



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI NAPOLI FEDERICO II



COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVVERO

PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

6

14^a edizione

23 MARZO 2017 - ORE 20.30

QUANDO ALZHEIMER
FILAVA LA SETA...

Annalisa Pastore

KING'S COLLEGE LONDON

CENTRO CONGRESSI FEDERICO II - VIA PARTENOPE, 36 - NAPOLI

COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVERO
PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

QUANDO ALZHEIMER FILAVA LA SETA... <i>di Annalisa Pastore</i>	5
MACCHINE MOLECOLARI <i>di Claudio De Rosa</i>	7
CHIRALITÀ ED ATTIVITÀ BIOLOGICA <i>di Antonio Evidente</i>	9
MALATTIE DA MISFOLDING <i>di Piero Pucci e Maria Monti</i>	11

"Glorie e miserie della struttura della seta"

[Annalisa Pastore]

Gli articoli degli incontri si trovano all'indirizzo

www.f2cultura.unina.it



Annalisa Pastore ha studiato a Napoli dove si è laureata in chimica ed ha conseguito il dottorato di ricerca. Durante il periodo di dottorato ha speso un periodo di un anno presso il laboratorio del premio Nobel Richard Ernst al Politecnico di Zurigo. Ha poi lavorato all'Università di Oxford per approdare nel 1998 presso il Laboratorio Europeo di Biologia Molecolare (EMBL) di Heidelberg dove ha trascorso dieci anni prima come ricercatore e poi come direttore di ricerca. Si è poi spostata a Londra nel 1997 presso il *Medical Research Council* dove ha diretto un laboratorio per lo studio della funzione delle proteine concentrandosi in particolare su proteine muscolari o legate a processi neurodegenerativi. Nel 2013 si è trasferita al *King's College London* presso il nuovo *Istituto Maurice Wohl* per lo studio della neuroscienza. Dalla fine del 2015 ha preso una cattedra a tempo parziale presso l'Università di Pavia dove insegna immunologia. È anche da anni professore a contratto presso la Scuola Normale di Pisa. È stata eletta membro EMBO nel 2000 e membro della *Academia Europaea* nel 2013. È autrice di circa 230 articoli scientifici e 40 reviews e capitoli di libri. I suoi lavori hanno più di 11000 citazioni.



QUANDO ALZHEIMER FILAVA LA SETA...

Annalisa Pastore

*Professor in Molecular Basis of Neurodegeneration
King's College London - The Francis Crick Institute UK*

Avete mai riflettuto sulla bellezza della forma tridimensionale nello spazio? Certo, un testo è una stringa monodimensionale, un quadro è bidimensionale ma la pienezza completa si raggiunge solo nello spazio: come un oggetto si dispone è interessante, elegante e ci dice molto di come quell'oggetto funziona.

Questo non è solo vero per gli oggetti macroscopici. Anche le molecole hanno una forma. Io lavoro sulla forma delle proteine. Sì, parlo proprio di quelle componenti del nostro corpo di cui sono fatti i nostri muscoli, il cuore, la maggior parte dei nostri organi.

Non parliamo di una cosa da poco. Come gli oggetti che ci circondano, anche le proteine hanno una forma e la loro struttura tridimensionale permette loro di funzionare correttamente. Capire quale struttura ha una proteina corrisponde anche a capirne la funzione e come questa è espletata.

Prendiamo un oggetto che conosciamo tutti, la seta. La produzione della seta è cominciata in Cina e data nel Neolitico.

A parte la sua bellezza all'occhio e al tatto, la seta ha proprietà meccaniche particolari essendo molto resistente e poco estensibile. Diventa quindi spontaneo chiedersi come sia fatta e quale sia la sua microstruttura. William Astbury

fu un ricercatore che, negli anni '30, lavorò a Leeds, una città industriale del nord dell'Inghilterra. Era uno studioso della struttura delle proteine. Studiando la struttura della lana e della seta, suggerì che le loro proprietà fossero dovute alla loro struttura filamentosa, fatta di tanti fili intrecciati e strettamente impaccati.

