

## Biopolimeri

# L'assegnazione dei premi Nobel 2004 per la Chimica... e non solo

*di Roberto Rizzo*

Eccoci al consueto incontro con l'assegnazione dei premi Nobel per la chimica. Quando per la prima volta nel 2002 ho scritto un articolo di informazione sui vincitori e sulle motivazioni del premio Nobel per la chimica non pensavo di iniziare un "serial". Tuttavia, ancora una volta lo scorso anno l'assegnazione ha centrato in pieno il campo dei biopolimeri. Infatti, il premio è stato assegnato a tre ricercatori che hanno scoperto e studiato i meccanismi con cui la cellula si libera di proteine intracellulari non più utili o comunque difettose; questo attraverso l'azione di un enzima chiamato "Ubiquitina" composto di 76 residui di amminoacidi. L'ubiquitina, con la partecipazione di altri componenti proteici, "marca" la proteina da distruggere che viene così riconosciuta da un sistema enzimatico di dimensioni piuttosto grandi, il proteosoma, che scompone la proteina "condannata" nei suoi componenti amminoacidici.

Aaron Ciechanover, Avram Hershko ed Irwin Rose, i vincitori del premio Nobel per la chimica, hanno non solo chiarito il processo proteolitico mediato dall'ubiquitina, ma anche mostrato che esso interviene in processi fondamentali per la vita delle cellule e degli organismi, quali la riparazione e la trascrizione del DNA, il controllo della "qualità" delle proteine prodotte dalla cellula ed alcuni aspetti della risposta immunitaria. Inoltre, è dimostrato che alcuni difetti del processo di idrolisi proteica mediato dall'ubiquitina sono la causa diretta di alcune malattie, inclusi alcuni tipi di tumori.

**Aaron Ciechanover**, nato nel 1947 ad Haifa in Israele ha conseguito la laurea in medicina nel 1981 alla fine degli studi presso l'Istituto di Tecnologia d'Israele ad Haifa. Attualmente è Professore emerito presso l'unità di Biochimica dell'Istituto di Ricerca in Scienze Mediche dello stesso Istituto.

**Avram Hershko**, nato nel 1937 a Karcag, in Ungheria, è ora cittadino israeliano. Ha conseguito la laurea in medicina presso la Facoltà di Medicina della Hebrew University a Gerusalemme. Attualmente è anch'esso Professore emerito presso l'unità di Biochimica dell'Istituto di Ricerca in Scienze Mediche dell'Istituto di Tecnologia d'Israele ad Haifa.

**Irwin Rose**, nato nel 1926 a New York, USA, ha conseguito la laurea in medicina presso l'Università di Chicago nel 1952. Attualmente, lavora presso il Dipartimento di Fisiologia e Biofisica della Facoltà di Medicina dell'Università della California ad Irvine.

Come al solito, spenderò qualche parola per descrivere alcuni aspetti della funzione dell'ubiquitina, sottolineando che ancora oggi a quasi 30 anni dalla scoperta di questa molecola non se ne conoscono tutte le funzioni. Come è stato detto, essa è una proteina piuttosto piccola (76 amminoacidi), ma l'aspetto più interessante è che è presente sia nei vegetali che in tutto il regno animale. La sua struttura chimica è praticamente identica nei batteri, nei lieviti e su su fino ai mammiferi. In tutte queste specie l'ubiquitina viene utilizzata per marcare le proteine che devono essere degradate.

Vale la pena di cominciare con qualche informazione che riguarda il regno vegetale. Come è noto, molte piante sono bisessuali, ermafrodite, e quindi possono andare incontro ad un processo di auto-impollinazione. Questo fatto porta, evidentemente, ad un graduale processo di diminuzione della diversità genetica che, a lungo andare, causa l'estinzione della specie. Per evitare il processo di auto-impollinazione le piante utilizzano la degradazione mediata da ubiquitina in modo da "rigettare" il proprio polline.

