

GENETICA. Una scoperta italiana I nostri 66 geni in un moscerino

NICOLETTA MANUZZATO

MILANO. Per chi ha ancora il mito dell'essere umano come momento più alto dell'evoluzione, l'ultimo successo della genetica può apparire mortificante. I ricercatori sono giunti infatti all'identificazione di una serie di nuovi geni grazie al parallelismo istituito fra il nostro genoma e quello della *Drosophila*, un insetto molto comune nelle nostre case, meglio noto come moscerino della frutta.

Proprio seguendo le indicazioni fornite da questo modesto essere vivente (ma ogni essere racchiuso in sé incredibili meraviglie), in poco più di cinque mesi sono stati individuati 66 geni: un vero record, se si considera che generalmente per un singolo gene non bastano due anni di duro (e costoso) lavoro. Il professor Andrea Ballabio, è il direttore dell'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem), presso il cui laboratorio è stata effettuata l'eccezionale ricerca.

Professor Ballabio, come siete arrivati a questa scoperta?

Il nostro obiettivo era quello di trovare una strategia più efficiente e sistematica per identificare i geni responsabili di malattie ereditarie. Siamo partiti dall'idea di sfruttare l'enorme risorsa messa a disposizione dagli sforzi di quanti operano nell'ambito del Progetto genoma umano. Queste informazioni, ottenute in maniera casuale, si trovano depositate nelle banche dati e noi abbiamo pensato di caratterizzarle cominciando da quelle potenzialmente più interessanti. A

tale scopo abbiamo utilizzato un modello animale.

E qui entra in scena la *Drosophila*...

Sì. Quest'organismo è il più studiato dal punto di vista genetico, per la rapidità della riproduzione e per la facilità di osservarne le mutazioni. Esistono infatti oltre 9000 mutanti: ognuno presenta l'alterazione di un diverso gene e quindi un diverso difetto: anomalie neurologiche o di sviluppo, forme tumorali, ecc.

Siccome i geni di questi mutanti sono noti, li abbiamo usati come sonde per esplorare le loro similitudini con i geni umani. Ci siamo basati sul presupposto che le loro caratteristiche si siano conservate durante l'evoluzione: in pratica, la sequenza di un gene importante è simile nella *Drosophila* e nell'uomo.

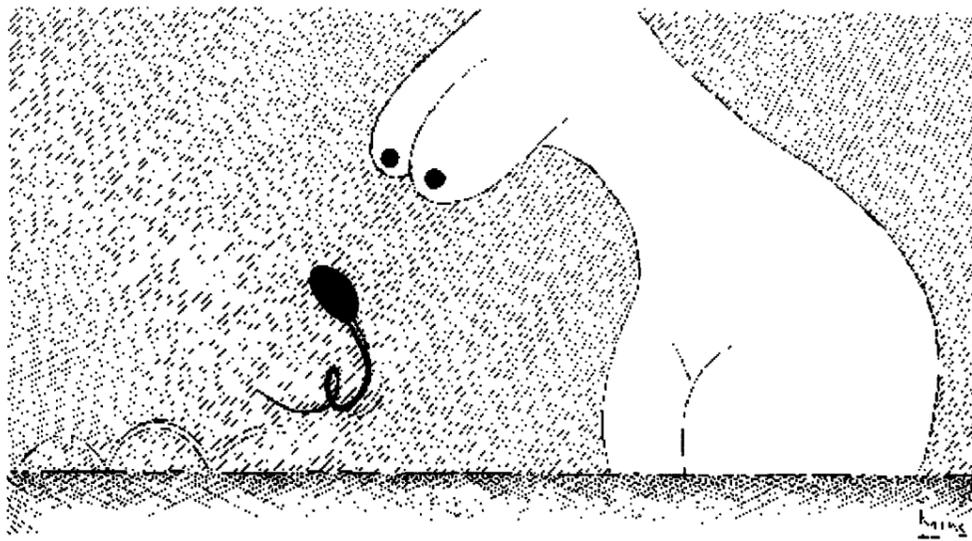
Avete allora cercato nella nostra specie i geni corrispondenti a quelli da voi studiati nel moscerino.

