

18.settembre

8 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Che incredibile progresso sarebbe rimpiazzare
il politicamente corretto con il moralmente profondo.*
Andrés Neuman

Cellule umane e colesterolo, privazione di sonno ed emozioni

*There are more things in heaven and earth, Horatio,
Than are dreamt of in your philosophy.*
William Shakespeare

Perché le cellule umane richiedono il colesterolo

Philip Yeagle

Department of Molecular and Cell Biology, University of Connecticut



Philip Yeagle è il maggior esperto delle strutture delle proteine di membrana. Attualmente lavora presso l'Università del Connecticut ed è membro dell'American Association for the Advancement of Science.

A metà degli anni '70, il biochimico e premio **Nobel Konrad Bloch** suggerì che il **colesterolo** avesse un ruolo speciale nella funzione cellulare, ma non ne definì il ruolo. Ha suggerito che il percorso **dal lanosterolo al colesterolo** fosse una risposta alla pressione evolutiva e producesse uno sterolo con una struttura chimica conforme a ruoli specifici in biologia

Sull'evoluzione di un percorso biosintetico" in Reflections in Biochemistry (Pergamon, 1976)

Dagli anni '70 sono emerse molteplici ipotesi, suggerendo modi specifici in cui il **colesterolo** influenza la crescita cellulare. In un'ipotesi, il **colesterolo** è specificamente richiesto come modulatore dell'attività cruciale delle proteine di membrana nelle cellule di mammifero

PL Yeagle, Modulazione della funzione di membrana da parte del colesterolo. Biochimica. 73 , 1303–1310 (1991).

In questa teoria, il **colesterolo** modula l'attività proteica legandosi a siti specifici sulle proteine di membrana simili a un attivatore (o inibitore) di un enzima solubile. Questi siti di legame sono specifici per la struttura della molecola di **colesterolo**. Gli steroli con diverse strutture chimiche non si legano con affinità simile al sito e non modulano la funzione proteica.

Un esempio di questa attività è **l'adenosina trifosfatasi sodio e potassio-dipendente** dei mammiferi (**Na⁺,K⁺-ATPasi**), una pompa molecolare responsabile del controtrasporto attivo di ioni **Na⁺ e K⁺** attraverso le membrane plasmatiche.

A bassi livelli di **colesterolo** nella membrana plasmatica, la **Na⁺,K⁺-ATPasi** esprime poca o nessuna attività. L'aumento del contenuto di **colesterolo** nella membrana porta ad aumenti dell'attività di **Na⁺,K⁺-ATPasi** in un modo simile a un fenomeno di legame. Altri steroli non possono supportare **l'attività Na⁺,K⁺-ATPasi** così come il **colesterolo**. L'attivazione è specifica per la struttura del **colesterolo**

Yeagle PL et al. , Effects of cholesterol on (Na⁺,K⁺)-ATPase ATP hydrolyzing activity in bovine kidney. Biochemistry. 1988 Aug 23;27(17):6449-52.

Questi e altri dati suggeriscono che il **colesterolo** si lega a un sito specifico sulla **Na⁺,K⁺-ATPasi**. Le strutture cristalline della **Na⁺,K⁺-ATPasi** rivelano siti di legame del **colesterolo** in una porzione della proteina situata all'interno della membrana

Laursen M et al Crystal structure of the high-affinity Na⁺+K⁺-ATPase-ouabain complex with Mg²⁺ bound in the cation binding site. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jul 2;110(27):10958-63.

Questi dati supportano **l'ipotesi di modulazione del colesterolo** delle proteine critiche della membrana plasmatica.

Quattro recenti articoli su **Science Advances** offrono prove che il colesterolo si lega a **siti specifici** nella proteina situata all'interno delle cellule. Questi dati si aggiungono a un numero crescente di supporto sul fatto che il legame del colesterolo modula la funzione proteica. Mostrano anche che questo meccanismo è uno dei ruoli essenziali per il colesterolo nelle cellule di mammifero. I risultati forniscono anche potenziali percorsi da prendere di mira durante lo sviluppo di terapie per una serie di condizioni.

La **modulazione di Smoothened** dal colesterolo offre un esempio. **Smoothened** è un recettore accoppiato a proteine G che fa parte della via di segnalazione **Sonic Hedgehog** coinvolta nello sviluppo cellulare e nel cancro. La proteina regolatrice, **Patched 1**, inibisce la segnalazione

Smoothened riducendo il legame del colesterolo con **Smoothened**.