Tornando a cellule animali, il processo di marcatura avviene attraverso la formazione di un legame chimico tra il gruppo amminico terminale della catena laterale di un residuo di lisina della proteina da degradare e l'ubiquitina. Questo processo di marcatura in realtà coinvolge alcuni altri enzimi, che qui tralascio di descrivere, ed il solito fornitore abituale di energia dei processi metabolici: l'ATP (adenosina tri-fosfato). In seguito, altre molecole di ubiquitina si legano alla prima formando così una catena piuttosto lunga. Questo complesso sopramolecolare viene poi riconosciuto da un sito specifico che si trova sul proteosoma dove la proteina da degradare viene "srotolata" per essere trasferita all'interno del proteosoma stesso. Questo complesso multienzimatico è una vera e propria macchina per degradare enzimi; si trova sia nel nucleo cellulare che nel citoplasma, ha dimensioni piuttosto grandi e presenta una forma tridimensionale che può essere descritta come un "barile". Sulla superficie interna, al centro del barile, si trovano i siti enzimatici degradativi che sono così protetti dal contatto con l'ambiente cellulare. Detto in parole semplici, la proteina da degradare entra da una parte del barile, viene idrolizzata al suo interno e quindi viene espulsa dalla parte opposta del barile sotto forma di piccoli segmenti di circa 7-9 amminoacidi. Le molecole di ubiquitina vengono, al contrario, rilasciate per un loro ri-utilizzo.

Che fine fanno i segmenti di proteina prodotti dal proteosoma? Questi possono venire ulteriormente degradati nel citosol fino ad amminoacidi monomerici. Tuttavia, è interessante sapere che nei mammiferi questi segmenti possono essere riconosciuti dal sistema immunitario come possibili antigeni e quindi essere responsabili di una risposta immunitaria.

A questo punto il ruolo dell'ubiquitina nel processo di degradazione di enzimi non funzionanti o "non-più" funzionanti era noto. Però, per capire bene i ruoli diversi dell'ubiquitina e soprattutto per verificare se il processo di "ubiquitinizzazione" fosse coinvolto in qualche patologia, era necessario procurarsi una linea cellulare dove questo processo fosse deficitario. Questo avvenne negli anni '80 ad opera di un gruppo di giapponesi che produsse tale linea cellulare attraverso un processo di mutagenesi su cellule di topo. L'indagine scientifica effettuata su questa linea cellulare mostrò, in seguito, che l'ubiquitina non era solo coinvolta nel processo di degradazione di enzimi, ma anche nel controllo del ciclo cellulare, nei processi di replicazione del DNA e nella definizione della struttura del cromosoma, tutti processi di primaria importanza per il buon funzionamento delle cellule. Per chiarire l'importanza di questo punto basterà ricordare che un processo di separazione (segregazione) anomalo dei cromosomi durante la meiosi o la mitosi produce cellule con un numero alterato di cromosomi. Un cromosoma 21 in più nell'uomo porta alla sindrome di Down, ma un numero alterato di cromosomi viene anche trovato in molte cellule tumorali.

L'ubiquitina gioca un ruolo importante anche in malattie genetiche come la fibrosi cistica, malattia grave con un'aspettativa di vita non superiore a 40 anni. La malattia è causata dal mancato funzionamento di una proteina specifica che regola il trasporto di ioni cloro attraverso le membrane cellulari. La mutazione prodotta in questa proteina dal difetto genetico porta ad una struttura tridimensionale non corretta. Per questo motivo la proteina non riesce ad arrivare nel suo sito di funzionamento, sulla membrana, ma viene trattenuta nel citoplasma e quindi distrutta attraverso il processo di "ubiquitinizzazione". Non fa quindi meraviglia che il sistema metabolico che coinvolge l'ubiquitina sia divenuto un'area di studio importante per la ricerca medica in settori che implicano diverse malattie. Infatti, da una parte si cerca di capire come evitare la degradazione di specifiche proteine, dall'altra si potrebbe indurre il sistema dell'ubiquitina a degradare proteine non volute anche se perfettamente funzionanti.

