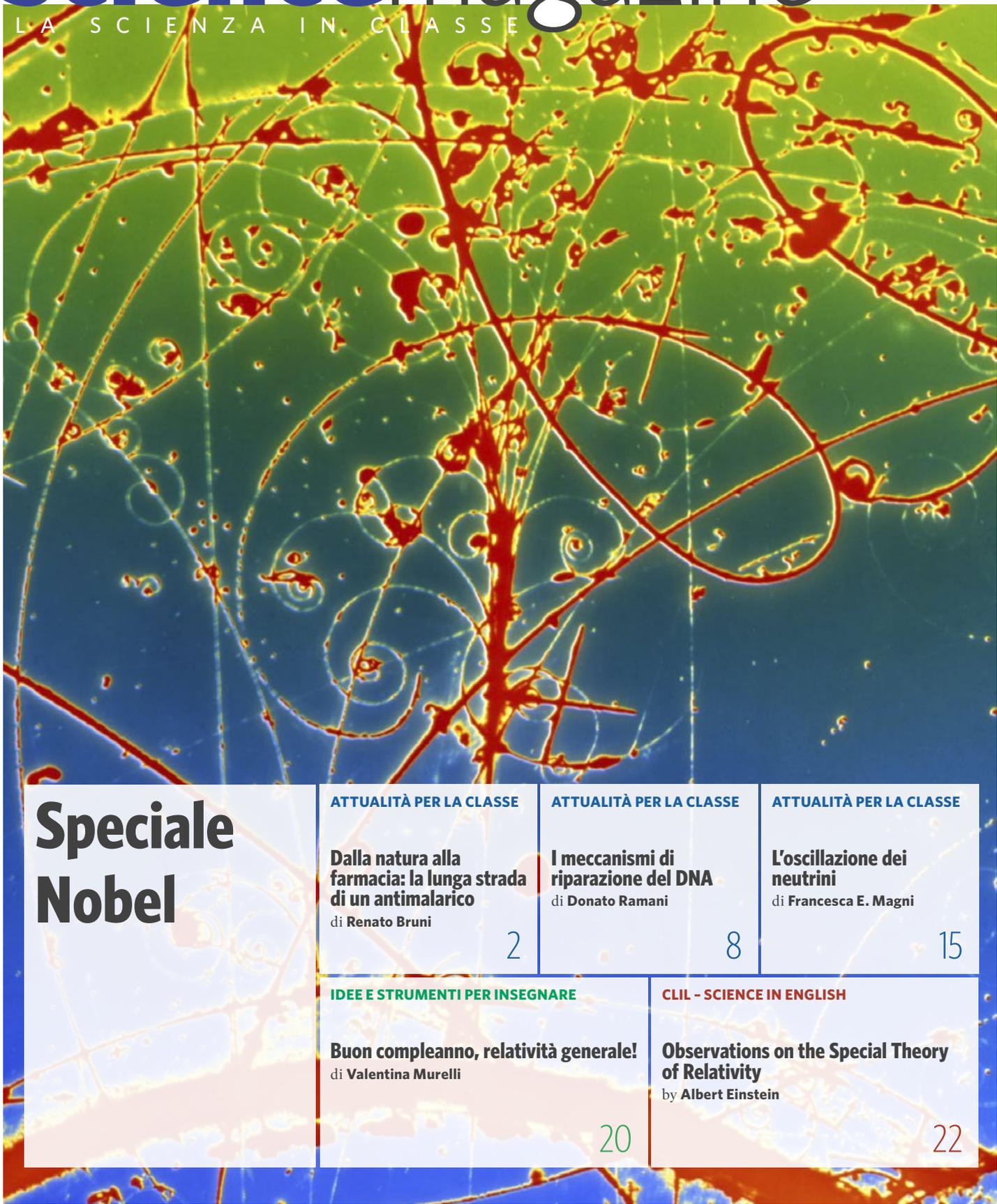


# science magazine

09  
DICEMBRE 2015

LA SCIENZA IN CLASSE



## Speciale Nobel

ATTUALITÀ PER LA CLASSE

**Dalla natura alla farmacia: la lunga strada di un antimalarico**  
di Renato Bruni

2

ATTUALITÀ PER LA CLASSE

**I meccanismi di riparazione del DNA**  
di Donato Ramani

8

ATTUALITÀ PER LA CLASSE

**L'oscillazione dei neutrini**  
di Francesca E. Magni

15

IDEE E STRUMENTI PER INSEGNARE

**Buon compleanno, relatività generale!**  
di Valentina Murelli

20

CLIL - SCIENCE IN ENGLISH

**Observations on the Special Theory of Relativity**  
by Albert Einstein

22

# Dalla natura alla farmacia: la lunga strada di un antimalarico

di Renato Bruni

Tra i vincitori del Nobel per la medicina 2015 c'è la scienziata cinese Youyou Tu, insignita del premio per le sue ricerche sull'antimalarico artemisinina, derivato dall'artemisia, una pianta utilizzata nella medicina tradizionale. Partendo da questo caso specifico, vediamo come si passa da una molecola naturale a un farmaco in commercio.



Youyou Tu, insignita con il Nobel per la medicina nel 2015

Stoccolma è da sempre avara per chi si dedica ai farmaci di derivazione vegetale e così ogni anno tra botanici, farmacologi e chimici si fa esercizio di autoironia: «vedrai che quest'anno il Nobel tocca davvero a noi». Gli eletti sono stati davvero pochi: Richard Willstätter (1915) e Hans Fischer (1930) lo hanno vinto per i loro studi sulla clorofilla, mentre a Robert Robinson (1946) è giunto un riconoscimento per ricerche sugli alcaloidi, metaboliti secondari da sempre usati come ispirazione per produrre principi attivi. Quest'anno, a sorpresa, «è davvero toccato a noi». O più onestamente, a chi decenni fa ha introdotto la scienza medica occidentale all'uso antimalarico

di *Artemisia annua* e del suo metabolita artemisinina: la ricercatrice cinese Youyou Tu, insignita con il Nobel per la Medicina, diviso a metà con William Campbell e Satoshi Omura per le loro scoperte su una nuova terapia contro le infezioni causate da parassiti vermiformi ([link.pearson.it/B26DD59A](http://link.pearson.it/B26DD59A)). Oltre a premiare una ricerca che ha salvato milioni di vite, il riconoscimento a Youyou Tu porta alcune domande: questo Nobel premia le medicine tradizionali o quella tecnologica occidentale? Quanto dobbiamo alla natura per le nostre terapie? Come si sviluppa e produce un farmaco a partire da una sostanza vegetale?

## A CACCIA DI MOLECOLE

Per trovare nuovi composti con i quali arricchire il nostro arsenale farmaceutico abbiamo due strade: partire da zero, sintetizzando in laboratorio molecole assenti in natura, oppure ispirarci a essa attraverso indagini chiamate bioprospezioni. La prima via prende il nome di drug design e prevede prima lo studio biochimico e di modellistica virtuale dell'eventuale bersaglio e poi il disegno di una molecola che si possa modellare su di esso. La seconda via può essere condotta provando derivati di piante un po' a caso sulle varie malattie note, per vedere se si riesce a trovarne uno efficace, oppure percorrendo un sentiero incerto ma almeno sommariamente tracciato. In quest'ultimo caso, si tratta di valutare piante già selezionate dalle medicine popolari di ogni angolo del pianeta, cercando in quei cataloghi i candidati a diventare farmaci. Proprio come ha fatto Youyou Tu. Quale sia l'approccio più vantaggioso non è ancora ben chiaro, soprattutto in termini di rapporto costo-risultato: le tecnologie moderne (informatica e robotica abbinate a chimica e farmacologia) permettono lo screening di decine di migliaia di molecole in pochi giorni, ma il loro costo è elevato e, d'altro canto, la caccia alle molecole naturali è più lenta e non meno complessa.

Alla base del successo in farmacologia dell'ispirazione naturale c'è il ruolo dei metaboliti secondari nei meccanismi dell'evoluzione, che in piante e microrganismi ha favorito il ricorso alla chimica per le relazioni di difesa e offesa,

di comunicazione e di resistenza, portando alla biosintesi di un'enorme varietà di molecole organiche. Molto spesso, questi composti sono accomunati dalla capacità di interagire con le stesse entità biologiche annoverate tra i bersagli terapeutici dei farmaci e quindi rappresentano un buon punto di partenza. A tutt'oggi i ricercatori non privilegiano una via sulle altre per individuare i cosiddetti *lead compound* ("composti guida") da sottoporre a validazione, per verificarne efficacia e tossicità. Va ricordato che, a prescindere dalla strategia di scoperta, quasi sempre il principio attivo finale è poi frutto di ulteriori rielaborazioni chimiche, mirate a migliorare la performance o a ridurre aspetti sfavorevoli. L'artemisinina da Nobel è un ottimo esempio pratico di questo processo.

## SUGGERIMENTI DA RIELABORARE

Grazie alle ricerche iniziate da Youyou Tu in Cina negli anni Settanta del secolo scorso, l'Organizzazione Mondiale per la Sanità consiglia contro la malaria l'artemisinina e i suoi derivati artemetere, artesunato e arteetere. Una volta assunti dall'uomo, i derivati sono trasformati nel vero principio attivo efficace, la diidroartemisinina, e analoga sorte subisce la stessa artemisinina accumulata in foglie e fiori di *Artemisia annua*, una pianta che nella medicina tradizionale cinese era impiegata come febbrifugo. Perché quindi non usare direttamente l'artemisinina prodotta dalla pianta? Purtroppo, la scoperta di un *lead compound*

## LA CORNUCOPIA DELLE IDEE



Dall'incontro tra chimica naturale e combinatoriale nascono le molecole più efficaci e interessanti

La natura ispira la farmacologia in molti modi. Qualsiasi prontuario farmaceutico offre prodotti di origine vegetale, come aspirina, glicosidi digitalici, tassolo, ciclosporine, antibiotici e altri farmaci, oltre a suggerire l'uso di molecole vegetali come punto di partenza per la sintesi di farmaci creati dall'uomo. Qual è però l'entità reale del contributo messo a disposizione dalla biodiversità naturale? Diverse indagini recenti concordano: assumendo un farmaco, la probabilità che questo sia in qualche modo ispirato alla chimica naturale è del 70%, con un rapporto tra inventato dall'uomo e suggerito dalla natura stabile da vari decenni. Esistono tuttavia alcuni comparti farmaceutici nei quali il contributo naturale è limitato: diuretici, antistaminici e ipnotici sono praticamente tutti figli di una progettazione al 100% umana.

