

ANNO XCVIII N°5-6 - SETTEMBRE/DICEMBRE 2016

# La Chimica e l'Industria

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



CHIMICA VERDE:  
PERCORSI SOSTENIBILI NELL'INDUSTRIA CHIMICA

Poste Italiane S.p.A. Spedizione in abbonamento postale D.L. 353/03 (con in L. 27/02/2004 n°46) art. 1 comma 1 Roma Aut. C/RM/13/2014 - ISSN 0009-4315



EDITO DA  
CONSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI



Vetrea di laboratorio  
Lavorazioni artistiche e di design

# Nemo Glass Srl



Nemo Glass nasce dal sodalizio fra Maestri vetrai, artigiani specializzati nell'antica tecnica della soffiatura e un gruppo di giovani imprenditori provenienti da esperienze nei settori chimico e ambientale. La sapiente lavorazione del vetro mediante l'antica tecnica della "soffiatura" affidata ai nostri maestri artigiani e l'impiego di moderne apparecchiature necessarie alle varie fasi di lavorazione consentono la produzione di un'ampia gamma di prodotti, mantenendo standard eccellenti che solo il tocco umano e un preparatissimo occhio esperto possono garantire. Nelle nostre officine con tecniche commerciali innovative, controlli severi nella qualità dei prodotti finiti, si realizzano oggetti in vetro soffiato di qualsiasi forma, colore e dimensione, come da design del cliente.

La Nemo Glass Srl si caratterizza per:

- **Produzione di vasta gamma di prodotti per laboratori chimici, enologici di profilassi e batteriologici in grado di soddisfare le necessarie esigenze tecniche come qualità in vetro, finitura, peso e micro misurazione.**
- **Serigrafie indelebili, fissate ad alta temperatura; marchio aziendale imprimibile su tutti i prodotti richiesti.**
- **Creazione di qualsiasi oggetto in vetro, di settore e/o artigianale.**
- **Specializzazione nell'effettuare riparazioni in vetro di oggetti e accessori.**
- **Allestimento di laboratori sia fissi che mobili completi e chiavi in mano.**
- **Spedizione tempestiva degli ordini in tutta Europa.**



# I MESSAGGI DI RESPONSIBLE CARE ALLA GREEN CHEMISTRY



Si è tenuto nei giorni 6-7 ottobre a Firenze il congresso annuale della Confederazione delle Industrie Chimiche Europee (CEFIC), durante il quale sono stati attribuiti i premi Responsible Care per le innovazioni nel campo dello sviluppo sostenibile. Qui ricorderemo le motivazioni dei premi, le menzioni speciali a due aziende e due esempi di economia circolare menzionati alla fine della cerimonia di premiazione. Queste notizie di innovazioni nel campo dello sviluppo sostenibile sono molto istruttive per l'Accademia e rientrano negli obiettivi della green chemistry.

L'azienda tedesca Covestro ha ricevuto il premio "Environmental" per avere messo a punto una tecnologia di utilizzo della CO<sub>2</sub> per produrre polioli da utilizzare come comonomeri per ottenere poliuretani, facendo reagire la CO<sub>2</sub> con ossido di propilene in presenza di speciali catalizzatori a base di zinco. Covestro, nell'impianto realizzato in Germania, ha utilizzato CO<sub>2</sub> in una quota fino al 20%, in sostituzione di ossido di propilene. I poliuretani ottenuti presentano le stesse caratteristiche di quelli prodotti con polioli tradizionali, ma hanno mostrato un impatto minore sull'ambiente grazie ai minori consumi energetici del processo e alla cattura di CO<sub>2</sub>, che altrimenti sarebbe stata dispersa in aria. Impiegare la CO<sub>2</sub>

come fonte alternativa di materie prime è una soluzione per alcune delle più grandi sfide del nostro tempo, per "rendere il mondo un luogo migliore", come ha detto il CEO di Covestro.

DSM Sinochem Pharmaceuticals, azienda farmaceutica olandese, ha ricevuto il premio "Product Stewardship" per avere sviluppato una produzione di antibiotici sostenibile evitando emissioni dall'impianto e portando a zero la presenza di antibiotici nelle acque vicine. È stato stimato che il 20-30% degli antibiotici prodotti finisce annualmente nelle acque e che la resistenza agli antibiotici non è causata dal suo uso inadeguato, ma che è determinata dalla sua immissione nell'ambiente a causa di una cattiva gestione dei rifiuti. La Sinochem ha portato a zero l'attività antimicrobica nelle correnti fluide dell'impianto di acque reflue attraverso una tecnologia di produzione migliorata e con impianti efficienti di trattamento delle acque di scarico e della gestione dei rifiuti.

MSD, azienda farmaceutica irlandese ha ricevuto il premio "Occupational safety and health" per non avere avuto incidenti e malattie fra gli addetti. All'azienda tedesca Safechem è stato attribuito il premio "Product Stewardship" per la messa a punto di nuove tecnologie di utilizzo di solventi nell'industria, che ha portato all'eliminazione della presenza dei solventi nei rifiuti con tecnologie di riciclo del 80%, contribuendo così ad un'economia circolare.

Una particolare menzione è stata fatta a Endura, azienda italiana attiva nella produzione di intermedi e principi attivi per insetticidi casalinghi e nel campo della chimica fine e specialistica e leader mondiale nella produzione del piperonil butossido, per la modifica dei processi che ha portato a diminuire la quantità di rifiuti ottenuti. Le modifiche realizzate hanno portato ad una riduzione di 2/3 dei rifiuti prodotti, mentre lo

zinco recuperato è stato venduto ad un'azienda galvanica.

Di seguito vengono riportati due esempi di economia circolare. L'industria europea del PVC sta gestendo i flussi di rifiuti con un approccio controllato del ciclo di vita. L'obiettivo di VinylPlus (associazione dell'aziende attive nel PVC) è di riciclare 800 mila tonnellate di PVC all'anno entro il 2020. È stato calcolato che con il PVC riciclato è possibile ottenere un risparmio di emissione di CO<sub>2</sub> fino al 92%. La domanda di energia primaria del PVC riciclato è, inoltre, generalmente tra il 45% e il 90% inferiore rispetto alla produzione di PVC vergine (a seconda del tipo di PVC e del processo di riciclo).

La Mapei ha messo a punto il Re-Con-Zero (Recycling Concrete at Zero Impact) un prodotto in polvere con una componente a base di polimeri ed una a base di composti inorganici, la cui funzione principale è quella di assorbire e consumare l'acqua del calcestruzzo. Il riciclare o recuperare il calcestruzzo ha due grandi vantaggi: riduce l'impiego di aggregati naturali e i conseguenti costi di estrazione e trasporto; riduce l'inutile, e dannoso per l'ambiente, ricorso alla discarica per materiali che possono essere riutilizzati. Con questo prodotto Mapei recupera tutte le tipologie di calcestruzzo nelle betoniere a fine cantiere e fine giorno. Ogni anno al mondo vengono prodotti 10 miliardi di metri cubi di calcestruzzo; da qui la centralità strategica di adottare operazioni di riciclo, e non di trasferimento in discarica per i rifiuti dell'industria della costruzioni.

Il messaggio da parte del CEFIC è che l'utilizzo della CO<sub>2</sub> come materia prima, lo sviluppo di processi ad emissione zero di rifiuti tossici, di processi ultra sicuri e il riciclo dei prodotti a fine vita o dei rifiuti della produzione, sono parte integrante dello sviluppo sostenibile.

# chemical resistant solution



I nostri prodotti  
sono installati in

**128.000**  
Aziende industriali

**37.000**  
Centri di ricerca,  
Laboratori,  
Ospedali

**640**  
Università

in oltre **50**  
Paesi nel mondo.



Plastifer Srl

Via Industriale, 3

26010 Monte Cremasco - (Cremona) Italia

Tel. +39 0373.791551 - Fax +39 0373.792494

[www.plastifer.it](http://www.plastifer.it) - [info@plastifer.it](mailto:info@plastifer.it)

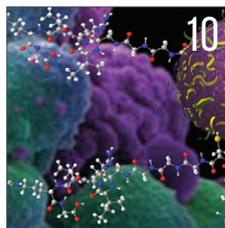
**POLYFAN**  
Ventilatori  
anticorrosione  
per laboratori

**POLYSINK**  
Piani e vasche  
per laboratori

**FILTERBOX**  
Filtri a carboni attivi  
per laboratori

**TERFU**  
Aspirazione localizzata  
per laboratori

# SOMMARIO



## 1. EDITORIALE

**I MESSAGGI DI RESPONSIBLE CARE  
ALLA GREEN CHEMISTRY**

Ferruccio Trifirò

## 4. CHIMICA &...

**GREEN CHEMISTRY  
ENANTIOPURI,  
SENZA USARE SOLVENTI 'HH'**  
Cristiano Bolchi

## 8. LA CHIMICA DEL XXI SECOLO VUOLE INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Giancarlo Cravotto - Giuliano Cavaglià

## 12. UTILIZZO DI MONOSSIGENASI PER LA BIOCATALISI INDUSTRIALE

Giovanna Di Nardo - Sheila J. Sadeghi  
Gianfranco Gilardi

## 16. MODELLI QSAR ED APPLICAZIONI PER LA GREEN CHEMISTRY

Paola Gramatica

## 20. ECONOMIA CIRCOLARE NEL MONDO CARTARIO: IL PROCESSO CRUSH

Achille Monegato - Flavio Stragliotto

## 24. CHIMICA &...

**AMBIENTE  
INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ**  
Vincenzo Balzani

## 28. ARCHITETTURA URBANA DELLE AREE VERDI E STRUMENTI PASSIVI DI RIDUZIONE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO E CONTROLLO DEL MICROCLIMA. ROMA: CASO PILOTA

Luigi Campanella - Maria Cristina  
Mammarella - Giovanni Grandoni

## 34. CHIMICA &...

**FARMACEUTICA  
SCOPRIRE I FARMACI DEL FUTURO**  
Maurizio Recanatini

## 40. CHIMICA &...

**INDUSTRIA  
IL RUOLO DELLA CHIMICA NELLO  
SVILUPPO DEI LAB-ON-CHIP**  
Salvatore Petralia - Sabrina Conoci

## 46. RIVISITANDO

**DALL'INFORMAZIONE ALLA COMPLESSITÀ:  
UNA METAFORA DEI SISTEMI CHIMICI,  
BIOLOGICI E INGEGNERISTICI**  
Sergio Carrà

## 50. INNOVAZIONE

**LA RIVOLUZIONE 2D. SOLIDI PER  
L'ELETTRONICA POST-GRAFENE**  
Francesco Neve

## 56. PAGINE DI STORIA

**LUCE DAI VETRI INFRANTI:  
GLI ESPERIMENTI DI  
FILIPPO SCHIASSI (1763-1844)**  
Marco Taddia - Lorella Guadagnini

## 59. DALLA LETTERATURA

a cura di Monica Civera

## 61. TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci

## 62. LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

**QUANT'ERA VERDE LA MIA... CHIMICA!**  
Claudio Della Volpe



**Chimica e Industria**

EDITO DA

CONSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI

DIRETTORE RESPONSABILE

NAUSICAA ORLANDI

VICE - DIRETTORE

FERRUCCIO TRIFIRÒ

anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE

Ferruccio Trifirò (vice-direttore)

Anna Simonini (segreteria di redazione)

Alessandro Abbotto - Nicola Cardellucchio

Martino Di Serio - Daniele Donati - Matteo Guidotti

Emiliano Miriani - Oreste Piccolo - Marco Taddia

Paolo Zanirato - Fiorenza Viani

COMITATO SCIENTIFICO

Alberto Albinati - Angela Agostiano

Luigi Ambrosio - Roberto Ballini

Vincenzo Barone - Luigi Campanella

Girolamo Cirrincione - Silvia Colombo

Salvatore Coluccia - Carlo Giararini

Gianluca Giorgi - Roberto Gobetto

Benedetta Mennucci - Marco Musiani

Nausicaa Orlandi (Direttore)

Giuseppe Palleschi - Fabrizio Passarini

Michele Pavone - Roberto Purrello

Raffaele Riccio - Silvana Saiello - Giorgio Strukul

Ferruccio Trifirò (vice-direttore)

COMITATO D'ONORE

Sergio Carrà

Italo Pasquon

REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano

tel. +39 345 0478088

anna.simonini@soc.chim.it

PROGETTO GRAFICO

Segni e Suoni srl

IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini

STAMPA

Grafica Ripoli snc

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

AGICOM srl

La Chimica e l'Industria è online:

[www.soc.chim.it](http://www.soc.chim.it)

(solo per gli associati e abbonati)

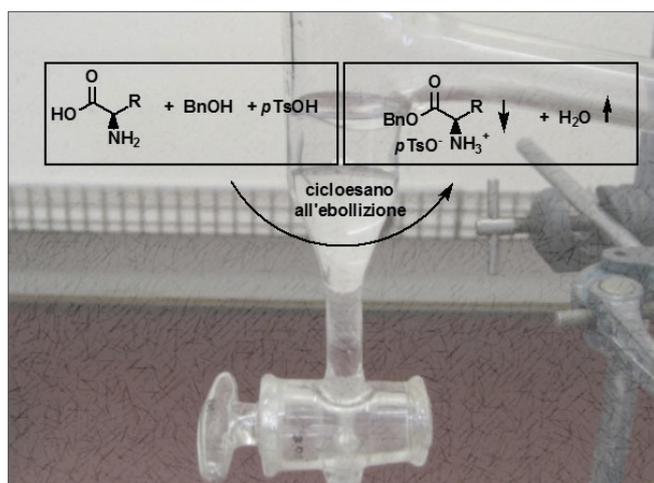
La quota di iscrizione dei singoli iscritti è comprensiva  
del costo e delle spese di spedizione  
della rivista in misura pari al 5%.

Una copia: € 8,00. Abbonamento annuo (6 numeri):

Italia € 40,00. Estero: € 80,00

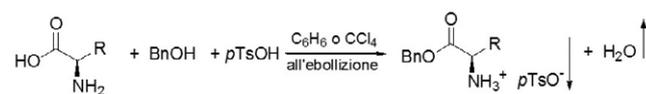
# ENANTIOPURI, SENZA USARE SOLVENTI 'HH'

Gli amminoacidi con BnOH e *p*-TsOH in benzene o CCl<sub>4</sub> a refluxo danno l'estere benzilico salificato enantiomericamente puro. Se si usa toluene, in sostituzione di questi solventi 'highly hazardous' (HH), l'estere racemizza. Il cicloesano è, invece, una valida alternativa: acido aspartico ed acido glutammico ne sono un esempio.



Nell'ambito del cosiddetto 'chiral pool', che è l'insieme dei composti enantiomericamente puri di origine naturale, gli amminoacidi hanno una posizione di preminente importanza. Da tempo commercialmente disponibili in grande quantità in entrambe le forme enantiomeriche, essi costituiscono non solo la materia prima per la preparazione di peptidi e peptidomimetici, ma anche i 'building blocks' per la sintesi di composti unichirali, utilizzati oggi nei più disparati settori.

Tra i loro derivati più impiegati come intermedi di sintesi vi sono gli esteri benzilici, in cui la funzione acida è protetta e facilmente ripristinabile per idrolisi o idrogenolisi. I primi esempi di preparazione, corredati da iniziali tentativi di sistematica caratterizzazione analitica dei prodotti, risalgono agli anni Cinquanta e sono ad opera di ricercatori giapponesi e nordamericani [1, 2]. La metodica da loro sviluppata si basa invariabilmente sul trattamento dell'amminoacido tal quale con alcool benzilico in un solvente scaldato all'ebollizione, quasi sempre benzene o tetracloruro di carbonio, più raramente toluene o alcool benzilico:



Si allontana in questo modo azeotropicamente l'acqua risultante dall'esterificazione rendendo la reazione quantitativa (Tab. 1). Nella miscela di reazione è inoltre presente un acido, generalmente acido *p*-toluenesolfonico, che catalizza l'esterificazione e consente di precipitare l'estere come sale cristallino a fine reazione per aggiunta di etere etilico. Questa procedura, molto semplice ed efficiente, non ha mai subito modifiche sostanziali e la si ritrova immutata anche nella letteratura più recente [3, 4] e, come allora, sprovvista di quei dati di purezza stereoisomerica dei prodotti, che attualmente sono indispensabili ed accessibili con i mezzi di indagine di cui si dispone.

È evidente che non siano più proponibili oggi procedure sintetiche che prevedono l'utilizzo di solventi classificati come 'highly hazardous', quali benzene, carbonio tetracloruro o etere etilico, solventi cioè banditi sia dalla produzione sia dalla sperimentazione in laboratorio [5]. Si pone quindi il problema di sostituirli con solventi quantomeno accettabili secondo i più recenti criteri di valutazione della sicurezza e dei rischi per la salute e l'ambiente [6]. Accanto a questa problematica e ad essa strettamente

Componenti	T ebollizione	T eb. azeotropo	Comp. Az. (wt%)	Fase sup. (wt%)	Fase inf. (wt%)
acqua	100,0 °C	69,4 °C	8,9	0,06	99,93
benzene	80,1 °C		91,1	99,94	0,07
acqua	100,0 °C	66,8 °C	4,1	99,97	0,03
CCl <sub>4</sub>	76,8 °C		95,9	0,03	99,97
Acqua	100,0 °C	85,0 °C	20,2	0,05	99,94
toluene	110,6 °C		79,8	99,95	0,06
acqua	100,0 °C	99,9 °C	91,4	96,1	4,9
benzil alcool	205,4 °C		8,6	3,9	95,1
acqua	100,0 °C		8,5	0,01	99,99
cicloesano	81,4 °C	69,8 °C	91,5	99,99	0,01

Tab. 1 - Confronto tra le caratteristiche fisiche degli azeotropi di benzene, carbonio tetracloruro, toluene, alcool benzilico e cicloesano con acqua

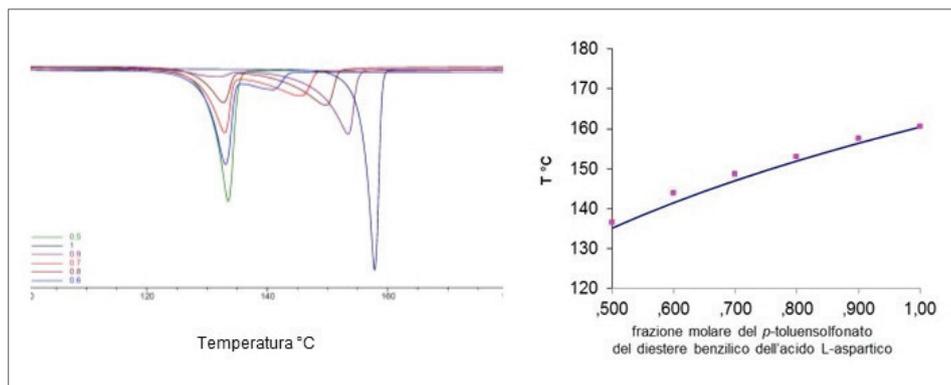


Fig. 1 - A sinistra: tracce DSC del *p*-toluenosolfonato del dibenzil estere dell'acido L-aspartico (blu), del corrispondente racemo (verde) e di miscele a composizione intermedia (altri colori); a destra: diagramma binario punto di fusione/composizione (adattato con il permesso del rif. 9. Copyright 2015 American Chemical Society)

connessa, vi è quella della purezza enantiomerica dei benzil esteri aminoacidici. È noto, infatti, che gli aminoacidi liberi e, in misura anche maggiore, quelli derivatizzati alla funzione carbossilica o inseriti in peptidi vanno incontro a racemizzazione [7, 8]. Fattore determinante a questo riguardo è ovviamente il residuo legato al carbonio  $\alpha$  dell'amminoacido, quello stereogenico, soggetto alla racemizzazione. La presenza di sistemi aromatici e di gruppi funzionali in catena laterale, ma anche l'ingombro sterico nelle vicinanze del centro stereogenico stesso giocano un ruolo importante nel diversificare il comportamento dei vari aminoacidi. L'acido aspartico, libero e soprattutto all'interno di peptidi, racemizza più facilmente degli altri aminoacidi, tanto che si è proposto l'utilizzo in archeologia della determinazione del suo grado di racemizzazione per la datazione di materiali biologici, quali ossa o denti. La fenilalanina è più racemizzabile dell'alanina e la leucina della più ingombrata valina. Oltre alle caratteristiche chimiche dell'amminoacido, influiscono sulla racemizzazione la posizione all'interno di un peptide, il pH, il solvente, la temperatura. Nell'individuare solventi alternativi è necessario perciò verificare, per ogni aminoacido, se questi solventi, per la loro natura e soprattutto per la temperatura di ebollizione del loro azeotropo con l'acqua, siano in grado di assicurare l'ottenimento di un benzil estere enantiomericamente puro. Toluene e alcool benzilico, ad esempio, sono classificati nelle più aggiornate 'solvent selection guides' come solventi solo 'problematici' e rappresentano quindi accettabili alternative a benzene e carbonio tetracloruro. È indispensabile, tuttavia, considerare che il punto di ebollizione dei loro azeotropi con l'acqua è sensibilmente maggiore e ciò può causare racemizzazione più o meno spinta a seconda dell'amminoacido sottoposto a esterificazione.

In questo contesto, l'accertamento della composizione enantiomerica degli aminoacidi esterificati diventa imprescindibile. Il solo dato di attività ottica, infatti, non garantisce che l'estere non sia parzialmente racemizzato, sia perché il valore dell'attività ottica è generalmente modesto e variabile sia perché in letteratura esso non è quasi mai associato ad un eccesso enantiomerico analiticamente determinato. In secondo luogo,

anche la determinazione dei punti di fusione dei benzelesteri aminoacidici *p*-toluenosolfonati, per i quali la letteratura riporta valori spesso sensibilmente discordi, dovrebbe essere oggetto di una più attenta valutazione unitamente alla natura dei sistemi enantiomerici da essi formati. Questo perché la loro procedura di preparazione prevede l'isolamento del prodotto estere-sale mediante cristallizzazione, mediante cioè un processo fisico che può influire diversamente sulla composizione enantiomerica del prodotto isolato a seconda che si tratti, ad esempio, di un conglomerato o di un composto racemico.

Il caso qui riportato, quello dei dibenzil esteri *p*-toluenosolfonati dell'acido aspartico e dell'acido glutammico, è a questo riguardo 'esemplare' [9]. In letteratura la preparazione del *p*-toluenosolfonato dell'acido L- o D-aspartico dibenzil estere viene più volte descritta a partire dagli anni Cinquanta e i solventi utilizzati sono benzene, carbonio tetracloruro o alcool benzilico. In anni recenti, ricercatori cinesi hanno utilizzato il toluene come solvente per allontanare azeotropicamente l'acqua della reazione [10, 11]. I poteri rotatori sono discordi e non significativi, mentre il punto di fusione è sensibilmente più alto (159-160 °C) per il prodotto preparato in solventi con azeotropo acquoso bassobollente (benzene e tetracloruro di carbonio) rispetto a quello (<152 °C) determinato per lo stesso prodotto preparato in solventi con azeotropo altobollente (toluene e alcool benzilico) [1, 2]. Questo dato, più delle attività ottiche, è indizio di una diversa composizione enantiomerica. Le nostre indagini hanno, in primo luogo, consentito di stabilire che gli enantiomeri del dibenzil estere *p*-toluenosolfonato dell'acido aspartico formano un conglomerato (Fig. 1) e che quindi la precipitazione del sale toluenosolfonato a fine reazione può contribuire ad arricchire l'estere benzilico nell'enantiomero maggioritario fino ad eliminare completamente un'eventuale frazione minoritaria di racemo. In secondo luogo, mediante analisi HPLC su fase stazionaria chirale, abbiamo dimostrato che il prodotto si forma enantiomericamente puro in benzene e, al contrario, quasi completamente racemizzato in toluene e in alcool benzilico (Fig. 2).

Accertato, quindi, che toluene ed alcool benzilico, solventi di gran lunga più accettabili del benzene e del tetracloruro di carbonio, non possono sostituire questi ultimi, perché conducono alla formazione di un prodotto racemizzato, abbiamo cercato un solvente alternativo. Le caratteristiche

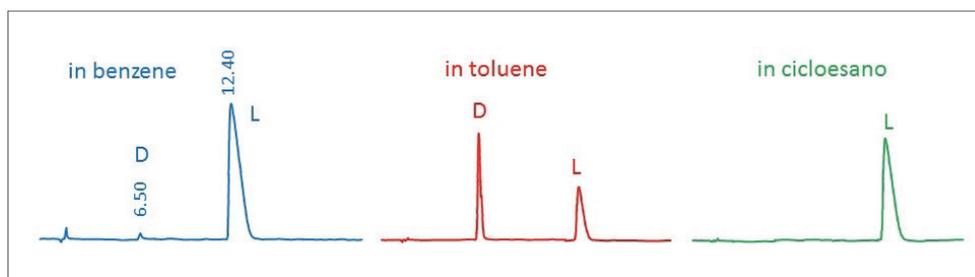


Fig. 2 - Cromatogrammi HPLC su fase stazionaria chirale del dibenzil estere dell'acido L-aspartico preparato in benzene (ee 98,1 %) e in cicloesano (ee 100%) (adattato con il permesso del rif. 9. Copyright 2015 American Chemical Society)

richieste erano: punto di ebollizione simile a quello del benzene, formazione di azeotropo eterogeneo con l'acqua, possibilmente con alto contenuto d'acqua e bassa solubilità reciproca e, ovviamente, classificazione come solvente 'raccomandato' o tutt'al più 'problematico' nelle 'solvent selection guides'. Ciò ha portato ad individuare nel cicloesano il candidato idoneo e la successiva sperimentazione ha effettivamente dimostrato la bontà della selezione. La reazione, condotta in questo solvente secondo le modalità descritte in letteratura per il benzene ed elaborata precipitando l'estere-sale per aggiunta di alcool isopropilico, ha infatti fornito il prodotto desiderato con resa del 94% ed eccesso enantiomerico del 100% (Fig. 2).

La stessa indagine, condotta sulla preparazione del benzil estere dell'acido glutammico, ha dimostrato che in toluene di nuovo si ha racemizzazione, anche se più contenuta (20%). In cicloesano, invece, l'esterificazione avviene senza racemizzazione e il *p*-toluenesolfonato può essere precipitato a fine reazione con acetato d'etile in resa quantitativa e con eccesso enantiomerico del 99,7%.

Questa sperimentazione è stata estesa ad una serie di altri amminoacidi e i risultati confermano che l'utilizzo di un solvente azeotropante l'acqua, altobollente come il toluene, in sostituzione del benzene o del carbonio tetracloruro, non è proponibile in quanto si ottengono benzil esteri con un grado di racemizzazione che varia in relazione alla struttura dell'amminoacido e che è, comunque, quasi sempre tutt'altro che trascurabile. È necessario quindi cercare solventi alternativi e determinare, per ogni substrato, la composizione enantiomerica del prodotto. Il semplice confronto con i poteri rotatori riportati in letteratura non costituisce una prova sufficiente dell'assenza di un'aliquota di estere racemico. Il solvente di reazione da noi scelto, il cicloesano, costituisce una valida opzione e così pure l'alcool isopropilico e l'etile acetato, al posto dell'etere etilico, per insolubilizzare il sale dell'estere amminoacidico.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Izumiya, S. Makisumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1957, **78**, 662.
- [2] L. Zervas, M. Winitz, J. P. Greenstein, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 1515.
- [3] A.A. Fayad *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 5603.
- [4] E. Tayama *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 339.
- [5] D. Prat *et al.*, *Green Chem.*, 2016, **18**, 288.
- [6] F.P. Byrne *et al.*, *Sustain. Chem. Process*, 2016, **4**, 7.
- [7] J.L. Radkiewicz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 9148.
- [8] J. Robins, M. Jones, E. Matisoo-Smith, Amino acid racemization dating in New Zealand: an overview and bibliography. Auckland University, Private Bag 92019, Auckland, New Zealand, Match 20, 2001.
- [9] C. Bolchi *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2015, **19**, 878.
- [10] D. Yang, L. Fan, X. Tang, J. Yan, CN101445468, 2009.
- [11] Y.C. Li, S.P. Pang, Y.Z. Yu, *Chin. Chem. Lett.*, 2007, **18**, 516.

### Enantiopure Without Using HH Solvents

Amino acids are converted into the enantiomerically pure salified benzyl ester by reaction with BnOH and *p*-TsOH in refluxing benzene or CCl<sub>4</sub>. The ester is obtained partially racemized if toluene is used instead of these Highly Hazardous (HH) solvents to azeotropically remove water. Cyclohexane is a valid alternative as aspartic and glutamic acids demonstrate.

## Istruzioni per gli Autori

La *Chimica e l'Industria* è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici.

Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore.

Nella sezione "Science and Technology" pubblica in inglese monografie scientifiche di chimica, ingegneria chimica e tecnologie farmaceutiche, concordate o richieste dal comitato scientifico o dalla redazione.

Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.

Tutti gli articoli saranno sottoposti al giudizio di almeno un referee.

## Testi

I testi possono essere trasmessi via e-mail, completi di tabelle e figure, con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo. Va allegato inoltre un breve riassunto del testo sia in italiano sia in inglese (max 300 battute).

I testi dovranno essere contenuti in non più di 30.000 battute per quanto riguarda la sezione "Science and Technology", e non più di 20.000 battute per quanto riguarda la sezione "Chimica e...". Il numero complessivo di tabelle e figure non dovrebbe essere superiore a 10 per la sezione "Science..." e a 5 per la sezione "Chimica e...". Tutti gli articoli dovranno essere corredati di un'immagine esplicativa dell'argomento da poter utilizzare come foto di apertura. Il titolo non dovrà essere lungo più di 30 battute.

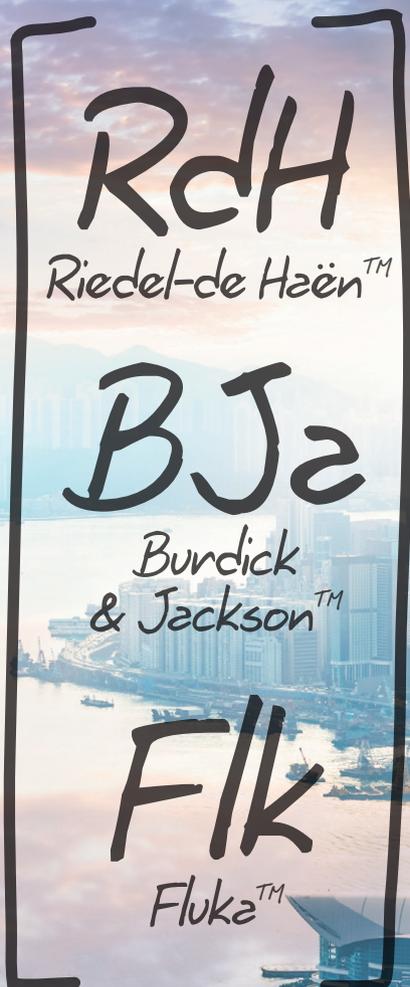
Immagine, schemi, figure vanno inviate in formato jpg, tiff o gif in file separati. Si raccomanda di uniformare la lingua delle immagini a quella del testo;

I richiami bibliografici (*non più di 30-35*), da citare all'interno del testo, devono essere numerati progressivamente, con numeri arabi tra parentesi quadre. La bibliografia va riportata in fondo al testo secondo gli esempi:

- [1] D.W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, J. Wiley, New York, 1974, 320.
- [2] R.D. Shannon, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.
- [3] U.S. Pat. 4.410.501, 1983.
- [4] Chemical Marketing Reporter, Schnell Publ. Co. Inc. (Ed.), June 15, 1992.
- [5] G. Perego *et al.*, Proceedings of 7th Int. Conf. on Zeolites, Tokyo, 1986, Tonk Kodansha, Elsevier, Amsterdam, 129.

La redazione invita inoltre gli Autori ad inviare in allegato (fuori testo) con gli articoli anche fotografie o illustrazioni relative al contenuto, sia di tipo simbolico sia descrittivo, per migliorare l'aspetto redazionale e comunicativo (la direzione se ne riserva comunque la pubblicazione).

Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a:  
dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it



$$+ Hw = Pro^2$$

Honeywell      Productivity<sup>2</sup>

## Scopri la formula perfetta

### Risultati cui potersi affidare

Riedel-de Haën™, Burdick & Jackson™ e Fluka™ sono entrati a fare parte del portfolio Honeywell Research Chemicals, per offrire ai clienti una gamma di reagenti analitici e prodotti chimici di elevata qualità e affidabilità, ideati per incrementare la produttività.

# Honeywell

HONEYWELL RESEARCH CHEMICALS PORTFOLIO

Riedel-de Haën™ Burdick & Jackson™ Fluka™

Scoprite il mondo di Honeywell Research Chemicals all'indirizzo: [lab-honeywell.com](http://lab-honeywell.com)

© 2016 Honeywell International. Tutti i diritti riservati.

# LA CHIMICA DEL XXI SECOLO VUOLE INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Poche invenzioni hanno un così forte impatto da generare altre invenzioni e quindi una radicale innovazione. Nonostante una generale riluttanza a cambiare i protocolli di produzione esistenti, solo l'innovazione e le moderne tecnologie potranno guidare una crescita sostenibile dell'industria chimica.



## Invenzione vs innovazione

Invenzione ed innovazione non sono la stessa cosa, e spesso c'è un uso improprio dei due termini sia nella letteratura scientifica sia sulle pagine dei giornali. Bob Metcalfe, inventore di Ethernet, pioniere della tecnologia apriva le sue conferenze dicendo *"Invention is a flower, innovation is a weed"*, letteralmente "l'invenzione è un fiore, l'innovazione è un'erba infestante". "L'invenzione è un fiore" bello da osservare, una singolarità che col tempo diventa un ricordo, "L'innovazione è come la gramigna" che si espande "positivamente" e, in poco tempo, autonomamente ricopre tutto il terreno disponibile. Il personal computer, Internet, il telefono cellulare, le bottiglie in PET, l'aspirina, gli antibiotici, gli OGM, sono solo alcuni esempi di innovazione-gramigna, alias di invenzioni che sono andate ben oltre le intenzioni iniziali degli inventori. Per fare un'analogia: se invenzione è un sasso gettato nello stagno, l'innovazione è l'effetto delle onde concentriche che si allontanano da quel punto. L'inventore lancia il sasso ma qualcuno deve riconoscere che l'increspatura generata finirà

per diventare un'onda. L'innovatore guardando il fenomeno sarà in grado di sfruttare l'onda che si genera e se sarà in grado di prevederla come un buon surfista ne potrà sfruttare tutta la forza. A questo punto l'innovatore può diventare imprenditore! Quando si crea qualcosa di nuovo, l'invenzione è la prima parte del percorso, mentre l'innovazione è tutta la strada che porta un'invenzione ad essere un prodotto o una tecnologia consolidata di cui il mercato e la società non riescono più a fare a meno (Fig. 1).

## Il "breakthrough"

Tra l'invenzione e l'innovazione c'è quello che gli anglosassoni chiamano *"breakthrough"*, dove per *"breakthrough"* si intende un elemento che rende possibile qualcosa che la stragrande maggioranza della popolazione riteneva impossibile. I *"breakthrough"* sono eventi rari, nati nella maggior parte dei casi da approfondimenti scientifici, che hanno il potere di cogliere tutti di sorpresa. I *"breakthrough"* creano qualcosa di nuovo o soddisfano esigenze precedentemente non percepite, e, cosa più significativa, sono in grado di lanciare e/o di trasformare radicalmente un processo industriale e l'azienda medesima. Gli inventori recitano un ruolo fondamentale nella genesi del *"breakthrough"* proprio grazie alla loro capacità di cogliere i germi delle loro invenzioni da aspetti della realtà circostante che la maggior parte della popolazione nemmeno nota. Essi generalmente operano seguendo un cocktail delle quattro modalità



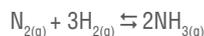
Fig. 1



inventive principali: “*need driven*” (es. T. Edison), “*theory driven*” (es. A. Einstein), “*data driven*” (es. G. Mendel), “*method driven*” (es. Galileo). George De Mestral, un inventore svizzero, passeggiando in montagna col suo cane notò che al pelo dell’animale erano rimaste attaccate delle piccole palline dalla forma particolare, erano i frutti di cardo alpino, e si accorse della difficoltà della loro rimozione. Osservando al microscopio questo legame fisico notò dei piccolissimi uncini elastici che si impiagliavano ai peli del cane, creando un intreccio difficilmente districabile. Da lì ebbe l’intuizione e, con l’aiuto di un fabbricante di Nylon, brevettò il Velcro® (da *Velour* - asola e *Crochet* - gancio). Nel 1958, De Mestral registrava per il mercato globale il marchio della sua invenzione, una chiusura a strappo composta da due pezzi di tessuto, uno contenente migliaia di piccolissimi fili, l’altro migliaia di minuscoli uncini.

### Impatto sociale di invenzione e innovazione

Nel 1913 la BASF (*Badische Anilin und Soda Fabrik*) iniziò la produzione di ammoniaca sintetica su scala industriale con il processo Haber-Bosch a partire dalla fissazione dell’azoto atmosferico con l’idrogeno con un catalizzatore di ferro attivato con ossidi di alluminio e potassio, fino ad allora considerata una reazione impossibile a livello industriale:



La sintesi dell’ammoniaca dai suoi elementi costitutivi è considerata come una delle scoperte più importanti della catalisi industriale con due premi Nobel, prima a Fritz Haber nel 1918 e poi a Carl Bosch nel 1931, riconoscendone rispettivamente la scoperta del processo e la sua attuazione. La sintesi dell’ammoniaca ha rappresentato uno degli avvenimenti scientifico-tecnologici più rilevanti del secolo scorso. L’attuale produzione annua di ammoniaca è di circa 150 milioni di tonnellate di cui circa l’85% va all’industria dei fertilizzanti (urea e sali di ammonio). L’impatto che questa tecnologia ebbe sulla società fu talmente rilevante dal punto di vista demografico che *Nature* la indicò come la scoperta scientifica più importante del XX secolo.

Per secoli le merci sono state stipate nelle stive delle navi in modo sfuso in sacchi o casse di legno. *The Economist* spiega l’effetto rivoluzionario sul mercato globale determinato dalle spedizioni in containers. A prima vista delle semplici grandi scatole metalliche uniformi che però hanno ridisegnato il commercio mondiale nel corso degli ultimi decenni. Questi contenitori metallici vennero inventati da Malcom McLean, un imprenditore americano nell’ambito dei trasporti che ha rivoluzionato il trasporto e il commercio internazionale nella seconda metà del XX secolo. La cosiddetta containerizzazione ha comportato una significativa riduzione del costo e dei tempi del trasporto merci, eliminando la necessità di ripetere la movimentazione dei singoli pezzi di carico e magazzino, con maggiore affidabilità e riduzione dei furti del carico. “*The Box: How the Shipping Container Made the World Smaller and the World Economy Bigger*” (di M. Levinson) [1] è solo uno dei best sellers che hanno descritto questo fenomeno che ha coniugato in tempi brevissimi invenzione, innovazione, business e mercato globale.

### Arco di vita del prodotto innovativo

Generalmente l’intensità con cui una società finanzia la ricerca di “breakthroughs” è correlabile con il posizionamento dei prodotti di quella

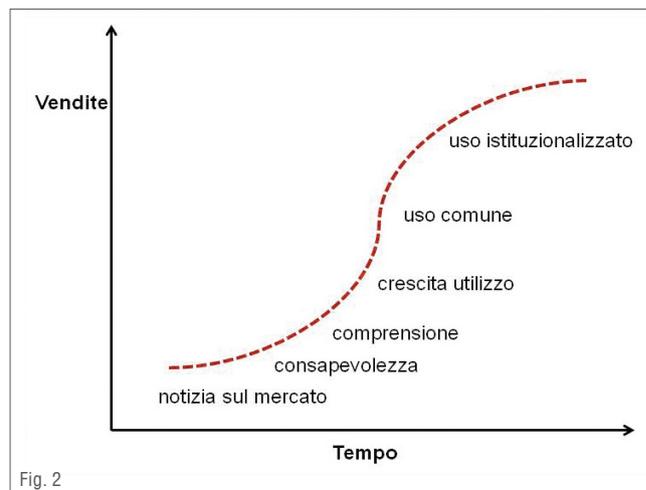


Fig. 2

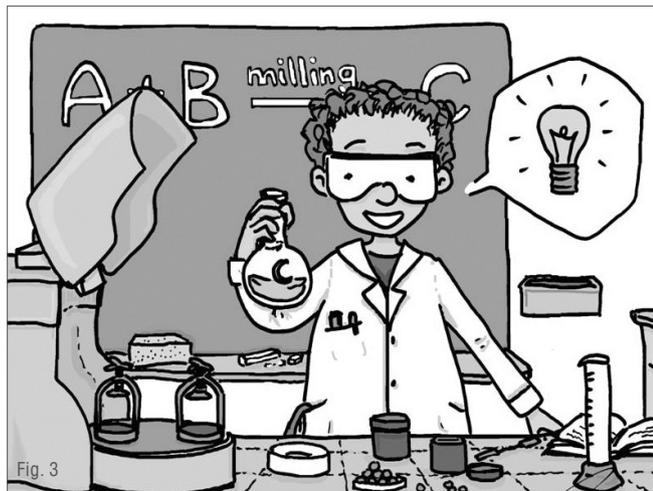
stessa azienda sulla “technology adoption curve”: l’intensità cresce quando la società comincia ad intravedere problemi derivanti dal calo di domanda di mercato e di profittabilità dei propri prodotti. La vita di una tecnologia di successo o di un prodotto tecnologico di successo segue generalmente un ciclo: l’invenzione (alias lo sbocciare del fiore), un inizio stentato e delicato, il “*breakthrough*” caratterizzato da crescita rapida e solida, la maturità con stabilità della domanda e interruzione della crescita e, da ultimo, il declino (Fig. 2).

Ogni innovazione che possa definirsi tale deve contenere in sé una risposta convincente a due domande: “Cos’è possibile?” e “Cosa serve?”. La prima domanda “Cos’è possibile?” riguarda l’aspetto della ricerca, della scoperta e dell’invenzione. La seconda “Cosa serve?” rientra nel contesto dei bisogni della società e del business. Spesso la risposta a queste domande porta in direzioni diverse, e decidere su che asse muoversi nella fase di ricerca può non risultare semplice. Ciò non di meno, affinché ci sia “*breakthrough*” e innovazione, è necessaria una risposta ad entrambe le domande. In qualunque percorso di innovazione tecnologica si lavori, c’è sempre un “gap” tra ciò che la ricerca di base produce e ciò che i settori merceologici, le organizzazioni di prodotto e i *venture capitalists* richiedono, ed è solo un “*breakthrough*” che può colmare il “gap”.

