



## PerkinElmer

### Strumentazione e conoscenza umana

di Aldo Focchi

Dai sistemi di analisi per applicazioni industriali alle biotecnologie, attraverso un percorso evolutivo che ne registra una presenza sul mercato sempre più consistente grazie all'acquisizione progressiva di aziende specializzate ad altissimo livello, PerkinElmer, una delle società leader a livello mondiale nel settore della strumentazione analitica, propone le soluzioni all'avanguardia affinché l'uomo, imparando a conoscere sé stesso fin nelle più intime fibre, possa farne tesoro per un fine sempre più "umano".

**R**icerca, Sviluppo, Scoperta e Applicazione rappresentano il massimo degli obiettivi di qualsiasi scienziato che si rispetti in quanto basi essenziali per un continuo miglioramento della qualità della vita: questo è il motivo per cui PerkinElmer, una delle società leader a livello mondiale nel settore della strumentazione analitica con particolare riguardo alla spettroscopia IR, UV/Visibile, di fluorescenza, ad assorbimento atomico, Icp ad emissione, Icp di massa, alla cromatografia liquida e gassosa, alla polarimetria e all'analisi termica, ha operato nel corso degli anni Ottanta e Novanta la scelta coraggiosa di specializzarsi (e quindi di investire) in un campo di applicazioni "tutto da scoprire" come quello delle biotecnologie.

Il primo passo fu effettuato nel 1987 con lo sviluppo dei primi sistemi per l'amplificazione del Dna e con un accordo con la Cetus Corp. per la commercializzazione del relativo enzima Pcr. Una mossa vincente che portò nel 1992 alla incorporazione di un'azienda californiana operante per l'appunto nel settore delle biotecnologie, l'Applied Biosystems. Alla fine degli anni novanta l'espansione sempre crescente del settore bio e una corrispondente relativa stasi della Divisione Instruments che operava ormai da anni in un mercato maturo, senza più garanzie di crescita sistematica a due cifre, portò allo "sganciamento" della stessa Divisione Instruments, che però venne ceduta mantenendo il proprio marchio aziendale. A questo punto si affacciò

all'orizzonte un acquirente del calibro di EG&G, un'azienda operante nel settore dell'High Technology, specializzata in modo particolare nelle applicazioni relative al settore dell'optoelettronica, dei sistemi speciali di tenuta per fluidi e dei sistemi di controllo dei bagagli per gli aeroporti (anche se, attualmente, quest'ultimo tipo di applicazioni è stato acquisito da un'altra società) che, nel giro di qualche mese, dopo aver acquisito in precedenza (1993) la finlandese Wallac Oy di Turku che già si occupava di biotecnologie (Life Science), assunse la ragione sociale PerkinElmer proprio come riconoscimento dell'ottima immagine che quest'ultima si era costruita nel tempo.

La "nuova" PerkinElmer (sempre con la propria Divisione Instruments) si "rimboccò" così nuovamente le maniche lanciandosi con entusiasmo e competenza nel settore Life Science crescendo ed espandendosi sia come Life Science e sia come Instruments, anche se le due tipologie di clientela non sono completamente sovrapponibili se non in piccola parte (come, per esempio, il settore farmaceutico): tra le molte realizzazioni innovative messe a punto dalla società vi è da citare l'avviamento di un settore diagnostico autonomo (per il quale si può proprio dire che PerkinElmer detenga il monopolio sul mercato) che propone kit di produzione Wallac Oy e strumentazione di analisi per il controllo a livello prenatale e neonatale dell'eventuale presenza di sintomi caratteristici di malattie genetiche che potrebbero evol-

versi durante lo sviluppo (come, per esempio, la mucoviscidosi). Ma tutto ciò è semplicemente "antea". A partire dal 2000 la "nuova" PerkinElmer aumenta la propria consistenza con l'ulteriore acquisizione di due importanti società e precisamente Nen e, nel successivo 2001 Packard BioScience.

New England Nuclear, o Nen, è una delle aziende leader nella produzione di reagenti marcati e non marcati per la ricerca di base nel settore della biologia molecolare cui si deve in questi ultimi anni la messa a punto di una tecnica rivoluzionaria per l'analisi delle mutazioni del codice genetico (anomalia nota come Snp o Single Nucleotide Polymorphism) che si verificano quando un singolo nucleotide (A, T, C o G) appartenente alla regione genomica presente all'interno della struttura del Dna manifesta un comportamento anormale.

