

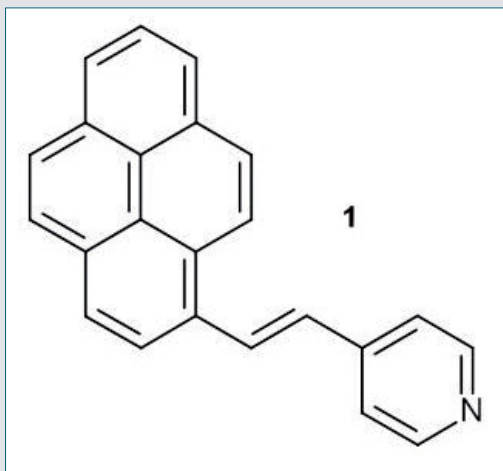


# HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Mi capita spesso di incontrare articoli che mi “colpiscono” in quanto innovativi, intriganti, visionari e quant’altro. Di norma ve ne parlo in questa sede, cercando di fare il minor torto possibile agli autori ed al loro lavoro. Mi capita anche, fortunatamente non troppo di frequente, di scartare alcuni di questi lavori perché - pur avendone percepito valore e rilevanza - il loro contenuto mi è talmente estraneo da impedirmi un’adeguata recensione; solitamente ciò accade perché l’argomento è lontano dai miei interessi e conoscenze. Oggi ho sulla scrivania uno di questi articoli, ma ve ne parlo ugualmente: ho accettato la sfida poiché si parla anche di ricerca farmaceutica, e non posso dichiararmi incompetente al riguardo...

Già in passato si è discusso di effetti pressori e di movimento, a riguardo di nanomateriali e del comportamento di membrane, circa l’effetto e il funzionamento di recettori ed altre biomolecole “immerse” nella parete cellulare. Alcuni ricercatori di Dortmund (S. Kapoor *et al.*, *JACS*, 2013, **135**, 6149) hanno studiato l’effetto di modulazione della pressione applicata su membrane bio-simili, ed in particolare sull’associazione e la dissociazione da tali membrane dell’oncogene Ras. La famiglia di proteine lipidate Ras differisce per la natura delle catene lipidiche accoppiate alla loro regione C-terminale, che ne permette l’ancoraggio a diverse regioni della membrana cellulare. Gli autori caratterizzano la natura bifasica dell’associazione Ras-membrana, con una prima inserzione della proteina nella parete ed una successiva riorganizzazione, a dare Ras *clusters* funzionali; determinano la quasi-indipendenza dell’associazione Ras-membrana dalla composizione della membrana stessa (omogenea - dioleilfosfolina, oppure eterogenea - dioleil-/dipalmitoilfosfolina e colesterolo) e la dipendenza della dissociazione Ras-membrana dalla stessa composizione; soprattutto, propongono un ruolo di “sensori di pressione” per i Ras *clusters* “immersi” in varie zone della parete, a dare una traduzione di impulsi pressori in segnali chimici all’interno della cellula. Vi lascio leggere la serie di ipotesi sull’effetto di variazioni pressorie in organismi viventi in condizioni estreme (profondità marine, etc.), e sulla modulazione terapeutica di *cellular signaling* attraverso variazioni di pressione. A testimonianza di quanto scrivevo all’inizio, resto ammirato ma silente di fronte ai modelli fisico-matematici illustrati per spiegare le variazioni volumetriche osservate nell’interazione Ras-omo- e Ras-eteromembrana, e per giustificarne le differenze. Non sono in grado di dirvi se un tale lavoro possa avere rapide ripercussioni nella ricerca farmaceutica, ma sarei lieto di sapere che qualche lettore più ferrato di me sull’argomento possa trarne ispirazione!



Per chiudere l’appuntamento odierno, la pubblicazione di un sensore “promiscuo” per l’identificazione di tracce di metalli tossici in ambiente acquoso a struttura semplice (composto **1** in Figura), e con limiti di rivelazione adeguati (N. Kumari *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2013, **5**, 2438). Il composto è facilmente preparato per reazione di Horner-Emmons fra un pirenilfosfonato ed una piridincarbossalide. Le sue proprietà sensoriali sono interessanti e variano a seconda dell’ambiente in cui vengono misurate. Nel dettaglio, in acetonitrile puro

il composto **1** mostra variazioni di colore e *quenching* di fluorescenza, rispettivamente per titolazione UV-vis e di fluorescenza, in presenza di ioni  $\text{Hg}^{2+}$ ; tali interazioni sono molto forti e non vengono disturbate dalla presenza simultanea di altri ioni. Una titolazione di **1** in DMSO- $d_6$  con  $\text{Hg}^{2+}$  mostra come le interazioni fra ione ed **1** siano essenzialmente confinate all’anello piridinico e al doppio legame esociclico.

Per studiare l’utilità di sensori metallici, richiedendo un loro impiego in ambiente acquoso, il composto **1** è stato valutato in acqua pura. Qui viene evidenziato un cambiamento nel massimo di emissione (550 nm) in presenza di  $\text{Hg}^{2+}$  (590 nm - *red shift*), ma anche di  $\text{Cu}^{2+}$  (486 nm - *blue shift*) e di  $\text{Ni}^{2+}$  (500 nm - *blue shift*); la poca stabilità di **1** in acqua non ne permette la valutazione quantitativa come sensore. Le cose cambiano in soluzioni acquose dove si induce la formazione di micelle, con tensioattivi neutri (Brij-58) o anionici (sodio dodecilsolfato, SDS): in tali condizioni, la parte pirenica del sensore **1** si “immerge” nella micella, mentre la porzione piridinica resta all’interfaccia fra micella e soluzione acquosa, funzionando appunto da sensore. Inoltre, il composto **1** è estremamente stabile in ambiente acquoso micellare.

Usando micelle neutre-Brij-58, il sensore **1** mostra proprietà simili a quanto osservato in acetonitrile: *sensing* di  $\text{Hg}^{2+}$ , specificità estrema anche in presenza di altri ioni, limite di rivelazione calcolato intorno alle 10 parti per miliardo (10 ppb). Passando a micelle polianioniche-SDS, la specificità di **1** varia in maniera drammatica: si osserva affinità per ioni  $\text{Cu}^{2+}$  (limite di rivelazione  $\approx 3$  ppb) e  $\text{Ni}^{2+}$  (limite di rivelazione  $\approx 24$  ppb), sempre con grande specificità pure in presenza di altri ioni - addirittura per  $\text{Cu}^{2+}$  rispetto a  $\text{Ni}^{2+}$ , visto il diverso limite di *detection*. Il sensore **1** può essere riciclato - il trattamento con EDTA lo “libera” dagli ioni -, è poco costoso e soprattutto permette la determinazione di tre diversi cationi inquinanti in ambiente acquoso: gli autori ne rivendicano la potenziale utilità applicativa, e lascio agli esperti fra voi il giudizio al riguardo.