### Dalla ricerca di base alla ricerca radicale fino alla industrializzazione

Se pensiamo alla ricerca di base, possiamo coniare lo slogan “segui la tua curiosità ovunque essa ti porti”, e se poi pensiamo alla ricerca applicata lo slogan diventa “concentrati sui problemi importanti e non farti distrarre dalle tue curiosità”. Entrambi gli approcci, se presi da soli, non conducono al “*breakthrough*” e quindi all’innovazione tecnologica. La maggior parte dei percorsi di ricerca che, negli ultimi cinquant’anni, hanno dato più frutti in termini di “*breakthrough*” e di innovazione, ha avuto una connotazione diversa da quella tipica della ricerca di base o della ricerca applicata; è stata una ricerca di tipo “radicale”, ovvero “identifica un problema importante e seguilo fino alla sua radice”.

La “ricerca radicale” può senz’altro essere il paradigma da seguire per inseguire “*breakthrough*” e innovazione. Si tratta di una ricerca che senza ombra di dubbio risulta essere “*problem driven*”, e se il problema, focus del programma di ricerca, è veramente importante e di difficile soluzione, il fatto stesso di inseguirlo fino alle sue radici obbliga il gruppo



di ricercatori ad inventarsi soluzioni distanti e diverse dalle soluzioni che normalmente vengono proposte e sperimentate nei percorsi classici di ricerca di base e di ricerca applicata. In sintesi: la “ricerca radicale” genera “breakthrough” in virtù della sua efficienza nel mettere a confronto le due domande chiave “cos’è possibile?” e “cosa serve?”, facendole collidere nell’ottica di ottenerne sinergie, in un clima di collaborazione costante e proattiva tra scienziati e inventori, da un lato, ed esperti di mercato e businessmen dall’altro, in modalità sia di “open invention”, che di “open innovation”.

Se si opera in modalità di “ricerca radicale”, è la stessa importanza del problema che sta alla base della ricerca ad alimentare energie, entusiasmo e risorse per far procedere la ricerca; non è solo la comunità accademica a sottolineare l’importanza della ricerca, come accade spesso nel caso della ricerca di base. Se si segue un problema di importanza globale fino alle sue radici è poi inevitabile che, oltre a generare una scoperta di valore considerevole nel dominio in cui la ricerca ha avuto corso, si generino una serie di scoperte collaterali, quale effetto domino della “ricerca radicale”. Un esempio sono i *laser multi-beam* allo stato solido, una ricerca che ha generato una molteplicità innumerevole di applicazioni. La Xerox lanciò la ricerca nell’ambito di un programma di sviluppo delle proprie stampanti laser. Con il *laser multi-beam* allo stato solido la Xerox fu in grado di lanciare sul mercato stampanti laser in grado di stampare al doppio della velocità e ad 1/10 del costo delle precedenti stampanti tipo *gas-laser*. Tuttavia, viste le altre molteplici applicazioni che con il *laser multi-beam* allo stato solido potevano essere disponibili, fu lanciata la SDL, una società dedicata al manufacturing dei *laser multi-beam* allo stato solido e allo sviluppo delle sue applicazioni. A fine anni Novanta, quando la SDL fu venduta, aveva raggiunto una capitalizzazione che era pari a 10 volte la capitalizzazione della Xerox. La “ricerca radicale” conduce contemporaneamente a generazione di sacche di conoscenza di dimensioni considerevoli e a scoperte di grande utilità, molto spesso decisamente superiori a ciò che si aveva in mente a inizio del programma di ricerca. Il limite della ricerca applicata consiste nell’essere una ricerca di tipo incrementale e, in quanto tale, non può generare “breakthrough”. La ricerca di base a volte genera “breakthrough” ma in segmenti di scarso interesse dal punto di vista commerciale; e comunque la ricerca di base richiede notevole pazienza per produrre



risultati e durante tutto il suo percorso è spesso difficile vivere nell’incertezza di quali applicazioni potranno avere i possibili risultati. Viceversa la “ricerca radicale” coniuga il meglio di entrambe: parte da un problema noto, così quando si arriva alla soluzione si conosce già il valore considerevole della scoperta.

Oggi più che mai sia i “breakthrough”, sia l’innovazione tecnologica e di prodotto richiedono un approccio multidisciplinare nel quale il chimico deve fare squadra con il fisico, l’ingegnere, il biotecnologo e l’economista, solo per fare alcuni esempi di una lista ben più lunga. Come si evince dal famoso aforisma di Albert Einstein “non possiamo risolvere i problemi con lo stesso tipo di pensiero che abbiamo usato quando li abbiamo creati”. Di qui la necessità di affrontare il problema da diversi punti di osservazione e quindi di diversa formazione scientifica, consci del fatto che chiunque si pone come arbitro in materia di conoscenza è destinato a naufragare nella risata degli dei!

Inseguire un problema fino alla sua radice, come richiede la “ricerca radicale”, può voler dire cambiare direzione lungo il percorso, implementare le competenze nel team, aumentare gli ambiti di approfondimento, generare sottoprogetti, ciascuno mirato ad ottenere una porzione della risposta alla domanda “cos’è possibile?”, il tutto però visto nell’ottica della soluzione al problema noto che ha originato e che alimenta il programma. Tutto questo significa far coesistere in forma produttiva ed efficace scienza e tecnologia, scienziati e ingegneri, ognuno dei quali si muove seguendo la propria impostazione culturale.

Proprio per queste sue connotazioni, la “ricerca radicale”, quale percorso verso “breakthrough” e innovazione, trova enormi barriere ed opposizione nel mondo della produzione industriale, spesso spaventato da approcci tecnologici completamente diversi dalle procedure comunemente impiegate.

#### Cultura dell’innovazione

È fondamentale maturare la cultura dell’innovazione con organizzazioni flessibili, agili nel prendere decisioni e, strutturate in modo da focalizzare gli sforzi per giungere alle radici del problema da risolvere. La maggiore risorsa risiede nel gruppo di lavoro con un management aperto alla multidisciplinarietà più totale. Queste sono proprietà culturali che mancano alla maggior parte delle aziende ed in particolare all’industria chimica.



Detto ciò, appare evidente che l'unica via sia quella di percorsi condivisi fra ricerca, R&D e produzione, nei quali la comunicazione di percorsi innovativi viene analizzata, oltre che negli aspetti tecnici, anche sulle ricadute ambientali ed economiche. Su questo punto si potrebbero fare molti esempi che testimoniano quanto l'industria chimica sia tendenzialmente tradizionalista. Si immagini l'effetto devastante di un protocollo per una procedura sintetica mecano-chimica senza solventi e con catalizzatori solidi o supportati in risposta ad un processo convenzionale con grandi volumi di solvente e catalisi omogenea (Fig. 3) [2].

Tra invenzione ed innovazione in genere l'industria guarda con maggiore interesse a quest'ultima, tuttavia l'innovazione da sola non basta. Troppo spesso, le aziende si concentrano su una tecnologia al posto del problema del cliente. Al fine di trasformare veramente una grande idea in un'innovazione che rivoluziona un processo produttivo o un'applicazione, altri fattori devono essere presi in considerazione. La chiave per garantire il successo dell'innovazione è allineare l'idea ed i modelli di business con le esigenze dell'utilizzatore "user friendly".

### Key enabling technologies

In questi ultimi anni anche la politica della Commissione Europea ha puntato sull'innovazione allo scopo di portare un vantaggio competitivo per le aziende europee. Le cosiddette "key enabling technologies" dovrebbero essere il motore dell'innovazione e dell'intensificazione di processo [3]. Tuttavia senza piani strategici industriali con obiettivi ben definiti in sinergia con il mondo della ricerca universitaria, il percorso è arduo. Per riuscire a sviluppare un processo di innovazione industriale competitivo è necessario valutare l'impatto energetico ed ambientale in una filosofia di economia circolare [4].

Negli ultimi vent'anni sono state sviluppate varie applicazioni mediante fonti di energia non convenzionale come le microonde, gli ultrasuoni, la cavitazione idrodinamica, la mecano-chimica che generano microambienti ad alta intensità energetica che massimizzano lo scambio di massa e di energia. Esiste infatti un enorme divario tra i processi produttivi classici e quelli con queste tecnologie che, oltre all'intensificazione di processo, ne incrementano la sostenibilità, migliorando quasi sempre gli attributi prodotto e la loro uniformità. Nella Fig. 4, si vede un reattore a microonde da 75 L (MAC 75 - Milestone, Bergamo) per l'estrazione e l'idrodistillazione di piante [5].

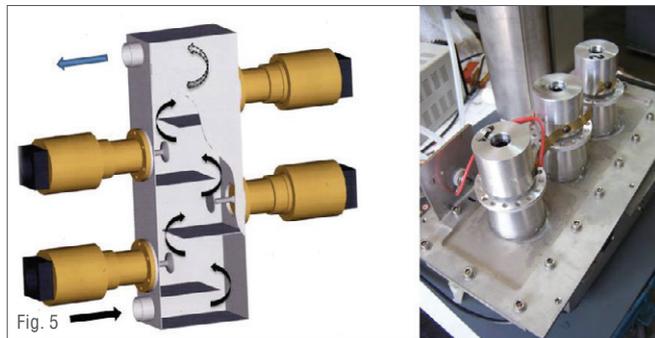


Fig. 5

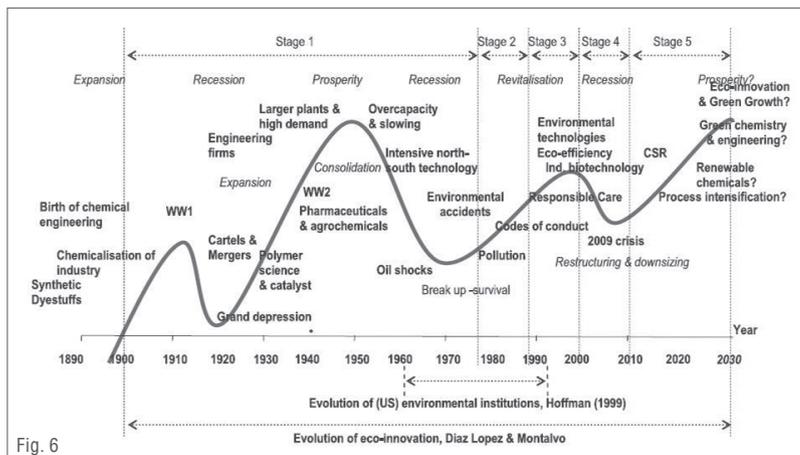


Fig. 6

Sebbene tutte queste tecnologie abbiano rivoluzionato alcuni comparti industriali innovandone i processi produttivi, in generale nell'industria chimica e farmaceutica ancora si stenta a rimpiazzare i reattori convenzionali. La stessa trasformazione di un processo batch in un processo a flusso si limita a produzioni particolari dove il cambiamento è stato guidato da aspetti legati alla maggiore sicurezza. allo scopo per la degradazione delle fibre di amianto [6], per la preparazione del biodiesel [7] e per l'estrazione di piante [8] (Fig. 5).

In ultimo va sottolineato il percorso di eco-innovazione dell'industria chimica (Fig. 6) [9] che, nell'arco di oltre un secolo, ha subito l'influenza dell'andamento dell'economia, dell'aggiornamento normativo e della capacità della comunità scientifica di trovare nuove soluzioni tecnologiche. Possiamo quindi concludere che la chimica del XXI secolo vuole innovazione tecnologica, l'unica via per mantenere elevati livelli di competitività e sicurezza nonché alti standard qualitativi.

### BIBLIOGRAFIA

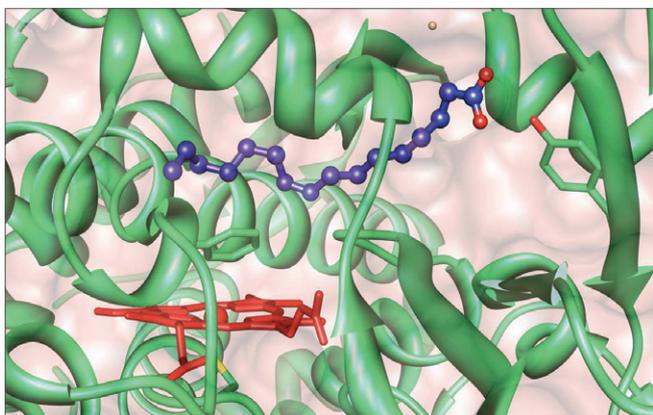
- [1] M. Levinson, 2006, Princeton University Press.
- [2] Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges (2014), RSC. ISBN: 978-1-84973-945-0.
- [3] <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/area/key-enabling-technologies>
- [4] [http://ec.europa.eu/environment/circular-economy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/circular-economy/index_en.htm)
- [5] A. Filly *et al.*, *Food Chem.*, 2014, **150**, 193.
- [6] F. Turci *et al.*, *J. Environmental Monitoring*, 2007, **9**, 1064.
- [7] P. Cintas *et al.*, *Ultrason. Sonochem.*, 2010, **17**, 985.
- [8] L. Alexandru *et al.*, *Innov. Food Sci. Emerging Technol.*, 2013, **20**, 167.
- [9] F.J. Díaz Lopez, C. Montalvo, *J. Cleaner Production*, 2015, **102**, 30.

### Chemistry of the XXI Century Wants Technological Innovation

Only very few inventions have a strong impact by serving extensively as prior art for many subsequent inventions and can be considered as breakthrough innovations. In spite of a general reluctance to change existing production protocols, only innovation and modern enabling technologies may drive a sustainable growth in the chemicals industry.

# UTILIZZO DI MONOSSIGENASI PER LA BIOCATALISI INDUSTRIALE

Le monossigenasi hanno un elevato potenziale per la biocatalisi e alcuni processi industriali utilizzano già questi enzimi. Interessante è la prospettiva di combinarli con enzimi degradativi per la valorizzazione di biomasse e scarti o con processi chimici che operano in condizioni blande nell'ambito della chimica verde.

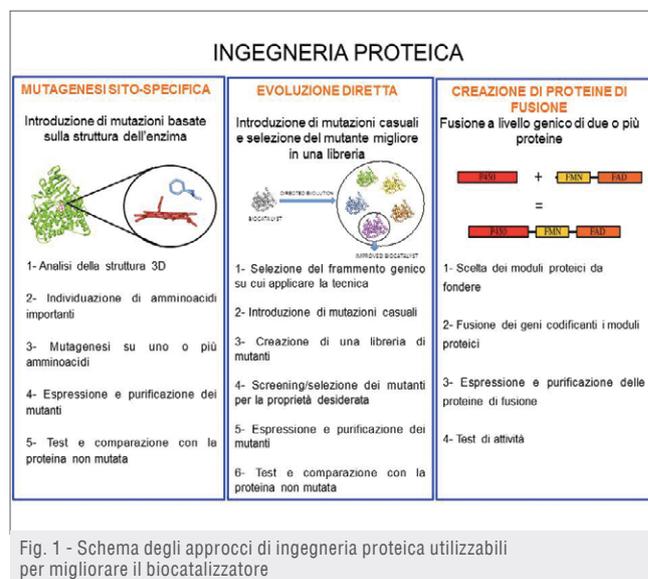


L'applicazione di enzimi in forma purificata o inseriti in sistemi cellulari per la produzione di molecole organiche è uno strumento già ampiamente utilizzato in diversi campi industriali come quello chimico, farmaceutico, alimentare, cosmetico e tessile. Numerosi sono infatti i processi dove la chemo-, regio- e stereoselettività delle reazioni catalizzate dagli enzimi vengono sfruttate per la produzione di un'ampia gamma di molecole [1].

L'utilizzo di biocatalizzatori, e la loro sempre maggiore diffusione, è principalmente dovuto a importanti progressi tecnologici, come l'introduzione di metodi di manipolazione del DNA, quali l'ingegneria metabolica e proteica. Questi approcci hanno permesso di sviluppare varianti cellulari ed enzimatiche mirate all'ottimizzazione di uno specifico processo catalitico e delle rese di reazione per il prodotto di interesse. L'ingegneria proteica, affiancata alla possibilità di immobilizzare gli enzimi su opportuni supporti, ha inoltre permesso di superare il limite della stabilità degli enzimi in diverse condizioni, laddove parametri, quali la temperatura e la presenza di solventi e/o reattivi e prodotti, possono provocare la denaturazione del biocatalizzatore. Le tecniche di ingegneria proteica utilizzate

per migliorare i biocatalizzatori sono schematizzate in Fig. 1. Ad oggi, l'applicazione della biocatalisi su scala industriale è possibile attraverso l'ottimizzazione del biocatalizzatore in funzione sia del substrato e della reazione che dovrà catalizzare, sia delle condizioni di reazione richieste dalla tecnologia industriale. La biocatalisi può inoltre essere una valida alternativa "green" dal momento che le condizioni di reazione sono solitamente più blande rispetto alla sintesi chimica.

Tra le diverse reazioni di interesse industriale, l'ossi-funionalizzazione selettiva dei composti organici per via enzimatica è interessante rispetto alla sintesi chimica che può comportare problemi legati all'utilizzo di forti agenti ossidanti, alle difficoltà nell'ottenimento di chemo-, regio- e enantioselettività. Tali reazioni sono catalizzate in natura dalle ossigenasi, enzimi della classe delle ossidoreduttasi (classe 1) coinvolti in diversi



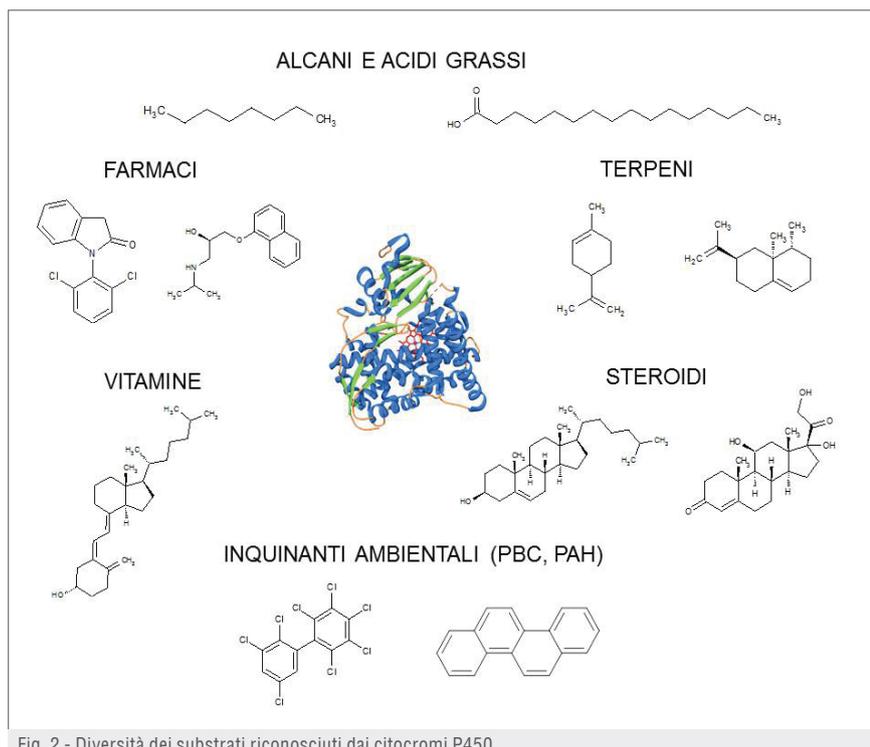


Fig. 2 - Diversità dei substrati riconosciuti dai citocromi P450

processi metabolici. In questo articolo, saranno prese in considerazione alcune monossigenasi e alcune applicazioni già messe a punto per produzioni industriali.

### Le monoossigenasi

Le monoossigenasi sono enzimi che catalizzano l'inserimento di un singolo atomo di ossigeno molecolare in una molecola organica. A tale scopo, attivano l'ossigeno molecolare grazie al trasferimento di elettroni che genera un intermedio reattivo dell'ossigeno diverso a seconda del cofattore presente in queste proteine. Gli elettroni necessari per l'attivazione dell'ossigeno possono essere estratti direttamente dal substrato oppure possono derivare da cofattori esterni quali il NAD(P)H.

Le monoossigenasi si dividono in diverse classi a seconda del cofattore che possiedono. In questo articolo, l'attenzione sarà focalizzata su monoossigenasi eme-dipendenti, i citocromi P450, e flavina-dipendenti, dal momento che questi enzimi hanno delle caratteristiche che li rende molto attraenti per diverse applicazioni industriali.

### I citocromi P450

I citocromi P450 sono enzimi ubiquitari, presenti in batteri, funghi, piante e mammiferi, e contenenti eme. Questi enzimi sono coinvolti in diverse vie metaboliche come la sintesi di vitamine, di ormoni steroidei e la detossificazione di xenobiotici (Fig. 2).

Le caratteristiche che rendono interessanti questi enzimi da un punto di vista biocatalitico sono diverse. La prima è che i citocromi P450 catalizzano come reazione principale la monossigenazione di atomi di carbonio non reattivi, ma sono anche in grado di catalizzare l'eossidazione di doppi legami C=C, la deaminazione, la dealogenazione, l'idrossilazione di anelli aromatici, la N-, S- e O-dealchilazione [2]. Inoltre, i substrati

che questi enzimi sono in grado di riconoscere e convertire sono molteplici e includono acidi grassi, terpeni, steroidi, prostaglandine, composti aromatici, solventi, farmaci, pesticidi e altri xenobiotici (Fig. 2). Su tali substrati questi enzimi catalizzano reazioni altamente regio-, chemo- e stereospecifiche. Vedremo ora qualche esempio di applicazione di tali enzimi in campo industriale.

### Sintesi di composti di interesse farmaceutico

I citocromi P450 sono anche coinvolti in reazioni di detossificazione di xenobiotici e, nel fegato umano, nel metabolismo di fase I dei farmaci. La fase I prevede l'introduzione di uno o più gruppi funzionali chimici nel farmaco con lo scopo, nella maggior parte dei casi, di inattivarlo. Pertanto, alcuni di essi sono enzimi già predisposti a riconoscere e convertire composti organici utilizzati nell'industria farmaceutica e altri possono essere ingegnerizzati per farlo.

Le applicazioni dei citocromi P450 nell'industria farmaceutica riguardano la sintesi di precursori, di farmaci e dei loro metaboliti [3]. Un esempio è la sintesi della pravastatina, un farmaco prodotto dalla Daiichi-Sankyo e prescritto a milioni di persone in più di 100 nazioni per ridurre il

colesterolo [4]. In questo processo, il precursore compactina derivata dal fungo *Penicillium citrinum* è convertita in pravastatina in un processo fermentativo che utilizza *Streptomyces carbophilus* che, grazie al citocromo P450sca-2 (CYP105A3), catalizza la 6 $\beta$ -idrossilazione della compactina [5].

Un'altra applicazione industriale importante è la conversione della vitamina D3 in 1 $\alpha$ ,25-diidrossivitamina D3 (1 $\alpha$ ,25(OH)2D3), un farmaco utilizzato per l'ipotiroidismo e l'osteoporosi. Questa reazione è catalizzata dal citocromo P450<sub>VD25</sub> (CYP105A2) dal batterio *Amycolata* sp. [6], ma anche da altri citocromi P450 da microrganismi diversi.

Altre interessanti applicazioni dei citocromi P450 riguardano gli steroidi, composti di alto interesse in campo farmaceutico. Un esempio è dato dalla produzione del cortisolo a partire dall'11-desossicortisolo grazie ad una 11 $\beta$ -idrossilazione catalizzata dal citocromo P450<sub>11un</sub>. A tale scopo, la Schering AG (Germania) utilizza il micelio *Curvularia lunata* [7, 8].

Poteniali applicazioni interessanti vengono dalla possibilità di utilizzare il citocromo P450 BM3 batterico per la produzione di metaboliti di farmaci [9-11]. Tali metaboliti, difficili da sintetizzare in quantità preparative, devono essere testati per studi di tossicità durante il processo di sviluppo di nuovi farmaci perché possono essere biologicamente attivi e avere effetti collaterali non desiderati. Dal momento che nel fegato umano i citocromi P450 sono i principali responsabili del metabolismo di fase I dei farmaci e della produzione di tali metaboliti, il loro utilizzo anche a fini biocatalitici sarebbe la soluzione ottimale. Tuttavia, questi enzimi richiedono delle proteine partner di ossidoriduzione, cioè non sono cataliticamente autosufficienti e sono difficili da manipolare in quanto legati alla membrana del reticolo endoplasmatico cellulare. Per tale motivo vengono utilizzati citocromi batterici omologhi a quelli umani, quali il citocromo P450 BM3, che è cataliticamente autosufficiente e solubile. In

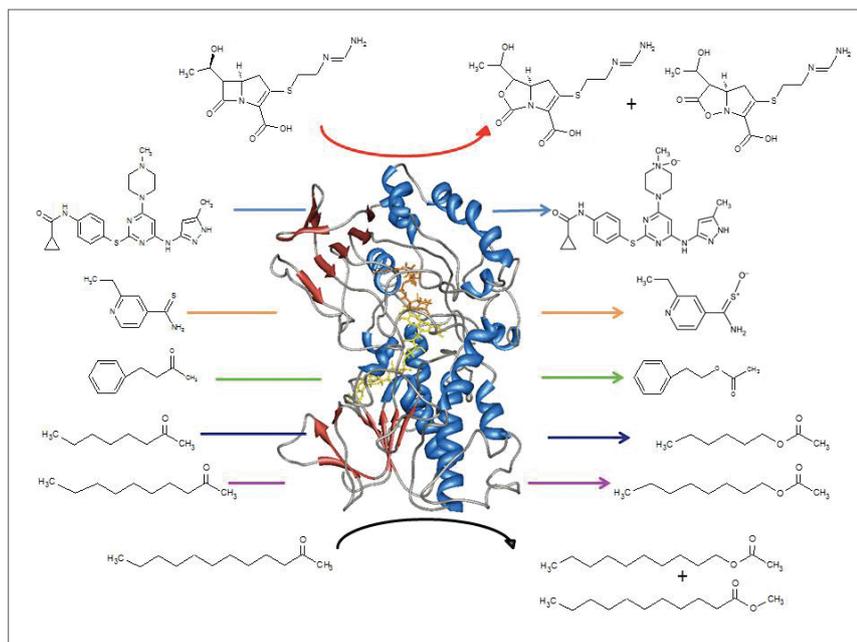


Fig. 3 - Reazioni note della monossigenasi Baeyer-Villiger da *Acinetobacter radioresistens*

particolare, grazie a differenti approcci di ingegneria proteica sono state create diverse varianti in grado di metabolizzare diversi farmaci e produrre gli stessi metaboliti generati dai citocromi P450 da fegato umano.

**Altre applicazioni industriali**

Numerose sono le possibili applicazioni dei citocromi per la sintesi di composti di interesse industriale. Il citocromo P450 BM3 sopra menzionato, insieme a numerosi altri, riconosce e idrossila acidi grassi a diversa lunghezza di catena (C8-C24) e gli acidi grassi idrossilati hanno una notevole importanza nell'industria alimentare, cosmetica e dei polimeri [12]. In particolare, i citocromi P450 che idrossilano gli acidi grassi vengono classificati come idrossilasi che idrossilano il carbonio  $\alpha$  ( $\alpha$ -idrossilasi) e idrossilasi terminali o subterminali ( $\omega$ -idrossilasi) [13]. L'attenzione è stata rivolta soprattutto verso il citocromo P450 BM3 perché questo enzima possiede un numero di turnover molto alto ( $>1.000 \text{ min}^{-1}$ ) e pertanto è un ottimo candidato come biocatalizzatore [14]. Altre interessanti applicazioni dei citocromi P450 provengono dalla loro capacità di idrossilare i terpeni producendo derivati importanti per l'industria di aromi e fragranze. Un processo che sfrutta cellule batteriche intere che esprimono un mutante del citocromo P450 BM3 è stato sviluppato per l'epossidazione regioselettiva dell' $\alpha$ -pinene. Il processo è stato anche ottimizzato introducendo a livello genico nel ceppo batterico un sistema di rigenerazione del NADPH e sviluppando un processo bifasico, con un contenuto di acqua e fase organica ottimale per solubilizzare il substrato e nello stesso tempo evitare la degradazione del biocatalizzatore [15, 16].

un'ampia versatilità di substrato che sta alla base della loro capacità adattativa in diversi ambienti.

Nell'ottica di produzione di risorse da fonti alternative, un esempio di accoppiamento enzimatico interessante viene da un lavoro dove i triacilgliceroli degli oli di oliva, di soia e da microalghe sono stati convertiti in biodiocarburanti utilizzabili come biocarburanti [18]. Un processo dove l'idrolisi catalizzata dalla lipasi è accoppiata alla decarbossilazione catalizzata da un citocromo P450 ha permesso di produrre alcani dalla risorsa a basso costo e rinnovabile dei triacilgliceroli dell'olio con rese che variano dal 6,7 al 46% [18].

**Monossigenasi flavina-dipendenti**

Un'altra classe di monossigenasi molto interessanti da un punto di vista della biocatalisi sono le monossigenasi flavina-dipendenti [19]. Questi enzimi partecipano al metabolismo di numerosi composti, quali vitamine e ormoni, e sono implicati in fenomeni di antibiotico-resistenza nei batteri [20].

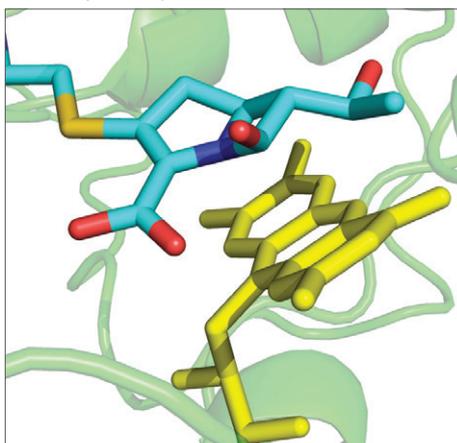


Fig. 4 - Modello del sito catalitico (FAD in giallo) della BVMO da *A. radioresistens* con legato il substrato imipenem

**Potenziati applicazioni nell'uso di risorse rinnovabili e nella "green chemistry"**

L'interesse nell'utilizzo dei citocromi P450 è ancora più grande se si considera la possibilità di utilizzare biomasse o composti di scarto per valorizzare le risorse. In questo caso, un pool enzimatico formato da biocatalizzatori degradativi accoppiati a enzimi che catalizzano la produzione del composto di interesse potrebbe essere una soluzione significativa. Tale combinazione enzimatica può essere creata in organismi "ospitanti" attraverso metodi di ingegneria metabolica. In realtà, la natura offre già organismi di questo genere. Un esempio è dato da alcuni funghi basidiomiceti, che possiedono un corredo enzimatico extracellulare per la degradazione di tutte le componenti del legno (compresa la lignina) accoppiato ad un corredo di citocromi P450 intracellulari che permettono di sfruttare le risorse provenienti dalla degradazione [17]. Inoltre, questi organismi, grazie alla presenza di numerosi citocromi P450 che producono metaboliti secondari e detossificano xenobiotici, quali composti petrolchimici aromatici e inquinanti ambientali (PAH), hanno

un'ampia versatilità di substrato che sta alla base della loro capacità adattativa in diversi ambienti.

Nell'ottica di produzione di risorse da fonti alternative, un esempio di accoppiamento enzimatico interessante viene da un lavoro dove i triacilgliceroli degli oli di oliva, di soia e da microalghe sono stati convertiti in biodiocarburanti utilizzabili come biocarburanti [18]. Un processo dove l'idrolisi catalizzata dalla lipasi è accoppiata alla decarbossilazione catalizzata da un citocromo P450 ha permesso di produrre alcani dalla risorsa a basso costo e rinnovabile dei triacilgliceroli dell'olio con rese che variano dal 6,7 al 46% [18].

**Monossigenasi flavina-dipendenti**

Un'altra classe di monossigenasi molto interessanti da un punto di vista della biocatalisi sono le monossigenasi flavina-dipendenti [19]. Questi enzimi partecipano al metabolismo di numerosi composti, quali vitamine e ormoni, e sono implicati in fenomeni di antibiotico-resistenza nei batteri [20].

Pertanto, come nel caso dei citocromi P450 ci troviamo di fronte ad enzimi che catalizzano diverse reazioni tra cui idrossilazioni, ossidazioni di Baeyer-Villiger, sulfossidazioni, epossidazioni e reazioni di alogenazione su un'ampia gamma di substrati [21]. Questi enzimi sono estremamente regio- ed enantioselettivi e pertanto attraenti nella sintesi chimica [22] (Fig. 4).

**Sintesi di composti di interesse farmaceutico**

Le monossigenasi flavina-dipendenti e, in particolare le monossigenasi Bayer-Villiger (BVMO), sono in grado di riconoscere diversi steroidi come substrati e catalizzare diverse



reazioni. Per esempio una BVMO batterica, che fisiologicamente è coinvolta nel catabolismo del ciclopentadecanone, è versatile e riconosce una serie di 17-chetosteroidi ed è in grado di convertirli nei corrispondenti lattoni [23].

Una BVMO è stata utilizzata per uno dei due step di reazione per la sintesi del farmaco (-)-modafinil, utilizzato per il trattamento della narcolessia e altri disordini del sonno [24].

Inoltre, l'ingegneria proteica ha permesso di sviluppare una variante promettente di una BVMO in grado di catalizzare la sulfossidazione enantioselettiva dell'omeprazolo in esomeprazolo, un inibitore delle pompe protoniche nonché un farmaco da miliardi di dollari [25].

La flavina-monossigenasi di fegato umano (hFMO3) è coinvolta nella fase I del metabolismo dei farmaci. In questo caso, l'enzima è autosufficiente e pertanto può essere direttamente utilizzato per produrre i metaboliti dei farmaci per studi di tossicità [26].

### Altre potenziali applicazioni industriali

Nei nostri laboratori è stata isolata una nuova BVMO dal ceppo batterico *Acinetobacter radioresistens* in grado di catalizzare diverse reazioni schematizzate in Fig. 3.

Se le reazioni catalizzate dalle monossigenasi flavina-dipendenti sono estremamente interessanti nel campo della sintesi industriale, ancora più interessante è la possibilità di combinare più strategie sostenibili nell'ottica della chimica verde. Un esempio viene dalla sintesi del bicyclo[4.2.0]ottano, la cui struttura è molto difficile da sintetizzare mediante i metodi chimici convenzionali. Questa molecola è stata ottenuta combinando metodi fotochimici con un successivo step biocatalitico tramite l'utilizzo di una BVMO [27-29]. Un altro esempio è la combinazione di metodi sonochimici e step enzimatici per la preparazione del (+)-(1S,6S)-lattone, che è stato ottenuto con elevata purezza ed è stato poi utilizzato per la sintesi di diversi composti naturali contenenti un anello tetraidrofuranico [30].

### Ingegneria proteica come strumento per l'ottimizzazione del biocatalizzatore

I limiti applicativi dei citocromi P450 e delle monossigenasi flavina-dipendenti per la biocatalisi industriale sono da tempo oggetto di studio. Infatti, è possibile superare questi limiti grazie a diverse strategie, quali l'ingegneria proteica e l'immobilizzazione.

L'introduzione razionale e casuale di mutazioni amminoacidiche ha permesso di variare non solo la specificità di substrato, ma anche la stereoselettività della reazione e la stabilità dell'enzima in diverse condizioni, tra cui la presenza di solvente.

Ancora più interessante è il fatto che sono state messe a punto strategie per rendere alcuni citocromi P450 autosufficienti da un punto di vista catalitico attraverso la creazione di proteine di fusione, dove la proteina accessoria che prende gli elettroni dal NADPH per donarli al citocromo viene fusa a livello genico con il citocromo stesso [31].

La necessità di NADPH per la bioconversione è un limite importante a causa dell'alto costo di questo cofattore, ma sono state studiate strategie alternative che utilizzano surrogati meno costosi oppure metodi di rigenerazione basati su reazioni enzimatiche accoppiate a basso costo, quale quella catalizzata dalla glucosio deidrogenasi in presenza di glucosio [32]. Un'altra strategia, che è stata applicata con successo sui citocromi P450, è basata sul cosiddetto "shunt del perossido", dove gli elettroni per la catalisi vengono donati direttamente dal perossido di idrogeno [33].

In conclusione, le straordinarie capacità delle monossigenasi di sintetizzare composti di interesse industriale rendono questi enzimi molto attraenti. Tuttavia, lo sviluppo di un processo industriale può richiedere la combinazione di tecniche di biologia molecolare, sintesi organica e ingegneria per quello che riguarda la parte tecnologica del processo. Inoltre, nell'era in cui il recupero, il riciclo e la valorizzazione di risorse alternative sono importanti, i corredi enzimatici che la natura mette già a disposizione in diversi organismi può essere sfruttato e i bassi costi dei materiali di recupero potrebbero bilanciare i costi per cui la biocatalisi spesso non è competitiva.

### BIBLIOGRAFIA

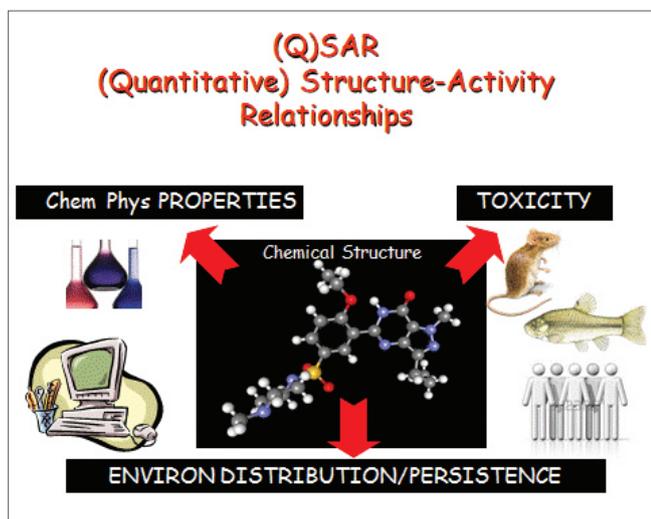
- [1] J.M. Choi *et al.*, *Biotechnol. Adv.*, 2015, **33**, 1443.
- [2] V.B. Urlacher, M. Girhard, *Trends Biotechnol.*, 2012, **30**, 26.
- [3] T. Sakaki, *Biol. Pharm. Bull.*, 2012, **35**, 844.
- [4] Y. Tsujita *et al.*, *Annu. Per. Sankyo Res. Lab.*, 1997, **49**, 1.
- [5] I. Watanabe *et al.*, *Gene*, 1995, **163**, 81.
- [6] J. Sasaki, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1992, **38**, 152.
- [7] K. Sonomoto *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 1983, **45**, 436.
- [8] K. Suzuki *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, **1203**, 215.
- [9] G. Di Nardo *et al.*, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2007, **12**, 313.
- [10] G.E. Tsotsou *et al.*, *Chemistry*, 2012, **18**, 3582.
- [11] G. Di Nardo *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, **13**, 15901.
- [12] K.R. Kim, D.K. Oh, *Biotechnol. Adv.*, 2013, **31**, 1473.
- [13] A.J. Warman *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 2005, **33**, 747.
- [14] I.N.A. Van Bogaert *et al.*, *FEBS J.*, 2011, **278**, 206.
- [15] H. Schewe *et al.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2008, **78**, 55.
- [16] H. Schewe *et al.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2009, **83**, 849.
- [17] H. Ichinose, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 2013, **60**, 71.
- [18] J. Yan *et al.*, *Biotechnol. Biofuels.*, 2015, **26**(8), 34.
- [19] R.D. Ceccoli *et al.*, *Front. Microbiol.*, 2014, **5**, 1.
- [20] D. Minerdi *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemoth.*, 2015, **60**, 64.
- [21] W.J.H. van Berkel *et al.*, *J. Biotechnol.*, 2006, **124**, 670.
- [22] G. de Gonzalo *et al.*, *ChemBioChem*, 2010, **11**, 2208.
- [23] E. Beneventi *et al.*, *J. Mol. Catal. B*, 2009, **58**, 164.
- [24] S. Riva *et al.*, Dipharma SpA, US 20070087422, 2007.
- [25] G. Huisman, Communication to 13<sup>th</sup> Dutch Congress in Biotechnology, Amsterdam, The Netherlands, 2010.
- [26] G. Catucci *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, **14**, 2707.
- [27] I. Braun *et al.*, *Synthesis*, 2007, **24**, 3896.
- [28] I. Braun *et al.*, *Angew. Chem.*, 2006, **118**, 5667.
- [29] I. Braun *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2006, **45**, 5541.
- [30] M.D. Mihovilovic *et al.*, *Chem. Commun.*, 2006, **30**, 3214.
- [31] G. Gilardi *et al.*, *Biosens. Bioelectron.*, 2002, **17**, 133.
- [32] E. O'Reilly *et al.*, *Chem. Commun. (Camb.)*, 2011, **47**, 2490.
- [33] P.C. Cirino, F.H. Arnold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, **42**, 3299.

#### Use of Monooxygenases in Industrial Biocatalysis

Monooxygenases have a high potential for biocatalysis and some industrial processes are already using these enzymes. The possibility to combine them with degradative enzymes for the valorization of biomass and waste products or with mild chemical processes in the field of green chemistry is also an interesting perspective.

# MODELLI QSAR ED APPLICAZIONI PER LA *GREEN CHEMISTRY*

La modellistica QSAR è di grande utilità sia nell'evidenziare e prioritizzare composti potenzialmente pericolosi, anche senza dati sperimentali, sia nella possibilità di progettare molecole più sicure come alternative a composti messi al bando, nell'approccio "benign by design" della *green chemistry*.



La *green chemistry* è stata definita da Paul Anastas, che ne ha proposto i famosi 12 principi, come "la progettazione, la preparazione e l'applicazione di composti e processi chimici con lo scopo di ridurre o eliminare l'uso e la generazione di sostanze chimiche pericolose" [1-3]. Il più importante aspetto della *green chemistry* è, a mio parere, quello riguardante la progettazione: il "design", perché affronta alla radice ed intenzionalmente l'obiettivo della sostenibilità. Il "design" non può essere casuale, ma si deve basare su precedenti conoscenze ed esperienze per poter al meglio pianificare sintesi chimiche più sicure, non solo trovando ed applicando condizioni sperimentali ottimali (come solventi, temperatura, catalizzatori ecc.), ma anche avendo *a priori* come obiettivo la sintesi di composti con strutture molecolari intrinsecamente non pericolose ("benign by molecular design").

Tre dei 12 principi alla base della *green chemistry* sono incentrati sulla progettazione della sintesi di molecole con caratteristiche di non peri-

colosità: il 3°, il 4° ed il 10° auspicano la sintesi di molecole meno o per nulla tossiche per l'uomo e l'ambiente, ed il 10° include anche la necessità di una non persistenza dei composti stessi o dei loro prodotti di degradazione. Il disegno molecolare è quindi il punto di partenza di una sintesi "green".

Per progettare nuovi composti che abbiano intrinseche proprietà di non tossicità e persistenza, è però necessario conoscere quali caratteristiche strutturali dei composti esistenti siano determinanti per conferire tali proprietà pericolose alle molecole. È quello che possono fare le metodologie di modellamento QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

La modellistica QSAR, trovando la relazione esistente tra una determinata proprietà o attività, misurata sperimentalmente, di alcune molecole note, permette di estrarre l'informazione intrinseca nella struttura molecolare e di prevedere tale proprietà/attività anche per molecole per le quali non sia disponibile il corrispondente dato sperimentale o addirittura di ipotizzare e disegnare la struttura molecolare di composti più sicuri di quelli individuati come potenzialmente pericolosi ("safer alternatives").

Buona parte dei 122 milioni di composti attualmente registrati nel Chemical Abstract Service (CAS) sono sostanze organiche di sintesi; ogni giorno se ne aggiungono 15.000, di cui una buona parte sono ancora composti organici di sintesi. È quindi evidente quanto sia fondamentale comprendere quali siano le caratteristiche strutturali che conferiscono varie tipologie di intrinseca pericolosità a composti con struttura organica. Comprendere, sulla base delle conoscenze esistenti, quali siano le proprietà molecolari di un composto chimico, che hanno un potenziale impatto negativo sulla salute umana e/o sull'ambiente ed il destino che può avere nell'ambiente o nel biota, è essenziale per la sostenibilità, per evitare di perpetuare errori del passato. *Prevenire è meglio che curare!*

La modellistica QSAR può essere proficuamente usata in questo senso, ma, come tutti i modelli che danno comunque un risultato (un numero si ottiene sempre da un modello QSAR!), va sviluppato secondo regole precise per dare risultati attendibili ed utilizzato con cognizione di causa:

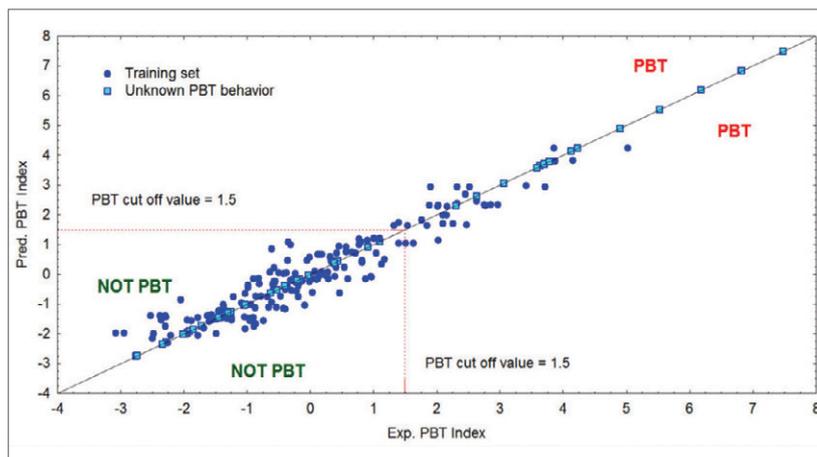


Fig. 1 - Modello QSAR dell'Insubria PBT Index e suo plot sperimentali-predetti

non deve essere usato da inesperti come un *"push a button and find a correlation"* [4]. Un valido modello QSAR deve soddisfare i famosi 5 principi di validazione OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) [5], cioè avere: 1) un chiaro end-point: la proprietà in esame, 2) un definito algoritmo: il modello deve essere riproducibile, 3) un definito dominio di applicabilità: non si può applicare qualsiasi modello QSAR a qualsiasi molecola, 4) validazione interna ed esterna: deve essere stabile nel riprodurre dati noti e predittivo per molecole nuove, e se possibile 5) un'interpretazione meccanicistica.

Il primo e fondamentale aspetto, che deve essere seriamente considerato ed è incluso nel Principio 1, è relativo ai dati sperimentali da cui si parte per estrarre l'informazione utile: è quello della costruzione del cosiddetto *training set*, che è il vero proprio allenamento del QSAR. La ricerca e attenta selezione di dati sperimentali attendibili e omogenei è un passaggio cruciale che un buon modellista QSAR deve affrontare per poter garantire che da un input sperimentale attendibile possano essere derivati dati predetti dai modelli con altrettanta attendibilità. È la *"cura"* dei dati oggetto del modellamento, che garantisce di evitare l' indesiderato e potenzialmente possibile: *"Spazzatura entra, spazzatura esce"*, meglio noto come *"Garbage In, Garbage Out (GIGO)"*.

Il modello QSAR deve essere chiaramente espresso nella sua formulazione matematica e reso comprensibile agli utilizzatori (Principio 2), non deve essere una *"black box"*, in quanto deve garantire di poter essere applicato, senza problemi, anche da chi non l'ha sviluppato. Per questo motivo è anche fondamentale che ogni potenziale utilizzatore sia consapevole della ragionevolezza di applicabilità di un certo modello alla/e molecola/e di suo interesse, per cui ogni modello deve essere sempre corredato dalle indicazioni relative al suo Dominio di Applicabilità (AD) (Principio 3). L'attendibilità di ogni dato predetto da un modello può essere verificata e garantita solo da modelli validi, in termini di capacità di riprodurre bene i dati del training set (*fitting*), di stabilità o robustezza (validazione interna) e di capacità di predire bene nuove molecole non incluse nel training set (validazione esterna) (Principio 4) [6, 7].

Alcune interessanti e recenti applicazioni della modellistica QSAR sono state sviluppate dal gruppo di ricerca QSAR in Insubria negli ultimi anni in modo particolare per lo *screening*, il *ranking* e la prioritizzazione di alcune importanti classi di inquinanti emergenti: lo scopo principale è sempre quello di *"imparare"* dai pochi dati sperimentali le informazioni

strutturali legate a determinate caratteristiche di pericolosità e di dare quindi indicazioni utili per prevedere *a priori* potenziale pericolo insito in determinate strutture molecolari.

In particolare, è stato sviluppato [8] ed applicato a numerose classi chimiche di composti di grande interesse ambientale [9] e di ampio utilizzo nella vita quotidiana, come i prodotti per la cura personale [10], i ritardanti di fiamma [11] e i farmaci [12], che sono attualmente riconosciuti come inquinanti ambientali emergenti, un modello globale che permette di prevedere il potenziale comportamento di Persistenza, Bioaccumulo e Tossicità (PBT).

Le predizioni ottenute dal modello QSAR dell'Insubria PBT-Index, che, utilizzando 4 descrittori della struttura molecolare, predice cumulativamente le caratteristiche PBT sono state confrontate con quelle ottenute dal famoso ed ampiamente utilizzato PBT Profiler dell'USA-EPA [13], che fornisce predizioni separate per le tre proprietà. Le predizioni in accordo per i due diversi metodi hanno permesso di stilare liste di priorità di composti potenzialmente PBT, sui quali concentrare la successiva sperimentazione. Questo filtro, operato su migliaia di sostanze senza dati sperimentali, porta quindi ad un risparmio notevole in termini di tempi, costi e vite animali sacrificate, anche in linea con quanto richiesto dalla normativa europea REACH (*Registration Evaluation Authorization and restriction of Chemicals*). L'approccio predittivo, basato su descrittori della struttura molecolare, permette anche di ipotizzare la struttura di nuove molecole per verificarne *a priori* la potenziale caratteristica di PBT, per progettare la sintesi di nuovi composti che, come richiede la fase di autorizzazione del REACH, dovrebbero essere alternative più sicure a composti messi al bando. In particolare, sulla base dei descrittori più significativi nell'equazione del modello, le alternative più sicure dovrebbero avere un nullo o basso numero di alogeni (nX) e doppi legami (soprattutto aromatici) (nBondsM) e un numero più elevato di gruppi polari (OH, NH) in grado di formare legami ad idrogeno (nHBDon\_Lipinski). È interessante citare il caso dello screening dei ritardanti di fiamma [11] in cui sono stati riconosciuti come PBT non solo i composti che sono già stati messi al bando come i Poli Bromo Difenil Eteri (PBDE), ma anche alcuni, principalmente alogenati, che sono stati immessi sul mercato come presunte alternative più sicure, ma a *posteriori* sono già stati inseriti nelle liste di priorità, in quanto anch'essi probabili PBT sulla base di evidenze sperimentali raccolte dopo la loro introduzione nell'ambiente. Da questo screening è stato invece possibile evidenziare la minore tendenza ad essere PBT dei derivati organofosforici a struttura più semplice. Se la modellistica QSAR fosse stata applicata *a priori*, secondo i principi 3, 4 e 10 della *green chemistry*, sarebbe stato possibile evidenziare già in fase di progettazione che la struttura di alcuni sostituti, presunte *"safer alternatives"* richieste dal REACH, non garantiva sicurezza per potenziali proprietà PBT.

Lo screening di oltre 500 prodotti per la cura personale ha portato ad evidenziare la pericolosità come potenziali PBT di solo 8 composti, in particolare filtri delle radiazioni UV a struttura benzotriazolica [10] utilizzati nelle creme solari (Fig. 2), mentre lo screening effettuato su circa 1.200 ingredienti di prodotti farmaceutici ha permesso di stilare una lista di priorità di 35 farmaci potenzialmente PBT [12].

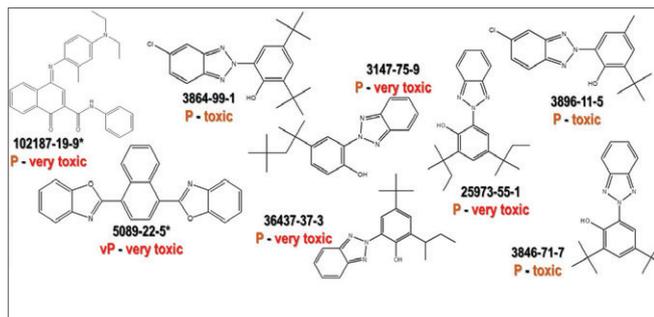


Fig. 2 - Composti individuati come potenziali PBT e loro grado di tossicità verso organismi acquatici

Il modello PBT Index è inserito nel modulo QSARINS-Chem del software QSARINS (Fig. 3) per un possibile ampio utilizzo in fase di disegno molecolare per la progettazione di nuovi composti nella *green chemistry* [14]. Altra utile applicazione della modellistica QSAR è quella di prevedere *a priori* la potenziale tossicità acuta globale su diversi organismi acquatici della catena trofica (alghe, Dafnia e pesci). Dopo aver sviluppato modelli specifici per la tossicità di prodotti per la cura personale sui vari organismi acquatici, sulla base dei pochi dati sperimentali esistenti, integrati dai dati predetti dai suddetti modelli, è stato infatti recentemente proposto un Indice di Tossicità Acquatica (ATI) [15]. Tale indice è stato modellato con descrittori molecolari per poter prevedere, già dal semplice disegno della struttura molecolare, se una sostanza può essere o meno tossica per gli organismi del comparto acqua. Approccio simile è stato sviluppato e proposto per i farmaci, individuandone 35 con potenziali effetti tossici, tra cui quelli indicati come esempi in Fig. 4.

Gli esempi illustrati dimostrano come la modellistica QSAR possa sfruttare i dati sperimentali noti e la pur scarsa informazione esistente sulla pericolosità delle molecole per sviluppare modelli rigorosamente validati per la loro predittività ed applicabili anche a composti non ancora sintetizzati. Questo approccio *a priori*, se opportunamente applicato, è di grandissima utilità per la progettazione di composti chimici sempre più sicuri.

Fig. 3 - Software QSARINS per lo sviluppo e la validazione di modelli QSAR

**BIBLIOGRAFIA**

[1] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Univ. Press, New York, 1998.  
 [2] I. Horvath, P.T. Anastas, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2167.  
 [3] P.T. Anastas, T.C. Williamson, in *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, ACS Books, Washington, DC, 1996, 1.  
 [4] P. Gramatica *et al.*, *Molecular Informatics*, 2012, **31**, 817.  
 [5] <http://www.oecd.org/dataoecd/33/37/37849783.pdf>  
 [6] A. Tropsha *et al.*, *QSAR & Combinatorial Science*, 2003, **22**, 69  
 [7] a) P. Gramatica, *QSAR & Combinatorial Science*, 2007, **26**, 694; b) *Molecular Informatics*, 2014, **33**, 311.  
 [8] E. Papa, P. Gramatica, *Green Chemistry*, 2010, **12**, 836.  
 [9] P. Gramatica *et al.*, *Environment International*, 2015, **77**, 25.  
 [10] S. Cassani, P. Gramatica, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2015, **1**, 19.  
 [11] P. Gramatica *et al.*, *J. Hazardous Materials*, 2016, **306**, 237.  
 [12] A. Sangion, P. Gramatica, *Environmental Research*, 2016, **147**, 297.  
 [13] Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Profiles Estimated for Organic Chemicals On-Line, 2006. <http://www.pbtprofiler.net/>  
 [14] P. Gramatica *et al.*, *J. Computational Chemistry*, a) 2013, **34**, 2121; b) 2014, **35**, 1036.  
 [15] P. Gramatica *et al.*, *Green Chemistry*, 2016, **18**, 4393.

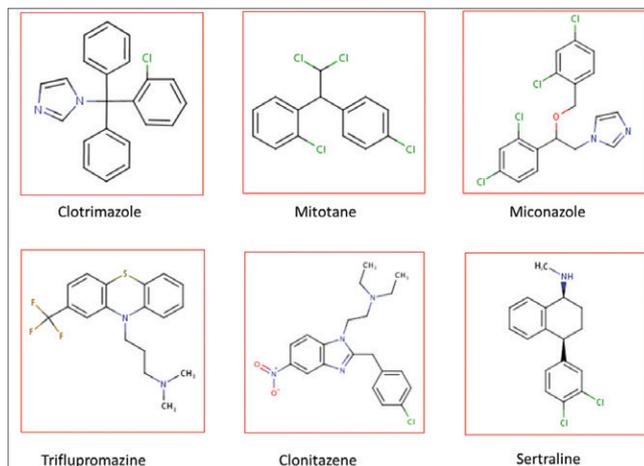


Fig. 4 - Alcuni esempi di farmaci identificati dai modelli QSAR come potenziali PBT ed in particolare come tossici per gli organismi acquatici

**QSAR Modeling in Green Chemistry**

QSAR modeling can be usefully applied either in highlighting and prioritizing chemicals potentially hazardous, even among those without experimental data, and in designing safer compounds as alternatives to those already banned, in the “benign by design” approach of *green chemistry*. Examples of QSAR modeling for screening flame retardants, personal care products and pharmaceuticals as PBT (Persistent Bioaccumulative Toxic) by the PBT Index in QSARINS are presented.



## Misura altamente precisa della portata di fluidi anche non conduttivi

**bürkert**  
FLUID CONTROL SYSTEMS

FLOWave è il nuovo sensore di portata di Bürkert, ideato per l'industria farmaceutica, cosmetica e alimentare e delle bevande, con un design compatto e un peso ridotto, che consente ai costruttori e utilizzatori finali un notevole risparmio in termini di spazio, oltre alla facilità di installazione. FLOWave risponde anche alla crescente domanda di un basso consumo energetico, può essere montato in orizzontale o verticale e ha una precisione della misura della portata del 0,4%.

FLOWave non è sensibile alla conducibilità, quindi può essere utilizzato per la misura di fluidi non conduttivi come l'acqua demineralizzata.

Contattateci per ulteriori informazioni.



[www.buerkert.it](http://www.buerkert.it) | [info@buerkert.it](mailto:info@buerkert.it) | Tel. 02.95.90.71

# ECONOMIA CIRCOLARE NEL MONDO CARTARIO: IL PROCESSO CRUSH

In Italia ci sono milioni di tonnellate di sottoprodotti provenienti da diverse realtà industriali che non trovano un utilizzo sostenibile. Alcuni di questi sottoprodotti, con una tecnologia messa a punto dalla Cartiera Favini, denominata Processo Crush, possono essere, con un'opportuna pratica industriale, una valida alternativa alla mancanza di materie prime fibrose in Italia. Attraverso la creazione di una rete tra diverse realtà industriali, è possibile mettere a punto, nello spirito dell'economia circolare, un coinvolgimento di reciproco vantaggio economico e tecnologico, in modo che il sottoprodotto di un'azienda possa diventare una materia prima per un'altra.



## Industria cartaria italiana (2015) [1]

Nel 2015 nel mondo sono stati prodotti 406 milioni di t di carta, di cui 8,8 milioni di t in Italia (2,2% della produzione mondiale). In realtà, in Italia il consumo di carta è più alto di un milione di t (9,9 milioni di t). L'industria cartaria italiana è una delle maggiori industrie manifatturiere del nostro Paese. La produzione coinvolge direttamente 19.500 persone, generando un valore di circa 7 miliardi di euro. L'indicatore più utilizzato per valutare l'impatto dell'industria cartaria in una nazione è il *consumo pro-capite* (kg/abitante) di carta. Nel 2014 nel mondo il consumo di carta è pari a 57 kg/ab, mentre in Italia è di circa tre volte maggiore (164 kg/ab). Il consumo pro-capite dei quattro Paesi più importanti dell'Asia illustra l'importanza di questo indicatore e gli scenari futuri dell'uso della carta. Il consumo di carta in Giappone nel 2014 è stato di 215 kg/ab, in Cina di 76, in Indonesia di 29 e in India solamente di 10 kg/ab. La somma degli

abitanti di questi Paesi è vicina ai tre miliardi di abitanti e utilizzano circa 150 milioni di t di carta, con un consumo medio pro-capite di 50 kg. La produzione della carta in questa parte del mondo è probabilmente destinata ad aumentare in maniera costante nel prossimo futuro, soprattutto se un Paese come l'India (1,3 miliardi di abitanti) riuscirà a garantire una crescita economica continua alla propria popolazione. In Italia, nel 2015 sono stati consumati 9,94 milioni t di carta.

La carta consumata è divisa nei seguenti settori di uso (Fig. 1):

- 3,06 milioni t per uso grafico (libri, riviste, stampa, comunicazione, pubblicità, quaderni, carta da ufficio);
  - 0,68 milioni t per uso igienici (rotoli, carta igienica);
  - 3,82 milioni t per ondulato (liner utilizzato per la produzione del cartone ondulato);
  - 1,94 milioni t per imballaggio (cartone, cartoncino e altre carte da imballo);
  - 0,44 milioni t per altri usi (carta moneta, filtri, usi industriali vari).
- A differenza di quanto si pensa, solamente il 30% della carta è destinato a usi grafici, mentre il 58% è impiegato nel settore dell'imballaggio. La maggior parte della carta è quindi utilizzata per usi industriali e non per la diffusione della cultura come invece avveniva all'inizio del XX secolo. Tornando alla produzione italiana, vediamo da dove provengono e quante sono le materie prime necessarie per la fabbricazione di 8,8 milioni di t di carta (Fig. 2). La parte predominante è data dalle fibre cellulosiche (8,5 milioni di t), gli altri materiali (1,6 milioni di t) sono costituiti prevalentemente dai

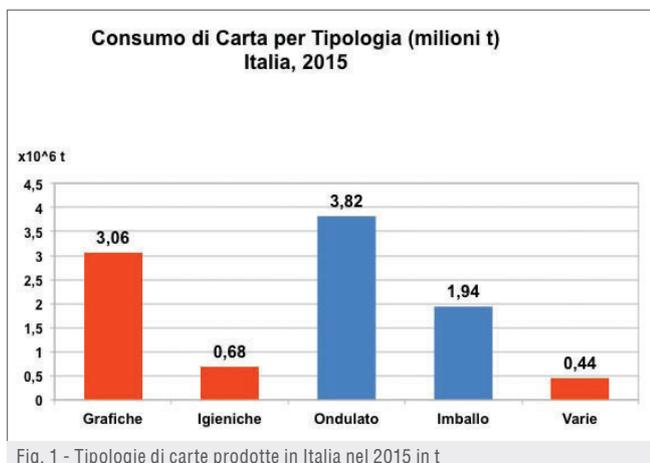


Fig. 1 - Tipologie di carte prodotte in Italia nel 2015 in t

pigmenti inorganici (carbonato di calcio e caolino), dai leganti (lattici sintetici e amidi) e da additivi impiegati nella produzione (antischiuma, collanti, coloranti, agenti di ritenzione ecc.).

Una prima osservazione ci porta a dire che il bilancio di massa (materie prime impiegate vs. carta prodotta) indica delle perdite nel sistema. Queste sono dovute principalmente a tre fattori:

1. dagli scarti di produzione (molto pochi in verità) e dalle sostanze disciolte nelle acque di processo;
2. dalle differenze di umidità tra le materie prime e la carta prodotta (la cellulosa ha un contenuto di acqua del 10%, mentre la carta contiene mediamente il 6,7% di acqua);
3. infine, dagli scarti generati dal processo di riciclo della carta riciclata (almeno il 10% del riciclato diventa rifiuto che non è utilizzato per produrre carta, in particolare lo "scarto di pulper" composto per lo più da plastiche, ferro, legno, residui d'inchiostri).

La seconda osservazione è che le materie prime fibrose vergini (3,6 milioni t) sono prevalentemente acquistate (89%) e non prodotte nel nostro Paese. Questo dato è abbastanza costante negli ultimi dieci anni e comporta un esborso netto di almeno 1,6 miliardi di euro all'anno per la nostra bilancia dei pagamenti. L'Italia, sia per specifiche caratteristiche del territorio dedicato alla produzione agricola che per la propria vocazione industriale, non è un Paese produttore di fibre. Tuttavia, l'Italia eccelle nella raccolta e nel riciclaggio della carta.

L'84% della carta è costituito da un materiale di origine vegetale (fibre di cellulosa). Viene considerata un materiale sostenibile perché non utilizza prevalentemente materiali provenienti da fonti fossili ed è riciclabile.

Oltre ai problemi legati al consumo d'acqua e alla grande quantità di energia elettrica e termica, la maggior preoccupazione del settore cartario italiano è il reperimento di materie prime fibrose.

### Processo Crush

La cartiera Favini, attiva nella produzione della carta dal 1736, ha messo a punto un sistema, denominato Processo Crush, che permette di utilizzare sottoprodotti e residui del mondo industriale, agricolo e alimentare nella produzione della carta. Con questo processo, sono introdotti nel settore cartario in parziale sostituzione della cellulosa vergine, materiali altrimenti destinati alle discariche o comunque a un sottoutilizzo. In que-

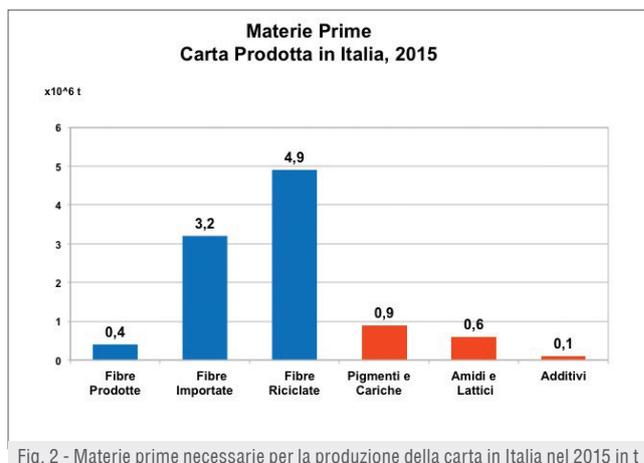


Fig. 2 - Materie prime necessarie per la produzione della carta in Italia nel 2015 in t

sto modo si recuperano materiali da altri settori industriali dal punto di vista dell'economia circolare allungandone il ciclo di vita, rigenerando residui e trasformandoli in materie prime.

### Alga carta [2, 3]

La prima esperienza di uso del Processo Crush risale ai primi anni Novanta del secolo scorso, quando la cartiera mise a punto un sistema per utilizzare le alghe in esubero raccolte nella Laguna Veneta. L'alga raccolta, "*Ulva lactata*" o "insalata di mare", non conteneva cellulosa in quantità apprezzabile, per cui, dopo l'essiccazione per la sua conservazione, è stata macinata e utilizzata come filler nella produzione della carta. La quantità massima messa in carta è del 5%. Fu creata una rete di aziende per ottenere un prodotto idoneo per la produzione della carta: la raccolta delle alghe con speciali battelli, il trasporto al luogo di stoccaggio, l'essiccazione con forni rotanti destinati alla produzione d'integratori per mangimi, la macinazione e poi l'utilizzo nella produzione della carta. Il percorso che ha portato le alghe in esubero all'utilizzo nella produzione della carta, è stato lungo, ma una volta messo a punto, ha permesso di gettare le basi per l'impiego di altre tipologie di sottoprodotti nella produzione della carta (Fig. 3).



Fig. 3 - Raccolta alghe nella laguna di Venezia



Fig. 4 - Ciclo della lavorazione del vino

Tre punti importanti devono essere rispettati nella scelta di questi materiali:

1. devono essere esenti da implicazioni ambientali per evitare di introdurre nel mondo industriale di utilizzo (quello cartario) problemi presenti in altri settori industriali;
2. non devono sottrarre materie prime alla filiera dell'alimentazione umana;
3. devono essere prelevati alla fine del ciclo di produzione.

Il Processo Crush è costituito dalle seguenti fasi [4]:

- individuazione del sottoprodotto e sua essiccazione;
- macinazione o, più precisamente, micronizzazione del materiale fino a dimensioni comprese tra 1 e 100 micron;
- setacciatura e vagliatura del materiale fino alle corrette dimensioni;
- introduzione del materiale nell'impasto cartario (fino al 25%).

Nel tempo numerosi sottoprodotti sono stati presi in considerazione e testati, sia in laboratorio sia industrialmente. A oggi possiamo elencare:

- sottoprodotti della filiera del vino (vinacce dealcolate);
- sottoprodotti dell'industria olearia (sansa denocciolata);
- sottoprodotti della lavorazione dei frutti secchi (gusci di nocciola, di mandorle, di pistacchi);
- sottoprodotti della lavorazione dei legumi (baccelli, fagioli e lenticchie scartati dalla filiera alimentare);
- sottoprodotti del mais (tutolo) e del frumento (crusca);
- sottoprodotti della filiera del caffè (pergamino e caffè esausto);
- sottoprodotti delle industrie di fermentazione (residui della distillazione del whisky e della birra);
- sottoprodotti dell'industria conciaria e della pelletteria (conciati senza metalli pesanti);
- sottoprodotti dell'industria zaccarificera (fanghi di carbonatazione e residui della bietola) [5, 6];
- sottoprodotti dell'industria conserviera e della produzione dei succhi (bucce di pomodori ed estratti di frutta);
- sottoprodotti della filiera degli agrumi (pastazzo);
- sottoprodotti dell'industria tessile (lana, cotone e seta).

Ci sono alcuni aspetti che accomunano questi materiali:

- i sottoprodotti hanno una matrice cellulosa e contengono carboidrati e proteine; questo fatto li rende affini alle fibre impiegate nella produzione della carta per la formazione di legami a idrogeno;
- i prodotti sono prelevati alla fine del ciclo di vita del loro settore. Hanno

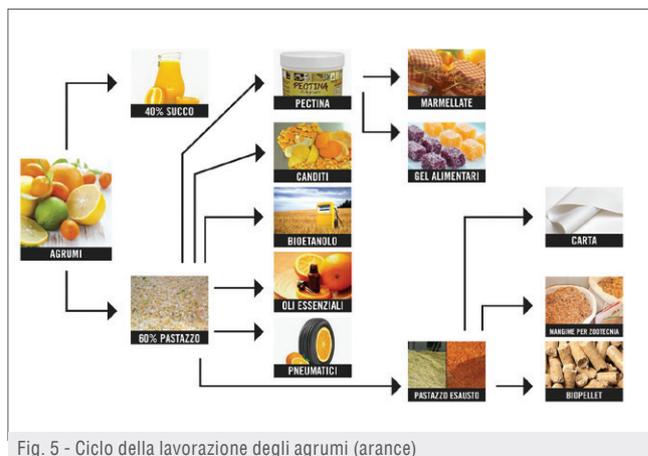


Fig. 5 - Ciclo della lavorazione degli agrumi (arance)

perso la maggior parte delle sostanze solubili nei vari passaggi industriali e, una volta impiegate, rilasciano nelle acque di processo della produzione della carta solamente limitate sostanze solubili;

- i prodotti sono generati in strutture industriali che in molti casi rispondono alle normative alimentari (HACCP);
- sono concentrati all'interno di realtà industriali, fanno parte del processo e non sono dispersi in aree agricole come la pula dei cereali e lo stocco del mais, dove la loro raccolta diventa problematica.

### Residui dell'industria vinicola

Fra i vari tipi di scarti potenzialmente impiegabili (tralci di potatura, grappi durante la lavorazione del vino, vinaccioli dopo l'estrazione dell'olio, vinacce esauste) è stato scelto un residuo preciso, le vinacce dealcolate, che hanno molte delle caratteristiche cercate nei sottoprodotti idonei a essere utilizzati nella produzione della carta.

La prima caratteristica è che parte delle vinacce esauste vengono essiccate. Poi, dopo i vari passaggi (fermentazione alcolica per la produzione del vino, distillazione della grappa e separazione dei vinaccioli dalla vinaccia destinati alla combustione o all'estrazione dell'olio di vinacciolo) il contenuto di sostanze organiche solubili in acqua è molto basso. Infine, nelle immediate vicinanze della cartiera esistono diverse distillerie che ci permettono un reperimento costante della materia prima. È stata così creata una filiera a km 0, dove i diversi attori hanno trovato un comune interesse (Fig. 4).

Nel 2014 nel mondo sono stati prodotti 28 milioni di metri cubi di vino. L'Italia, con la Francia, è il maggior produttore di questa bevanda con 4,5 milioni di metri cubi di vino (16,2% della produzione mondiale). Non abbiamo trovato un dato sulla disponibilità delle vinacce essiccate dopo la distillazione, ma almeno 100.000 t dovrebbero essere disponibili per questo utilizzo. Solo poche di queste tonnellate vengono essiccate e destinate a usi industriali. La parte rimanente viene impiegata come ammendante agricolo. I principali problemi nel loro impiego possono derivare dalle pratiche agricole (metalli come il rame o i residui dei molti trattamenti fitosanitari) o dalla cattiva conservazione delle stesse (funghi e batteri), ma analisi chimiche hanno escluso queste complicazioni. Sono state realizzate carte per imballaggio contenenti il 25% di vinacce essiccate, realizzando un packaging per un'importante industria vinicola internazionale.

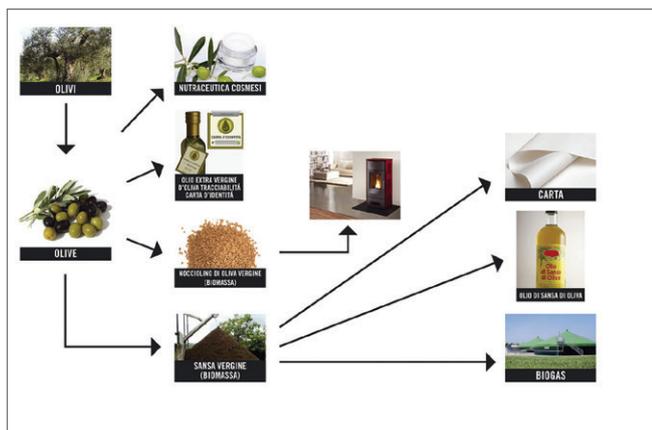


Fig. 6 - Ciclo della lavorazione delle olive

### Residui dell'industria degli agrumi

Un altro residuo utilizzato nella produzione delle carte destinate all'imballaggio e al settore grafico è il pastazzo di agrumi essiccato. Nel mondo si producono 110 milioni di t di agrumi, l'Italia ne produce mediamente 3 milioni di t (3,0% della produzione mondiale), focalizzati prevalentemente in Sicilia (Fig. 5).

Il pastazzo esausto è ciò che rimane dopo la lavorazione dei succhi e l'estrazione delle essenze. È costituito dalla buccia, dai detriti della polpa e dai semi. Ogni anno, almeno 700.000 t di pastazzo fresco sono resi disponibili dai processi industriali. Anche se recentemente ci sono stati tentativi per il riutilizzo del pastazzo (filler per pneumatici e fibra tessile), la maggior parte dello stesso non ha un utilizzo economicamente e ambientalmente sostenibile.

### Residui dell'industria olearia

Nel mondo nel 2015 sono stati prodotti 3 milioni di t di olio, mentre la produzione italiana nello stesso periodo è stata pari a 300.000 t (Fig. 6). La sansa è quello che rimane dopo l'estrazione dell'olio di oliva per spremitura (bucce, frammenti di nocciolino e polpe). Il prodotto si presenta molto scuro, untuoso al tatto e con un odore caratteristico di olio di oliva. Per essere utilizzato più diffusamente nella produzione della carta, ha bisogno di ulteriori trattamenti (per esempio un processo di sbianca). Nel nostro processo di produzione della carta, la sansa viene utilizzata nella produzione di carta colorata, evitando così il processo di sbianca. Almeno 50.000 t/anno sono disponibili per vari utilizzi (specialmente in Puglia). Questa biomassa viene utilizzata anche per estrarre olio di sansa, per la produzione di biogas e come integratore nell'alimentazione animale.

### Conclusioni

- L'industria cartaria italiana nel 2015 ha avuto bisogno di 8,4 milioni t di fibre, ne ha importate 3,2 milioni di t con una spesa rilevante per la bilancia dei pagamenti italiana;
- nello stesso tempo, nel mondo agroindustriale italiano esistono biomasse (sottoprodotti) che opportunamente modificate (essiccate e micronizzate) possono essere utilizzate fino al 25% nella produzione della carta e per altre realtà industriali;
- queste biomasse generate all'interno di processi industriali certificati, controllati e regolamentati vengono destinate parzialmente all'alimen-

tazione animale, alla produzione di energia e di biogas, come ammendanti per l'agricoltura o smaltite in discarica;

- la carta che si ottiene con questi materiali genera un prodotto riciclabile che, oltre ad adempiere la propria funzione, diventa esso stesso parte del messaggio di sostenibilità che si vuole sviluppare;
- a oggi esiste ancora una barriera culturale (in questo momento anche legislativa) che ci impedisce di vedere nei residui di settori industriali, materie prime per altri settori, così da generare uno spirito di economia circolare;
- non siamo contrari all'uso di queste biomasse nella produzione di energia termica o di biogas, ma in questo modo viene suggerito che prima della produzione di energia, questi residui possano fare 5 o 6 passaggi nel settore cartario, perché questo è generalmente il ciclo di vita della carta riciclata.

Vogliamo infine sottolineare tre parole chiave che ci hanno accompagnato nella messa a punto del Processo Crush:

- *up-cycling* - Il riutilizzo di sottoprodotti agroalimentari messo in atto dal Processo Crush è un esempio di up-cycling. Questi materiali sostituiscono materie prime vergini ad alto valore aggiunto (fibre di cellulosa) con dei residui agroindustriali che hanno un valore molto più basso, aumentando così il valore economico di questi ultimi;
- *valore generato* - La fibra di cellulosa vergine costa mediamente 600 euro/t. Il sottoprodotto generato dal Processo Crush deve avere un costo inferiore o al massimo uguale per far sì che il sistema utilizzato sia economicamente sostenibile se non addirittura favorevole per l'industria che lo applica e per gli attori della filiera creata;
- *filiera/network* - La necessità di mettere assieme attori diversi (il produttore del residuo, il trasformatore, l'utilizzatore finale) permette di creare una rete di sinergie e valori tra campi industriali diversi, dove tutti devono trarre profitto in termini di conoscenza e guadagno. Solo in questo modo la filiera darà origine a un processo economicamente ed ecologicamente sostenibile.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] L'industria cartaria italiana 2015, Assocarta - Giugno 2016.
- [2] C. Nicolucci, A. Monegato, USA 5472569, 1995.
- [3] C. Nicolucci, A. Monegato, USA 5567275, 1996.
- [4] C. Nicolucci, A. Monegato, USA 5567275, 2003.
- [5] G. Vaccari, C. Nicolucci, G. Mantovani, A. Monegato, EPO644293 B1, 1998.
- [6] G. Bonaguro, G. Mantovani, A. Monegato, C. Nicolucci, EPO831176 B1, 2004.

### Circular Economy in Pulp and Paper World: the Crush Process

In Italy there are millions of tons of by-products from other industries who cannot find a sustainable use. These by-products, with technology developed by paper-mill Favini, called Crush Process, can be, with an appropriate industrial practice, a viable alternative to the shortage of fibrous raw materials in Italy. Through the creation of a network across several industries, it is possible to develop, in the spirit of circular economy, the involvement of mutual economic and technological advantage, so that a by-product of a company can become a raw material for other.

# INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ\*

Non è possibile continuare con l'economia lineare, basata sul falso presupposto che le risorse siano infinite. È necessario passare all'economia circolare. L'innovazione, motore della crescita e dello sviluppo, non deve generare consumismo e disuguaglianze, ma sostenibilità ecologica e sociale.



## I limiti del pianeta Terra

Il pianeta Terra su cui viviamo è una specie di astronave che viaggia nell'infinità dell'Universo. È un'astronave del tutto speciale perché non potrà mai "atterrare" in nessun luogo per fare rifornimento, per essere riparata o per sbarazzarsi dei rifiuti che vi si accumulano. L'unico rapporto con l'esterno è la luce che riceve dal Sole, risorsa fondamentale per la vita dei 7,3 miliardi di passeggeri.

La prima cosa di cui essere consapevoli è che il pianeta Terra ha dimensioni "finite" [1]. Pertanto, fatta eccezione per l'energia solare, le risorse di cui disponiamo sono limitate ed è limitato anche lo spazio in cui collocare i rifiuti. Si tratta di una realtà innegabile; eppure, spesso, non ne teniamo conto.

Nel 1980, le risorse utilizzate estratte dalla Terra ammontavano a 40 miliardi di tonnellate; nel 2015 sono salite a circa 70 miliardi di tonnellate, pari a 27 kg per persona al giorno. Alle risorse utilizzate vanno aggiunte quantità da due a tre volte maggiori di risorse estratte ma difficili da utilizzare, rapporto che aumenta costantemente man mano che i depositi di risorse più ricchi si vanno esaurendo [2]. Ci si può chiedere: rimarrà qualcosa per le future generazioni?

Le dimensioni finite del pianeta hanno conseguenze anche per quanto riguarda la collocazione dei rifiuti [3] che si producono ogni volta che si usano risorse; non possiamo sbarazzarcene collocandoli in un non esistente "non luogo". I rifiuti finiscono inesorabilmente sotto terra, sulla superficie della terra, sulla superficie o sul fondo dei mari e nell'atmosfera; in ogni caso, con conseguenze poco piacevoli. Le scorie

di materie plastiche che si sono accumulate nell'Oceano Pacifico formano un'"isola" grande come l'Europa. La quantità di anidride carbonica riversata in atmosfera supera i 30 miliardi di tonnellate all'anno e, come sappiamo, causa un aumento dell'effetto serra ed i conseguenti cambiamenti climatici.

## Economia lineare ed economia circolare

Queste semplici considerazioni devono farci capire che non è possibile continuare con l'economia lineare (Fig. 1), basata sul falso e ingannevole presupposto [4] che le risorse siano infinite e che non ci siano problemi per la collocazione dei rifiuti. Non è possibile, cioè, continuare con il consumismo e con "l'usa e getta". Questo tipo di economia ci sta portando sull'orlo del baratro ecologico [5] ed è la causa delle crescenti, insostenibili disuguaglianze [6]. Anche il Papa, nell'enciclica *Laudato si'* [7], lancia un appello accorato: "Di fronte al deterioramento globale

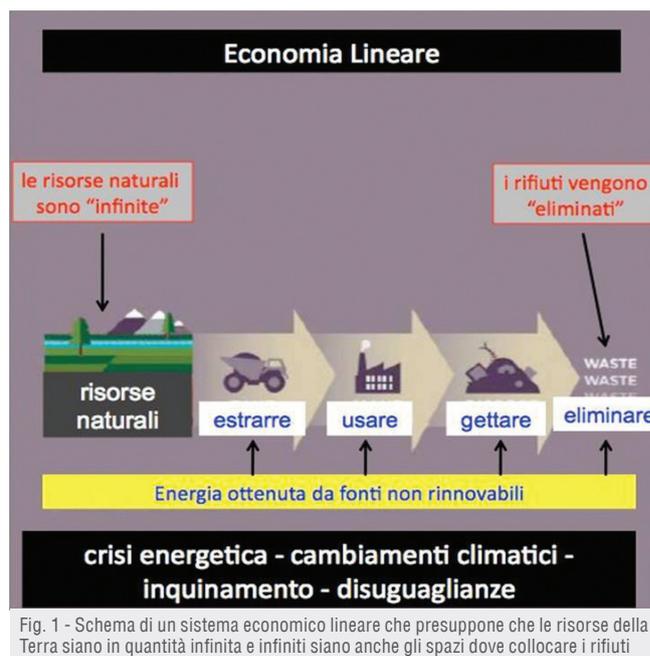


Fig. 1 - Schema di un sistema economico lineare che presuppone che le risorse della Terra siano in quantità infinite e infiniti siano anche gli spazi dove collocare i rifiuti

\*Articolo scritto in seguito ad un invito della Confindustria Belluno Dolomiti (<http://www.greendolomiti.it/>)



dell'ambiente, voglio rivolgermi a ogni persona che abita questo pianeta. Ciò che sta accadendo ci pone di fronte all'urgenza di procedere in una coraggiosa rivoluzione culturale”.

È necessario passare quanto prima dall'economia lineare all'economia circolare (Fig. 2), nella quale l'energia usata proviene da fonti rinnovabili e le risorse della Terra vengono usate in quantità il più possibile limitate (risparmio) e in modo intelligente (efficienza), per fabbricare oggetti programmati non solo per essere usati, ma anche, quando è necessario, per essere riparati e poi riusati, raccolti e riciclati per fornire nuove risorse. Gli ammonimenti degli scienziati [8], le direttive dell'Unione Europea, le decisioni prese alla Conferenza COP21 di Parigi sui cambiamenti climatici [9] e la bellissima enciclica *Laudato si'* di Papa Francesco [7] sono esattamente su questa linea.

### Innovazione: per fare che cosa?

Abbiamo faticosamente attraversato un periodo di recessione. Economisti e politici ci dicono che per uscirne dobbiamo consumare di più perché, se crescono i consumi, cresceranno anche la produzione, l'occupazione e il PIL. Le parole d'ordine sono sviluppo, crescita ed innovazione. L'innovazione, parola oggi così frequentemente usata (20.800.000 voci su Google), è considerata il motore dello sviluppo e della crescita. All'innovazione si chiede dunque di fare aumentare i consumi, cioè di creare prodotti nuovi, sempre più attraenti e desiderabili per il consumatore. Non importa se si tratta di prodotti inutili, perché con la pubblicità si possono sempre imporre sul mercato. Meglio se si riescono a programmare perché si rompano dopo breve tempo, così che si dovranno gettare e non avremo scrupoli nel comprare il modello più recente. Non dobbiamo neppure preoccuparci di produrre rifiuti, perché troveremo sempre un modo per farli scomparire dalla nostra vista: nascondendoli sottoterra, bruciandoli perché se ne vadano, invisibili, in quella immensa discarica comune che è l'atmosfera, oppure gettandoli nei mari che ricoprono tre quarti della superficie del pianeta. Nel caso dei rifiuti elettronici, poi, potremo continuare a “regalarli” ai Paesi sottosviluppati dell'Asia o dell'Africa, dove ci saranno sempre dei poveri che tenderanno di ricavarne qualcosa, con gravi rischi per la loro salute [10].

