



II CERM

Il Centro di Risonanze Magnetiche dell'Università di Firenze (CERM) è un'istituzione con capacità di spesa autonoma come un dipartimento. È architettonicamente interessante come mostrato in Figura 1. Ha una superficie utile di 3.000 m² oltre

ai servizi. Esso è inserito nel Polo Scientifico dell'Università di Firenze, è contiguo al Dipartimento di Chimica dove sono incardinati molti componenti del CERM con laboratori e ulteriore strumentazione di risonanza magnetica.

Il Polo Scientifico poi ha una caffetteria, un centro sportivo ecc. Se non fosse perché gli autobus non ci arrivano sembrerebbe di essere in un paese avanzato. Il CERM è anche il laboratorio centrale del consorzio interuniversitario sulle risonanze magnetiche formato: dalle Università di

Firenze, Siena e Bologna. Il Consorzio permette di gestire il laboratorio senza le croniche ristrettezze dell'Università e permette di essere competitivi a livello nazionale e internazionale. Il Consorzio ha un chief financial officer col suo staff, un ufficio personale e diversi tecnici. La missione scientifica del CERM è quella di capire il ruolo degli ioni metallici nei processi chimici della vita.

Alcuni ioni metallici sono essenziali per la vita, altri costituiscono la base di farmaci, altri sono tossici. Vogliamo capire a livello molecolare i meccanismi di assunzione, secrezione e funzione sfruttando al meglio le sequenze dei genomi disponibili.

I componenti del CERM

I componenti del CERM sono per lo più ciò che rimane del gruppo Bertini: il prof. Luchinat incardinato nel Dipartimento di Biotecnologie agrarie con due ricercatori; la prof. Banci e cinque professori associati del Dipartimento di Chimica. Il collega Mangani, strutturista, di Siena opera con un assegnista all'interno del CERM che ospita part-time anche un genetista italiano professore associato alla John Hopkins University a Baltimora.

Poi ci sono un professore a contratto, una decina di assegnisti, qualche postdoc, una ventina di dottorandi, da 5 a 10 long term visitors. Dei dottorandi molti seguono il dottorato di ricerca internazionale in Biologia strutturale che è gestito dal CERM, qualcuno segue il dottorato in Scienze chimiche gestito dal Dipartimento di Chimica, altri sono dotto-

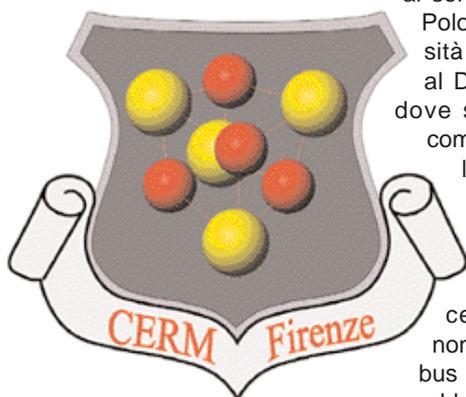
randi europei con borsa Marie Curie. Ci sono in media oltre 50 persone dedicate alla ricerca con alto turn over. L'adesione al CERM è semplice: è sufficiente avere progetti di collaborazione con i membri del CERM.

La strumentazione del CERM

Al momento gli spettrometri Nmr al CERM sono un 800 MHz, due 700 MHz, un 600 MHz, un 500 MHz dotato di cryoprobe, un 400 MHz e un 200 MHz. Un laboratorio di biotecnologie e due rilassometri sono nel Dipartimento di Chimica. Abbiamo strumenti Nmr che operano tra 0,001 MHz a 50 MHz, chiamati rilassometri (vedi dopo) e uno strumento con elettromagnete per misure fra 4 e 80 MHz.

Essi sono localizzati nel Dipartimento di Chimica perché i campi magnetici variabili (specialmente se pulsati) non stanno bene vicino ai campi magnetici permanenti. Siamo particolarmente fieri dei nostri laboratori di biotecnologia per produrre proteine e arricchirle isotopicamente. Siamo molto ben attrezzati con robot, Fplc, camere fredde ecc. e strumenti biofisici per le caratterizzazioni di base (spettrometri CD, spettrofluorimetro, stopped flow ecc.).