Questa tecnica, denominata AcycloPrime-FP Snp, rappresenta un metodo semplice e sicuro per l'identificazione delle suddette mutazioni. Utilizzando il metodo analitico basato sulla fluorescenza polarizzata è possibile isolare e "amplificare" la regione del Dna che contiene l'anomalia in esame e quindi procedere allo studio delle mutazioni di "quella" regione utilizzando gli speciali reagenti ottimizzati per l'impiego di AcycloPrime-FP Snp: a fronte di tutto ciò, il contributo di PerkinElmer è stato determinante dal punto di vista sia della strumentazione, sia delle tecniche completamente automatiche di analisi e prepa-



La tecnologia Maldi O-TOF (a destra):  
come migliorare l'identificazione delle proteine

razione del campione. La metodologia AcycloPrime-FP Snp interessa in modo particolare i laboratori che effettuano screening su grandi "popolazioni" siano esse umane, vegetali o animali per lo studio di una particolare mutazione o anche di più mutazioni.

L'acquisizione di Packard BioScience, una delle aziende più prestigiose nel campo dei sistemi di conteggio di particelle radioattive, ha rappresentato un momento particolarmente significativo per PerkinElmer in quanto, unitamente alla società, è stato acquisito anche un bagaglio di esperienza di anni nel settore delle biotecnologie grazie soprattutto a due importanti linee di prodotto, e cioè la linea "automazione" e la linea "genomica e proteomica". Con la linea "automazione" si identificano robot di tipo particolare che si muovono "rigidamente" sui tre assi spaziali per effettuare operazioni di prelievo da micropiastre e di trasferimento di liquidi al sistema di misura sia come analisi di routine e sia come procedura di ricerca (come, per esempio, i cosiddetti sistemi High Throughput Screening per l'ottimizzazione di una reazione chimica come evoluzione di un cospicuo numero di esperimenti effettuati in simultanea), mentre per quanto concerne la linea "genomica e proteomica" occorre distinguere il termine "genomica", che riguarda l'analisi del Dna, dal termine "proteomica", che riguarda l'analisi delle proteine. Si tratta di argomenti quanto mai di attualità anche perché, in seguito all'evolversi del "progetto genoma", è stata acquisita una grande conoscenza di base sia sul numero e sia sull'ubicazione dei "geni" per cui occorre effettuare a questo punto il passo successivo che consiste nello studiarne il comportamento in correlazione con le proteine (ossia stabilire un ponte tra "genomica" e "proteomica"), proprio

perché un gene è in grado di sintetizzare una proteina: va da sé che un risultato di questo genere sarebbe di grande aiuto per la scienza medica in quanto consentirebbe di interpretare correttamente l'evoluzione delle malattie più "brutte" per il genere umano come, per esempio, le varie forme tumorali e, soprattutto, di poter intervenire con antidoti adeguati.

### Preparazione del campione? No problem . . .

Restando sempre nel campo della genomica e della proteomica, è importante citare altri due "cavalli di battaglia" di PerkinElmer ossia i Microarray Printing Systems e le tecniche di Liquid Handling. I Microarray Printing Systems costituiscono una tecnologia particolare per il riconoscimento delle proteine e per l'analisi del Dna che si basa sulla cosiddetta PiezoTipology, una metodologia di analisi brevettata che fa capo a PiezoTip, una microsonda che contiene il campione da analizzare circondata da un collare piezoelettrico che, in seguito all'applicazione di una differenza di potenziale, provoca uno "schiacciamento" della sonda la quale, come conseguenza, rilascia una "gocciolina" di ben 325 picolitri: la riproducibilità di questa operazione è eccellente e, quel che più conta, questa tecnologia dimostra una "marcia in più" rispetto ad altri sistemi in quanto il campione viene prelevato tal quale senza interventi esterni che potrebbero alterarne la struttura. Il sistema è studiato in modo tale da controllare l'energia della gocciolina emessa per far sì che, durante l'impatto con il vetrino, quest'ultima

non si "frantumi" in goccioline secondarie: da tutto ciò si può ben arguire quanto sia elevato il livello di accuratezza della misura. Il passo successivo consiste nell'utilizzare i marcatori fluorescenti per ottenere un quadro completo dal punto di vista "visivo" della distribuzione delle proteine onde poter controllare in modo particolare la presenza di eventuali anomalie dovute alle mutazioni genetiche: in questo modo l'analisi finale consente non solo di effettuare il riconoscimento di eventuali mutazioni all'interno della struttura del Dna, ma anche di verificare se queste mutazioni abbiano dato origine a proteine anomale e, in caso affermativo, in quali quantità.

