

Trasformazione dell'energia: funzione primaria degli esseri viventi

● VITA: UNA REALTÀ UNITARIA

di Riccardo Spataro, Qualifica

“Enzymopathie: was können wir tun und wie können wir deshalb Enzyme geschickt einsetzen?” (Enzimopatia: cosa possiamo fare e come possiamo utilizzare sapientemente gli enzimi?). Con questo emblematico titolo si è svolto lo scorso 26 settembre, a Stoccarda, presso il Parkhotel Stuttgart Messe-Airport, un importante convegno internazionale organizzato dal Dott. Manfred Doepp, in collaborazione con importanti esponenti della Medicina tedesca, evento nato con il preciso obiettivo di ampliare le conoscenze enzimologiche della comunità scientifica in ambito biochimico. Durante il convegno sono state presentate le innovative ricerche cliniche italiane in Terapia Complementare Enzimatica (TCE) promosse da Citozeatec, azienda leader nel settore, fondata dall'Ing. Pasquale Ferorelli, indiscusso padre della nuova Enzimologia biodinamica, una scienza “unificante”, in grado di interpretare sotto la stessa luce problematiche apparentemente diversissime, inerenti patologie del mondo vegetale, medicina veterinaria e medicina umana.

● IN PRINCIPIO ERA L'ENZIMA

Il titolo di questo paragrafo vuole parafrasare a puro scopo euristico il notissimo incipit di un testo sacro: come il classico sasso nello stagno, l'esordio di Ferorelli al convegno ha infatti subito indirizzato l'attenzione verso una importante e sottaciuta verità. Queste sono le esatte parole: “i primi componenti degli esseri viventi sono gli enzimi, l'unicità fisica degli esseri viventi per cui nessuno è uguale ad un altro, dipende

dalla composizione chimica ed in particolar modo dalle proteine che sono tra le molecole a più ampia variabilità nel pur vasto e multiforme panorama molecolare. Infatti, essi sono i componenti fondamentali di tutti gli esseri viventi, trasformano le molecole per la loro specie, sono muniti di memorie secondarie e quindi privi della memoria breve e questo permette loro di possedere alta stabilità. Nei sistemi biologici sono organizzati in sequenze, catalizzano le numerose relazioni attraverso le quali le sostanze nutrienti vengono degradate, estraendo energia e piccoli precursori (monomeri) necessari per tutte le reazioni successive. Un esempio interessante è rappresentato dalla digestione della carne da parte dell'apparato digerente. In vivo, tale



alimento viene digerito in due ore. Per ottenere, in vitro, lo stesso risultato occorrerebbe utilizzare acido cloridrico concentrato per un periodo di tempo pari a circa 12 ore. Molteplici sono i ruoli e le potenzialità degli enzimi, come ad esempio modificare le strutture complesse dei patogeni per ottenere singole molecole da riutilizzare in ulteriori processi biologici. Ciò è osservabile dall'ultima sperimentazione in agricoltura dove si è dimostrato che l'utilizzo degli enzimi ha permesso di degradare le componenti molecolari del batterio Xylella fastidiosa portando ad una ricrescita delle parti arboree della pianta. Ciò è possibile perché gli enzimi erano presenti sulla terra, prima ancora dei virus e dei batteri”.

● ENZIMOPATIE PRIMARIE E SECONDARIE

Il fondamentale ruolo svolto dagli enzimi nei processi fisiopatologici, porta inevitabilmente a considerare qualsiasi patologia in termini di “enzimopatia secondaria”, in continuità logica rispetto alle enzimopatie “primarie”, che notoriamente sostengono le malattie genetiche. Infatti, dallo studio degli enzimi e delle loro attività, possiamo chiaramente comprendere che ciò che siamo abituati a chiamare “malattia”, altro non

è che un disordine enzimatico, in grado di determinare scompensi energetici, alla cui neutralizzazione si deve mirare per consentire alle cellule del nostro corpo di tornare a svolgere la loro fisiologica attività, visto che, per citare ancora Ferorelli, “la trasformazione dell'energia è la primaria funzione degli esseri viventi”.