Una simile ricetta, però, è profondamente sbagliata perché è basata sull'economia lineare ed è quindi insostenibile. Un'innovazione volta soltanto ad aumentare i consumi ci porterebbe al disastro collettivo nel giro di qualche decina d'anni o forse prima. Sappiamo bene che continuando ad immettere anidride carbonica nell'atmosfera stiamo causando cambiamenti climatici sempre più disastrosi ed irreversibili. Sappiamo che le risorse non rinnovabili sono in quantità limitate e che molte di esse hanno già superato il picco di produzione [11]. Sappiamo anche che le risorse rinnovabili, ad esempio gli alberi delle foreste e i pesci del mare, non possono sostenere consumi al di sopra di certi limiti [12].

Un classico esempio di ricetta sbagliata è l'accordo fra Governo, Regione Emilia-Romagna e Audi (l'azienda tedesca che possiede la Lamborghini) per la produzione del nuovo SUV Lamborghini a Sant'Agata Bolognese; un accordo celebrato da alcuni politici ed industriali come straordinario esempio di innovazione [13]. Ma tutti sanno che c'è poco o nulla da innovare nei motori a scoppio, usati da più di un secolo. Se si vuol fare innovazione nel campo delle automobili, oggi la si può fare solo sulle auto elettriche (motori elettrici, batterie, dispositivi di ricarica veloce, ecc.), come in effetti stanno facendo le industrie americane, giapponesi e tedesche. I motori elettrici non causano danni all'ambiente e hanno un

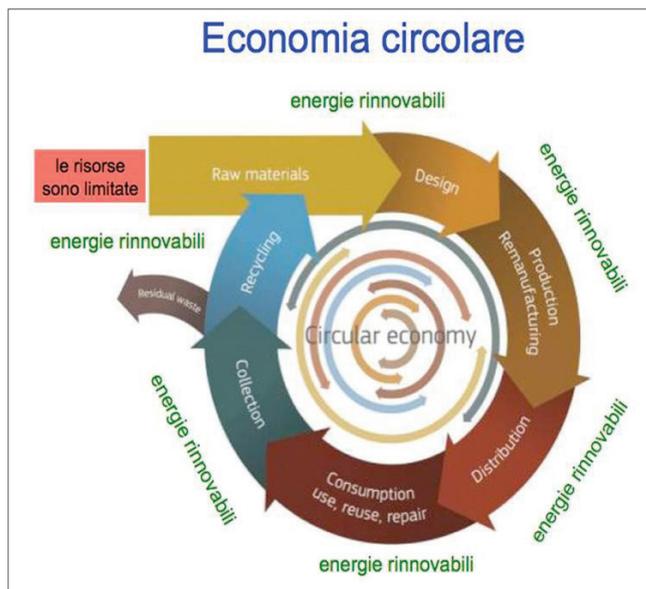


Fig. 2 - Schema di un sistema economico circolare basato sul concetto che le risorse naturali sono limitate. Quindi bisogna usarle con parsimonia, mediante processi aventi la massima efficienza, per fabbricare prodotti programmati non solo per essere usati, ma anche riparati, riusati e riciclati per ottenere nuove risorse. Tutta l'energia usata è ricavata da fonti rinnovabili

rendimento tre volte superiore ai motori a scoppio. Per capire quanto poco innovativo sia il SUV Lamborghini, presentato al salone di Pechino nel 2012 e prodotto presumibilmente a partire dal 2018, basta pensare che nel 2025 Olanda, Norvegia e anche India prevedono di vietare la vendita ad auto con alimentazione a benzina o gasolio [14].

Con la sua mostruosa potenza di 600 cavalli, il SUV Lamborghini è un emblema del consumismo e della “civiltà” dell'usa e getta, dalla quale le vere innovazioni dovrebbero farci uscire. Con il suo costo di 250 mila euro, è anche l'icona delle disuguaglianze, causa prima dell'insostenibilità sociale.

### Innovazione per un mondo sostenibile

Sviluppo, crescita ed innovazione oggi sono parole che vanno declinate non più nell'ambito dell'economia lineare, ma dell'economia circolare, la sola che può assicurare un futuro al pianeta ed ai suoi abitanti.

Parlare genericamente di innovazione senza qualificarla non ha senso. Bisogna guardarsi bene da ogni innovazione basata su maggior consumo di risorse, maggior produzione di rifiuti e aumento delle disuguaglianze. L'unica innovazione che dobbiamo perseguire è quella che ha per obiettivo la sostenibilità nel suo duplice aspetto: sostenibilità ecologica e sostenibilità sociale. Infatti, come scrive Papa Francesco nelle sua enciclica [7]: “Non ci sono due crisi separate, una ambientale e un'altra sociale, bensì una sola e complessa crisi socio-ambientale. Le direttrici per la soluzione richiedono un approccio integrale per combattere la povertà, per restituire la dignità agli esclusi e nello stesso tempo per prendersi cura della natura”.

### Cosa innovare

Le prime cose da innovare sono istruzione e cultura. Bisogna far sapere a tutti i cittadini, in particolare ai giovani, qual è la situazione reale del mondo in cui viviamo riguardo risorse, rifiuti e disuguaglianze. L'i-

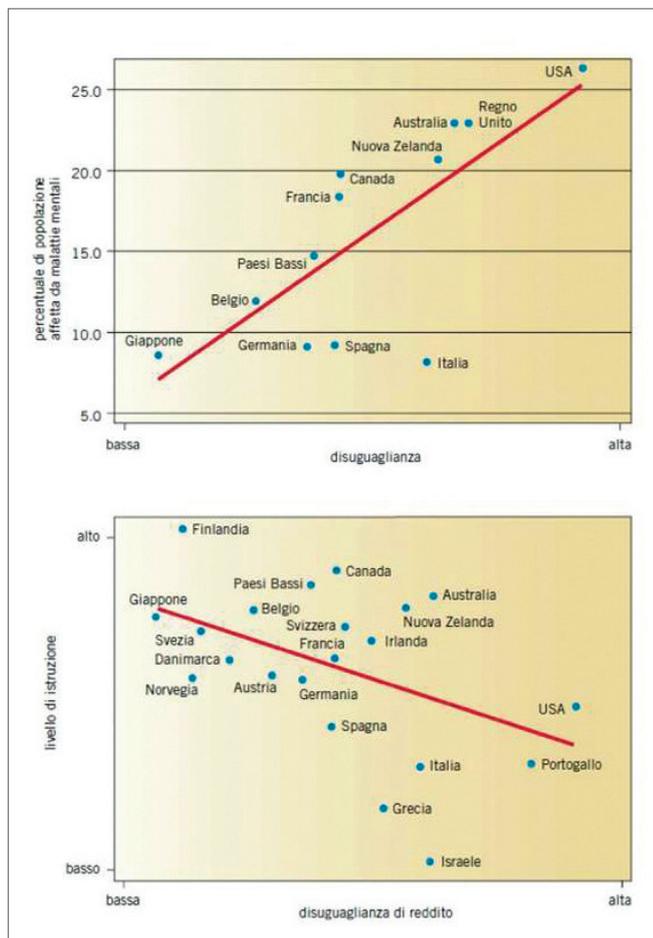


Fig. 3 - Al crescere della disuguaglianza economica, aumentano gli indici di malessere, quali la percentuale di persone affette da malattie mentali (parte alta della figura), la mortalità infantile, gli omicidi, il numero dei carcerati, l'obesità e l'abuso di droghe, mentre diminuiscono gli indici di benessere identificabili con il livello di istruzione (parte bassa della figura), la fiducia reciproca, la mobilità sociale, la vita comunitaria e il benessere dei bambini [21]

struzione è in gran parte di competenza dello Stato, ma anche a livello locale si può fare molto. Lo possono fare, con opportuni corsi di aggiornamento, i comuni, le regioni, le confederazioni degli industriali e degli artigiani. Lo possono fare le grandi e anche le piccole imprese con appositi *stages* per gli studenti. Possono contribuire con iniziative culturali le Fondazioni bancarie, le parrocchie e le associazioni di ogni tipo. Nell'industria, nell'agricoltura e nei trasporti innovazione per la sostenibilità significa anzitutto ridurre i consumi di energia, di acqua, di suolo e di materie prime, eliminando sprechi ed aumentando l'efficienza dei processi. Il risultato sarà anche una diminuzione dei costi di produzione. Un settore particolarmente importante è quello dei consumi energetici. Nei prossimi anni il costo dell'energia è destinato ad aumentare e l'uso dei combustibili fossili sarà progressivamente penalizzato. Quindi, l'innovazione deve essere volta a consumare di meno e facilitare la transizione dai combustibili fossili alle energie rinnovabili [1, 15]. Consumare meno energia mediante innovazioni nei vari stadi di un processo industriale è una strada già seguita con successo da molte imprese di ogni tipo e dimensione [16].

Per le industrie, il passaggio dall'uso dei combustibili fossili a quello delle energie rinnovabili nella maggior parte dei casi è facilitato dalla disponibilità di tetti, terrazze, coperture per parcheggi e altri spazi inutilizzati dove si possono installare, senza grandi costi, pannelli fotovoltaici, collettori termici e in taluni casi anche pale eoliche. Nelle regioni ricche di scarti vegetali la produzione di energia da biomassa può dare un notevole contributo. L'esempio più eclatante di grande industria che ha affrontato seriamente il problema energetico è quello della Tesla che nel nuovo gigantesco stabilimento del Nevada, in cui verranno costruite batterie al litio per auto elettriche, tutta l'energia necessaria sarà autoprodotta con fonti rinnovabili (net Zero Energy) [17].

Al risparmio nel consumo di energia deve affiancarsi il risparmio nel consumo delle materie prime. Tecnici specializzati in questi settori e nella valutazione dell'impatto ambientale sia dei rifiuti che dei prodotti giocheranno un ruolo sempre più importante per creare un mondo sostenibile.

Come già accennato, nell'economia circolare la progettazione di un prodotto deve prevedere non solo l'uso a cui il prodotto è destinato, ma anche la possibilità che possa essere riparato, ad esempio mediante la sostituzione delle sue parti più soggette all'usura. In fase di progettazione si dovrà anche tener conto del fatto che, quando il prodotto non potrà più essere usato come tale, si possano usare per altri scopi alcune sue parti, facilmente individuabili e separabili. Infine, il prodotto deve essere progettato considerando anche la facilità di procedere al riciclo dei suoi singoli componenti per rigenerare risorse. Un numero sempre maggiore di imprese si dedicherà al recupero dei materiali e l'innovazione giocherà un ruolo importante nel rendere il riciclo sempre più efficiente ed economicamente conveniente (waste = opportunity [18]). Tutto ciò permetterà di generare nuovi posti di lavoro. In un mondo con risorse limitate, ma sempre più digitalizzato e interconnesso, verranno venduti sempre di più servizi piuttosto che prodotti. A causa dell'aumento dei costi di trasporto, le imprese basate su materiali devono rivolgersi a mercati ristretti, mentre chi vende informazioni può operare su un mercato globale (atoms are local, bits are global [18]).

Le imprese debbono considerare che l'innovazione responsabile, cioè l'innovazione nella direzione della sostenibilità, sarà sempre più premiata perché si va diffondendo fra la gente la consapevolezza che bisogna porre rimedio alla crisi energetica e climatica e più in generale ai danni causati dall'economia dell'usa e getta. Già oggi molti acquirenti, e il loro numero aumenterà costantemente, sono disposti a pagare di più se hanno la certezza che quello che comprano è stato prodotto seguendo i criteri della sostenibilità. Un modo efficace per acquistare quote di mercato è pubblicizzare il valore aggiunto, ecologico ed etico, che deriva da una produzione sostenibile.

L'altro aspetto della sostenibilità, quello relativo alle disuguaglianze, è oggetto di numerosi studi. La storia mostra che la disuguaglianza è una conseguenza del progresso [19]. Le fughe in avanti di poche nazioni o di poche persone lasciano indietro, inesorabilmente, molte nazioni e molte persone. Purtroppo in molti casi lo sviluppo di un Paese avviene a spese di un altro e lo sviluppo di una classe sociale a spese di un'altra, e questo non dovrebbe accadere. Il capitalismo produce meccanicamente delle ineguaglianze insostenibili, arbitrarie. La disuguaglianza di reddito si autoalimenta e dovrebbe essere frenata con tetti agli stipendi troppo elevati e con un'appropriata tassazione progressiva [6]. Un'indagine estesa a molti Paesi sviluppati [20] indica che i problemi sociali e sanitari sono



tanto più gravi quanto maggiore è la *disuguaglianza di reddito* nella popolazione e che, *indipendentemente dal reddito medio*, al crescere della disuguaglianza aumentano gli indici di malessere e diminuiscono quelli di benessere (Fig. 3, [21]). Nel Regno Unito, per esempio, si è stimato che basterebbe dimezzare la disuguaglianza di reddito per ridurre del 65% le malattie mentali e aumentare dell'85% il livello di fiducia, con beneficio non solo dei poveri, ma della società nel suo insieme. Quindi, nei Paesi sviluppati, se si vuole aumentare la qualità della vita, non è tanto importante perseguire un'ulteriore crescita economica, ma piuttosto si devono ridurre le disuguaglianze. Non si possono risolvere i problemi del mondo producendo di più e, allo stesso tempo, aumentando le disuguaglianze, come è avvenuto negli scorsi decenni. D'altro canto, le disuguaglianze non possono essere risolte con una caritatevole politica sociale perché è il lavoro che dà dignità all'uomo. C'è da innovare, quindi, anche nei rapporti fra imprese e lavoratori. Il Papa dice che *"Il lavoro è una necessità, è parte del senso della vita su questa terra, via di maturazione, di sviluppo umano e di realizzazione personale. ... L'attività imprenditoriale, che è una nobile vocazione orientata a produrre ricchezza e a migliorare il mondo per tutti, può essere un modo molto fecondo per promuovere la regione in cui colloca le sue attività, soprattutto se comprende che la creazione di posti di lavoro è parte imprescindibile del suo servizio al bene comune"* [7].

### Conclusione

L'innovazione è e rimarrà sempre il motore della crescita e dello sviluppo. Ma oggi sappiamo che crescita e sviluppo devono essere governati non più dal consumismo, ma dalla sostenibilità ecologica e sociale. Ci vuole molta innovazione per ottimizzare l'uso delle risorse, evitare sprechi, fare di più con meno, massimizzare l'efficienza dei processi, ridurre la quantità di rifiuti, mirare alla riparazione e non alla rottamazione, riciclare e anche per ridurre le disuguaglianze all'interno di ciascuna nazione, fra le nazioni e fra il Nord e il Sud del mondo. L'abbandono del consumismo e lo sviluppo di un'economia circolare sostenibile dipende anche da ciascuno di noi. Un cambiamento nei nostri stili di vita può esercitare una forte pressione su coloro che detengono il potere politico ed economico e che ci spingono all'usa e getta. Come suggerisce Papa Francesco, *"la coscienza della gravità della crisi culturale ed ecologica deve tradursi in nuove abitudini"* [7].

Il problema di ridurre le disuguaglianze per aumentare la qualità della vita di tutta la società deve essere affrontato dalla politica e dall'economia, a tutti i livelli: regionale, nazionale, europeo, globale. Non dobbiamo dimenticare però che ciascuno di noi, nel campo in cui opera, con le competenze di cui dispone, nella situazione in cui si trova, può dare un suo valido contributo per costruire una società più equa e più giusta, facendo leva sulle preziose energie spirituali che caratterizzano l'uomo: responsabilità, sobrietà, collaborazione, solidarietà, amicizia, creatività.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Armaroli, V. Balzani: Energia per l'astronave Terra, Zanichelli, 2011.
- [2] [http://wupperinst.org/uploads/tx\\_wupperinst/Factsheet\\_Measuring\\_Resource\\_Extraction.pdf](http://wupperinst.org/uploads/tx_wupperinst/Factsheet_Measuring_Resource_Extraction.pdf) accessibile da <http://wupperinst.org/en/a/wi/a/s/ad/2148/>
- [3] V. Balzani, M. Venturi: Energia, risorse, ambiente, Zanichelli, 2014.
- [4] <http://www.scienzainrete.it/contenuto/articolo/>

- [5] La-fuga-dalla-realta-e-il-mito-della-crescita-infinita
- [5] L.R. Brown, World on the Edge: How to Prevent Environmental and Economic Collapse, Earth Policy Institute, Washington (DC), 2011.
- [6] T. Piketty, Disuguaglianze, Università Bocconi Editore, 2014.
- [7] Papa Francesco: *Laudato si'*, Lettera enciclica sulla cura della casa comune, Paoline Editoriale Libri, 2015.
- [8] <http://ar5-syr.ipcc.ch>
- [9] <http://www.accordodiparigi.it/>
- [10] <https://ourworld.unu.edu/en/toxic-e-waste-dumped-in-poor-nations-says-united-nations>
- [11] U. Bardi, Extracted: How the Quest for Mineral Wealth Is Plundering the Planet, Chelsea Green, White River Junction, Vermont (USA), 2014.
- [12] <http://www.footprintnetwork.org/it/>
- [13] <http://formazione lavoro.regione.emilia-romagna.it/notizie/archivio-news/nuovo-suv-lamborghini-intesa-tra-ministero-e-regione>
- [14] [http://www.huffingtonpost.it/2016/04/08/auto-elettriche-olanda\\_n\\_9640970.html](http://www.huffingtonpost.it/2016/04/08/auto-elettriche-olanda_n_9640970.html)
- [15] A.B Lovins, Reinventing Fire: Bold Business Solutions for the New Energy Era, Chelsea Green Publishing, White River Junction, Vermont (USA), 2011.
- [16] <http://www.energyefficiencycentre.org/nyheder/2016/02/new-publication-released---best-practices-for-improving-industrial-energy-efficiency?id=b2bedb2b-05a3-444f-ae5e-55ee3c8f1a68>
- [17] <https://www.teslamotors.com/gigafactory>
- [18] J.B. Moody, B. Nogrady, The Sixth Wave: How to Succeed in a Resource limited World, Random House Australia Pty Ltd, 2010.
- [19] A. Deaton, La Grande fuga: salute, ricchezza e origini della disuguaglianza, Il Mulino, Bologna, 2015.
- [20] <https://www.equalitytrust.org.uk/>
- [21] <http://www.slideshare.net/equalitytrust>



### Innovation and Sustainability

The current economic model, *linear economy*, is based on the false assumption that resources are infinite. We need to adopt the *circular economy* model. Innovation, which is the engine of growth and development, should not cause consumerism and inequality, but ecological and social sustainability.

# ARCHITETTURA URBANA DELLE AREE VERDI E STRUMENTI PASSIVI DI RIDUZIONE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO E CONTROLLO DEL MICROCLIMA

Inquinamento dell'aria ed effetti dei cambiamenti climatici limitano la vivibilità nelle città. Architetti, esperti di Verde Urbano e specialisti di elementi chimici in aria, meteorologia, microclima, possono realizzare nuove soluzioni, con tecnologie oggi disponibili dei dispositivi passivi, capaci di abbattere gli inquinanti in aria e di potenziare la resilienza migliorando il microclima locale. Roma, impegnata a riqualificare il tratto della tangenziale est, potrebbe applicare le nuove tecnologie di mitigazione passiva dell'inquinamento dell'aria realizzando un prototipo di buone prassi, esportabile dove vi sono esigenze simili.



**P**er migliorare la qualità della vita e garantire un diffuso benessere generale dei cittadini nelle grandi città, occorre necessariamente percorrere anche la strada del miglioramento delle condizioni ambientali e della qualità dell'aria. Le attuali emergenze ambientali, nonché l'inquinamento atmosferico, pongono un grande problema per le generazioni future, esigendo fin da ora una scelta efficace per il miglioramento della qualità dell'ambiente, pianificando consapevolmente uno sviluppo ecocompatibile e sostenibile.

In questa ottica l'Agenda 2030 adottata dall'ONU è un utile riferimento che prevede la trasformazione del mondo con un programma d'azione per le persone, il pianeta e la prosperità. In particolare una delle azioni auspicate è orientata a proteggere il pianeta dal degrado attraverso un consumo ed una produzione consapevoli, gestendo le risorse naturali in maniera sostenibile ed adottando misure urgenti riguardo il cambiamento climatico, in modo che si possano soddisfare i bisogni delle generazioni presenti e di quelle future (*Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile - Assemblea Generale, 25 settembre 2015*).

La strada maestra quindi dovrebbe essere quella di raggiungere l'obiettivo della riduzione delle emissioni di inquinanti in aria qualunque sia la fonte. Allo stato attuale, però, risulta un'impresa assai difficile limitare o sostituire nel breve periodo, ed in maniera rilevante, il consumo dei combustibili fossili, che rappresentano la principale causa del degrado ambientale e della presenza di sostanze inquinanti in atmosfera, in particolare in quella urbana, generate da attività antropiche, quali il traffico veicolare ed il riscaldamento degli edifici.

Le città consumano, infatti, oltre due terzi della fornitura globale di energia e sono responsabili per il 70% delle emissioni di gas-serra (fonte: *ONU-Banca Mondiale*).

Per cui, senza mai perdere di vista l'obiettivo principale, non si può restare inerti ad aspettare che la soluzione definitiva arrivi (per esempio trasporto ad emissione zero), ma, nelle zone più esposte all'inquinamen-

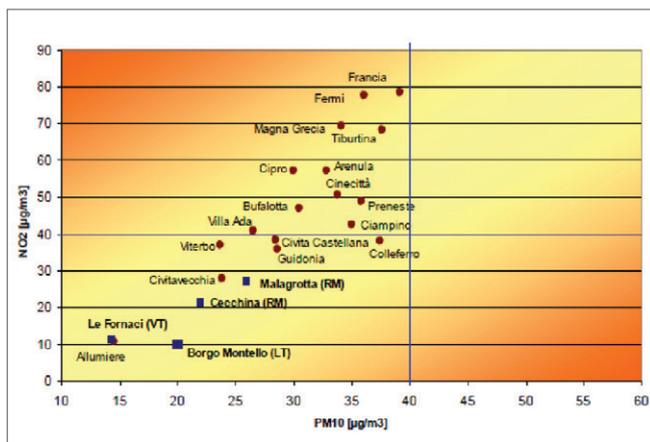


Fig. 1 - Confronto tra le medie annuali di NO<sub>2</sub> e PM10 delle centraline regionali (2008-2011) con le medie complessive delle campagne effettuate dell'ARPA Lazio (Rapporto ERAS Lazio, 2014)

to atmosferico, occorre agire subito per meglio gestire la qualità dell'aria mitigandone l'inquinamento, intervenendo con azioni mirate a ridurre l'esposizione della cittadinanza.

### Inquinamento atmosferico urbano

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana, in particolare sulla mortalità complessiva, sono conosciuti da anni, specie per l'enorme impatto sanitario di alcuni gravi episodi di inquinamento degli anni Trenta-Cinquanta, come il caso di Londra del 1952 in cui morirono più di duemila persone in due settimane, a causa dell'alta concentrazione di inquinanti industriali in aria nella città.

Oggi la fonte maggiore di inquinamento atmosferico nei centri urbani è costituita dal traffico veicolare ed in misura minore dal riscaldamento degli insediamenti civili oltre che dalle emissioni di zone industriali, di attività artigianali o di altre fonti locali.

Infatti nelle aree urbane il traffico veicolare contribuisce al 60% degli ossidi di azoto, al 90% del monossido di carbonio (ormai molto ridotto e non più monitorato) ed al 65% del benzene totale.

A seconda di come vengono generati, gli inquinanti atmosferici sono tradizionalmente suddivisi in base alla loro genesi: inquinanti primari e inquinanti secondari.

**Inquinanti primari:** vengono immessi direttamente nell'ambiente a seguito del processo che li ha generati, come il biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>), il monossido di carbonio (CO), il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>).

**Inquinanti secondari:** si formano a seguito di modificazioni di varia natura a carico degli inquinanti primari, con reazioni che, molto spesso, coinvolgono l'ossigeno atmosferico e la radiazione solare.

Tra i secondari si trovano l'ozono (O<sub>3</sub>), gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e le polveri ultrafini.

Le polveri, soprattutto il PM10 e quelli con granulometria inferiore, sulla base dei più recenti studi epidemiologici, sembrano essere gli inquinanti atmosferici maggiormente correlati con effetti sanitari sia a breve che a lungo termine. In particolare, minori sono le dimensioni delle particelle di polvere e maggiori sono gli effetti negativi sulla salute a causa dell'aria che respiriamo (Fig. 1).

Su questo tema l'International Agency for Research on Cancer, nella valutazione dei rischi cancerogeni per le persone, si è espresso affermando

che "ci sono evidenze che l'inquinamento atmosferico è cancerogeno per gli esseri umani in particolare come causa del cancro al polmone" (*Outdoor Air Pollution*, IARC, 2015).

Per questo motivo i valori delle polveri fini inalabili, ed ancor più delle ultra fini respirabili, presentano un interesse sanitario sicuramente maggiore rispetto alle polveri totali.

Per mettere in campo azioni pianificate di contrasto e riduzione dell'inquinamento urbano al fine di diminuire l'impatto sulla salute pubblica, le Istituzioni fanno riferimento agli standard di qualità dell'aria emanati dalla EU e recepiti nei Paesi membri. In Italia il quadro normativo è dato dal D.lgs. n. 155/2010, che attua la Direttiva 2008/50/CE, in materia di valutazione e di gestione della qualità dell'ambiente per un'aria più pulita in Europa.

L'attuale situazione italiana in materia di qualità dell'aria è particolarmente grave per quanto riguarda le polveri e l'ozono. Tali inquinanti, soprattutto nei grandi centri urbani, danno spesso luogo a superamenti dei valori limite stabiliti dalla legge.

Sono proprio i due succitati inquinanti che con la loro consistente presenza, insieme agli ossidi di azoto, a Roma affliggono la Circonvallazione Nomentana. In questo tratto della tangenziale un contributo evidente all'inquinamento dell'aria arriva anche dalla notevole movimentazione su rotaia nell'area della Stazione Tiburtina.

### Nuove tecnologie in grado di contrastare l'inquinamento atmosferico

Per lo specifico problema dell'inquinamento dell'aria di una zona urbana, oggi si è in grado di realizzare interventi personalizzati con nuove tecnologie la cui efficacia è legata all'accuratezza con la quale si definisce il progetto sia nella sua parte ambientale che nelle sue strategie di intervento. Per la parte ambientale occorre definire le caratteristiche peculiari dell'area in studio: le fonti di inquinamento presenti e la tipicità delle sostanze inquinanti emesse in atmosfera, insieme alle modalità di dispersione e trasporto degli inquinanti in aria.

Tutto questo comporta analisi e studi della zona da trattare la cui complessità necessita di campagne sperimentali di misure per reperire in loco sia i dati ambientali che meteorologici con un buon grado di approssimazione utile a definire il modello dinamico in grado di simulare al meglio la distribuzione e l'esposizione agli inquinanti. Questi elementi sono necessari a pianificare la seconda parte del progetto relativa alla strategia di intervento ed alla scelta delle soluzioni tecnologiche più adatte. Infatti, una volta ultimato lo studio ambientale, si è in grado di individuare i dispositivi passivi più adatti con la loro migliore collocazione e tutti gli interventi strutturali necessari a massimizzare il risultato.

I dispositivi di tipo passivo presentano un'interessante modalità di applicazione, infatti possono essere realizzati per *step* successivi cioè a moduli significativi dell'intera opera, così da verificarne l'efficacia contro l'inquinamento dell'aria. Attraverso dei test è possibile verificare le aspettative ipotizzate di abbattimento dell'inquinamento e se del caso operare delle variazioni per migliorarne l'efficacia, permettendo così di contenere i costi complessivi senza inficiare l'intero intervento.

Le tecnologie attuali hanno reso disponibili metodi e strumenti sempre più perfezionati e specializzati alla tipologia dell'inquinante da trattare. La scelta dei dispositivi più idonei, insieme alla loro appropriata applicazione sul territorio, personalizzata alle esigenze della zona inquinata, può rendere un intervento passivo contro l'inquinamento dell'aria, un intervento riuscito di risanamento ambientale della zona. Infatti l'inserimento



Fig. 2 - Expo-Milano. Utilizzo di cemento biodinamico. A contatto con la luce del sole, il principio attivo presente nel materiale consente di "catturare" alcuni inquinanti presenti nell'aria, trasformandoli in sali inerti e contribuendo così a liberare l'atmosfera dallo smog e dal particolato (www. Italcementigroup.com)



Fig. 3 - Torre delle Especialidades, Città del Messico. Materiale fotocatalitico in cui gli elementi ceramici della rete, costituiti di  $TiO_2$ , sono in grado di assorbire batteri e smog atmosferico



Fig. 4 - Barriere protettive vegetali

di un dispositivo passivo sul territorio urbano può diventare un'occasione di più ampio respiro in cui la sinergia tra architettura e riqualificazione di una area della città converge su soluzioni innovative per migliorare la qualità dell'aria, creare maggiori spazi di verde pubblico e migliorare il microclima urbano.

### Strumenti passivi di contenimento dell'inquinamento atmosferico e controllo del microclima

Nelle Fig. 2 e 3 sono riportati alcuni esempi di strumenti per il contenimento passivo degli agenti inquinanti già realizzati ed operativi secondo criteri di sostenibilità ambientale, con lo scopo di ridurre o contenere l'inquinamento atmosferico nelle grandi città, controllando anche il microclima locale.

Da anni sono studiati e realizzati dispositivi passivi di riduzione dell'inquinamento atmosferico costituiti da barriere con filtri biologici vegetali (Fig. 4). L'eliminazione delle sostanze inquinanti atmosferiche avviene a seguito di assorbimento e successiva metabolizzazione (*Le piante e l'inquinamento dell'aria*, di Giacomo Lorenzini, Cristina Nali).

In uno studio recente sono state selezionate otto specie arbustive con maggiore impatto nel contrasto all'inquinamento contro polveri sottili e piombo (*Valutazione quantitativa delle capacità di specie arbustive e arboree ai fini della Mitigazione dell'Inquinamento Atmosferico in ambiente urbano e periurbano*, finanziato dal Ministero delle Politiche Agricole, *Pianeta PSR*, marzo 2015, n. 41).

Sempre in questo ambito, grande rilievo mediatico e molti riconoscimenti ha ottenuto il Bosco Verticale (Fig. 5), perché un obiettivo, tramite migliaia di piante, è quello di ridurre la  $CO_2$  nell'aria, controllare il microclima e ridurre l'effetto dell'isola di calore e dell'inquinamento urbano.

Nelle Fig. 6-8 sono riportati alcuni esempi di realizzazioni tecnologiche per contenere l'inquinamento di particolato e mantenere il microclima controllato.

### Interventi nelle città: riduzione degli inquinanti in aria e mitigazione degli effetti dei cambiamenti climatici

Due sono le strategie fondamentali contro i cambiamenti climatici previste dal protocollo di Kyoto: la mitigazione e l'adattamento. La mitigazione è volta a ridurre le emissioni di gas climalteranti secondo obiettivi fissati, con efficacia su domini a larga scala, mentre l'adattamento risponde a minimizzare le vulnerabilità del territorio ai cambiamenti climatici e



Fig. 5 - Il Bosco Verticale di Boeri a Milano



Fig. 6 - Dust Tex Net®: rete catalitica utilizzata per risolvere particolari problemi legati al contenimento delle polveri e delle particelle sottili in spazi aperti. Nell'immagine un sito presso Tel Aviv

contrastare gli impatti del riscaldamento globale, con caratteristiche dirette a scala locale.

Il tema dell'adattamento può quindi essere affrontato attraverso alcuni dei dispositivi passivi che possono rispondere sia alle richieste dei cittadini di migliorare la qualità dell'aria che di contrastare gli impatti negativi dell'aumento della temperatura media, potenziando la resilienza delle città (COP 21 - Accordi di Parigi per mantenere la variazione del Global Warning sotto il limite di 2 °C).

Ad oggi nelle città l'azione di mitigazione viene effettuata sugli inquinanti in aria provenienti da fonti di emissione che rientrano in quelle tradizionalmente considerate e controllate, quali da traffico veicolare e da riscaldamento domestico o pubblico. Infatti, il bollino blu per le auto, le zone a traffico limitato (ZTL), le isole pedonali, il controllo delle caldaie ecc. sono tra le principali azioni che le Amministrazioni delle città effettuano per ridurre le emissioni e contrastare l'inquinamento dell'aria senza però poter incidere sull'inquinamento prodotto da altre fonti come quello da trasporto su rotaia.

Nel tessuto urbano non è raro trovare a livello locale fonti di inquinamento dell'aria che non riescono ad essere intercettate dalle azioni di mitigazioni tradizionali. In questi casi sono solo i dispositivi passivi, gli unici che riescono ad agire e mitigare anche queste forme latenti di inquinamento presenti ma non considerate come quelle derivate dal trasporto su rotaia, attività artigianali, stoccaggio e movimentazione merci ecc.

La diversità delle fonti diffuse di inquinamento è una di quelle condizioni che fanno dell'inquinamento atmosferico nelle città un problema complesso che va affrontato con strumenti adeguati. Le Amministrazioni Pubbliche dovrebbero quindi dotarsi di strutture tecniche dedicate ad intervenire in modo diretto sull'inquinamento dell'aria a livello locale, anche attraverso il miglior utilizzo dei dispositivi di abbattimento passivo. Per ottimizzare tutte le azioni necessarie, tali strutture tecniche devono inoltre essere in grado di individuare le zone che esigono di tali interventi e di curare la loro realizzazione.

Questo approccio permetterebbe alle Amministrazioni Pubbliche di pianificare strategie e

vo implementati durante la realizzazione degli interventi strutturali e/o di manutenzione o in cantieri attivi, permettono ulteriori abbattimenti dei costi.

### Caso Roma - Riduzione degli inquinanti in aria e mitigazione degli effetti. Resilienza urbana

In questi ultimi anni a Roma si sta valutando l'esigenza e l'opportunità di riqualificare la zona relativa al tratto della tangenziale est, che è stato reso sotterraneo. L'Amministrazione capitolina non dovrebbe perdere questa occasione per inserire nella riqualificazione della zona, interventi passivi di miglioramento della qualità dell'aria, mirati alla minimizzazione dei problemi ambientali peculiari di questa area.

Infatti, oltre all'inquinamento atmosferico dovuto al traffico veicolare locale ed al riscaldamento domestico che affligge quasi tutta la città, quest'area ospita la stazione di Roma Tiburtina. L'elevato traffico ferroviario, l'alta velocità e l'intensa movimentazione di passeggeri e merci generano notevoli quantità di polveri sottili che si disperdono in aria.

Ma la movimentazione su rotaia è proprio una di quelle fonti di inquinamento non considerate nelle azioni preventive di mitigazione usualmente effettuate dall'Amministrazione cittadina.

Quindi in questo progetto di riqualificazione, risulta appropriato l'inserimento di dispositivi passivi mirati ad abbattere questo tipo di inquinamento dell'aria presente nella zona che altrimenti rimarrebbe non contrastato.

La scelta e la collocazione dei dispositivi passivi anti-inquinamento è sicuramente la fase più delicata per un buon risultato. Infatti occorre effettuare studi mirati per individuare sia la loro localizzazione migliore che le eventuali componenti di verde urbano e strutturali, utili al loro efficace funzionamento.

In tale ambito si apre un'interessante opportunità per questa zona di migliorare la vivibilità dei cittadini rispetto all'inquinamento dell'aria e agli effetti dei cambiamenti climatici. Infatti, architetti, esperti di Verde Urbano e specialisti di dispersione in aria di inquinanti e di microclima con il supporto di modelli di simulazione, insieme, possono creare soluzioni innovative che, utiliz-

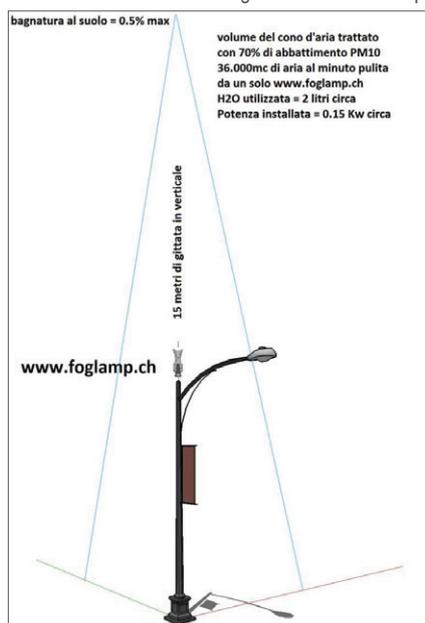


Fig. 7 - Fog-Lamp: lampione che, oltre alla sua funzione originale, nebulizza l'acqua in modo controllato per umidificare l'aria e abbattere lo smog



Fig. 8 - Fog-Cannon: cannoncino che nebulizza l'acqua in modo adeguato per umidificare l'aria e abbattere le polveri e gli odori. Posizionato presso l'Ambasciata Italiana a Pechino

zando dispositivi passivi in modo sinergico con l'azione ecosistemica delle aree verdi, aprono a nuove soluzioni capaci non solo di abbattere gli inquinanti in aria ma anche di potenziare la resilienza della zona da trattare perché in grado di migliorarne il microclima locale.

La riqualificazione della zona relativa alla tangenziale est, per come è stata pianificata, risulta essere un prototipo per la mitigazione attiva dell'inquinamento dell'aria in ambito urbano che, come attuazione di buone prassi, può essere replicata e specializzata a tutte quelle zone delle città che presentano condizioni di scarsa qualità dell'aria.

Quindi questo approccio dà inizio ad un nuovo modo di agire per contrastare l'inquinamento e migliorare le condizioni di vivibilità locali della cittadinanza, aumentando anche il fattore resilienza.

Infine nell'ottica di favorire l'idea di una nuova gestione urbana condivisa con i cittadini e più compatibile con le esigenze della popolazione residente, sarebbe opportuno creare un Centro attivo di prevenzione ambientale, aggregazione culturale e sociale, un vero "laboratorio sperimentale" dotato di specifiche strutture tra cui un Osservatorio per la qualità dell'aria, aperto ai cittadini ed alle Istituzioni locali in grado di incoraggiare e sostenere la resilienza di tutta la città ai cambiamenti climatici e di contrastare l'inquinamento atmosferico.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] M.C. Mammarella, G. Grandoni, Spunti critici in tema di diritto e gestione dell'ambiente, Cap. XII, ISBN 978-88-324-8522-6, Editor Gruppo24ore, 2014.
- [2] M.C. Mammarella *et al.*, National Security and Human Health Implications of Climate Change, Cap. XVI, NATO SPS, ISBN 978-94-007-2500-3, ISSN 1874-6519, Springer, 2012.
- [3] H.J.S. Fernando *et al.*, Forecasting PM10 in metropolitan areas: Efficacy of neural networks, Environmental Pollution, ISSN 0269-7491, DOI:10.1016/j.envpol.2011.12.018, Elsevier, 2012.

- [4] M.C. Mammarella, G. Grandoni, P. Fedele, Research on environmental management in a coastal industrial area: new indicators and tools for air quality and river investigations, ISBN 978-88-6081-899-7, Armando Editore, 2011.
- [5] M.C. Mammarella, G. Grandoni, P. Fedele, La meteorodiffusività per una migliore gestione della qualità dell'aria, ISBN 978-88-6081-794-5, Armando Editore, 2010.
- [6] M.C. Mammarella, G. Grandoni, P. Fedele, ATMOSFERA Project, Megapoli-NL06-10-03, 2010.
- [7] M.C. Mammarella *et al.*, ENVINNET: a neural network for hindcasting PM10 in urban Phoenix, AMS89 (J20.5), Phoenix (Arizona), 2009.
- [8] G. Grandoni, M.C. Mammarella, P. Fedele, Piattaforme Evolute di Telecomunicazioni e di Information Technology per l'Offerta di Servizi al Settore Ambiente - PETIT OSA, ISBN 978-88-548-1184-3, p. 123-125, 2007.
- [9] M.C. Mammarella *et al.*, Neural networks for predicting and monitoring urban air pollution: the intelligent automatic system A.T.M.O.S.F.E.R.A.®, Accademia Nazionale dei Lincei, 2005.
- [10] M.C. Mammarella, G. Grandoni, P. Fedele, ARTEMISIA 2 - Uno strumento per valutare gli effetti ambientali e sanitari degli inquinanti aeriformi emessi da insediamenti produttivi e per indirizzare la scelta di nuovi siti-Applicazione all'area di Milazzo, Enea, 2003, ISBN 88-8286-047-7.
- [11] M. Ascione *et al.*, *Landscape And Urban Planning*, 2009, **93**, 238, doi:10.1016/j.landurbplan.2009.07.011.
- [12] L. Campanella, C. Costanza, *Chimica e Industria*, 2009, **91**(8), 108.
- [13] L. Campanella *et al.*, *Current Analytical Chemistry*, 2005, **5**, 1.
- [14] L. Campanella, M. Battilotti, *International Journal of Risk Assessment and Management*, 2009, **5**, 286.
- [15] R. Dragone *et al.*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2009, **72**, 273.
- [16] K. Movassaghi, L. Campanella, P. Avino, *Fresenius Environmental Bulletin*, 2008, **17**(7a), 786.
- [17] L. Campanella, E. Martini, M. Tomassetti, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008, **48**, 278.
- [18] L. Amati *et al.*, *Journal of Agricultural And Food Chemistry*, 2008, **56**, 8287.
- [19] M. Pettine *et al.*, *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2008, **72**, 5692.

#### The Urban Architecture of Green Areas and Passive Technologies for Reducing Air Pollution and Controlling Microclimate. Rome: a Pilot Case Study

Air pollution and the effects of climate change make cities less livable. However, currently available passive device technology can mitigate the problem, reducing air pollutants, enhancing resilience and improving the local microclimate. In Rome, architects, experts in urban green spaces and specialists in air chemicals, meteorology and microclimate are developing innovative solutions. For example, whilst renovating the tangenziale est (belt-way), Rome may install new air pollution passive mitigation technology. Such pioneering good practice may prove useful in environments with similar needs.

# PLUG&PURIFY

I filtri mobili a carbone attivo CECASORB™ sono il sistema a noleggio economico ed efficiente per la purificazione di liquidi e gas.

