie, possibilmente in ambiente acquoso, che dimostrino una buona efficacia di rimozione dello sporco e un rilascio controllato e limitato di acqua, in modo da potere intervenire anche su superfici parzialmente sensibili all'acqua stessa. Negli ultimi anni una varietà di materiali polimerici sono stati applicati nel campo della conservazione dei beni culturali: in particolare, la letteratura pone in evidenza il buon successo delle applicazioni dei gel di agar di cui non si conoscono ancora chiaramente i meccanismi di pulitura a causa

La Divisione di Chimica dell'Ambiente e dei Beni culturali ha assegnato il Premio di Dottorato a Moira Bertasa, per la tesi "Investigation of Agar Gels for Cleaning Artworks: Composition, Structure, Properties and Cleaning Mechanisms".



dell'intrinseca eterogeneità di composizione [5-8]. L'agar è un polimero naturale a base polisaccaridica estratto da alghe rosse dell'ordine dei Gelidiales e Gracilariales ed è costituito principalmente da due tipi di polisaccaridi, l'agarosio e l'agaropectina (Fig. 1). L'agarosio è un polimero lineare formato da unità di D-Galattosio e di 3,6-anidro-L-Galattopiranosio uniti da legami glucosidici, mentre l'agaropectina è un agarosio modificato da gruppi solfato e piruvato. Secondo gli studi riportati in letteratura [9-11], l'agarosio costituisce la frazione gelificante del gel, mentre l'agaropectina è un componente in grado di ridurre le proprietà gelificanti a causa dei sostituenti presenti in struttura, i quali possono essere eliminati o ridotti in fase estrattiva.

La ricerca condotta ha avuto l'ambizione di comprendere gli aspetti peculiari di questo polimero naturale, studiandone la composizione chimica e le proprietà strutturali legate al contenuto di acqua, nonché la mobilità dell'acqua all'interno del gel. A tale scopo sono stati studiati quattro diversi tipi di agar commerciali, destinati a settori applicativi diversi. Le materie prime scelte sono AgarArt e Agar Purissimo, utilizzate nel settore della conservazione dei beni culturali, Agar Sigma, impiegato come terreno di coltura in ambito biologico, e infine un materiale importato dal Regno Unito e utilizzato come addensante alimentare. Tutti i materiali sono stati

studiati con differenti tecniche diagnostiche, che hanno consentito di rispondere alle domande poste dai restauratori e a quelle emerse durante il periodo della ricerca.

Dal punto di vista morfologico, le quattro materie prime (in polvere) studiate non evidenziano peculiari caratteristiche distintive, che invece sono emerse dalle analisi elementari eseguite con SEM-EDS e XRF. È stato possibile differenziare due gruppi principali, da una parte le materie prime impiegate nella conservazione e dall'altra quelle utilizzate in ambito biologico e alimentare. Le analisi in spettroscopia vibrazionale e in pirolisi-GC/MS hanno permesso di individuare differenze composizionali consistenti. Gli spettri FT-Raman hanno evidenziato la presenza di glucosio libero in Agar Purissimo e Agar Food, confermata anche dalle analisi di pirolisi. Queste ultime, inoltre, hanno registrato la presenza di derivati di pirolisi riconducibili a cellulosa, probabilmente dovuti a differenti livelli di purificazione delle materie prime. Queste differenze composizionali si evincono anche dalle analisi termiche condotte sulle polveri, dove si sono riscontrate differenti stabilità termiche: a basse temperature Agar Purissimo e Agar Food manifestano perdite di peso diverse rispetto agli altri materiali, probabilmente legate al contenuto di glucosio libero riscontrato con le precedenti analisi [12].

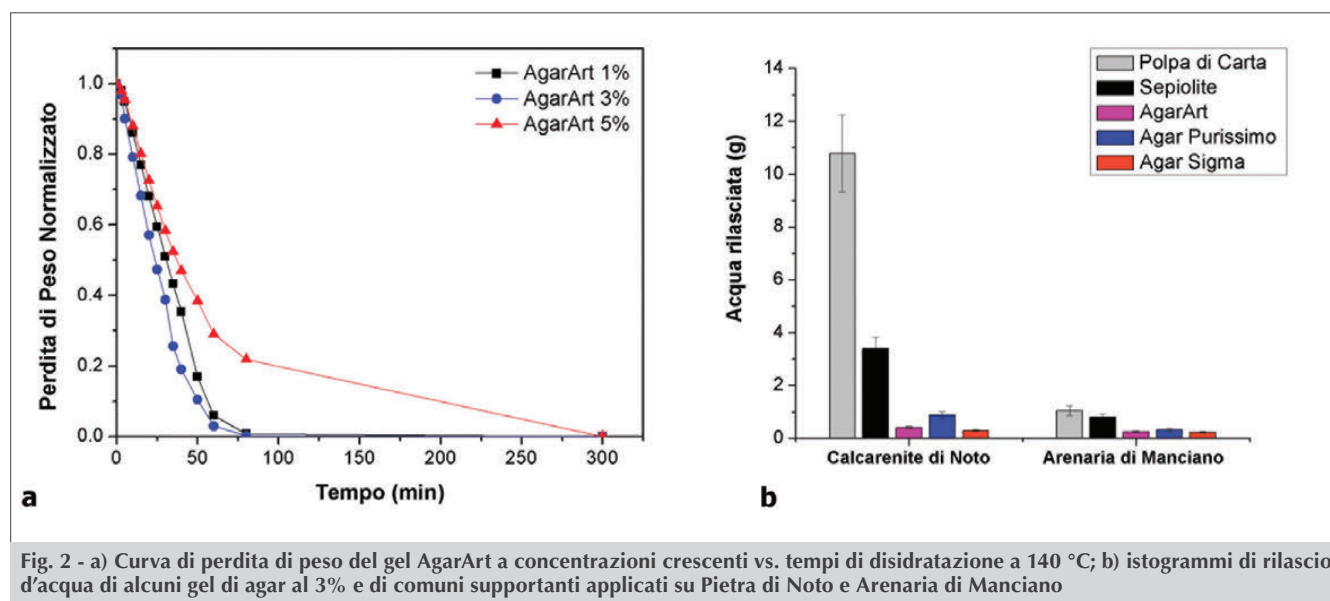


Fig. 2 - a) Curva di perdita di peso del gel AgarArt a concentrazioni crescenti vs. tempi di disidratazione a 140 °C; b) istogrammi di rilascio d'acqua di alcuni gel di agar al 3% e di comuni supportanti applicati su Pietra di Noto e Arenaria di Manciano

Lo studio dello stato dell'acqua ha previsto l'utilizzo di diverse tecniche analitiche complementari a confronto, dall'NMR-Mouse alle tecniche d'analisi termica, quali DSC e TGA. È possibile affermare come esista una stretta correlazione tra contenuto d'acqua e concentrazione del polimero: per esempio, il test d'assorbimento d'acqua per capillarità e lo studio del suo rilascio mediante misure gravimetriche evidenziano una forte dipendenza del trasporto di acqua dalla concentrazione di polimero. In particolare, i gel di agar all'1% si dimostrano essere delle riserve di acqua libera, caratteristica da tenere fortemente in considerazione nel caso di applicazioni prolungate su substrati considerati *water sensitive*. Il confronto dei diversi gel di agar applicati su sistemi a porosità crescente dimostra che, a parità di concentrazione, Agar Purissimo rilascia la maggior quantità di acqua, seguito da AgarArt e Agar Sigma; inoltre, se confrontati con i più comuni supportanti, come sepiolite o polpa di carta, i gel di agar garantiscono un miglior controllo nel rilascio della soluzione pulente (Fig. 2). Le analisi ^1H NMR e termiche hanno consentito l'identificazione e la quantificazione di acqua libera e acqua legata all'interno dei gel, confermando, inoltre, quanto riscontrato gravimetricamente: a tempi di rilascio prolungato, i gel dimostrano una velocità di rilascio dell'acqua, e quindi perdita di peso, elevata, a differenza dei gel a concentrazione crescente di polimero che mostrano una perdita di peso più lenta, a causa, probabilmente, dell'ingombro del network polimerico che ostacola l'evaporazione dell'acqua. Infatti, le analisi termogravimetriche effettuate sui gel a tempi di disidratazione crescenti registrano un'iniziale rapida evaporazione di acqua intorno ai 100 °C, probabilmente riconducibile all'acqua libera (*freezable water*), seguita da una perdita di peso più lenta associabile all'acqua legata (*non-freezable bound water*). Il valore di quest'ultima è stato stimato mediante il confronto dei risultati ottenuti dalle analisi ^1H NMR e DSC, studiando rispettivamente i tempi di rilassamento trasversale e i picchi endotermici dei termogrammi [13]. Ancora una volta è possibile affermare che la concentrazione del polimero di agar influenza i tempi di rilassamento del sistema: all'aumentare delle interconnessioni chimiche e fisiche tra le di-

verse catene polimeriche, che governano il processo di gelificazione, il movimento dell'acqua risulta essere sempre più ostacolato e le analisi DSC confermano questa tendenza [13].

