



IDROGEL ETEROCHIRALI PER LA SALUTE

I tripeptidi eterochirali auto-organizzanti sono ottimi componenti per il design di idrogel intelligenti in cui la funzione è associata alla struttura supramolecolare, permettendo di essere accesa o spenta all'occorrenza, con cicli di assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente. Le potenziali applicazioni spaziano dalla mimesi enzimatica, ai biomateriali e rivestimenti antimicrobici di dispositivi medici.

Introduzione: l'omochiralità nelle proteine e l'eterochiralità nei peptidi terapeutici

L'omochiralità delle biomolecole è una regola fondamentale che ci viene insegnata già a scuola da adolescenti, e che poi ci accompagna per tutto il percorso accademico. Eppure la sua origine è un mistero ancora da risolvere che appassiona scienziati eccellenti. Sicuramente le classi molecolari che subito ci vengono in mente in questo contesto sono i carboidrati e le proteine, e queste spiccano per la loro abilità di occupare un vasto spazio chimico, con innumerevoli funzionalità. La loro importanza è ben nota, basti pensare all'ambito della salute, che le vede protagoniste sia come *target* per i farmaci, sia come agenti bioterapeutici. Oggi, grazie agli enormi progressi della chimica, anche bio-ortogonale e all'interfaccia con le biotecnologie, l'attenzione si è spostata verso i polipeptidi, più o meno modificati, più facilmente controllabili e resistenti dal punto di vista conformazionale e strutturale, permettendo una fine modulazione della bioattività. Molti di questi contengono almeno un D-amminoacido (ad es. l'antimicrobico colistina, l'antitumorale goserelina e l'anticoagulante bivalirudina). I residui non-proteogenici possono svolgere una duplice azione, ossia da un lato rallentare l'idrolisi enzimatica, e dall'altro favorire conformeri bioattivi. Non dobbiamo infine dimenticare un aspetto importantissimo: le proteine e i polipeptidi, anche con sporadici D-amminoacidi, si trovano in natura e quindi sono ideali per sviluppare sistemi *green*, che non persistano nell'ambiente.

Dalle proteine ai peptidi: verso il minimalismo

Le proteine però sono molecole complesse. Sarebbe più semplice, se al loro posto potessimo usare dei peptidi minimalisti, più facili ed economici da produrre e caratterizzare. Ma quanti amminoacidi ci servono? Una bella analogia la troviamo nell'arte. Il famoso studio "Le taureau" ("Il toro", <http://mourlot.free.fr/english/fmtaureau.html>) di Picasso offre un esempio calzante [1]. Consiste di 45 litografie in cui Picasso esplora dapprima la natura del toro, producendo diverse rappresentazioni molto dettagliate e realistiche, e poi, inizia a semplificare sempre più, fino a ridurre l'animale ad un'essenziale manciata di linee, che l'occhio umano sia ancora in grado di *riconoscere* come un toro. Alcuni si chiedono se non sia un percorso a ritroso, con una fine che per molti sarebbe dovuta essere l'inizio, ricordando nella sua semplicità il disegno di un bambino. Questo ritorno alle origini, attraverso lo spogliarsi della complessità del mondo adulto, diventa quindi un esercizio importante per ritrovare l'essenziale.

Allo stesso modo, possiamo chiederci qual è il minimo numero di amminoacidi che sia ancora in grado di svolgere almeno alcune delle funzioni delle proteine, anche attraverso il loro *ricoscimento*, e quindi permettendo interazioni selettive, come avviene tra ligandi e recettori. Uno studio ha evidenziato come i tripeptidi abbiano in media il numero ideale di atomi a tale scopo. Ciò non stupisce pensando alla miriade di tripeptidi bioattivi, come ad es. GSH o RGD, quest'ultimo molto usato nei biomateriali per indurre l'adesione cellulare