Questa inibizione viene alleviata quando **Sonic Hedgehog** si lega a **Patched 1**.

Le strutture cristalline dei raggi X hanno rivelato che il **colesterolo** si lega a **Smoothened** (figura)
Bhardwaj A et al. In situ click chemistry generation of cyclooxygenase-2 inhibitors. Nat Commun. 2017 Feb 23;8(1):1.

Il **colesterolo** si lega nel **dominio ricco di cisteina** al di fuori del recettore. Le mutazioni dirette alla struttura in quel sito di legame suggeriscono che l'occupazione del **colesterolo** supporta la funzione del recettore. Un secondo sito di legame è stato trovato nel dominio transmembrana di una presunta forma attiva del recettore.

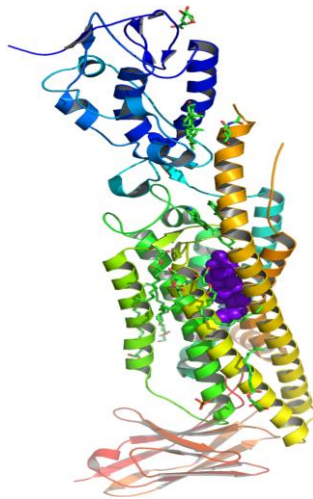


Figura: Uno dei due siti di legame del **colesterolo** (viola) su **Smoothened** nella struttura cristallina dei raggi X (PDB: 6O3C), disegnato con MacPyMol v1.7.6.4. Credito: Philip Yeagle.

Queste osservazioni sollevano la domanda se **l'occupazione di colesterolo** di uno o entrambi i siti modula la **funzione di Smoothened**?

Il team di **Maia Kinnebrew** del *Departments of Biochemistry and Medicine di Stanford* si è concentrato sul meccanismo di **attivazione del colesterolo** del recettore **Smoothened**. Gli autori hanno trovato **due effetti del colesterolo sul recettore**. L'occupazione del sito di legame nel dominio transmembrana del recettore ha portato a un aumento della segnalazione **Smoothened** sia in presenza che in assenza di **Sonic Hedgehog**.

Kinnebrew M et al Patched 1 regulates Smoothened by controlling sterol binding to its extracellular cysteine-rich domain. Sci Adv. 2022 Jun 3;8(22):eabm5563.

L'occupazione da parte del **colesterolo** del sito di legame nel **dominio ricco di cisteina** all'esterno del recettore supporta l'aumento specifico della segnalazione del recettore stimolato da **Sonic Hedgehog**. Quest'ultimo sito è probabilmente un sito regolatorio chiave attraverso il quale il colesterolo modula la funzione **Smoothened**.

Il **colesterolo** necessario per le cellule umane viene sintetizzato per via endogena e assorbito dalla dieta alle membrane intestinali del bordo della spazzola nell'intestino tenue. La **proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)** si trova in quelle membrane ed è coinvolta nell'assorbimento del **colesterolo** alimentare dal lume dell'intestino.

Gli studi hanno rivelato che **NPC1L1** lega il **colesterolo**, ma il **colesterolo** legato ha un ruolo fisiologico da svolgere nell'assorbimento del colesterolo da parte di **NPC1L1**?

Due studi recenti di microscopia crioelettronica mostrano la presenza di molteplici siti di legame del colesterolo nella struttura tridimensionale dell'**NPC1L1** umano

-Long T et al Structures of dimeric human NPC1L1 provide insight into mechanisms for cholesterol absorption. Sci Adv. 2021 Aug 18;7(34):eabh3997.

-Hu M et al. Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake. Sci Adv. 2021 Jul 16;7(29):eabg3188.

Gli autori suggeriscono che alcuni dei siti sono analoghi ai siti di legame del **colesterolo** su **Patch 1**.

Un aumento del legame del **colesterolo** può essere indotto aumentando il livello di **colesterolo** nella preparazione e si osservano fino a **due ulteriori siti** di legame del **colesterolo**, oltre a i siti evidenti a basso contenuto di **colesterolo**.