Tuttavia, la congiuntura economica attuale sta imponendo un mutamento del modello della ricerca: le aziende farmaceutiche richiedono rientri veloci ai loro investimenti e garanzie sulla brevettabilità delle loro ricerche, due terreni sui quali lo scandaglio del naturale cede il passo al controllo seriale e automatizzato di strutture chimiche già note, grazie alla potenza della chimica combinatoriale. Secondo alcuni analisti, però, lavorare sulla chimica naturale garantisce probabilità di migliori dividendi a lungo termine. Un esempio: lavorare su certe classi di metaboliti naturali offre una probabilità dello 0,3% di giungere a un principio attivo commerciabile contro lo 0,001% dello screening di librerie di composti noti. Parlando di guadagni, il best seller mondiale degli ultimi anni è l'atorvastatina, una molecola usata per il controllo del colesterolo ottenuta rielaborando radicalmente una struttura naturale. Se non fossero state precedentemente scoperte e studiate le statine microbiche, non avremmo avuto modo di sviluppare quelle più efficaci (e redditizie) attualmente sul mercato.

è solo il primo passo di un lungo percorso e solo il 20% dei farmaci di derivazione naturale oggi in commercio contiene un principio attivo identico a quello vegetale. Negli altri casi, invece, il principio attivo vegetale richiede modifiche necessarie per ridurre la tossicità e migliorare l'efficacia e la performance nell'organismo umano durante l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. L'artemisinina per esempio è un composto della classe dei terpeni, scarsamente solubile in acqua e poco assorbito dall'organismo, combinazione che ne complica la somministrazione. I chimici l'hanno quindi modificato producendo l'artemetere, dotato di una migliore solubilità in materiali lipofili (il che ne permette l'iniezione intramuscolare), e il più idrofilo artesunato, che può essere somministrato con successo per via endovenosa e orale, migliorando l'efficacia del trattamento. Come l'artemisinina, tutti i metaboliti suggeriti dalla natura attraverso le medicine tradizionali hanno sempre bisogno della mano dell'uomo prima di diventare farmaci abbastanza efficaci e utili.

#### IL PESO DELLA QUANTITÀ

In molti casi, il ricorso alla chimica è essenziale per disporre di principio attivo in quantità sufficienti e *Artemisia annua* non fa eccezione neppure in questo caso. Si stima che nel 2013 vi siano stati 219 milioni di casi di malaria e 660 000 morti, numeri che rendono necessarie milioni di dosi di questi farmaci, con ovvie complicazioni di approvvigionamento. Sfortunatamente la pianta produce poca artemisinina e la accumula in quantità diverse a seconda del clima, del momento di raccolta e delle varietà coltivate. In alcuni casi l'accumulo è pari a zero, mentre in altri raggiunge l'1,5% del peso disidratato della pianta e raramente si superano i 50 kg per ettaro, sufficienti a curare una piccolissima frazione di malati.

Da tempo agronomi e fitochimici lavorano per ottenere varietà più produttive, mentre al tempo stesso i chimici organici e i biotecnologi si dedicano allo sviluppo di vie di sintesi artificiale, ad alta resa e basso costo, tali da permettere un accesso al farmaco anche da parte dei meno abbienti. Infatti, non tutti i composti naturali possono essere sintetizzati da zero in maniera economicamente vantaggiosa, in quanto le loro strutture sono in genere complesse e difficili da riprodurre senza l'aiuto di enzimi, come avviene nelle cellule di piante e microrganismi. D'altra parte, proprio questa complessità è il motivo per cui li cerchiamo e la causa della loro



Nelle foglie e nei fiori di *Artemisia annua* si accumula artemisinina, il principio attivo contro la malaria

#### PAROLE CHIAVE

##### BIOPROSPEZIONE

Processo con cui si ricercano sostanze utili, principalmente a fini farmaceutici, in piante, animali e microrganismi appartenenti a un determinato ecosistema o utilizzate da medicine tradizionali.

##### CHIMICA COMBINATORIALE

Disciplina che sviluppa strategie di sintesi e simulazione computerizzata di sostanze organiche simili tra loro, sviluppando "variazioni sul tema" a partire da un lead compound.

##### DRUG DESIGN

Strategia che parte dal bersaglio terapeutico (per esempio una proteina) e ricostruisce a ritroso una molecola che possa agire su di esso. Sfrutta sistemi di calcolo e modellistica virtuale e si può applicare anche per ottimizzare lead compounds di origine naturale.

##### DRUG DISCOVERY

Processo di scoperta di nuovi farmaci, comprendente l'individuazione di lead compounds e lo sviluppo dei principi attivi.

##### LEAD COMPOUND

Composti guida, dotati di effetti biologici abbastanza promettenti da essere indirizzati allo sviluppo di nuovi farmaci. Dalla loro ottimizzazione chimica si ottengono poi i principi attivi.

##### METABOLITA SECONDARIO

Composto organico prodotto soprattutto da piante e microrganismi, non essenziale per lo svolgimento delle normali attività vitali, ma fondamentale per le relazioni con l'ambiente e per la difesa.

##### PRINCIPIO ATTIVO

In un farmaco, la parte che effettivamente esercita l'azione terapeutica. Si accompagna agli eccipienti, che agevolano la conservazione, la somministrazione o l'assorbimento.

##### SEMISINTESI

Processo di sintesi parziale, che giunge alla produzione di un principio attivo usando le tecniche della chimica organica partendo non da zero ma da molecole complesse, spesso già presenti in fonti naturali.

##### VALIDAZIONE

Processo medico che conferma la sicurezza e l'efficacia di una molecola nei confronti di ben precise patologie, indispensabile prima che questa possa essere messa in commercio come farmaco.

azione. L'artemisinina, per esempio, è troppo elaborata per una sintesi industriale e per aumentarne la reperibilità è stato necessario unire le competenze dei chimici, dei biochimici, dei botanici e dei biotecnologi, indagando il processo con cui la pianta la sintetizza e replicando una parte di questo processo all'interno di batteri *Escherichia coli* opportunamente modificati. Grazie a questi, possiamo ora produrre grandi quantità di un precursore dell'artemisinina, ovvero di una sua versione non completa che viene poi rielaborata per via semisintetica ad artesunato, artemetere o artemisinina, con poche e semplici reazioni chimiche. Uno degli impianti più importanti dedicati a questo processo è in provincia di Cuneo e possiede dal 2014 una capacità di 50 tonnellate annue di farmaco che viene venduto a prezzo di costo.

#### UN'UNIONE PROFICUA

In questa prospettiva, il Nobel a Youyou Tu è un riconoscimento anche per tutti gli scienziati coinvolti in una ricerca così complessa, dagli etnobotanici ai farmacologi, dai chimici ai biotecnologi e premia sia la scelta del punto di partenza (la ricerca di principi attivi in rimedi tradizionali) che il successivo percorso di validazione, trasformazione e produzione tipico della scienza occidentale. La scoperta dell'artemisinina e la possibilità di distribuirne in tutto il pianeta sono una conferma del buon uso che la farmacia può fare unendo le conoscenze tradizionali con le tecnologie più moderne. ●

#### UN OCCHIO ALL'AMBIENTE



Preservare la biodiversità garantisce il futuro delle bioprospezioni farmaceutiche

Lo studio chimico-farmaceutico di piante, animali e microrganismi provenienti da ecosistemi diversi e complessi può permettere di individuare molecole con un ottimo potenziale farmaceutico. Al tempo stesso, però, la fragilità della biodiversità rappresenta un rovescio della medaglia non trascurabile, poiché il ricorso agli

adattamenti fitochimici per la scoperta di nuovi farmaci si scontra con la progressiva estinzione delle specie causata dalle stesse attività umane. Le stime più ottimistiche fissano al 22% (e con un incremento del 100% negli ultimi 15 anni) la quota di flora mondiale a rischio di estinzione, un evento che precluderebbe qualsiasi studio dei loro metaboliti secondari. Molte delle specie più interessanti per le bioprospezioni farmaceutiche si trovano peraltro negli ecosistemi più minacciati: per esempio, due terzi delle specie più a rischio sono endemiche delle foreste tropicali, nelle quali l'elevata densità e la competizione per le risorse hanno spinto l'evoluzione a una maggiore diversificazione fitochimica. Da non trascurare anche la bassa percentuale di piante effettivamente studiate: si ritiene che meno del 15% delle piante ad oggi conosciute siano state caratterizzate dal punto di vista chimico. E dato che gli screening approfonditi del mondo che ci circonda hanno sinora coinvolto solo l'1% della flora microbica si capisce perché, anche dal punto di vista utilitaristico, evitare il depauperamento della diversità biologica sarebbe importante. Secondo vari studiosi, quando si conteggiano i servizi degli ecosistemi, oltre ai benefici economici di tipo ambientale e sociale andrebbero valutati anche quelli alla ricerca farmaceutica.

#### PER APPROFONDIRE

- *Avermectin and Artemisinin, Revolutionary Therapies against Parasitic Diseases*, Nobel Assembly at Karolinska Institutet. [link.pearson.it/A22710DD](http://link.pearson.it/A22710DD)
- *Malaria, Factsheet n.94*, World Health Organization. [link.pearson.it/4C2971F1](http://link.pearson.it/4C2971F1)
- *Overview of malaria treatment*, World Health Organization. [link.pearson.it/3B2E4167](http://link.pearson.it/3B2E4167)
- G. Rastelli, *Disegnare i farmaci al computer*, in Linx Magazine, 2009. [link.pearson.it/D520204B](http://link.pearson.it/D520204B)

#### Renato Bruni

è professore associato in Biologia Farmaceutica all'Università di Parma. È co-fondatore del gruppo di ricerca LS9-Bioactives & Health ([link.pearson.it/78222092](http://link.pearson.it/78222092)) e autore del blog Erba Volant ([link.pearson.it/2AD3CBF5](http://link.pearson.it/2AD3CBF5)) e di un libro sulla biomimetica vegetale dallo stesso titolo ([link.pearson.it/C56AE50C](http://link.pearson.it/C56AE50C)).



## Scheda Didattica / Dalla natura alla farmacia: la lunga strada di un antimalarico

di Chiara Manfredotti

### DOMANDE E ATTIVITÀ

1. Youyou Tu è stata insignita del premio Nobel per:

- A La chimica.
- B La farmacia.
- C La medicina.
- D La nanotecnologia.

2. Qual è la differenza tra il drug design e le bioprospezioni?

3. Indica per ognuna delle seguenti affermazioni se è vera  V o falsa  F. I principi attivi dei farmaci individuati dalle ricerche:

- a. Vengono sempre somministrati così come sono.  V  F
- b. Devono essere parzialmente rielaborati perché siano somministrabili e utilizzabili dall'organismo.  V  F
- c. Devono essere sottoposti a validazione.  V  F
- d. Richiedono la validazione solo nel caso in cui siano stati sintetizzati completamente dall'uomo.  V  F

4. Perché utilizzare molecole di derivazione naturale come principi attivi per i farmaci non è semplice come potrebbe sembrare?