## TECNOLOGIA. FACILE, VELOCE, SICURA.



IL GRUPPO ARKEMA IN CIFRE:

19.000 DIPENDENTI / 137 SITI PRODUTTIVI

10 CENTRI DI RICERCA / 50 PAESI

**CECA ITALIANA S.r.l.**

Via Pregnana 63  
20017 Rho (MI) - Italia -  
Tel.: + 39 02 93513 811  
Email: sales-ceca.italy@ceca.it  
www.cecachemicals.com

**CECA**  
ARKEMA GROUP

# SCOPRIRE I FARMACI DEL FUTURO\*

Nei prossimi anni, ci sarà una grande necessità di nuove molecole lead da avviare allo sviluppo pre-clinico e clinico. Queste molecole provverranno da fonti naturali (piante, microorganismi del suolo, organismi marini) o sintetiche (librerie chimiche, progettazione molecolare). Tecnologie biologiche avanzate e approccio multi-target giocheranno un ruolo chiave.



La scoperta di nuovi farmaci è una delle sfide che il XXI secolo deve affrontare con rinnovata energia e con la consapevolezza che l'armamentario terapeutico a nostra disposizione per la cura di numerose malattie o non è sufficientemente efficace o va esaurendo la sua capacità di incidere sull'andamento della patologia. Chiare evidenze di ciò sono, ad esempio, la *impasse* in cui ci troviamo riguardo alle malattie neurodegenerative e il fenomeno sempre più diffuso della resistenza ai trattamenti antiinfettivi.

I malati possono trovare rimedio al loro stato in modi diversi, ma certamente l'approccio farmacologico è uno dei più scientificamente accreditati e quello che fino ad oggi ha riscontrato il maggior numero di successi nella cura di malattie un tempo (anche non lontano) ritenute incurabili. Scoprire nuovi farmaci è perciò una delle attività in cui al giorno d'oggi vengono investiti capitali e risorse a livello mondiale, anche sulla scia di indubbi successi terapeutici e, non dimentichiamolo, economici. Ma come si scoprono nuovi farmaci? Senza entrare nel dettaglio di un argo-

mento sul quale si potrebbe dibattere a lungo, si possono individuare in quelle riportate in Fig. 1 le vie che possono portare alla determinazione di molecole candidate a diventare farmaci dopo un adeguato percorso di ottimizzazione e studio clinico. La serendipità non è un approccio coscientemente seguito, ma sta a ricordarci l'importanza dell'osservazione, anche casuale, che, se effettuata da uno scienziato preparato e pronto a cogliere e a non sottovalutare il dato "strano", può portare a scoperte di portata inimmaginabile (ovvio pensare alla scoperta della penicillina). Le campagne di *screening* effettuate su collezioni di composti raccolte in maniera non organizzata o sintetizzate *ad hoc* (le librerie chimiche) hanno portato a molti importanti risultati, come pure l'applicazione della chimica di sintesi nella modificazione di composti noti. Gli ultimi tempi sono stati caratterizzati da un aumento di conoscenze di base (biologiche) su molte malattie e questo ha permesso di ottenere risultati importanti attraverso la progettazione di molecole mirate a un bersaglio molecolare o cellulare.

Probabilmente, negli anni a venire proseguiremo comunque lungo queste strade, avendo però a disposizione rispetto al passato conoscenze e strumenti tecnologici impensabili fino a poco tempo fa. Tuttavia, si tratterà pur sempre di identificare nuove molecole stabili, biodisponibili, non tossiche e possibilmente poco costose.

In questo articolo passerò brevemente in rassegna i tipi di molecole delle quali presumibilmente si occuperà la ricerca di farmaci nei prossimi anni e le fonti dalle quali queste molecole potranno essere ottenute.

- "Serendipity"
- *Screening* (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*)
- Modificazione chimica (di composti noti)
- Progettazione (molecolare/*target-based*, biologica)

Fig. 1 - Approcci all'identificazione di nuove molecole farmacologicamente attive

\*Intervento dell'Autore al Festival della Scienza Medica tenutosi a Bologna dal 19 al 22 maggio 2016.

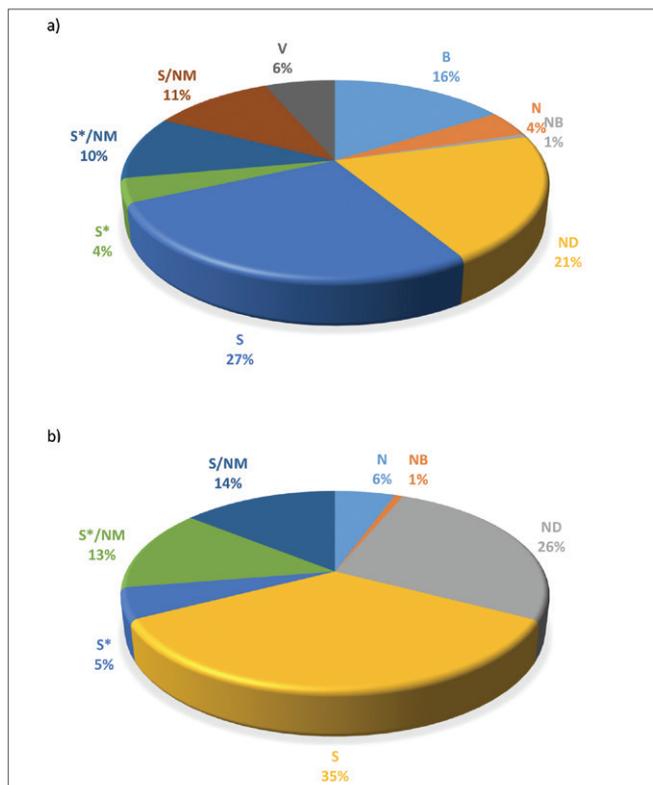


Fig. 2 - Distribuzione dei farmaci ammessi sul mercato da FDA negli anni 1981-2014 [1] in funzione della loro natura: a) tutti i farmaci (1562), b) tutti i farmaci a basso peso molecolare (1211). I farmaci sono codificati nel modo seguente: B = macromolecola biologica, N = prodotto naturale inalterato, NB = farmaco botanico (miscela definita), ND = derivato di prodotto naturale, S = farmaco sintetico, S\* = farmaco sintetico sviluppato sulla base di un farmacoforo naturale, V = vaccino, /NM = farmaco che imita un prodotto naturale

### Quali farmaci? Quali molecole?

In un lavoro pubblicato recentemente, Newman & Cragg hanno analizzato i farmaci approvati dalla FDA americana negli anni dal 1981 al 2014 [1]. Da questa analisi emergono evidenze e tendenze molto significative e indicative di quello che potrà essere il panorama dei farmaci nei prossimi anni.

Considerando la totalità dei medicinali introdotti sul mercato in quel periodo (Fig. 2a), se ne possono riconoscere diverse tipologie: molecole sintetiche, molecole naturali o loro derivati, macromolecole biologiche, vaccini.

Considerando solo le molecole organiche a basso peso molecolare (escludendo quindi biologici e vaccini), il grafico di Fig. 2b mostra una sostanziale tripartizione: molecole completamente sintetiche, molecole sintetiche che "imitano" composti naturali, molecole naturali o loro derivati.

Non è questa la sede per approfondire l'analisi (per la quale si rimanda all'articolo originale), ma si possono tuttavia fare alcune considerazioni sulla base di quei dati (che si riferiscono al mercato USA, ma sono estrapolabili alla situazione globale).

Innanzitutto, nei 33 anni coperti dallo studio citato, si osserva l'introduzione sul mercato di un numero crescente di medicinali che non sono basati sulle tradizionali molecole organiche a basso peso molecolare (Fig. 3a). Si tratta delle macromolecole biologiche e dei vaccini che stanno

occupando uno spazio sempre maggiore nell'armamentario terapeutico (36% delle nuove approvazioni FDA dal 2007 al 2014 [1]). Anticorpi e proteine terapeutiche già oggi costituiscono strumenti farmacologici di straordinaria efficacia per affrontare con successo la cura di malattie complesse, quali quelle neoplastiche, e si può prevedere che il loro numero aumenterà, stante l'elevata numerosità dei trial clinici attualmente in corso su questo tipo di farmaci.

Passando poi alle piccole molecole organiche approvate come farmaci dalla FDA dal 1981 al 2014 (Fig. 2b), è da notare che i composti sintetici ne costituiscono la maggior parte e poche sono le molecole naturali inalterate (6%). Tuttavia, queste ultime offrono lo spunto per la sintesi di molti derivati: si tratta o di modificazioni di prodotti naturali (analoghi) o di nuove molecole sintetiche che imitano composti naturali o che sono state progettate sulla loro base. Guardando il grafico di Fig. 3b, sembra di riconoscere una tendenza alla diminuzione delle approvazioni di questo tipo di farmaci, anche se i numeri totali rimangono rilevanti seppure molto variabili di anno in anno.

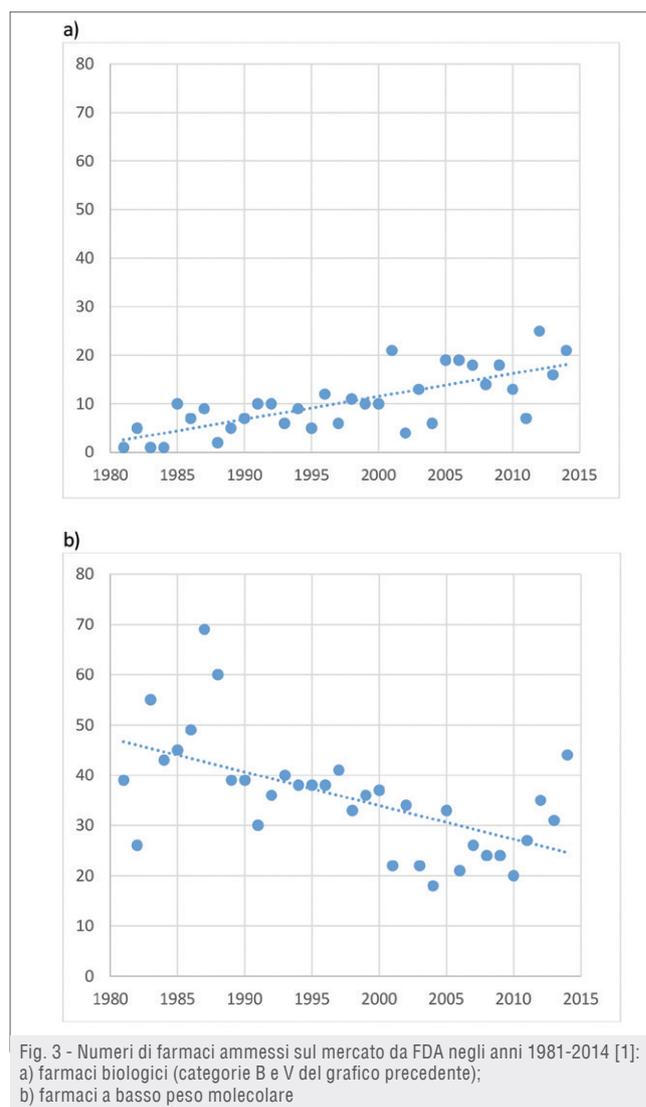


Fig. 3 - Numeri di farmaci ammessi sul mercato da FDA negli anni 1981-2014 [1]: a) farmaci biologici (categorie B e V del grafico precedente); b) farmaci a basso peso molecolare

Nome	Area e epoca di origine
Medicina tradizionale cinese	Cina Migliaia di anni fa
Ayurveda	India 4000-1500 a. C.
Medicina Unani	India 2500 anni fa
Kampo (medicina tradizionale giapponese)	Giappone V-VI secolo
Medicina tradizionale coreana	Corea XIX secolo
Medicina tradizionale aborigena	Australia
Medicina tradizionale africana	Africa
Medicina erboristica russa	Russia X secolo

Tab. 1 - Principali sistemi di medicina tradizionale in studio come possibili fonti di nuovi principi attivi terapeutici [5]

Nel seguito parleremo solo di molecole a basso peso molecolare, prendendo in esame le principali fonti di nuovi chemotipi, la cui scoperta sarà necessaria per esplorare con la massima efficienza possibile lo spazio chimico/farmaceutico (terapeuticamente rilevante) alla ricerca di nuovi farmaci. A questo riguardo, è interessante riportare le conclusioni di uno studio recente di Stratton *et al.* [2], i quali hanno esaminato una rassegna di farmaci approvati FDA riportata da Newman e Cragg e riferita agli anni 1981-2010 [3]. Sottoponendo ad un'analisi PCA la matrice delle proprietà strutturali e chimico-fisiche delle molecole, gli autori hanno trovato che le posizioni relative di prodotti naturali e molecole sintetiche nello spazio chimico sono rimaste simili nell'arco dei trent'anni considerati. Ciò nonostante, le molecole naturali coprono aree più ampie dello spazio chimico rispetto a quelle sintetiche, cosa che suggerisce l'opportunità di sfruttarne i motivi e le caratteristiche strutturali per aumentare la diversità dei nuovi composti.

### Fonti di molecole naturali

Storicamente, le fonti naturali sono state le prime a fornire rimedi terapeutici ed è lecito pensare che in futuro assisteremo ad un impetuoso riemergere dell'importanza dei prodotti naturali farmacologicamente attivi [4]. Possiamo distinguere in maniera tradizionale le tre principali fonti di molecole naturali: le piante, i microorganismi del suolo e gli organismi marini.

### Piante

A fianco dell'esplorazione di nuove specie vegetali alla ricerca di principi attivi therapeuticamente utili, si va affermando, specialmente nelle regioni del mondo in rapido sviluppo (soprattutto asiatiche), la tendenza a prendere in esame i rimedi della medicina tradizionale per individuarne gli ingredienti attivi [5]. Dalla Medicina Tradizionale Cinese, all'Ayurveda, alle Medicine tradizionali Coreana, Giapponese o Aborigena si va affermando l'idea che da questi rimedi in uso da centinaia se non migliaia di anni (Tab. 1) possano emergere principi attivi ad oggi molecolarmente sconosciuti in grado di fungere da *lead* per lo sviluppo di nuovi farmaci.

La storia della scoperta dell'artemisinina (Fig. 4), il più recente e innovativo farmaco antimalarico presente sul mercato, è lì a testimoniare la validità di questo approccio. Questo principio attivo di origine vegetale fu

identificato da un gruppo cinese incaricato alla fine degli anni Sessanta del Novecento di esaminare la composizione degli antichi rimedi popolari contro le febbri alla ricerca di un trattamento contro la malaria che colpiva i combattenti nella guerra del Vietnam [6]. Il *team* guidato da You You Tu (poi premiata con il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina 2015) scoprì che una pianta chiamata Qinghao (*Artemisia annua*) ricorreva frequentemente nelle preparazioni più efficaci e riuscì a estrarne e a purificare l'ingrediente attivo: l'artemisinina.

### Microorganismi del suolo

La scoperta della penicillina ha prodotto una delle più importanti rivoluzioni nella storia della medicina e ha segnato l'inizio dell'era degli antibiotici. Sebbene l'utilizzo di questi formidabili strumenti terapeutici abbia permesso di affrontare con successo la cura di molte malattie infettive di origine microbica, è oggi evidente che il fenomeno della resistenza al trattamento farmacologico sta mettendo in seria crisi la nostra capacità di mantenere questo livello di sicurezza. Sta quindi ridiventando di impellente attualità la ricerca di nuovi antibiotici, che comunque si svolgerà in un contesto tecnologico incommensurabilmente più avanzato rispetto a quello degli anni Cinquanta e Sessanta del secolo scorso. La capacità di allestire ed espandere linee cellulari di microorganismi ritenuti non coltivabili accoppiata all'approccio metabolomico danno l'opportunità di allargare in maniera sostanziale lo spazio chimico dei metaboliti secondari, garantendo l'accesso alla diversità strutturale naturalmente fornita da questi microorganismi. In più, le tecniche di esplorazione del genoma e di ingegneria metabolica permettono di mappare i *cluster* genetici responsabili della biosintesi di questi metaboliti secondari e di modificarli, per indurre la biosintesi di nuovi chemotipi o la derivatizzazione (combinatoria) di *scaffold* naturali (biologia sintetica) [7].

Un esempio della potenzialità di questa combinazione di tecnologie d'avanguardia per la scoperta di nuove entità chimiche è presentato in un

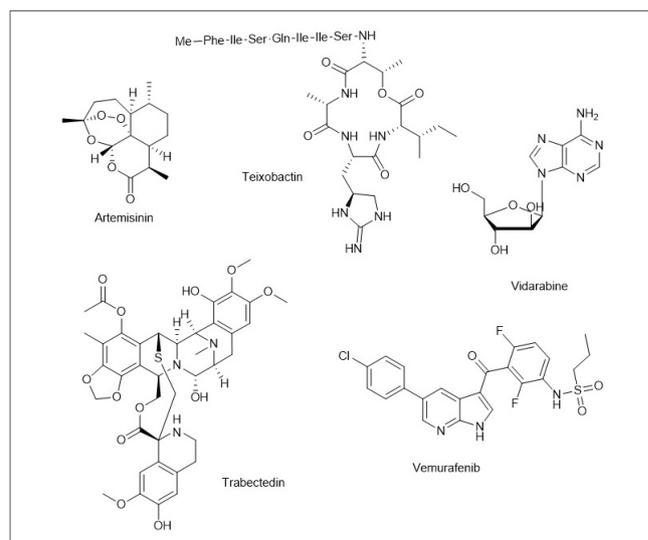
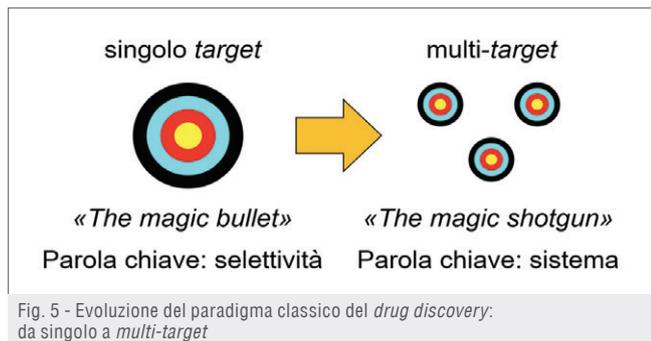


Fig. 4 - Esempi di farmaci di varia origine: artemisinina, antimalarico dalla pianta *Artemisia annua* [6]; teixobactin, antibatterico dal batterio *Eleftheria terrae* [8]; vidarabina, antivirale dal corallo *Eunicella cavolini* [10]; trabectedin, antitumorale dall'ascidia *Ecteinascidia turbinata* [11]; vemurafenib, antitumorale progettato sulla base della struttura del bersaglio molecolare BRAF [18]



recente lavoro di Ling *et al.* [8], che riportano la scoperta di un nuovo antibiotico (teixobactin, Fig. 4) in grado di colpire patogeni resistenti ai farmaci legando precursori non proteici della parete cellulare. Questa molecola è prodotta da un batterio Gram-negativo precedentemente sconosciuto (*Eleftheria terrae*), isolato e coltivato usando la piattaforma iChip [9].

### Organismi marini

Una fonte di molecole potenzialmente ricca di principi attivi e ad oggi largamente inesplorata è quella degli organismi marini. Fondamentalmente a causa delle difficoltà connesse all'individuazione e al mantenimento in laboratorio degli organismi che vivono nell'habitat marino, finora sono pochi, sebbene significativi, i farmaci che provengono da questa fonte. Ne sono esempi tra gli altri, l'antivirale vidarabina, originariamente sintetizzato in laboratorio, ma in seguito identificato come metabolita secondario prodotto da un corallo [10] o trabectedin, un antitumorale approvato per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli [11] (Fig. 4). Tuttavia, impiegando gli strumenti tecnologici avanzati cui si è fatto cenno nel paragrafo precedente, si stanno facendo importanti progressi nella scoperta di nuovi antibiotici di origine marina [12]. Degno di nota il fatto che uno dei più rilevanti problemi nella scoperta di nuovi composti da fonti marine è quello della de-replicazione, ovvero della rapida identificazione ed eliminazione di molecole già caratterizzate in precedenza. In questo ambito, il ruolo delle piattaforme analitiche basate su spettrometria di massa e NMR è cruciale.

### Fonti di molecole sintetiche

Se si escludono gli analoghi di prodotti naturali (come, ad esempio, gli antimetaboliti purinici e pirimidinici) e le molecole progettate ad imitazione di antibiotici o di altri composti naturali, le molecole sintetiche in ambito farmaceutico si ottengono fondamentalmente secondo due vie: la sintesi organica (non mirata) per la produzione di singole molecole o librerie, e la progettazione molecolare.

### Sintesi organica

Negli ultimi anni e probabilmente sempre di più in futuro, i chimici di sintesi sono/saranno impegnati nello sviluppare procedimenti sintetici per la produzione di collezioni di molecole in grado di coprire sempre di più lo spazio chimico biologicamente rilevante. Per raggiungere questo obiettivo, è necessario aumentare la diversità degli *scaffold* molecolari accessibili sinteticamente e incrementare la capacità di decorare questi *scaffold* con sostituenti e funzioni diverse e appropriate per l'interazione con i bersagli molecolari. Il lavoro di Schreiber dai primi anni Duemila è

estremamente significativo a questo riguardo [13] e a lui si deve la ritrovata enfasi posta sulla necessità di selezionare chemotipi complessi e diversi per colpire *target* farmaceutici. L'idea alla base della *Diversity-Oriented Synthesis* (DOS) è quella di incrementare l'esplorazione dello spazio chimico, "semplicemente" aumentando la complessità strutturale delle molecole ottenute attraverso sofisticati sistemi di reazioni organiche. Un approccio più mirato alla scoperta di farmaci è quello della *Biology-Oriented Synthesis* (BIOS), sviluppata inizialmente da Waldmann [14] e declinata in vari modi da altri [15, 16]. L'idea alla base di questo approccio è quella di selezionare da una parte gli *scaffold* sulla base di una pre-validazione biologica (strutture privilegiate) e dall'altra di individuare gli opportuni sostituenti da attaccare agli *scaffold* facendosi guidare dai requisiti proposti dai siti di legame proteici opportunamente clusterizzati.

### Progettazione molecolare

I metodi di progettazione molecolare (*target-based*), esplosi alla fine del secolo scorso e largamente impiegati in questi ultimi anni sono basati fondamentalmente sull'intuizione di Ehrlich (*"Corpora non agunt nisi fixata"*) rappresentata dalla metafora della "pallottola magica" [17]. Attorno a questo concetto si è andato formando il paradigma *target*-centrico, che vede come condizione necessaria per il trattamento farmacologico di una malattia l'individuazione di un bersaglio molecolare ad essa associato e la capacità di colpire quel bersaglio con la molecola di farmaco (*"magic bullet"*). Sebbene su questa base e con l'aiuto delle tecniche *in silico* si siano scoperti numerosi importanti e innovativi farmaci introdotti in clinica negli ultimi anni (ad esempio, vemurafenib, inibitore di BRAF approvato per il trattamento del melanoma in fase avanzata [18], Fig. 4), il paradigma si è dimostrato debole nel guidare la progettazione di farmaci mirati a malattie multifattoriali, quali, ad esempio, il cancro o le neurodegenerazioni. Oggi si sta affermando un approccio *multi-target* (Fig. 5) ispirato oltre che dalla riflessione su recenti insuccessi del paradigma classico, anche dalla pratica clinica della polifarmacologia [19]. Secondo questo nuovo modo di progettare candidati farmaci, si cerca di esprimere in una singola molecola la capacità di legarsi a più di un bersaglio, dotandola quindi delle funzioni necessarie a interagire con più di un sito attivo (*"magic shotgun"*). È interessante rilevare come in questa evoluzione del paradigma (che tra l'altro si sta allargando a comprendere la progettazione di anticorpi multifunzionali [20]), l'enfasi della progettazione si sposti dal "proiettile" (la molecola di farmaco che deve essere selettiva, cioè capace di riconoscere e legarsi ad un unico bersaglio) al bersaglio stesso, che non è più univoco, ma è costituito da una rete di nodi critici per lo sviluppo della patologia. Anche qui, osserviamo che lo sviluppo di un approccio è permesso dal progresso nelle tecnologie di indagine, in questo caso riguardanti la biologia molecolare e la bioinformatica, che permettono di mappare la biologia del sistema offrendo l'opportunità di individuare (e validare) i *target*.

### Conclusioni e prospettive

Pur riconoscendo il ruolo importante che avranno in futuro approcci terapeutici quali, per fare solo alcuni esempi, la terapia genica, la medicina rigenerativa, la radioterapia e financo qualche "medicina alternativa", è facile prevedere che l'approccio farmacologico continuerà ad essere uno strumento fondamentale della medicina nell'affrontare il trattamento e la cura di moltissime malattie. È chiaro quindi che ci sarà sempre e sempre

di più bisogno di nuove molecole, di qualsiasi natura e da qualsiasi fonte, per mantenere il flusso di nuove entità chimiche da indirizzare alla sperimentazione pre-clinica e clinica per la scoperta di nuovi farmaci. Siamo ormai ben consci del ruolo chiave della biologia e della clinica, rispettivamente a monte e a valle del processo di selezione delle molecole candidate all'ingresso nella *pipeline* dello sviluppo, ma, d'altra parte, risulta evidente che non si potrà prescindere dal considerare cruciale quella esplorazione dello spazio chimico che sola può condurre all'identificazione degli strumenti molecolari necessari all'azione farmacologica. Infine un'ultima osservazione si impone riguardo agli attori che devono essere in campo in questa sfida durissima che ci aspetta. Per molto tempo si è discusso su chi dovesse avere la *leadership* nel processo di *drug discovery* o su quali competenze fossero le più importanti in vista del successo finale. Finalmente, stiamo introiettando l'idea che solo con la collaborazione e l'integrazione si possono sfruttare appieno le capacità di tutti, Accademia e Industria, Big Pharma e SME, Farmaceutica e Biotecnologia, Chimica, Biologia, Informatica e Clinica. Per il futuro sarà essenziale la collaborazione, che non potrà che partire da adeguati percorsi formativi in cui i giovani aspiranti ricercatori vengano educati alle peculiarità dei diversi "mondi" e linguaggi, per arrivare all'elaborazione di grandi progetti strategici di alleanze che coinvolgano tutti i "portatori di competenza" e prevedano vantaggi per tutti i partner, ma primi fra tutti per i malati.

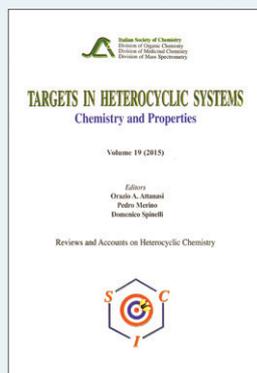
## BIBLIOGRAFIA

- [1] D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2016, **79**, 629.
- [2] C.F. Stratton *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 4802.
- [3] D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 311.
- [4] A.L. Harvey *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2015, **14**, 111.
- [5] H. Yuan *et al.*, *Molecules*, 2016, **21**, 559.
- [6] X.Z. Su, L.H. Miller, *Sci. China Life Sci.*, 2015, **58**, 1175.
- [7] J.R. King *et al.*, *F1000Res.*, 2016, **5**, 397.
- [8] L.L. Ling *et al.*, *Nature*, 2015, **517**, 455.
- [9] D. Nichols *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010, **76**, 2445.
- [10] G. Cimino *et al.*, *Experientia*, 1984, **40**, 339.
- [11] T. Brodowicz, *Future Oncol.*, 2014, **10**, 1.
- [12] G. Zhang *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2016, **42**, 13.
- [13] S.L. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964.
- [14] S. Wetzel *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2011, **50**, 10800.
- [15] J. Kim *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 14629.
- [16] I. Collins, A.M. Jones, *Molecules*, 2014, **19**, 17221.
- [17] K. Strebhardt, A. Ullrich, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, **8**, 473.
- [18] J. Tsai *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, **105**, 3041.
- [19] M.L. Bolognesi, A. Cavalli, 2016, **11**, 1190.
- [20] Y. Zhu *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2015, **16**, e543.

### Discovering Drugs for the Future

In the next years, there will be a great need of new lead molecules to feed the pre-clinical and clinical pipeline. These molecules will come from both natural (plants, soil microorganisms, marine organisms), and synthetic (chemical libraries, molecular design) sources. Advanced biological technologies and multi-target approach will play a key role.

## LIBRI E RIVISTE SCI



### Targets in Heterocyclic Systems

Vol. 19

È disponibile il 19° volume della serie

"Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli  
[www.oldsoc.chim.it/it/libriecolane/target\\_hs](http://www.oldsoc.chim.it/it/libriecolane/target_hs)

Sono disponibili anche i volumi 1-18 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI ([www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo](http://www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo)), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
  - Chemistry A European Journal
  - EURJOC
  - EURJIC
  - ChemBioChem
  - ChemMedChem
  - ChemSusChem
  - Chemistry Open
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
  - Chemistry An Asian Journal
  - Asian Journal of Organic Chemistry
  - Angewandte Chemie
  - Analytical & Bioanalytical Chemistry
  - PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a [manuela.mostacci@soc.chim.it](mailto:manuela.mostacci@soc.chim.it)**

**Modernizzare gli impianti.  
Ridurre lo spazio di installazione.  
Migliorare l'efficienza.**

## I/O Remoti serie LB e FB

**Sistemi di I/O remoti LB per zona 2 o Classe I,  
Div. 2 o zona 22 o area sicura**

- Sistema compatto con ingombro minimo
- Manutenzione del cablaggio e dei dispositivi in campo
- I Moduli I/O consentono connessioni verso il campo a sicurezza intrinseca e per area sicura

**Sistemi di I/O remoti LB per zona 1**

- Sistema robusto per ambienti gravosi
- Controllo totale dei segnali in campo
- Connessioni a sicurezza aumentata o intrinseca

[www.pepperl-fuchs.com/rio](http://www.pepperl-fuchs.com/rio)

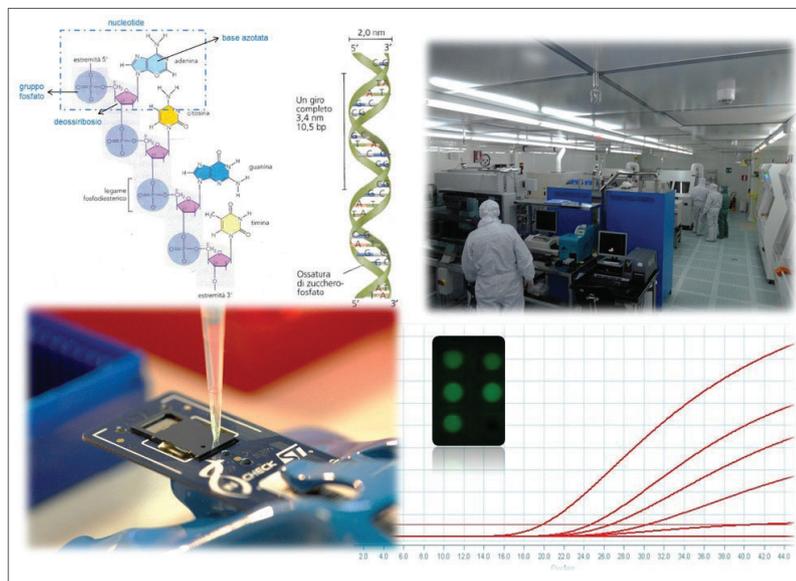


Your automation, our passion.

 **PEPPERL+FUCHS**

# IL RUOLO DELLA CHIMICA NELLO SVILUPPO DEI LAB-ON-CHIP

La chimica gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella produzione di dispositivi miniaturizzati per l'analisi degli acidi nucleici. Ogni singolo modulo tecnologico dei Lab-on-chip necessita di processi di funzionalizzazione chimica che abilita il modulo stesso alla sua particolare funzione, come quella di microreattore per reazioni biochimiche, canale fluidico per movimentazione liquidi, substrato solido per lettura ottica o elettrica.

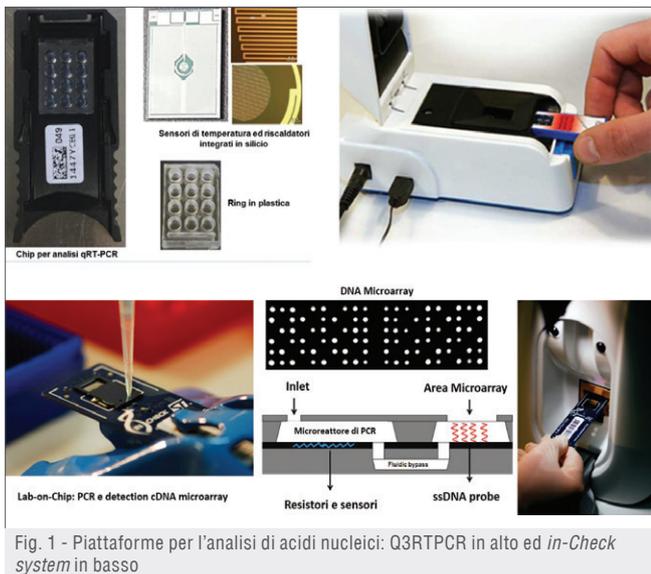


La completa decodifica del genoma umano (Progetto Genoma Umano) seguita da quella di molti microrganismi come virus e batteri e i progressi tecnologici ottenuti in questi ultimi decenni nel settore della biologia molecolare nei metodi di rilevazione del DNA (DNA microarray, real time PCR, LAMP etc.) e nell'ingegnerizzazione di nuovi materiali, hanno permesso lo sviluppo di dispositivi miniaturizzati detti Lab-on-chip (LoC), in grado di integrare in un unico chip i vari step per l'esecuzione dell'analisi di acidi nucleici. Tali dispositivi trovano attualmente larga applicazione sia nel settore della diagnostica molecolare genetica [1] che nella diagnosi di patologie infettive batteriche e virali [2, 3]. I LoC sono stati sviluppati e commercializzati all'interno di piattaforme diagnostiche più o meno complesse. Esempi di piattaforme che integrano moduli miniaturizzati per la detezione degli acidi nucleici me-

diate la reazione di amplificazione della PCR e successiva rilevazione del target amplificato mediante la tecnologia del microarray sono: Verigene System, INFINITY System, Rheonix CARD ed In-Check system (Fig. 1) [4, 5]. L'utilizzo di tali piattaforme diagnostiche necessita però la presenza di personale specializzato e di un laboratorio centralizzato equipaggiato con attrezzature in grado di gestire tutti gli step accessori, quali l'estrazione del materiale genetico (sample preparation) e la preparazione di reagenti. Negli ultimi anni gli avanzamenti tecnologici nella progettazione e sviluppo dei Lab-on-Chip, uniti all'innovazione della biologia molecolare, hanno indirizzato la ricerca in questo settore verso i cosiddetti Point-of-Care (POC) genetici, capaci di integrare in un unico dispositivo tutti i singoli moduli tecnologici necessari per gestire l'intero processo diagnostico, che va dalla fase di estrazione del materiale genetico al risultato diagnostico (*sample-in-answer-out*). Tali sistemi integrano anche i reagenti *on-board* e possono quindi essere utilizzati da personale tecnico non specializzato ovvero presso studi medici, aeroporti, dogane o direttamente dal paziente stesso.

In questo ampio e multidisciplinare settore scientifico e tecnologico la chimica ricopre un ruolo fondamentale sia nella fase di ricerca e sviluppo di nuovi materiali che nella produzione industriale. Le problematiche che il chimico si trova ad affrontare sono molteplici e coinvolgono rilevanti aspetti:

- 1) integrazione tecnologica di vari moduli analitici di varia complessità come micropompe, microreattori, sensori e canali microfluidici per la movimentazione di soluzioni liquide. In questo caso la possibilità di modulare e controllare opportunamente le proprietà chimico-fisiche superficiali, quali idrofilicità ed idrofobicità dei singoli moduli, è fondamentale per il corretto funzionamento del dispositivo e per la sua integrazione nel sistema [5, 6];



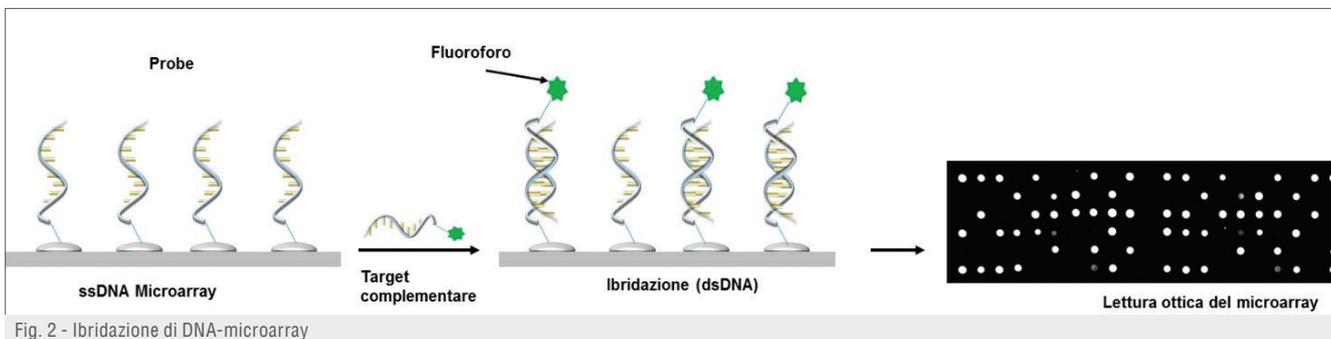
- 2) compatibilità biochimica delle superfici con reazioni quali PCR, estrazione del materiale genetico, ibridazione; oppure l'utilizzo di appropriati additivi/reagenti per incrementare le performance funzionali del sistema [7];
- 3) compatibilità ottica od elettrica delle superfici per la trasduzione del segnale.

La Fig. 1 riporta due esempi di piattaforme diagnostiche basati su LoC in cui la chimica ha avuto un ruolo da protagonista nello sviluppo e nella produzione massiva dei dispositivi. Il primo (Q3RT-PCR) è un sistema basato su amplificazione e rilevazione degli acidi nucleici tramite real time PCR, il cui *core* è un LoC ibrido costituito da silicio e policarbonato, contenente 6 microreattori ciascuno con un volume da 20  $\mu\text{l}$ , o contenente 12 microreattori ciascuno con un volume da 12  $\mu\text{l}$ . In tale dispositivo sono stati integrati dei riscaldatori e dei sensori di temperatura per l'esecuzione dei cicli termici di PCR. La seconda piattaforma diagnostica (*In-Check System*) è basata su un dispositivo interamente costruito in silicio, composto da due microreattori per PCR (volume 11,5  $\mu\text{l}$  ciascuno) ed una camera di ibridazione per la detection del target tramite tecnologia cDNA-microarray, in cui i due moduli sono interconnessi da un *by-pass* in silicio. Entrambi i sistemi sviluppati da STMicroelectronics trovano larga applicazione nell'analisi genetica e nella rilevazione di materiale genetico virale o batterico.

## Il ruolo della chimica nei DNA-microarray

Uno dei primi moduli diagnostici utilizzati nell'analisi degli acidi nucleici con il quale il chimico si è dovuto confrontare è il DNA-microarray [8]. Esso è costituito da un supporto solido, generalmente silicio, plastica, vetro, quarzo, ITO, metallo, sul quale, dopo un opportuno trattamento chimico, viene depositata (o cresciuta) una serie ordinata di *spot*, ciascuno dei quali costituito da un oligonucleotide a singola elica (ss-DNA) detto *probe*, contenente l'informazione genetica necessaria per il riconoscimento della sequenza complementare del target. Tale riconoscimento viene eseguito tramite la reazione di ibridazione, che consiste nell'incubare, in certe condizioni di temperatura/umidità/tempo, il DNA-microarray direttamente con il DNA target (prodotto di amplificazione del campione biologico). In tali condizioni, solo il target contenente l'esatta sequenza genetica, interagirà con il probe complementare formando sullo specifico spot una doppia elica (ds-DNA). La formazione della ds-DNA, basata sulla complementarità delle basi azotate del DNA, è alla base dell'esperimento di ibridazione. La rilevazione dello spot ibridato può avvenire in diversi metodi: per via ottica utilizzando opportuni marcatori fluorescenti, come ad esempio Fluoresceina, Cy5 o Cy3, per via elettrochimica utilizzando intercalanti redox come i complessi di rutenio od osmio, o per via elettrica, misurando ad esempio le variazioni di carica elettrica della superficie del substrato in seguito all'avvenuta ibridizzazione. In Fig. 2 si riporta un esempio di test di ibridazione con lettura ottica del microarray, in questo caso il target biologico complementare è stato opportunamente marcato con un fluoroforo. La chimica, in tutte le sue discipline, organica, inorganica, analitica, chimica delle superfici ecc. gioca un ruolo da protagonista in tutte le singole fasi del processo di produzione (processo tecnologico di produzione di microarray, funzionalizzazione del substrato solido ed immobilizzazione dei probe e passivazione finale del substrato) e testing del modulo microarray. In particolare, il processo di immobilizzazione dei probe sulla superficie del dispositivo, prevede diversi processi chimici, quali:

- a) pulizia della superficie eseguita allo scopo di rimuovere residui organici ed inorganici;
- b) attivazione della superficie, il cui scopo è quello di aumentare la densità superficiale di gruppi reattivi;
- c) funzionalizzazione della superficie, attraverso la formazione di coating molecolari contenenti gruppi reattivi in grado di immobilizzare con alta specificità il probe attraverso la formazione di legami di natura elettrostatica o covalente;
- d) passivazione finale del substrato, il cui scopo è quello di disattivare i gruppi reattivi residui che causerebbero legami aspecifici della superficie con il campione biologico in esame.



