



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA

Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.cauteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

Nanocatalizzatori per la produzione di idrogeno da complessi ammina-borano

L'idrogeno rappresenta una fonte energetica alternativa ai combustibili fossili, potenzialmente molto promettente, ad esempio nel campo automobilistico, tenendo presente che l'idrogeno possiede un elevato contenuto energetico per unità di massa rispetto ai comuni carburanti (gasolio o benzina) e mostra un'eccellente efficienza di combustione. Da un punto di vista ecologico, l'idrogeno risulta molto vantaggioso dal momento che la sua combustione, in presenza di ossigeno nelle camere di combustione dei motori o nelle pile a combustione, produce come unico prodotto finale l'acqua. D'altra parte, il problema dell'immagazzinamento o stoccaggio dell'idrogeno è ancora oggi una delle cause principali che ne limitano il suo impiego. Infatti, l'idrogeno ha una bassa densità (0,0708 g/cm³ a -253 °C) e questo richiede l'utilizzo di serbatoi molto grandi per il suo trasporto all'interno delle autovetture, la cui efficienza risulta quindi fortemente limitata. Inoltre, l'idrogeno diatomico è una piccola molecola altamente reattiva, che tende facilmente a diffondere attraverso i materiali di rivestimento utilizzati per il suo contenimento, portando all'imbibizione di idrogeno dello stesso materiale, oppure al deterioramento nel tempo del contenitore.

Per questo motivo c'è un interesse ancora molto vivo a sviluppare e ottimizzare nuovi sistemi di produzione e stoccaggio dell'idrogeno, con particolare attenzione allo studio di composti a basso peso molecolare con alto contenuto di idrogeno, come idruri metallici e borani, che rappresentano dei "contenitori microscopici" per l'immagazzinamento dell'idrogeno molto efficienti e facilmente trasportabili. Numerosi borani sono stati

studiati a questo scopo, essendo sistemi molto stabili e caratterizzati da un alto contenuto di idrogeno (10,8% per NaBH₄ e 19,6% per complessi ammina-borano). Inoltre, l'impiego di opportuni catalizzatori, soprattutto nanosistemi ibridi di natura inorganica, facilita la produzione di idrogeno in condizioni blande. Il gruppo di Sen ha recentemente messo a punto due sistemi catalitici molto efficienti a base di metalli transizione per la deidrogenazione del complesso dimetilammina-borano (DMAB) a temperatura ambiente (Fig. 1).

Il primo sistema è un catalizzatore eterogeneo costituito da nanoparticelle a base di rutenio e platino supportate su *Vulcan carbon* (PtRu@VC) in grado di deidrogenare DMAB in acqua con elevati valori di turn-over iniziale [TOF_{in} = 14926,2 mol H₂/(mol catalizzatore x h)] ed elevata conversione (>99%) [F. Sen, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 7149]. Il nanosistema PtRu@VC non presenta fenomeni di aggregazione o rilascio di metallo nelle condizioni di deidrogenazione e, grazie a questa stabilità, può essere utilizzato per dieci volte mantenendo un'attività catalitica fino al 64%. Il secondo catalizzatore è invece costituito da un sistema bimetallico a base di oro e nichel supportato su silice (AuNi@SiO₂) e presenta anch'esso una notevole stabilità, potendolo impiegare fino a cinque volte con un'attività catalitica dell'84% [F. Sen, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 7215].

Poli-farmacologia: un nuovo approccio computazionale basato su FRASEs

Grandi famiglie di proteine come i recettori GPCR o le chinasi hanno un elevato grado di similarità

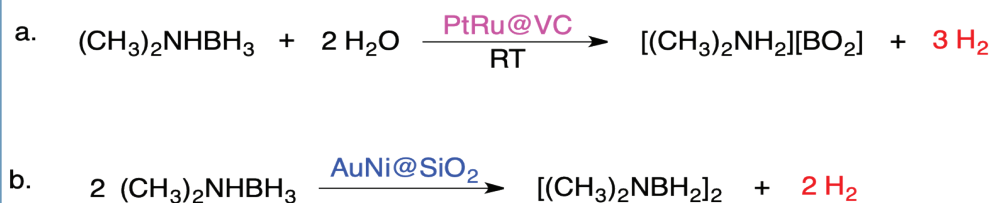
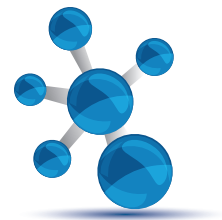


Fig. 1



strutturale e funzionale che li rende dei target ideali per la poli-farmacologia, dove un singolo farmaco è progettato per legarsi a più di un membro di una stessa famiglia di proteine, amplificando e migliorando così la risposta terapeutica. Sulla base del concetto che macromolecole simili legano composti simili, diversi approcci computazionali sono stati applicati in questo settore, evidenziando però alcune limitazioni dei classici metodi di *drug design*. Le tecniche *ligand-based* non possono prevedere l'attività biologica per target "orfani", mentre quelli *structure-based* hanno ancora molta strada da fare prima che sia possibile valutare, con una precisione adeguata e in un tempo ragionevole, centinaia di ligandi contro centinaia di targets. In questo lavoro, si propone un nuovo approccio computazionale basato sui FRASEs [C. Da, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(39), 15700], una tipologia di descrittori strutturali di frammenti. Un singolo FRASE incapsula le informazioni strutturali 3D (prese da una struttura sperimentale) e, implicitamente, SAR e dati di allineamento delle sequenze proteiche. I ligandi presenti nei complessi 3D sono divisi in frammenti e combinati con l'informazione strutturale dei residui più vicini. I FRASEs così definiti sono catalogati in un database (un tipico FRASE contiene, quindi, la posa 3D di un frammento e i relativi residui più vicini). I FRASEs possono essere ri-combinati per creare nuovi ligandi, in accordo con l'ipotesi che se un frammento si lega bene ad una proteina, si legherà bene anche in qualsiasi altra tasca strutturalmente simile.

Da *et al.* hanno utilizzato il design basato su FRASE per lo sviluppo di inibitori selettivi per specifici membri della famiglia delle chinasi TAM, coinvolte nei tumori. Per generare i corrispondenti FRASEs, gli autori hanno combinato le informazioni strutturali con quelle disponibili nel database Uniprot al fine di selezionare solo le strutture contenenti ligandi molto attivi (per un totale di circa 230.000 FRASEs). Per generare un nuovo ligando per una specifica chinasi, i residui del sito attivo sono stati confrontati spazialmente con quelli contenuti nei FRASEs così da identificare i residui coincidenti. Quantificando questa sovrapposizione grazie al calcolo di un valore di *score* che è funzione della vicinanza dei residui si individuano i FRASEs più promettenti ed i frammenti contenuti nei FRASEs così selezionati possono essere combinati per generare dei nuovi inibitori selettivi.

Il razionale strutturale alla base di questo approccio è stato confermato dalla cristallografia a raggi X (Fig. 2).