L'aumento del **colesterolo** legato stabilizza la struttura di **NPC1L1** e ne supporta la funzione. Il **farmaco ezetimibe** destabilizza il cluster di colesterolo sull'**NPC1L1** e inibisce la funzione della proteina nell'assorbimento del colesterolo alimentare. Potrebbe esserci un "canale", comprendente più di uno dei siti di legame del colesterolo e blocchi di **ezetimibe** che inibiscono il canale **NPC1L1**. L'effetto fisiologico di **ezetimibe** è di ridurre le **LDL circolanti**, che si incorporano nelle placche che causano malattie cardiovascolari.

Il **ligando di morte programmata (PD-L1)** è una piccola proteina transmembrana associata alla membrana plasmatica di alcune cellule tumorali.

La sequenza di **PD-L1** contiene **due motivi CRAC**, sequenze di aminoacidi che spesso costituiscono siti di legame del **colesterolo** sulle proteine.

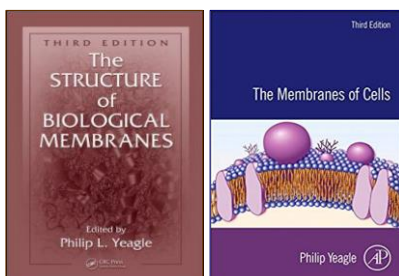
In uno studio del team di **Quian Wang** dello *State Key Laboratory of Molecular Biology, Shanghai* è stato dimostrato che l'arricchimento della membrana plasmatica delle **cellule RKO** con il colesterolo aumentava il PD-L1, mentre **l'esaurimento del colesterolo** diminuiva il livello di PD-L1. La struttura di **PD-L1** in assenza e presenza di **colesterolo** è stata determinata mediante NMR. Il dominio transmembrana di **PD-L1** è prevalentemente un'elica in assenza di colesterolo.

La titolazione con il **colesterolo** dello spettro NMR bidimensionale di **PD-L1** ha rivelato spostamenti di risonanza per i residui nella **sequenza CRAC**.

Questi e altri dati hanno portato alla conclusione che il colesterolo si legava a **PD-L1** nelle due **sequenze CRAC** nel dominio transmembrana di **PD-L1**, si aggiungono al corpus di prove fornendo almeno una risposta parziale alla domanda sollevata da Bloch e *all'enigma del colesterolo* e della salute umana.

Wang Q et al. Regulation of PD-L1 through direct binding of cholesterol to CRAC motifs. Sci Adv. 2022 Aug 26;8(34):eabq4722.

Per saperne di più :



Privazione di sonno ed emozioni

*Quando dormiamo siamo tutti uguali,
morfeonauti inermi nel colorato gorgo,
e non conta cosa si sogna,
se no saremmo tutti in galera.
Stefano Benni*

L'aiuto tra gli esseri umani è onnipresente e ha contribuito a plasmare le civiltà moderne. Le motivazioni per aiutare gli altri abbracciano norme culturali, tratti della personalità, fattori socioeconomici e forze evolutive. Inoltre, la decisione di un individuo di aiutare un'altra persona coinvolge le *regioni cerebrali legate all'altruismo*, note come **rete cerebrale della cognizione sociale**.

Questa caratteristica fondamentale dell'homo sapiens è stata una delle forze più potenti che hanno scolpito l'avvento delle civiltà moderne. Ma cosa determina se gli esseri umani scelgono di aiutarsi a vicenda

Il team del [Center for Human Sleep Science](#), *Dipartimento di Psicologia, Università della California, Berkeley*, diretto **Eti Ben Simon** esplora le conseguenze sociali ed emotive della perdita di sonno sul cervello e sul corpo umano. Utilizzando la risonanza magnetica funzionale e le registrazioni elettriche del cervello, esamina i processi neurali che sono alla base della **disregolazione emotiva** in seguito alla mancanza di sonno e il ripristino di questi processi dopo una notte di sonno riposata



Nel report [Sleep loss leads to the withdrawal of human helping across individuals, groups, and large-scale societies](#). (PLoS Biol. 2022 Aug) ha dimostrato come la privazione del sonno **compromette la funzione** in questa regione del cervello e **interrompe l'elaborazione emotiva**. Tuttavia è se la perdita di sonno influisca sulla disponibilità ad aiutare.

