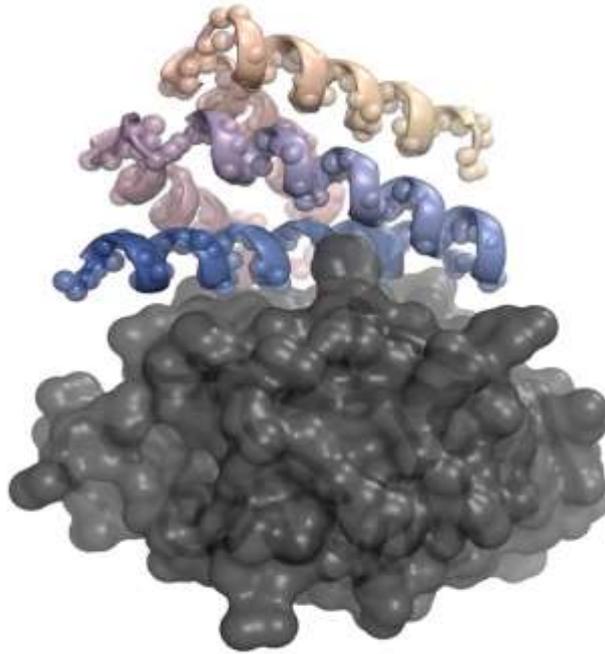


13. Luglio

Rf diffusion, un programma di AI, costruisce proteine su misura in meno di un minuto

*Creare qualcosa che ancora non esiste
deve essere l'ambizione di tutti coloro che sono vivi.*

Paulo Freire



IAN C. HAYDON/UW INSTITUTE FOR PROTEIN DESIGN

Un team di ricercatori statunitensi ha creato un programma di intelligenza artificiale (AI) in grado di progettare proteine su misura che potrebbero accelerare gli sforzi per progettare qualsiasi cosa, dai farmaci per combattere il cancro e le malattie infettive a nuove proteine in grado di estrarre rapidamente l'anidride carbonica dall'atmosfera.

Il programma, è descritto oggi 12 luglio su **Nature** si chiama **RF diffusion**.

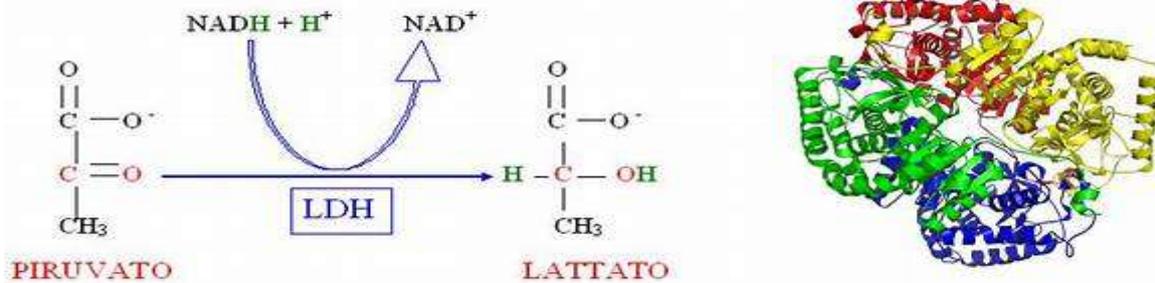
L'immagine su riportata fa parte di una animazione che mostra la *morfogenesi molecolare* creata dalla AI. In silico. (*assolutamente da vedere!*)

Quando gli viene chiesto di creare possibili farmaci, il programma inizia analizzando un modello 3D di una proteina bersaglio, come il **recettore dell'insulina** visto qui in grigio, quindi progetta nuove proteine da legare al bersaglio.

Il programma inizia con *supposizioni casuali* sulla struttura della proteina, quindi si concentra rapidamente su modifiche all'architettura calcolate per legarsi sempre più strettamente al bersaglio. Rispetto ad altri programmi di progettazione di proteine non AI, notano gli autori, la diffusione RF ha migliorato il tasso di successo nel trovare leganti stretti fino a 100 volte.

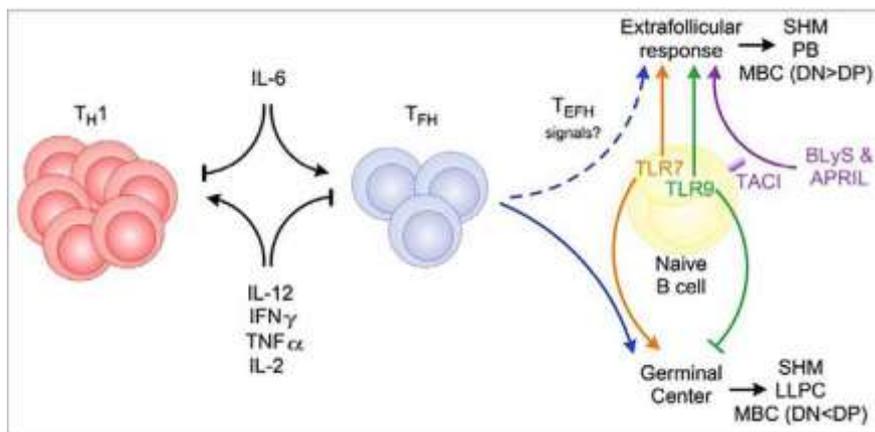
Ruolo della lattico deidrogenasi nell'attivazione di cellule B naive

Una risposta immunitaria umorale richiede che le **cellule B naive** attivate dall'antigene subiscano proliferazione e differenziazione nell'ambiente specializzato del centro germinale (GC) prima di svilupparsi in cellule che secernono anticorpi ad alta affinità, un processo che richiede diverse richieste metaboliche.