Altre ricerche focalizzate sulle prestazioni pulenti dei diversi gel sono ancora in corso e saranno oggetto di prossime pubblicazioni.

BIBLIOGRAFIA

- [1] E. Fratini, E. Carretti, *Nanoscience for the Conservation of Works of Art*, RCS Nanoscience & Nanotechnology, 252.
- [2] L. Angelova *et al.*, *Gels in Conservation*, Archeotype Publications, London, 2017.
- [3] C. Mazzuca *et al.*, *J. Colloid Interface Sci.*, 2014, **416**, 205.
- [4] E. Campani *et al.*, *Quaderni del Cesmar7*, Padova, 2007.
- [5] C. Canevali *et al.*, *Microchem. J.*, 2016, **129**, 249.
- [6] P. Cremonesi, *Stud. Conserv.*, 2016, **61**(6), 362.
- [7] A. Casoli *et al.*, *Cellulose*, 2013, **20**(4), 2027.
- [8] D. Gullotta *et al.*, 2014, *Herit. Sci.*, **2**(6).
- [9] C. Araki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1956, **29**, 43.
- [10] C. Araki, K. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1956, **29**(3), 339.
- [11] C. Araki, K. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1956, **40**(6), 1452.
- [12] M. Bertasa *et al.*, *J. Anal. Appl. Pyrol.*, 2017, **125**, 310.
- [13] M. Bertasa *et al.*, *Microchem. J.*, 2018, **139**, 306.

Science and Conservation: a Comparison among Agar Gels

One of the many applications of agar gels is in cleaning of art surfaces. Despite the widespread use of these materials, restorers found a remarkable performance variability. This work reports some of the results obtained from a multi-analytical study performed on four types of agar with the aim of identifying possible correlations between the composition/structure of the raw materials, and the cleaning performance of the corresponding gels.

Individual Member Rate of € 98,-*

for members of ChemPubSoc Europe societies



*[electronic access to your favorite ChemPubSoc Europe title, without local VAT]



www.onlinelibrary.wiley.com



One App

18 chemical society journals



Search for **ChemPubSoc Europe** in the stores

www.chempubsoc.eu

WILEY-VCH



ESMERALDA NERI
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA INDUSTRIALE "TOSO MONTANARI"
 UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
 ESMERALDA.NERI@UNIBO.IT

ANALISI DEL CICLO DI VITA E GESTIONE DEI RIFIUTI

La sostenibilità di processi di gestione dei rifiuti, di recupero dell'energia e dei materiali è stata studiata attraverso la metodologia di Analisi del Ciclo di Vita. Lo scopo è lo studio degli impatti della gestione dei rifiuti confrontando nuove tecnologie sul mercato con sistemi tradizionali. I risultati confermano che la sostenibilità deve essere valutata considerando tutti gli stadi e i flussi di un sistema al fine di evitare lo spostamento dei carichi ambientali.

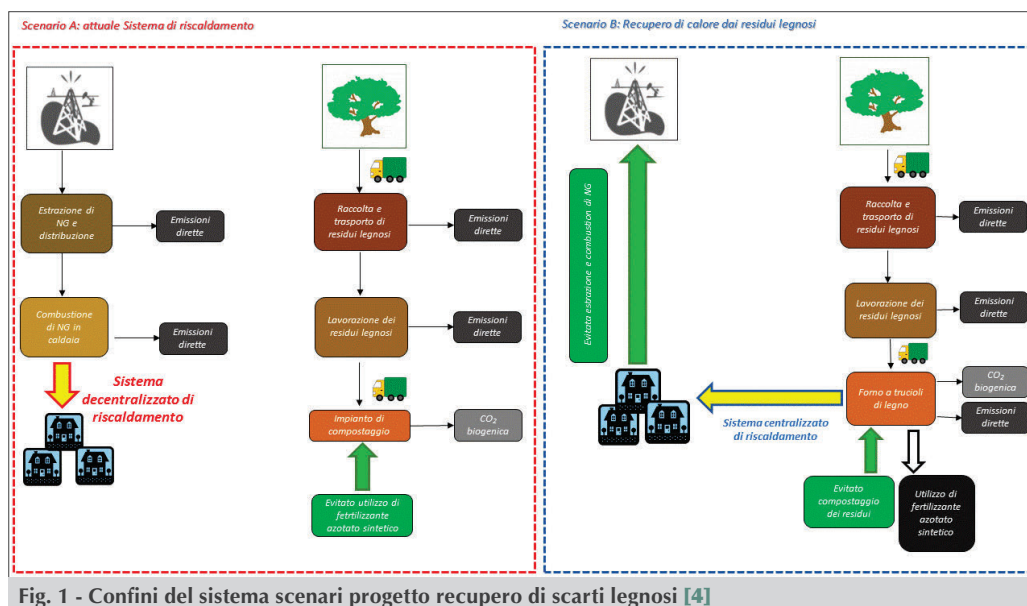


Fig. 1 - Confini del sistema scenari progetto recupero di scarti legnosi [4]

È importante sottolineare che anche la Commissione Europea ha dichiarato la sua intenzione nel focalizzare gli investimenti per promuovere lo sviluppo e l'adozione di tecnologie innovative in una serie di settori, inclusa la simbiosi industriale, come un modello sostenibile di business per il recupero di materiali, calore ed energia elettrica [3]. Una più completa consapevolezza di quel che

Durante il programma di dottorato in chimica, con un curriculum in chimica dell'ambiente, svolto presso l'Università di Bologna, è stata indagata la sostenibilità di sistemi di gestione dei rifiuti e di processi di recupero dell'energia e dei materiali attraverso l'applicazione della metodologia LCA (Analisi del Ciclo di Vita) [1, 2], che permette di avere un approccio sistematico in grado di supportare strategie orientate alla valutazione ambientale per ottenere dei miglioramenti dal punto di vista industriale.

Lo studio è volto all'analisi e comprensione degli effetti globali del settore della gestione dei rifiuti al fine di studiare la via migliore per la gestione degli stessi, prendendo in considerazione le tecnologie disponibili sul mercato e le caratteristiche di ogni caso studio su scala locale, valutando la loro sostenibilità a confronto con sistemi tradizionali, con una prospettiva di ciclo di vita e di economia circolare.

significa sostenibilità è possibile solo attraverso l'applicazione di un'analisi specifica per il caso studio indagato. Per questo motivo è molto importante collaborare con le aziende: la condivisione di dati primari è cruciale. Grazie a questo aspetto, il lavoro di dottorato ha permesso lo sviluppo di numerose collaborazioni stimulate dal comune interesse verso l'innovazione, tra queste:

- Università internazionali: Institut de Ciència i Tecnologia Ambientals dell'università Autònoma de Barcelona e Università di Valencia;
- aziende nazionali ed internazionali: Romagna Compost Srl, ARPA Marche, Cartiera Marchigiana Srl, Cooperativa Città Verde, GMP Bioenergy Srl, IRCI SpA, A.R.P. Soc. Agr. Coop., Schmack Biogas, Curti SpA;
- organizzazioni internazionali: Climate-KIC.

Le numerose collaborazioni hanno permesso di studiare il tema prendendo in considerazione aspetti differenti. In collaborazione con una cooperativa in provincia di

La Divisione di Chimica dell'Ambiente e dei Beni culturali ha assegnato il Premio di Dottorato a Esmeralda Neri, per la tesi "Application of Environmental Sustainability Assessment Methodologies to Waste Management Systems and to Energy and Material Recovery Processes".

