

30. Ottobre

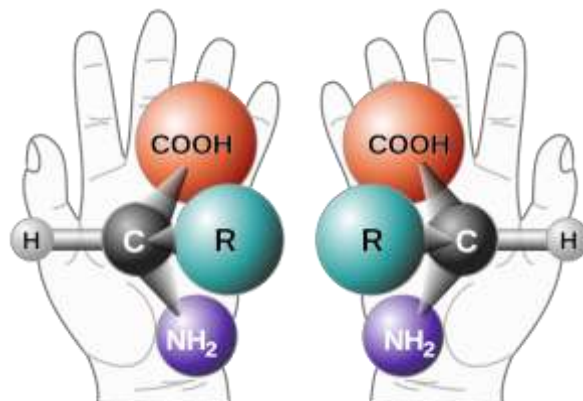
## Molecole allo specchio

*Videmus nunc per speculum in enigmate,  
tunc autem facie ad faciem.*

San Paolo

*Ora vediamo come in uno specchio, in maniera confusa  
ma allora vedremo faccia a faccia.*

Tutta la vita esiste solo su un lato di uno specchio. Per dirla in modo più tecnico, le biomolecole che compongono gli esseri viventi, DNA, RNA e proteine, sono tutte "chirali". Esistono in due possibili forme speculari, ma in ogni caso la vita ne sceglie solo una. Almeno finora.



Nonostante la loro diversità apparentemente illimitata, tutte le forme di vita si basano su biomolecole di una certa "maneggevolezza", in particolare L-aminoacidi e D-acidi nucleici.

La natura usa raramente le versioni speculari di queste molecole, D-aminoacidi e L-acidi I-nucleici.

**Ting Zhu** della *Tsinghua University*



spera di colmare questa lacuna creando non solo filamenti di **DNA speculari (MI)** ma anche enzimi **MI** in grado di copiare questo DNA innaturale, trascriverlo in **MI RNA** e, infine, tradurre **l'MI RNA** in **proteine MI**.

Teoricamente il mondo *dell'immagine speculare* potrebbe offrire un nuovo approccio alla progettazione di farmaci e persino aiutarci a comprendere le misteriose origini della vita.

Il mondo delle *immagini speculari* è indipendente e separato dalla vita come la conosciamo e la loro differenza deriva da una delle caratteristiche chimiche fondamentali della biologia: *la chiralità*. In altre parole non sarebbero solo un altro ramo sull'albero della vita; sarebbero un albero completamente nuovo.

La ricerca sulle molecole speculari ha incredibili applicazioni pratiche. Ad esempio, poiché il macchinario molecolare del corpo non le riconosce, i *DNA MI*, gli *RNA MI* e le *proteine MI* sono resistenti alla degradazione enzimatica e in questo modo possono in gran parte evitare di innescare una risposta immunitaria, rendendoli farmaci “candidati” per una terapia sicuramente più attraenti.

Ad oggi sono disponibili brevi sezioni di *MI DNA* e *MI RNA*, noti come *aptameri*, che possono piegarsi in strutture tridimensionali e legarsi a specifici bersagli biochimici. Questi *aptameri* e in particolare i *peptidi MI* sono già in fase avanzata di sviluppo come terapie per malattie come il cancro.

Oggi, 28 ottobre, su *Science* **Ting Zhu** insieme al suo studente **Yuan Xu**



riferiscono di aver fatto passi da gigante verso l'esplorazione “dell'altro lato dello specchio”

Hanno riprogettato e costruito un enzima che sintetizza RNA speculari, una [T7 RNA polimerasi](#) con 100 kilodalton, che ha consentito una trascrizione efficiente e fedele dell'immagine speculare a lunghezza intera **5 S**, **16 S** e **23 SRNA ribosomiali** a partire da geni a lunga immagine speculare assemblati enzimaticamente.