La nostra potenza di calcolo è notevole con circa 50 Pc, un cluster di 16 Pc e accesso al Cineca di Bologna. I calcolatori ci servono per determinare le strutture, per l'informatizzazione del laboratorio, per "browsing" i genomi, per calcoli di molecular dynamics. I nostri utenti possono usare il nostro software in un sito (postgenomicNMR.net) che è mirror europeo della Banca Dati di Biomagnetic Resonance. Il CERM ha poi dato luogo ad un centro di espressione genica insieme al



Il logo del CERM si ispira allo stemma dei Medici e le palle rappresentano il cluster 4Fe-4S comune in Fe-S proteine



Figura 1 - Il centro risonanze magnetiche dell'Università di Firenze (CERM) al Polo Scientifico di Sesto Fiorentino è situato in un edificio di circa 3.000 m² dal 1999 e ospita un gran numero di strumenti Nmr a campi magnetici da 200 MHz fino a 900 MHz (*installazione prevista nella primavera 2003)

Dipartimento di Biotecnologie agrarie a cui afferisce Luchinat, e collabora con il centro di spettroscopia di massa. Ambedue i centri, situati nel Polo Scientifico, sono dotati di strumentazione di eccellenza. Infine abbiamo accesso al laboratorio Epr ad alto campo diretto dal prof. Dante Gatteschi nel Dipartimento di Chimica.

Attività di servizio e di formazione

Il laboratorio di risonanze magnetiche è finanziato dall'Unione Europea dal 1994 per permettere l'accesso ai ricercatori europei. Oltre a questo servizio europeo, esso svolge un servizio nazionale (vedi <http://www.cerm.unifi.it/parabio.html> per l'accesso) e stipula convenzioni con industrie e istituzioni universitarie per la concessione di tempo macchina Nmr. Il CERM ha fondato nel 2000 il dottorato di ricerca internazionale in Biologia strutturale insieme al Biozentrum dell'Università di Francoforte e al Bijvoet Center dell'Università di Utrecht. Queste tre istituzioni più il Max-Planck Institute di Göttingen e l'Università di Lisbona collaborano attraverso i loro dottorati con un finanziamento dell'Unione Europea. Luchinat è il coordinatore del dottorato al CERM. Banci organizza un corso biennale su Biocomputing in Nmr. Patrimonio del CERM è la serie dei Chianti workshop sul rilassamento elettronico e nucleare (Figura 2) che nel 2003 vedrà la 10° edizione con speciali celebrazioni. I Chianti workshop sono coorganizzati dai cultori della risonanza magnetica di Pisa e Siena. Assieme alle Università di Siena e Bologna il CERM gestisce un programma Cooperlink per invitare scienziati stranieri. Fra convegni, seminari, lezioni, collaborazioni ecc., il CERM è un luogo scientificamente stimolante e qualche volta faticoso!

Un po' di storia

Il CERM, fondato nel 1999, rappresenta l'evoluzione del laboratorio di risonanze magnetiche guidato da Ivano Bertini. Negli anni Sessanta e Settanta, il laboratorio si occupa di Nmr in soluzione di composti di coordinazione paramagnetici. Dagli ultimi anni Settanta si fa spettroscopia su metalloproteine paramagnetiche e nello stesso tempo si studiano i meccanismi di rilassamento elettronico a temperatura ambiente. Questi ultimi studi portano allo sviluppo di spettrometri a campo variabile, anche fatti in casa, chiamati rilassometri che sono ancor oggi un fiore all'occhiello del CERM.

Per lo più si studia il rilassamento del protone dell'acqua. L'acqua, come solvente, interagisce con le proteine o con il metallo di metalloproteine paramagnetiche e fornisce informazioni sui processi dinamici del soluto. Questa base teorica ha dato l'autorità per proseguire gli studi di alta risoluzione su metalloproteine paramagnetiche.