Esattamente. 166 geni da noi isolati sono molto simili ad altrettanti geni della *Drosophila*, per ognuno dei quali esiste un mutante che presenta una particolare malformazione. Adesso vogliamo vedere se anche i geni umani sono alla base di malattie dalle caratteristiche analoghe a quelle del moscerino. Per far questo, con l'aiuto della équipe della professoressa Zuffardi, ne abbiamo determinato la localizzazione all'interno del genoma umano. E stanno già emergendo particolari interessanti: per esempio nel cromosoma 11 abbiamo localizzato un gene che nella *Drosophila* causa la degenerazione retinica; in quella stessa regione era stata individuata la genesi della retinite pigmentosa, anch'essa una forma di degenerazione retinica. Siamo ora esaminando campioni di Dna di pazienti che presentano questo sintomo: se troveremo mutazioni in quel gene avremo la conferma di essere di fronte alla causa della malattia. Non sempre si tratta di patologie strettamente ereditarie: mentre effettuavamo il nostro lavoro, un gruppo statunitense ha pubblicato una relazione da cui risulta che uno dei 66 geni della nostra collezione è coinvolto in una forma di cancro del pancreas che ha una componente genetica.

Quale sarà il prossimo passo?

Innanzitutto la caratterizzazione per intero di ciascuno di questi geni; per ora ci siamo limitati a singole porzioni. Poi cercheremo di capire quali proteine producono e con quali funzioni. Nello stesso tempo stiamo isolando i geni corrispondenti nel topo, che essendo un mammifero è molto più vicino a noi. Stiamo anche studiando la possibilità di utilizzare lo stesso approccio con altri organismi modello: un particolare tipo di verme e alcune specie di pesci, per poi cercare il collegamento dei loro geni nell'uomo.

BIOLOGIA. Lite tra ricercatori sulla proteina «giusta» per fecondare



Più malati di mente quando l'economia va male

Le patologie psichiatriche nei paesi industrializzati aumentano in corrispondenza di periodi di depressione economica e di disoccupazione. In questi casi i protagonisti delle psicosi sono gli strati meno abbienti della popolazione. Al contrario, nei paesi del Terzo Mondo i soggetti a rischio diventano i ceti emergenti e le popolazioni appena urbanizzate, poiché la schizofrenia agisce quando uno stimolo esterno va a colpire una particolare debolezza di un gruppo di persone. Lo ha affermato il vice presidente della Federazione Nazionale delle Comunità Psicosocioterapautiche, Sergio Lupoi, parlando al primo convegno internazionale sulle comunità terapeutiche in corso a Castelnuovo di Porto.

Troppe chiavi per la vita

Tre gruppi di ricerca annunciano su autorevoli riviste scientifiche di aver scoperto, ognuno per proprio conto, la proteina che permette allo spermatozoo di fecondare l'ovulo attaccandone la membrana protettiva esterna. Tre diverse proteine. Tutte e tre passano l'esame della comunità scientifica. Ma due debbono essere di troppo: quale sarà quella giusta? La risposta però potrebbe essere un'altra: una imprevista ridondanza della natura.

PIETRO GRECO

Nei giorni scorsi l'inserito scientifico del *New York Times* ha dato notizia, con un lungo articolo di prima pagina, che tre gruppi di insigni biologi molecolari appartenenti a tre diversi e grandi centri di ricerca hanno, di recente, pubblicato su tre prestigiose riviste scientifiche (*Nature*, *Science* e *Cell*) una serie di articoli in cui annunciano di avere scoperto la proteina-chiave che consente allo spermatozoo di penetrare nell'ovulo e di fecondarlo.

È una notizia davvero importante. Attesa da tempo. Che promette di spiegare, come dire, i fondamenti del sesso e, forse, i motivi che hanno spinto la natura a inventare la femmina, il maschio e la sessualità.

Ma il guaio è che ciascuno di quei gruppi, su quelle tre prestigiose riviste, ha proposto una proteina diversa. Giurando, ognuno, che è quella giusta. Così oggi ci troviamo con tre diverse chiavi per aprire la medesima porta. E col sospetto che almeno due siano da buttare. Nonostante l'autorevole avallo delle più prestigiose tra le riviste scientifiche. Il paradosso della proteina-chiave ha diversi svolti. E molte cose da insegnarci. Prima, però, di trarre le morali dalla vicenda è bene dare uno sguardo al merito scientifico della questione. Due specie (sessuate) sono diver-

se, ritengono alcuni, quando la proteina-chiave sulla testa degli spermatozoi sono diverse. Insomma, questa proteina gioca un ruolo fondamentale non solo nella partita del sesso, ma anche in quella dell'evoluzione.