5. L'artemisinina o i suoi derivati vengono attualmente ricavati da:

- A Estrazione dalla pianta.
- B Un processo di biosintesi replicato all'interno di batteri di *E. coli*.
- C Sintesi completamente artificiale.
- D L'insieme di biosintesi seguita da una parziale rielaborazione chimica.

6. Per questo tipo di studi, e per l'applicazione industriale dei risultati:

- A È necessario unire le competenze scientifiche di discipline diverse.
- B È meglio lavorare in gruppo, ma non è fondamentale.
- C È indispensabile conoscere la farmacologia.
- D È sufficiente avere un computer.

### 7. Sostanze che funzionano. Oppure no?

Mentre l'efficacia dell'artemisinina e dei suoi derivati è stata ampiamente confermata e validata, lo stesso non vale per altre sostanze di origine naturale. Un esempio è il resveratrolo, un polifenolo presente negli acini d'uva studiato per le sue proprietà antiossidanti e i suoi benefici come antinfiammatorio e anche come antitumorale. Lavorando in gruppo, fai una ricerca al riguardo che riporti:

- a. Formula chimica e struttura del resveratrolo
- b. Modalità di produzione industriale (o comunque su larga scala)
- c. I dati che supportano la tesi dell'efficacia del resveratrolo negli ambiti indicati e quelli che, invece, la mettono almeno parzialmente in dubbio.

### 8. Ricavare i principi attivi da prodotti naturali: come?

Quando si parla di *estrazione* di un principio attivo, o più in generale di un particolare composto, da un prodotto naturale, si utilizza un'espressione molto generica. Quali sono i diversi metodi operativi che è possibile utilizzare per questo scopo? In quali casi vengono utilizzati preferenzialmente, e in quali è meglio non utilizzarli? Lavorando in gruppo, fai una ricerca e prepara una tabella che riassume i diversi metodi di estrazione disponibili, in quali casi vengono utilizzati, i loro pro e contro, e se si tratta di una metodica utilizzabile in laboratorio oppure no.

### 9. In laboratorio

Uno dei problemi legati alla produzione industriale di artemisinina e derivati è la difficoltà, comune anche ad altre sostanze, di ottenere quantitativi sufficienti per semplice estrazione dalla pianta. Un'attività laboratoriale che può tornare utile per mettere ben in chiaro questo punto (cioè il rapporto tra il quantitativo di partenza e il prodotto effettivamente ottenuto) è l'estrazione degli oli essenziali da materiali vegetali. Si tratta di una distillazione in corrente di vapore, relativamente semplice dal punto di vista operativo, e applicabile a diverse piante o semi. Si può trovare una descrizione sintetica di questa attività al seguente link [link.pearson.it/520F135](http://link.pearson.it/520F135)

## Scheda Didattica / Dalla natura alla farmacia: la lunga strada di un antimalarico

di Chiara Manfredotti

### RISPOSTE

1. C

2. Il drug design prevede la sintesi di una molecola con attività farmacologica "progettata" al computer per colpire un bersaglio specifico. La bioprospezione ricerca questa molecola nel mondo naturale prendendo anche spunto dalla medicina tradizionale.

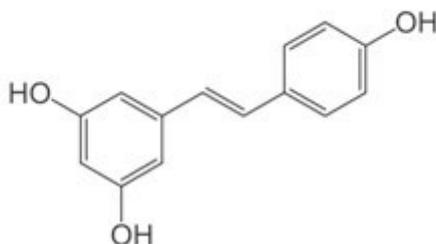
3. a. F; b. V; c. V; d. F;

4. Perché le molecole naturali sono complesse, spesso difficili da sintetizzare da zero in laboratorio, dove non si hanno a disposizione gli enzimi specifici come accade invece negli organismi viventi. Inoltre, ricavarle direttamente dal mondo naturale - per esempio estraendole dalle piante - non sempre permette di ottenere quantità sufficienti per il fabbisogno o economicamente vantaggiose.

5. D

6. A

7. Il resveratrolo (3,5,4'-triidrossistilbene) è un fenolo non flavonoide. La struttura è di tipo stilbenico, con uno scheletro composto da due anelli aromatici, uniti da un ponte metilenico, su cui si innestano 3 gruppi OH in posizione 3,5,4'.



È una sostanza che si trova principalmente nella buccia degli acini d'uva e nel vino, sia rosso (quantità maggiore) che bianco (quantità minore, perché il mosto viene fermentato privo delle bucce). Si può ottenere per estrazione dall'uva o dal vino, anche se ultimamente sono stati proposti pomodori modificati geneticamente in grado di produrne notevoli quantità ([link.pearson.it/9B446496](http://link.pearson.it/9B446496)). Il resveratrolo è stato indicato come il possibile responsabile del "paradosso francese" (la scarsa incidenza di malattie cardiovascolari nella Francia meridionale, nonostante le quantità di grassi saturi nell'alimentazione), ma il suo livello medio nel vino non sembrerebbe sufficiente per giustificarlo. I dubbi sull'efficacia reale del resveratrolo dipendono molto dalla ancora non completa conoscenza del suo meccanismo d'azione: a quanto pare il suo ruolo sarebbe quello di attivare le sirtuine, proteine necessarie per sfruttare i benefici dell'assunzione di resveratrolo ([link.pearson.it/EC435400](http://link.pearson.it/EC435400)). Alcune delle informazioni riportate sono state ricavate dalla parte bibliografica di questo lavoro di tesi: [link.pearson.it/754A05BA](http://link.pearson.it/754A05BA).

8. Si può fare riferimento a una pagina del dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco dell'Università La Sapienza di Roma che riassume in modo abbastanza esaustivo i diversi metodi utilizzabili allo scopo: [link.pearson.it/24D352C](http://link.pearson.it/24D352C).

# I meccanismi di riparazione del DNA

di **Donato Ramani**

Il Nobel per la chimica 2015 ha premiato tre scienziati per le loro scoperte relative ai sistemi di riparazione della molecola di DNA. Meccanismi fondamentali per la cellula, perché guai se gli errori nella sequenza o i danni alla struttura del DNA non venissero riparati. Vediamo di che cosa si tratta esattamente.



Rappresentazione artistica del DNA

Qualcuno li ha definiti come “il kit di pronto soccorso del nostro genoma”. Sono operai straordinariamente solerti, al lavoro 24 ore su 24 per ogni giorno della nostra vita, indefessi nell’aggiustare i danni al nostro DNA. Un vero gruppo di pronto intervento, insomma, efficace nell’accorrere lì dove qualcosa è andato storto per porre rimedio. La scienza li conosce come “meccanismi di riparazione del DNA” ma, se non fosse stato per i premi Nobel per la chimica

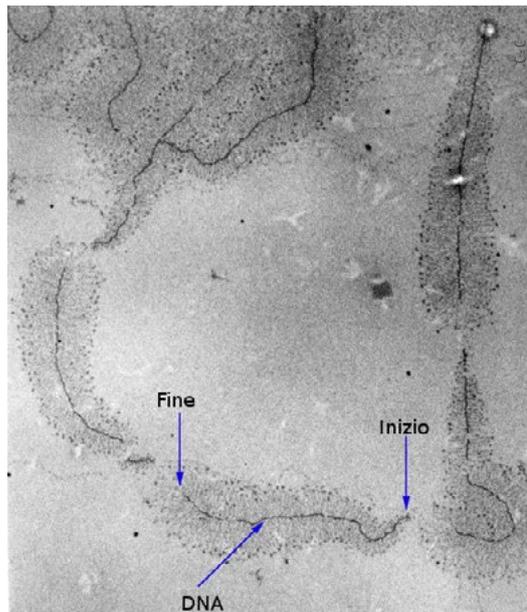
2015 che hanno suggellato l’importanza delle scoperte compiute in questo campo da tre scienziati – lo svedese Tomas Lindahl, il turco-americano Aziz Sancar e lo statunitense Paul Modrich – molti non avrebbero mai saputo della loro esistenza. Eppure, in termini di salute e malattia a questo gruppo di processi biologici, alla loro raffinatezza, alla loro velocità, alla loro efficienza, tutti noi dobbiamo molto. Anzi, moltissimo.

### TANTE MINACCE PER UNA MOLECOLA PREZIOSA

Per capire il perché, dobbiamo spingerci fin dentro il nucleo della cellula, lì dov'è contenuto il nostro genoma, e comprendere le minacce a cui il DNA è costantemente sottoposto. Lo facciamo con l'aiuto di Fiamma Mantovani, ricercatrice dell'Università di Trieste che opera presso il Laboratorio nazionale del Consorzio interuniversitario per le biotecnologie. «Le molte minacce all'integrità della molecola del DNA hanno origini diverse: esterne, come agenti chimici o radiazioni, o interne, per opera di molecole prodotte dallo stesso metabolismo della cellula, per esempio i radicali liberi dell'ossigeno» spiega la scienziata. «Inoltre, alcune alterazioni del DNA possono avvenire spontaneamente e altri errori si possono verificare durante processi specifici, primo fra tutti la duplicazione del DNA nella divisione cellulare.»

### LE POSSIBILI CONSEGUENZE DEI DANNI AL DNA

Se non ci fossero i sistemi di riparazione, ogni danno potrebbe dare luogo a una mutazione, ovvero a un cambiamento permanente della sequenza delle basi del DNA, che costituiscono i geni e le sequenze di controllo. Le conseguenze potrebbero essere gravi per la cellula e per l'intero organismo: «Non tutte le mutazioni sono nocive, ma per l'individuo ognuna di esse rappresenta un potenziale pericolo» afferma Mantovani. «Nel caso in cui danni di tipo strutturale (in particolare le rotture della doppia elica di DNA) non siano riparati, la cellula, se non va incontro alla morte, continuerà a vivere con un genoma più instabile, accumulando nuove mutazioni. Se quella coinvolta è una cellula germinale, uovo o spermatozoo, il danno potrebbe tradursi in una diminuzione della fertilità dell'individuo o in un difetto genetico trasmesso alla prole. Se si tratta di una cellula di un altro tessuto, ancora in grado di moltiplicarsi, questa situazione potrà favorire lo sviluppo e la progressione di tumori.» Per quale ragione? «Se una cellula ha un DNA danneggiato ed è in grado di dividersi trasmetterà il difetto alle cellule figlie. A causa dell'instabilità del genoma, nelle nuove generazioni le mutazioni potranno aumentare, in un processo che, se non arrestato, potrà portare alla trasformazione tumorale: ovvero si assisterà al caso di una cellula che, paradossalmente, proprio grazie ai difetti nel proprio genoma, ha acquisito una capacità di sfuggire a tutti i controlli, di moltiplicarsi all'infinito e sopravvivere ai meccanismi di difesa dell'organismo. Una supercellula, potremmo dire, ma maligna.»



