

Polimeri a stampo molecolare

L'ipotesi proposta da Pauling intorno al 1940 per la determinazione della diversità anticorpale rappresenta un esempio molto efficace di come, da una teoria sbagliata, può scaturire una strategia scientifico-tecnologica vincente. Infatti, secondo tale teoria l'elevata specificità della struttura degli anticorpi era dovuta alla formazione di diverse configurazioni della catena polipeptidica anticorpale indotte dalle interazioni con l'antigene, ovvero la proteina anticorpale entrando in contatto con l'antigene si modella sulla sua configurazione, come nel caso di uno stampo. Nonostante la teoria di Pauling sulle interazioni antigene-anticorpo si sia rivelata errata, i chimici ne hanno tratto spunto per lo sviluppo di una tecnologia basata sul riconoscimento molecolare ad oggi molto sfruttata in ambito chimico e biologico, ovvero lo sviluppo di polimeri a stampo molecolare (*Molecular Imprinting Polymers*, MIPs), quali recettori artificiali altamente selettivi. Il processo che porta alla formazione di MIPs prevede la complessazione dei monomeri funzionali alla molecola-stampo, definita anche templante, seguita dalla polimerizzazione mediata da un agente reticolante, e dalla finale eliminazione della molecola-stampo dal polimero (Fig. 1). La cavità prodotta mantiene così dimensioni, struttura e caratteristiche chimico-fisiche tali da riconoscere e legare selettivamente molecole analoghe alla molecola-stampo. I MIPs presentano numerosi vantaggi rispetto ai recettori di origine naturale, quali elevata stabilità chimica, maggiore selettività di riconoscimento e basso costo di produzione. Molteplici sono quindi le loro applicazioni, ad esempio nelle separazioni, come biosensori, in catalisi e *drug delivery*. A dimostrazione della versatilità di questa tecnica e del continuo interesse che sta suscitando nella comunità scientifica, meritano menzione tre lavori pubblicati nel 2015 sul *Chemical Communication*. Nello studio riportato da Ren sono stati sviluppati polimeri a stampo stabili in ambiente acquoso e resistenti all'adsorbimento non specifico di proteine, utilizzando *diclofenac* come agente templante, e una nuova specie zwitterionica organica, il 3-(bis(2-acrilamm-

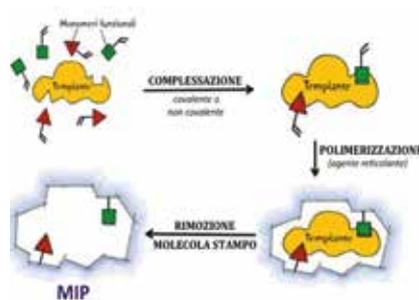


Fig. 1

doetil) (metil ammonio) propan-1-sulfonato, capace di fungere sia da monomero funzionale che da agente reticolante [X. Ren, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 183]. La tecnica dei MIPs è stata inoltre utilizzata per la messa a punto di una nuova piattaforma altamente selettiva per la rivelazione del ben noto esplosivo 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) in campioni di terreno e acqua di uso domestico, fino a valori di concentrazione inferiori ai 15 nM [S. Xu, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 3200]. Questa nuova nanostruttura nasce dalla combinazione sinergica di MIPs ricoperti da quantum dots (CdTe QDs), quali sensori fluorescenti, e dalla tecnica di fluorescenza raziometrica utilizzando nanoparticelle di silice mesoporosa; ottenendo così un'elevata selettività grazie alla tecnica MIPs, ed una maggiore sensibilità sfruttando la tecnica raziometrica e l'impiego di silice mesoporosa. Infine, è stata utilizzata per la prima volta la tecnica dei MIPs nell'arricchimento selettivo di specifiche proteine per analisi MALDI-TOF [M. Ding, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 3541]. A questo scopo sono stati preparati MIPs innovativi mediante immobilizzazione del lisozima, come proteina templato, su nanoparticelle magnetiche rivestite di silice ($Fe_3O_4@SiO_2$), e successiva polimerizzazione con dopamina quale agente reticolante.

Prospettive per il Structure-Based Drug Design (SBDD) nell'era della systems biology

Negli ultimi anni molti composti identificati da approcci SBDD come promettenti farmaci hanno fallito la sperimentazione in fase clinica mostrando grossi limiti di efficacia e tollerabilità. La *systems-based drug discovery* [J. Pei, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 11556], ovvero l'integrazione delle tecniche SBDD con la *systems biology*, potrebbe diventare la futura soluzione del processo *drug R&D*. Il nuovo focus diventa tutto il complesso e dinamico network di interazioni che regolano la malattia e che vengono perturbate quando una molecola si lega al suo recettore. In questa prospettiva, l'approccio *single-target drugs* dei metodi SBDD tradizionali verrà abbandonato a favore di uno *multi-target* allo scopo di sviluppare più composti capaci di modulare efficacemente il sistema biologico e prevenire gli effetti collaterali. Spinte dalla *systems biology*, le tecniche SBDD si focalizzeranno principalmente sulle *protein-protein interactions* (PPIs), su nuovi promettenti target come le *intrinsically disordered proteins* (IDPs), sulla possibilità di modificare la quantità di recettore in cellula intervenendo direttamente sulla *gene expression* e sui siti allosterici capaci di regolare l'attività del recettore limitando gli effetti collaterali. In aggiunta, anche la cinetica di legame diventerà un parametro fondamentale per il SBDD così come lo sviluppo di molecole in grado di interagire con più target (Fig. 2).

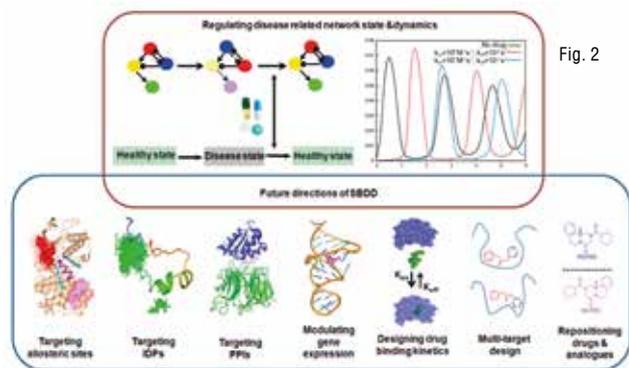


Fig. 2

SILVIA CAUTERUCCIO, MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT