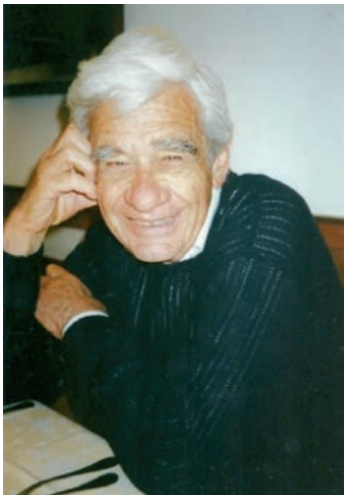
Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
132° (2015), Vol. XXXVIII, Parte II, pp. 283-295

PATRIZIA ADUCCI *

Alessandro Ballio, padre scientifico e insostituibile amico

L'incontro con il Prof. Ballio



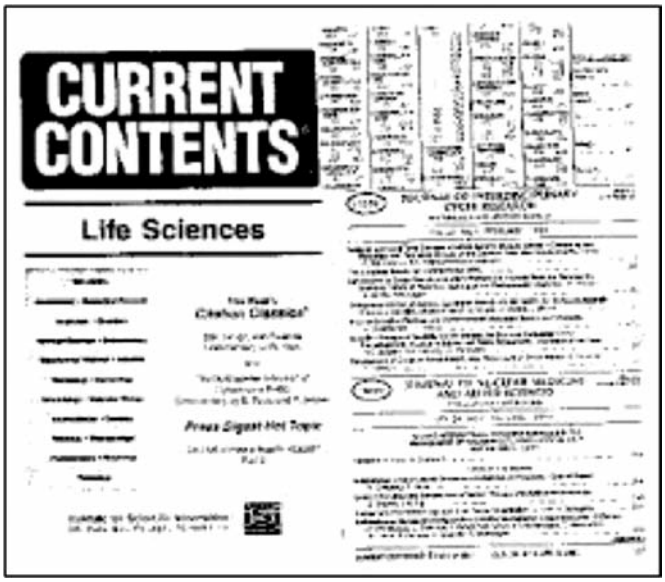
Nel 1977, giovane precaria dopo appena due anni dalla laurea, ho conosciuto Alessandro Ballio, grazie ad un autorevole consiglio della Prof.ssa Rita Levi-Montalcini, alla quale mi ero rivolta alla ricerca di indicazioni per poter continuare l'attività di ricerca che tanto mi appassionava. Il Prof. Ballio era di recente stato trasferito a Roma, mi disse Rita Levi-Montalcini, e stava organizzando un suo gruppo di ricerca. Mai consiglio fu più fortunato per me; fin dal primo incontro avuto con lui all'Istituto di Chimica Biologica dell'Università degli Studi di Roma La Sapienza ho capito di essere di fronte ad uno scienziato e ad un Maestro.

Emersero subito, iniziando a lavorare nel suo laboratorio, molte sue qualità che ho avuto modo di apprezzare sempre di più nel tempo: la precisione, la puntualità, il rispetto delle idee di tutti, la grande cultura che trapelava senza mai essere ostentata. La sola difficoltà da me incontrata inizialmente fu la sua scrittura. Il Maestro era solito scrivere appunti, note, messaggi per noi allievi con una grafia sottile e di piccole dimensioni, tali da richiedere spesso qualche sforzo interpretativo, che noi spesso risolvevamo assieme senza avere il coraggio di confessargli di non avere capito (Fig. 1a).

Queste note venivano molto spesso fatte su piccole strisce di carta e contenevano i dati degli articoli più interessanti tratti dai Current Contents (Fig. 1b), pub-

* Dipartimento di Biologia, Università degli studi di Roma «Tor Vergata».
E-mail: aducci@uniroma2.it

a)



b)

Fig. 1. Esempio di appunti del Prof. A. Ballio e di Current Contents. a) esempi di appunti e note di A. Ballio; b) frontespizio di Current Contents.

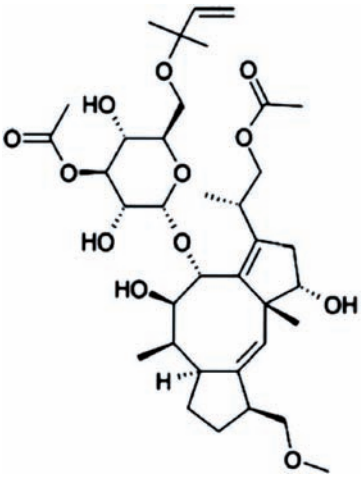
blicazioni periodiche in formato cartaceo ormai superate oggi dalle consultazioni bibliografiche *online* e che contenevano gli indici delle riviste specializzate nelle varie aree disciplinari.

Le «striscioline», che hanno rappresentato un anticipato «riciclo» della carta da cestinare, contenevano perciò le informazioni sugli articoli più interessanti di cui richiedere il testo in biblioteca, dove eravamo soliti andare tutti i sabato mattina a leggere i periodici, farne fotocopie e spesso discuterli con lui. Ricordo quel tempo con grande nostalgia.

Le fitotossine e la biochimica delle piante

Alessandro Ballio mi ha introdotto nel mondo delle fitotossine e della biochimica delle piante, comunicandomi il suo entusiasmo a scoprire i meccanismi d'azione delle sostanze naturali e di capire attraverso di esse i processi regolativi delle piante (Fig. 2). Era solito dire che, pur avendo una formazione come chimico, non si era mai fermato alla semplice scoperta di una nuova molecola e della sua struttura: la vera sfida per un chimico delle sostanze naturali era la comprensione del loro meccanismo d'azione!

Proprio in quegli anni, nel 1977, era forte l'entusiasmo per le ricerche sul meccanismo d'azione della Fusicoccina (FC), la fitotossina che Alessandro Ballio isolò dal fungo *Fusicoccum amygdali* patogeno di mandorli e peschi nel 1964 [1] e di cui identificò la struttura chimica nel 1968 [2]. Era infatti da poco iniziata una collaborazione col gruppo del Prof. Erasmo Marrè dell'Università di Milano, al quale Ballio



Struttura della fusicoccina.

Bad Honnef, Repubblica Federale Tedesca, 1988.

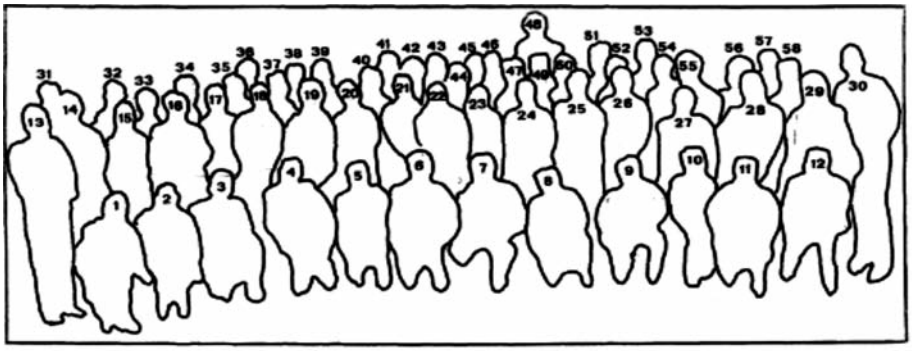
Fig. 2.

si era rivolto per interpretare gli effetti della FC nelle piante superiori. La tossina, pur essendo prodotta da un fungo specifico per l'ospite, poteva infatti non solo indurre l'avvizzimento delle foglie nelle piante colpite dal fungo, ma anche altri effetti – tra cui anche lo stimolo della crescita – su tessuti vegetali. Dopo i primi studi fu accertato che la FC era attiva su tutte le piante superiori.

Iniziarono molte ricerche che hanno mostrato che la FC influenza numerosi e importanti processi fisiologici a livello della pianta intera quali l'apertura stomatica, la crescita e molti altri effetti a livello cellulare su fondamentali processi di trasporto di ioni e nutrienti. Questi studi, riportati nella monografia «*FC: a tool in plant physiology*» di E. Marrè [11], indicavano che tutti gli effetti della FC sono conseguenza dell'attivazione di una pompa protonica, la H^+-ATPasi della membrana plasmatica.