Una delle fasi della duplicazione del DNA al microscopio elettronico

### I GUARDIANI DEL GENOMA

Ed ecco così emergere prepotente il ruolo dei meccanismi di riparazione del DNA: «Nella cellula esistono componenti che funzionano come guardiani dell'integrità del genoma e lo passano al vaglio di continuo. In caso di errore, lanciano l'allarme, allertando diversi meccanismi, tra cui quelli della riparazione. Alcuni sistemi di riparazione agiscono sempre, addirittura mentre il DNA viene trascritto in RNA, che è il processo base per il trasferimento dell'informazione dai geni al resto della cellula: in effetti, ci dice la ricerca, i geni più attivi sono quelli controllati meglio. Altri sono in funzione solo in determinati momenti della vita cellulare.»

### LA RIPARAZIONE PER ESCISSIONE DI BASI

E allora, cominciamo a conoscere questi industriosi aggiustatori del genoma. Per farlo, dobbiamo dividerli in due categorie a seconda che siano coinvolti nella riparazione di alterazioni chimiche della molecola di DNA, oppure di rotture della doppia elica. Cominciamo dalla prima categoria, sulla quale tra l'altro si sono concentrate le ricerche degli scienziati premiati con il Nobel. Il primo meccanismo, individuato dallo svedese Tomas Lindahl, si chiama riparazione per escissione di basi (BER). «Le ricerche di Lindahl hanno mostrato che il DNA è naturalmente instabile anche in assenza di agenti chimico-fisici esterni. Insomma può danneggiarsi senza causa apparente.» A farne le spese, in particolare, sono le basi azotate che costituiscono l'acido nucleico, timina, citosina, adenina e guanina: alcune fra loro possono andare incontro spontaneamente a un'inopportuna modificazione. «Lindahl ha

scoperto che grazie al BER questi danni sono riparati per intervento di una serie di enzimi che eliminano prima la base errata e poi il nucleotide di cui fa parte e quindi lo sostituiscono con quello corretto» spiega la ricercatrice.

#### LA RIPARAZIONE PER ESCISSIONE DI NUCLEOTIDI

Il secondo meccanismo, noto con il nome di riparazione per escissione di nucleotidi (NER) e scoperto da Aziz Sançar, è in qualche modo simile al primo ma coinvolge più nucleotidi alla volta – i nucleotidi sono le unità ripetitive di DNA e RNA, composte da uno zucchero, da un gruppo fosfato e da una delle 4 basi azotate – riparando danni lunghi dai 2 ai 30 nucleotidi. «Un esempio del suo funzionamento? Quando, per colpa delle radiazioni ultraviolette, si assiste alla formazione di un legame sbagliato tra due basi di timina presenti vicine sullo stesso filamento di DNA, il sistema NER rimuove il pezzo di DNA contenente l'errore e lo sostituisce con uno corretto.»

#### IL MECCANISMO DI MISMATCH REPAIR

Il terzo meccanismo, per cui è stato premiato Paul Modrich, è quello definito mismatch repair (MMR). Il suo compito è correggere l'inserzione errata di basi nella catena in formazione che si può verificare durante la duplicazione del DNA, operazione che anticipa la divisione cellulare: «Di per sé – spiega Mantovani – il meccanismo di duplicazione fa pochissimi errori, poiché è dotato di un efficiente sistema di “correzione delle bozze”. Tuttavia, nella cellula la tolleranza nei confronti degli errori di copiatura è bassissima, e il sistema è ulteriormente raffinato proprio dal meccanismo del MMR, un apparato di controllo che porta il livello finale di errore a 1 ogni miliardo di nucleotidi».

#### RIPARAZIONI SUL POSTO

A questi tre meccanismi principali, definiti di “riparazione per escissione” in quanto comportano l'eliminazione e la sostituzione di materiale genetico, se ne aggiungono altri, in cui i nucleotidi danneggiati vengono riparati in loco, senza che ci sia alcuna sostituzione. È questo l'esempio dell'azione di un enzima chiamato MGMT (O-6-metilguanina-DNA metiltransferasi), incaricato di rimuovere specificamente alterazioni chimiche a carico di una delle basi azotate, la guanina.

#### QUANDO SI ROMPONO I FILAMENTI

Non è tutto. Come anticipato, infatti, esiste una seconda categoria di meccanismi di

riparazione che entrano in azione quando avvengono vere e proprie rotture a carico di uno solo o di entrambi i filamenti del DNA. Spiega Mantovani: «Le rotture della doppia elica sono molto pericolose soprattutto quando avvengono contemporaneamente su entrambi i filamenti del DNA (fenomeni noti con il nome di Double-Strand Breaks, DSB), perché potrebbero portare a cambiamenti strutturali del genoma molto severi. Le cellule possiedono una complessa risposta a questo tipo di eventi che non solo porta alla riparazione del danno, ma assicura che la cellula non possa continuare i suoi normali processi con lesioni di questo tipo. Il pericolo di una trasformazione tumorale, infatti, sarebbe troppo elevato.»



7 ottobre 2015: a Stoccolma viene assegnato congiuntamente il premio Nobel per la chimica a Tomas Lindahl, Paul Modrich e Aziz Sançar per le loro scoperte relative ai sistemi di riparazione della molecola di DNA

#### LA RICOMBINAZIONE OMOLOGA

I meccanismi di riparazione di DSB noti sono due. Il primo si chiama ricombinazione omologa (HR) e può agire soltanto in alcune fasi del ciclo cellulare, in particolare durante o successivamente alla duplicazione dei cromosomi in vista della divisione cellulare. Per correggere in maniera fedele il doppio filamento danneggiato, questo sistema richiede la presenza di una sequenza identica o molto simile che possa essere usata come stampo. Per questa funzione l'apparato utilizza il cromosoma omologo, ossia l'altra copia – perfettamente intatta – del cromosoma danneggiato presente all'interno del nucleo, oppure il cromatidio fratello appena sintetizzato nel processo di duplicazione del DNA. Grazie all'azione di diversi enzimi e con uno stampo corretto, il danno può così essere riparato efficacemente.

**LA GIUNZIONE NON OMOLOGA DELLE ESTREMITÀ**

In caso di rottura dei due filamenti in altri momenti della vita cellulare, invece, il protagonista è un secondo processo, definito giunzione non omologa delle estremità (NHEJ). Racconta Mantovani: «Rispetto alla precedente, è un'alternativa molto meno fedele e accurata. Anzi, potremmo definirla una specie di roulette russa perché i sistemi enzimatici sono costretti a riparare la doppia elica senza uno stampo a garantire la correttezza dell'intervento. Questi complessi legano i due filamenti in assenza di un modello di riferimento, possibilmente basandosi su un limitato appaiamento tra basi tra un'elica di DNA e l'altra. Con questo riconoscimento tra brevi sequenze omologhe, il doppio filamento viene ricostituito. Come si può capire, però, se da un lato si tratta di un rimedio indispensabile per la cellula, risulta essere anche molto grossolano, e quindi fonte, a sua volta, di possibili errori anche gravi».

**SISTEMI DI ALLARME, SISTEMI DI RIPARAZIONE MALATTIE**

Conoscere in dettaglio i meccanismi di riparazione del DNA ha permesso di far luce sull'origine di molte patologie. Un difetto nel sistema NER è per esempio alla base di una malattia genetica chiamata xeroderma pigmentoso, caratterizzata da un'elevata fotosensibilità e un'ipersensibilità ai raggi UV,

con un rischio molto elevato di sviluppo di cancro della pelle. Alla base di un'altra malattia, il cancro al colon ereditario non poliposico, invece, c'è un difetto nei geni coinvolti nel meccanismo del mismatch repair. Una mutazione ereditaria in uno dei geni coinvolti nel processo della riparazione omologa (in particolare i geni BRCA1 e BRCA2) portano a una predisposizione allo sviluppo del cancro al seno e all'ovaio. È una condizione portata all'attenzione dall'attrice Angelina Jolie, che ha scelto di sottoporsi a un intervento radicale di asportazione delle mammelle e delle ovaie in quanto portatrice di una mutazione del gene BRCA1, responsabile dello sviluppo di tumori mortali in alcuni membri della sua famiglia. Commenta Fiamma Mantovani: «Come si vede da questi esempi, i difetti nei geni che promuovono la riparazione sono alla base della predisposizione allo sviluppo di diversi tipi di patologie e di cancro a carattere ereditario. Per quanto riguarda i tumori spontanei, invece, bisogna fare un discorso diverso. In questi casi, anche se le mutazioni rimangono protagoniste della trasformazione tumorale, non è un difetto a carico dei sistemi di riparazione a favorire lo sviluppo della malattia ma, come si è scoperto in anni recenti, qualcosa che sta a monte. Ossia un'anomalia nei geni deputati al controllo dell'integrità del genoma». Facendo di nuovo ricorso alle metafore, mentre nelle sindromi ereditarie il problema sta nella squadra



Indagine strumentale  
per la diagnosi  
precoce del tumore al  
colon

di soccorso, nei casi dei tumori spontanei, la squadra di riparatori funziona ancora ma è rotta la sirena deputata ad avvertirli del pericolo e della necessità di intervenire.

#### DALLA RICERCA ALLA CLINICA

Note le cause, queste conoscenze potranno essere utili in futuro per mettere a punto nuove cure?

«In realtà, esiste già un approccio utilizzato in pratica clinica che sfrutta proprio queste nozioni. Sono i cosiddetti inibitori di PARP, molecole approvate per la cura del tumore all'ovaio con mutazioni nel gene BRCA.

Questi farmaci vanno a colpire le cellule tumorali che hanno difetti di funzionamento del processo di riparazione omologa.» Gli inibitori di PARP bloccano l'azione degli enzimi Parp, molecole coinvolte nella riparazione delle rotture al singolo filamento di DNA. Nelle cellule tumorali, l'impossibilità di riparare il singolo filamento causata dal farmaco porta come conseguenza l'aumento di rotture nel doppio filamento, che non possono essere corrette perché, come detto, in queste cellule il meccanismo di riparazione omologa non funziona. Le cellule sane, nelle quali invece questo meccanismo è ancora attivo, sopravvivono.