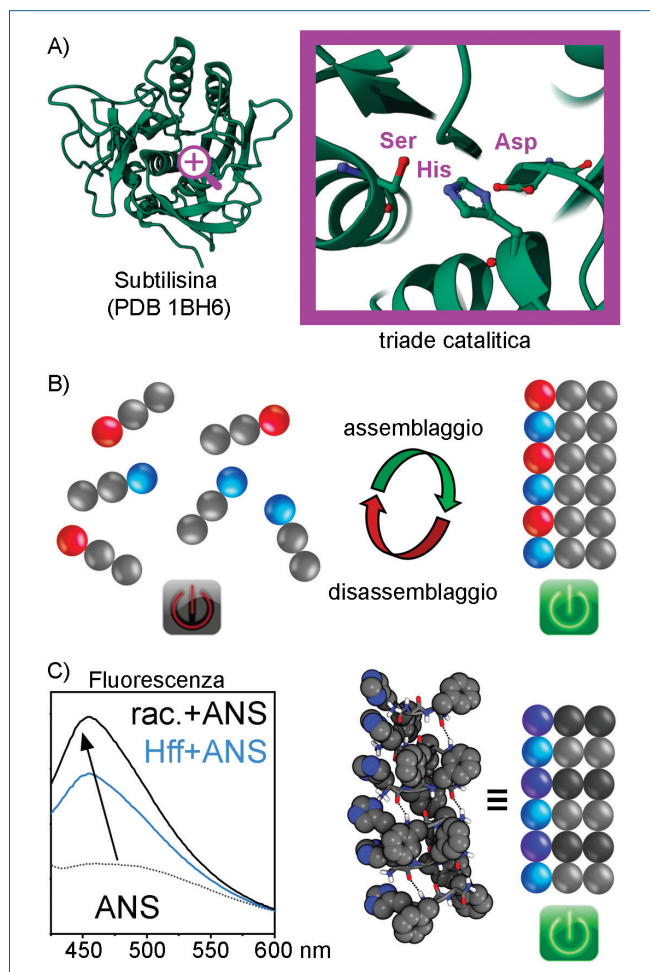


Fig. 1 - A) Esempio di enzima con triade catalitica; B) mimesi enzimatica con tripeptidi eterochirali auto-organizzanti, ad es. con residui idrofobici (Phe, in grigio) per l'assemblaggio e altri ionizzabili per co-assemblare il catalizzatore supramolecolare (ad es. His in blu e Asp in rosso) [10]; C) ulteriore strategia per migliorare la catalisi. La combinazione di due tripeptidi eterochirali enantiomerici tra loro (ad es. D-His-L-Phe-L-Phe e L-His-D-Phe-D-Phe) permette di ottenere un racemo (rac.) con ampie tasche idrofobiche tra le Phe per accogliere e posizionare il substrato. La maggiore idrofobicità rispetto al catalizzatore enantiopuro (Hff) è confermata sia dai modelli molecolari sia da un saggio di fluorescenza con l'8-anilino-1-naftalensulfonato (ANS) [9]

[2]. Infine, il numero “tre” ricorre anche nelle triadi catalitiche, suggerendo quindi che tre amminoacidi funzionali possano bastare anche per la mimesi della catalisi enzimatica (Fig. 1).

I vantaggi dell'auto-organizzazione in idrogel supramolecolari per le applicazioni

Peptidi così semplici sono però facilmente idrolizzabili e degradabili. L'eterochiralità, ossia l'introduzione puntuale di D-amminoacidi in posizioni

strategiche, offre una tattica utile per renderli più duraturi e resistenti. In realtà, i vantaggi sono molteplici. Infatti, permette anche di accedere a diversi spazi conformazionali, spesso promuovendo dei “turns” che sono frequenti nei conformeri bioattivi quando interagiscono con i loro partner naturali. Inoltre, è possibile definire nello spazio il posizionamento dei gruppi funzionali, per es. per modulare le proprietà chimico-fisiche degli assemblati e segregare componenti idrofobici e idrofilici in regioni distinte, in modo da aumentare la stabilità degli assemblati [3, 4]. Il controllo dell'interazione con l'acqua è cruciale per ottenere gli idrogel, al posto di precipitati [5] o cristalli [6]. Inoltre la sua modulazione può portare a materiali di altro tipo, come ad es. vetri auto-riparanti [1, 7].

Oltre all'eterochiralità, l'auto-organizzazione supramolecolare è una strategia aggiuntiva per conferire stabilità e permettere varie applicazioni. A tale scopo, ci si può ispirare alle cerniere steriche delle amiloidi. Possiamo immaginare la creazione di tasche idrofobiche supramolecolari simili a quelle enzimatiche per disporre *ad hoc* le funzionalità catalitiche e offrire un ambiente protetto di reazione [8-12]. Inoltre, è possibile ottenere strutture che spazino anche su scala micrometrica, per permettere la multivalenza e la bioattività tramite interazione con i componenti cellulari, e quindi per guidare il comportamento delle cellule stesse in *scaffolds* funzionali [13]. In ambo i casi, la funzione codificata nella struttura supramolecolare può essere accesa o spenta con cicli di assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente, reversibili o irreversibili a seconda delle necessità.