Sempre in quegli anni, e su spinta di Alessandro Ballio, iniziò una stretta collaborazione di chimici, biochimici, fitopatologi, fisiologi per studiare con un approccio ampiamente interdisciplinare la FC e altre fitotossine ed il loro meccanismo d'azione. Iniziarono collaborazioni e riunioni scientifiche con cadenza biennale di cui la prima si svolse a Pallanza nel 1980 (Fig. 3). Questi convegni furono occasione di incontri e collaborazioni anche internazionali. Ricercatori come R.D. Durbin, R.K.S. Wood, J. Takemoto, G.A. Strobel e molti altri esperti nel campo delle fitotossine vi presero parte spesso. La partecipazione di studiosi da tutto il mondo al NATO Advanced Research Workshop on Phytotoxins and Plant Pathogenesis tenutosi a Capri nel Maggio 1988 testimonia la rilevanza che gli incontri iniziati a Pallanza avevano raggiunto dopo dieci anni (Fig. 4).

Fig. 3. 1° Convegno Pallanza 1978 «Aspetti molecolari e fisiologici delle interazioni pianta-patogeno».



1. J.E. DeVay, 2. Y. Kono, 3. J. Friend, 4. C. Ciccarone, 5. K. Kohmoto, 6. A. Scala, 7. C. Fanelli, 8. S. Ouchi, 9. L. Sparapano, 10. G. Magnano di San Lio, 11. S.S. Patil, 12. R. Capasso, 13. J. Takemoto, 14. A. Graniti, A. Evidente, 16. A.J. Novacky, 17. J.G. Turner, 18. P. Lerario, 19. P. Aducci, 20. A. Segre, 21. P. Lavermicocca, 22. P. Ummarino, 23. G. Turgeon, 24. V.V. Moussatos, 25. I. Genetet, 26. I. Grgurina, 27. P. Crinò, 28. G. Assante, 29. F. Rasi Caldogno, 30. G.A. Strobel, 31. R.D. Durbin, 32. V. Macko, 33. A. Visconti, 34. N.S. Iacobellis, 35. G. Surico, 36. R.E. Mitchell, 37. G. Randazzo, 38. A. Bervillé, 39. U. Matern, 40. F. Cervone, 41. J.D. Miller, 42. A.J. Bailey, 43. A. Ballio, 44. O.C. Yoder, 45. N.R. Strange, 46. J.V. Leary, 47. D.G. Gilchrist, 48. D. K. Willis, 49. E. Schlösser, 50. T.J. Wolpert, 51. D. Arigoni, 52. R.K.S. Wood, 53. K. Rudolph, 54. B.J. Lewis, 55. E.C. Tjamos, 56. G. Mayer, 57. A. Bottalico, 58. M.I. De Michelis

Fig. 4. Partecipanti al NATO Advanced Research Workshop on Phytotoxinis and Plant Pathogenesis. Capri, 1988.

La Fusicoccina

La ricerca sul meccanismo d'azione della FC, sui recettori e sui ligandi endogeni coinvolse decine di gruppi internazionali in Europa, negli USA e in Russia dalla fine degli anni '70 ad oggi.

La FC aveva infatti attratto l'attenzione di molti fisiologi vegetali ed era richiesta in tutto il mondo. Alessandro Ballio la inviò gratuitamente a centinaia di laboratori italiani e stranieri e tutti i suoi allievi non possono certo dimenticare le molteplici e caratteristiche pesate sulle «cartine» da farmacista per poter spedire la preziosa tossina. Molti anni dopo, anche la ditta Sigma-Aldrich la mise in vendita e la FC è ancora in catalogo (ma in quantità limitata perché le scorte sono andate esaurite). Ballio non seppe mai la fonte della FC della Sigma-Aldrich. Certamente la generosità nell'inviarla a tutti coloro che ne fecero richiesta è un altro indice della sua correttezza e rigore scientifico. Non avrebbe certo mai neanche potuto pensare di poter ricavare dalla «sua» tossina profitti personali o per la sua ricerca.