Nei **linfociti T** attivati, il passaggio metabolico alla glicolisi aerobica dipendente dalla **lattato deidrogenasi A (LDHA)** regola la differenziazione e la funzione delle **cellule T**; tuttavia, il ruolo di questa via metabolica nelle fasi distinte dell'attivazione delle cellule B è poco conosciuto.

*Elsner RA et al. **Germinal Center and Extrafollicular B Cell Responses in Vaccination, Immunity, and Autoimmunity. Immunity. 2020 Dec 15;53(6):1136-1150.***



Lo schema riassume gli effettori che guidano il come Effettori che guidano il passaggio tra le risposte EF (extrafollicolari) o GC (centro germinale)

Le molecole effettrici possono influenzare la dominanza delle risposte EF o GC agendo direttamente sulle cellule B, o indirettamente promuovendo o reprimendo la differenziazione del TFH. IL-6 guida la differenziazione del TFH, promuovendo così il GC, mentre le molecole pro-infiammatorie (IL-12, IFN γ , TNF α e IL-2) reprimono il TFH e il GC a valle. IL-12 promuove anche la proliferazione delle cellule T, pertanto è necessario raggiungere un equilibrio tra proliferazione e repressione della differenziazione del TFH per una formazione ottimale di TFH/GC. Ulteriori segnali sconosciuti possono guidare lo sviluppo delle cellule T helper extrafollicolari (TEFH), che promuovono le risposte EF. BlyS e APRIL agiscono direttamente sulle cellule B attraverso il recettore TACI per promuovere le risposte EF. TLR7 promuove GC mentre TLR9 inibisce GC, sebbene i meccanismi alla base di questi effetti divergenti non siano chiari. EF e GCBC subiscono entrambi l'ipermutazione somatica (SHM), quindi la principale differenza tra loro è probabilmente l'efficienza nell'ottenere l'aiuto delle cellule T che induce ulteriori cicli di proliferazione e mutazione. Le risposte EF e GC generano entrambe MBC. Tuttavia, i sottoinsiemi di MBC hanno origini diverse. CD80 - PD-L2 - (doppio negativo, DN) MBC si formano principalmente prima di GC, e CD80 + PD-L2 + (doppio positivo, DP) sono prevalentemente da GC. Gli LLPC sono gli ultimi a formarsi e derivano quasi interamente, se non esclusivamente, dai GC.

Per definire se la maturazione delle **cellule B** rispecchia quella delle **cellule T** il team del *Immunology Program, Sloan Kettering Institute* coordinato da **Rahul Sharma**



nel report

Sharma R et al.

Distinct metabolic requirements regulate B cell activation and germinal center responses.

Nat Immunol. 2023 Jun 26.

ha studiato il ruolo dell'**LDHA** nell'attivazione delle cellule B in vivo utilizzando un **modello di topo *Ldha fl/fl Cd23 cre*** per eliminare *Ldha* in modo specifico per fase e cellula.

Le **cellule B naïve** prive di **LDHA** hanno avuto un impatto notevole sulle risposte GC dipendenti dalle **cellule T** dopo l'immunizzazione, portando a frequenze gravemente ridotte di cellule B GC, produzione di anticorpi antigene-specifici e maturazione dell'affinità.

D'altra parte, la carenza di **LDHA** non ha mostrato cambiamenti nelle risposte extrafollicolari indipendenti dalle **cellule T** dopo la sfida del lipopolisaccaride.

L'analisi del **sequenziamento dell'RNA** a cellula singola delle **cellule B** pre-GC 4 giorni dopo l'immunizzazione ha mostrato che le **cellule B** carenti di LDHA avevano una ridotta proliferazione e ipermutazione somatica, suggerendo che **LDHA** è necessario per avviare le prime risposte GC. **Delezione di *Ldha* in CD4 +Le cellule T** hanno anche mostrato una ridotta risposta GC, dimostrando un ruolo per **LDHA** nelle cellule **T helper** follicolari in risposte GC ottimali.

È interessante notare che **LDHA** eliminato in modo condizionale nelle cellule B attivate che esprimono *Aicda* ha avuto un impatto minimo sulla risposta GC, suggerendo che le **cellule B** dopo l'attivazione hanno percorsi metabolici diversi.