Conclude Mantovani: «Si tratta di un approccio molto importante nell'ottica di sviluppare terapie anticancro mirate, che colpiscano selettivamente un "tallone d'Achille" delle cellule tumorali minimizzando gli effetti collaterali a carico degli organi sani. Ed è anche la dimostrazione, una volta di più, che proseguire nella ricerca per comprendere i meccanismi molecolari più profondi del nostro genoma è un'azione indispensabile e assai fertile per la messa a punto di cure sempre più mirate ed efficaci». ●

#### PER APPROFONDIRE

Una serie di video didattici (in inglese) di Study.com, con tanto di test da superare per proseguire nella visione:

- Sui danni del DNA, riparazione diretta dei danni, BER e NER [link.pearson.it/CBB16D3E](http://link.pearson.it/CBB16D3E)
- Sul mismatch repair [link.pearson.it/BCB65DA8](http://link.pearson.it/BCB65DA8)
- Sui Double Strand Breaks [link.pearson.it/25BF0C12](http://link.pearson.it/25BF0C12)
- Sugli agenti mutageni [link.pearson.it/52B83C84](http://link.pearson.it/52B83C84)
- Sull'effetto delle radiazioni [link.pearson.it/CCDCA927](http://link.pearson.it/CCDCA927)
- Su mutazioni puntiformi, delezioni e inserzioni [link.pearson.it/BBDB99B1](http://link.pearson.it/BBDB99B1)

Altri video, sempre in inglese, da Oxford Academic:

- Sulla riparazione omologa [link.pearson.it/22D2C80B](http://link.pearson.it/22D2C80B)
- Sulla giunzione non omologa delle estremità [link.pearson.it/55D5F89D](http://link.pearson.it/55D5F89D)

#### Donato Ramani

è giornalista e project manager del Master in comunicazione della scienza Franco Pratico della SISSA di Trieste.

Si occupa di formazione in comunicazione scientifica e scrive per diverse testate di scienza e non solo.





## Scheda Didattica / I meccanismi di riparazione del DNA

di **Antonio Varaldo**

### RISPOSTE

1. Filamenti; nucleotidi;  $-OPO_3^2$ ; coppie; complementare.
2. Le purine sono più grandi, formate da una struttura esagonale e da una pentagonale, mentre le pirimidine hanno solo la struttura esagonale.
3. La catena di DNA è larga 2 nanometri, il che è possibile solo se si accoppiano una purina e una pirimidina.
4. Si formano legami idrogeno, in particolare se ne formano due tra adenina e timina e tre tra citosina e guanina.
5. La vita di una cellula consta di 4 fasi: G1, in cui la neonata cellula cresce moltiplicando i propri organuli; S, in cui avviene la duplicazione del DNA per mezzo dell'enzima elicasi (che separa i due filamenti) e degli enzimi DNA-polimerasi (che verificano il corretto accoppiamento di nucleotidi liberi su entrambi i filamenti); G2, in cui le molecole di DNA cominciano a compattarsi formando i cromosomi; mitosi, nella quale i due cromatidi di ogni cromosoma si separano e vengono destinati alle due cellule figlie.
6. **a.** V ; **b.** F ; **c.** F ; **d.** V ; **e.** V
7.
  - a. Modificazione stabile ed ereditaria del materiale genetico dovuta a fattori esterni noti o meno.
  - b. I fattori mutageni sono fisici o chimici a seconda che siano dovuti a forme di energia o ad agenti chimici.
  - c. Le radiazioni elettromagnetiche ad alta frequenza come raggi X, raggi  $\gamma$  e raggi UV o fasci di particelle  $\alpha$  e  $\beta$ .
  - d. Sono diverse decine di migliaia e perciò vengono distinti in sottotipi a seconda del loro meccanismo d'azione.
  - e. Sì, per esempio molti virus possono avere effetto mutageno e sovente l'effetto è lo sviluppo di un tumore.

**Particelle  $\alpha$ :** nuclei di elio pesante (identificabili con il simbolo  ${}^4\text{He}^{+2}$ ) liberati da processi radioattivi.

**Particelle  $\beta$ :** particelle corrispondenti a elettroni ( $e^-$ ) o positroni ( $e^+$ , cioè con uguale massa ma carica opposta) ad alta energia.

**Virus:** entità biologica non autonoma formata da un capsido proteico che contiene acido nucleico (DNA o RNA).

**Tumore:** accrescimento anomalo di un tessuto che può evolvere anche invadendo altri tessuti o organi (tumore maligno).

# L'oscillazione dei neutrini

di **Francesca E. Magni**

Sono stati Takaaki Kajita e Arthur McDonald i vincitori del premio Nobel per la fisica 2015, per la loro scoperta delle oscillazioni dei neutrini e la conseguente dimostrazione che anche i neutrini hanno una massa. Una scoperta che è tipico esempio del modo di procedere della ricerca in fisica e che sfida l'attuale modello standard della fisica.

**S**e vi proponessero una valigia piena di calzini bianchi che alla fine di un lungo viaggio – assicura il venditore – li trasforma in calzini rosa, azzurri e bianchi, la comprereste? Alla natura pare che l'acquisto sia risultato interessante, perché i neutrini si comportano come quei calzini: partono tutti di un certo tipo e arrivano a destinazione un po' in quel modo e un po' in un altro. I fisici parlano di oscillazione nel senso che quando un fascio di neutrini si propaga (“viaggia”) può in parte cambiare identità: come se il fascio di partenza fosse costituito da una sovrapposizione di tipi che può mutare la propria composizione in percentuale durante il percorso. Ed è proprio a questo particolare comportamento dei neutrini che è dedicato il premio Nobel per la fisica 2015.

## NATURALI E ARTIFICIALI

I neutrini si suddividono in tre famiglie o “sapori”: elettronico, muonico e tauonico (tau). Takaaki Kajita della University of Tokyo di Kashiva in Giappone e Arthur McDonald della Queen's University di Kingston in Canada, i due fisici vincitori del Nobel 2015, hanno scoperto rispettivamente che i neutrini muonici possono mutarsi in elettronici e gli elettronici in neutrini tau. Prima di vedere più in dettaglio gli esperimenti dei vincitori, conviene elencare i neutrini secondo la loro origine, che può essere naturale oppure artificiale. I neutrini naturali possono essere: solari (prodotti dalle reazioni di fusione sul Sole), atmosferici (prodotti dai raggi cosmici che bombardano l'atmosfera), terrestri (dovuti alla radioattività naturale di minerali terrestri), cosmici (da esplosioni di supernovae), fossili (prodotti durante il Big Bang). Quelli artificiali sono invece prodotti all'interno di acceleratori di particelle oppure di reattori nucleari a fissione.



©Haruyoshi Yamaguchi/Corbis



C-C

Takaaki Kajita (foto in alto) e Arthur McDonald (foto in basso) sono vincitori del premio Nobel per la fisica 2015

### SUPER RIVELATORI PER PARTICELLE PICCOLISSIME

Takaaki Kajita e Arthur McDonald hanno osservato neutrini naturali, rispettivamente quelli muonici prodotti dalla radiazione cosmica nell'atmosfera e quelli elettronici provenienti dal Sole. Per intercettare queste particelle, che sono prive di carica e con massa estremamente piccola rispetto a tutte le altre, bisogna utilizzare rivelatori massivi di molte tonnellate e posti in un ambiente a bassa radioattività naturale, nel quale sia limitato il flusso di altre particelle di "disturbo" come quelle presenti nei raggi cosmici. Il rivelatore giapponese è il Super-Kamiokande mentre quello in Canada è il Sudbury Neutrino Observatory. Il primo è il più grande rivelatore sotterraneo mondiale, ha un diametro di 39,3 metri ed è alto 41,4 metri, contiene 50mila tonnellate di acqua ultrapura e si trova in una miniera a un kilometro sotto al terreno. Il secondo è un rivelatore sferico riempito con 7300 tonnellate di acqua leggera ultrapura, posto a due kilometri di profondità in una caverna dal diametro massimo di 22 metri, alla fine di un tunnel lungo 1,5 kilometri e ha funzionato fino al 28 novembre 2006. Non si può non raccontare il fatto che il giorno dopo la chiusura del rivelatore, un terremoto particolarmente intenso colpì la miniera e danneggiò gli strumenti!

### COME FUNZIONA UN RIVELATORE

Il funzionamento di questi rivelatori si può riassumere nel seguente modo: i neutrini interagiscono con i nuclei degli atomi di idrogeno o di ossigeno dell'acqua e in questo processo creano particelle cariche (elettroni, muoni o tauoni) che emettono una tenue luce blu detta luce di Čerenkov, che viene a sua volta rivelata dai numerosi fotomoltiplicatori presenti nella struttura sperimentale. Il rivelatore è in grado di distinguere la natura dei neutrini grazie alle alte energie che permettono l'interazione debole detta di *corrente di carica* in cui il neutrino viene identificato in base alla particella carica emessa.

### I CONTRIBUTI DI KAJITA E MCDONALD

L'esperimento in Giappone con il rivelatore Super-Kamiokande ha permesso di misurare il numero di neutrini muonici dell'atmosfera terrestre e di rivelare che erano molto meno di quelli previsti. Merito di Takaaki Kajita è stato di dimostrare, nel 1998, che questi neutrini mancanti si erano trasformati in neutrini elettronici. Il rivelatore giapponese però non era abbastanza sensibile per individuare anche i neutrini tau, che sono stati successivamente rivelati dal Sudbury Neutrino

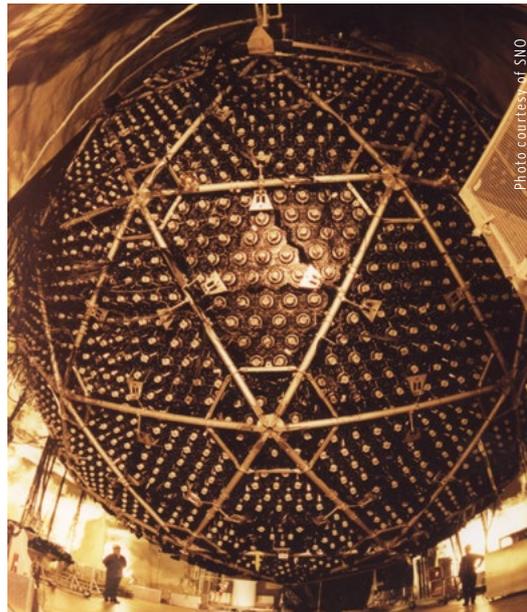


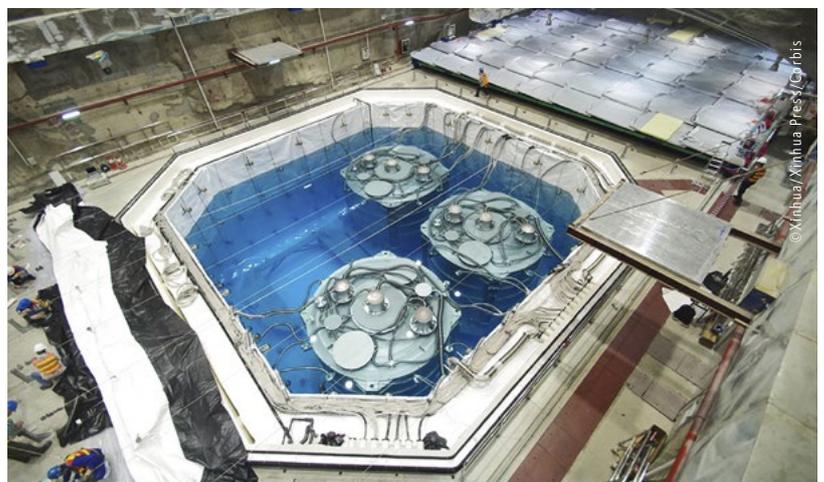
Photo courtesy of SNO

Il Sudbury Neutrino Observatory, oggi in disuso, è il rivelatore sito in Canada nel quale sono stati condotti gli esperimenti sui neutrini da Arthur McDonald

Observatory grazie agli esperimenti condotti da Arthur McDonald, che ha quindi completato la "tessera mancante": i neutrini elettronici a loro volta si possono trasformare in tauonici.