Gli studi sul meccanismo d'azione della FC svolti nel laboratorio di Alessandro Ballio hanno coinvolto numerosi gruppi come mostra la Fig. 5. Tra questi, oltre al già citato gruppo di Erasmo Marrè e alla storica e continua collaborazione con Antonio Graniti e il suo gruppo di fitopatologi, meritano un ricordo particolare Giaco-

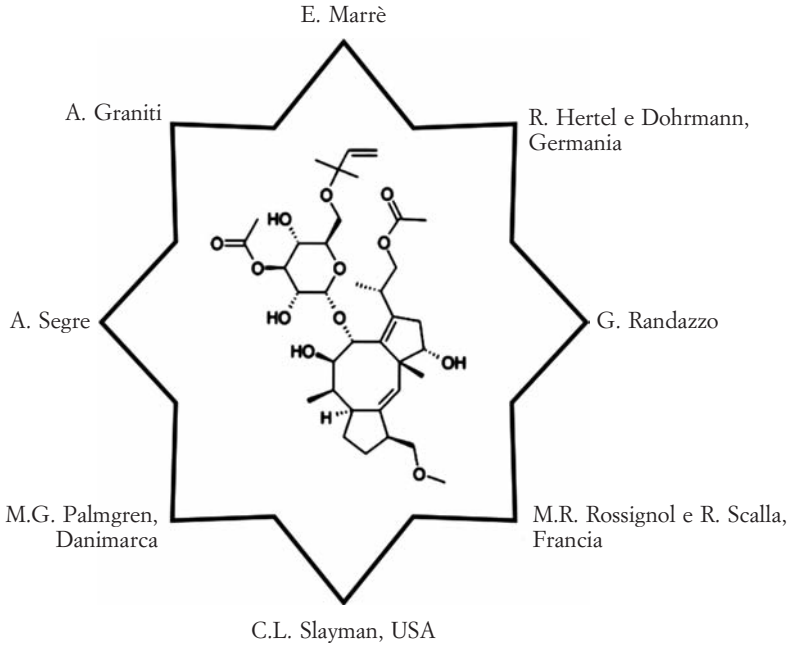


Fig. 5. Principali collaboratori allo studio del meccanismo d'azione della FC.

mino Randazzo e i suoi collaboratori per la parte chimica e Anna Laura Segre per la Risonanza Magnetica Nucleare. Sia Randazzo che Segre, scomparsi prematuramente, sono stati anche carissimi amici di Sandro che li ha sempre ricordati con grande affetto. Altri fisiologi e biochimici delle piante ed esperti a livello internazionale come R. Hertel, M.G. Palmgren, C.L. Slayman hanno partecipato alle ricerche in anni diversi, tra il 1977 e il 1994.

Sono stati molti anche i gruppi che hanno lavorato sugli stessi temi in «competizione» e tra questi vanno ricordati E.W. Weiler e C. Oecking (Germania), A.B. De Boer (Olanda), C. Larsson (Svezia), R.G. Stout e R.E. Cleland (USA) e G.S. Muromtzev (URSS). Con quest'ultimo in particolare, Ballio, notoriamente molto gentile e altamente tollerante con tutti, ebbe alcuni contrasti, derivati dall'abitudine, ripetuta nel tempo, del gruppo di ricerca di Muromtsev di pubblicare, anche dopo anni sulle loro riviste nazionali e qualche volta anche internazionali, gli stessi risultati ottenuti dal nostro gruppo, senza neanche citare i lavori. Va ricordato in proposito un «Commento» pubblicato da Ballio su FEBS Letters nel 1995 [4].