Ogni filo è fatto da una proteina che forma dei foglietti tenuti insieme che corrono perpendicolari all'asse delle fibre. Astbury si chiese anche se la struttura della seta non fosse una soluzione più generale che anche altre proteine potessero adottare. Questa idea è ritornata in auge in tempi molto più recenti ma per una ragione completamente diversa.

Fibre proteiche non sono presenti solo nella lana e nella seta ma anche... nei nostri corpi.

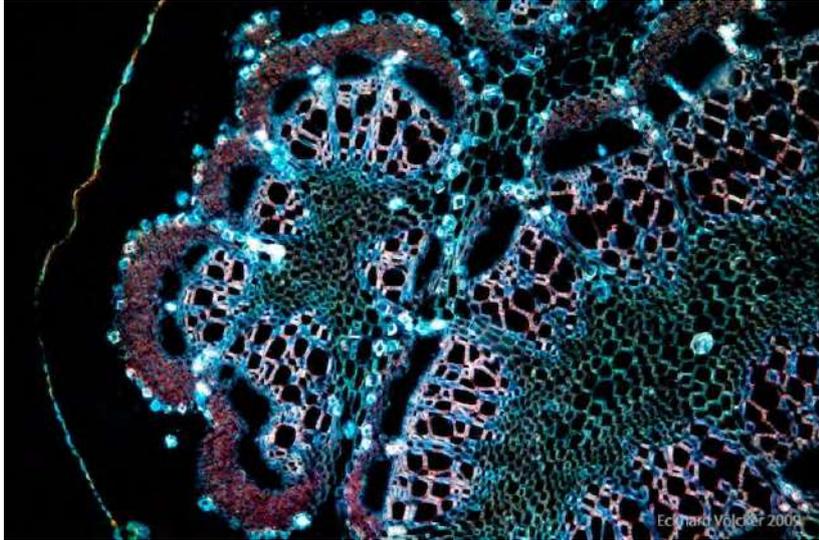
È per voi una sorpresa? E invece sì. Le fibre svolgono sia funzioni "buone" che "cattive". Pensate che alcuni ormoni che conserviamo nelle nostre ghiandole di secrezione sono impaccati assieme in fibre. Proteine fibrose sono presenti anche nella nostra pelle, in batteri e funghi. Questo perché la struttura della seta è un modo elegante ed efficiente per conservare le proteine fino a quando non ne abbiamo bisogno.

Malattie come l'Alzheimer e il Parkinson di cui abbiamo tutti sentito parlare, sono associate alla presenza di fibre proteiche nei nostri cervelli e i nostri neuroni formate da pezzi di proteine che hanno perso la loro struttura normale e adottato invece la forma della seta.

Sembra quindi che Astbury ci avesse proprio visto giusto: tutte le proteine in condizioni particolari possono adottare la struttura della



seta. Pensate che in futuro potremmo usare queste proprietà per costruire nuovi materiali?





MACCHINE MOLECOLARI

Claudio De Rosa

Professore di Chimica Industriale
Università degli Studi di Napoli Federico II

La ricerca sui materiali è oggi guidata dall'esigenza di progettare e fabbricare materiali innovativi ad alta tecnologia e a basso costo adatti a un particolare scopo e controllarne le proprietà. Questo comporta la conoscenza approfondita dei meccanismi che regolano la risposta di un materiale a una sollecitazione.

Nello sviluppo dei materiali si è spesso assistito a delle rivoluzioni, come nel caso della scoperta dei materiali plastici. In anni recenti una nuova svolta si è avuta grazie allo sviluppo di tecniche che permettono di manipolare la materia a livello atomico, cioè muovere atomi e molecole per formare aggregati di pochi atomi o molecole, definite "nanostrutture". Questo approccio è definito "*bottom-up*", e l'arte di manipolare la materia su scala atomica e lo studio di queste proprietà definiscono le "nanotecnologie".

Il metodo *bottom-up* nella sintesi chimica per costruire nanostrutture dal basso è una vera e propria ingegneria a livello molecolare ed è la base della fabbricazione di macchine molecolari. Si tratta di costruire molecole capaci di svolgere compiti specifici e poi di assemblarle in strutture supramolecolari. L'insieme coordinato delle azioni dei componenti può dar luogo ad una funzione utile, ad esempio, un movimento se si fornisce energia attraverso uno stimolo (1).