Questo studio dimostra **un ruolo chiave per LDHA** nell'attivazione delle **cellule B naïve** che avvia risposte anticorpali ad alta affinità. Le neoplasie proliferative delle cellule B e le malattie associate all'attivazione cronica delle **cellule B possono beneficiare della riprogrammazione metabolica terapeutica basata su questi risultati.**

Vilnius il giorno dopo

Come proteggere l' Ucraina senza l'adesione alla NATO

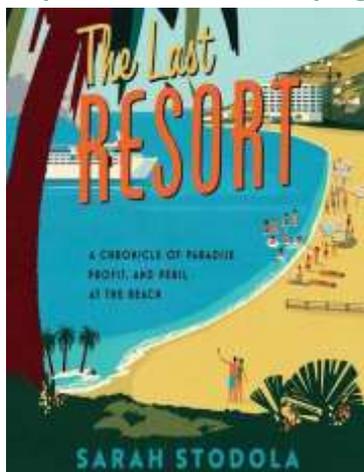


Tutte le guerre finiscono. Alla fine, lo farà anche la guerra tra Russia e Ucraina. Il momento di iniziare a prepararsi per la pace non è dopo che l'ultima pistola è taciuta, ma adesso, mentre il conflitto infuria. Molto prima di aver trionfato nella seconda guerra mondiale, i leader alleati iniziarono a contemplare la forma della futura pace. Alle conferenze a Teheran, Yalta, Potsdam e altrove, hanno discusso proposte e fatto piani per creare istituzioni internazionali che potessero impedire un'altra guerra. Oggi è necessario uno sforzo simile. I leader occidentali devono sviluppare meccanismi di sicurezza e considerare strategie per assistere l'Ucraina e gestire le future relazioni con la Russia.

BAEDEKER BOOK

Suggerimenti per la lettura estiva

Per quelli che amano le spiagge, i villaggi, ed i resort esclusivi:



Un'affascinante esplorazione della cultura dei resort sulla spiaggia, dalle sue radici nella società alla moda al suo ruolo sottovalutato nell'odierna economia mondiale, mentre l'industria dei viaggi si avvicina a una resa dei conti sul clima. Con la sua promessa di fuga dalle tensioni della vita quotidiana, la spiaggia ha una presa sull'immaginario popolare come il paradiso per eccellenza. In **The Last Resort**, Sarah Stodola si tuffa nella psiche del bagnante e arriva al cuore di ciò che spinge gli umani a cercare la sabbia. Allo stesso tempo, è alle prese con le realtà più oscure della cultura dei resort: morse sulle economie locali, costruzione spericolata, erosione delle spiagge, pesante impronta di carbonio e l'inevitabile sviluppo eccessivo e declino che deriva da una crescente domanda di litorali popolari.

The Last Resort intreccia gli appunti di viaggio di Stodola con il suo rigoroso giornalismo in un rapporto avvincente sul passato, presente e futuro dei viaggi costieri. Ci porta da *Monte Carlo*, dove la ricerca del piacere è entrata per la prima volta a far parte dell'esperienza balneare, in un *villaggio delle Fiji* che è stato cambiato irrevocabilmente dall'apertura di un unico resort; dall'eccessivo sviluppo che ha privato *Acapulco* della sua reputazione di esclusività a Miami Beach, dove sono in corso misure estreme per evitare che l'isola barriera svanisca nell'oceano.

Nel ventunesimo secolo, i viaggi in spiaggia sono diventati fondamentali per il nostro mondo globalizzato: la sua cultura, economia e interconnessione. Ma con il livello del mare che probabilmente aumenterà di almeno 1,5 o 3 piedi entro la fine di questo secolo, le spiagge diventeranno sempre più difficili da preservare e molte scompariranno del tutto. Quale sarà la nostra ultima risorsa quando l'acqua comincerà a riempire gli atri?

SARAH STODOLA ha scritto di viaggi e cultura per il *New York Times*, *Slate*, il *Wall Street Journal* e la *BBC*, tra gli altri. È autrice di *Process: The Writing Lives of Great Authors* e fondatrice ed editrice di *Flung*, una pubblicazione che sfida le ipotesi sui viaggi.

Il commento di BAEDEKER

The last resort un esame acuto ed esaustivo della storia e insidie dei lussuosi stabilimenti balneari di tutto il mondo. Stodola racconta che "la prima località balneare conosciuta al mondo" fu Baia, nei pressi di Napoli, dove i Romani dal I al IV secolo crearono un opulento e sfrenato borgo festaiolo che il filosofo Seneca definì "una locanda dei vizi". Lì, Stodola fa immersioni subacquee per esplorare la metà sommersa della città antica, con i suoi bagni e saune geotermici finemente decorati e un ninfeo, che descrive come "una stanza del santuario dedicata all'acqua". Durante il suo periodo di massimo splendore, Baia era un dissoluto parco giochi per gli imperatori; era, infatti, dove l'imperatore Nerone cercò di uccidere sua madre, Agrippina, mettendola su una barca progettata per autodistruggersi sotto di lei mentre galleggiava via. Quando è sopravvissuta nuotando via, ha chiesto a uno dei suoi scagnozzi di finire il lavoro fallito più tardi quella notte.