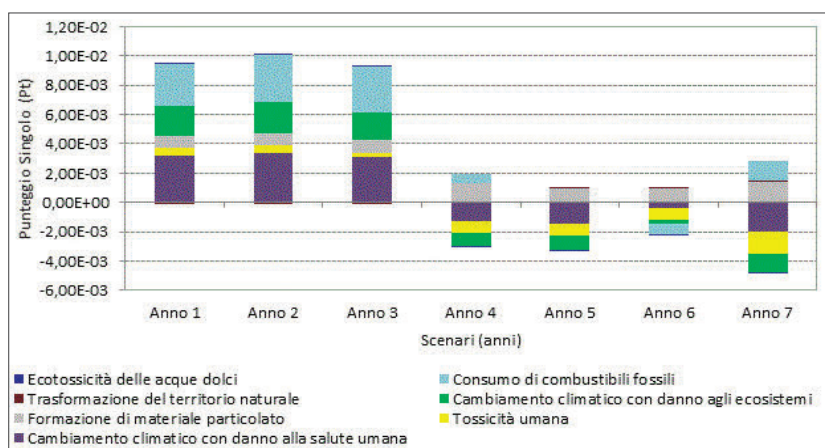


Fig. 2 - Risultati dell' studio dell'evoluzione temporale dell'impatto di un processo di gestione di rifiuti organici [5]

Bologna che si occupa del recupero di scarti legnosi derivanti dalla manutenzione stradale si è valutata l'ipotesi di utilizzarli per alimentare un impianto di riscaldamento centralizzato per la produzione di energia termica per edifici pubblici, rispetto al trattamento tradizionale presso un impianto di compostaggio, comprendendo nei confini del sistema tutte le fasi di trattamento del legname stesso (Fig. 1) [4], mostrando risultati vantaggiosi per questo sfruttamento alternativo soprattutto in termini di impatto sul cambiamento climatico e consumo di combustibili fossili.

La metodologia di analisi del ciclo di vita per lo studio della gestione integrata dei rifiuti è stata applicata anche allo studio dell'evoluzione temporale di un impianto di trattamento di rifiuto organico evoluto negli anni da un impianto di solo compostaggio ad un sistema integrato di digestione anaerobica e compostaggio (Fig. 2) [5].

Dall'analisi dei risultati è emerso come ci sia stato un significativo calo dell'impatto globale complessivo del processo con l'introduzione del sistema integrato anaerobico-aerobico, dovuto principalmente alla produzione di energia elettrica (con un conseguente impatto evitato per quel che riguarda il cambiamento climatico), in aggiunta alla produzione di compost, e all'evitato smaltimento in discarica del rifiuto stesso.

Congiuntamente allo studio legato alla gestione integrata dei rifiuti e al recupero energetico, è risultato di particolare importanza nello sviluppo del lavoro di dottorato il tema del recupero di materia. Prestando attenzione a particolari casi studio, come quello del recupero di rifiuti da materiali tecnici, ad esempio i pneumatici a fine vita, è stato possibile constatare come grande importanza nella valutazione di impatto ambientale di un processo di riciclo sia data dall'uso commerciale (e dal valore economico) delle tipologie di materiali che è possibile sostituire grazie al processo di riciclo stesso.

I risultati che emergono dall'analisi dei singoli casi studio confermano che la sostenibilità nel settore della gestione dei rifiuti deve essere valutata considerando tutti gli stadi e tutti i flussi coinvolti in ogni sistema al fine di evitare lo spostamento dei carichi ambientali da uno stadio ad un altro.

Nel futuro, inoltre, le analisi LCA dovrebbero essere sempre di più supportate anche da altri strumenti in grado di studiare le altre due dimensioni della sostenibilità, rappresentate dalle sfere sociale ed economica, attraverso la combinazione con altri strumenti complementari alla LCA

(per esempio LCC, life cycle costing, e sLCA, social life cycle assessment), così come l'applicazione dell'analisi di valutazione del rischio, al fine di perseguire uno Sviluppo Sostenibile.

BIBLIOGRAFIA

- [1] UNI EN ISO 14040:2006, *Environmental management, life cycle assessment, principles and framework*, National Institution for Italian Unification (UNI), 2006.
- [2] UNI EN ISO 14044:2006, *Environmental management, life cycle assessment, requirements and guidelines*, National Institution for Italian Unification (UNI), 2006.
- [3] European Commission, *Communication from the commission to the European Parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions, Through a Circular economy: program for a zero waste Europe*, Bruxelles, European Commission, 2014.
- [4] E. Neri, D. Cespi, L. Setti et al., *Energies*, 2016, **9**, 922.
- [5] E. Neri, F. Passarini, D. Cespi et al., *Journal of Cleaner Production*, 2018, **171**, 1006.

Life Cycle Assessment and Waste Management

The sustainability of waste management, energy and material recovery processes has been investigated through the application of the Life Cycle Assessment methodology. The aim is to study the impacts of the waste management sector comparing new technologies on the market with traditional systems. Results confirms that sustainability should be evaluated considering all stages and flows involved in a system in order to avoid the shifting of the environmental burdens.



ANTONIO BIANCHI
DIPARTIMENTO DI CHIMICA 'UGO SCHIFF'
UNIVERSITÀ DI FIRENZE
ANTONIO.BIANCHI@UNIFI.IT

ISMEC 2018 AND THE 11TH EDITION OF THE FERNANDO PULIDORI AWARD

The 2018 edition of the International Symposium on Metal Complexes took place in Florence (Italy) and it was attended by about 140 delegates from all over the world. The traditional Fernando Pulidori Prize (11th Edition) was awarded this year to Norbert Lihi, from the University of Debrecen (Hungary).



The 2018 edition of the International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2108) was held in Florence from 3rd to 7th of June 2018, with an organizing committee of the Department of Chemistry "Ugo Schiff" of the University of Florence. The congress venue was the current main building of the Italian Military Geographic Institute located in the historical block, of the former "Santissima Annunziata" Monastery, called "Antica Sapienza". ISMEC 2018 is the 45th edition of a series of meetings that began in Florence in 1974 as the annual congress of the Italian group of "Thermodynamics of Complexes" (GTC, <http://www.gtc2014.com/>). In 1988 it became an Italian-Spanish, or Spanish-Italian congress with annual meetings alternating between Italy and Spain. From 2010, participation was widened at an international level and the meeting took the name of International Symposium on Metal Complexes.

ISMEC 2018 focused on recent scientific advances in the thermodynamics and the kinetics of complexes in the fields of analytical, biomedical, environmental, inorganic and physical chemistry, as well as in the conservation of cultural heritage. Main topics included, but were not limited to:

- Complexation thermodynamics and kinetics
- Solution equilibria and coordination chemistry
- Complexation processes in supramolecular chemistry
- Metal-based reactivity and catalysis
- Metal-complex interactions with biomolecules
- Metals in diseases: transport, homeostasis and toxicity
- Metal-based drugs: diagnosis and therapy
- Metal complexes of environmental and biological interests
- Nanostructured metal complexes
- Analytical methods and sensors based on complexation equilibria
- Computer methods for equilibrium analysis.

ISMEC 2018 was attended by about 140 participants coming from universities, research institutions and industries of 20 different countries and 4 continents. It provided a valuable discussion forum on the above areas and fostered new collaborations among researchers from diverse backgrounds with complementary skills and goals. The symposium program comprised 4 plenary and 6 keynote lectures, 44 oral communi-





cations and a poster session (54 poster). Abstracts of all ISMEC 2018 presentations are published online as the Vol. 8 of the book series "Acta of Ismec Symposia" (ISSN 2239-2459, <http://www.gtc2014.com/ismec-proceedings/>).

The Fernando Pulidori Prize (11th Edition) was awarded to Norbert Lihi, a young assistant research fellow from the University of Debrecen (Hungary), presenting the paper entitled: "Unusual binding modes in the copper(II) and palladium(II) complexes of peptides containing both histidyl and cysteinyl residues" (*New J. Chem.*, 2017, **41**, 1372). The winner was awarded a prize of 250 €, an engraved plaque and a waiver of the registration fee. Norbert Lihi presented the winning paper at the award ceremony. An extended abstract of that work can be found in the following pages of this journal.



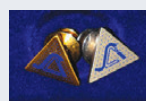
Fig. 1 - Norbert Lihi receives the Fernando Pulidori Prize

Furthermore, three prizes were awarded to Gizella Csire (University of Debrecen, Hungary), Francesca Macii (University of Pisa, Italy) and Nádia Ribeiro (University of Lisboa, Portugal) as the presenting authors of the most outstanding posters.

ISMEC 2019 will be held in Debrecen (Hungary) in June 2019.

VETRINA SCI

Polo SCI - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colpetto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



Distintivo SCI - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

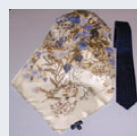
La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



Francobollo IYC 2011 - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf

Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



Foulard e Cravatta - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta.

Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a simone.fanfoni@soc.chim.it



NORBERT LIHI
MTA-DE REDOX AND HOMOGENEOUS CATALYTIC REACTION MECHANISMS RESEARCH GROUP
UNIVERSITY OF DEBRECEN (H)
LIHI.NORBERT@SCIENCE.UNIDEB.HU

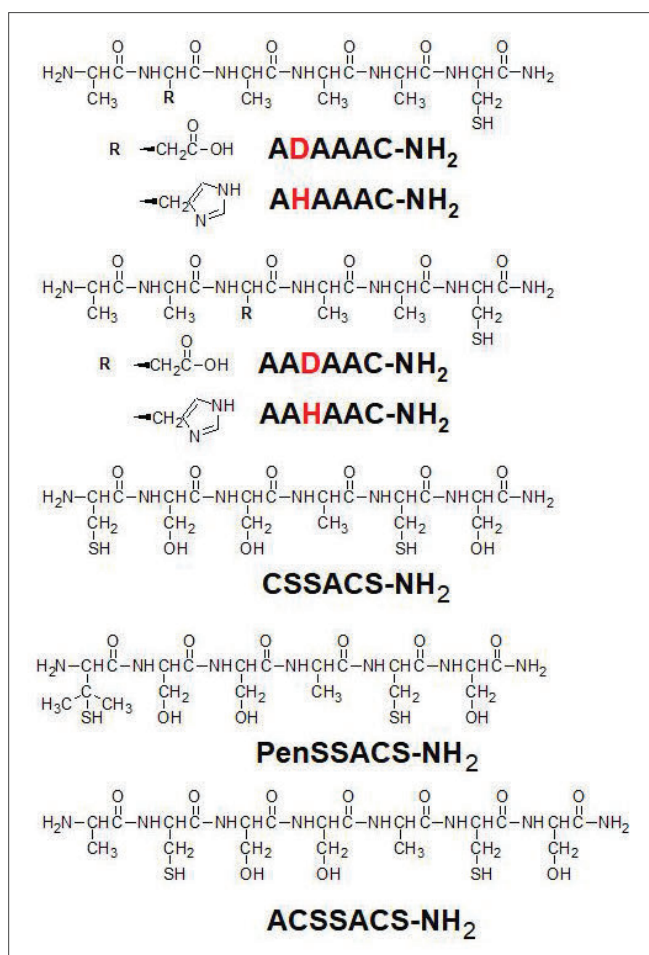
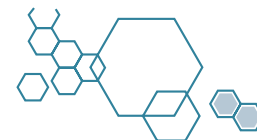
STRUCTURAL DIVERSITY OF TRANSITION METAL COMPLEXES OF PEPTIDES CONTAINING CYSTEINE RESIDUE

Cysteine containing peptides are effective metal ion chelators. However, the coordination ability of these peptides significantly depends on the position of cysteine(s) and the presence of other side chain donor groups. In this paper we demonstrate the structural diversity of the complexes formed with peptides containing multiple metal binding sites. The results confirm that the thiolate functional group of cysteine in the peptides behaves as an effective metal binding site for nickel(II) and zinc(II). However, the other side chains of the peptide may significantly contribute to the metal binding depending on their position in the peptide chain.

The metal-peptide complexes are an excellent choice for mimicking the binding modes of the proteins and modelling the active site of metalloproteins and metalloenzymes. The metal binding affinities of these small biomolecules are rather selective and largely depend on the side chain donors of peptides and the character of the metal ions. Probably, the most important and widely-studied binding sites are the histidyl and cysteinyl side chains; however, specific coordinating side chains (such as the carboxyl group of aspartic- and glutamic acid) may also be involved in the coordination of the metal ion. The first studies on the quantitative description of metal complexes of peptides were reported in the 1980s. Recently, several studies have reviewed the general observations related to the metal-peptide interactions [1-3]. The coordination chemistry of multi-histidine peptides with transition metal ions are a subject of interest because various forms of neurodegenerative diseases are linked to these molecules. Furthermore, peptides containing cysteine residues have also been investigated; the most important publications concern the zinc transporter and zinc finger proteins and

the nickel homeostasis of *Helicobacter pylori* [4, 5]. The number of the possible peptide sequences that can be synthesized is infinite because of the effective development of solid phase peptide synthesis. Therefore, systematic studies are needed in order to give deeper insight into the complex formation processes of peptides containing multiple and different binding sites. In our work, N-terminally free peptides containing aspartyl, histidyl or cysteinyl residues on the N-termini were synthesized and the contribution of the distant cysteinyl residue to the complex formation processes was investigated. Here we report the main results based on the thorough analysis of equilibrium, spectroscopic and theoretical data. The investigated peptides are shown in Scheme 1. It is clear from Scheme 1, that the terminal amino group, the carboxylate of aspartyl, imidazolium of histidyl and the thiol of cysteinyl side chain are taking part in deprotonation processes. Moreover, thorough analysis of the NMR spectra offers a possibility to calculate the deprotonation microprocesses. It was shown, that the lowest pK value belongs to the deprotonation of carboxylate group, while the last

The Fernando Pulidori Prize (11th Edition) was awarded to Norbert Lihl during the 2018 edition of the International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2108) held in Florence from 3rd to 7th of June 2018.



Scheme 1 - Peptides involved in this study

two or three deprotonation processes (deprotonation of terminal amino group and side chain of cysteine residue(s)) significantly overlap. However, the terminal amino group is more acidic site than the thiol group of cysteine [6].

The complex formation reactions of the investigated peptides with nickel(II) indicate that in all cases, the terminal amino group is the primary metal binding site resulting in amino, amide coordinated species with high stability. In the case of aspartyl containing peptides, the complexes with $(\text{NH}_2, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-)$ or $(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-)$ donor sets are the major species in the slightly acidic and neutral pH range. Upon increasing the pH, additional base consumption process yields the binding of the thiolate group and the co-existence of coordination isomers. DFT calculations predict that the C-terminal part of

ADAAC-NH₂ is more effective metal binding site for nickel(II) than the N-terminal part, while nickel(II) is mainly coordinated to the N-terminal part in the case of AADAAC-NH₂ (Fig. 1).

This behaviour can be explained by the enhanced stability of the complex with $(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-)$ donor set. The peptides with aspartyl residues form complexes with zinc(II) due to the binding of $(\text{NH}_2, \beta\text{-COO}^-, \text{S}^-)$ donors. These macrochelatone complexes are able to suppress the hydrolysis of the metal ion, however, they cannot induce the deprotonation and coordination of amide functions to the metal ions [6].

The N-terminally free peptides with histidyl residues are effective metal chelators for nickel(II) and zinc(II). Moreover, AAHAAC-NH₂ has outstanding nickel(II) binding ability. This is due to the formation of albumin-like coordinated species which prevents the binding of the thiolate group. This donor group is involved in the metal ion coordination, when nickel(II) is in excess. It is important to note, that this albumin-like coordination keeps copper(II) in solution and hinders the interaction between copper(II) and

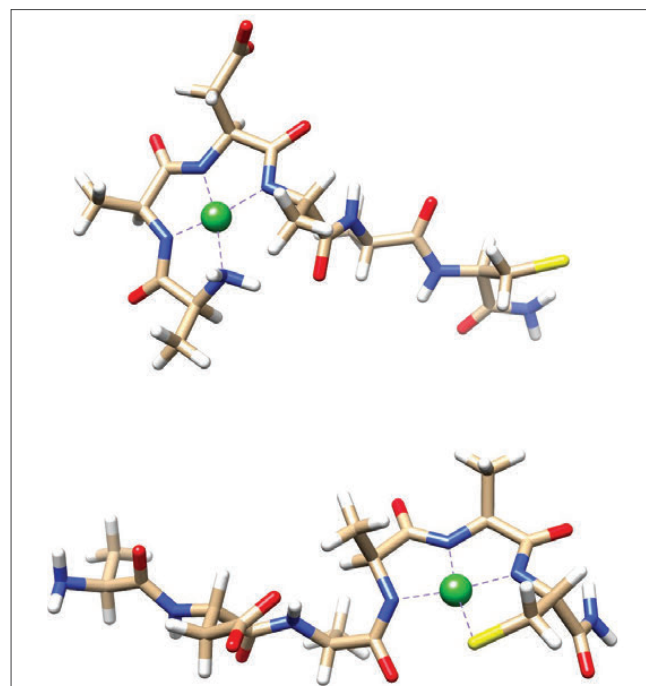


Fig. 1 - Energetically preferred coordination isomers formed in the Ni(II):AADAAC-NH₂ (top) and Ni(II):ADAAC-NH₂ (bottom) systems calculated by DFT at B3LYP/def2-TZVP level of theory

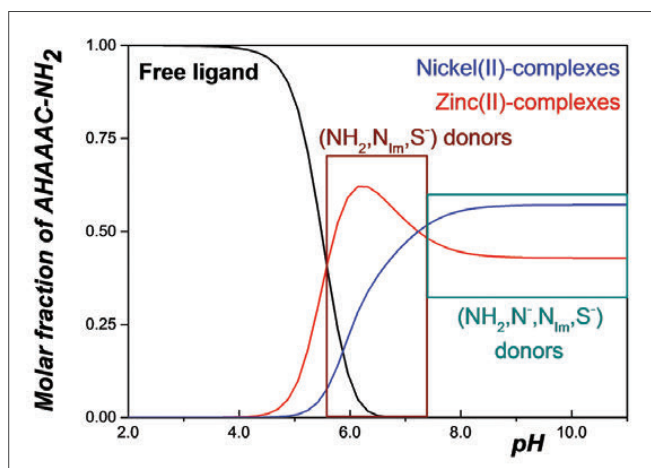


Fig. 2 - Calculated species distribution of the complexes in the Ni(II):Zn(II):AHAAAC-NH₂ 1:1:1 system. $c_L = 2$ mM

the thiolate group, thus preventing redox processes in neutral pH range [7]. For zinc(II), the primary metal binding site is the thiolate group and imidazole-N of histidine in the slightly acidic pH range. Additional base consumption process is observed due to the binding of terminal amino group and the macrochela- te complex is dominant in the basic pH region.