I congegni biochimici che presiedono a tutte le funzioni vitali, dalla sintesi dell'adenosintrifosfato ai movimenti muscolari, sono appunto macchine

molecolari naturali, le "nanomacchine", costituite da componenti molecolari opportunamente assemblati al fine di eseguire movimenti meccanici in seguito all'azione di stimoli energetici esterni (1-3). I recenti progressi della chimica attraverso i metodi *bottom-up* hanno permesso di ottenere i primi prototipi di macchine molecolari artificiali che stanno aprendo nuove prospettive in vari campi della scienza (2).

Le macchine molecolari artificiali possono funzionare mediante energia chimica attraverso reazioni acido-base o di ossido-riduzione, ma anche mediante energia elettrica e luminosa. La seconda può operare direttamente, ad esempio, attivando reazioni di fotoisomerizzazione che causano grandi cambiamenti conformazionali. Un esempio è riportato nella figura 1, dove una radiazione luminosa attiva isomerizzazione *cis-trans* in una molecola, e quindi un movimento che aziona una sorta di pinza molecolare (3). L'esempio dimostra che la progettazione di macchine molecolari è guidata da concetti chimici semplici, come l'esistenza in una molecola di due strutture stabili diverse che possono interconvertirsi mediante stimoli esterni.

L'integrazione di sistemi di questo tipo in macchine più complesse e l'azione collettiva di un enorme numero di macchine molecolari artificiali in sistemi accuratamente progettati può produrre lavoro su scala macroscopica. Questo consente di sperare in utilizzi pratici delle nanomacchine in un futuro non troppo lontano, come ad esempio la costruzione di muscoli artificiali (3).



- 1) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, "The bottom-up approach to molecular-level devices and machines", *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 5525.
- 2) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, "Molecular devices and machines - Concepts and Perspectives for the Nanoworld", Second Edition, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- 3) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi. "Macchine Molecolari". *Fisica E.* **2009**, *25*, 37.

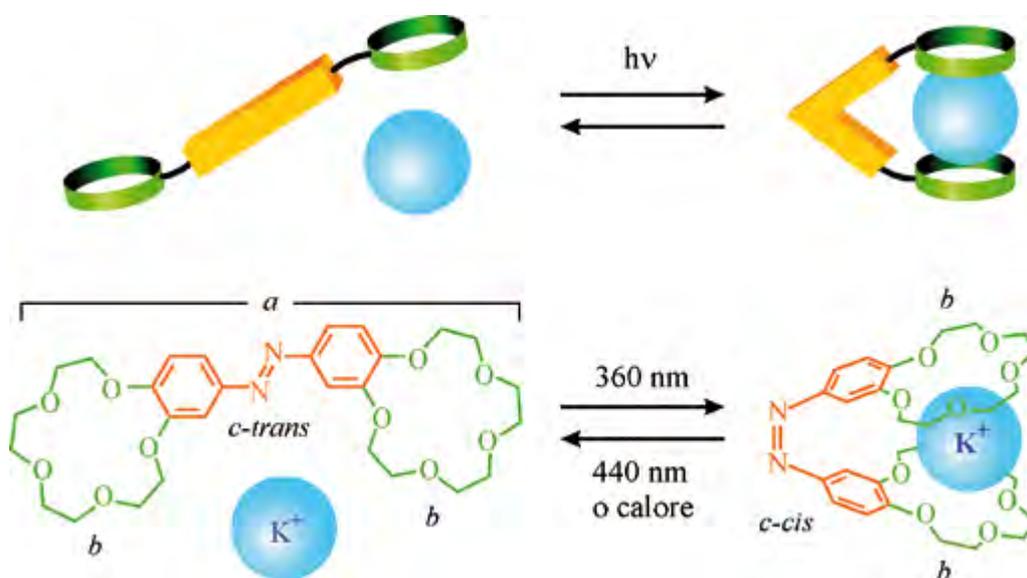


Figura 1. Esempio di pinza molecolare azionata dalla luce che induce isomerizzazione cis-trans, e quindi un movimento, nella molecola (3). Figura presa dal riferimento 3.