Sono state adattate le sequenze di impulsi Noe monodimensionale e spettroscopia bi e tridimensionale per sistemi paramagnetici. Numerosi sono stati i sistemi studiati per capire la relazione fra struttura e funzione. Il 1994 è un anno importante per il laboratorio: viene risolta la prima struttura in soluzione di una proteina paramagnetica, una proteina contenente il cluster Fe_4S_4 . Un collaboratore era andato a Vancouver ad esprimere la proteina e arricchirla in ^{13}C e ^{15}N nel laboratorio di Michael Smith che prese il Nobel nel 1993 e che è coauto-

re della struttura risolta in soluzione. Sempre nel 1994, l'allora Comunità Europea riconobbe il laboratorio fiorentino come Large Scale Facility per l'unicità della strumentazione e per l'eccellenza delle competenze. Tale riconoscimento è stato esteso fino al 2004. Negli anni Novanta si è sviluppata la teoria del rilassamento elettronico e nucleare nonché degli shift in cluster metallici con accoppiamento magnetico. Dal 1994 oltre 50 strutture di metalloproteine sono state risolte in soluzione e alcune strutture sono state risolte ai raggi X. Si sono sviluppati moduli di calcolo per sfruttare i vincoli strutturali basati sul paramagnetismo.

Nel 1996 esce la prima sequenza completa di un genoma, quello del *Bacillus Haemophilus*. Inizia l'era post genomica. Il laboratorio si attrezza per cercare nel genoma proteine nuove, esprimerle e caratterizzarle dal punto di vista strutturale e

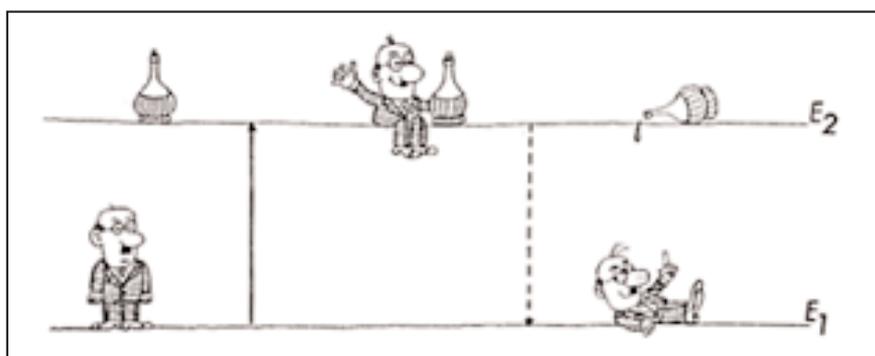


Figura 2 - Il logo del Chianti Workshop sul rilassamento elettronico e nucleare

funzionale. Il laboratorio si inserisce nel dibattito mondiale su come fare le strutture di tutte le proteine codificate nei genomi. Anche l'Ocse se ne occupa tramite il CERM. Partono in Usa e in Giappone i progetti di Structural Genomics; ne parte uno anche in Europa e il CERM ne fa parte. Il CERM, attraverso il consorzio interuniversitario ha iniziato un progetto di Structural Genomics su proteine coinvolte nell'omeostasi del rame e ne ha informato il viceministro Possa. È un modo personalizzato di definire un progetto di structural genomics: così l'Italia ha ufficialmente un progetto di structural genomics. In due anni sono state risolte 9 strutture di cui 8 via Nmr e modellato 150 proteine. Banci è la principale referente. Poi, con Luchinat è stato intrapreso un progetto sempre di structural genomics su proteine a calcio. In questo caso si vogliono sfruttare i lantanidi come sostituenti del Ca e le loro proprietà paramagnetiche. Infine si è deciso di aprire a proteine funzionanti da recettori farmaceutici e allo screening di piccole molecole come candidati farmaci. I progetti sono grandi... vedremo cosa succederà nel prossimo futuro.

Conclusioni

Al di là della retorica, il Polo Scientifico dell'Università di Firenze rappresenta oggi una bella realtà scientifica e una bella opportunità di fare ricerca.

Dal punto di vista culturale, oltre ai chimici, ci sono i fisici, e stanno per venire farmaceutici e i chimici del Cnr. C'è la Fondazione Luigi Sacconi con le sue attività scientifiche. Ci sono le sedi dei consorzi interuniversitari di Risonanza Magnetica (CIRMMP), consorzio interuniversitario per lo sviluppo dei sistemi a grande interfase (CSGI). Altre iniziative verranno. Ci auspicheremmo minore burocrazia e soprattutto continuità di fondi e più fondi.... Perché la ricerca costa!