Nickel(II) and zinc(II) complexes of AHAAAC-NH₂ differ from those of AAHAAC-NH₂. This is due to the presence of the histidyl residue in the secondary position. Therefore,, the major species for nickel(II) is the complex with (NH₂,N⁻,N_{im}) donor set at physiological pH. However, this coordination sphere is unsaturated and the square-planar geometry of the metal ion is suitable to accommodate the thiolate group of the distant cysteine residue to form (NH₂,N⁻,N_{im},S⁻) coordinated complex. In the case of zinc(II), the major complex is the (NH₂,N_{im},S⁻) coordinated species. Its outstanding stability is well demonstrated by Fig. 2, where the theoretical species distribution of the zinc(II) and nickel(II) complexes formed with AHAAAC-NH₂ is shown. Upon increasing the pH, both metal ions are able to induce the deprotonation and coordination of amide nitrogen and the stability order of zinc(II) and nickel(II) complexes revers because this type of reaction is more favoured for nickel(II) than for zinc(II) [8].

The complex formation processes of N-terminally free peptides containing two cysteinyl residues were characterized in the presence of zinc(II) because the

formation of polymer complexes hindered the determination of the stability constants in the nickel(II) containing system. Both ligands have outstanding zinc(II) binding ability due to the formation of macrochela- te complexes. In the case of CSSACS-NH₂, the amino terminus is the primary metal binding site via the (NH₂,S⁻) 5-membered chelate that is supported by macrochelation due to the internal cysteinyl residue. This binding mode prevents the hydrolysis of the metal ion and hinders the formation of bis-complexes when the ligand is in excess. In contrast, the formation of bis-complexes was observed in the case of ACSSACS-NH₂. This behaviour can be explained by considering that the thiolate groups are the primary metal binding sites for zinc(II) and the binding of the terminal amino group is unlikely. In the case of equimolar samples, the terminal amino group and the peptide nitrogen are also involved in the metal ion coordination and the formation of the complex with (NH₂,N⁻,S⁻,S⁻) donor sets occurs in the slightly basic pH range. The zinc(II) induced deprotonation and coordination of peptide nitrogen has already been described in various peptides containing histidine in the secondary position, however, this is the first example for the formation of Zn-N(peptide nitrogen) bond in the case of cysteine containing peptides. The complex formation processes of cadmium(II) with the above mentioned cysteine containing peptides are similar to those observed for zinc(II) [9].

To suppress the formation of polymer species, the cysteine residue was replaced to penicillamine (see Scheme 1, PenSSACS-NH₂). This bulky side chain may hinder the formation of polymer species and the complex formation processes could be characterized in the presence of nickel(II). The complex formation of nickel(II) with this peptide is similar to those of the peptides containing cysteine in the first position. Thus, the terminal amino group with the thiolate side chain is the primary metal binding site and the coordination sphere is completed by the binding of the amide nitrogen and the distant cysteinyl residue in equimolar solution. However, the complex formation processes of zinc(II) with this peptide showed similarities to the cysteine containing counterpart, although, the formation constants of

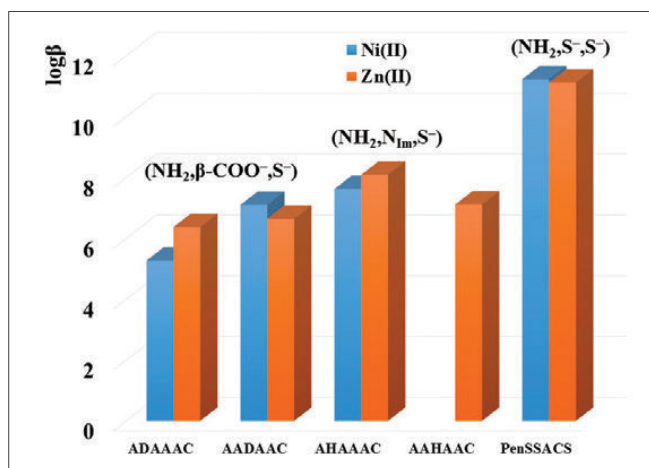


Fig. 3 - Stability constants ($\log\beta$) and coordination modes of the ML complexes formed in the investigated systems

the zinc(II)-PenSSACS-NH₂ complexes are 1-2 order of magnitude smaller than the corresponding zinc(II) complexes formed in the CSSACS-NH₂ system. This is most likely the consequence of the presence of the bulky methyl groups in penicillamine [10].

In general, the thiolate functional group of cysteine containing peptides behaves as an effective metal binding site for nickel(II) and zinc(II), but the other side chains of the peptide may significantly contribute to the metal binding. This effect is clearly demonstrated in Fig. 3 where the stability constants of the ML complexes (M=Ni(II) or Zn(II)) are depicted as a function of coordinating donor groups. Fig. 3 clearly shows the outstanding stability of the thiolate coordinated complexes and it is also obvious from the data that the thiolate coordination is more favourable for zinc(II) than nickel(II) and the nickel(II) complexes have enhanced stability when the amide nitrogen is involved in the metal ion coordination. Moreover, the coordination of thiolate group can be hindered when the coordinating side chain of amino acid is placed in the third position of the peptide chain.

Acknowledgements

This work was supported by the Hungarian National Research, Development and Innovation Office (NKFIH PD-128326 and K-124983) and by the EU and co-financed by the European Regional Development Fund under the project GI-

NOP-2.3.2-15-2016-00008. Prof. Katalin Várnagy, Prof. Imre Sóvágó and Prof. István Fábián are gratefully acknowledged for fruitful discussions and their valuable suggestions.

REFERENCES

- [1] H. Sigel, R.B. Martin, *Chem. Rev.*, 1982, **82**, 385.
- [2] I. Sóvágó, K. Ósz, *Dalton Trans.*, 2006, **0**, 3841.
- [3] I. Sóvágó, K. Várnagy *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **327-328**, 43.
- [4] H. Kozłowski, W. Bal *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **184**, 319.
- [5] H. Kozłowski, S. Potocki *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 2625.
- [6] N. Lihi, M. Lukács *et al.*, *Polyhedron*, 2017, **133**, 364.
- [7] N. Lihi, D. Sanna *et al.*, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 1372.
- [8] M. Raics, N. Lihi *et al.*, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 5420.
- [9] N. Lihi, Á. Grenács *et al.*, *New J. Chem.*, 2015, **39**, 8364.
- [10] Á. Grenács, N. Lihi *et al.*, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 13472.

Diversità Strutturale dei Complessi di Metalli di Transizione di Peptidi contenenti Residui di Cisteina

I peptidi contenenti cisteina sono buoni chelanti per gli ioni metallici. Tuttavia, la capacità di coordinazione di questi peptidi dipende in modo significativo dalla posizione della cisteina e dalla presenza di altri gruppi donatori in catena laterale. Questo articolo descrive la diversità strutturale dei complessi formati con peptidi contenenti più siti di legame per i metalli. I risultati confermano che il gruppo funzionale tiolato della cisteina nei peptidi si comporta come un efficace sito di legame per il nichel(II) e per lo zinco(II). Tuttavia, le altre catene laterali del peptide possono contribuire in modo significativo alla chelazione del metallo, in funzione della loro posizione nel peptide.