La soluzione Liquid Handling è rappresentata essenzialmente da una "stazione" (facente parte del sistema completo robotizzato citato più sopra che ne gestisce un certo numero) che dispone sia di un sistema completamente automatico formato da 96 o 384 sonde per il prelievo del campione e sia dei relativi sistemi fotometrici per l'analisi dello stesso, analisi che viene effettuata quasi in "tempo reale" e, quel che più conta, con un impatto ambientale di tutto rispetto per gli addetti ai lavori: precisione, accuratezza, versatilità e facilità d'uso fanno sì che i sistemi Liquid Handling di PerkinElmer Life Science costituiscano la soluzione ideale per le industrie farmaceutiche e per i laboratori di ricerca.

PerkinElmer segue con grande interesse anche lo sviluppo della strumentazione da utilizzarsi nella regione del Vicino Infrarosso (Nir), le cui possibilità di applicazione (tra le molte), grazie soprattutto ai software chemiometrici recentemente sviluppati, vanno dall'analisi quantitativa del vino (in trasmissione) per la determinazione del contenuto di alcool e di acido tartarico, del grado di acidità e quant'altro (a questo proposito anche l'Istituto di Ricerche Agrarie di S. Michele all'Adige e il Consorzio del Chianti Classico hanno acquistato uno spettrometro PerkinElmer) alla determinazione della densità apparente del Poli Etilen Tereftalato (Pet) in pellet, un dato importante, in base al quale i produttori possono deciderne in seguito le applicazioni, che si ottiene con uno spettrometro Ftir operante nel campo Nir dotato di sfera d'integrazione e di



Unità per Hplc  
Series 200

una capsula che, riempita e livellata con granuli di Pet, ruota sopra di essa: la riflettanza diffusa misurata dalla sfera d'integrazione viene poi "convertita", tramite il software di elaborazione chemiometrici, in densità apparente.

*Ftir e tradizione: dove vi è uno non può mancare l'altra*

I benefici acquisiti dalla trasformazione in "nuova PerkinElmer" hanno naturalmente influito positivamente anche sull'evoluzione della Divisione Instruments che, a conti fatti, risulta essere la Divisione con il maggior numero di anni di esperienza alle spalle nel campo della strumentazione analitica: grazie a questa crescita continua, oggi l'analisi qualitativa e quantitativa delle proteine e, in generale, la ricerca nella proteomica hanno effettuato un ulteriore passo in avanti con prOTOF 2000 Maldi O-TOF, lo spettrometro di massa della prossima generazione (nato in collaborazione con Sciex) basato sulla tecnica Maldi-TOF e Maldi O-TOF, acronimo rispettivamente per Matrix Assisted Laser Desorption Injection e Matrix Assisted Laser Desorption Injection Orthogonal Time Of Flight, così

chiamato in quanto dotato di un sistema di introduzione del campione costituito da una piastrina provvista di laser che lo vaporizza in modo tale da essere analizzato allo stato gassoso. Il metodo di analisi si basa su procedimenti cromatografici che utilizzano un particolare gel cui viene applicato un campo elettrico onde consentire la "separazione" delle proteine (spot) e della massa al fine di realizzare così una separazione "completa": a questo punto si prelevano gli "spot" depositati sul gel e li si invia allo spettrometro di massa che, grazie ad una banca dati interna sulla natura chimico - strutturale delle molecole, è in grado di identificare la proteina. Questa sequenza inizia con ProX-PRESS Proteomics Imaging System, un sistema completamente automatico che, tramite una telecamera estremamente sensibile, digitalizza l'immagine dello strato di gel in cui è avvenuta la separazione delle proteine fornendo una quantificazione dei vari "spot" per poter scegliere quelli di interesse ai fini analitici per poi proseguire con ProXCISION