Alessandro Ballio è stato sempre molto stimato in ambito internazionale; ricordo che nel 1984 fu invitato dal Prof Kees Libbenga (Università di Leiden) a partecipare a un programma europeo (EU Biotechnology Action Programme) sullo studio dei recettori degli ormoni vegetali, dal momento che la FC, per le sue attività simili ad un regolatore di crescita, era anche uno strumento di studio degli ormoni vegetali. A questo primo progetto, a cui partecipavano i gruppi europei più importanti nel settore quali quelli di M.A. Hall (UK), M. Venis (UK), D. Klambt (Germania), ne seguirono altri con un allargamento dei partecipanti e con notevole soddisfazione di tutti, non solo dal punto di vista scientifico, ma anche per la solidale e piacevole amicizia che si era creata tra i diversi gruppi.

Il lungo percorso per l'identificazione dei recettori della FC termina quando nel 1994 viene scoperto dal nostro gruppo [10] e contemporaneamente da altri due gruppi [8,12] che le proteine 14-3-3 avevano un ruolo nel legame con la FC. In realtà le 14-3-3 sono proteine regolatrici che interagiscono con numerosi bersagli diversi e venne subito chiarito che nelle piante la FC è in grado di stabilizzare l'interazione di queste proteine con l'H^+-ATPasi della membrana plasmatica attivandola irreversibilmente (Fig. 6) e che tale attivazione è responsabile dei numerosi processi fisiologici attivati dalla tossina.

Da allora molti altri progressi sono stati fatti nel chiarimento del meccanismo d'azione di questa sostanza. Sono stati identificati geni per la sintesi di FC in funghi e il dogma che la FC abbia attività solo sulle piante è stato rivisto per le recenti scoperte della sua attività anche su cellule animali (v. la monografia [6]).

La FC ha mostrato attività antitumorale [7] , promuove l'aggregazione piastrinica [5], ha effetto negativo sul traffico e la fusione di vescicole GLUT4 [9].

Dopo circa 50 anni, si aprono perciò nuovi scenari per la FC: l'azione come «stabilizzatore» di interazioni tra proteine 14-3-3 e vari bersagli coinvolti in numerosi processi di crescita e sviluppo sia in animali che in piante rende oggi la FC o i suoi derivati potenziali farmaci attivi nella cura o nella diagnosi di varie patologie.

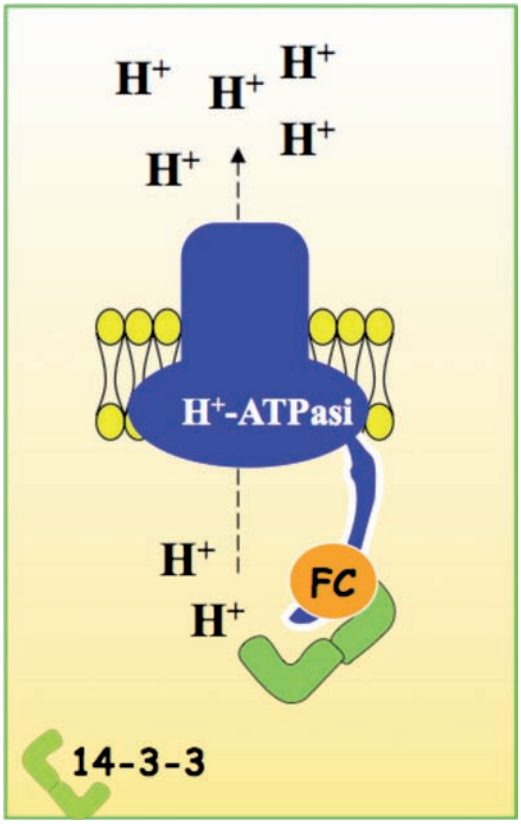


Fig. 6. Modello del complesso ternario tra H^+-ATPasi, proteine 14-3-3 e Fusicoccina.

Ballio ha seguito sempre l'evoluzione di questa bellissima storia scientifica da lui iniziata e che sta continuando ancora proprio nella direzione che lui avrebbe desiderato: dalla struttura chimica alle molteplici attività biologiche fino alle possibili applicazioni. Fu molto contento quando seppe che il nostro gruppo all'Università di Roma Tor Vergata aveva brevettato l'uso della FC nel trattamento e la diagnosi di patologie correlate alla coagulazione.

