



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

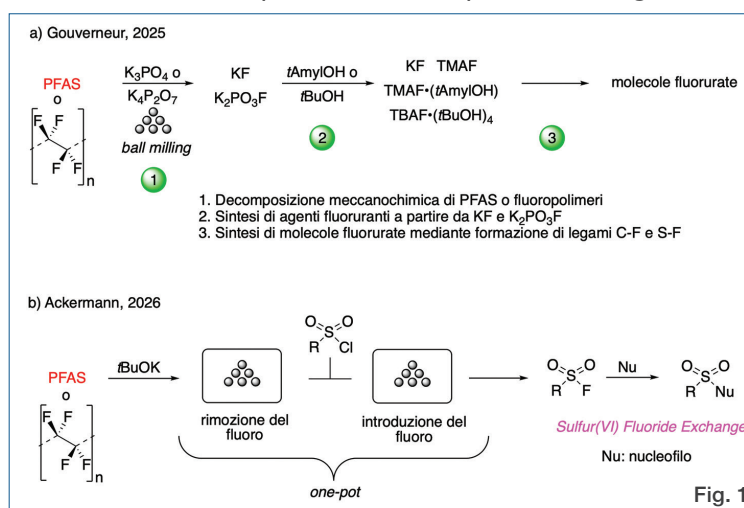
PFAS: quando un contaminante diventa una materia prima

L'elevata stabilità del legame carbonio-fluoro conferisce alle sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) proprietà chimico-fisiche peculiari che ne hanno decretato il successo industriale in numerose applicazioni, dai rivestimenti antiaderenti ai materiali per il confezionamento degli alimenti fino ai dispositivi medicali. La stessa stabilità chimica e termica è però anche responsabile della loro eccezionale persistenza nell'ambiente e delle crescenti preoccupazioni per i possibili effetti sulla salute umana. L'esposizione ai PFAS è stata associata a numerosi effetti avversi, tra cui immunotossicità, epatotossicità, alterazioni endocrine e, per diversi derivati, a un possibile aumento del rischio di alcune forme tumorali [G. Melagraki *et al.*, *Environ. Sci.: Adv.*, 2026, **5**, 1527]. La ricerca ha concentrato notevoli sforzi nello sviluppo di tecnologie per la separazione o la distruzione di questi contaminanti. Tuttavia, mentre le tecniche di separazione si limitano a trasferire semplicemente i PFAS da una matrice ad un'altra, i metodi di distruzione richiedono spesso elevati apporti energetici [W. Yu *et al.*, *Chem. Eng. J.*, 2026, **534**, 174838]. La vera sfida è quindi rompere i legami C-F in modo efficiente, sostenibile e valorizzando il fluoro liberato. Da questa esigenza nasce un cambio di prospettiva, che consiste nel considerare il fluoro contenuto nei PFAS non più come un semplice sottoprodotto dei processi di rimozione del fluoro, ma come una risorsa da recuperare e reimpiegare nella sintesi di nuove molecole secondo i principi dell'economia circolare. Questo approccio assume un valore ancora maggiore se si considera che il fluoro impiegato dall'industria chimica deriva quasi esclusivamente dalla fluorite (CaF_2), materia prima classificata dall'Unione Europea tra quelle critiche. Nel 2025 il gruppo di V. Gouverneur ha introdotto il concetto di *closed-loop fluorine economy*, dimostrando come sia possibile rimuovere il fluoro da diverse classi di PFAS, inclusi fluoropolimeri, per via meccanochimica in presenza di fosfati di potassio [V. Gouverneur *et al.*, *Nature*, 2025, **640**, 100]. L'energia meccanica fornita dalla macinazione meccanochimica promuove infatti la scissione dei legami C-F, consentendo il recupero del fluoro sotto forma di fluoruro di potassio e monofluorofosfato di potassio,

successivamente trasformati in reagenti fluoruranti per la sintesi di nuove molecole fluorurate (Fig. 1a). Più recentemente, il gruppo di L. Ackermann ha ulteriormente sviluppato questa strategia accoppiando, nello stesso reattore meccanochimico, la rimozione del fluoro dai PFAS e il suo successivo trasferimento a solfonil cloruri mediante un processo one-pot [L. Ackermann *et al.*, *Nat. Commun.*, 2026, **17**, 2696]. I solfonil fluoruri così ottenuti rappresentano piattaforme sintetiche di grande interesse per le trasformazioni **SuFEx** (*Sulfur(VI) Fluoride Exchange*) (Fig. 1b). Questi lavori delineano così una direzione di ricerca molto promettente, proponendo un modo alternativo di concepire i PFAS, non più esclusivamente come sostanze da eliminare, ma come una nuova fonte di fluoro da reimpiegare nella sintesi organica.