Pertanto, la combinazione di peptidi minimalisti con l'eterochiralità e l'auto-organizzazione apre la via a vari sistemi supramolecolari dinamici e responsivi, con caratteristiche di bioattività e biocompatibilità, modularità, e semplicità di preparazione a basso costo anche su larga scala. L'ottenimento di materiali nanostrutturati e macroscopici come i gel, inoltre, ne facilita il maneggiamento, fornisce un ambiente *green* per varie reazioni e trasformazioni, e permette di confinare in uno spazio definito acqua, cellule, e bioattivi. Gli idrogel supramolecolari sono vantaggiosi rispetto a quelli macromolecolari. Innanzitutto, essendo costituiti da piccole molecole, la loro sintesi e caratterizzazione per-

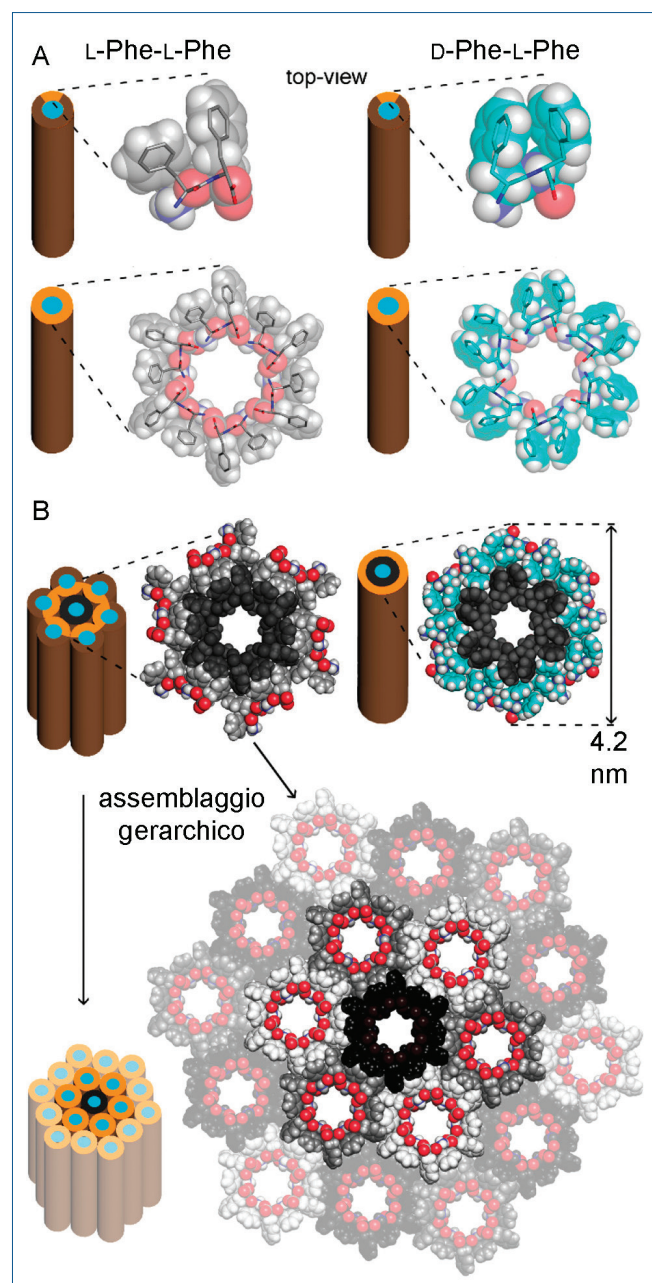


Fig. 2 - A) Confronto strutturale tra nanotubi (marrone) di difenilalanina omochirale (grigio) ed eterochirale (ciano); B) solo i nanotubi del dipeptide omochirale si assemblano in fasci micrometrici. Adattato da [14]

mette il controllo fine e l'identificazione esatta dei loro componenti, anche agevolmente con tecniche quali la spettroscopia NMR. Inoltre, essendo composti da forze deboli, possono fungere da materiali dinamici ed intelligenti, cioè responsivi, in grado di modificare proprietà e funzioni a seconda dell'ambiente in cui si trovano e delle necessità d'uso.