Questa possibilità è stata valuta in **tre studi** che hanno dimostrato come i partecipanti alla sperimentazione privati del sonno mostravano **meno desiderio di aiutare estranei e amici**, nonché **meno attività nella rete cerebrale della cognizione sociale**, rispetto ai partecipanti meglio riposati. Poiché la privazione del sonno è modificabile, questi risultati sottolineano l'importanza dello sviluppo di politiche per promuovere un sonno adeguato.

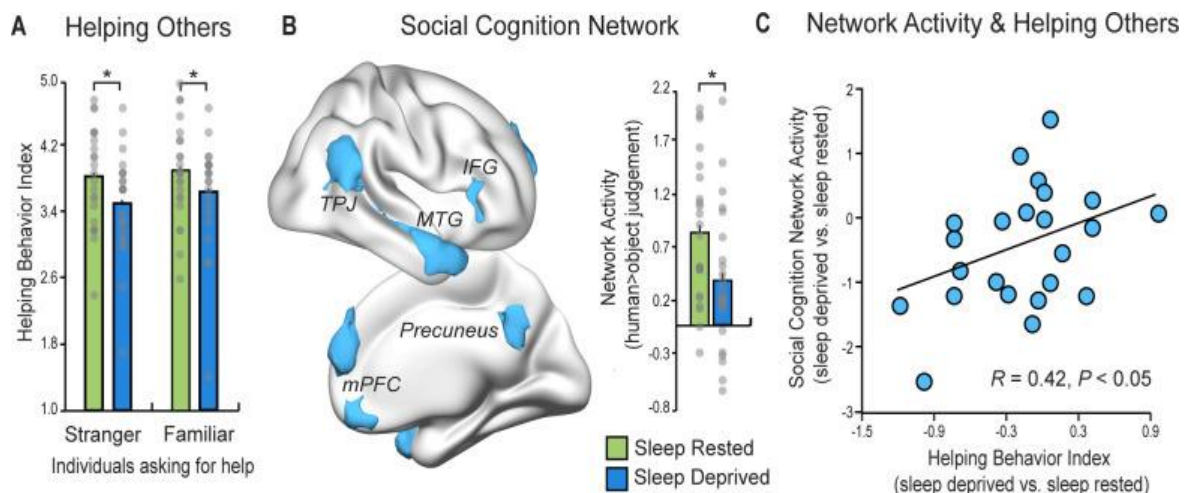
Primo studio, a livello individuale, 1 notte di perdita di sonno provoca il ritiro dell'aiuto da un individuo all'altro. Inoltre, i risultati della fMRI hanno rivelato che *il ritiro dell'aiuto umano* è associato alla disattivazione dei nodi chiave all'interno della **rete cerebrale della cognizione sociale che facilita la prosocialità**.

Secondo studio, a livello di gruppo, le riduzioni ecologiche del sonno da notte a notte su più notti predicono le corrispondenti **riduzioni del giorno successivo nella scelta di aiutare gli altri durante le interazioni quotidiane**.

Terzo studio, a livello nazionale su larga scala, è stato dimostrato che 1 ora di opportunità di sonno perso, inflitta dal passaggio all'ora legale, **riduce l'aiuto altruistico nel mondo reale** attraverso l'atto di donazione, stabilito attraverso l'analisi di oltre 3 milioni donazioni di beneficenza.

Pertanto, il **sonno inadeguato** rappresenta una forza influente significativa che determina se gli esseri umani scelgono di aiutarsi a vicenda, osservabile attraverso livelli micro e macroscopici di interazione civile. Le implicazioni di questo effetto possono essere non banali se si considera l'essenzialità dell'aiuto umano nel mantenimento della società cooperativa, civile.

Sognai, e vidi che la vita è gioia; mi destai, e vidi che la vita è servizio. Servii, e vidi che nel servire c'è gioia. (Rabindranath Tagore)



(A) Una notte di privazione del sonno è stata associata a una diminuzione significativa del desiderio di aiuto, rispetto alla condizione di sonno riposato, per entrambe le circostanze che coinvolgono estranei (a sinistra) e altri familiari (a destra).

(B) L'attività nella rete di cognizione sociale (a sinistra, maschera di attivazione basata su meta-analisi, corretta per confronti multipli, $P \text{ FDR} < 0,01$) è stata significativamente ridotta in seguito alla privazione del sonno, rispetto alla condizione di sonno riposato (a destra).