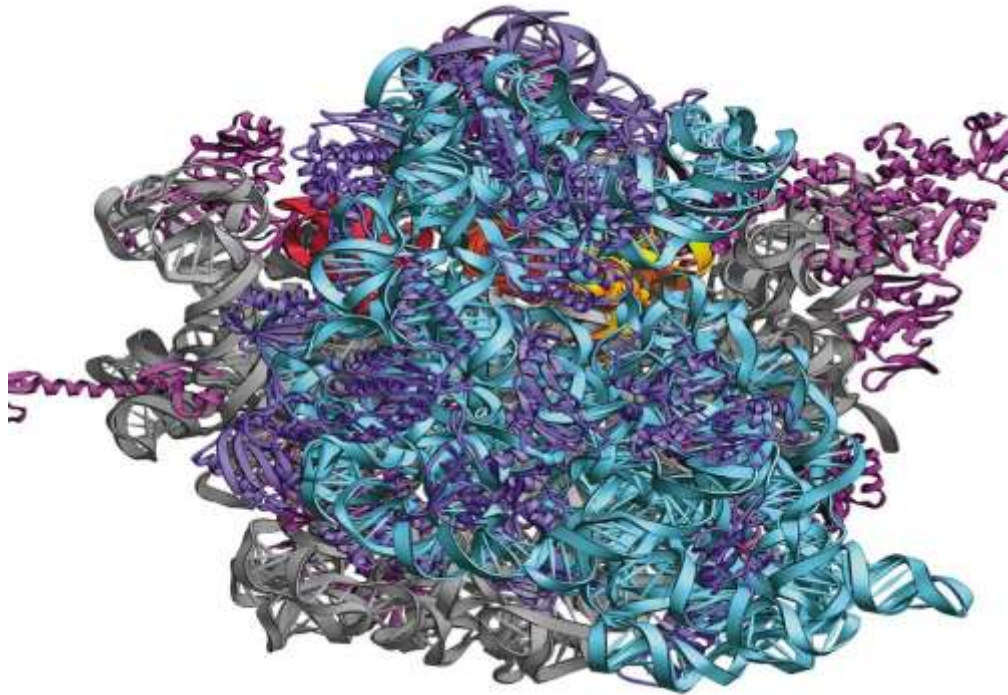
Inoltre questo versatile sistema di trascrizione dell'immagine speculare è utile per applicazioni pratiche come sensore *riboswitch biostabile* dell'immagine speculare.

*(la conservazione a lungo termine di l-RNA lungo kilobase non protetto in acqua e la polimerizzazione dell'l-RNA catalizzata da l-ribozima per servire come sistema modello per la ricerca di base sull'RNA.)*

**Xu Y, Zhu TF. [Mirror-image T7 transcription of chirally inverted ribosomal and functional RNAs](#). *Science*. 2022 Oct 28;378(6618):405-412.**

Grazie a questa [T7 RNA polimerasi](#) hanno avviato un progetto ambizioso: costruire tutti gli RNA necessari per creare un *ribosoma*, la *macchina cellulare* responsabile della costruzione delle proteine.

Non è un'impresa da poco. Il **ribosoma** è un colosso molecolare, composto da tre grandi frammenti di RNA, costituiti da circa 2900 blocchi di nucleotidi in totale, insieme a 54 proteine.



Una volta ottenuto, un **ribosoma** a immagine speculare **potrebbe/dovrebbe** essere in grado di sfornare proteine che **potrebbero** fungere da nuovi farmaci con l'importante prerogativa di non essere degradati in vivo.

Inoltre, la costruzione di un **ribosoma** pone le basi per un obiettivo più grande: **creare una vita biologica speculare**, una prospettiva che ha acceso l'immaginazione degli scienziati sin da quando **Louis Pasteur** ha scoperto i composti dell'immagine speculare nel 1848.

Questo risultato rappresenterebbe un passo importante verso la riformulazione del **dogma centrale** della biologia molecolare nel mondo dell'immagine speculare, **dogma** che si riferisce alla procedura operativa standard della vita.

Infatti il DNA, viene trascritto in una sequenza corrispondente di RNA, che viene poi tradotto in proteine che svolgono gran parte della chimica essenziale nelle cellule.