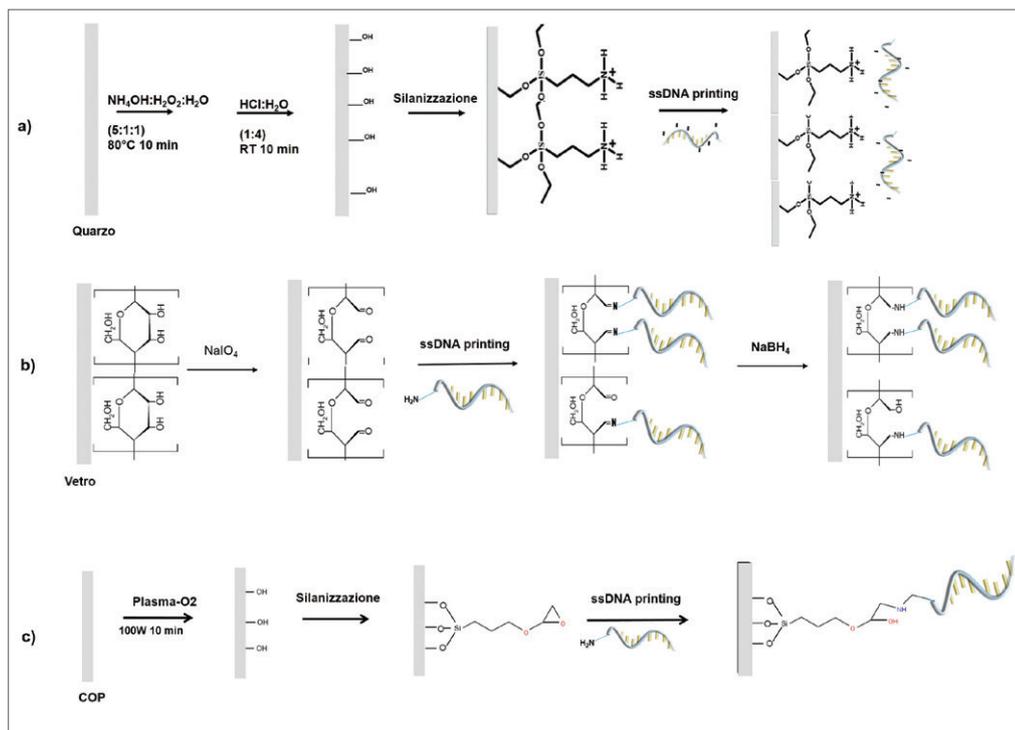


Fig. 3 - Strategie di immobilizzazione dei probe: elettrostatica a) e covalente b, c)

Un tipico esempio di processo chimico di pulizia di superfici metalliche (Au, Pt ecc.) prevede un attacco con soluzione Piranha ( $H_2SO_4:H_2O_2$  3:1) a 90-120 °C per 5-10 minuti. Mentre superfici costituite da  $SiO_2$ , vetro, ITO, quarzo, vengono generalmente trattate con un processo per circa 10 min. a 80 °C con una soluzione  $H_2O:H_2O_2:NH_4OH$  (5:1:1 v:v:v). Questi ultimi substrati vengono inoltre sottoposti ad un processo chimico di attivazione che prevede l'utilizzo di una soluzione idroalcolica di HCl a temperatura ambiente per 10 minuti. Un nuovo processo fisico alternativo e veloce per ottenere in un singolo step sia pulizia sia attivazione del substrato è il trattamento in plasma- $O_2$  a 100 W per circa 10 min.

Il processo chimico di funzionalizzazione del substrato ed immobilizzazione dei probe sulla superficie dipende dalla natura del legame probe-superficie. Tale legame può essere un'interazione debole, come legami ad idrogeno, interazioni elettrostatiche, interazioni di Van der Waals, o un forte legame covalente.

In Fig. 3 sono riportati alcuni esempi di processi chimici di funzionalizzazione ed immobilizzazione di oligonucleotidi su substrati per la preparazione di DNA-microarray.

In Fig. 3a è riportato un processo chimico per la preparazione di DNA microarray con interazioni probe-superficie di natura elettrostatica. In particolare una superficie di quarzo dopo il processo di lavaggio ed attivazione è trattata con un processo di silanizzazione con una soluzione all'1% di 3-amminopropil-trietossi-silano in toluene. Dopo una reazione di 4 ore a temperatura ambiente si ottiene una superficie avente un coating che a pH leggermente acido assume una carica positiva in grado di legare elettrostaticamente le cariche negative del probe ssDNA (in questo caso il probe non necessita alcuna derivatizzazione chimica). L'interazione elettrostatica probe-superficie produce un microarray caratterizzato da un orientamento casuale della singola elica dei probe ed un legame

probe-superficie debole, questo produrrà, di conseguenza, un DNA-microarray caratterizzato da bassa efficienza di ibridazione, scarsa stabilità e riproducibilità, in compenso tale processo ha un basso costo ed una facile preparazione.

Le Fig. 3b e 3c riportano due esempi di immobilizzazione covalente dei probe. In questo approccio è necessario che il probe venga opportunamente funzionalizzato con gruppi reattivi quali gruppi amminici, tiolici, pirrolici ecc. in grado di creare legami covalenti specifici con il coating del substrato. Al fine di aumentare l'efficienza di ibridazione, tra il gruppo reattivo ed il probe stesso vengono inseriti degli spaziatori quali catene di gruppi  $(-CH_2)_n$  od una catena di poli-adenina, in grado di allontanare la singola elica dalla superficie.

In Fig. 3b si riporta un esempio

di immobilizzazione covalente di ss-DNA su una superficie di agarosio. In questo caso il film di agarosio è stato depositato per spin coating (4.000 rpm, 50 °C per 40 secondi) su un substrato di quarzo precedentemente lavato. Il coating di agarosio viene quindi attivato da una soluzione  $NaIO_4$  con formazione di gruppi aldeidici reattivi, sul substrato così attivato viene depositato il probe ammino terminato. Un processo di anchoring eseguito in cella climatica ad umidità e temperatura controllata garantisce la formazione del legame aldeide-ammina primaria con formazione della base di Schiff. La successiva riduzione in soluzione di  $NaBH_4$  stabilizza il legame tra probe e coating del substrato.

In Fig. 3c è riportato un processo di immobilizzazione chimica di probe su una superficie di COP (Cyclic Olefin Polymers), in particolare la superficie viene pulita ed attivata con un processo fisico in plasma di ossigeno per 10 min. a 100 W; la variazione di angolo di contatto da 82° a 21° indica l'avvenuta attivazione del substrato. La successiva silanizzazione chimica eseguita in presenza di vapori di 3-glicidossi-propil-trimetossi-silano (a 120 °C per 2 ore, sotto vuoto), permette la formazione di un coating con terminazioni epossidiche (angolo di contatto 60°+/-1,5°). Il successivo processo di printing di probe ammino modificati ed anchoring permette l'immobilizzazione covalente degli oligonucleotidi con formazione di un legame amminico [9].

L'approccio di immobilizzazione covalente, garantisce un'elevata stabilità del microarray, un ben determinato orientamento delle singole eliche sulla superficie e di conseguenza un'alta e riproducibile efficienza di ibridazione.

Il processo chimico finale prevede inoltre uno step di passivazione della superficie (*blocking process*) il cui scopo è quello di rimuovere i probe non ancorati alla superficie e di disattivare i gruppi reattivi residui che causerebbero legami aspecifici della superficie con il campione biologico



in esame. Le strategie di passivazione chimica sono diverse a seconda della natura della superficie. In generale si può seguire un approccio elettrostatico o covalente. Nell'approccio elettrostatico la superficie del substrato viene passivata da un layer di materiale organico ottenuto dall'interazione tra la superficie e le molecole passivanti quali: tensioattivi (Triton, Tween 20), proteine (BSA Albumina Bovina Sierica), polimeri (polivinilpirrolidone, parilene, glicolepolietilenico) o miscele, come la soluzione di Denhart. Un approccio covalente può essere eseguito utilizzando dei reagenti

specifici, ad esempio una superficie terminata con gruppi epossidici può essere passivata covalentemente con etanolamina producendo una superficie polare ed inerte caratterizzata da gruppi ossidrilici superficiali.

#### Ruolo della chimica nel modulo tecnologico per PCR

Il processo di miniaturizzazione che guida l'innovazione tecnologica dei LoC che sfruttano la reazione di amplificazione del DNA è accompagnato da alcuni svantaggi, quali ad esempio la diminuzione di efficienza di amplificazione della PCR dovuta all'interazione dei reagenti (Taq polimerasi, primers, nucleotidi (dNTP)) con le pareti del dispositivo stesso, con il risultato finale di una diminuzione di efficienza di amplificazione. In questo scenario la chimica è intervenuta attivamente con diverse soluzioni, proponendo, ad esempio, un processo chimico *low-cost* e quindi utilizzato a livello industriale che consiste nel passivare le pareti del LoC con un coating proteico PCR-*friendly*, ovvero compatibile con la reazione di PCR. Tale processo consiste semplicemente nell'immergere il dispositivo in una soluzione acquosa a pH neutro in citrato, contenente BSA a concentrazione pari all'1% P/V in presenza di agenti denaturanti, come SDS. Dopo un'incubazione di circa 4-8 ore ad una temperatura di 55 °C la superficie viene ricoperta da un coating proteico [10]. In Fig. 4a sono riportati i risultati delle analisi TEM che mettono in evidenza la formazione del coating di BSA.

Un metodo alternativo per incrementare le performance della PCR nei LoC è l'utilizzo di additivi a base di nanomateriali e solubili in mezzo acquoso [7-11], quali ad esempio complessi *host-guest* di nanoparticelle di Pt (diametro 2-3 nm) con  $\beta$ -ciclodestrine. (Fig. 4b). In tali complessi le strutture ciclodestriniche, garantiscono un'elevata solubilità del complesso nel mezzo di reazione biologico e il core metallico di nanoparticelle contribuisce con diversi meccanismi ad aumentare l'efficienza della PCR; in questo caso si è riscontrato un incremento delle performance di circa il 50% grazie all'eccellente efficienza termica delle nanoparticelle metalliche.

#### Conclusioni

Dallo sviluppo dei materiali innovativi alla messa a punto di nuovi processi specializzati, la chimica in tutte le sue discipline, chimica organica,

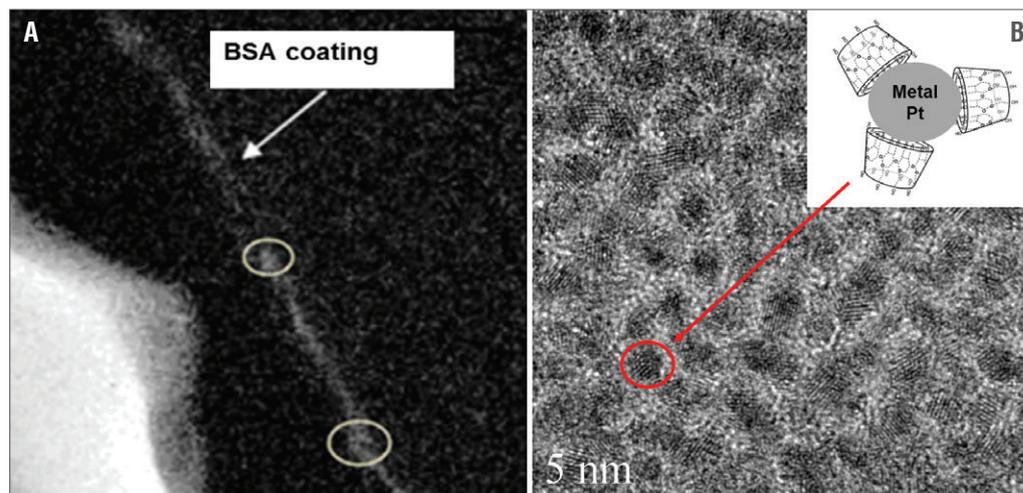


Fig. 4 - Immagini TEM del coating di BSA su superficie di  $\text{SiO}_2$  (sinistra), in complessi *host-guest* di nanoparticelle di platino con  $\beta$ -ciclodestrine

inorganica, analitica, chimico-fisica e biochimica gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella produzione dei dispositivi miniaturizzati (Lab-on-Chip) progettati per l'analisi degli acidi nucleici. Ogni modulo tecnologico di tali dispositivi necessita dei processi di funzionalizzazione chimica che abilitano le funzionalità specifiche del modulo stesso, quali microreatore per reazioni biochimiche, movimentazione liquidi, substrati solidi per lettura ottica o elettrica ecc. Tutto ciò fa sì che la figura del chimico sia diventata ormai essenziale nell'industria della diagnostica molecolare e dei dispositivi medici, per la messa a punto, lo sviluppo e la produzione di tali dispositivi innovativi.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Foglieni *et al.*, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2010, **48**, 329.
- [2] A. Kaushik *et al.*, *Biosensors and Bioelectronics*, 2016, **75**, 254.
- [3] S. Petralia *et al.*, *Biosensors Journal*, 2016, **5**, 136.
- [4] M. Guarnaccia *et al.*, *Genomics*, 2014, **103**, 177.
- [5] S. Petralia *et al.*, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2013, **187**, 99.
- [6] S. Petralia *et al.*, *Bionanoscience*, 2015, **5**, 150.
- [7] S. Petralia *et al.*, *Bionanoscience*, 2016, **6**, 139.
- [8] S. Petralia *et al.*, *Materials Science and Engineering C*, 2012, **32**, 848.
- [9] G. Ventimiglia S. Petralia, *Bionanoscience*, 2013, **3**, 428.
- [10] S. Petralia, G. Ventimiglia, *Bionanoscience*, 2014, **4**, 226.
- [11] S. Petralia, G. Ventimiglia, *Sensors & Transducers Journal*, 2012, **137**, 215.

[11] S. Giuffrida *et al.*, *Inorganic Chemistry*, 2006, **45**, 508.

#### The Role of Chemistry on Lab-on-Chip Development

Chemistry plays a fundamental role on the development and production of miniaturized device designed for the nucleic acids detection. Each technological Lab-on-Chip module need derivatization chemical processes to enable the module its specific function such as microreactor for biochemical reactions, liquid handler or solid support for optical or electrical reading.

## SIMONA AL K 2016: IL PARTNER NELLE SOLUZIONI INNOVATIVE IN PLASTICA

SIMONA SI È PRESENTATA AL K 2016 DI DÜSSELDORF, TENUTOSI DAL 19 AL 26 OTTOBRE SCORSO, CON UNA SERIE DI APPLICAZIONI DI PARTICOLARE INTERESSE. LE DIVERSE AREE TEMATICHE DELLO STAND HANNO VALORIZZATO LE NUOVE SOLUZIONI PROPOSTE NEI SETTORI DELL'INDUSTRIA, DELLE COSTRUZIONI, DELL'AGRICOLTURA E DELLA MOBILITÀ.

Sono molte e diverse le novità che la società SIMONA ha presentato all'edizione 2016 del K, la maggiore esposizione relativa alle materie plastiche. Innanzitutto, la società ha sviluppato un nuovo software per il dimensionamento dei serbatoi in ambito industriale: dotato di funzioni di dimensionamento allo stato dell'arte secondo il DVS, questo nuovo strumento presenta un'interfaccia veloce e intuitiva in grado di offrire livelli elevati di qualità e affidabilità.

Ma le novità non si fermano qui. L'offerta di prodotti, infatti, è stata allargata includendo gradi di materiali plastici completamente fluorinati. Al K, l'attenzione è stata per i **semilavorati SIMONA® PFA**, disponibili con e senza tessuto di aggrappaggio per la costruzione di serbatoi. Le lastre speciali con larghezza di 1500 m riducono significativamente il numero di saldature, migliorando l'affidabilità dei serbatoi e la sicurezza degli operatori.

Il K è stata inoltre l'occasione per lanciare **la nuova generazione di prodotti SIMOWOOD a base di Resysta®**, che include nuovi prodotti certificati IMO per il settore delle costruzioni navali. Realizzati principalmente da lolla di riso, i fogli di grandi dimensioni, offrono il look-and-feel del legno.

Per quanto riguarda il settore dell'agricoltura, la società ha presentato a Düsseldorf **la terza generazione di lastre alveolari SIMONA®**. Questo prodotto innovativo e leggero è stato ulteriormente raffinato e unisce i benefici di una struttura interna isotropica e ridotti spessori a una consistente ed elevata stabilità. Attualmente, questo materiale viene utilizzato come componente di depuratori d'aria e il confinamento del bestiame. Inoltre, queste lastre alveolari consentono anche una serie di vantaggi nella costruzione di serbatoi, soprattutto grazie alla nuova struttura interna reticolata che offre vantaggi di qualità premium e una durata eccellente.

L'esposizione tedesca ha rappresentato anche l'occasione per valorizzare sia i **tubi SIMONA** altamente resistenti alla corrosione e alle condizioni atmosferiche che vengono usati per la protezione degli stralli dei ponti sospesi, sia la gamma di **tubi e raccordi per convertitori biogas**, che offrono eccellente resistenza chimica e stabilità ai raggi UV.

Nel settore della mobilità l'attenzione è andata alla gamma sviluppata dalla filiale Boltaron. Il prodotto **Boltaron 9815** è infatti disponibile in lastre calandrate, estruse o pressate-laminate adatte per la realizzazione degli interni degli aerei ed è quindi strettamente conforme agli standard FFA e EASA riguardo infiammabilità, rilascio di fumo e calore. Inoltre Boltaron 9815 offre un'eccellente resistenza agli urti, all'abrasione e agli agenti chimici e un'ottima termoformabilità.



## BÜRKERT

CABINET DI AUTOMAZIONE  
ELETTROPNEUMATICA CERTIFICATI  
PER IL SETTORE IGIENICO  
SANITARIO

Lo sviluppo di soluzioni per la gestione dei fluidi richiede l'utilizzo di diversi elementi: dai dispositivi di controllo vero e proprio con i relativi sistemi di attuazione, per arrivare sino ai sensori, ciò però non è sufficiente se si prescinde dall'automazione. L'automazione di processo consente di operare nelle più svariate condizioni, deve però essere realizzata in modo da soddisfare al meglio sia le esigenze operative ma al contempo il rispetto di eventuali normative specifiche. Le batterie di elettrovalvole Bürkert tipo 8644 e 8650, ad esempio, si integrano direttamente sui nodi di automazione dei più noti produttori come Phoenix, Rockwell, Siemens e Wago divenendone "l'estensione" nell'ambito dell'attuazione pneumatica.

Per essere utilizzati in campo, i sistemi di automazione di processo, richiedono spesso l'installazione in armadi dedicati che possono avere un duplice scopo: la semplice protezione da agenti esterni o la rispondenza a specifiche normative legate ad esempio all'impiego in zone classificate ATEX o in aree di produzione di alimenti o bevande.

Al concetto di cabinet possono corrispondere realizzazioni molto diverse: da poche valvole collegate ad una morsettiera ed alloggiata in armadio plastico ai sistemi di controllo elettropneumatici estremamente complessi, basati su bus di campo posti all'interno di un contenitore IP66 in acciaio inox 316L. Molto spesso la costruzione di un cabinet per automazioni di processo complesse richiede conoscenze che sono patrimonio effettivo solo di chi può offrire esperienze in una vasta gamma di applicazioni, sia in termini di tipologie di fluidi gestiti che dei dispositivi necessari.

Fluidica, elettronica, software, scienza dei materiali, industrializzazione sono alcuni dei "building blocks" che quotidianamente debbono essere integrati per supportare i clienti, con cui Bürkert lavora fianco a fianco, con lo scopo di fornire soluzioni tali per cui lo straordinario possa divenire quotidiano.



## SCANIA CONSEGNA A GORENT IL PRIMO IBRIDO EURO6

*ECOMONDO - RIMINI: SCANIA CONSEGNA A GORENT IL PRIMO AUTOCARRO PER IL TRASPORTO PESANTE AD ABBINARE IL MOTORE DIESEL EURO6 ALL'ENERGIA ELETTRICA. TRA LE PECULIARITÀ DEL VEICOLO L'ABBATTIMENTO DELLE EMISSIONI DI CO2, LA RIDUZIONE DEL CONSUMO DI CARBURANTE E DELLE EMISSIONI ACUSTICHE*

Ecomondo, manifestazione fieristica all'avanguardia per tutto ciò che riguarda la sostenibilità ambientale, le energie rinnovabili e l'innovazione, è stata la cornice perfetta per la cerimonia ufficiale di consegna del primo Ibrido Euro6 Scania a Gorent.

Scania e Gorent sono due aziende che si distinguono nel panorama italiano per l'attenzione alle sfide ambientali che si prospettano per il prossimo futuro, considerando in particolare l'impatto della concentrazione delle persone nei centri urbani. È per soddisfare queste esigenze che Scania, leader nel settore del trasporto sostenibile, ha lanciato nel mercato italiano il primo autocarro ibrido che abbina al motore diesel Euro6 l'energia elettrica, oltre alla possibilità di utilizzare 100% biodiesel o HVO, consentendo di risparmiare carburante e ridurre le emissioni di CO2 e sonore. Un'occasione, questa, che Gorent, azienda specializzata nel noleggio di veicoli per l'igiene urbana, ha colto immediatamente, intravedendo le opportunità che questa nuova tecnologia può apportare in questo settore.

"Quella con Gorent è per noi una partnership di successo, all'insegna dell'innovazione e della sostenibilità", ha evidenziato Franco Fenoglio, Presidente e Amministratore delegato di Italscania, nel corso della cerimonia di consegna del veicolo ibrido a Ecomondo.

"Si tratta di una collaborazione consolidata nel corso del tempo che si fonda su una visione condivisa del futuro di un comparto che mostra crescente sensibilità nei confronti di temi a noi molto cari quali sostenibilità e profittabilità delle nostre soluzioni di trasporto".

Furio Fabbri, Presidente e Amministratore delegato di Gorent ha dichiarato: "La nostra flotta, che ha superato le 830 unità, si arricchisce oggi di un nuovo importante veicolo, che ci consentirà di garantire a enti pubblici e privati servizi per l'igiene urbana sempre più diversificati, riducendo ulteriormente le emissioni di gas climalteranti. Come emerso dal nostro primo Bilancio di Sostenibilità, infatti, Gorent ha già ottenuto una riduzione di circa 2.690 tonnellate di CO2eq e per questo abbiamo, per primi, acquistato in Italia il nuovo Ibrido Scania per migliorare le performance ambientali e accrescere il parco mezzi incrementando la componente elettrica e a biocarburante. Scania per Gorent ha rappresentato il partner strategico per consolidare questa importante collaborazione al servizio della sostenibilità".

# DALL'INFORMAZIONE ALLA COMPLESSITÀ: UNA METAFORA DEI SISTEMI CHIMICI, BIOLOGICI E INGEGNERISTICI

La struttura del DNA ha evidenziato che la biologia costituisce un aspetto della scienza dell'informazione, aprendo interessanti prospettive nella descrizione delle caratteristiche e dell'evoluzione dei sistemi viventi a partire dalle cellule. Il confronto dei risultati così ottenuti con quelli sperimentali concernenti la sintesi di cellule con minimo genoma (JCVI-syn3.0) lascia prevedere importanti sviluppi nelle ricerche in corso nei settori della biologia sintetica e dell'ingegneria metabolica.



## La termodinamica dell'informazione

“Chiamala entropia. Nessuno sa cosa sia per cui nei dibattiti ti troverai avvantaggiato”. Con queste parole John von Neumann, il leggendario matematico, commentava una formula proposta da Claude Shannon nel 1948 per misurare l'informazione contenuta in un messaggio. Ma che cosa è l'informazione, e soprattutto che cosa la rende così importante?

Shannon, ingegnere alla Bell, aveva osservato che il contenuto di un messaggio si può esprimere mediante una serie di decisioni binarie, come si procede nel gioco in cui mediante una successione di sì e di no si arriva ad identificare la carta di un mazzo o una persona presente in un gruppo. La formula assume una forma semplice se riguarda  $\Omega$  elementi aventi la stessa probabilità. Identificando l'informazione  $I$  con il numero delle scelte consegue che  $\Omega=2^I$ . Ovvero  $I=\log_2 \Omega$ , relazione che richiama l'equazione  $S=k_B \ln \Omega$ ,

( $k_B=1,3805 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$ ), introdotta nella seconda metà dell'Ottocento da Boltzmann, per valutare l'entropia  $S(E)$  di un sistema termodinamico la cui energia  $E$  è distribuita fra  $\Omega$  stati equiprobabili. Ricordando che l'entropia è espressa dal rapporto fra l'energia e la temperatura assoluta  $T$ , ne consegue che [1]:

$$I = \log_2 \Omega = S(E)/k_B \ln 2 = E/k_B T \ln 2$$

Questa relazione evidenzia che l'informazione ha le stesse radici dell'entropia che misura la nostra ignoranza sulla distribuzione dell'energia fra i diversi stati di un sistema termodinamico del quale conosciamo il valore di grandezze macroscopiche, quali la temperatura e il volume. Da essa risulta anche che l'energia associata all'unità di informazione o bit, corrispondente a  $I=1$ , ammonta a  $k_B T \ln 2$ .

Rolf Landauer, un matematico che operava presso l'IBM, ha successivamente evidenziato che i bit sono sempre connessi a particolari situazioni fisiche, ad esempio i buchi di una carta perforata, lo stato di un neurone e al limite lo spin *up* o *down* di una particella. Pertanto l'informazione non costituisce un'astrazione, anche perché la sua cancellazione richiede un'energia, pari a  $k_B T \ln 2$  per ogni bit.

## Un calcolatore chiamato Universo

L'Universo si può assimilare ad una sfera avente un raggio espresso dal prodotto della velocità della luce per il tempo trascorso dalla sua nascita, ovvero dal Big Bang. Moltiplicandone il volu-

me per la densità della materia si ricava la massa, che, moltiplicata a sua volta per il quadrato della velocità della luce, fornisce il suo contenuto di energia come ci ha insegnato Einstein [2].

Poiché l'inversione di un bit da *up* a *down* o viceversa comporta una variazione di energia  $E$ , Norman Margolus e Lev Levitin, memori del principio di indeterminazione di Heisenberg, hanno dimostrato che la transizione avviene in un intervallo di tempo  $\tau=h/4E$ , essendo  $h$  la costante di Planck. Applicando questo risultato a tutta l'energia presente nell'Universo si ricava che è in grado di fare  $10^{103}$  operazioni al secondo, per cui nei suoi 14 miliardi di anni di vita può aver eseguito circa  $10^{122}$  operazioni. Numero enorme, che sancisce il limite delle elaborazioni entro le quali hanno operato le leggi della fisica.

Metaforicamente l'universo si può pertanto assimilare ad un gigantesco calcolatore, l'unico in grado di rispondere alla domanda: “Si potrà ricostruire il Big Bang?”, con: “Fiat lux!”. Ma che cosa ha fabbricato fruendo di tale gargantuesca capacità di calcolo? L'attenzione viene subito posta alla sintesi di quei composti chimici che giocano un ruolo essenziale nei processi vitali, quali le proteine, fondamentali non solo per le loro proprietà strutturali, ma anche per le loro funzioni catalitiche. È improbabile che nell'intero Universo esistano molecole con proprietà superiori a quelle delle proteine. Trattandosi di polimeri costituiti da 20 tipi di amminoacidi ne consegue che ad una catena lunga  $n$  unità corrispondono  $20^n$  isomeri [3]. Per un valore medio ragionevole di  $n=200$ , si ottengono  $20^{200}=10^{260}$  molecole. Si

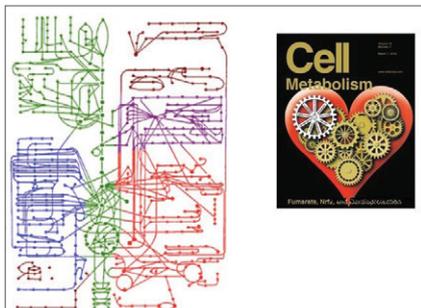


Fig. 1 - Gli organismi trasformano materiali organici dell'ambiente e li convertono in altri utili per la loro sopravvivenza. Gli attori di tali operazioni sono i cicli metabolici, nel cui ambito si svolgono le corrispondenti reazioni chimiche, articolati in complessi network

tratta di un numero impressionante, molto più alto di quello dei bit messi a disposizione dall'Universo durante la sua vita. Il fatto che le osservazioni spettroscopiche evidenzino la presenza nelle nubi galattiche fredde di molti e complicati composti della chimica organica, suggerisce allora che le loro sintesi facciano intervenire dei complessi meccanismi organizzatori in grado al limite di generare la vita.

La complessità costituisce però un concetto elusivo poiché Seth Lloyd ne ha trovato in letteratura quarantadue definizioni, ovvero un numero superiore alle ricette che vengono propagandate per fabbricare una pizza! Nei sistemi biologici si manifesta nelle interazioni fra una moltitudine di molecole organiche, organizzate in reti, o *networks*, nel cui ambito fluiscono le informazioni. Tipici sono i cicli metabolici presenti nelle cellule grazie ai quali si produce energia, acidi nucleici, proteine e lipidi, il cui controllo viene esercitato influenzando sul comportamento dei singoli enzimi che catalizzano le varie reazioni (Fig. 1).

Ma quali sono i meccanismi evolutivi in grado di favorire l'emergenza di strutture chimiche capaci di incorporare un contenuto di informazione che permetta la loro autoriproduzione?

### Il cammino dell'evoluzione

Circa 150 anni fa Charles Darwin spiegò come l'evoluzione abbia trasformato le prime forme di vita comparse sulla Terra nella presente ricca panoplia di specie viventi mediante un processo che si è protratto per circa 3,5 miliardi di anni (Fig. 2). Attualmente si ritiene che sia esistito un precursore chiamato IDA (*Initial Darwinian Ancestor*) costituito da molecole non ancora identificate, che si è trasformato in LUCA, acronimo di "*Last Universal Common Ancestor*", ovvero di

un organismo primordiale in grado di accumulare le informazioni che hanno generato le diverse forme di vita esistenti sulla Terra [4]. Ma in che modo sono state trasmesse?

Horace Judson [5] ha definito ottavo giorno della creazione quello della scoperta della struttura del DNA, perché ha trasformato profondamente la biologia, evidenziando che costituisce un aspetto della scienza dell'informazione grazie alla disposizione sequenziale dei nucleotidi, che codifica le proteine, e alla complementarità che lega perfettamente un filo dell'elica con il suo partner, che trasmette l'eredità. Il DNA è il blueprint per la costruzione di un organismo in grado di sopravvivere nel migliore dei modi nel suo ambiente nativo e di trasferire informazioni alla sua progenie. Ne consegue che la vita dovrebbe essere pensata non come un evento chimico, ma come una continua elaborazione di informazioni. Il genoma ne è depositario mediante una collezione di bit, accumulati durante il processo evolutivo. La sua complessità si identifica pertanto con l'ammontare delle informazioni che vengono trasferite alla sintesi delle proteine.

La termodinamica ci insegna che un sistema, a temperatura e pressione costanti, nel raggiungere l'equilibrio con l'ambiente con il quale è a contatto, è in grado di produrre un lavoro massimo uguale alla variazione di energia libera di Gibbs, che a sua volta si dimostra essere proporzionale all'informazione [6]:

$$\Delta G = T(S_{eq} - S) = T(k_B \ln 2)$$

L'elaborazione di tale informazione associata al flusso di exergia proveniente dal Sole, eseguita dal calcolatore Terra ha contribuito ad aumentare la complessità della biosfera durante un processo che perdura dall'inizio della storia del pianeta. Il tasso del flusso di exergia sancisce pertanto il limite superiore dello sviluppo. Esistono comunque elevati margini, poiché il flusso solare ammonta a 140.000 TW, quello impiegato dalla fotosintesi 90 TW e quello impiegato nelle attività umane a 15 TW. Purtroppo i processi naturali di trasformazione hanno un rendimento molto basso, per cui gran parte di tale energia che interviene anche nei processi atmosferici e superficiali del nostro inquieto pianeta, viene disperso in processi irreversibili.

Mediante un programma di calcolo, battezzato Avida [7], si possono condurre esperimenti numerici su una moltitudine di singoli programmi in grado ciascuno di replicarsi ed evolvere in un

ambiente soggetto a fluttuazioni. Si tratta di uno strumento destinato a ricerche sull'evoluzione della complessità non solo dei sistemi biologici, ma anche di quelli tecnologici e delle società. Le trasformazioni di ciascun organismo digitale, gestite da istruzioni che costituiscono il loro genoma, riflettono i tre ingredienti tipici dell'evoluzione darwiniana, ovvero:

- le replicazioni, nelle quali gli elementi copiano le istruzioni del loro codice in una memoria fresca, allungando così la loro memoria prima di dividersi;
- le mutazioni, dovute agli errori digitali di trascrizione che intervengono durante il processo di copiatura, per cui i figli differiscono dai loro genitori;
- la selezione, che elimina le mutazioni sfavorevoli alla sopravvivenza, per cui si può assimilare ad un filtro che agisce come se fosse un diavoleto di Maxwell. In realtà tende a eliminare gli organismi portatori di mutazioni che diminuiscono l'adattamento, o *fitness*, con l'ambiente circostante.

Dalle simulazioni risulta che gli organismi digitali si replicano, mutano e si riproducono per diverse generazioni dando origine a trasformazioni che talora manifestano comportamenti inaspettati [8]. Nella Fig. 3 viene illustrato l'esempio di una popolazione soggetta a trasformazioni analoghe a quelle che i biologi osservano su un disco di Petri.

### La cellula in una scheggia di silicio

Grazie all'impiego di algoritmi evolutivi è possibile approfondire mediante modelli matematici i processi che si svolgono in natura cogliendone l'analogia con quelli produttivi della chimica e dell'ingegneria, come appare dai seguenti esempi:

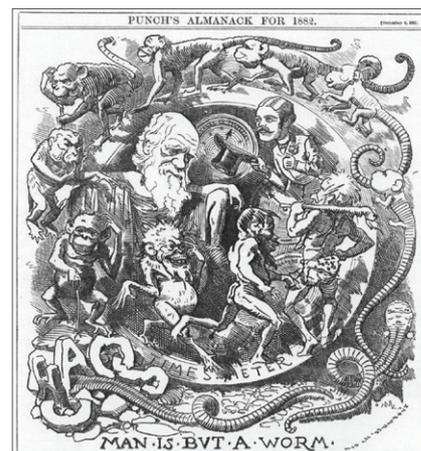


Fig. 2 - Caricatura di Darwin riportata nel 1882 su Punch



Fig. 3 - Nell'evoluzione di una popolazione arvidiana simulata al computer si avvicendano diverse specie, simili a quelle che si riscontrano sperimentalmente in un disco di Petri [rif. (7)]

- l'insieme delle reazioni chimiche dei cicli metabolici che avvengono nelle cellule per sostenere la vita, può essere assimilato ad un laboratorio chimico che converte materie prime in prodotti ricchi di energia o in grado di conferire una struttura alle funzioni cellulari;
- nell'industria i prodotti chimici vengono ottenuti mediante processi che comprendono diverse reazioni integrate in strutture la cui complessità rivaleggia con quella delle cellule viventi.

In sostanza la biochimica e l'ingegneria chimica grazie alla scienza dell'informazione stanno alla base di una nuova rivoluzione scientifica ispirata dalla simulazione del comportamento dei sistemi biologici, ponendo in primo piano quello delle cellule (Fig. 4). Si tratta di un laboratorio virtuale che permette di evidenziare le risposte di una cellula a stimoli esterni e le sue possibili riprogettazioni su basi razionali. Queste indagini stanno acquistando un particolare rilievo con lo sviluppo della biologia sintetica che combina diverse discipline quali le biotecnologie, la biologia molecolare, la biofisica, la biologia evolutiva ed altre, svolgendo ricerche volte alla progettazione di sistemi biologici che, attraverso l'elaborazione dell'informazione, siano in grado di sintetizzare nuove molecole e nuovi materiali. Dal punto di vista matematico tale modellazione comporta l'integrazione di sistemi di equazioni differenziali non lineari che riflettono i bilanci materiali dei diversi componenti coinvolti in schemi complessi delle reazioni metaboliche [9]. Per tenere conto del traffico molecolare è necessario far intervenire i processi diffusivi ai quali contribuiscono le fluttuazioni stocastiche per cui è talora opportuno impiegare l'equazione di Langevin, introdotta per la descrizione dei moti browniani. Il modello deve contemplare il meccanismo di trascrizione delle informazioni contenute nel genoma per la sintesi delle proteine che opera come viene illustrato [10] nella Fig. 5.

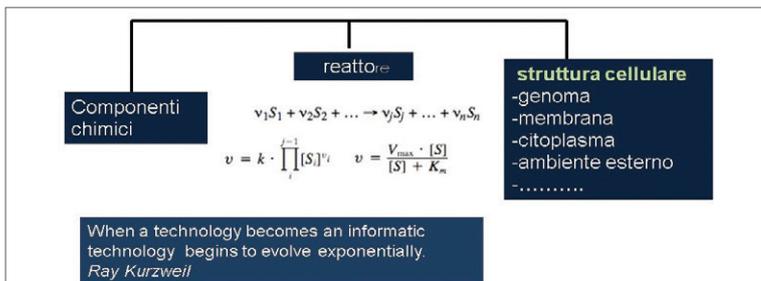


Fig. 4 - Una sfida per l'ingegneria delle reazioni chimiche: la formulazione di un modello in silicio di una cellula

In realtà le attività presenti in una cellula presentano ancora comportamenti ignoti sulle cui origini vengono svolte indagini sperimentali, mentre il lavoro dei computer si svolge in direzione opposta intesa a simulare determinate funzioni. Un interessante programma, chiamato *Whole Cell Simulation* formulato da Markus W. Covert e collaboratori [11], descrive l'intero ciclo del batterio procariotico *Mycoplasma genitalium*. Nel modello sono inclusi i più importanti processi vitali (Fig. 6), quali la trascrizione del DNA nell'RNA e quindi nelle proteine, il metabolismo volto alla produzione di energia e dei componenti strutturali, la replicazione del genoma ed, infine, la scissione della cellula. I risultati dei calcoli si accordano soddisfacentemente con le informazioni sperimentali.

**Verum est factum**

Le concettualizzazioni precedentemente illustrate, anche se offrono degli strumenti con i quali è possibile sviluppare calcoli e simulazioni sul modo in cui operano i sistemi biologici, non ci informano sulle caratteristiche dell' "Initial Darwinian Ancestor (IDA)". Si tratta di una zona ancora buia che mette in evidenza il fatto che nei sistemi fisici concernenti la gestione dell'informazione potrebbero intervenire variazioni del flusso simili alle transizioni di fase. Allo stato attuale, comunque resta insoluto il quesito: "Che cosa è la vita?", anche se in realtà non esiste una formulazione adeguata di questa domanda, per cui solitamente viene elusa presentando una lista delle caratteristiche che contraddistinguono gli organismi viventi, quali il movimento, la respirazione, la nutrizione, la crescita e la riproduzione. Una risposta funzionale compatibile con le leggi della chimica-fisica è stata offerta da Erwin Schroedinger [12], uno degli artefici della meccanica quantistica, che ha scritto: "Un vivente

è un sistema termodinamico aperto in grado di mantenersi in modo autonomo in uno stato energetico stazionario, ed in grado di dirigere una serie di reazioni chimiche verso la sintesi di se stesso". Ineccepibile, si potrebbe dire, ma manca di un ingrediente fondamentale: la capacità di trasferire l'informazione. Gerald Joyce ha affermato che la caratteristica peculiare della vita è quella di subire un'evoluzione darwiniana che prenda origine dalle molecole: "La chimica non ha una storia a differenza della biologia, per cui la nascita della vita si identifica con quella della biologia scritta

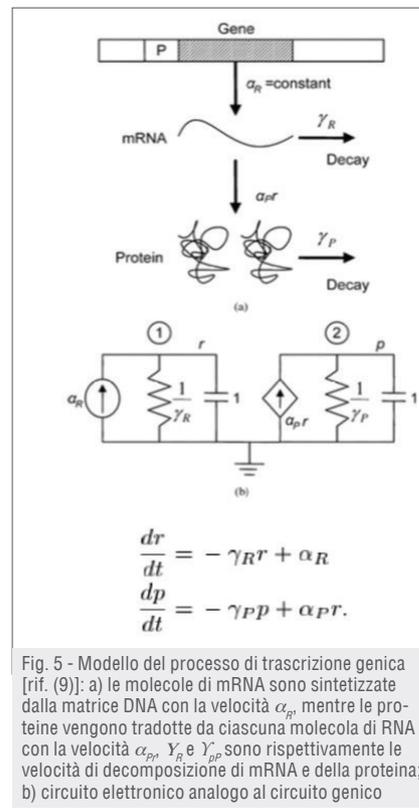


Fig. 5 - Modello del processo di trascrizione genica [rif. (9)]; a) le molecole di mRNA sono sintetizzate dalla matrice DNA con la velocità  $\alpha_{mR}$ , mentre le proteine vengono tradotte da ciascuna molecola di RNA con la velocità  $\alpha_{pP}$ ,  $\gamma_R$  e  $\gamma_P$  sono rispettivamente le velocità di decomposizione di mRNA e della proteina; b) circuito elettronico analogo al circuito genico

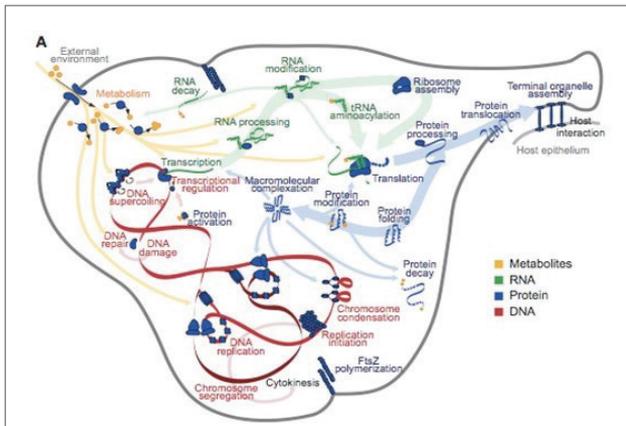


Fig. 6 - Descrizione schematica dei 28 sotto modelli, indicati con colori diversi, con cui è stato costruito il modello *Whole cell* [metabolico (arancio), RNA (green), proteinico (blu), DNA (rosso)] [rif. (10)]

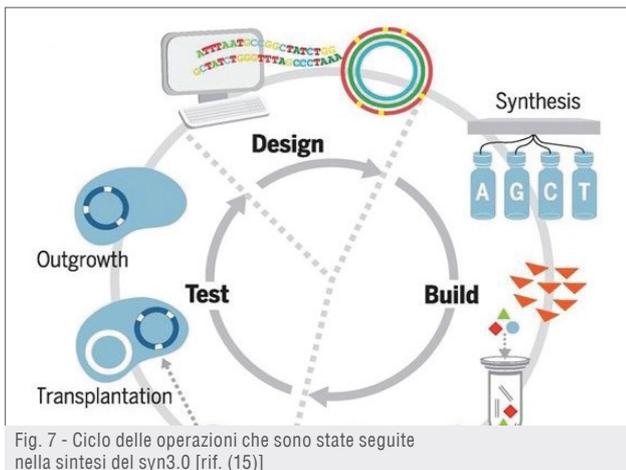


Fig. 7 - Ciclo delle operazioni che sono state seguite nella sintesi del syn3.0 [rif. (15)]

nelle molecole genetiche” [13]. Ovvero nel DNA, un codice, come visto, che può essere copiato e ricopiato più volte con errori che creano nuove informazioni.

Esiste però un approccio alternativo per affrontare il problema, che riflette l’atteggiamento di Richard Feynman, uno degli artefici dell’elettrodinamica quantistica, che lasciò scritto sulla sua lavagna: “*What I cannot create I do not understand*”. In questa frase riecheggia l’insegnamento di Gianbattista Vico il quale sosteneva che per comprendere qualcosa bisogna averlo fatto. È stata ripresa e modificata da Craig Venter, uno dei pionieri della decifrazione del genoma umano, affermando: “*What I cannot build, I cannot understand*” [14]. Si tratta di un messaggio denso di significati che ci porta agli esordi di un’avventura, che emerge dalla biologia sintetica: la creazione di una cellula artificiale. In un primo tempo, ovvero

sino al 1984 si riteneva che la più semplice cellula in grado di avere una crescita autonoma fosse il batterio *Mycoplasma mycoides*, perché depositario del più piccolo genoma richiesto per comprendere i principi basilari della vita. Ovvero tale da sancire la soglia di complessità richiesta perché essa si inneschi. Venter ed i suoi collaboratori si sono impegnati in tali indagini con lo scopo di produrre una cellula sintetica minima più semplice di quelle naturali. In una recente pubblicazione viene annunciata la scoperta della sintesi di una catena di oligonucleotidi in grado di riprodursi dopo essere stati installati in un’opportuna membrana [15]. Il tutto seguendo il ciclo di operazioni illustrato nella Fig. 7. Battezzato “*JCVI-syn 3.0*” o in breve “*syn3.0*”, contiene circa 531.000 coppie di basi organizzate in 473 geni trapiantati nelle cellule di un sottile batterio *Mycoplasma mycoides*.