(C) La relativa riduzione dell'attività della rete cerebrale di cognizione sociale in condizioni di perdita di sonno era significativamente associata a un comportamento di aiuto inferiore tra gli individui.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 settembre

Parte RECOVER lo studio che svelerà i "misteri del lungo Covid" (1)

(1)Da questa data Baedeker ha segnalato periodicamente le conoscenze sui "misteri del lungo Covid"

Settimane o mesi dopo la scomparsa dell'infezione da coronavirus, molte persone con diagnosi di COVID-19 hanno ancora sintomi debilitanti come affaticamento, pensieri annebbiati e mal di testa ed entrano nel tunnel del "lungo COVID". Il lungo Covid, o PASC (sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2) può includere dolore, affaticamento, disturbi del sonno, mal di testa, mancanza di respiro, febbre, tosse cronica, depressione e ansia che possono persistere o apparire più di 4 settimane dopo l'infezione iniziale. A volte i sintomi sono così gravi che una persona non può lavorare e lotta per le attività quotidiane. I Centers for Diseases Control and Prevention stimano che dal 10% al 30% dei pazienti affetti da COVID-19 possono sviluppare un Long Covid.

Cosa realmente avviene ?

Le possibili spiegazioni includono un serbatoio nascosto di SARS-CoV-2, un sistema immunitario inceppato o un problema metabolico innescato dall'infezione; insomma, praticamente non lo sappiamo: Il 15 settembre l'NIH ha annunciato una sovvenzione di quasi 470 milioni di dollari per iscrivere fino a 40.000 adulti e bambini di recente e precedentemente infettati da SARS-CoV-2 in uno studio che esaminerà le cause di questi effetti post-infezione, soprannominato RECOVER per cercare "indizi utili" per futuri trattamenti e prevenzione. Il programma RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery) è finanziato dalla sovvenzione Langone Health della New York University (NYU) che assegnerà subpremi a più di 100 ricercatori delle 35 istituzioni che arruoleranno pazienti utilizzando un protocollo comune. A partire da ottobre, il programma coordinato da Stuart Katz cardiologo della NYU Grossman School of Medicine mirerà ad arruolare tra 30.000 e 40.000 volontari in 12 mesi di diverse popolazioni in tutti i 50 stati. Sebbene alcune persone che hanno già Long Covid saranno studiate, la maggior parte avrà infezioni acute, cioè si saranno appena ammalate di COVID-19, Lo studio includerà pazienti ospedalizzati e quelli con casi più lievi di COVID-19 anche se non sappiamo : se essere più malati inizialmente porti a più Long Covid. Utilizzando cartelle cliniche elettroniche e fornendo ai partecipanti dispositivi indossabili che monitorano la frequenza cardiaca, il sonno e altro, lo studio confronterà la salute di coloro che guariscono rapidamente con altri i cui sintomi persistono, cercando fattori di rischio e "indizi biologici" che possano spiegare i diversi risultati .

Circa la metà degli iscritti saranno bambini, compresi alcuni neonati. Anche se i bambini con COVID-19 di solito hanno sintomi lievi o assenti, tuttavia Diana Bianchi, direttore dell'Istituto Nazionale di Child Health and Human Development è preoccupata in quanto gli effetti a lungo termine stanno crescendo anche nei bambini che presentano il numero più alto che sia mai stato registrato durante l'intera pandemia. Lo studio stesso non testerà nuovi trattamenti per Long Covid, tuttavia i gruppi coinvolti nella ricerca cercheranno di identificare proteine o processi molecolari che giocano un ruolo nel Long Covid e potrebbero essere bloccati con un farmaco esistente.

Il NIH spera di avere risultati significativi entro 18 mesi

e quindi avviare prove di trattamento ed accedere ai ulteriori finanziamenti dal Congresso per la ricerca Long Covid. Un importante attivista dei diritti dei pazienti Diana Berrent, fondatrice di Survivor Corps che rappresenta anche le persone con Long Covid, ritiene che il progetto RECOVER arruolerà in gran parte persone che non hanno ancora sviluppato Long Covid, non i milioni stimati che ora ne soffrono e non darà nessuna risposta significativa" Il grosso limite del progetto RECOVER è quello di arruolare persone appena infette in un momento in cui molte persone sono vaccinate: lo studio potrebbe avere difficoltà a reclutare partecipanti.

Diana Berrent sostiene inoltre che...

Per continuare vai all'originale