I Ricercatori italiani, a supporto di questo innovativo e rivoluzionario approccio, hanno presentato numerose ricerche scientifiche e svariati casi clinici riguardanti la risposta cellulare, fra cui la completa rigenerazione della prima falange del primo dito della mano destra di una bimba di 3 anni, ampiamente documentata anche a livello di imaging, l'osservazione della “restitutio ad integrum” di una ferita causata da incidente con motosega in cui erano stati danneggiati nervi e tendini e la completa rigenerazione di un dito pollice, lacerato da taglio con falce, avvenuta dopo solo 30 giorni dall'infortunio. A queste impressionanti evidenze cliniche è seguita l'esposizione di ricerche scientifiche condotte dalle Università italiane ed estere con cui Citozeatec collabora, fra cui lo studio relativo alla rigenerazione sperimentale del nervo ischiatico ed un fondamentale studio sulla Sclerosi multipla.

La potenzialità degli IAB (Integratori Alimentari Biodinamici), utilizzati in queste ricerche, è ormai da ritenersi acquisita evidenza clinica, in un crescendo di consensi che ha varcato i confini nazionali, trovando in Germania ed Austria fertile terreno di sviluppo, come ampiamente dimostrato dall'interesse pratico di Medici e Scienziati e dalla animata partecipazione alla discussione che è seguita ad ogni intervento, con fitte domande e continue richieste di approfondimento allo Staff dell'azienda italiana, sui prodotti biodinamici e sui relativi meccanismi d'azione, in particolare alla luce di un recentissimo studio (la cui pubblicazione è riportata da PubMed, il più importante e prestigioso motore di ricerca in letteratura scientifica biomedica internazionale), relativo all'utilizzo di IAB in pazienti affetti da carcinoma polmonare al IV stadio, studio da cui evince come i prodotti Citozeatec aumentino la sopravvivenza dei pazienti, riducendo la massa tumorale.

“Gli enzimi rendono possibile ciò che

l'uomo considera impossibile", con questo aforisma, che può efficacemente e brillantemente sintetizzare il convegno tedesco, si chiude un'epoca buia di "pensiero unico" e se ne apre una assolutamente nuova, luminosa e foriera di importanti sviluppi in Medicina e nelle Scienze della Salute: l'era della Enzimologia biodinamica clinica.

Al Convegno di Stoccarda è stato affrontato uno degli argomenti più interessanti e complessi: la rigenerazione di proteine avvelenate da farmaci e altri inquinanti chimici, la rigenerazione dei legami di Van der Waals, dei solfuri a idrogeno e, in generale, della "normalità conformazionale" delle molecole impegnate nei processi vitali, a dimostrazione dell'importanza degli enzimi quali autentiche "macchine chimiche". Il box che segue, propedeutico a questo affascinante tema, è a cura dell'Ing. Pasquale Ferorelli.

LA CONFORMAZIONE QUATERNARIA DELLE PROTEIN

La disposizione delle proteine e delle subunità proteiche in complessi tridimensionali costituisce la cosiddetta "struttura quaternaria"; le integrazioni tra subunità sono stabilizzate e guidate dalle stesse forze che stabilizzano la struttura terziaria, riconducibili ad interazioni multiple non covalenti. La prima proteina oligomerica ad essere sottoposta all'analisi ai raggi x è stata l'emoglobina (Mr = 64.500) che contiene quattro catene polipeptidiche eme, in cui gli atomi di ferro sono allo stato ferroso; la parte proteica, chiamata globina, è costituita da due catene α (ognuna di 141 residui) e da due catene β (ognuna di 146 residui) α e β non si riferiscono in questo caso alle strutture secondarie delle proteine. La molecola dell'emoglobina è quasi sferica, con un diametro di circa 5,5 nm; le catene α e β contengono diversi segmenti ad α elica separati da ripiegamenti e la loro struttura terziaria è molto simile a quella della proteina monomerica mioglobina. La via di avvolgimento e di ripiegamento di una catena polipeptidica è lunga e ovviamente complicata e i principi che guidano questo processo non sono stati ancora identificati in dettaglio; la maggior parte delle proteine si ripiegano spontaneamente nella loro giu-

sta conformazione, questo comportamento conferma che tutti i dati che riguardano la conformazione devono essere contenuti nella stessa sequenza degli aminoacidi. Uno dei fattori più importanti che governano il modo di ripiegarsi di un polipeptide risiede nella distribuzione delle sue catene laterali polari e non polari; mentre la proteina viene sintetizzata le sue svariate catene laterali idrofobe tendono ad essere segregate all'interno della molecola, allo stesso tempo tutte le catene laterali polari tendono a disporsi in prossimità della porzione esterna della molecola proteica, dove sono in grado di interagire con l'acqua e con altri gruppi polari. (Fig. 1)