Finora nel principale database bibliografico sulla letteratura scientifica biomedica, Pubmed, risultano circa 500 lavori sulla FC, un valore largamente sottostimato, in quanto molti lavori su riviste di settori specializzati non vi vengono recensite.

Le altre fitotossine

La passione di Alessandro Ballio non era certo limitata alla sola FC. La sua storia scientifica testimonia i suoi ampi interessi in campi diversi. Lo studio del mec-

canismo d'azione di altre fitotossine [3] lo ha sempre accompagnato come risulta dalle oltre 200 pubblicazioni su riviste internazionali in questa area.

Va senz'altro citato il suo impegno nel chiarire il meccanismo d'azione delle siringomicine e siringopeptine. Anche se personalmente non sono stata partecipe di questi progetti vorrei ricordare come anche in questo campo Ballio abbia coordinato il lavoro di gruppi interdisciplinari dando vita a collaborazioni tra chimici, biochimici, fitopatologi, strutturisti, esperti in risonanza magnetica nucleare (Fig. 7).

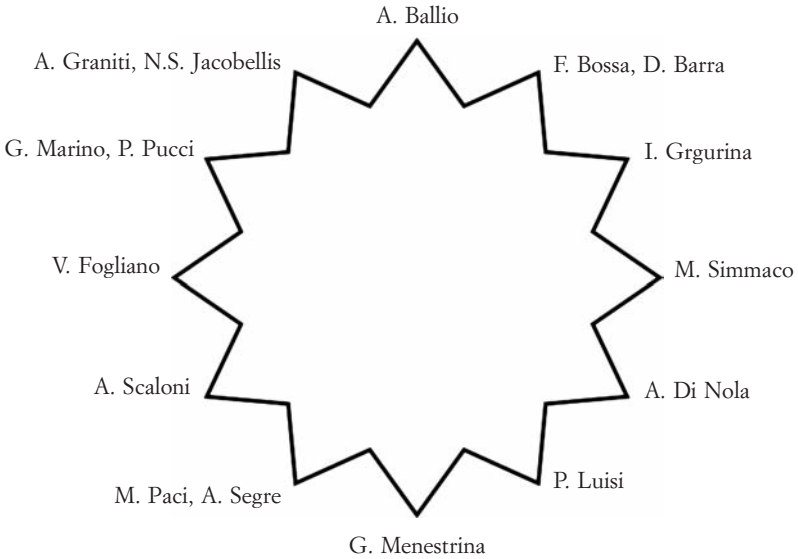


Fig. 7. Collaboratori nazionali sulle ricerche sulle siringomicine e siringopeptine.

La «conquista» di via degli Apuli e i suoi studenti

Nei 10 anni del mio lavoro all'Università di Roma «La Sapienza» con il Prof Ballio ho vissuto direttamente l'impegno da lui prodigato per avere una sede per i colleghi di biochimica che nel Dipartimento di Scienze Biochimiche, interfacoltà, appartenevano alla Facoltà di Scienze: la sede distaccata di via degli Apuli nel quartiere San Lorenzo, vicino all'Università. Questi locali, ex sede della Birra Wührer richiesero molti anni per essere resi agibili e ristrutturati. Quasi ogni giorno Ballio era impegnato in incontri, pratiche, cavilli amministrativi, ma alla fine la sede fu pronta e fu per tutti noi del suo gruppo, comprese le segretarie, una grande emozione avere una struttura nuova con laboratori e spazi ben organizzati (Fig. 8). La ristrutturazione degli spazi fu impegnativa ma lui riuscì a realizzare nel vecchio edificio una struttura autosufficiente con una piccola biblioteca e sala lettura, laboratori attrezzati e moderni, spazi per servizi comuni a tutti i vari gruppi di ricerca che vi

Edificio: entrata via degli Apuli.

Edificio: via dei Marsi.

