



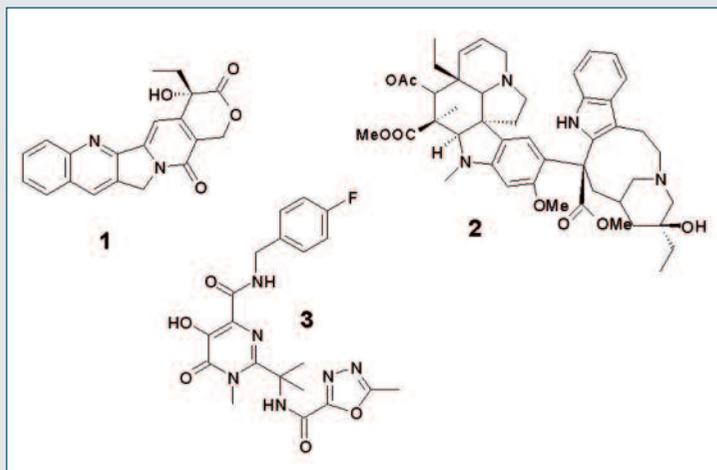
HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Da anni archivio ogni *pdf file* interessante per questa Rubrica in una trentina di diverse cartelle, a cui accedo periodicamente per variare gli argomenti trattati. Una cartella, intonsa da qualche anno, si intitola “bizzarro” ed è di quattro lavori in essa contenuti di cui vi parlo in questo numero. Intendiamoci: bizzarro è un qualcosa nell’articolo che mi colpisce come inatteso, e mi spinge a leggerne il contenuto; spesso, come per i lavori qui recensiti, la bizzarria lascia il campo ad interesse e rilevanza.

Una *review* (Y. Pommier, C. Marchand, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, **11**, 28) descrive gli “interfacial inhibitors” di complessi macromolecolari e ne rivendica l’utilità terapeutica; alcuni fra loro sono mostrati nella Figura. In un film di Chaplin, il poveretto era di fronte ad una catena di montaggio complicatissima, intento ad avvitare bulloni. Ricordo che, non appena alcuni bulloni vengono “mancati” da Charlot, l’intero complesso collassa in pochi istanti: lo stesso accade con gli “interfacial inhibitors”, che si inseriscono come sassolini all’interfaccia fra macromolecole, inibendo il funzionamento del loro complesso. La camptotecina (**1**) si lega all’interfaccia fra DNA topoisomerasi e catene nucleotidiche, danneggiando il DNA di cellule cancerose; la vinblastina (**2**) si lega all’interfaccia fra subunità α e β della tubulina in corso di polimerizzazione, alterandone la dinamica, ed è citotossica su cellule tumorali; il raltegravir (**3**) si lega all’interfaccia fra HIV integrasi, DNA ed uno ione Mg^{2+} , bloccando l’inserimento del genoma virale nelle cellule ospiti. Queste ed altre molecole sono distinte da “normali” inibitori di interazione proteina-proteina, che si legano ad un *partner* e prevenendo il legame con l’altro: gli “interfacial inhibitors” legano contemporaneamente tutte le macromolecole necessarie per la funzione biologica, ed esercitano un’azione più specifica e potente - per ulteriori descrizioni e dettagli vi rimando alla *review*.

Fenomeni sinergici sono importanti in terapia e sono spesso scoperti in maniera fortunosa; è difficile saggiare tutte le possibili combinazioni di farmaci per trovare l’inatteso. Alcuni ricercatori di Merck USA (B. Severyn *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, 2011, **6**, 1391) hanno imitato “vec-



chie” librerie combinatoriali in miscela e processi di deconvoluzione, proponendo di saggiare miscele a 10 componenti e di estrarre l’informazione di *synergistic pairs*-coppie sinergiche dall’attenta ripartizione dei composti in miscela. Così facendo - vi risparmio la validazione, che mostra un accettabile livello di falsi negativi/coppie attive non trovate, e di falsi positivi/coppie inattive erroneamente selezionate - riportano 1.027 composti biologicamente attivi, con vari meccanismi d’azione, testati per effetti sinergici in modelli cellulari di infiammazione; gli autori eseguono 31.326 saggi - 22 piastre da 1.536 pozzetti, fattibile da *big pharma* ma anche da laboratori di screening pubblici attrezzati -, contro i >1 M necessari per saggiare ogni possibile coppia separatamente - per non dire dello spreco di composti, reagenti, ecc.; dal saggio hanno identificato varie coppie agonista del recettore β -adrenergico - β AR - e inibitore fosfodiesterasi 4 - PDE4 -, che mostrano effetti sinergici. Dove sta il bizzarro? L’articolo titola “Parsimonious discovery of synergistic drug combinations”, ed io, che parsimonioso non sono, sono stato attirato come una falena dalla luce...

Il grafene è il materiale del momento, con un’infinità di usi e caratteristiche che eccitano molti colleghi. Se esistono molti metodi per produrre grafene, uno in più “risparmioso”, ed utilizzante materiali di scarto, è il benvenuto: il lavoro “Growth of graphene from food, insects, and waste” (G. Ruan *et al.*, *ACS NANO*, 2011, **5**, 7601) tratta di questo. Materiali di scarto - 10 mg - vengono posti su un foglio di rame, all’interno di una navicella di quarzo che a sua volta è inserita in un tubo di quarzo; il tubo è inserito in una fornace, e sottoposto ad *annealing* a 1.050 °C per 15 minuti in atmosfera H_2 -Ar, a bassa pressione. La decomposizione termica provoca la migrazione del carbonio - componente principale dei materiali prescelti -, in gran parte trasportato via dai gas, ma in parte depositato come mono-strato ultrapuro di grafene sulla faccia opposta del foglio di rame; i componenti non volatili dei materiali restano invece adagiati nella posizione originale - la forma della navicella e il piegamento del foglio di rame influenzano positivamente la compartimentalizzazione grafene-residui non volatili. Bizzarria? Le fonti specifiche: un dolcetto delle Girls Scout americane, la zampa di uno scarafaggio e escrementi di cane. Chissà se la scelta è nata da campionamenti più estesi...

Le *biofuel cells* sono popolari e ne ho trovate (M. Rasmussen *et al.*, *JACS*, 2012, **134**, 1458) di impiantate in un organismo vivente - uno scarafaggio! La lettura illustra contenuti scientificamente rilevanti, e mostra produzione di corrente significativa se rapportata alle dimensioni dell’animale: però, “the wings were removed... the body was pinned to a Petri dish... two pins through the pronotum... two more through the abdomen... staples were placed over each leg to prevent movement.” Preoccupati per la cavia? “The subjects that were used in this study typically walked away normally after the procedure.” Del resto, che se ne fa uno scarafaggio delle ali e che importanza attribuisce alla libertà di scorrazzare in giro?