Ma se queste strutture traggono ispirazione dalle amiloidi, non saranno tossiche? Questa è una domanda legittima e interessante, perché stabilire il confine della natura amiloide in questo tipo di strutture eterochirali minimaliste non è banale. Ad esempio, alcuni tripeptidi eterochirali auto-assemblanti rispondono positivamente ai saggi per le amiloidi, mentre altri no. Generalmente, gli studi di citotossicità *in vitro* hanno rivelato una buona biocompatibilità [4, 13, 14] che ne evidenzia le potenzialità nell'ambito della salute. I motivi alla base di questa discrepanza con gli analoghi amiloidi omochirali non sono del tutto chiari, ma dati sperimentali hanno evidenziato come la rigidità delle amiloidi possa essere contrapposta alla flessibilità di assemblati eterochirali [4, 14]. Di fatto, la presenza di D-amminoacidi in sequenze così semplici porta a degli effetti nell'impaccamento spesso quasi impercettibili sulla scala molecolare, ma con conseguenze amplificate sulla nano e microscala. Per esempio (Fig. 2), la difenilalanina - che deriva dalla sequenza dell'amiloide beta del morbo di Alzheimer - forma dei nanotubi che si impaccano in modo incontrollato in una miscela eterogenea di nano e microfibrille rigide, in cui persino cellule robuste come i fibroblasti fanno fatica ad aderire e proliferare. Viceversa, l'analogo eterochirale D-Phe-L-Phe mantiene la stessa abilità di impaccarsi in nanotubi, ma stabilisce una interazione intramolecolare a scapito di quelle intermolecolari. Di fatto, l'auto-organizzazione eterochirale si arresta a livello di nanotubi costituiti da due strati di dipeptidi, restituendo una popolazione estremamente omogenea di nanostrutture spesse circa 4 nanometri, che formano un idrogel trasparente in cui le cellule proliferano [14]. Infine, un'applicazione emergente, grazie anche al finanziamento MUR tramite il programma PRIN2022, riguarda la possibilità di sfruttare l'auto-organizzazione in nanotubi per esercitare un'attività antimicrobica e quindi produrre per esempio dei rivestimenti gel di dispositivi medici che possano essere permanentemente disattivati dopo l'uso, per evitare l'insorgenza di resistenza al trattamento, associata normalmente al rilascio di antibiotici a basse concentrazioni nell'ambiente. Il design può trarre ulteriore ispirazione dalle sequenze di peptidi antimicrobici che possono anch'esse essere incorporate in idrogel bioattivi [17]. Il nostro gruppo di



ricerca si sta quindi concentrando sulla mappatura delle sequenze idrofobiche che formano nanotubi, a partire dai dipeptidi [15, 16], per passare ai tripeptidi [4, 18] e i loro derivati [19]. Chiaramente, questo è solo l'inizio, e le possibili applicazioni di tali canali supramolecolari lasciano ampio spazio alla creatività.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Marchesan *Nature*, 2024, **630**, 308.
- [2] P. Ung, D.A. Winkler, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1111.
- [3] A.M. Garcia *et al. Chem*, 2018, **4**, 1862.
- [4] S. Adorinni *et al. ACS Nano*, 2024, **18**, 3011.
- [5] S. Adorinni *et al. J. Mater. Chem. B*, 2024, **12**, 12589.
- [6] M. Monti *et al. Chem. Commun.*, 2023, **59**, 10958.
- [7] G. Finkelstein-Zuta *et al. Nature*, 2024, **630**, 368.
- [8] A.M. Garcia *et al., Chem. Commun.*, 2017, **53**, 8110.
- [9] M.C. Mañas-Torres *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23**, 2797.
- [10] P. Alletto *et al., Faraday Discuss.*, 2025, **260**, 389.
- [11] S. Adorinni *et al. Chem. Commun.*, 2023, **59**, 7619.
- [12] M. Kurbasic *et al. J. Pept. Sci.*, 2022, **28**, e3304.
- [13] M.C. Cringoli *et al., Chem. Commun.*, 2020, **56**, 3015.
- [14] S. Kralj *et al. ACS Nano*, 2020, **14**, 16951.
- [15] O. Bellotto *et al. Biomacromolecules*, 2024, **25**, 2465.
- [16] O. Bellotto *et al. J. Mater. Chem. B*, 2023, **11**, 5378.
- [17] L. Colomina-Alfaro *et al. J. Mater. Chem. B*, 2024, **12**, 8966.
- [18] E. Parisi *et al. J. Pept. Sci.*, 2023, **29**, e3524.
- [19] A. Blanco-Gómez *et al. Nanoscale*, 2026, **18**, 3365.

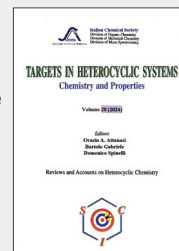
Heterochiral Hydrogels for Health

Heterochiral tripeptides are ideal components to design smart hydrogels, whereby the function is encoded in the supramolecular structure. This enables on/off switches with assembly/disassembly cycles, respectively. Potential uses span from enzymatic mimicry, to biomaterials and antimicrobial coatings for medical devices.

Libri e riviste Sci

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 29

È disponibile il 29° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele e Domenico Spinelli



https://www.societachimica.it/libri_collane/ths/2025/29

Sono disponibili anche i volumi 1-28 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), 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 segreteria@soc.chim.it