Fig. 8. Sede del Dipartimento di Scienze Biochimiche in via degli Apuli 9.

si trasferirono, quali strumentazioni, celle climatiche, lavanderia per la vetreria, magazzini organizzati. Questo accadde nel 1987, poco prima della mia chiamata come Professore Associato all'Università di Roma «Tor Vergata», ma il mio trasferimento non interruppe mai la collaborazione, lo scambio scientifico e la relazione umana con Alessandro Ballio.

Sono stati molti gli studenti che si sono laureati con lui e nella Tabella 1 ne viene riportato l'elenco e la posizione che molti di loro, quelli di cui sono riuscita ad avere notizie, ricoprono attualmente. Come si può notare, molti hanno intrapreso la carriera accademica, altri in enti di ricerca pubblici o privati, altri ancora in Ministeri o all'AIFA. Una considerazione quasi ovvia è che la loro formazione con il Prof. Ballio è stata senz'altro idonea se non funzionale allo svolgimento di importanti ruoli e professioni nell'area della ricerca.

Sandro Ballio, il mio amico

Il rapporto di amicizia profonda che mi lega a Sandro Ballio, si è sviluppato e radicato saldamente nel tempo. Ci siamo dati del «tu» solo dopo la mia nomina a Professore ordinario, nel 1994, e inizialmente per me fu davvero difficile farlo. L'affetto è sempre stato presente e le occasioni di incontro non sono mai state formali, anche per quella capacità di Sandro di mettere sempre a proprio agio chiunque. In tanto tempo che ci conosciamo, 37 anni, i ricordi si sovrappongono. Nei convegni o riunioni soprattutto all'estero abbiamo spesso passeggiato nel tempo libero visi-

Tabella 1. Elenco dei laureati nel laboratorio del Prof. A. Ballio dal 1977 al 1997.

Laureati	**Data di laurea**	**Posizione attuale**
Daniela Scalorbi	Luglio 1977	
Antonello Pessi	Luglio 1978	Senior Director IRBM-MERCK ora in PeptiPharma
Santo Scalia	Luglio 1978	Associato Univ. Ferrara
Gabriella Crosetti	Luglio 1979	
Luisa Montesano	Luglio 1979	
Mauro Marra	Aprile 1981	Ordinario Univ. Roma Tor Vergata
Riccardo Angelini	Maggio 1981	Ordinario Univ. Roma Tre
Laura Fiorucci	Ottobre 1982	Associato Univ. Roma Tor Vergata
Carlo Emanuele Giartosio	Novembre 1982	Dirigente Serono
Elisabetta Simonetti	Dicembre 1983	
Marco Pierini	Ottobre 1984	
M. Rosaria Fullone	Novembre 1986	Ricercatore conf. Univ. Roma La Sapienza
Francesca Maffei	Novembre 1987	Ricercatore conf. Univ. Bologna
Alessandro Palmeri	Maggio 1988	Dirigente ASL Roma E
Isabella Velonà	Giugno 1989	CTM consultan, Indianapolis Eli Lilly and Company
Paolo Moretti	Ottobre 1989	
Domenico Di Giorgio	Febbraio 1990	Dirigente Unità Prevenzione della Contraffazione AIFA
Vincenzo Fogliano	Febbraio 1990	Associato univ. Napoli Fed. II attualmente chairo fFQD Univ. Wageningen Olanda
Alessandra Barca	Febbraio 1991	
Stefano Cervigni	Febbraio 1991	
Beatrice Ferlito	Maggio 1991	
Virgilio Donini	Maggio 1992	Dirigente Min. Salute (farmacovigilanza)
Emanuela Fabbri	Maggio 1992	
Noemi Proietti	Luglio 1992	Ricercatore CNR Roma
Lorenzo Camoni	Luglio 1994	Ricercatore conf. Univ. Roma Tor Vergata
Camilla Marchiafava	Ottobre 1994	ISS
Sabina Visconti	Febbraio 1995	Ricercatore conf. Univ. Roma Tor Vergata
Rosanna Peretti	Luglio 1996	IndFarm MSB Olanda
Cristina Baccarelli	Febbraio 1997	Dirigente AIFA

tando luoghi o musei. La sua cultura, oltre che ampia, era raffinata e con lui c'era sempre da imparare. Mi piace ricordare anche i pranzi e le cene. Condividevamo il gusto per la tavola e il piacere di cucinare. Sandro era un ottimo cuoco e ci siamo spessi scambiati ricette. Lui le dava sempre con la precisione di un protocollo scientifico. Ho avuto il piacere anche di conoscere e di trascorrere bellissime giornate in luoghi da lui amati, come la sua isoletta in Grecia o la casa di Sperlonga. Ho potuto vedere direttamente e testimoniare la sua abilità nel «bricolage» e nel giardinaggio.