Macchine molecolari squisitamente complesse fatte di proteine o, nel caso del **ribosoma**, una combinazione di proteine e RNA eseguono ogni passaggio. E ogni molecola coinvolta "sforna" prodotti chirali.

Ad oggi i chimici sono stati in grado di sintetizzare prototipi di **"DNA, RNA chinali"**, ma non sono mai stati in grado di mettere insieme tutti i pezzi per creare **una vita speculare**, e nemmeno dimostrare se una tale presunzione è possibile.

**"La parte più difficile è creare i lunghi RNA ribosomiali"**, afferma **Zhu**. I chimici possono sintetizzare frammenti lunghi fino a circa 70 nucleotidi e cucirli insieme. Ma per rendere i tre frammenti di RNA ribosomiale molto più lunghi in forma di immagine speculare c'è bisogno di una macchina molecolare in grado di farli funzionare: un enzima polimerasi.

Nel 2016, Zhu e il suo team avevano sintetizzato una versione speculare di una **polimerasi** da un virus che produceva RNA a immagine speculare, ma era lenta e soggetta a errori

Adesso grazie alla **T7 RNA polimerasi** è possibile creare filamenti di RNA sufficientemente lunghi e funzionanti.

La **T7 RNA polimerasi** prodotta è una massiccia proteina di 883 aminoacidi. Una analisi della struttura cristallina ai raggi X di ha mostrato che potrebbe essere probabilmente suddivisa in tre sezioni, ciascuna cucita da brevi segmenti. Al momento sono state sintetizzato le tre sezioni: una con 363 amminoacidi, una seconda con 238 e una terza con 282. In soluzione, questi frammenti si sono piegati naturalmente nelle loro forme 3D appropriate e si sono assemblati in un **T7 funzionante**.

Quando i ricercatori hanno messo in funzione **T7 RNA polimerasi** questa ha assemblato geni di immagini speculari che codificano i tre lunghi frammenti di RNA che si proponeva di ottenere ; in particolare ha letto il codice e lo ha trascritto negli RNA ribosomiali.

L'insieme di questi risultati è la conferma delle incredibili potenzialità delle molecole speculari.

**Xu & hu** hanno dimostrato che gli RNA speculari sintetizzati dalla polimerasi erano molto più stabili delle versioni normali prodotte da un normale **T7**, perché non venivano demoliti dalle RNAasi , gli "enzimi masticatori" dell'RNA presenti in natura che quasi inevitabilmente contaminano tali esperimenti e distruggono rapidamente i normali RNA.

Questa formidabile resistenza al degrado potrebbe aprire la porta a tipi completamente nuovi di diagnostica e a diverse applicazioni, inclusi nuovi farmaci,

Ad esempio, **Xu & hu** hanno utilizzato il loro enzima per creare sensori di RNA stabili chiamati **riboswitch** che potrebbero essere utilizzati per rilevare molecole associate a malattie, nonché RNA lunghi stabili che potrebbero essere utilizzati per archiviare dati digitali.

Altri ricercatori hanno dimostrato che le versioni speculari di brevi filamenti di DNA e RNA, chiamati **aptameri**, possono fungere da potenti candidati capaci di eludere gli enzimi degradanti associati al sistema immunitario che , attualmente, distruggono la maggior parte dei **aptameri** candidati convenzionali.

Ora, **Zhu** e il suo team sono impegnati a creare i restanti componenti di un **ribosoma** a immagine speculare. I tre frammenti di RNA che attualmente hanno sintetizzato costituiscono circa i due terzi della massa totale di un ribosoma. Ciò che rimane sono le 54 proteine ribosomiali e diverse proteine che lavorano di concerto con il ribosoma, tutte più piccole e quindi probabilmente più facili da sintetizzare, sperando che questo kit completo di parti si assembla in un **ribosoma**.

Tuttavia, anche se ci riuscissero, **George Church**, un biologo sintetico dell'**Università di Harvard** che guida uno dei pochi altri gruppi in tutto il mondo che lavorano su approcci alla vita speculare, ritiene che le macchine molecolari risultanti potrebbero non essere funzionanti.



in quanto per “sforare proteine”, i **ribosomi** devono lavorare insieme a una serie ulteriore di proteine ausiliarie aggiuntive.