### UNA QUESTIONE DI MASSA

Perché il Nobel di quest'anno è così importante? Aver osservato le oscillazioni del neutrino ha confermato che i neutrini possiedono una massa, perché senza di essa non potrebbero oscillare. Invece, l'attuale modello standard della fisica delle particelle, la teoria che descrive i costituenti fondamentali della materia e le loro interazioni, non prevede che i neutrini la posseggano... La prossima sfida per la comprensione dei mattoni fondamentali della materia sarà trovare l'origine della massa del neutrino. È l'inizio di nuove ricerche che modificheranno la cosmologia, l'astrofisica e la fisica delle particelle.



© Xinhua/Xinhua Press/Corbis

Il Super-Kamiokande, il rivelatore giapponese "protagonista" negli studi del premio Nobel 2015 Takaaki Kajita

**L'IDEA DI PAULI**

Nell'articolo di presentazione dei Nobel per la fisica pubblicato sul sito della rivista *Le Scienze* il 6 ottobre 2015 si legge: «La lunga storia del neutrino è un esempio tipico del modo di procedere della ricerca in fisica, in cui un risultato sperimentale inspiegabile porta alla formulazione di una teoria che a sua volta permette di ottenere nuovi risultati sperimentali» ([link.pearson.it/3C43857E](http://link.pearson.it/3C43857E)).

Il neutrino nacque infatti nel 1930 dalla mente del fisico Wolfgang Pauli per risolvere un problema sperimentale: nel processo di decadimento beta, in cui un neutrone si trasforma in un protone più un elettrone, si misurava un'energia finale minore di quella di partenza. I dati sperimentali contraddicevano il principio di conservazione dell'energia e per ovviare a questo problema, Pauli ipotizzò che nel processo venisse creata una nuova particella, il neutrino, elettricamente neutra e di massa molto piccola rispetto alle altre particelle coinvolte nel processo. La teoria del modello standard ipotizzò in seguito che la massa del neutrino fosse invece nulla. Fu solo nel 1956 che il neutrino venne effettivamente rivelato, nel reattore di Savannah River, negli Stati Uniti.

**IL PROBLEMA DEI NEUTRINI SOLARI**

Negli anni Sessanta sorse un nuovo problema sperimentale che riguardava i neutrini provenienti dal Sole, perché sulla Terra se ne osservava sempre un numero minore di quello calcolato di partenza. Dove finivano i due terzi di neutrini elettronici solari? O sarebbe meglio dire come finivano? La risposta è che cambiano: non li si vedeva perché si erano trasformati negli altri due tipi di muoni. Il primo a ipotizzare questo processo riguardo ai neutrini solari fu il fisico italiano Bruno Pontecorvo nel 1968, e la sua spiegazione include il fatto che i neutrini siano una miscela di stati, ognuno dei quali evolve in maniera diversa e può oscillare da uno all'altro. Gli esperimenti compiuti dai vincitori del Nobel 2015 hanno confermato anche l'ulteriore ipotesi di Pontecorvo sull'esistenza di una massa anche per i neutrini.

**ESPERIMENTI ITALIANI**

La trasformazione spontanea di un neutrino in un altro è stata osservata per la prima volta in Italia, nei Laboratori nazionali del Gran Sasso dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (Infn), durante l'esperimento Opera. I neutrini prodotti all'interno del Cern di Ginevra raggiungono i rivelatori in Italia: partono tutti muonici e arrivano oscillando, cioè assumono una componente tau sempre maggiore rispetto a quella muonica fino a convertirsi interamente in tauonici.

Da quel momento l'oscillazione si ripete con le stesse caratteristiche fino a ritrasformarli in muonici. Nel 2010 è stato osservato un solo neutrino tau su miliardi di neutrini muonici, ma il risultato è stato comunque importante, viste le conferme sperimentali successive venute sempre dall'esperimento Opera ([link.pearson.it/CB56D513](http://link.pearson.it/CB56D513)). ●

**PER APPROFONDIRE**

- Pagina web della Fondazione Nobel dedicata al Nobel per la fisica 2015. Contiene moltissime informazioni, dalla rassegna stampa agli approfondimenti disciplinari. [link.pearson.it/525F84A9](http://link.pearson.it/525F84A9)
- Sito del rivelatore giapponese Super-Kamiokande (SK): [link.pearson.it/CC3B110A](http://link.pearson.it/CC3B110A). C'è anche una pagina nella quale seguire direttamente online i dati degli esperimenti. [link.pearson.it/BB3C219C](http://link.pearson.it/BB3C219C)
- Video molto suggestivo ambientato all'interno del rivelatore giapponese. [link.pearson.it/22357026](http://link.pearson.it/22357026)
- Sito del rivelatore canadese Sudbury Neutrino Observatory. [link.pearson.it/553240B0](http://link.pearson.it/553240B0)
- Neutrino detector video learning. Un ottimo video per il Clil, a cura del sito didattico WizScience. [link.pearson.it/35F5C955](http://link.pearson.it/35F5C955)
- Dispensa sulle oscillazioni del neutrino del prof. Andrea Bizzeti dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. [link.pearson.it/42F2F9C3](http://link.pearson.it/42F2F9C3)
- Sito web dell'esperimento Opera. [link.pearson.it/D24DE452](http://link.pearson.it/D24DE452)
- Info per organizzare una visita ai Laboratori del Gran Sasso. [link.pearson.it/A54AD4C4](http://link.pearson.it/A54AD4C4)

**Francesca E. Magni**

è laureata in Fisica e pubblicista. Insegna matematica e fisica al liceo. Scrive racconti scientifici.



## Scheda Didattica / L'oscillazione dei neutrini

di **Francesca E. Magni**

### DOMANDE E ATTIVITÀ

1. Preparate in classe alcune "carte di identità" del neutrino, con "nome e cognome", "data e luogo di nascita", "stato", "indirizzo" (cioè luogo di osservazione).
2. Riassumi in una serie di domande e risposte (sotto forma di intervista) la vicenda del 2011 dei neutrini "più veloci della luce" che ha riguardato l'esperimento Opera dei Laboratori del Gran Sasso. I ricercatori italiani, infatti, annunciarono che i neutrini provenienti dal Cern di Ginevra e rivelati dai loro strumenti avevano impiegato troppo poco tempo per raggiungerli, con velocità che sembravano superare quella della luce! Se il dato sperimentale fosse stato confermato, si sarebbero dovute rivedere le teorie fisiche, compresa quella della relatività di Einstein. Si dimostrò in seguito che si era trattato solo di un errore nella connessione del cavo a fibra ottica tra un rivelatore Gps e un computer usato per calcolare i tempi dell'esperimento.
3. Disegna la storia del neutrino, individuandone i momenti principali: dalla sua invenzione negli anni Trenta da parte del fisico Wolfgang Pauli, alla comparsa nell'interazione debole di Enrico Fermi, fino alla rivelazione sperimentale.
4. Realizza una tavola interattiva che riassume i principali rivelatori di neutrini e le loro caratteristiche.
5. Che cosa sono gli antineutrini?
6. Che cos'è luce di Čerenkov? Chi la scoprì?
7. Oltre a Takaaki Kajita e Arthur McDonald ci sono altri fisici legati alla storia del neutrino, che hanno vinto in passato un premio Nobel, anche se per altri motivi: sapresti elencarne almeno due?

## Scheda Didattica / L'oscillazione dei neutrini

di **Francesca E. Magni**

### RISPOSTE

**1.** Le carte di identità possono essere di vario tipo. Per esempio:

Nome: Neutrino  
Cognome: Tau  
Luogo di nascita: Cern di Ginevra  
Data di nascita: 12 gennaio 2010  
Stato: neutro  
Indirizzo: Rivelatore del Gran Sasso

Oppure

Nome: Neutrino  
Cognome: Elettronico  
Luogo di nascita: Sole  
Data di nascita: 2 agosto 2006  
Stato: con massa  
Indirizzo: Sudbury Neutrino Observatory, Canada

Il "gioco" delle carte di identità può portare a discussioni in classe sui vari aspetti dei neutrini. Per esempio, a causa della loro oscillazione i cognomi non sono definitivi; oppure il loro stato può essere interpretato in maniere diverse, come proprietà di carica o di massa o ancora come tipo: artificiale o naturale.

**2.** Il dialogo richiesto potrebbe svolgersi all'incirca così:

**(A)** Hai mai sentito parlare dei neutrini superliminari?

**(B)** Sì, è una notizia del settembre 2011, quando sembrava che l'esperimento Opera dei Laboratori del Gran Sasso avesse misurato una velocità maggiore di quella della luce per i neutrini provenienti dal Cern di Ginevra.

Più in particolare, si diceva che erano stati rivelati dei neutrini muonici da 17 e 28 GeV, inviati attraverso la crosta terrestre lungo i 730 chilometri che separano il Cern di Ginevra dai Laboratori Nazionali del Gran Sasso, con una velocità superiore a quella della luce per un fattore  $2.48 \times 10^{-5}$  (circa 1 parte su 40.322,58). I neutrini avrebbero quindi percorso la distanza tra il Cern di Ginevra e il Gran Sasso con almeno 60 nanosecondi di vantaggio sulla luce.

**(A)** Perché quella notizia fece tanto scalpore?

**(B)** Perché se fosse stato vero, ci sarebbero state implicazioni importanti sulle attuali teorie fisiche e soprattutto sulla teoria della relatività di Einstein.

**(A)** Come è andata a finire?

**(B)** Che si era trattato di un errore nella connessione del

cavo a fibra ottica tra un rivelatore Gps e un computer usato per calcolare i tempi dell'esperimento. La smentita definitiva è stata presentata alla XXV Conferenza Internazionale sulla fisica del neutrino di Kyoto (Giappone), nel giugno 2012, dove sono stati presentati i risultati sul tempo di volo dei neutrini da parte di tutti e quattro gli esperimenti del Gran Sasso (Borexino, Icarus, Lvd e lo stesso Opera).