CHIRALITÀ E ATTIVITÀ BIOLOGICA

Antonio Evidente

Professore di Chimica Organica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Il primo approccio per una semplice comprensione del concetto di chiralità si fa sempre adoperando oggetti della vita quotidiana come sono i guanti, le viti destrorse e sinistrorse, ed ancora di più le nostre mani. Infatti, proprio questa parte del nostro corpo ci consente di spiegare facilmente che la mancanza di elementi di simmetria (piano, asse e centro) comportano una peculiarità negli oggetti e nei composti organici. Possiamo avere questi oggetti che sono l'uno l'immagine speculare dell'altro ma sono due cose differenti pure essendo molto simili poiché non si sovrapporranno mai se non dopo il ribaltamento del piano. A questa differenza strutturale sono legate proprietà completamente differenti. Infatti sarà capitato a tutti constatare che il guanto destro non calza la mano sinistra e viceversa e che la vite destrorsa non alloggerà mai in un supporto sinistrorso. La chiralità caratterizza profondamente la struttura e la reattività dei composti organici a basso, medio ed elevato peso molecolare sia naturali sia di sintesi. Questo concetto fondamentale per descrivere un composto organico oggi è considerato un fattore imprescindibile della determinazione della sua struttura e i due composti che sono uno l'immagine speculare dell'altro vengono definiti enantiomeri. Hanno lo stesso nome comune o sistematico ma bisogna anche definire la loro chiralità utilizzando due descrittori stereochimici "R" e "S", introdotti da

Ingold e Prelog, che si possono assegnare univocamente seguendo le regole per cui Prelog ricevette il premio Nobel per la Chimica nel 1975, per le sue ricerche sulla stereochemica delle molecole organiche e delle loro reazioni. La struttura tridimensionale dei composti organici ne determina le proprietà, fisiche, chimiche e biologiche. La natura utilizza ampiamente questa caratteristica dei composti organici ed ha anche la capacità assoluta di sintetizzare e trasformare in maniera stereoselettiva i composti organici. I chimici cercano in tutti i modi di raggiungere la perfezione della natura ma ottenere composti enantiomericamente puri attraverso le trasformazioni operate in laboratorio è un'impresa estremamente ardua con la quale i ricercatori si confrontano da sempre. La Natura utilizza substrati chirali o non chirali e li trasforma completamente in substrati chirali o non chirali perché alla chiralità è strettamente correlata la funzione e l'attività biologica dei metaboliti primari e secondari nei microrganismi, piante animali e esseri umani. La differenza stereochimica consente alla natura di disporre di due polimeri costituiti dal comune glucosio concatenato nella stessa modalità eppure uno (amilosio e amilopectina) rappresenta la riserva energetica degli organismi viventi e l'altro, insieme alla polifenolo-lignina, rappresenta la parte strutturale delle piante (tronchi, rami, etc.). Tutte le reazioni del metabolismo primario e secondario sono regolate dalla chiralità per cui la Natura tra due enantiomeri è capace di discriminare utilizzando gli enzimi che sono i catalizzatori biologici presenti negli organismi viventi. Questa abilità degli enzimi risiede essenzialmente nella chiralità del proprio sito



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
COME ALLA CORTE DI FEDERICO II
QUANDO ALZHEIMER FILAVA LA SETA...

recettore dove avviene il riconoscimento con il substrato: per cui pensando ancora una volta ad oggetti di uso pratico o che ci hanno accompagnato nella nostra fanciullezza, come avveniva giocando a incastrare i differenti pezzi delle costruzioni o dei *puzzle*, *in vivo* il riconoscimento avverrà solo quando il substrato con la chiralità giusta sarà riconosciuto dal sito recettore dell'enzima che catalizzerà specificamente quella determinata reazione.





MALATTIE DA MISFOLDING PROTEICO

Piero Pucci

Professore di Chimica Biologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Maria Monti

Professoressa di Chimica Biologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Le proteine sono le più abbondanti macromolecole biologiche nelle cellule viventi costituite da lunghe catene lineari di amminoacidi la cui sequenza è codificata dal DNA. Una volta sintetizzate, le proteine assumono una specifica struttura tridimensionale unica per ciascuna sequenza, definita "struttura nativa" cui compete l'attività biologica della proteina. Il processo spontaneo di ripiegamento della catena proteica viene indicato con il termine inglese di *fold*ing. La perdita della struttura nativa comporta l'impossibilità della proteina ad assolvere alle sue funzioni.