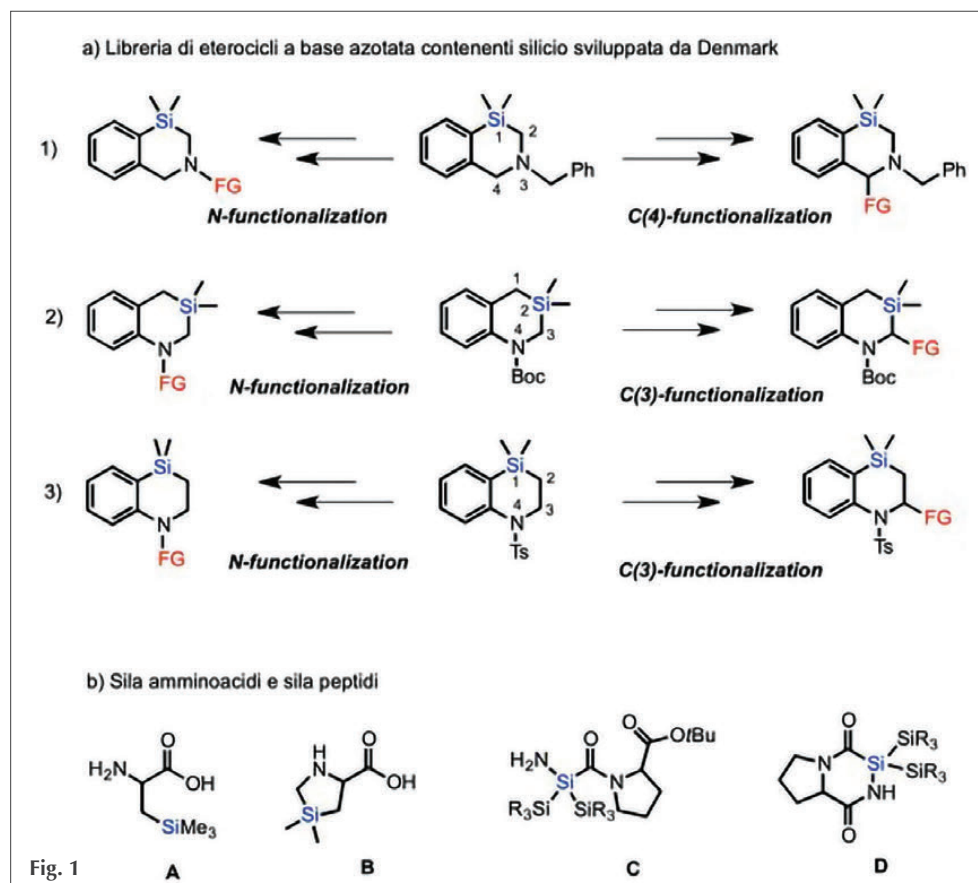


A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

Il silicio nella chimica farmaceutica

Le variazioni isosteriche di “lead compounds” sono spesso utilizzate per modificare o migliorare le proprietà chimico-fisiche, farmacologiche, farmacocinetiche di un farmaco e, non ultimo fattore per importanza, per trarne vantaggi brevettuali. La sostituzione isosterica di un atomo di carbonio quaternario con un atomo di silicio in composti biologicamente attivi, nota come “silicon switch”, ha sempre suscitato notevole interesse, giustificato anche dalla similarità tra carbonio e silicio, il quale, a differenza ad esempio dello stagno, non presenta una tossicità intrinseca. D'altra parte, il silicio ha dimensioni più grandi del carbonio, è più elettropositivo nonché più lipofilo, e quest'ultima caratteristica fa sì che i derivati sililati presentino un uptake cellulare migliore rispetto agli analoghi al carbonio. In una re-

view recente [D.S. Reddy, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 3779] sono riportati i risultati più significativi ottenuti nello studio del silicio nella chimica farmaceutica, sottolineando allo stesso tempo le criticità che ancora oggi limitano quest'area di ricerca soprattutto a livello industriale. Infatti, l'approccio “Si for C switch” ad oggi non ha prodotto nessun farmaco sul mercato dell'Europa Occidentale e degli Stati Uniti, sebbene diversi composti sililati non abbiano mostrato problemi di tossicità in test condotti su umani. Uno dei maggiori problemi in questo contesto riguarda la mancanza di metodologie sintetiche generali e facilmente accessibili mediante le quali produrre molecole funzionalizzate contenenti atomi di silicio. Per questo motivo il gruppo di Denmark ha messo a punto diverse sintesi versatili su scala multi-grammo di tetraidrochinoline e tetraidroisochinoline sililate [S.E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 6668], dalle quali è possibile ottenere molecole più complesse mediante reazioni di N- o C-funzionalizzazione altamente selettive (Fig. 1a). Accanto alla ricerca di sila isosteri di piccole molecole biologicamente attive, molto interessante risulta anche lo studio di silapeptidi, ovvero strutture polipeptidiche nelle quali gli amminoacidi che le costituiscono contengono atomi di silicio, la cui presenza dovrebbe garantire una maggiore stabilità nei confronti della biodegradazione e una migliore penetrazione cellulare. I diversi sila amminoacidi ad oggi sviluppati presentano l'atomo di silicio nella catena laterale



view recente [D.S. Reddy, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 3779] sono riportati i risultati più significativi ottenuti nello studio del silicio nella chimica farmaceutica, sottolineando allo stesso tempo le criticità che ancora oggi limitano quest'area di ricerca soprattutto a livello industriale. Infatti, l'approccio “Si for C switch” ad oggi non ha prodotto nessun farmaco sul mercato dell'Europa Occidentale e degli Stati Uniti, sebbene diversi composti sililati non abbiano mostrato problemi di tossicità in test condotti su umani. Uno dei maggiori problemi in questo contesto riguarda la mancanza di metodologie sintetiche generali e facilmente accessibili mediante le quali produrre molecole funzionalizzate contenenti atomi di silicio. Per questo motivo il gruppo di Denmark ha messo a punto diverse sintesi versatili su scala multi-grammo di tetraidrochinoline e tetraidroisochinoline sililate [S.E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 6668], dalle quali è possibile ottenere molecole più complesse mediante reazioni di N- o C-funzionalizzazione altamente selettive (Fig. 1a). Accanto alla ricerca di sila isosteri di piccole molecole biologicamente attive, molto interessante risulta anche lo studio di silapeptidi, ovvero strutture polipeptidiche nelle quali gli amminoacidi che le costituiscono contengono atomi di silicio, la cui presenza dovrebbe garantire una maggiore stabilità nei confronti della biodegradazione e una migliore penetrazione cellulare. I diversi sila amminoacidi ad oggi sviluppati presentano l'atomo di silicio nella catena laterale



dell'amminoacido (esempi **A** e **B**, Fig. 1b), mentre in un lavoro molto recente [Y. Apeloig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 13261] è stata riportata la sintesi e la struttura ai raggi X di due α -sila-dipeptidi (**C** e **D**, Fig. 1b) caratterizzati per la prima volta da un atomo di silicio incorporato nel *backbone* peptidico, ovvero nella posizione α centrale che connette il gruppo amminico e il gruppo carbossilico dell'amminoacido. Per quanto le due molecole presentino una moderata instabilità all'idrolisi acquosa, l'introduzione di gruppi stericamente più ingombranti sia sull'atomo di silicio sia sull'atomo di azoto potrebbe dare un futuro promettente a questa classe di composti.

Nuovi descrittori molecolari per lo scaffold-hopping utilizzando prodotti naturali

Lo scopo dello 'scaffold-hopping' è quello di identificare nuove strutture chimiche modificando la parte centrale o *scaffold* di composti attivi. In questo modo lo spazio chimico aumenta, migliora l'accessibilità sintetica, ed è possibile modulare l'affinità o le caratteristiche chimico-fisiche di una molecola bioattiva. Ad esempio, sostituire uno *scaffold* lipofilo con uno polare può migliorare la solubilità di un composto, così come un *core* conformazionalmente più rigido può aumentare l'affinità per il recettore. Le tecniche computazionali *ligand-based* utilizzate in questo settore si basano sul calcolo dei descrittori molecolari, ovvero la codifica numerica dell'informazione strutturale. Gli autori di questi lavori [F. Grisoni, *Scientific Reports*, 2018, **8**, 16469, F. Grisoni, *Communica-*

tions Chemistry, 2018, **1**, 44] propongono dei nuovi descrittori molecolari WHALES (*Weighted Holistic Atom Localization and Entity Shape*) ottenuti considerando le caratteristiche strutturali e farmacoforiche più rilevanti di prodotti naturali (PNs) bioattivi e una procedura che li possa trasferire in composti sinteticamente accessibili. I PNs hanno infatti molte caratteristiche, come grandi frazioni di carboni ibridizzati sp^3 , centri chirali e gruppi farmacoforici, che possono ispirare la progettazione di piccole molecole *drug-like*. Rispetto ai classici descrittori *single-feature*, i WHALES sono descrittori olistici, in quanto rappresentano le proprietà molecolari come le distanze interatomiche, la forma e la distribuzione di carica dei composti.