Oppure si può costruire un'intervista più realistica e formale, dove un giornalista intervista uno degli scienziati coinvolti e gli chiede considerazioni personali sull'accaduto.

**4.** Un elenco dei principali rivelatori di particelle, presenti sulla Terra si trova nella rivista online dell'Istituto nazionale di fisica nucleare (Infn) "Asimmetrie" ([link.pearson.it/2558B43F](http://link.pearson.it/2558B43F)). Si può consultare anche la pagina dedicata al neutrino di Wikipedia ([link.pearson.it/BC51E585](http://link.pearson.it/BC51E585)), che distingue i vari tipi di rivelatori. La tavola interattiva si può realizzare come pagina web nella quale creare dei link ad altre sottopagine che illustrino le caratteristiche dei singoli apparati sperimentali.

**5.** Gli antineutrini sono le antiparticelle dei neutrini e possono essere anche loro di tipo elettronico, muonico e tauonico. L'annichilazione di una coppia neutrino-antineutrino è possibile teoricamente, però molto improbabile.

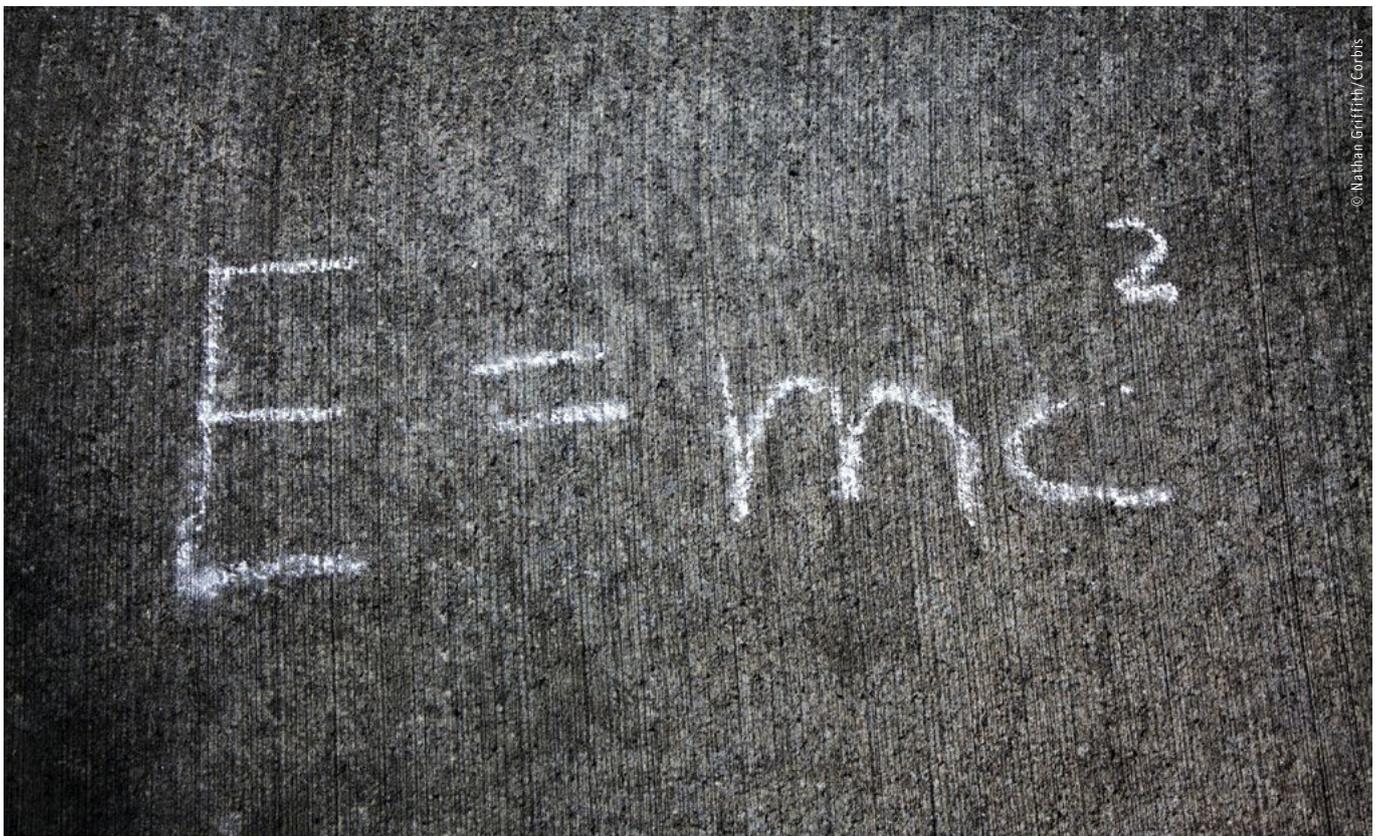
**6.** La luce di Čerenkov è una particolare radiazione visibile che viene emessa dalle particelle ogni volta che attraversano un mezzo materiale con velocità superiore a quella della luce nello stesso mezzo. A differenza del vuoto infatti, in alcuni materiali la luce diminuisce il valore della propria velocità e le particelle riescono a superarlo: la velocità delle particelle nel mezzo rimane però sempre minore di quella della luce nel vuoto. Per questa scoperta, avvenuta nel 1934, il fisico sovietico Pavel Alekseevič Čerenkov ha ricevuto il premio Nobel nel 1958.

**7.** Wolfgang Pauli, premio Nobel nel 1945 per la formulazione del principio che ha preso il suo nome; Enrico Fermi, Nobel nel 1938 per l'identificazione di nuovi elementi della radioattività e la scoperta delle reazioni nucleari mediante neutroni lenti.

# Buon compleanno, relatività generale!

di **Valentina Murelli**

La teoria della relatività generale di Albert Einstein ha appena compiuto 100 anni. Lasciando un'eredità imponente, ma anche alcune grandi domande dalla risposta ancora aperta. Ecco una breve raccolta di materiali per lavorare sul tema.



© Nathan Griffith/Corbis

La teoria della relatività generale compie 100 anni!

**S**ono passati esattamente 100 anni da quando – era il 25 novembre 1915 – Albert Einstein propose nel corso di una lezione all'Accademia prussiana delle scienze quelle equazioni di campo che permettevano di risolvere il conflitto tra relatività ristretta e teoria della gravitazione di Newton. Ridefinendo di fatto la gravità come una conseguenza della particolare geometria dello spazio-tempo. Nasceva così la teoria della relatività generale, una vera rivoluzione con imponenti ricadute nel mondo della fisica, ma anche nella vita quotidiana: basti pensare al fatto che nelle loro misure i sistemi satellitari GPS

devono necessariamente tener conto di correzioni relativistiche.

Certo, la teoria non ha risolto tutti i problemi della fisica: manca ancora l'unificazione della gravità con le altre forze della natura, per esempio, e manca l'osservazione diretta delle onde gravitazionali. Però è innegabile la portata che il lavoro di Einstein ha avuto sul pensiero non solo scientifico ma anche filosofico e in generale culturale nel Novecento. In questi mesi si è detto e scritto tantissimo su questo anniversario e sulla figura del grande scienziato. Qui una breve rassegna di materiali utili per approfondire il tema.

### SPECIALE LE SCIENZE

Numero speciale della rivista dedicato ad Einstein e all'eredità di una teoria "che stimola ancora molte ricerche". Con articoli sull'impatto della relatività generale, ma anche sugli errori del grande fisico, sulle curiose vicissitudini del suo cervello (prelevato dopo la morte per indagini neurobiologiche), sui campi di ricerca ancora aperti. In più, un fumetto di Tuono Pettinato dedicato alla rivoluzionaria teoria.

[Le Scienze, novembre 2015.](#)

### DUE INTRUSI NEL MONDO DI EINSTEIN

Si intitola così il libro della giornalista scientifica americana Amanda Gefter (Raffaello Cortina 2015) dedicato alla natura dell'Universo, alle leggi che la regolano, ai grandi fisici che se ne occupano e se ne sono occupati. Un lungo viaggio che parte da una semplice domanda di un padre alla figlia quindicenne "Come definiresti il nulla?". Il risultato è un libro a metà tra narrativa e divulgazione scientifica: accurato, ma accattivante.

[link.pearson.it/6B3CF0E2](http://link.pearson.it/6B3CF0E2)

### IL CAPOLAVORO DI EINSTEIN

Un altro libro (Bollati Boringhieri 2015), questa volta un po' biografia, un po' racconto degli esperimenti che nel corso di un secolo hanno confermato la validità della teoria generale della relatività. Lo firma il saggista britannico John Gribbin, con l'intento dichiarato di ridare il giusto peso al 1915 come anno fondamentale per la storia della scienza, spesso trascurato dalla fama di quello straordinario 1905 in cui Einstein ha pubblicato una serie di articoli fondamentali per la fisica. <http://link.pearson.it/6B3CF0E2>.

### IL ROMANZO DELLA SCIENZA

Programma speciale di radio 3 Rai, per raccontare la teoria della relatività generale, ragionare sulla vita e le opere di Albert Einstein e giocare con i tanti aspetti della personalità e della vita di questo scienziato. Sono in tutto 17 puntate, accompagnate dalle musiche, i libri, i quadri e i film che in questo secolo hanno tratto ispirazione e nutrimento dall'opera di Einstein. Tutti gli audio possono essere ascoltati o scaricati in podcast.

[link.pearson.it/1C3BC074](http://link.pearson.it/1C3BC074)

### L'INTUIZIONE DI EINSTEIN

Video intervista all'astrofisica Monica Colpi, che in modo semplice e appassionato racconta l'imponente eredità dell'intuizione geniale che ha portato all'unificazione di gravità e luce.

[link.pearson.it/F5586541](http://link.pearson.it/F5586541)

### RELATIVITÀ IN SETTE MINUTI

Video dello studente liceale americano Ryan Chester, che spiega le principali conclusioni di Einstein in una manciata di minuti e in modo accessibile praticamente a tutti. Grazie a questo video, Chester ha vinto il Breakthrough Junior Challenge, un concorso per giovani studenti ideato da grandi protagonisti dell'innovazione tecnologica e dell'informatica.

[link.pearson.it/6C5134FB](http://link.pearson.it/6C5134FB)

### GENESI E SVILUPPO DI UNA TEORIA

Lezione video in cui lo storico tedesco della scienza Jürgen Renn tratteggia la genesi della teoria della relatività generale, illustra il contributo di altri scienziati alla teoria e mostra come questa sia diventata non solo un ottimo campo di ricerca ma anche una delle sfide principali all'unificazione delle leggi della fisica.

[link.pearson.it/1B56046D](http://link.pearson.it/1B56046D)

### RELATIVITÀ E LUCE

C'è la luce al centro della struttura dello spazio e del tempo descritta da Einstein. Dato questo presupposto, i curatori del sito dell'Anno internazionale della luce non potevano lasciarsi sfuggire l'occasione di presentare un approfondimento sul tema, con ulteriori collegamenti su Einstein e i suoi molti contributi alla fisica e alla cosmologia.