Essendo polari gli stessi legami peptidici, questi tendono ad interagire sia con le catene laterali polari sia fra loro tramite legami idrogeno; quasi tutti i residui a carattere polare situati in profondità dentro la proteina sono accoppiati in questa maniera. Si comprende che i legami idrogeno svolgono un ruolo fondamentale nel mantenere unite le diverse regioni di una catena polipeptidica

FIGURA 1

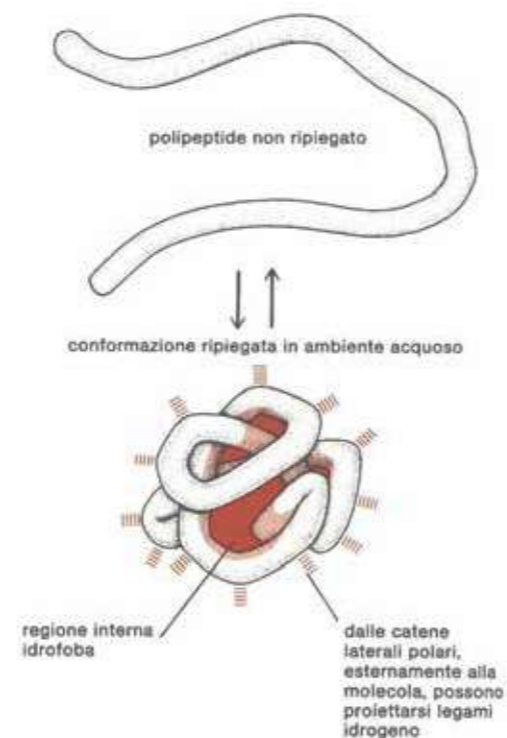
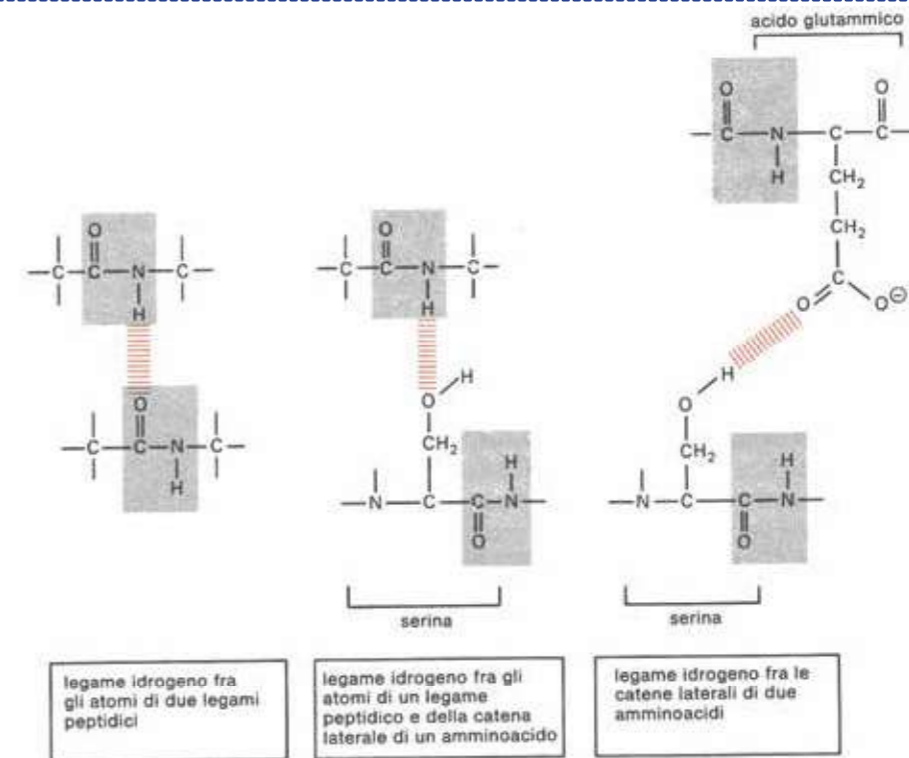


Illustrazione schematica di come una proteina si ripiega fino ad acquistare la conformazione globulare. Le catene laterali polari degli aminoacidi tendono a proiettarsi all'esterno della proteina; quelle apolari si nascondono all'interno dando luogo ad un nocciolo idrofobo che si sottrae all'acqua.