Devo dire che la storia dell'ubiquitina mi ha interessato moltissimo anche se non ho trovato delle risposte, anche parziali, alla domanda che mi è venuta spontanea. Come fa una cellula a sapere se una proteina da lei stessa prodotta ha qualche difetto di funzionamento e quindi deve essere "ubiquitinizzata"? Evidentemente la cellula deve effettuare un test sulla struttura tridimensionale della proteina per controllare che sia quella giusta, ma poiché generalmente le proteine hanno strutture diverse un test del genere dovrebbe essere basato su altrettante molecole quante sono le proteine da controllare. Credo che un processo del genere non sia facilmente ipotizzabile e quindi ci deve essere un meccanismo più semplice di controllo della struttura di una proteina. Ho il sospetto che la conoscenza di questo processo di controllo possa far fare notevoli passi avanti anche alla conoscenza più dettagliata del modo con cui una proteina si avvolge nella sua struttura tridimensionale, che è una delle domande fondamentali che i biochimici si pongono ormai da più di cinquanta anni.

Vorrei dare a questo punto altre informazioni che riguardano Premi Nobel diversi. Cominciamo da quello in Medicina e Fisiologia che nel 2004 è stato vinto da Richard Axel e Linda Buck, entrambi statunitensi, per i loro studi sui recettori degli odori e sull'organizzazione del sistema olfattivo. Questi due studiosi hanno pubblicato insieme nel 1991 la sintesi dei loro studi, ma hanno sempre lavorato indipendentemente. Parlo di questo premio perché anche in questo caso sono stati premiati studi di carattere "molecolare" e, poiché la struttura e funzione delle molecole, sia biologiche che no, è tradizionalmente l'oggetto dello studio della chimica, mi pare che oggi questa disciplina si accinga a vivere una nuova stagione esaltante.

Torniamo agli odori. I principi fondamentali per i quali il nostro cervello è capace di riconoscere circa 10.000 odori differenti sono stati a lungo sconosciuti fino agli studi di Axel e Buck. Essi scoprirono l'esistenza di una numerosa famiglia di geni, circa 1000 che costituiscono il 3% dei geni dell'uomo e che danno origine ad un numero equivalente di tipi di recettori. Questi sono localizzati sulle cellule del sistema olfattivo che occupano una piccola area nella parte superiore dell'epitelio nasale e rivelano le molecole "odorose" inalate. Ciascuna delle cellule olfattive possiede un solo tipo di recettore degli odori ed ogni recettore può rilevare un numero limitato di sostanze odorose. Di conseguenza i recettori sono altamente specializzati per un numero limitato di odori. Le informazioni rilevate dai recettori vengono poi trasferite in una parte specializzata del cervello ed è interessante sapere che recettori uguali trasferiscono le informazioni alla stessa microstruttura del cervello e solo in seguito "sensazioni odorose" provenienti da diversi recettori sono combinate insieme per dare quello che noi chiamiamo l'odore di un oggetto, p.es. di un fiore.

Per concludere, vorrei parlare di un altro tipo di premio: l'IgNobel. L'IgNobel in Chimica è stato assegnato alla sede britannica della Coca-Cola per aver usato una tecnologia avanzata capace di convertire l'acqua del Tamigi nella bibita "Dasani", un'acqua molto trasparente che per ragioni precauzionali è stata ritirata dal commercio, anche perché sospettata di poter indurre tumori. Non solo l'acqua a marchio Dasani è risultata provenire dai rubinetti, ma poi si è anche saputo che la "tecnologia avanzata" utilizzata per la purificazione (citata come la tecnologia utilizzata dalla NASA nelle navette spaziali) era la semplice osmosi inversa che viene utilizzata in molti sistemi domestici di depurazione dell'acqua da bere. E' tutto vero e non ha bisogno di commenti!