Poteva capire, quindi, come da tempo i biologi molecolari abbiano aperto la caccia all'elusiva testa di ponte degli spermatozoi. E potete capire quanto gioirono alla notizia, quindici anni fa, che Paul Wasserman, del Roche Institute of Molecular Biology di Nutley, nel New Jersey, aveva trovato il sito d'attacco sulla *zona pellucida* dell'ovulo femminile a cui la nostra proteina va a legarsi. Quel sito d'attacco altro non era, a sua volta, che una proteina situata nella *zona pellucida* 3 e, per questo, denominata ZP3. Non si tratta, dunque, che trovare la proteina complementare sulla testa degli spermatozoi, deducano i biologi molecolari, e il gioco del sesso è rivelato.

Il più lesto di tutti è Barry Shur, dell'Anderson Cancer Center di Houston. Che individua una proteina, la galattosil transferasi, presente sulla testa degli spermatozoi e che sembra la chiave adatta per entrare nella toppa ZP3. Tanto più che questa proteina supera alcuni test canonici della biologia molecolare. Gli anticorpi che attaccano la galattosil transferasi impediscono allo sperma di legarsi alla *zona pellucida*. Non solo, se si aggiunge la galattosil transferasi isolata all'ovulo, questo non può essere più fecondato. Shur annuncia di aver scoperto la proteina-chiave della fecondazione sessuale.

D'altronde tutto torna. O quasi. Perché di recente il dottor Shur ha scoperto che alcuni topi maschi privi della proteina riescono a fecondare perfettamente gli ovuli delle loro compagne. Non solo.

Ma pare che gli spermatozoi di questi topi seguano una strada per penetrare nell'ovulo che non passa per la *zona pellucida*. È evidente che a un enzima non basta superare due test difficili per diventare una proteina-chiave. Ciò rafforza i dubbi di Jeffrey Bleil, dello Scripps Research Institute di La Jolla, in California, che assicura, su *Science*, di aver trovato sulla testa degli spermatozoi una proteina, la sp56, ad altissima affinità con la ZP3. E lei la proteina-chiave.

Neppure per idea, sostengono sulla pagina a fronte del medesimo numero di *Science* Deborah Burks e Patricia Saling, biologhe, rispettivamente, presso il Joslin Diabetes Center di Boston e presso la Duke University di Durham, Nuova Carolina: è la proteina ZRK quella che si lega meglio al sito d'attacco ZP3.

E così ci ritroviamo con tre enzimi che hanno superato le prove in laboratorio e l'analisi critica della *peer review*, la revisione ad opera di colleghi esperti e segreti senza la quale nessun articolo viene pubblicato sulle riviste scientifiche internazionali più accreditate.

L'evidente paradosso consente di trarre più di una morale dalla vicenda.

Un grosso business

Le prime, quelle proposte dal *New York Times*, sono importanti. Ma non sono determinanti. Certo, il meccanismo della *peer review* non è infallibile. E, anzi, da qualche anno mostra qualche vistosa crepa. Certo, quando c'è un grosso business in vista (come quello di un contraccettivo di nuova concezione e di basso costo) la *competitività* tra i gruppi di ricerca diventa accesa e, qualche volta, può superare il rigore scientifico. Tutto vero. Ma queste due sole spiegazioni del paradosso della proteina-

chiave non bastano. O, se volete, c'è qualche altra morale, forse più profonda, da trarre.

La biologia molecolare è scienza spesso complessa e, quasi sempre, molto complicata. In particolare c'è una differenza che non deve mai essere sottovalutata, come ha avuto modo di verificare il dottor Shur, tra gli esperimenti *in vitro* e gli esperimenti *in vivo*. I risultati degli studi di biologia molecolare vanno sempre attentamente riconfermati.