*Anche lo specchio migliore non riflette l'altro lato delle cose. (Proverbio giapponese)*

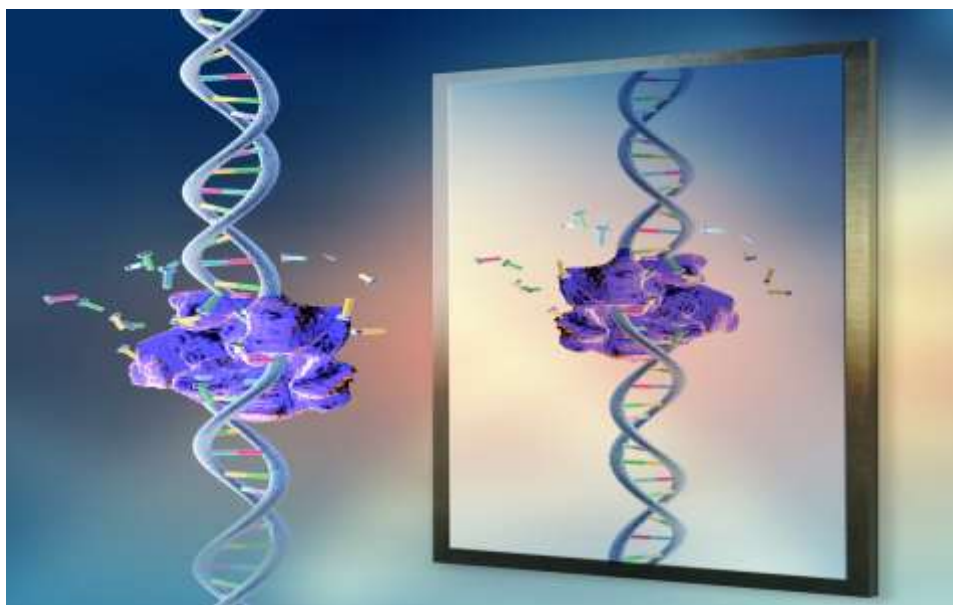
Per fare questo lavoro all'interno di una cellula vivente, **Church** pensa che sarà necessario riscrivere il codice genetico di un organismo in modo che un **ribosoma ingegnerizzato** possa riconoscere tutte quelle proteine, in particolare le 20 che trasportano gli amminoacidi per la costruzione di nuove proteine.

L'esperimento è oggettivamente molto impegnativo, ma se tutto si dovesse unire, potremo entrare in “un mondo di specchi” .

Anche se lo sforzo di costruire sistemi di biologia dell'immagine speculare non dovesse aiutarci a spiegare direttamente come la biologia sia arrivata a utilizzare solo un particolare insieme di blocchi chirali, tuttavia i sistemi di immagini speculari potrebbero aiutarci a esplorare le origini della vita.

In particolare conoscere meglio le molecole di RNA catalitico chiamate **ribozimi** potrebbero essere alla base dei sistemi prebiotici autoreplicanti. Le versioni speculari di questi **ribozimi** sarebbero resistenti alla degradazione delle nucleasi, e potremmo studiarne l'evoluzione per molto tempo senza doverci preoccupare del fattore perturbante della contaminazione.

*Videmus nunc per speculum in enigmate, tunc autem facie ad faciem.*  
Ora conosco in modo imperfetto, ma allora conoscerò perfettamente, come anch'io sono conosciuto (San Paolo)



**Un anno fa... Baedeker/Replay del 30 ottobre**

### **COME VACCINARE L'AFRICA**

**ASHISH JHA**

Preside della Brown University School of Public Health.