FIGURA 2



Alcuni dei legami idrogeno che si formano fra l'uno e l'altro aminoacido (i legami sono rappresentati tratteggiati in rosso).

nella molecola proteica ravvolta, così come sono di cruciale importanza in molte delle interazioni di legame osservabili alla superficie delle proteine (Fig. 2).

Una volta fuori dal citoplasma le proteine secrete, così come quelle della superficie cellulare, danno luogo ad ulteriori legami covalenti fra catena e catena.

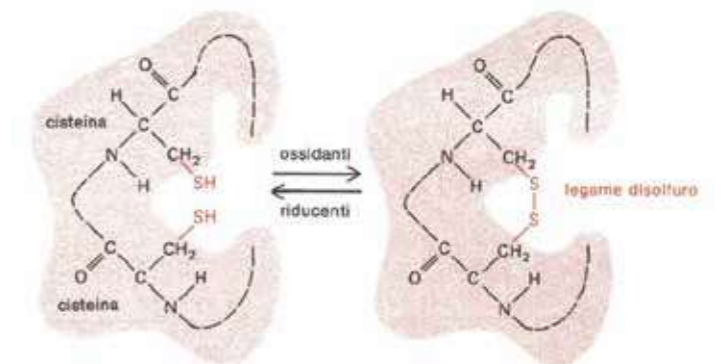
Per esempio, la formazione di legami disolfuro (detti anche ponti S-S) fra gruppi DH contigui della cisteina in una catena polipeptidica ravvolta che, per quanto non necessaria ai fini dello specifico ripiegamento della proteina, serve sovente a stabilizzare la struttura tridimensionale della molecola extracellulare. (Fig. 3)

Confrontando le strutture tridimensionali di varie molecole proteiche acquista evidenza il fatto che, pur nell'unicità della conformazione complessiva di ognuna, ci sono schemi di ripiegamento che ricorrono ripetutamente in porzioni di tali macromolecole; due di essi sono particolarmente comuni: fogli o piani β e elica α . La struttura del piano β costituisce vaste regioni del nocciolo della maggioranza le proteine globulari; nella figura sotto riportata (Fig. 4) è illustrata la figura della molecola di un anticorpo, si forma un piano

β antiparallelo.

Ne deriva una struttura rigidissima, saldata dai legami idrogeno che si instaurano fra quelli peptidici delle catene contigue; sono spesso proprio i piani β antiparalleli a formare l'intelaiatura sulla quale si costruisce una proteina globulare; i piani β paralleli, strettamente correlati agli antiparalleli, si trovano spesso coperti su entrambe le bande da eliche α , a formare una struttura ramificata; anche questa serve da intelaiatura intorno alla quale si formano molte proteine globulari. Prende corpo un elica α quando una