Si tratta del più piccolo genoma sintetico sino ad ora ottenuto. In realtà questo successo ha evidenziato però che il concetto di minimo gene risulta più complesso di quanto fosse apparso nelle prime indagini poiché accanto ai geni essenziali devono esserne presenti altri, quasi essenziali perché richiesti per una crescita robusta resistente alle perturbazioni. Pertanto il *syn3.0* costituisce un’approssimazione del lavoro di

esplorazione in corso. Tuttavia non si può fare a meno di prendere atto che la sua creazione, oltre che essere densa di contenuti e di significati scientifici e filosofici, ispirerà gli sforzi che verranno condotti nella biologia sintetica. Inoltre conferirà slancio alle attività in corso intese ad utilizzare le cellule batteriche quali fabbriche per la bioconversione di risorse rinnovabili a prodotti chimici di importanza applicativa. La produzione di nuovi cammini di reazione costituisce infatti il cuore della ingegneria metabolica intesa a creare funzioni biologiche non esistenti in natura combinando la biologia, la chimica, la teoria dell’informazione e l’ingegneria.

### BIBLIOGRAFIA

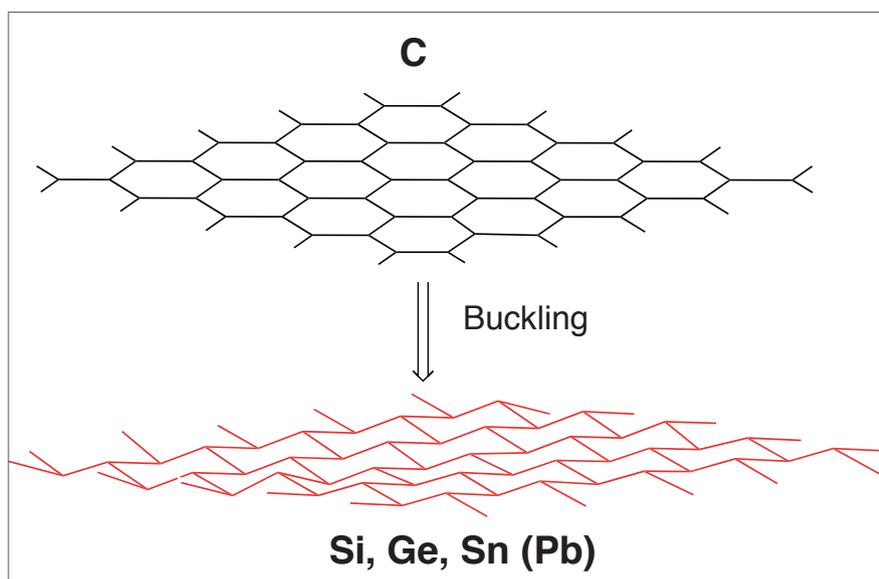
- [1] S. Lloyd, *Nature*, 2000, **406**, 1047.
- [2] S. Lloyd, *Programming the Universe*, Alfred A. Knopf, New York, 2007.
- [3] P.C.W. Davies, *Complexity*, 2004, **10**, 11.
- [4] F.M. Harold, *In Search of Cell History*, The University of Chicago Press, 2014.
- [5] H.F. Judson, *L’ottavo giorno della creazione*, Editori Riuniti, 1982.
- [6] G. Wall, M. Gong, *Exergy Int. J.*, 2001, **1**(3), 128.
- [7] C. Adami, C. Ofria, T. C. Collier, *PNAS*, 2000, **97**, 4463.
- [8] P. McKinley *et al.*, *Computer*, 2000, 54.
- [9] C. Tan *et al.*, *Molecular Bio Systems*, 2007, **3**, 343.
- [10] M.L. Simpson *et al.*, *Engineering in the Biological Substrate: Information Processing in Genic Circuits*, Proc. of the IEEE, 2004, **92**, 849.
- [11] J.R. Karr *et al.*, *Cell*, 2012, **150**, 389.
- [12] E. Schroedinger, *What is Life?*, Cambridge University Press, 1944.
- [13] A. Rutherford, *The Origin of Life*, Penguin, 2013.
- [14] J. Craig Venter, *Life at the speed of light*, Little Brown, 2013.
- [15] C.A. Hutchison *et al.*, *Science*, 2016,

### From Information to Complexity: A Metaphor For Chemical, Biological and Engineering Systems

The structure of DNA has evidenced that biology constitutes an aspect of the information science by opening interesting perspectives in the description of the characteristics and of the evolution of living systems, starting from the cells. The comparison of the obtained results with the experimental ones concerning the synthesis of cells with minimal genome (JCVI-syn3.0) foresees important developments in the ongoing researches on synthetic biology and on metabolic engineering

# LA RIVOLUZIONE 2D. SOLIDI PER L'ELETTRONICA POST-GRAFENE

Nei laboratori di tutto il mondo si lavora alacremente alla ricerca di nuovi materiali 2D che possano coniugare gli aspetti straordinari del grafene con quelli dei semiconduttori più affermati. Da quelli elementari (2D-eni) a quelli misti, diverse classi di solidi 2D già disponibili o considerati alla portata dei ricercatori si candidano a sostituire il silicio nei dispositivi elettronici del prossimo futuro.



**G**eorge Whitesides, il celebre chimico dell'Università di Harvard, è solito fare previsioni sul futuro della scienza, e della chimica in particolare. Ci aveva già provato nel 1990 [1], ed è tornato a farlo di recente [2]. Più che prevedere, questa volta ha cercato di indicare le tante possibili direzioni che la chimica potrebbe prendere per restare una disciplina centrale e rispondere alla sfida di altre discipline considerate più eccitanti e “necessarie” dall'opinione pubblica. Nell'individuare una lunga lista di problemi di cui la chimica si dovrebbe occupare, Whitesides cita tra gli altri quello di immaginare (e quindi trovare il modo di pre-

parare) *materiali impossibili*. Questo termine è quello che più facilmente ci viene alla mente parlando di *grafene*, il materiale bidimensionale monoatomico per eccellenza che ha lanciato la rivoluzione 2D nel 2004 [3], e la cui esistenza nel mondo reale era ritenuta impossibile. Mentre le straordinarie proprietà del grafene andavano rivelandosi, chimici, fisici e scienziati dei materiali hanno cominciato subito a cercare altri materiali impossibili e con proprietà altrettanto clamorose. Era infatti previsto che solidi 2D come il grafene presentassero proprietà ottiche ed elettroniche significativamente diverse da quelle di bulk a causa del

confinamento elettronico e della mancanza di interazioni tra gli strati. L'obiettivo diventò quello di creare altri solidi 2D stabili di spessore atomico (quindi intrinsecamente planari), possibilmente con una separazione nella struttura di banda elettronica (assente nel grafene ideale) per consentirne l'impiego come semiconduttori. Due sono state le direzioni principali prese dalla ricerca per realizzare questo paradigma. La prima ha portato a scandagliare dalle parti del carbonio o nelle sue immediate vicinanze alla ricerca di nuove fasi solide di spessore nanometrico o subnanometrico. La seconda è stata quella di attingere a un repertorio di materiali già esistenti e di “lavorarli” fino ad ottenere qualcosa di simile al grafene. In questi anni le due direzioni si sono incrociate molte volte, spesso attingendo e mutuando conoscenza sia nel campo teorico che in quello sperimentale e applicativo.

### A spasso in flatlandia: tra boronitrene e grafene

Il nitruro di boro (BN) è un materiale sintetico composto da carbonio e boro in quantità equimolari ed è isostrutturale con il carbonio. Come il carbonio, il BN di bulk esiste in due forme più comuni, una forma densa cubica (come il diamante), c-BN, e una a strati esagonale (come la grafite), h-BN. Fino agli anni Novanta si pensava che h-BN fosse la forma termodinamicamente favorita in condizioni normali, mentre oggi la tesi più accreditata è che sia la forma cubica ad essere quella più stabile [4].

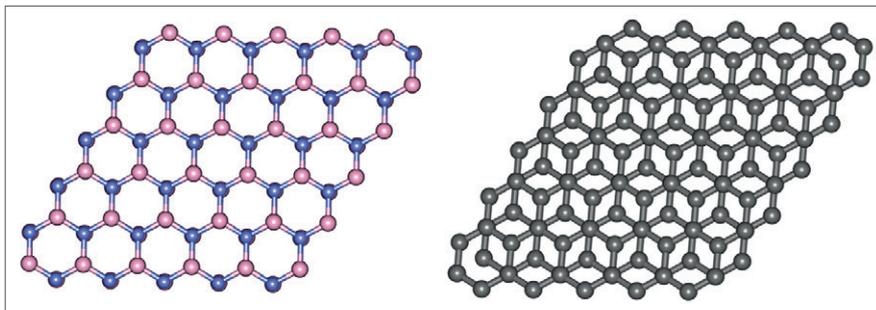


Fig. 1 - Vista di h-BN (a sinistra) e grafite lungo la direzione di stacking (adattata da rif. 4)

Grafite e h-BN (chiamato anche *grafite bianca*) sono straordinariamente simili da un punto di vista strutturale. Entrambi hanno un reticolo 2D a nido d'ape perfettamente planare con legami covalenti forti nel piano ( $d_{C-C}=142$  pm,  $d_{B-N}=145$  pm) e legami molto più deboli tra i piani (debolmente ionici nel caso di h-BN). Ma mentre i parametri cristallini dei due solidi esagonali sono molto simili ( $a_{BN}=250$  pm,  $a_C=246$  pm,  $c_{BN}=666$  pm,  $c_C=670$  pm), la loro struttura elettronica è molto diversa, essendo h-BN un isolante con un *band-gap* ( $E_g$ ) diretto di 5-6 eV (i.e. un semiconduttore ad ampio band-gap) mentre la grafite notoriamente è un semimetallo. Questa profonda differenza è una conseguenza diretta della diversa natura degli atomi costituenti e si manifesta in una diversa sequenza di stacking degli strati. Infatti, mentre la grafite altamente cristallina possiede una sequenza di stacking di Bernal di tipo AB, h-BN possiede un ordine di stacking di tipo AA (o AA' se si considera la diversità tra B ed N) che porta gli atomi di B di uno strato a sovrapporsi con quelli di N di strati adiacenti (e viceversa) (Fig. 1).

Considerata la facilità con cui i piani grafiticici si sfaldano nella direzione parallela ai piani stessi, non sorprende che una delle applicazioni più note della grafite sia quella di lubrificante. La perfetta somiglianza strutturale della grafite con h-BN spiega l'uso di quest'ultimo per il medesimo scopo, sebbene con notevoli differenze. Infatti, se l'alto potere lubrificante della grafite è da attribuirsi anche alla presenza di gas (ossigeno, vapor d'acqua, ecc.) adsorbito sugli strati superficiali, l'impiego di h-BN come lubrificante è particolarmente utile ed efficace sotto vuoto o in assenza d'aria (ad esempio nello spazio). L'uso alternativo di h-BN rispetto alla grafite vale anche in molti altri casi o condizioni nei quali il materiale a base di carbonio è meno efficace (ambienti

particolarmente ossidanti) o addirittura troppo scuro (cosmetica, materiali dentali). Come tutti i solidi di bulk intrinsecamente lamellari e privi di legami forti tra gli strati, sia la grafite che h-BN possono essere modificati (Fig. 2) per *intercalazione* (ed eventuale *deintercalazione*), nonché subire *esfoliazione* meccanica (il cosiddetto *peeling*), acustica (in dispersioni liquide), o chimica nelle condizioni di temperatura e solvente più opportune [5, 6]. L'esfoliazione micromeccanica applicata con successo da Geim e Novoselov alla grafite per produrre grafene monostrato [3] ha permesso di ottenere monostrati anche da altri solidi lamellari, incluso il h-BN [7]. Tuttavia nel caso del h-BN la stabilità del monostrato ottenuto (denominato *boronitrene* in assonanza con grafene) è di molto inferiore a quella del grafene a causa della sua marcata tendenza alla riaggregazione [4]. Altre differenze tra boronitrene e grafene monostrato sembrano essere più favorevoli al h-BN ad elevate temperatu-

re. Infatti, se il grafene monostrato comincia a reagire con ossigeno intorno ai 250 °C, il h-BN monostrato comincia ad ossidarsi solo intorno ai 700 °C, e resiste fino a circa 850 °C [8]. Considerando sia le caratteristiche del boronitrene più simili a quelle del grafene (alta trasparenza, alta conducibilità termica ed elevata resistenza meccanica) che quelle antitetiche (conducibilità elettrica trascurabile, instabilità nella forma di monostrato isolato) si comprende come questo materiale sia immediatamente sembrato il materiale complementare ideale per ottenere eterostrutture verticali di grafene supportato su boronitrene.

### Completare il lavoro: dal grafene al plumbene

Come abbiamo anticipato, la prima e più naturale scelta per il nuovo materiale 2D di Dirac (in cui gli elettroni sono fermioni di Dirac privi di massa e la mobilità dei trasportatori di carica raggiunge valori altissimi) è stata quella di cercare nello stesso gruppo del carbonio. Due difficoltà - una reale, l'altra meno - sono state subito evidenti per gli altri elementi del gruppo 14. La prima è che nessuno degli elementi più pesanti possiede una fase lamellare stabile (anzi la più stabile come nel caso del carbonio) da cui eventualmente partire per creare un monostrato *free-standing*, cioè libero da interazioni al punto da essere considerato autosostenuto. Ma se l'approccio a un materiale sintetico poteva non essere proibitivo, più difficile sembrava contrastare la naturale

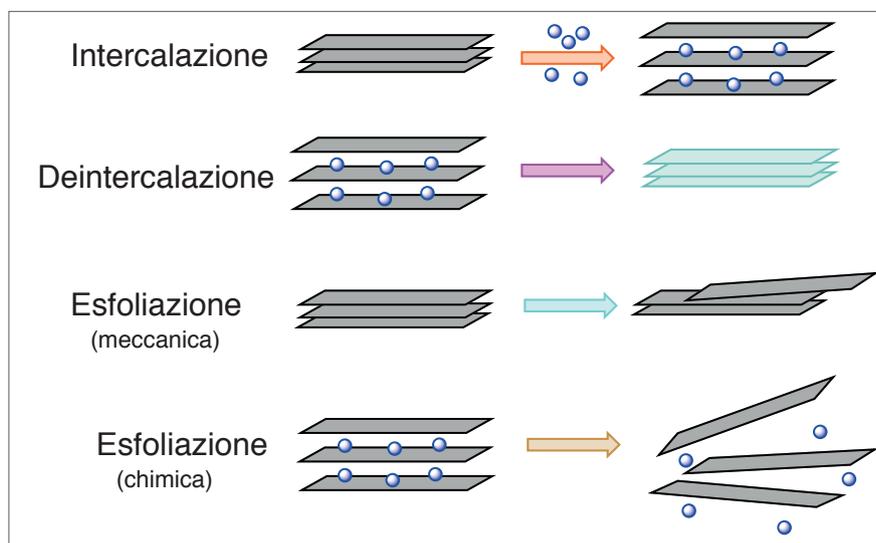
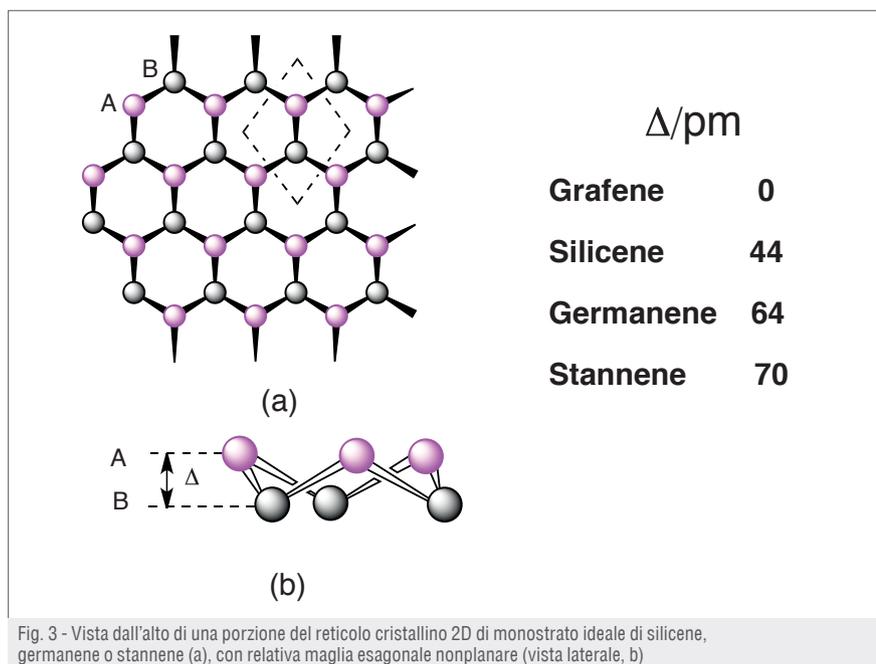


Fig. 2 - Metodi di manipolazione di solidi cristallini lamellari



tendenza di questi elementi ad assumere più facilmente un'ibridazione  $sp^3$ .

Anni di ricerche hanno ora dimostrato non solo che esiste la possibilità teorica di monostrati di Si e Ge stabili [9], ma che è possibile prepararli sperimentalmente e che è necessario depositarli su un substrato per stabilizzarli [10-13]. Oltre all'instabilità dei monostrati non supportati, l'unico prezzo da pagare per questo risultato è la deformazione spontanea delle maglie planari del reticolo esagonale a nido d'ape, misurabile attraverso la cosiddetta *altezza di buckling*  $\Delta$  che naturalmente diventa sempre più pronunciata scendendo lungo il gruppo (Fig. 3).

Ma mentre la corrugazione permette di mantenere la natura 2D dello strato (semplicemente posizionando ad altezza diversa i due sottoreticoli triangolari del reticolo esagonale), la conseguenza più importante del buckling è che, pur diventando biatomico, il monostrato mantiene un comportamento da semimetallo con band-gap nullo (come nel piatto grafene) fino allo stagno. È pertanto previsto che dal punto di vista elettronico le forme elementari 2D di Si (*silicene*), Ge (*germanene*), e Sn (*stannene*) [14] si comportino in maniera analoga al grafene. A conferma di ciò, ricercatori statunitensi e italiani hanno recentemente

assemblato un transistor a effetto di campo (FET) basato su silicene [15], usando la necessaria precauzione di incapsularlo per preservarlo dall'indesiderata ossidazione all'aria [16]. Bisogna tuttavia aggiungere che il comportamento elettronico dello stannene è fortemente condizionato dalla natura del substrato su cui è depositato [14] e che bisognerà attendere altre conferme sperimentali.

La ricerca di altre forme elementari 2D (*2D-eni*) del gruppo 14 è stata completata calcolando la stabilità del *plumbene* (piombo 2D). Per l'elemento più pesante del gruppo (e con un forte accoppiamento spin-orbita) è stato previsto che la stabilità di un eventuale monostrato possa essere raggiunta in una fase caratterizzata ancora da un reticolo esagonale (con sottoreticoli triangolari A e B) ma con un elevato grado di buckling (altezza di buckling  $\Delta$  di 164 pm e distanza Pb-Pb di 289 pm) e con caratteristiche metalliche [17]. Si sarebbe potuto già concludere che per i 2D-eni del gruppo 14 l'aumento del numero atomico coincide con il progressivo passaggio da una struttura 2D planare (C) ad una con grado di buckling basso e crescente (Si<Ge<Sn), ad una fortemente buckled (Pb). Calcoli più recenti tuttavia hanno portato a prevedere per il plumbene una struttura alternativa con buckling ancora

moderato (altezza di buckling  $\Delta$  di 93 pm e distanza Pb-Pb di 299 pm) e con separazione di banda tipica di un semiconduttore ( $E_g = 0,42$  eV) [18]. Lo stesso studio teorico ha mostrato che si potrebbe avere una struttura con buckling ancora più ridotto rivestendo chimicamente il monostrato di plumbene con atomi X (*X-decorated plumbene*), in analogia con quanto già fatto sperimentalmente nel caso del carbonio o del germanio [18]. La previsione è quella di nuovi monostrati PbX (X = H, F, Cl, Br, I) che abbinerebbero l'interessante caratteristica di possedere un band-gap di ~ 1 eV a quella di rappresentare una nuova classe di isolanti topologici 2D con effetto Hall quantistico di spin [18]. In questi solidi 2D gli elettroni dovrebbero circolare liberamente e senza liberare calore solo lungo i bordi esterni [19].

#### 2D-eni del gruppo 15: dal fosforene all'antimonene

La possibilità di aprire un gap nella struttura di banda elettronica di 2D-eni del gruppo 14 è stata effettuata con successo già a partire dal grafene utilizzando stimoli esterni non permanenti (campi elettrici, stress meccanico, ecc.) o attraverso precise modifiche topologiche del monostrato (strutture nastriformi, ecc.). Altre modificazioni sono ottenibili operando sulla simmetria dello strato (creando strutture multistrato) o giocando sulle caratteristiche del substrato nel caso di monostrati supportati ottenuti per deposizione o trasferimento. Tuttavia la possibilità di avere monostrati con un band-gap intrinseco (cioè naturale) è largamente da preferire per ovvie ragioni, ed è questo il motivo principale che ha spinto a cercare 2D-eni anche nel gruppo 15. E se per gli elementi del gruppo 14 si è passati dalla previsione teorica di fasi 2D stabili alla loro preparazione (e in qualche caso all'impiego) nel giro di 5-6 anni, per gli elementi del gruppo 15 i progressi sono stati ancora più tumultuosi. In questo gruppo, con l'ovvia eccezione dell'azoto, nel bulk gli elementi presentano molti polimorfi, alcuni dei quali con una struttura lamellare sfogliabile. Ad esempio, il fosforo presenta una fase lamellare stabile detta *fosforo nero* ( $\alpha$ -P), facilmente ottenibile dal fosforo bianco per riscaldamento ad alta pressione, in cui si ha un impaccamento di tipo AB degli strati con ripetizione di 530 pm, e in cui cia-

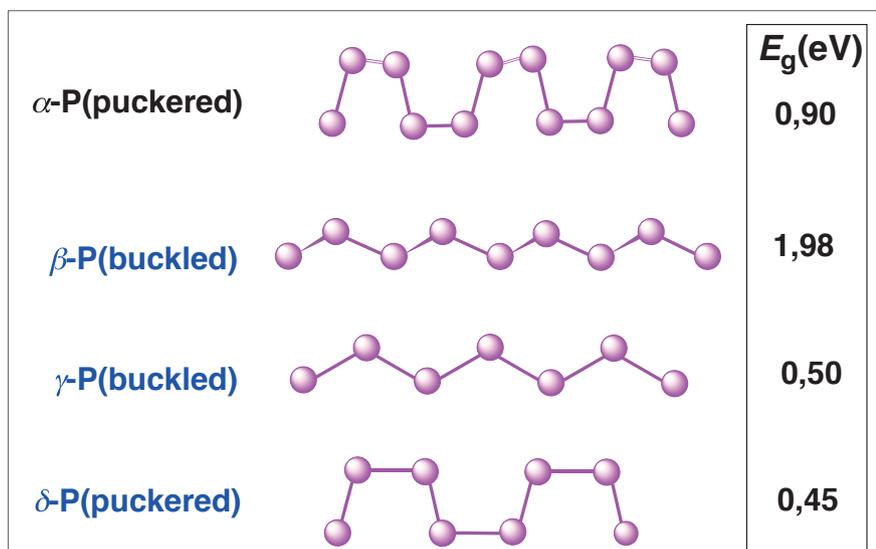


Fig. 4 - Profilo di fosforeni ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , e  $\gamma$ ) e valore di band-gap di monostrato calcolato mediante metodo DFT-PBE (rif. 23)

scuno strato presenta un reticolo a nido d'ape con maglie esagonali fortemente corrugate per via dell'ibridizzazione  $sp^3$  degli atomi di P (struttura *puckered*) [20].

Il fosforo nero è un *semiconduttore intrinseco* con band-gap di  $\sim 0,3$  eV e, come nel caso della grafite, il solido può essere esfoliato meccanicamente fino ad ottenere *fosforene* monostrato o pluristrato. Per il fosforene è previsto un band-gap diretto di  $\sim 1$  eV, aprendo la strada ad applicazioni in campo elettronico [21, 22]. Il fosforene dovrebbe presentare diversi vantaggi rispetto al grafene. Innanzitutto, le sue proprietà dovrebbero essere meno influenzate dalla presenza di difetti, consentendo al fosforene di mantenere stabilità ed efficienza nonostante imperfezioni o eventuali interazioni tra gli strati (come nel fosforene multistrato). Un problema invece potrebbe essere costituito dalla sua elevata elettronegatività che lo porta a reagire con altri elementi, quindi è probabile che gli strati di fosforene dovranno essere sigillati per poter durare a lungo.

La scoperta del fosforene  $\alpha$ -P è stata immediatamente seguita dalla previsione teorica di altre possibili fasi semiconduttrici del fosforene. Ad oggi sono previste quattro fasi stabili in varie condizioni ( $\alpha$ -P,  $\beta$ -P,  $\gamma$ -P e  $\delta$ -P) in cui il monostrato di atomi di fosforo presenta un reticolo a maglie esagonali non planari a diverso grado di corrugazione: due con struttu-

ra cosiddetta *puckered* come nel fosforo nero (dette  $\alpha$ -P (fosforo nero) e  $\delta$ -P), e altre due, meno corrugate, con struttura *buckled* ( $\beta$ -P (il cosiddetto fosforo blu) e  $\gamma$ -P) [23]. Per distinguere le diverse fasi del fosforene e valutarne il grado di corrugazione si può rappresentare il profilo di strato che risulterà del tipo *arm-chair* per le strutture *puckered* ( $\alpha$ ,  $\delta$ ) e zig-zag per quelle *buckled* ( $\beta$ ,  $\gamma$ ) (Fig. 4).

La ricerca sul fosforene ha prontamente stimolato quella su altri 2D-eni dello stesso gruppo. A differenza del fosforo, l'arsenico (grigio) e l'antimonio (ma anche il bismuto) cristallizzano in una struttura romboedrica con un reticolo esagonale poco corrugato e impaccamento ABC degli strati (fase  $\beta$ , struttura *buckled* simile sia a quella di  $\beta$ -P che a quelle di silicene, germanene e stannene). Nel corso del 2015 sono apparsi diversi studi teorici che hanno dimostrato la stabilità di monostrati di *arsenene* (2D  $\beta$ -As) e *antimonene* (2D  $\beta$ -Sb) proprio a partire dalla forma cristallina di bulk [24-26]. La stabilizzazione della fase  $\beta$  (rispetto ad altre possibili fasi, anche con struttura *puckered*) è giustificata dal maggiore coinvolgimento degli orbitali  $p$  nella formazione dei legami intrastrato tra atomi formalmente  $sp^3$ . Come conseguenza, l'angolo di buckling  $\theta$  si avvicina ai  $90^\circ$  nel bulk ( $\beta$ -As(bulk)  $\theta=97^\circ$ ,  $\beta$ -Sb(bulk)  $\theta=93^\circ$ ), e ancor di più nel monostrato ( $\beta$ -arsenene,  $\theta=92^\circ$ , altezza di buckling

135 pm;  $\beta$ -antimonene,  $\theta=91^\circ$ , altezza di buckling 155 pm) [25].

Il risultato più importante degli studi su arsenene e antimonene è costituito dalla previsione che il passaggio dalla struttura di bulk a quella di monostrato è accompagnata da un brusco cambiamento delle proprietà elettroniche da semimetalliche a semiconduttrici.  $\beta$ -Arsenene e  $\beta$ -antimonene sono infatti semiconduttori con band-gap indiretto di 2,5 e 2,3 eV, rispettivamente [25]. Inoltre è interessante notare che una leggera pressione potrebbe indurre una transizione *indiretto-diretto* nel band-gap di ciascuno dei due monostrati.

### Solidi 2D e mercato

Mentre la ricerca è proiettata verso la sintesi di fosforene e arsenene di buona qualità [27, 28], mentre le applicazioni di fosforene in campo elettronico cominciano ad arrivare [29] e si assemblano eterostrutture di fosforene con grafene o h-BN [30], il mondo dell'elettronica si interroga sulla strada migliore da prendere e se procedere nella scia della cosiddetta legge di Moore. Questa legge prevede che il numero di transistor per circuito integrato o microprocessore grosso modo raddoppi ogni due anni. I semiconduttori sono alla base del funzionamento dei transistor, e dal 1971 questi richiedono prevalentemente silicio 3D purissimo. Per garantire potenza di calcolo crescente, costi unitari sempre più contenuti e trasportabilità dei dispositivi elettronici è dunque necessario ricorrere a transistor sempre più piccoli. Tuttavia, se già oggi per fare un circuito integrato si utilizzano normalmente transistor da 32/22 nm con punte di 14 nm (per un totale attualmente superiore ai due miliardi di transistor per microprocessore), la possibilità di miniaturizzazione del silicio non è infinita e questo ci sta conducendo rapidamente verso un limite fisico oltre il quale sarebbe impossibile usare silicio senza perdere le sue proprietà.

La scoperta del grafene, e di tutti i materiali 2D venuti al seguito, ha fatto intravedere la possibilità di manipolare materiali costituiti da un unico strato atomico spesso qualche centinaio di pm, o al più da pochi strati, rimanendo a dimensioni nanometriche o subnanometriche (1 nm = 1000 pm). Che si tratti dell'inizio di una vera e propria rivoluzione tecnologica come evocato nel primo numero di *Nature Review*

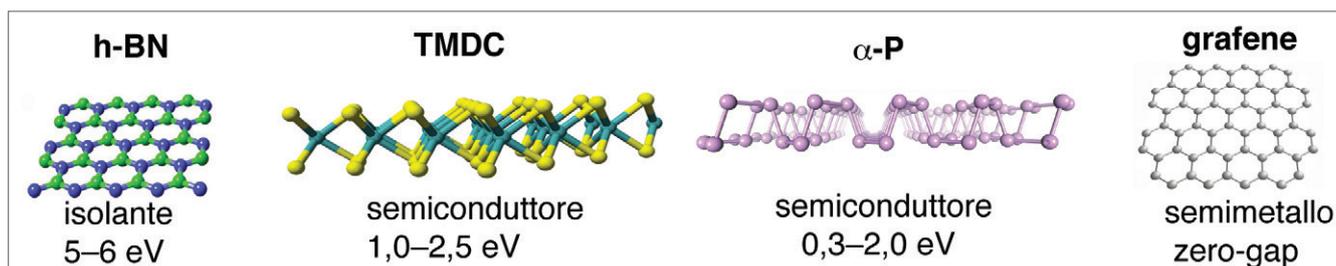


Fig. 5 - Band-gap di solidi 2D di dimensioni atomiche attualmente disponibili

*Materials* da Mildred Dresselhaus, la regina del carbonio del MIT, non è certo [31], ma è sufficiente per spiegare il motivo dello straordinario interesse verso solidi 2D semiconduttori, cioè dotati di quel band-gap che garantisce la possibilità di “accendere” e “spegnere” la conducibilità elettrica di questi materiali.

A questo punto può essere interessante andare a vedere quale sia l'attuale disponibilità (e costo) di semiconduttori 2D. Accanto al fosforene, finora il migliore esempio di semiconduttore 2D a singolo elemento, troviamo un'intera classe di solidi  $ME_2$  ( $M = Mo, W, Re$ , ecc.;  $E = S, Se, Te$ ) noti come dicalcogenuri di metalli di transizione (TMDC), tra i quali rientra il disolfuro di molibdeno  $MoS_2$ , un solido lamellare naturale con separazione di Van der Waals tra gli strati di 650 pm. La caratteristica più interessante dei TMDC è quella di essere dei semiconduttori già nel bulk e di mantenere questa proprietà anche nella condizione di monostrato (Fig. 5). In particolare,  $MoS_2$  presenta un band-gap indiretto di 1,2 eV nel bulk che diventa un band-gap diretto di 1,8 eV in uno strato singolo. Come tutti gli altri TMDC,  $MoS_2$  può essere sfogliato facilmente in fase liquida fino ad ottenere strutture costituite da pochi strati o da un singolo monostrato [32]. In alternativa, i TMDC cominciano ad essere sintetizzati dai loro componenti, ad esempio mediante CVD, e sia i TMDC che il fosforene sono già nel catalogo di produttori specializzati. Ma se  $MoS_2$  monostrato ottenuto dal bulk è venduto da 2D Semiconductors a 480 dollari al pezzo (e la versione CVD è disponibile solo su richiesta), per acquistare  $\alpha$ -P cristallo-singolo di bulk (grado di purezza 99,9995-99,9998%) ci vogliono ben 870 dollari [33].

Il costo del materiale non è però l'unico aspetto economico che molto presto potrebbe indurre l'industria dei semiconduttori ad abbandonare il perseguimento della legge di Moore [34]. Molto più importanti risultano gli investimenti necessari per adeguare la produzione ogni volta che il processo costruttivo

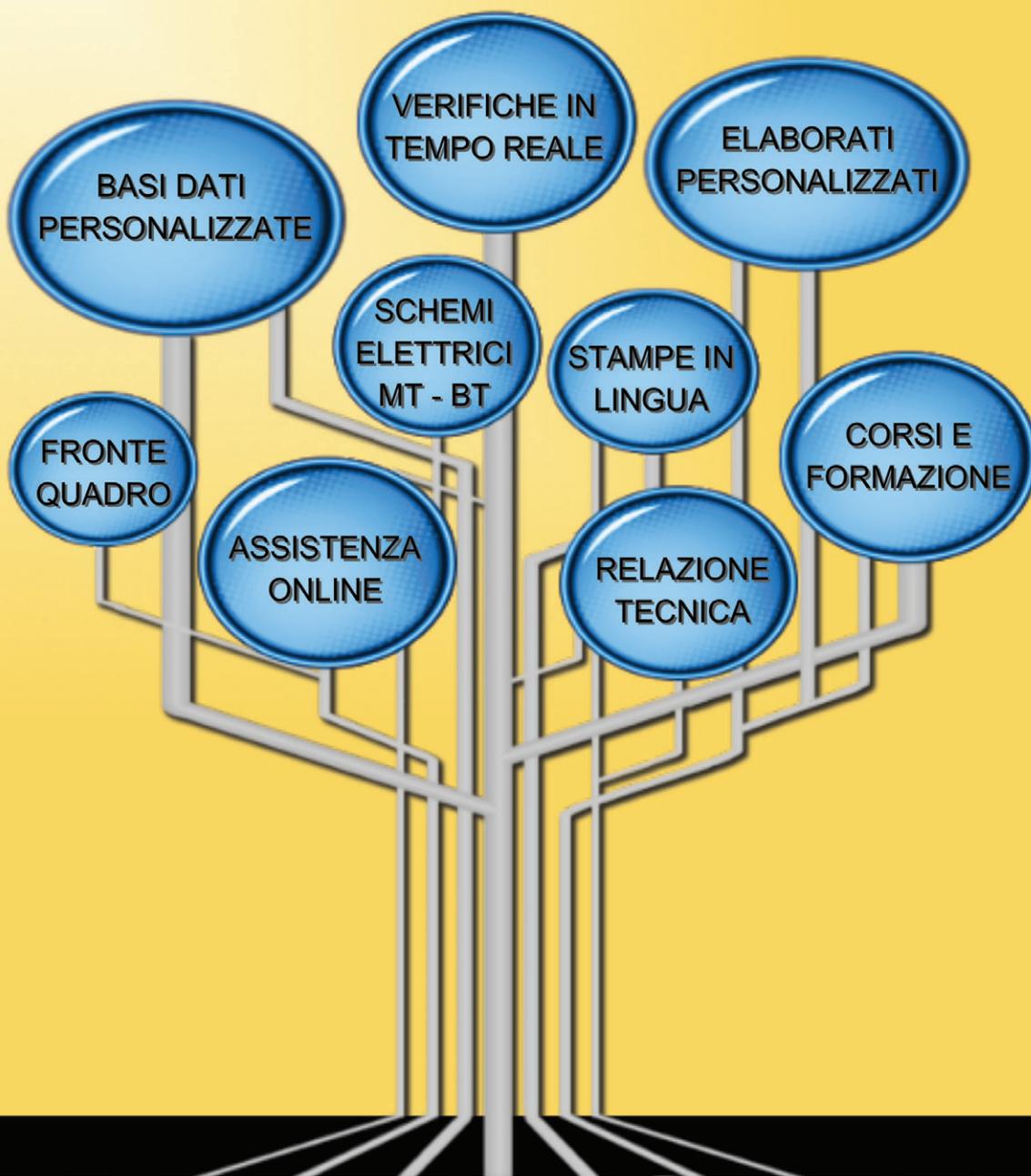
dei transistor raggiunge un nuovo nodo (il prossimo nodo nella *International Technology Roadmap for Semiconductors* è fissato a 10 nm). Dunque, piuttosto che la fisica, potrebbe essere l'economia a dettare un drastico cambiamento di rotta in questo campo strategico per il nostro futuro.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] G.M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 1209.
- [2] G.M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 3196.
- [3] K.S. Novoselov *et al.*, *Science*, 2004, **306**, 666.
- [4] A. Pakdel *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 934.
- [5] V. Stengl *et al.*, *Nanoscale Res. Lett.*, 2014, **9**, 167.
- [6] H. Gao, G. Hu, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 10132.
- [7] K.S. Novoselov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, **102**, 10451.
- [8] L.H. Li *et al.*, *ACS Nano*, 2014, **8**, 1457.
- [9] K. Takeda, K. Shiraiishi, *Phys. Rev. B*, 1994, **50**, 14916.
- [10] P. Vogt *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, 2012, **108**, 15550.
- [11] L. Li *et al.*, *Adv. Mater.*, 2014, **26**, 4820.
- [12] M.E. Davila *et al.*, *New J. Phys.*, 2014, **16**, 095002.
- [13] A. Dimoulas, *Micro. Eng.*, 2015, **131**, 68.
- [14] F.F. Zhu *et al.*, *Nature Mater.*, 2015, **14**, 1020; B. Cai *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 12634.
- [15] L. Tao *et al.*, *Nature Nanotech.*, 2015, **10**, 227.
- [16] A. Molle *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2013, **23**, 4340.
- [17] P. Rivero *et al.*, *Phys. Rev. B*, 2014, **90**, 241408R.
- [18] H. Zhao *et al.*, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, paper 20152.
- [19] M. Hasan, C.L. Kane, *Rev. Mod. Phys.*, 2010, **82**, 3045.
- [20] F. Neve, *Chimica e Industria*, 2015, **97**(3), 49.
- [21] L. Liang *et al.*, *Nano Lett.*, 2014, **14**, 6400.
- [22] L. Li *et al.*, *Nature Nanotech.*, 2014, **9**, 372.
- [23] J. Guan *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, 2014, **113**, 046804.
- [24] C. Kamal, M. Ezawa, *Phys. Rev. B*, 2015, **91**, 085423.
- [25] S. Zhang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **127**, 3155.
- [26] G. Wang *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**, 11490.
- [27] L. Khou *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2015, **6**, 2794.
- [28] H.-S. Tsai *et al.*, *Chem. Mater.*, 2016, **28**, 425.
- [29] L. Viti *et al.*, *Adv. Mater.*, 2015, **27**, 5567.
- [30] Y. Cai *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 13929.
- [31] M.S. Dresselhaus, *Nature Rev. Mater.*, 2016, **1**.
- [32] J.N. Coleman *et al.*, *Science*, 2011, **331**, 568.
- [33] <http://www.2dsemiconductors.com/> (consultato in aprile 2016).
- [34] M.M. Waldrop, *Nature*, 2016, **530**, 144.

#### A 2D Revolution. Solids for post-graphene electronics

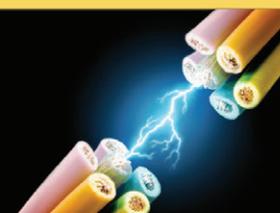
Spurred from graphene frenzy, 2D crystalline solids are rapidly becoming the next big thing in the field of semiconductors. From single-element (2D-enes) to multielement materials, several classes of semiconducting 2D solids are ready to be tested as viable candidates to start a revolution in silicon-based electronics.



# PROGETTO INTEGRA

Software di progettazione elettrica multimarca

Richiedi la prova gratuita su [www.exel.it](http://www.exel.it)



MARCO TADDIA<sup>A</sup> - LORELLA GUADAGNINI<sup>B</sup>

<sup>A</sup>DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN", UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

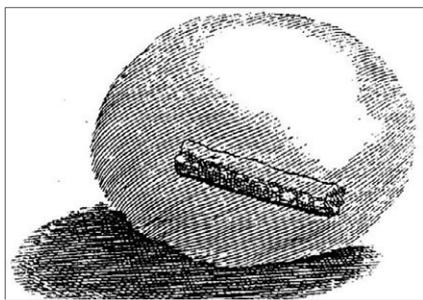
MARCO.TADDIA@UNIBO.IT

<sup>B</sup>DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA CIVILE, CHIMICA, AMBIENTALE E DEI MATERIALI, UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

LORELLA.GUADAGNINI2@UNIBO.IT

# LUCE DAI VETRI INFRANTI: GLI ESPERIMENTI DI FILIPPO SCHIASSI (1763-1844)

Il rinnovato interesse dei fisici per l'insieme dei fenomeni che rientrano nel campo della "meccanoluminescenza", e di cui si hanno notizie fin dal sec. XVII, risale agli anni Ottanta del Novecento e, da quel momento, ha fruttato applicazioni tecnologiche d'avanguardia. Questo articolo illustra un contributo ottocentesco all'interpretazione della "fractoluminescenza".