Spot Picking Robot che, utilizzando una tecnica paragonabile al carotaggio, permette di prelevare lo "spot" di interesse che però, contenendo oltre alla proteina anche il gel e i residui vari di reazione, deve essere purificato prima dell'analisi vera e propria: a ciò provvede MultiProbe II Proteomics Workstation, dopo di che la proteina finalmente isolata e "pulita" entra nello spettrometro in oggetto che costituisce l'ultimo anello di quello che si potrebbe definire una "piattaforma proteomica" per lo studio e l'identificazione delle proteine e quindi una soluzione completa di cui PerkinElmer può a buon diritto vantare l'esclusiva sul mercato. Proprio per questo motivo l'immagine pubblicitaria dell'impronta digitale sta ad indicare che si tratta di uno strumento estremamente preciso e mirato soprattutto alla capacità di operare su quantità di campione molto ridotte rispetto ai sistemi Maldi tradizionali e di fornire informazioni più dettagliate per un'identificazione più semplice e, soprattutto, più sicura della proteina in esame grazie al decisivo miglioramento della risoluzione, ossia della capacità di separare due "masse" molto vicine tra loro.



Lo spettrometro di massa prOTOF 2000 Maldi O-TOF

Sempre a proposito di proteomica, PerkinElmer propone anche un microscopio confocale, particolarmente indicato per la ricerca universitaria e per l'industria farmaceutica, con cui ci si può rendere conto "visivamente" del movimento delle proteine all'interno della cellula grazie ad un sistema "superveloce" di raccolta delle immagini che consente anche di identificare non solo la proteina, ma anche il settore di appartenenza all'interno della cellula stessa.

E parlando di novità, la società ha dato un grosso impulso anche al settore dei controlli superficiali mettendo a punto sistemi cosiddetti di Chemical Imaging con cui, tramite un microscopio che opera nell'infrarosso, il campione viene analizzato superficialmente non punto per punto (come nei tempi "andati") ma in automatico sull'intera superficie in esame in modo tale da creare una mappa che ne rappresenti la situazione superficiale dal punto di vista chimico:

si pensi, per esempio, all'analisi delle efflorescenze che si formano sulle superfici di prodotti e manufatti per i motivi più disparati, al controllo delle fratture (e anche delle microfratture) riferito agli articoli in materiale plastico o polimerico ad alta tecnologia ed ad alcune applicazioni particolari tipiche del settore aeronautico. Nonostante l'innovazione in altri settori continua naturalmente anche lo sviluppo e il miglioramento della strumentazione tradizionale che si evolve non solo con l'ingresso "in società" di nuovi strumenti come il gascromatografo Clarus 500, ma anche con software sempre più potenti e perfezionati e, in particolare per quanto riguarda la gascromatografia, con l'impiego ormai generalizzato delle colonne capillari e di sistemi automatici per il controllo e la regolazione del flusso dei gas. (Le prime colonne capillari, brevettate dalla Perkin-Elmer (allora il marchio era costituito dai due cognomi dei fondatori, separato da un trattino) vennero introdotte nel 1958.)

Anche per quanto riguarda l'analisi termica PerkinElmer può vantare una linea strumentale di tutto rispetto: in particolare, il DSC a misura di energia (e non a misura di differenza di temperatura) risulta essere sempre uno strumento di prestazioni elevate per il fatto che, potendo effettuare la scansione a 200°C/min, permette di evitare la ricristallizzazione del campione, un inconveniente che si origina operando a basse velocità (dell'ordine di 20 - 40°C/min).

Allo stato attuale, l'obiettivo del gruppo di aziende integrato sotto l'unica ragione sociale PerkinElmer è innanzitutto mettere in parallelo le sinergie, ma soprattutto, costruire un'unica organizzazione di vendita Instruments più Life Science, denominata Las, acronimo per Life and Analytical Science, tale per cui il venditore PerkinElmer sia in grado di proporre qualsiasi tipo di strumento che venga realizzato all'interno della società ed, in ogni caso, apparecchiature che danno, e daranno sempre, "soddisfazione" agli utilizzatori poiché risultano essere non solo strumenti di qualità, ma anche, e soprattutto, di qualità costante nel tempo.