FIGURA 3



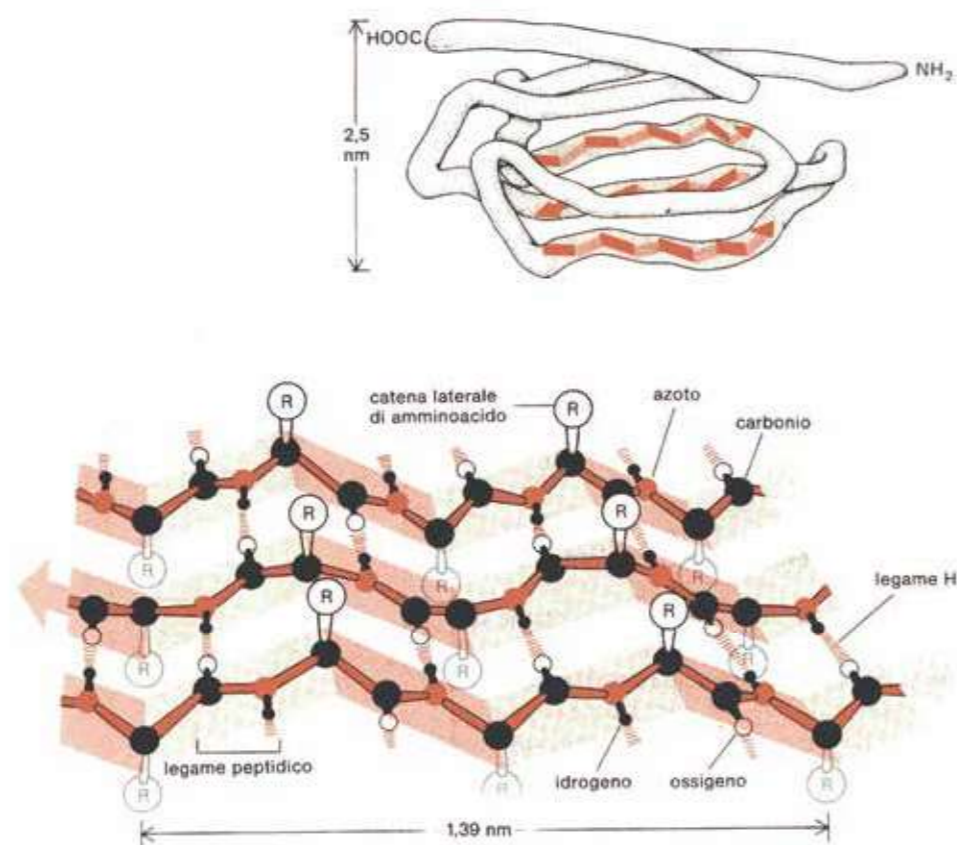
Formazione di un ponte disolfuro (a carattere covalente) fra catene laterali contigue di cisteina in una molecola proteica.

singola catena polipeptidica si avvolge su se stessa regolarmente fino a dare un cilindro rigido nel quale ciascun legame peptidico si salda sistematicamente con legami idrogeno agli altri distribuiti lungo la catena. (Fig. 5)

Come avviene nel piano β , ciascun legame peptidico è congiunto da legami idrogeno con un suo vicino; sono omesse, per chiarezza, le catene laterali dei singoli amminoacidi; essi si proiettano lateralmente al di fuori dell'elica.

Al primo livello di interazione a legame idrogeno che interessano estensioni contigue di catene polipeptidiche generano le eliche α e i piani β , che rientrano nella struttura secondaria della proteina. Inoltre, alcune combinazioni di eliche α e piani β sono di per sé particolarmente stabili e si rinvengono di frequente in molte proteine diverse e sovente costituiscono la base del livello strutturale superiore, detto dominio della proteina.