**ANDREW ILIFF**

Dean's Senior Writer presso la Brown University School of Public Health

26 ottobre 2021

Africa sta vivendo il peggior deficit di vaccini del mondo. Solo una minoranza di paesi, soprattutto quelli in cui vengono prodotti i vaccini, si sta avvicinando a livelli adeguati di vaccinazione. Ma l'Africa ha una media ancora più bassa rispetto ad altri continenti meno ricchi: meno di un decimo della percentuale del Sud America e un ottavo di quella dell'Asia. La maggior parte dei paesi africani ha mancato il recente obiettivo di vaccinare il dieci per cento della propria popolazione. Complessivamente, meno del cinque per cento degli africani è completamente vaccinato. Questo è un colossale fallimento della salute globale. Considerando il surplus di vaccini trovato nelle economie sviluppate, in particolare negli Stati Uniti, è anche una crisi morale. Gli Stati Uniti hanno acquistato 1,2 miliardi di dosi di vaccino, sufficienti per inoculare due volte l'intera popolazione, e potrebbero avere fino a 500 milioni di dosi in eccesso entro la fine di ottobre e forse un miliardo entro dicembre. Vaccini extra stanno cominciando ad accumularsi così rapidamente che quantità crescenti di dosi vengono distrutte....

**(per continuare vai all'originale)**

### **Ci sono decenni in cui non succede nulla**

*Ci sono decenni in cui non succede nulla  
e ci sono settimane in cui accadono decenni.*

Queste parole sono attribuite in modo apocrifo a *Vladimir Lenin*, riferendosi al rapido crollo della Russia zarista poco più di 100 anni fa. Se avesse effettivamente detto quelle parole, Lenin avrebbe potuto aggiungere *che ci sono anche decenni in cui accadono secoli*.

Il mondo è nel mezzo di uno di questi dieci anni. Come per altri cardini storici, il pericolo oggi deriva da un forte declino dell'ordine mondiale. Ma più che in qualsiasi altro momento recente, quel declino minaccia di diventare particolarmente ripido, a causa di una confluenza di minacce

vecchie e nuove che hanno iniziato a incrociarsi in un momento in cui sembra che nessuno sia in grado di affrontarle.

Da un lato, il mondo sta assistendo alla rinascita di alcuni degli aspetti peggiori della geopolitica tradizionale : competizione tra grandi potenze , ambizioni imperiali , lotte per le risorse. Oggi la Russia è guidata da un tiranno, il presidente *Vladimir Putin* , che desidera ricreare una sfera di influenza russa e forse anche un impero russo. Putin è disposto a fare quasi tutto per raggiungere quell'obiettivo, ed è in grado di agire come vuole perché i vincoli interni al suo regime sono per lo più scomparsi. Nel frattempo, sotto il presidente *Xi Jinping* la Cina ha intrapreso una ricerca per il primato regionale e potenzialmente globale , mettendosi su una traiettoria che porterà a una maggiore concorrenza o addirittura al confronto con gli *Stati Uniti*.

Ma non è tutto, non da lontano. Questi rischi geopolitici si scontrano con nuove complesse sfide centrali per l'era contemporanea , come il cambiamento climatico, le pandemie e la proliferazione nucleare e non ultimo *l'ingresso dell'umanità nell'Antropocene*.

Pertanto è illuminante il saggio di **Ernesto Burgio** Alle radici dell'Antropocene che ho il piacere di segnalare agli amici di [versonondove](#) e non solo

[https://antropocene.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=329:alle-radici-dell-antropocene&catid=12&Itemid=148](https://antropocene.org/index.php?option=com_content&view=article&id=329:alle-radici-dell-antropocene&catid=12&Itemid=148)

Buona lettura, e buona domenica !

*Circa 30 milioni di anni fa, un **virus** infettò i nostri antenati primati e uno dei suoi geni rimase intrappolato nei loro genomi. Nel tempo, questo gene virale è diventato "addomesticato" e territoriale. Ha aiutato i primati a combattere altri virus impedendo loro di entrare nelle cellule. L'invasore, noto come **Suppressyn (SUPYN)**, è ancora in circolazione oggi e ci sta ancora aiutando: un nuovo studio rivela che questo voltagabbana virale potrebbe aiutare la placenta a proteggere gli embrioni dall'infezione virale.*

*In che modo ? A Domani 31 ottobre ...*