Sferoide da "De Luce"

La sintesi di nuovi materiali con caratteristiche e prestazioni quasi inimmaginabili fino a un secolo fa, ha messo un po' in ombra quelle di materiali più antichi, come è il caso del vetro. Il suo singolare comportamento animava le conversazioni dei salotti e le discussioni nelle accademie del Settecento ma non cessa di interrogare i ricercatori di oggi. Alcuni esempi delle curiosità scientifiche che hanno come protagonista il vetro e di cui si è parlato diffusamente altrove [1], sono le ampolle bolognesi ("Bologna bottles") (Fig. 1) e le cosiddette lacrime del Principe Rupert o di Batavia. Le "lacrime", note almeno dai primi decenni del sec. XVII, sono perle di vetro di forma allungata, ottenute facendo sgocciolare il vetro fuso nell'acqua fredda, con opportuni accorgimenti. Spezzandole alla radice, vanno in polvere producendo una piccola esplosione. Fra i primi a studiarle, con l'aiuto del microscopio, ci fu Robert Hooke (1635-1703) [2] mentre, ai giorni nostri, interviene con successo la fotografia ad alta velocità [3]. Ma le proprietà del vetro che stupivano i nostri avi sono anche altre. Qui si parlerà di alcuni tipi di sfere, studiate dal medico ed erudito bolognese Lodovico Bianconi (1717-1781) e dal gesuita e astronomo Jacopo Belgrado (1704-1789) che, gettate a terra, si rompevano con un fragore sproporzionato alle

loro dimensioni e consistenza. Entrambi trattarono l'argomento in lettere [4, 5] (Fig. 1) inviate a Scipione Maffei (Verona, 1675-1755), punto di riferimento degli intellettuali dell'epoca, avanzando ipotesi contrastanti circa l'interpretazione del fenomeno.

Qui si parlerà più diffusamente delle osservazioni condotte da Filippo Schiassi (Bologna, 1763-1844), il quale rimase talmente impressionato dalla scoperta accidentale del fenomeno che, nel 1832, gli dedicò un'apposita dissertazione [6]. La lesse anche nella sessione ordinaria dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna e il Magistrini, che faceva le funzioni di Segretario, ne riferì nel *Rendiconto* pubblicato nel 1833 [7]. Ricordiamo che il canonico Filippo Schiassi (Fig. 2) fu professore di Numismatica e Antiquaria a Bologna dal 1803 al 1836 e Direttore del Museo delle Antichità. La sua opera principale è il *Lexicon Epigraphium* (1835-1838, 3 vol.). Per alcuni anni fu anche reggente dell'Università [8]. Nella dissertazione *De Luce* [5], che uno di noi (L.G.) ha tradotto integralmente, Schiassi descrive la tecnica di fabbricazione per

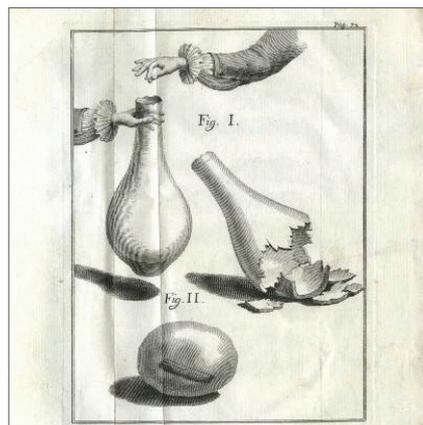


Fig. 1 - Esperimento con un'ampolla e riproduzione di una sfera, da una lettera del Bianconi [4]

soffiatura dei piccoli sferoidi di vetro, contenenti un pezzetto di legno umido, nonché gli esperimenti per comprendere la causa del fragore e del fulgore conseguente la rottura, aggiungendo infine le sue interpretazioni. Infatti, benché fosse noto da anni (Belgrado, Bianconi) che tali sfere, quando andavano in frantumi, provocavano un "gran fragore", le opinioni sulle cause erano discordanti e, addirittura, pare che alla luce nessuno avesse fatto caso. Gettando a terra una sfera nella stanza buia dove si trovava il canonico, magari per spaventarlo con un piccolo scherzo, qualcuno ne stimolò la curiosità e lo indusse a studiare il fenomeno. Così, quasi con l'entusiasmo del neofita, si lanciò in una serie di esperimenti sistematici. Introdusse nelle sfere in costruzione pezzetti di legno di piante diverse, umidi e secchi, poi gesso, calce, sabbia, zolfo, ferro. Eliminò qualsiasi riempimento e, in altre, provocò una crepa per vedere se il fenomeno perdurava. Passò poi a vetri di diverso tipo, rivestì le sfere con fogli metallici, le riempì con gas infiammabile e altri tipi di gas. Tolsse l'aria oppure introdusse aria compressa. Alla fine cercò di interpretare il tutto sulla base dell'elettricità. Leggiamo ciò scrive: "Mi sembrò logico che la causa andasse ricercata nel modo in cui vengono costruite le sfere di vetro... L'elettricità [in qualsiasi modo sia prodotta] si raccoglie al loro interno senza poter assumere facilmente la condizione di equilibrio... Pertanto appena le sfere si rompono, si apre all'improvviso un varco all'elettricità... In cerca della condizione di equilibrio e, mentre essa irrompe fuori, diviene percepibile sotto forma di luce... Avevo provato sperimentalmente che non producono luminescenza le sfere ricoperte da un foglio metallico, pensai si dovesse ripetere l'esperimento anche con una fiala priva d'aria... essa produsse un gran fragore, ma nessuna luce. Quell'aspetto dell'esperimento confermava ciò che fin dall'inizio avevo ipotizzato a intuito, cioè

Lavoro presentato al XXXV Convegno della Società Italiana degli Storici della Fisica e dell'Astronomia; Arezzo, 16-19 settembre 2015.



Fig. 2 - Filippo Schiassi (1763-1844)

*che la luce che si sprigiona dai cocci delle nostre sfere frantumate fosse da attribuire all'elettricità, in qualunque modo fosse stata eccitata".*

Oggi, il fenomeno che osservava Schiassi, è definito *fractoluminescenza* e consiste nell'emissione di luce a seguito della frattura di un materiale, anche non cristallino, come il vetro.

È innegabile che Schiassi, avanzando la sua congettura ipotesi, non fosse lontanissimo dalle interpretazioni più recenti che registrano, durante la frattura, emissione di cariche negative, positive, radiazioni UV-Vis e IR [9].

La fractoluminescenza è un caso particolare di meccanoluminescenza e, talvolta, può essere confusa con altri fenomeni appartenenti al gruppo delle triboluminescenze. Se ne parla almeno dal 1605, quando Francis Bacon lo citò a proposito dei cristalli di zucchero (Of the Proficiency and Advance-

ment of Learning, Divine and Human, Libro IV, Cap. III) [10]. Successivamente e per più di tre secoli non interessò particolarmente i fisici. Dagli anni Ottanta del secolo scorso il vento è cambiato. Da allora ne sappiamo un po' di più e sono stati pubblicati lavori molto interessanti cui si rimanda per gli approfondimenti [11, 12]. La svolta è avvenuta a seguito del suo sfruttamento tecnologico in diversi settori, come la costruzione di sensori [13].

Se questo articolo vi ha annoiato, procuratevi un particolare tipo di caramelle e frantumatele al buio. Seguendo le istruzioni che troverete qui [14] avrete una simpatica dimostrazione della fractoluminescenza.

Si ringrazia Agostino Trombetti, già professore di Chimica Fisica all'Università di Bologna, per averci dato la possibilità di consultare la sua copia personale di *De Luce*.

#### Bibliografia

- [1] M. Taddia, *Strenna Storica Bolognese*, 2009, **59**, 393.
- [2] R. Hooke, *Micrographia*, John Martyn and James Allestry, London, 1665.
- [3] M. Munawar Chaudhri, *J. Appl. Phys.*, 2011, **110**, 013523.
- [4] G.L. Bianconi, Due lettere di fisica al signor

marchese Scipione Maffei, Simone Occhi, Venezia, 1746, p. 122.

- [5] C. Belgrado, *Commentario della vita e delle opere dell'abate conte Jacopo Belgrado*, R. Tipografia Parmense, Parma, 1795.
- [6] F. Schiassi, *De luce quam corpora diffracta in tenebris emittunt: dissertatio complectens partes duas in quarum altera de sphaeris et phialis vitreis in altera de aliis quibusdam corporibus agitur, ex officina Emygdii ab Ulmo et Josephi Tioocchi, Bononiae*, 1832.
- [7] *Rendiconto delle sessioni ordinarie dell'Accademia delle Scienze di Bologna, Vol. I*, Tipografia del Nobile, Bologna, 1833.
- [8] F. Gasnault, *La Cattedra, l'altare, la nazione: carriere universitarie nell'Ateneo di Bologna 1803-1859*, Bologna, CLUEB, 2001.
- [9] T. Shiota *et al.*, *Journal of Physics: Conference Series*, 2008, **100**, 072041.
- [10] G.W. Kitchin (Ed.), *The Advancement of Learning*/Francis Bacon. Dent, London, 1915
- [11] J.T. Dickinson, *J. Vac. Sci. Technol.*, 1988, **A6**, 1084.
- [12] G. Pallares *et al.*, *EPL*, 2012, **99**, 28003.
- [13] J. Yanmin *et al.*, *Sensors (Basel)*, 2011, **11**(4), 3962.
- [14] <http://www.coolsceience.org/CoolScience/Teachers/Activities/TriboLum.htm>

## VETRINA SCI

**NOVITÀ - Polo SCI** - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colletto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



**Distintivo SCI** - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



**Francobollo IYC 2011** - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: [www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino\\_illustrativo.pdf](http://www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf)

Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



**Foulard e Cravatta** - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como ([www.mantero.com](http://www.mantero.com)) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta.

Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a [simone.fanfoni@soc.chim.it](mailto:simone.fanfoni@soc.chim.it)

# Micronization Systems: Power and Precision



www.foodpharmasystems.com



RESPECT OF THE RULES AND CUSTOMERS NEEDS  
ARE THE GROUND WHERE WE PLAY OUR MATCH

FPS is specialized in fine size reduction equipment and containment systems for many industrial applications. We win the match by providing performing and reliable solutions for our customers needs.

[www.foodpharmasystems.com](http://www.foodpharmasystems.com) – [info@foodpharmasystems.com](mailto:info@foodpharmasystems.com) - Ph +39 031 543429

JET MILLS | QMILLS | MECHANICAL MILLS | MILLING ISOLATORS | R&D AND TEST CENTER |

**FPS**

Micronization & Containment Solutions



A CURA DI MONICA CIVERA  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
UNIVERSITÀ DI MILANO  
MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

### La dinamica molecolare applicata allo studio di *allosteric pathways*

In questa recente *review* [A.A.S.T. Ribeiro, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 6488], si affronta il complesso fenomeno della regolazione allosterica nelle proteine da un punto di vista computazionale, in particolare considerando i metodi basati sulla dinamica molecolare (MD). Oltre a dare una panoramica sui recenti risultati ottenuti nel settore con approcci più classici, gli autori in questo lavoro propongono un nuovo metodo basato su una comunicazione inter-residuo di natura energetica. Infatti, l'allosteria può essere interpretata come un effetto long-range causato dall'eccesso di energia derivante dall'interazione con il ligando che si converte in riarrangiamenti strutturali/dinamici della biomolecola. Questo tipo di visione del fenomeno è in accordo con entrambi i classici modelli interpretativi della regolazione allosterica nelle proteine: nel modello concertato i diversi domini di una proteina esistono in stati conformazionali il cui equilibrio chimico è modificato dal legame con il substrato, quindi dall'energia di legame; nel meccanismo di tipo *induced-fit* è il legame con il substrato, dunque sempre l'energia di legame, a causare il cambio conformazionale.

Quindi in una visione più energetica della regolazione allosterica, Ribeiro cerca di identificare i residui essenziali per la propagazione del segnale e i cambi strutturali causati dall'eccesso di energia dovuto al legarsi del substrato [*J. Phys. Chem. B*, 2015, **119**, 1835], rappresentando la proteina come un *network*. Ai vertici o nodi di questo *network*, identificato con il nome di PEN (*protein energy network*, vedi figura), ci sono i residui, mentre le connessioni sono rappresentate dalle energie di interazione di non legame calcolate da simulazioni MD e opportunamente pesate. Energie di interazione di coppie di residui legati, legami ad idrogeno e ponti salini hanno pesi maggiori in accordo con l'ipotesi che il segnale allosterico si propaghi attraverso interazioni forti.

I PENs vengono analizzati con algoritmi usati comunemente nell'analisi dei *network* per determinare il percorso del segnale allosterico. Inoltre i nodi critici vengono identificati in base al numero di *shortest pathways* che passano attraverso il nodo. Con questo approccio è stato possibile discriminare e caratterizzare il flusso dell'energia nella proteina CAP (*catabolite activator protein*), in cui la regolazione allosterica avviene senza cambi conformazionali. Nei metodi più classici, il fenomeno della regolazione allosterica nelle proteine viene affrontato analizzando le strutture delle simulazioni MD e cercando di caratterizzare i cambi conformazionali. Vengono considerate sia le fluttuazioni delle coordinate dei residui che le correlazioni dei moti degli atomi.

Nella *normal mode analysis* (NMA) si assume che all'equilibrio tutte le conformazioni di una molecola possano essere rappresentate da fluttuazioni termiche di tipo armonico attorno ad una conformazione centrale, o minimo, e che per le proteine i movimenti descritti nei *low frequency modes* contengano le informazioni utili per descrivere la regolazione allosterica. Per ridurre i costi computazionali, spesso la NMA è usata in accoppiata all'approssimazione *elastic network models* (ENM), in cui la proteina viene semplificata e ridotta ad un insieme di particel-

le centrate sugli atomi C $\alpha$  e connessi tra loro con delle molle aventi tutte la stessa costante di forza e distanza di *cutoff*. Nonostante le approssimazioni necessarie per l'utilizzo di questa tecnica, la NMA rafforzata da dati sperimentali e altri tipi di analisi fornisce preziose informazioni sui cambi conformazionali coinvolti nella regolazione allosterica che spesso è difficile ottenere con classiche simulazioni MD.

Come la NMA, anche l'analisi delle componenti principali (PCA) assume che i moti molecolari rilevanti per la funzione di una proteina siano inclusi nei principali moti collettivi. Basata sulla diagonalizzazione della matrice di varianza-covarianza delle fluttuazioni delle posizioni di atomi, la PCA è applicata ad un insieme di conformazioni sperimentali o ottenute tramite calcoli teorici. In un recente lavoro [Q.R. Johnson, *Biochemistry*, 2015, **54**, 1534] la PCA è combinata alla tecnica di *glycine scanning* in cui i residui del sito di legame del recettore NR (*heterodimeric nuclear receptor*) vengono mutati in glicine e sottoposti a brevi simulazioni MD. Infatti non avendo a disposizione la forma apo della proteina, ovvero quella non legata al substrato, è possibile in questo modo introdurre una perturbazione nel complesso ligando-recettore e studiarne l'evoluzione. La glicina infatti, non avendo una catena laterale, dovrebbe eliminare le interazioni residuo-ligando.

Inoltre in questo lavoro la PCA non viene applicata alle coordinate cartesiane delle strutture campionate, ma ai contatti residuo-residuo, attribuendo il valore di 1 per il contatto che si forma e 0 per quello che non si forma e definendo una distanza di *cutoff* per l'interazione. Per ridurre la dimensione del problema, vengono considerati nell'analisi solo i contatti dinamici, ovvero quelli che si formano con una probabilità compresa tra il 20 e l'80% durante la simulazione. In questo tipo di spazio, i modi dei PC rappresentano le 'vibrazioni' dei contatti residuo-residuo, ovvero i legami che si formano e rompono quando una molecola si lega e quindi importanti per la comunicazione allosterica.

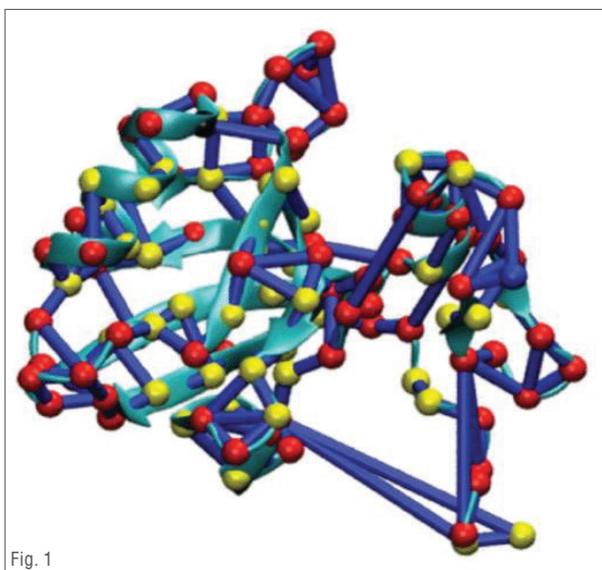


Fig. 1



ENER-G



LA COGENERAZIONE  
FINANZIATA PER  
L'INDUSTRIA

---

[www.ener-g.it](http://www.ener-g.it)



A CURA DI PIERFAUSTO SENECI  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 PIERFAUSTO.SENECI@UNIMI.IT

**C**osa può fare la chimica per te, se sei un ricercatore farmaceutico? Questa è la domanda a cui rispondo in maniera entusiastica attraverso alcuni esempi (che inizierò a descrivere oggi, per finire nel prossimo appuntamento).

Parliamo di proteine e di zuccheri. Una modificazione post-traslazionale (PTM) di serine e treonine le glicosila con una  $\beta$ -N-acetilglucosammina (O-GlcNAc, Fig. 1, **1**) che modifica conformazione e caratteristiche chimico-fisiche di epitopi, o addirittura intere proteine per modificarne lo stato (attivo od inattivo), la locazione cellulare, la stabilità alla degradazione e così via. La *O-GlcNAcylation* ha simile rilevanza rispetto alla fosforilazione in termini di influenza su processi cellulari, anche se a fronte di centinaia di chinasi (+ fosfato) e decine di fosfatasi (- fosfato) vi sono una sola O-GlcNAc transferasi (OGT) e idrolasi (OGA); a tutt'oggi sono stati caratterizzati più di 3.000 siti/epitopi O-GlcNAcificabili su molte proteine, e alterazioni dello stato di O-GlcNAcificazione fisiologica sono riconducibili a varie patologie. Nel campo della fosforilazione, metodi bioanalitici sensibili permettono di monitorare *in situ* l'evoluzione dinamica dello stato di fosforilazione di ogni epitopo di una proteina; ciò è possibile perché gli esteri fosforici sono stabili alle procedure di isolamento e di quantificazione (per lo più proteomica e spettrometria di massa). Non è così per il legame glicosidico fra Ser o Thr e GlcNAc: solo tecniche e protocolli molto sofisticati (che in pratica li limitano a pochissimi laboratori) sono in grado di generare GlcNAc *glycosylation patterns* affidabili. I chimici hanno trovato una soluzione parzialmente adeguata, che si fonda sulla ben nota *click chemistry*: in un primo *step* - effettuato *in cellulo*, o addirittura *in vivo* - una galattosiltransferasi modificata introduce un amminozucchero azidato sulla GlcNAc (composto **2**); infine, una *click reaction* con una biotina connessa via *linker* ad un alchino (composto **3**) produce il probe **4** (Fig. 1), che può essere purificato e quantificato.

Questo cosiddetto *click kit* risolve molti, ma non tutti i problemi. Infatti, ogni *O-GlcNAc protein* in un campione biologico viene "cliccata": se sono interessato a quantificare e monitorare la O-GlcNAcificazione di una specifica proteina, dovrò isolarla e purificarla dalle altre - processo lungo, e spesso pericoloso per la stabilità del legame glicosilico O-GlcNAc. Se poi la proteina è poco abbondante, la sensibilità dei metodi di rivelazione potrebbe essere insufficiente.

Il gruppo di Carolyn Bertozzi a Berkeley ha introdotto Glyco-Seek [P.V. Robinson *et al.*, *JACS*, 2016, **138**, 10722], basato sulla nota *polymerase chain reaction* (PCR) - capacità del DNA di venire amplificato in maniera esponenziale utilizzando enzimi polimerasici - per risolvere questi problemi. Un cosiddetto *amplicone* (sequenza di circa 50 *base pairs*), in grado di essere amplificato per PCR, è scisso in due parti, ognuna delle quali è coniugata a due anticorpi monoclonali (mAbs): uno è specifico per la proteina che mi interessa, l'altro per il gruppo O-GlcNAc. Dopo incubazione dei due mAbs (nell'esempio l' $\alpha$ -cristallina/ semplice da monitorare, abbondante; oppure il fattore di trascrizione c-Rel/problematico, poco abbondante), la preparazione biologica è

trattata con un oligoDNA "ponte" e con DNA ligasi. Quando i due mAbs siano complessati con la stessa proteina O-GlcNAcificata, la ligasi li unisce, e rende la sequenza nucleotidica risultante dell'amplicone appunto amplificabile via PCR. Nel caso di entrambe le proteine nel lavoro, gli autori determinano la concentrazione delle proteine O-GlcNAcificate di interesse senza interferenze; quantificano la quantità totale delle stesse, determinando quindi quanta (in maniera dinamica) è glicosilata e quanta no, e su quali epitopi ed ottengono un rapporto segnale-rumore di fondo accettabile anche in caso di bassissime concentrazioni (fino a 2 attomoli di proteina, usando solo 2 microlitri di campione biologico!). Potrete saperne di più, e davvero divertirvi, leggendo l'articolo.

Finisco brevemente citando un lavoro [A.M. Watkins *et al.*, *JACS*, 2016, **138**, 10386] che riporta sorprendenti risultati computazionali - e risvolti applicativi/sintetici - riguardo agli *hot spot* proteici, cioè alle "zone calde" attraverso cui le proteine interagiscono con altre proteine, e formano o sciolgono complessi biologicamente rilevanti (*protein-protein interactions*, PPIs). Gli autori determinano che sono sempre gli stessi residui (Trp, Leu, Tyr, Arg fra gli altri) ad essere più spesso presenti in *hot spots*; e

che, stranamente, queste percentuali restano simili in eliche, foglietti, od in altre strutture proteiche secondarie. Andando oltre, in un esempio specifico di *hot spot* L-x-x-L-L tipico di recettori nucleari, mostrano che sequenze simili interagiscono con *partner proteins* anche ben diverse attraverso conformazioni diverse assunte da una o più leucine nell'*hot spot*; e che certe PPIs avvengono attraverso conformazioni energeticamente sfavorite per una o più leucine, pagando una *penalty* energetica più che compensata dalla PPI che si instaura. Risvolti applicativi? Certi peptidomimetici, o meglio amminoacidi esotici e conformazionalmente "costretti" contenenti ciclopropili, ciclobutili ed altri gruppi che mimano le conformazioni "costrette" e ricorrenti di residui proteici dovrebbero essere privilegiati in *drug discovery*. Anche in questo caso, buona lettura.

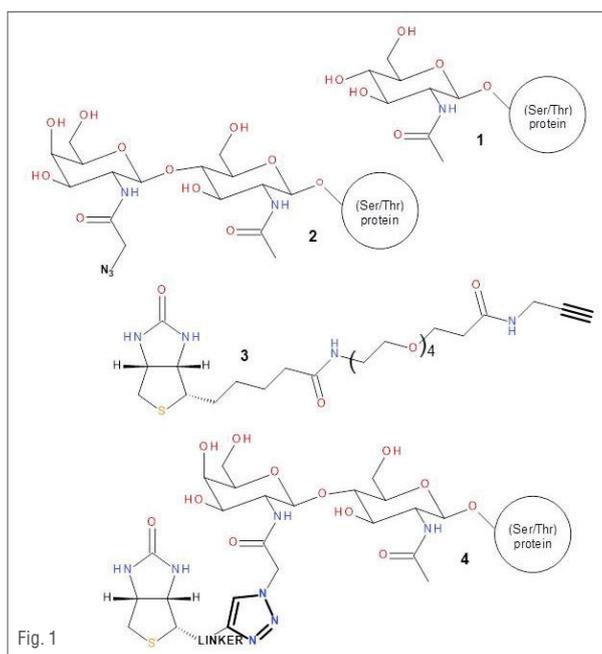


Fig. 1

## QUANT'ERA VERDE LA MIA... CHIMICA!

**S**i fa sempre un gran parlare di chimica verde, con un termine che essendo abusato ha perso un po' i connotati iniziali; anche l'ACS ritiene (<https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/definition.html>) che i suoi confini siano al momento non esattamente definiti seppure contenuti in uno spazio di esigenze che racchiude, oltre che la riduzione del rischio e della tossicità dei materiali, anche la preoccupazione per la conservazione dell'energia, la riduzione degli scarti, la considerazione in generale del ciclo di vita dei materiali, quindi l'uso di risorse più sostenibili e rinnovabili, e un progetto di materiali e oggetti che tenga conto del fine vita del prodotto o del materiale. Tuttavia occorre dire che è spesso difficile entrare bene nel merito e quindi un po' di diffidenza è d'obbligo anche fra gli addetti ai lavori.

Uno dei soggetti più spinosi è l'uso della chimica verde nel campo energetico. E qui vorrei fare qualche considerazione.

La società umana usa un quantitativo di energia primaria, ossia relativo alle sorgenti energetiche presenti in natura e quindi non derivanti dalla trasformazione di nessun'altra forma di energia, dell'ordine di 12-14 GTOE/anno, che al momento viene da energia fossile in percentuale dominante. La dimensione di questo consumo è tale che pone due limiti. Il primo è che, sebbene il flusso annuale di energia attraverso la biosfera sia di gran lunga maggiore di quello effettivamente usabile senza alterare in modo significativo i cicli naturali e la biosfera medesima, i due diventano nondimeno "comparabili". Considerate, per esempio, che se è vero che il rapporto fra flusso di energia luminosa dal Sole e consumo totale primario è dell'ordine di 10.000:1 *su tutto il globo*, si riduce (per motivi pratici e politici) nell'area interna di un Paese fortemente industrializzato come il nostro, scendendo a 200:1; in Paesi ancora più "concentrati" del nostro e dalle caratteristiche territoriali diverse, come l'Olanda, può arrivare a solo 100:1. Dunque l'incremento assoluto della quantità di energia comincia a diventare significativo rispetto

all'uso della biosfera. Siamo quindi non lontani da limiti insuperabili.

In secondo luogo, se è concepibile trarre il consumo energetico da sorgenti interamente rinnovabili (solare, eolico, idro, maree, biomasse), le biomasse non potranno mai giocare un ruolo predominante; basti infatti considerare che poiché la superficie attualmente usata per scopi agricoli è stimabile in circa 40 milioni di kmq e che la produttività massima di specie usabili anche con le metodiche di seconda generazione equivale a circa 1-1,5 TOE/ettaro, se pure volessimo usare *tutta* la superficie agricola per scopi energetici e questo, con sviluppi tecnologici oggi non concepibili, *non* alterasse la resa agricola corrispondente, quindi se avessimo un'ipotetica agricoltura OGM che producesse contemporaneamente cibo ed energia, non supereremmo 4-5 GTOE/anno, meno della metà delle nostre esigenze attuali. Ovviamente si può immaginare una serie di scenari diversi usando le foreste attuali, il mare ecc., ma tutti questi scenari infrangono il limite della non ulteriore interferenza con

la biosfera, la cui decadenza (ho detto giusto decadenza) misurata attraverso la riduzione della biodiversità è già manifesta, senza tenere conto che l'incremento prevedibile della numerosità umana nei prossimi 100 anni sarebbe dell'ordine di almeno 2-3 miliardi di altri individui con le corrispondenti richieste di cibo ed energia. Si tenga presente, per esempio, che attualmente la biomassa terrestre di vertebrati umani o asserviti all'uomo è il 98% del totale della biomassa di analogo livello (umani+asserviti+selvatici)!

In parole povere la biomassa non potrà giocare, nemmeno nello scenario più favorevole, se non un ruolo secondario nella nostra produzione energetica. Probabilmente nessuna sorgente primaria sarà assoluta o raggiungerà mai un ruolo dominante così esclusivo come gioca attualmente il fossile, ma se si può pensare ad una sorgente principe il pensiero non può che correre al solare nelle sue varie forme, accompagnato dall'eolico, dall'idrico e dalla marea/onde. Il nucleare attuale non è rinnovabile per nulla, avendo già superato il suo





picco dell'uranio (non faccio menzione qui dei problemi di riciclo che pure non sono stati al momento risolti).

Diverso è il discorso se pensiamo ad usi *non* energetici; qui le esigenze sono quantitativamente molto più ridotte, di ordini di grandezza e quindi si può pensare ad un ruolo chiave dei materiali di origine "naturale" e non fossile con limiti che dipendono dalle singole risorse (un esempio banale sono le fibre tessili naturali come canapa e lana, che oggi sono abbandonate o perfino considerate rifiuti).

Ma se le cose stanno così, perché il nostro Paese persegue una politica della chimica verde legata a visioni di tipo energetico? Perché le nostre *major* chimiche invece di investire nella produzione di materiali per il solare dei vari tipi (silicio, film sottile, o perfino perovskite) punta alle biomasse? Per esemplificare, perché si cerca a tutti i costi di mantenere Crescentino (Mossi Ghisolfi) ma si abbandonano di fatto Catania o Merano (SGS e MEMC)? Ha un senso tutto ciò al di là della miopia politica ed economica, al pensare a breve termine, al non avere "visione" del futuro? Avevo già commentato tempo fa (*C&I*, 2015, 97(2), 64) su queste pagine l'iniziativa di Crescentino, ossia produrre combustibile da sorgenti naturali non alimentari come le canne o la pula di riso, che nel tempo finora trascorso non ha risolto alcuno dei problemi, anzi ne ha prodotti di nuovi anche nel settore del lavoro. Non è mai stata capace di diventare effettivamente autonoma; il sogno di usare le canne o la pula di riso del circondario si è rivelato per quello che era, un'impresa mal concepita. C'è da dire che la letteratura non supporta con chiarezza questa scelta, nel senso che l'analisi LCA o il calcolo dell'EROEI non sono a favore, le biomasse di seconda generazione sono meglio di quelle di prima generazione che avevano ERO-

El minore di 1, ma anche nei valori massimi, sempre peggio di altre scelte rinnovabili, come il fotovoltaico, per esempio.

Le grandi firme della chimica italiana o sperimentano strade senza uscita, come questa, o sognano di vendere Versalis per un valore inferiore a quello di una squadra di calcio; nessuna si pone i problemi per quello che sono: *investire nelle materie prime del solare*, silicio a 5 nove, prima di tutto ma anche nelle altre specie chimiche necessarie, *non abbiamo fabbriche di pannelli fotovoltaici*; investire nella produzione di accumulatori di tipo elettrochimico, *non abbiamo fabbriche di batterie rinnovabili o di su-*

*percondensatori di ultima generazione; non abbiamo filiere consolidate del riciclo per le terre rare*: se solo potessimo conservare in Europa le terre rare già in uso non avremmo problemi seri per l'immediato futuro almeno; *riciclare il fosforo dell'agricoltura*, un obiettivo importante per un Paese che si vanta della propria produzione agricola di qualità e che non ha sorgenti di fosfati interne in quantità significativa.

Il futuro è un'economia circolare e su questo dobbiamo concentrare le nostre risorse e le nostre iniziative. Un'economia che *non* ha come obiettivo la crescita, ma la circolarità, la stazionarietà, la qualità, che prevede la

riduzione delle disuguaglianze, non la crescita dei profitti. La crescita continua non è più né un must, né una caratteristica generale dell'economia; secondo i dati OCSE i ritmi di crescita diminuiscono in media in tutti i Paesi; scrive Robert Gordon: *There was virtually no growth before 1750, and thus there is no guarantee that growth will continue indefinitely. Rather, [the author] suggests that the rapid progress made over the past 250 years could well turn out to be a unique episode in human history* (<http://www.nber.org/papers/w18315.pdf>).

Cecità strategica, mancanza di personalità di livello internazionale e desiderio di massimizzare i profitti immediati rendono il settore delle *majors* chimiche del nostro Paese uno dei meno adatti al perseguire le strategie del futuro. È un problema di tutto il capitalismo italiano, Caprotti insegna (al momento nessun lascito etico-culturale) ([http://napoli.repubblica.it/cronaca/2016/10/08/news/testamento\\_caprotti\\_nep-pure\\_un\\_euro\\_per\\_opere\\_sociali-149362044/](http://napoli.repubblica.it/cronaca/2016/10/08/news/testamento_caprotti_nep-pure_un_euro_per_opere_sociali-149362044/)).

Al momento la chimica verde italiana non ha un grande futuro (e forse nemmeno il resto del capitalismo nostrano).

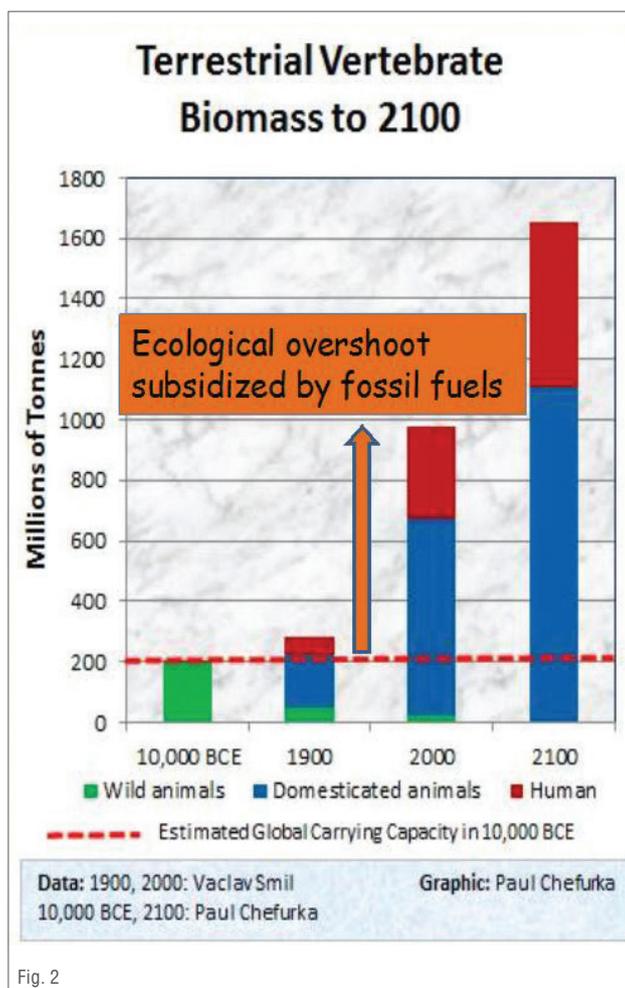


Fig. 2

## SVAN 971: IL FONOMETRO TASCABILE FIRMATO SVANTEK CON ANALISI SPETTRALE E REGISTRAZIONE AUDIO

IL FONOMETRO SVAN 971, CONFORME ALLA CLASSE 1 DELLA IEC 61672/2002 RAPPRESENTA UN PASSO AVANTI NELLA TECNOLOGIA PER LA MISURA DEL SUONO.

Nato come strumento ideale per la valutazione del rumore in ambiente di lavoro, grazie alla dimensione e al peso tra i più contenuti sul mercato, Svan 971 è in realtà utilizzabile anche per numerose altre applicazioni. Infatti l'accuratezza e la precisione di misura, i tre profili paralleli con costanti temporali e ponderazioni indipendenti, la registrazione time history e le analisi statistiche permettono anche le misure acustiche generiche e misure di rumore ambientale/esterno. L'analisi in tempo reale di 1/1 & 1/3 d'ottava sono disponibili per questo strumento; inoltre la registrazione audio/eventi, anch'essa disponibile, lo rende adatto a qualsiasi situazione, perché permette di eliminare gli eventi inquinanti.

Le misure sono salvate in una MicroSD da 8 GB (espandibile a 16GB); lo schermo a colori OLED, visualizza le informazioni in forma grafica e di testo (risultati dei tre profili in contemporanea).

La calibrazione automatica e l'interfaccia user-friendly completano le caratteristiche di Svan 971.

I dati sono facilmente scaricati su PC con il software SvanPC++ fornito insieme allo strumento, che permette di visualizzare le tabelle dei risultati finali, i grafici delle time-history, gli spettri e lo spettrogramma. I dati numerici e i grafici sono esportabili in Excel e Word.

### Ricerca e innovazione al servizio della sicurezza

Svan 971 è prodotto da Svantek, multinazionale leader del settore degli strumenti di misura di rumore e vibrazioni; sin dalla sua fondazione (1990) si colloca nell'insieme di quelle realtà che fanno della ricerca e dell'innovazione continua dei propri prodotti la loro filosofia. La Svantek infatti è stata la prima azienda del settore al mondo a introdurre sul mercato alcune delle più importanti e innovative tecnologie del settore, come ad esempio: analizzatori portatili di rumore e vibrazioni in contemporanea a quattro canali (SVAN958A), dosimetri binaurali (SVAN102A+), accelerometri MEMS (SV105 e SV38V), fonometri portatili con possibilità di misurare ultrasuoni fino a 40 KHz (SVAN977). Svantek oggi è presente con distributori e venditori in tutto il mondo e ogni giorno fa della frase "innovazione continua" il suo motto.



## CALGON CARBON COMPLETA L'ACQUISIZIONE DEL BUSINESS EUROPEO DEI CARBONI ATTIVI E COADIUVANTI DI FILTRAZIONE DA CECA, UNA FILIALE DEL GRUPPO ARKEMA

**Calgon Carbon il 2 novembre 2016 ha completato l'acquisizione del business europeo dei carboni attivi e coadiuvanti di filtrazione Ceca, sussidiaria del gruppo Arkema.**

Alla chiusura, Calgon Carbon ha comprato per 140,7 milioni di euro (153,0 milioni di dollari) in contanti contraendo 6,5 milioni di euro di debiti pensionistici a ripartizione.

La quota in contanti del prezzo di acquisto è stata finanziata attraverso prestiti sotto i \$ 300.000.000 di credito revolving di recente aumento della Società.

Il nuovo Gruppo si presenterà come leader nel settore del carbone attivo e filtrazione, con una maggiore diversificazione, un migliore posizionamento Europeo, e una maggiore presenza estesa nei paesi emergenti.

Il Business sarà integrato con iniziative europee di Calgon Carbon e condurrà gli affari con il nome di Chemviron.

Come precedentemente comunicato, con questa transazione è previsto un aumento dell'utile di Calgon Carbon per il 2017.

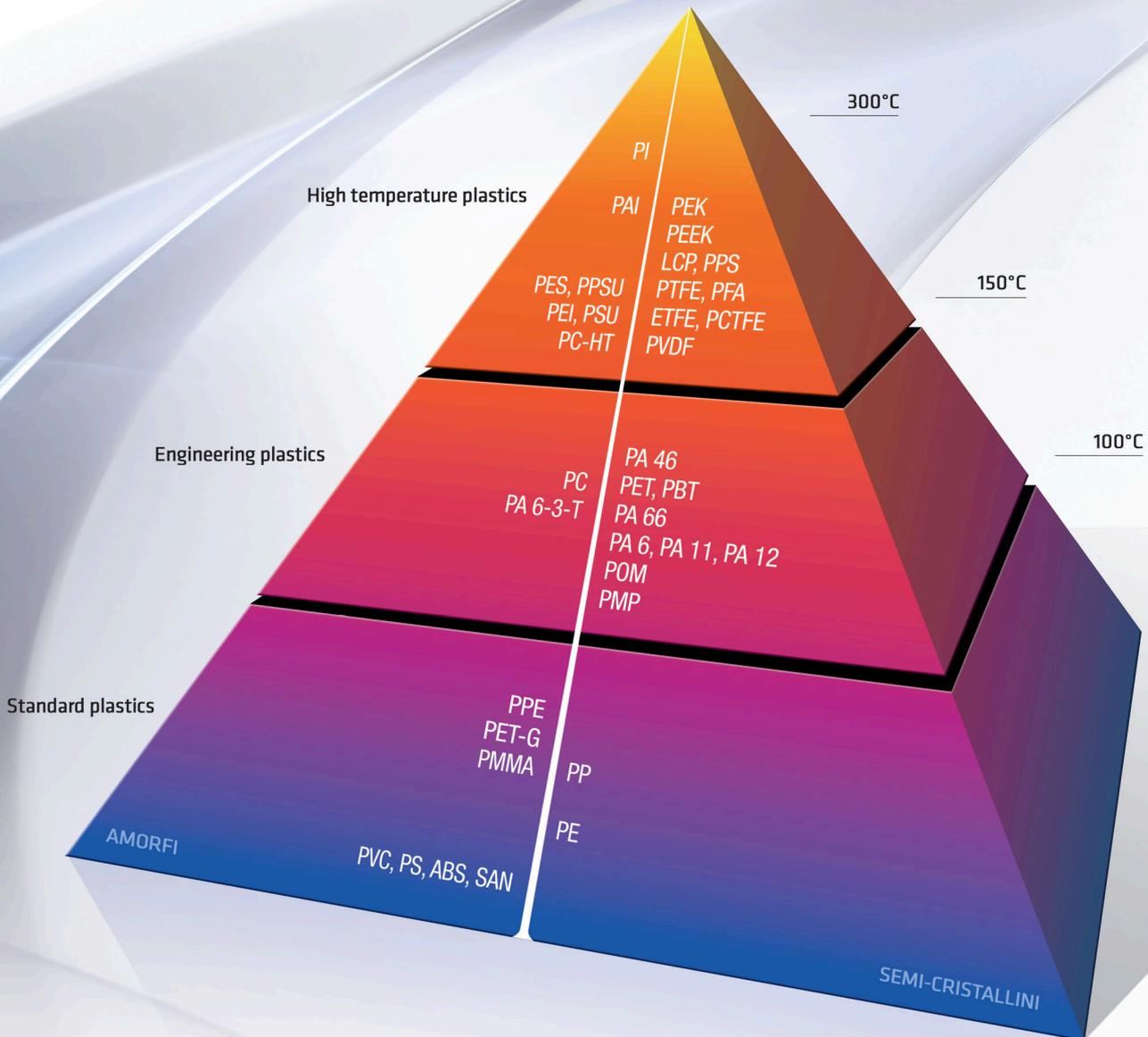
La Società prevede un miglioramento dell'E-BITDA del business del 40% o più entro il 2019 attraverso una combinazione di sinergie, una ricollocazione della produzione di carbone attivo e altre iniziative di sviluppo.

"Sono estremamente lieto di annunciare il completamento dell'acquisizione del carbone attivo e di coadiuvanti di filtrazione - una transazione che è una scelta naturale e strategica per Calgon Carbon", ha dichiarato Randy Dearth, Presidente di Calgon Carbon, Presidente e Chief Executive Officer. "Integrando i servizi di fornitura del carbone attivo, riattivazione, e, in aggiunta, la perlite, si crea una piattaforma globale più equilibrata e diversificata da cui ci aspettiamo di fornire valore incrementale per i nostri clienti e azionisti.



**POWERING YOUR COMPANY**

[WWW.AGICOM.IT](http://WWW.AGICOM.IT)



## TECA<sup>®</sup>: semilavorati plastici ad alte prestazioni

	TECASINT <sup>®</sup>		TECANAT <sup>®</sup>		TECAFINE <sup>®</sup>
	TECAPEEK <sup>®</sup>		TECAPET <sup>®</sup>		CLEAR PET-G
	TECAFLON <sup>®</sup>		TECAST <sup>®</sup>		CLEAR PMMA
	TECAPEI <sup>®</sup>		TECAMID <sup>®</sup>		TECANYL <sup>®</sup>
	TECASON <sup>®</sup>		TECAFORM <sup>®</sup>		TECARAN <sup>®</sup>
			CLEAR PC		TECALIT <sup>®</sup>