La procedura per il calcolo di WHALES prevede: la determinazione delle cariche e dei conformeri associati ad una struttura chimica (passaggio a e b di Fig. 2), il calcolo di una matrice di covarianza tra atomi pesanti pesati per le rispettive cariche parziali (la matrice ACM di Fig. 2). La matrice ACM rappresenta in ogni riga i come l' i -esimo atomo è globalmente percepito dagli altri atomi, mentre la colonna j contiene le distanze di tutti gli atomi dal j -esimo atomo. I parametri atomici di *remoteness*, media degli elementi della riga, e *isolation*, valore minimo della colonna, sono utilizzati per calcolare i descrittori WHALES come decili (d1-d9, più il valore minimo e massimo) di grado o il loro rapporto (IR, come mostrato nel pannello e di Fig. 2). I descrittori totali sono sempre 33, quindi indipendenti dalla dimensione della molecola, e gli atomi con carica parziale negativa hanno

valori negativi. Oltre ai PNs, gli autori dimostrano che l'approccio WHALES può essere applicato con successo anche a composti sintetici attivi (selezionati dal database ChEMBL22) mostrando un'abilità di *scaffold-hopping* superiore ai metodi classici nel 89% dei casi studiati. Inoltre, nel caso del recettore RXR, *retinoid X receptor*, il metodo WHALES è stato in grado di identificare 4 nuovi agonisti.

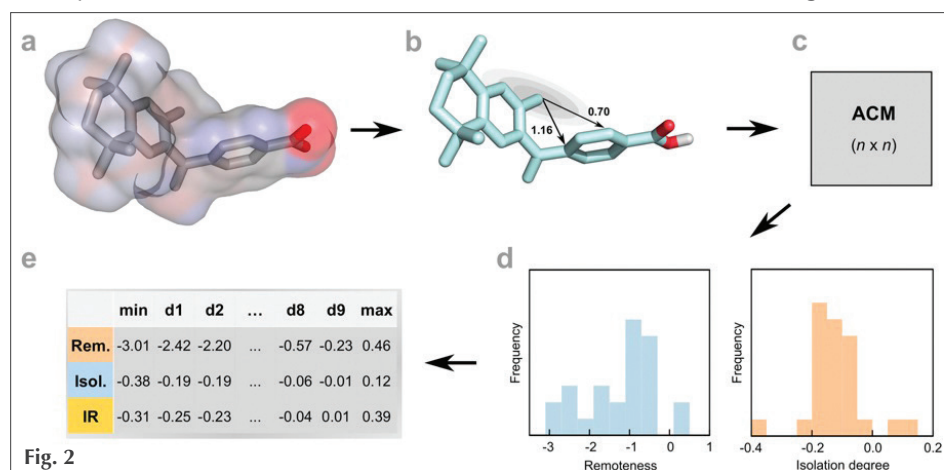
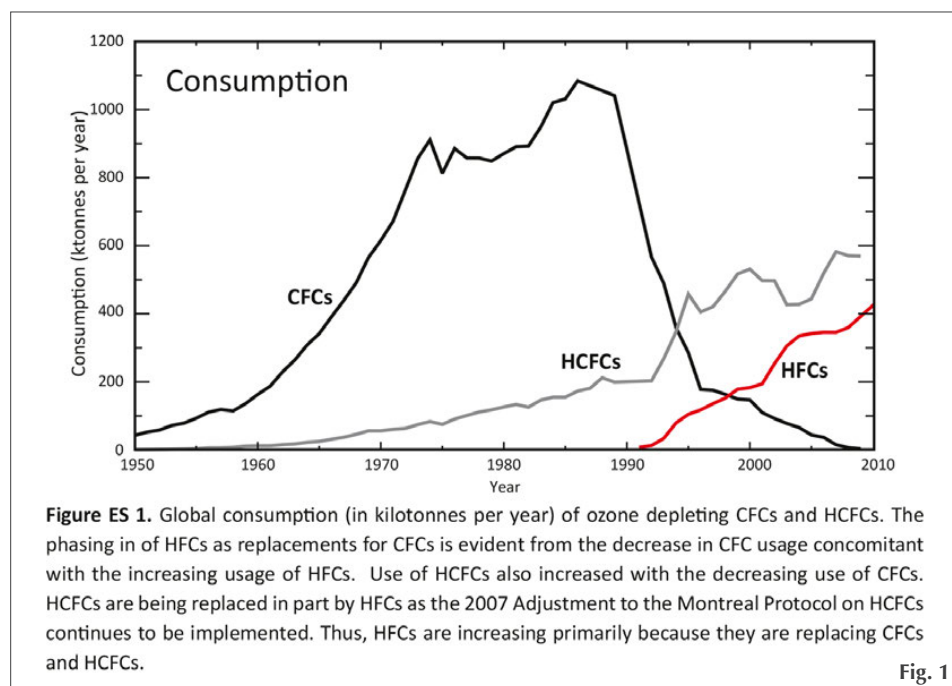


Fig. 2



CLAUDIO DELLA VOLPE
UNITN, SCI, ASPO-ITALIA
CLAUDIO.DELLAVOLPE@UNITN.IT

L'EMENDAMENTO KIGALI



come sede della conferenza che nel 2016 ha modificato l'accordo di Montreal introducendo le regole per eliminare dalla produzione le sostanze che hanno sostituito i CFC e cioè gli HFC. L'accordo di Montreal del 1987 è considerato un successo internazionale; sottoscritto da oltre 190 Paesi ha consentito di ridurre in modo molto significativo, ed in alcuni casi eliminare dalla produzione, i CFC, cioè i clorofluorocarburi che avevano aggredito lo strato di ozono della stratosfera che ci difende dai raggi UV. Comunque la loro totale eliminazione avverrà solo entro

Potrebbe essere un buon titolo di film; abbastanza esotico, ma non troppo. L'emendamento Kigali non è su Wikipedia, è ancora un argomento da specialisti, ma di fatto ha un significato importante. Kigali è la capitale del Ruanda ed è considerata "la città più pulita dell'Africa". Probabilmente per questa sua fama è stata scelta

il 2030. Ma l'effetto c'è stato; la produzione è diminuita come si vede nel grafico di Fig. 1. Questo ha anche migliorato la situazione dello strato di ozono che però non tornerà al suo posto prima della fine della metà o secondo alcuni della fine del secolo (Fig. 2). Questa è la lieta novella, confermata dai più recenti documenti ufficiali (vedi in fondo). Ma nel 2011

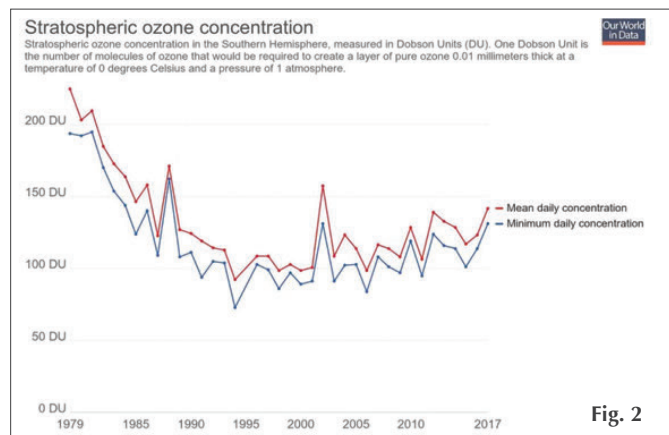
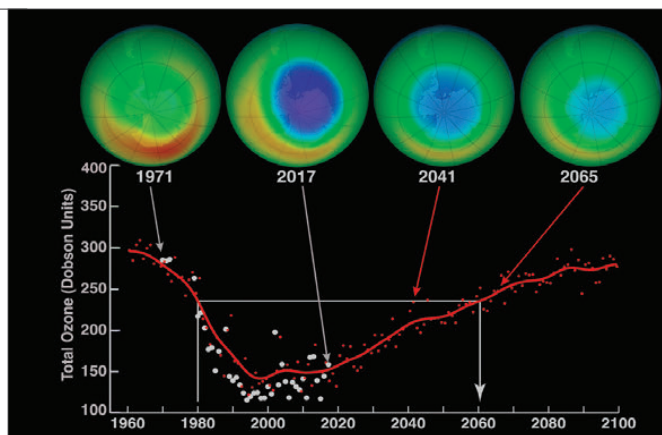


