

Eccoci di nuovo, dopo una (meritata?) pausa estiva, a discutere di complessità in sistemi biologici, della loro riproducibilità artificiale e dell'amplificazione di un segnale per migliorarne la misurazione quantitativa. Ci eravamo lasciati, se ricordate, con la promessa di esaminare due esempi rilevanti, e questo mi accingo ora a fare.

Il primo lavoro (M.K. Runyon *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 1531) riporta un modello semplificato (al massimo possibile!) in grado di riprodurre le funzioni principali di un complesso sistema biologico funzionale conosciuto come emostasi. La emostasi permette al flusso sanguigno di ogni organismo di scorrere liberamente all'interno di ogni vena, arteria e capillare in condizioni "normali", ma di provocare una risposta di "coagulazione", cioè di formazione di un solido che blocca la perdita di sangue ogniqualvolta si presenta un danno vascolare. Il "fine tuning" di questo processo è evidente: se il danno vascolare è minimo, e/o confinato all'interno dell'organismo, la coagulazione non avviene; se invece il danno è più importante e/o sull'epidermide, il processo di coagulazione inizia immediatamente e nella maggior parte dei casi contribuisce significativamente a minimizzare l'entità del danno vascolare. Due sono quindi le caratteristiche essenziali da riprodurre in un sistema biomimetico semplificato: la capacità di reagire ad un danno solo a partire da un certo limite di gravità (*threshold*) e la capacità di reagire solo localmente, senza causare coagulazione generalizzata in tutto il sistema vascolare (*local clotting*).

Una stima accurata delle reazioni che regolano e compongono il processo emostatico è intorno ad 80. Chiaramente, un numero simile di interazioni interdipendenti è impossibile da modulare al giorno d'oggi. Gli autori si sono invece focalizzati su un modello di autoregolazione minimale ma efficace attraverso tre moduli, chiamati iniziazione, inibizione e precipitazione, che regolano la concentrazione in fase liquida e solida di una sostanza C (Figura 1).

Il sistema modello tende ad essere stabile nel settore sinistro del grafico: qui la sostanza segnale C viene sintetizzata (iniziazione) e consumata (inibizione) così da prevenirne la presenza in abbondanza e, quindi, prevenire anche il suo effetto sulla precipitazione di un fattore ad essa collegato. Il settore di centro, fra un punto di equilibrio stabile ed uno instabile, rappresenta il limite di reattività del modello, dove alterazioni del rapporto iniziazione/inibizione portano solo il sistema ad avvicinarsi all'equilibrio più prossimo; di nuovo, nessuna

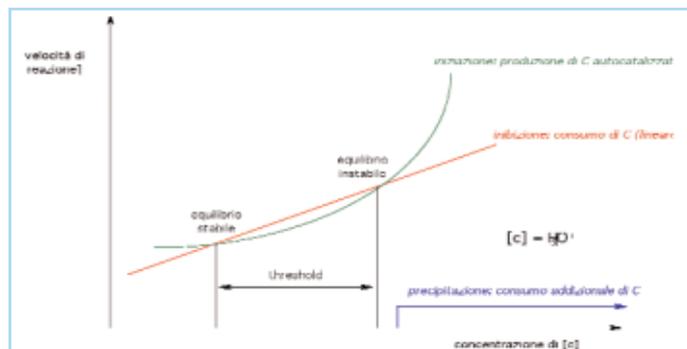


Figura 1

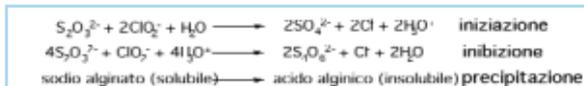


Figura 2

precipitazione ha luogo. Il settore destro del grafico è quello in cui alte concentrazioni di C residue provocano una precipitazione del fattore "pseudo-coagulante".

Gli autori hanno realizzato questo sistema in laboratorio usando tre reazioni H_3O^+ -dipendenti (Figura 2): la prima, dove H_3O^+ viene prodotto in 2 unità per ogni unità di reagenti; la seconda, in cui lo ione viene consumato; e l'ultima, in cui la sua presenza provoca la precipitazione di acido alginico a partire da arginato di sodio idrosolubile. Il sistema modellato è stato realizzato in sistemi microfluidici, modellanti i capillari e i vasi sanguigni, già descritti nel precedente appun-

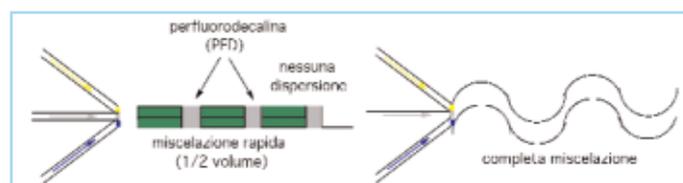


Figura 3

tamento e richiamati in Figura 3 (vedi anche H. Song *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 767).

Il sistema sommariamente descritto è riuscito a modulare la precipitazione (locale!) di acido alginico applicando uno "stress" locale su alcuni capillari attraverso introduzione di microaghi nel tessuto componente il capillare; come risultato, si è ottenuto il "clogging" di acido alginico giallo solo nel capillare forato, senza alcuna trasmissione negli altri vasi comunicanti! Tutto ciò ha permesso ai ricercatori, fra le altre cose, di accumulare utili informazioni sul meccanismo dinamico di formazione di coaguli in sistemi microfluidici.

Lo stesso sistema microfluidico è stato anche applicato con successo ad un sistema auto-catalitico capace di autoamplificare il proprio segnale, e quindi adatto per simulare processi biologici complessi quali la visione, od altri esempi di regolazione metabolica. Il secondo lavoro (C.J. Gerdtts *et al.*, *JACS*, 2004, **126**, 6327) illustra con chiarezza le potenzialità di un sistema basato sul "chemical network" autocatalitico di Figura 4.

Il sistema in questione, dove la rivelazione è legata alla scomparsa del colore violetto del complesso di Co^{3+} , ha portato a riproducibili amplificazioni dell'ordine di 5.000 volte, comparabile all'amplificazione tipica di un transistor (10.000 volte). Sebbene l'amplificazione ottenibile, ad esempio, nel processo visivo sia molto maggiore (circa 100.000 volte!), il futuro ci riserva sicuramente ulteriori scoperte in questo settore, a ricaduta sia scientifica sia applicativa di grande rilievo.

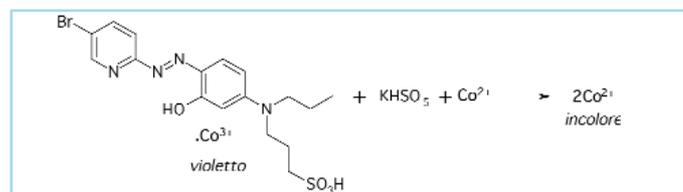


Figura 4