[link.pearson.it/8BE919FC](http://link.pearson.it/8BE919FC)

The screenshot shows a web interface for a radio program. At the top, it says 'Rai Radio 3' and 'IL ROMANZO 100 ANNI DELLA SCIENZA DI RELATIVITÀ'. Below this, there's a section for 'Una giornata particolare' dated 28/11/2015 with 850 visualizations. A video player is embedded, showing a historical scene with a tank. To the right, there's a search bar and a 'PIÙ RECENTI' section with a thumbnail for 'Una giornata particolare'.

# Observations on the Special Theory of Relativity

by **Albert Einstein**

La relatività generale poggia le sue basi sulla teoria della relatività ristretta o speciale. Anzi, ne è di fatto un'estensione, perché rappresenta la descrizione del moto relativo esteso anche a sistemi non inerziali, mentre la relatività ristretta si riferisce appunto ai soli sistemi inerziali. Del resto, già quella prima teoria, formulata nel 1905 introduceva concetti fondamentali come quelli di spazio-tempo e di costanza della luce. Un modo per celebrare la relatività generale può dunque essere quello di approfondire le sue origini, a partire dal contesto in cui è nata. In questo brano ecco come lo stesso Einstein descrive l'evoluzione della sua teoria a partire dalle leggi della meccanica classica.

The special theory of relativity is based on the following **postulate**, which is also satisfied by the mechanics of Galileo and Newton. If a system of **co-ordinates** K is chosen so that, in relation to it, physical laws hold good in their simplest form, the same laws also hold good in relation to any other system of co-ordinates K' moving in **uniform translation** relatively to K. This postulate we call the "special principle of relativity". The word "special" is meant to intimate that the principle is restricted to the case when K' has a motion of uniform translation relatively to K, but that the equivalence of K' and K does not extend to the case of **nonuniform motion** of K' relatively to K. Thus the special theory of relativity does not depart from classical mechanics through the postulate of relativity, but through the postulate of the constancy of the velocity of light in vacuo, from which, in combination with the special principle of relativity, there follow, in the well-known way, the relativity of simultaneity, the Lorentzian transformation, and the related laws for the behaviour of moving bodies and clocks. The modification to which the special theory of relativity has subjected the theory of space and time is indeed **far reaching**, but one important point has remained unaffected. For the laws of geometry, even according to the special theory of relativity, are to be interpreted

directly as laws relating to the possible relative positions of solid bodies at rest; and, in a more general way, the laws of kinematics are to be interpreted as laws which describe the relations of measuring bodies and clocks. To two selected material points of a stationary rigid body there always corresponds a distance of quite definite length, which is independent of the locality and orientation of the body, and is also independent of the time. To two selected positions of the hands of a clock at rest relatively to the privileged system of reference there always corresponds an interval of time of a definite length, which is independent of place and time. We shall soon see that the general theory of relativity cannot adhere to this simple physical interpretation of space and time.

Source: A. Einstein, *The foundation of the general theory of relativity*, reprinted from "The collected papers of Albert Einstein", Volume 6, A. J. Kox, Martin J. Klein, and Robert Schulmann EDITORS, Princeton University Press, 1997, pp. 111-112.

[link.pearson.it/853291CE](http://link.pearson.it/853291CE)

## AUDIO VERSION

by **Louise Jane Gourlay**

▪ Listen at: [link.pearson.it/F235A158](http://link.pearson.it/F235A158)

## VOCABULARY

**Postulate** Postulato

**Uniform translation**  
Moto rettilineo uniforme

**Nonuniform motion**  
Moto vario

**Far reaching**  
Di vasta portata

**System of reference**  
Sistema di riferimento

## Scheda Didattica / **Observations on the Special Theory of Relativity**

di **Francesca E. Magni**

### READING & COMPREHENSION

#### Answer the question

1. What is the basis of the special theory of relativity?
2. What does the word "special" mean?
3. What can you say about the distance between two points of a stationary rigid body?

#### True or False

4. The special theory of relativity departs from classical mechanics through the postulate of the constancy of the velocity of light *in vacuo*.  T  F
5. The modification to which the special theory of relativity has subjected the theory of space and time is indeed far reaching.  T  F
6. The laws of kinematics cannot be interpreted as laws which describe the relations of measuring bodies and clocks.  T  F
7. The relativity of simultaneity is derived from the special principle of relativity and from the postulate of the constancy of the velocity of light *in vacuo*.  T  F

#### Organize the information

Complete the following phrases:

8. ~~~~~ formulated the Special Theory of Relativity.
9. The ~~~~~ principle of relativity is satisfied by the ~~~~~ of Galileo and ~~~~~
10. The special theory of ~~~~~ does not depart from ~~~~~ mechanics.
11. The ~~~~~ theory of relativity cannot adhere to the simple physical interpretation of ~~~~~ of the ~~~~~ mechanics.

### REFINE YOUR ENGLISH

#### Find out the meaning of the following expression

12. Relativity of simultaneity.
13. System of reference.
14. Rigid body.

#### Build your vocabulary

Complete the following chart:

	WORD/EXPRESSION	ITALIAN DEFINITION
15.	Special Theory of Relativity	
16.	Moving bodies	
17.	Non-uniform motion	
18.	Theory of space and time	
19.	Lorentzian transformation	
20.	Laws of kinematics	

» Scheda Didattica / **Observations on the Special Theory of Relativity****TRADUZIONE****Osservazioni sulla teoria della relatività ristretta**

La teoria della relatività ristretta è fondata sul seguente postulato, il quale è soddisfatto anche dalla meccanica di Galileo e di Newton.

Se un sistema di coordinate è scelto in modo tale che le leggi fisiche siano soddisfatte nella loro forma più semplice, le stesse leggi debbono essere soddisfatte e riferite ad ogni altro sistema di coordinate  $K'$ , che si muova di moto traslatorio rettilineo uniforme rispetto al sistema  $K$ .

A questo postulato diamo il nome di « principio della relatività ristretta ». La parola « ristretta » è usata per significare che il principio vale nel caso in cui il sistema  $K'$  si muove di moto traslatorio rettilineo uniforme rispetto al sistema  $K$ , mentre l'equivalenza tra  $K'$  e  $K$  non si estende al caso di moto non uniforme di  $K'$  rispetto a  $K$ .

Cosicché la teoria della relatività ristretta si differenzia dalla meccanica classica non a causa del postulato della relatività, ma a motivo del postulato secondo cui è costante la velocità della luce nel vuoto. Da quest'ultimo postulato, oltre che dal

postulato della relatività ristretta, seguono, nel modo ben noto, la relatività della simultaneità, la trasformazione di Lorentz, e le leggi connesse sul comportamento dei corpi rigidi e degli orologi in movimento.

La modificazione alla quale la teoria della relatività ristretta ha assoggettato la concezione dello spazio e del tempo è invero di vasta portata, ma un punto importante non è ancora stato sviscerato. Infatti le leggi della geometria, anche secondo la teoria della relatività ristretta, debbono venir interpretate direttamente come leggi che si riferiscono alle possibili posizioni relative dei corpi rigidi a riposo, e, più in generale, le leggi della cinematica debbono venir interpretate come leggi che descrivono le relazioni tra i campioni di lunghezza e gli orologi. A due prefissati punti materiali di un corpo rigido fisso corrisponde sempre una distanza che ha un valore ben definito, valore che non dipende dal luogo in cui si trova il corpo né dall'orientamento e che non dipende nemmeno dal tempo. Vedremo tra poco che la teoria della relatività generale non può rimaner fedele a questa semplice interpretazione fisica dello spazio e del tempo.

Fonte: A. Einstein, *Come io vedo il mondo. La teoria della relatività*, Grandi tascabili economici, Newton Compton ed. 1988, pp. 114-115

**RISPOSTE****Answer the question**

1. The special theory of relativity is based on the special principle of relativity postulate.
2. The word "special" is meant to intimate that the special principle of relativity is restricted to the case when  $K'$  has a motion of uniform translation relatively to  $K$ .
3. The distance between two points of a stationary rigid body is independent of the locality and orientation of the body, and is also independent of the time.

**True or False**

4. T    5. T    6. F    7. T

**Organize the information**

8. Albert Einstein.
9. special; mechanics; Newton.
10. relativity; classical.
11. general; space and time; classical.

**Find out the meaning of the following expressions**

12. The concept that two spatially separated events occur at the same time is not absolute, but depends on the observer's system of reference.
13. System of temporal and spatial coordinates; this set of coordinates is used to determine the position of an

object with respect to the observer. Different frames of reference move relative to one another.

14. Object that has a definite and unchanging shape and size. A rigid body is defined as a body on which the distance between two points never changes whatever be the force applied on it.

**Build your vocabulary**

15. Teoria della relatività ristretta di Einstein (1905), nella quale si riformulano le leggi della meccanica classica di Galileo e Newton.
16. Corpi in moto, oggetto di studio della meccanica in fisica.
17. Moto vario e cioè non uniforme, nel quale il vettore velocità del corpo in movimento non è costante.
18. Teoria dello spazio-tempo, ideato da Albert Einstein: gli eventi sono misurati dagli osservatori con un vettore posizione che ha quattro coordinate, tre spaziali e una temporale.
19. Equazioni che descrivono le traslazioni di un evento nello spazio-tempo, quando si passa da un osservatore all'altro.
20. Leggi che descrivono il comportamento di un corpo in movimento e permettono di determinare la sua posizione in ogni istante. Sono dette anche "leggi o equazioni del moto".

**Comitato editoriale:** Valeria Cappa, Marika De Acetis, Cristina Gatti, Valentina Murelli

**Coordinamento e progettazione:** Valentina Murelli

**Redazione e ricerca iconografica:** Jacopo Cristini

**Coordinamento realizzazione editoriale:** Marco Palvarini, Triestina Giannone

**Progetto grafico:** Shiroy Studio srl

**Impaginazione:** Giorgia De Stefani

**Immagine di copertina:** Bubble chamber neutrino interaction event

**Credit:** Science Photo Library

Si ringrazia per la collaborazione a questo numero Louise Jane Gourlay

*Pubblicazione aperiodica distribuita gratuitamente nelle scuole, pubblicata da Pearson Italia S.p.A. Corso Trapani 16, 10139, Torino. L'editore è a disposizione per gli aventi diritti per eventuali non volute omissioni in merito a riproduzioni grafiche e fotografiche inserite in questo numero. Si autorizza la riproduzione elettronica e cartacea per l'uso didattico in classe.*

Tutti i diritti riservati © 2015 Pearson Italia. [www.pearson.it](http://www.pearson.it)