Fig. 2



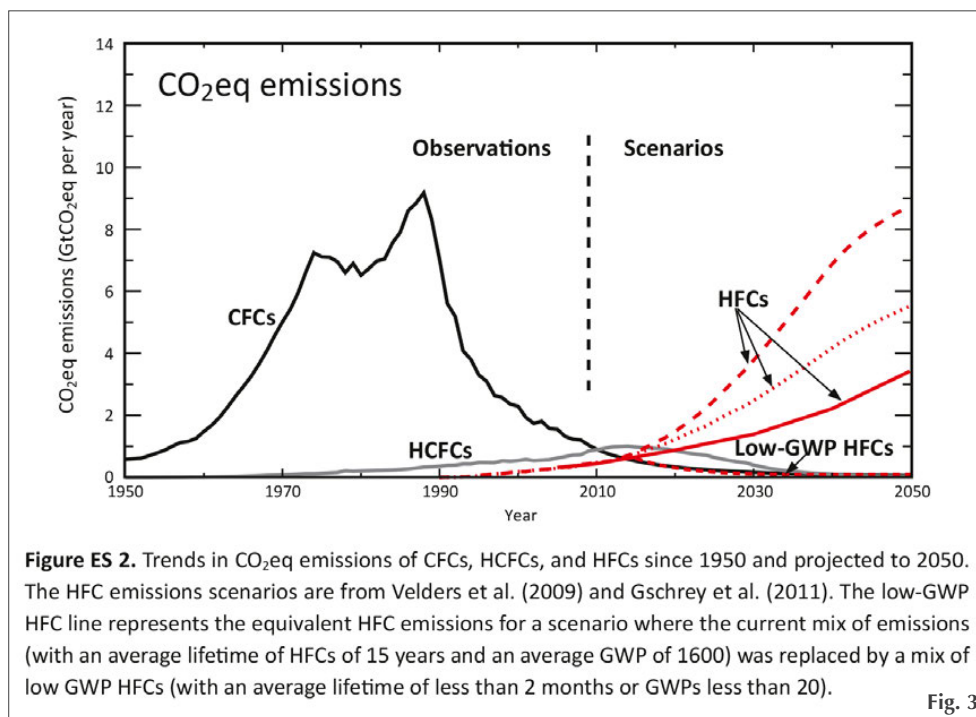


Fig. 3

quel gran rompiscatole di Mario Molina, che già aveva rivelato al mondo l'affare dei CFC e le loro conseguenze, rivelò un nuovo problema: i CFC avevano un effetto serra notevole e dunque il protocollo di Montreal aveva di fatto contribuito a ridurre l'effetto serra forse più di quanto aveva fatto Kyoto. Ma c'era un ma: anche i nuovi HFC avevano un contributo serra, perfino maggiore dei vecchi CFC e dunque si rischiava di contribuire all'effetto serra più dei vecchi CFC a meno di non sostituire a breve anche i nuovi HFC (Fig. 3).

La soluzione tecnica trovata è di ampliare il protocollo di Montreal per includere gli HFC persistenti e ad alto potenziale come gas serra. Questo si può fare perché sono già disponibili e utilizzabili, degli HFC meno impattanti e la classe delle idrofluoroolefine, i cosiddetti HFO, che sono diffusi come gas refrigerante nei climatizzatori per automobili. Per quanto riguarda i frigoriferi casalinghi invece semplici idrocarburi come R-600, cioè il butano, sono dei buoni sostituti. Ed ecco che l'emendamento Kigali non è altro che l'adeguamento dopo 5 anni alla nuova situazione. L'emendamento Kigali non è una soluzione veloce e

certamente arriveremo oltre metà secolo per ridurre l'impatto serra degli HFC che può essere stimato in qualche decimo di grado, che non è affatto poco; la crescita attuale del GW risente significativamente degli HFC.

L'Antropocene mostra come gli effetti del nostro agire sulla Natura siano estremamente complessi ed integrati; a volte inaspettati. Da una parte essi devono essere studiati e compresi a fondo con la calma e la lentezza proprie della ricerca, non con le velocità e i meccanismi del mercato; dall'altra gli

accordi internazionali sono certamente una cosa buona, ma spesso la celerità con la quale siamo in grado di raggiungerli ed applicarli non è sufficiente. Questo è proprio quel rischio di troppo lento feedback, di troppo lenta retroazione, di troppo lenta risposta del sistema umano che gli autori di "Limits to growth" (recentemente ripubblicato in italiano col titolo giusto "I limiti alla crescita", ed. Lu::Ce, 2018) paventavano come uno dei principali problemi che l'Umanità deve affrontare. Riusciremo a trovare i modi per essere così veloci nel ridurre le minacce al nostro ambiente e al nostro futuro come siamo stati veloci nel ghermire le risorse e i profitti? Non è tempo di attesa, ma di azione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] https://www.autoklimaanlage.info/fileadmin/user_upload/pdfs/UNEP_HFC_report_2011.pdf
- [2] <https://ourworldindata.org/ozone-layer>
- [3] <http://conf.montreal-protocol.org/meeting/mop/mop30/presession/Background-Documents/SAP-2018-Assessment-ES-October2018.pdf>





Società Chimica Italiana

La *Società Chimica Italiana*, fondata nel 1909 ed eretta in Ente Morale con R.D. n. 480/1926, è un'associazione scientifica che annovera quasi quattromila iscritti. I Soci svolgono la loro attività nelle università e negli enti di ricerca, nelle scuole, nelle industrie, nei laboratori pubblici e privati di ricerca e controllo, nella libera professione. Essi sono uniti, oltre che dall'interesse per la scienza chimica, dalla volontà di contribuire alla crescita culturale ed economica della comunità nazionale, al miglioramento della qualità della vita dell'uomo e alla tutela dell'ambiente.

La *Società Chimica Italiana* ha lo scopo di promuovere lo studio ed il progresso della Chimica e delle sue applicazioni. Per raggiungere questi scopi, e con esclusione del fine di lucro, la *Società Chimica Italiana* promuove, anche mediante i suoi Organi Periferici (Sezioni, Divisioni, Gruppi Interdivisionali), pubblicazioni, studi, indagini, manifestazioni.

Le Sezioni perseguono a livello regionale gli scopi della Società. Le Divisioni riuniscono Soci che seguono un comune indirizzo scientifico e di ricerca. I Gruppi Interdivisionali raggruppano i Soci interessati a specifiche tematiche interdisciplinari.

La Società organizza numerosi convegni, corsi, scuole e seminari sia a livello nazionale che internazionale. Per divulgare i principi della scienza chimica nella scuola secondaria superiore organizza annualmente i *Giochi della Chimica*, una competizione che consente ai giovani di mettere alla prova le proprie conoscenze in questo campo e che seleziona la squadra nazionale per le *Olimpiadi Internazionali della Chimica*.

Rilevante è l'attività editoriale con la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale. Organo ufficiale della Società è la rivista *La Chimica e l'Industria*.

Nuova iscrizione

Per la prima iscrizione il Candidato Socio deve essere presentato, come da Regolamento, da due Soci che a loro volta devono essere in regola con l'iscrizione. I Soci Junior (nati nel 1987 o successivi) laureati con 110/110 e lode (Laurea magistrale e Magistrale a ciclo unico) hanno diritto all'iscrizione gratuita e possono aderire - senza quota addizionale - a due Gruppi Interdivisionali.

Contatti

Sede Centrale

Viale Liegi 48c - 00198 Roma (Italia)

Tel +39 06 8549691/8553968

Fax +39 06 8548734

Ufficio Soci Sig.ra Maria Carla Ricci

E-mail: ufficiosoci@soc.chim.it

Segreteria Generale Dott.ssa Barbara Spadoni

E-mail: segreteria@soc.chim.it

Amministrazione Rag. Simone Fanfoni

E-mail: simone.fanfoni@soc.chim.it

Congressi Sig.ra Manuela Mostacci

E-mail: ufficiocongressi@soc.chim.it

Supporto Utenti

Tutte le segnalazioni relative a malfunzionamenti del sito vanno indirizzate a webmaster@soc.chim.it

Se entro 24 ore la segnalazione non riceve risposta dal webmaster si prega di reindirizzare la segnalazione al coordinatore WEB giorgio.cevasco@unige.it

Redazione "La Chimica e l'Industria"

Organo ufficiale della Società Chimica Italiana

Anna Simonini

P.le R. Morandi, 2 - 20121 Milano

Tel. +39 345 0478088

E-mail: anna.simonini@soc.chim.it