È difficile fare una sintesi e tradurre in parole tutto ciò che mi lega e di cui sono grata a Sandro, che, essendo schivo e riservato, non l'avrebbe forse gradito. Posso però provare a ringraziarlo:

Grazie per l'insegnamento scientifico
Grazie per l'esempio del rigore culturale e morale
Grazie per i tuoi valori umani
Grazie per la riservatezza e la nobiltà dei tuoi modi
Grazie per la tua simpatia
Grazie per il tuo affetto discreto ma costante

Ci sentiamo, tutti noi che ti abbiamo incontrato, più ricchi

Grazie per averci generosamente regalato tutto questo

Grazie Sandro!

BIBLIOGRAFIA

[1] Ballio A., E.B. Chain, P. De Leo, B.F. Erlanger, M. Mauri, A. Tonolo, 1964. Fusicoccin: a new wilting toxin produced by *Fusicoccum amygdali* Del. Nature (London) 203, 297.
[2] Ballio, A., M. Brufani, C.G. Casinovi, S. Cerrini, W. Fedeli, R. Pellicciari, B. Santurbano, A. Vaciago, 1968.The structure of fusicoccin A. Experientia, 24, 631-635.
[3] Ballio A., 1991. Non-host – selective fungal phytotoxins: biochemical aspects of their mode of action. Experientia, 47, 783-790.
[4] Ballio A., 1995. A comment on «Endogenous fusicoccin-like ligand revealed in higher plants by radioreceptor and radioimmunoassays» by Aleksei V. Babakov *et al*. (1994) FEBS Lett. 351, 243-245. FEBS Letters, 361, 127.
[5] Camoni L., C. Di Lucente, S. Visconti, P. Aducci, 2011. The phytotoxin fusicoccin promotes platelet aggregation via 14-3-3-glycoprotein Ib-V interaction. Biochemical Journal, 436, 429-436.
[6] de Boer A.H., I.J. de Vries-van Leeuwen, 2012. Fusicoccanes: diterpenes with surprising biological functions. Trends in Plant Sciences, 17, (6), 360-368.
[7] de Vries-van Leeuwen I.J., C. Kortekaas-Thijssen, J.A. Nzigou Mandouckou, S. Kas, A. Evidente, A.H. de Boer, 2010. Fusicoccin-A selectively induces apoptosis in tumor cells after interferon-α priming. Cancer Letters, 293, 198-206.
[8] Korthout H.A.A.J., A.H. de Boer, 1994. A fusicoccin binding protein belongs to the family of 14-3-3 brain protein homologs. The Plant Cell, 6, 1681-1692.
[9] Koumanov F., J.D. Richardson, B.A. Murrow, G.D. Holman, 2011. AS160 phosphotyrosine-binding domain constructs inhibit insulin-stimulated GLUT4 vesicle fusion with the plasma membrane. Journal of Biological Chemistry, 286 (19), 16574-16582.
[10] Marra M., M.R. Fullone, V. Fogliano, J. Pen, M. Mattei, S. Masi, P. Aducci, 1994. The 30-kilodalton protein present in purified fusicoccin receptor preparations is a 14-3-3 like protein. Plant Physiology, 106, 1497-1501.
[11] Marrè E., 1979. Fusicoccin: a tool in plant physiology. Annual Review of Plant Physiology, 30, 273-288.
[12] Oecking C., C. Eckerskorn, E.W. Weiler, 1994. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14-3-3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins. FEBS Letters, 352, 163-166.