Per poter svolgere le loro funzioni biologiche, le proteine hanno strutture molto flessibili e dinamiche che periodicamente collassano (denaturazione) e vengono degradate. In alcuni casi però, quando si verificano cambiamenti nelle "condizioni ambientali", o in presenza di mutazioni genetiche, la struttura nativa si destabilizza in parte dando luogo a una struttura anomala detta "struttura beta". Le proteine in struttura beta associano formando dapprima degli aggregati che evolvono successivamente in strutture chiamate "fibre amiloidi" che si accumulano. Questo processo, che porta a situazioni patologiche, prende il nome di

misfolding e le patologie ad esso collegate sono definite Malattie da *Misfolding* o Amiloidosi.

Il processo di *misfolding* è spesso l'inizio di un evento degenerativo a lungo termine, che comporta l'accumulo di fibrille amiloidi a livello di vari organi come il cuore, i reni, il cervello, il fegato, la milza. Nelle amiloidosi il danno agli organi deriva non solo dalla perdita di proteine funzionali, ma anche dall'effetto tossico associato alla presenza di aggregati e fibrille. Le amiloidosi provocate da mutazioni genetiche danno luogo a forme ereditarie trasmissibili, mentre altre forme sono di natura del tutto sporadica.

Tra le patologie amiloidi più tristemente note ricordiamo il morbo di Alzheimer, la Corea di Huntington e il morbo di Parkinson. Queste patologie neurodegenerative sono associate alla degenerazione e successiva aggregazione di tre proteine diverse, l'APP (*Amiloid Precursor Protein*), l'Huntingtina e l'alfa-sinucleina. L'accumulo a livello del cervello di aggregati proteici porta a gravi *deficit* sia a livello cognitivo che motorio.

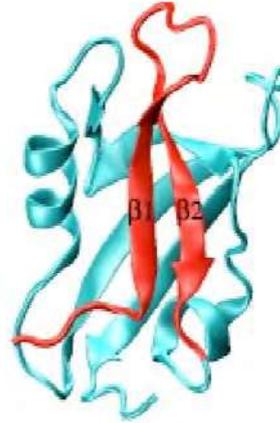
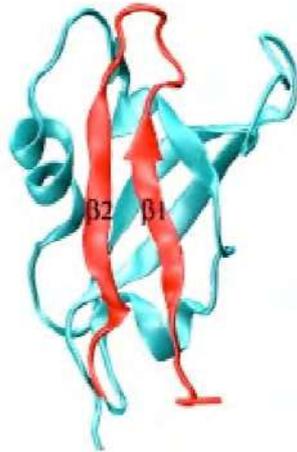
Anche la malattia dei prioni, tristemente nota qualche anno fa con il nome di "morbo della mucca pazza" (encefalopatia spongiforme bovina, BSE) rientra tra i più famosi esempi di malattie da *misfolding*. La BSE appartiene ad un gruppo di malattie denominate encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) che colpiscono diverse specie animali, compreso l'uomo.

Ad oggi non esiste una cura definitiva per queste patologie. I tentativi terapeutici principali si stanno orientando verso lo sviluppo di molecole



capaci di dissolvere o inibire la formazione delle fibrille, con applicazioni estremamente ampie, visto che indipendentemente dalla proteina

coinvolta, tutte le fibrille amiloidi hanno analoghe caratteristiche strutturali.





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI NAPOLI FEDERICO II



COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVVERO

PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

7



14^a edizione

PROSSIMO APPUNTAMENTO
30 MARZO 2017 - ORE 20.30

LE UNIVERSITÀ:
FABBRICHE O SEMAFORI?

Massimo Marrelli

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



ORGANIZZAZIONE A CURA DEL
CENTRO DI SERVIZIO DI ATENE PER IL COORDINAMENTO DI PROGETTI SPECIALI E L'INNOVAZIONE ORGANIZZATIVA