● FIGURA 4



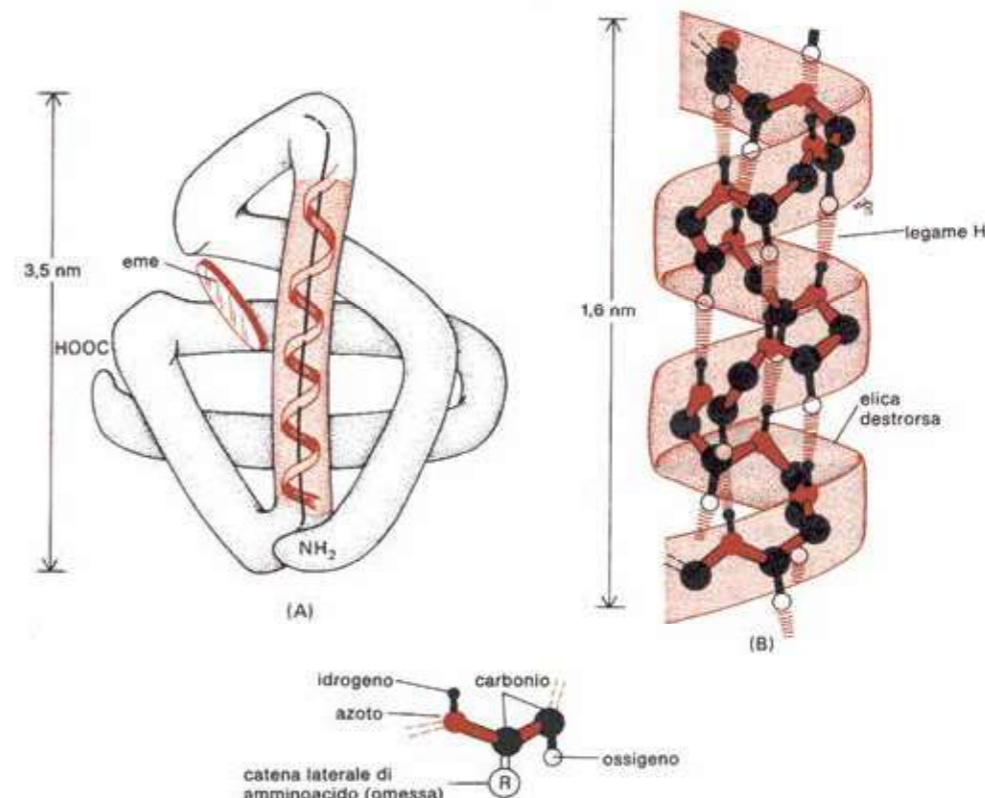
Il piano β è una struttura consueta, formata da parti di una proteina globulare. Si evidenzia in alto un dominio di 115 amminoacidi presenti in una molecola di immunoglobulina, contenente una regione caratterizzata dalla presenza di piani (colore). In basso compare in ogni particolare un perfetto piano β antiparallelo, dove ciascun legame peptidico è congiunto da legami idrogeno con quello vicino. Le strutture a piani delle proteine globulari sono nella realtà, di solito, alquanto meno regolari dei piani β illustrato nella figura, e molti di essi si presentano leggermente attorcigliati.

Solitamente una serie di domini diversi sono allacciati a formare la proteina globulare da tratti relativamente aperti di catena polipeptidica; infine le stesse proteine globulari si riuniscono spesso in aggregati proteici più grandi. Le proteine oggi esistenti devono la loro struttura e le loro caratteristiche chimiche complicatissime alla capacità assolutamente peculiare di ripiegarsi in modo definito; non solo la sequenza amminoacidica è così costituita da assicurare massima stabilità a una sola conformazione, ma questa conformazione ha poi, pure, la forma giusta e le proprietà chimiche necessarie ad assolvere nella cellula una funzione catalitica o strutturale.

● **RIGENERAZIONE DELLA PROTEINA MEDIANTE COMPONENTI ENZIMATICI**

Una proteina può anche perdere la sua struttura tridimensionale, il processo che

● FIGURA 5



Al pari del piano β anche l' α elica è formata comunemente da parti di proteine globulari. A) è illustrata la molecola trasportatrice di ossigeno mioglobina (costituita da 153 amminoacidi) con una regione di α elica contraddistinta dal colore. B) in dettaglio una α elica perfetta.

porta alla perdita della sua tridimensionalità prende il nome di denaturazione. La denaturazione può avvenire per vari motivi, o per una variazione di pH, o a causa dell'effetto di molecole ionizzanti: alfa, beta, neutroni, o per farmaci (chemioterapia, radioterapia) o per radioattività e altro. Ciò che accade, quindi, è che l'interazione che garantiva una struttura tridimensionale, come per esempio l'interazione elettrostatica, a causa della tossicità viene meno. Otteniamo quindi la proteina nella sua struttura primaria, senza le interazioni che aveva precedentemente alla denaturazione, ciò che è importante, però, è che se ad una proteina denaturata vengono forniti componenti enzimatici, la proteina riassume esattamente la conformazione tridimensionale che aveva prima (Fig. 6). Questo fa capire che quando una proteina fa un "ripiegamento" non esplora casualmente tutte le combinazioni possibili, ma i componenti enzimatici le permettono di esplorare una sola conformazione tridimensionale, che è poi quella funzionale. Questo è il motivo per cui le proteine successivamente si ripiegano

in poco tempo perché, come ci insegna il paradosso di Levinthal "se le proteine dovessero esplorare tutte le configurazioni possibili impiegherebbero, per ritrovare la conformazione giusta, un arco di tempo maggiore dell'età dell' Universo", quindi impossibile.

● FIGURA 6