Un force field coarse-grained generale per le proteine

Le simulazioni di dinamica molecolare (MD) consentono di studiare l'evoluzione temporale dei cambiamenti conformazionali delle macromolecole biologiche, come il *folding* proteico (il processo che porta la proteina nella propria struttura tridimensionale) e il *binding* di ligando all'interno della tasca di una proteina. Inoltre, permettono di stimare proprietà termodinamiche e di caratterizzare gli stati conformazionali accessibili al sistema. Nelle simulazioni *all-atoms*, tutti gli atomi della proteina sono rappresentati esplicitamente. Questo approccio offre una descrizione estremamente dettagliata dei fenomeni molecolari, ma l'elevato numero di particelle da simulare comporta costi computazionali significativi,





limitando sia la dimensione dei sistemi studiabili sia le scale temporali accessibili. Per superare questi limiti sono stati sviluppati modelli *coarse-grained* (CG), nei quali gruppi di atomi vengono rappresentati da particelle, dette *beads*. L'ipotesi alla base di questi approcci è che molti processi biologici dipendano principalmente da movimenti collettivi di regioni della proteina e non richiedano necessariamente il tracciamento del moto di ogni singolo atomo. La semplificazione introdotta dai modelli CG permette di simulare sistemi più grandi e di raggiungere scale temporali molto più lunghe rispetto alle simulazioni *all-atoms*, rendendo tali approcci particolarmente adatti allo studio di processi biologici complessi e su larga scala. Negli anni sono stati sviluppati diversi *force field* CG, tra cui Martini, UNRES e AWSEM, tuttavia, questi modelli non hanno ancora raggiunto una trasferibilità universale e risultano generalmente limitati a particolari tipologie di sistemi o applicazioni, senza riuscire a riprodurre con accuratezza l'intera varietà conformazionale osservata nelle simulazioni atomistiche. In un recente lavoro [N.E. Charron et al., *Nature Chemistry*, 2025, **17**, 1284] è stato proposto un approccio *deep learning* per sviluppare un *force field* CG generale e trasferibile per le proteine. Gli autori hanno costruito un ampio dataset di simulazioni MD *all-atoms* in solvente esplicito comprendente 50 domini proteici appartenenti a differenti classi strutturali e circa 1.200 dimeri di mono- e dipeptidi, quest'ultimo senza rilevanti informazioni strutturali ma ricco di informazioni sulle forze di non legame che agiscono tra gli atomi. Durante il training del modello, le forze ottenute dalle simulazioni atomistiche

vengono utilizzate per addestrare la rete neurale mediante un approccio di *force matching*, in cui il modello impara a riprodurre le stesse forze utilizzando una rappresentazione CG del sistema. In particolare, ogni residuo è rappresentato da cinque *beads* CG corrispondenti agli atomi del backbone (N, C α , C e O) e a un atomo rappresentativo della catena laterale (C β). Le coordinate e le tipologie dei *beads* vengono convertite in distanze interatomiche e utilizzate come input di una rete GNN, che apprende l'energia potenziale effi-

cace U e le corrispondenti forze F del modello CG. Le forze associate a ciascun *bead* sono ottenute aggregando le forze dei corrispondenti atomi nella simulazione *all-atoms*, da cui poi si ricava l'energia (Fig. 2). Un problema noto dei *force field* neurali è che il processo di addestramento utilizza esclusivamente configurazioni fisicamente realistiche campionate dalle simulazioni atomistiche. Di conseguenza una rete neurale potrebbe produrre previsioni non affidabili quando si trova a valutare regioni ad alta energia mai osservate durante il *training*. Per evitare questo problema, gli autori introducono un termine energetico che penalizza conformazioni fisicamente irrealistiche, come legami eccessivamente allungati, angoli diedri distorti o sovrapposizioni steriche tra particelle. Questo contributo non include interazioni di non legame e ha il solo scopo di garantire la stabilità fisica del sistema. Grazie a tale strategia, la rete neurale può concentrarsi sull'apprendimento delle componenti più complesse dell'interazione, quali le interazioni residuo-residuo, gli effetti del solvente implicito, i processi di *folding* e la presenza di stati metastabili, mantenendo al contempo una dinamica stabile e fisicamente realistica. Una volta addestrato, il modello è in grado di simulare la dinamica conformazionale di proteine mai utilizzate durante la fase di apprendimento, comprese sequenze che condividono soltanto il 16-40% di identità di sequenza con quelle presenti nel dataset di training. I risultati mostrano che il *force field* è in grado di riprodurre stati *folded*, *unfolded* e intermedi comparabili a quelli osservati nelle MD *all-atoms*, pur richiedendo costi computazionali inferiori di diversi ordini di grandezza.

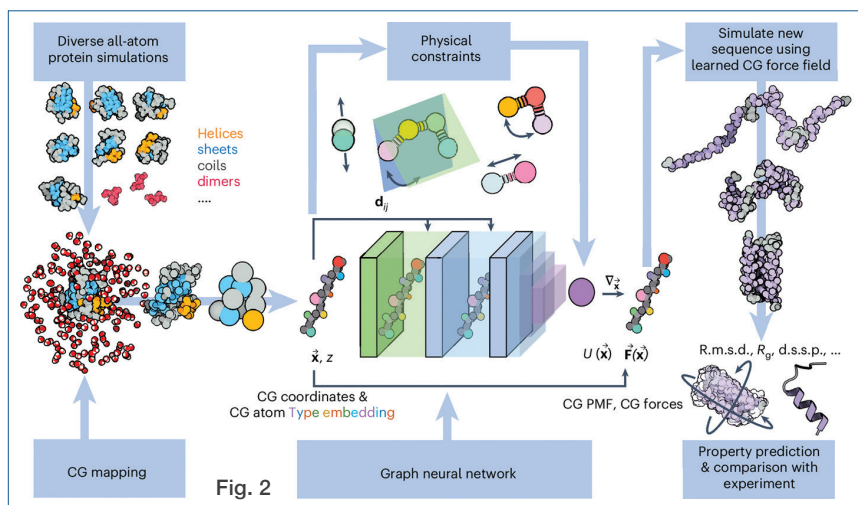


Fig. 2