Di più: le interazioni tra le varie componenti di un sistema biologico sono spesso non specifiche. La natura si regala spesso più opzioni per conseguire un risultato importante. La ridondanza, infatti, consente di far fronte ai continui imprevisti che deve affrontare un organismo vivente in un ambiente dinamico e non sempre amico. Se si approfondisce questo ragionamento, e si tengono d'occhio alcuni dei risultati conseguiti da Shur e colleghi, dobbiamo dire che non sempre, in biologia (e non solo in biologia), vale la logica binaria, per cui un'affermazione o è vera o è falsa. Ci possono anche essere affermazioni che sono, simultaneamente, vere e false.

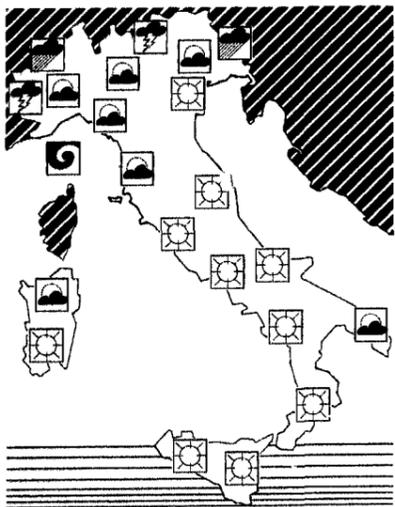
C'è, infine, un insegnamento in questa vicenda ad uso e consumo di noi giornalisti. E di voi lettori. Nei sistemi biologici vi sono interazioni e catene di interazioni molto complesse. Come quelle che causano la proliferazione cancerosa delle cellule. O quelli che sono coinvolti nei comportamenti dell'uomo quali l'aggressività, l'omo o l'eterosessualità, l'uso dell'intelligenza.

Certo trovare una causa semplice (e una soluzione miracolistica) ai problemi complessi è una tentazione forte. Ma attribuire, magari facendosi scudo di un articolo apparso su *Nature* o su *Science*, l'insorgenza di ogni tipo di cancro a una proteina-chiave o il comportamento omosessuale ad un unico gene-responsabile, è un annuncio che noi giornalisti dovremmo evitare di dare a cuor leggero. E che i lettori dovrebbero evitare di leggere senza un moto di protesta.

Inizia domani la conferenza dell'Onu sulle megalopoli

Nei 1950 c'erano nel mondo solo due metropoli con otto milioni o più di abitanti: Londra e New York. Entro il 2015 il numero delle megalopoli con oltre 10 milioni di persone salirà a 33. E di queste 27 si troveranno nel terzo mondo. Per affrontare questa situazione si aprirà domani ad Istanbul la conferenza Onu sugli insediamenti umani, Habitat II, dove sono attesi 4.000 delegati da 185 paesi del mondo. L'Italia sarà presente con il ministro dei Lavori pubblici e delle aree urbane Antonio Di Pietro a capo di un'ampia delegazione di funzionari degli esteri, parlamentari, sindaci ed esperti. Di Pietro prenderà la parola domani, nel corso della giornata inaugurale. Ieri infatti si è aperto il Forum delle organizzazioni non governative con la partecipazione di 2.000 Ong di 60 paesi. Che ieri hanno «condannato con il massimo vigore» l'azione della polizia che ha impedito i lavori del forum alternativo organizzato dalla Associazione turca per i diritti umani (Hud). Ieri la polizia turca aveva fatto irruzione in un edificio dove si teneva il forum alternativo.

CHE TEMPO FA



Il Centro nazionale di meteorologia e climatologia aeronautica comunica le previsioni del tempo sull'Italia.

SITUAZIONE: sull'Italia è presente un campo di alta pressione, in graduale attenuazione ad iniziare dal settore nord-occidentale; tuttavia, infiltrazioni di aria umida ed instabile interessano l'arco alpino centro-occidentale. Sulle regioni nord-occidentali si prevede un rapido aumento della nuvolosità, con precipitazioni sparse prevalentemente temporalesche, più frequenti sulle zone montuose, ove saranno di forte intensità. Nevicate saranno possibili sulle cime alpine. Su Toscana e Sardegna, graduale aumento della nuvolosità con possibilità di qualche precipitazione dalla serata; su tutte le altre regioni sereno o poco nuvoloso.

TEMPERATURA: in flessione sul settore nord-occidentale.

VENTI: moderati da sud-ovest sul settore nord-occidentale; deboli variabili altrove, tendenti a disporsi da sud-ovest su Sardegna e regioni centrali tirreniche e a rinforzare.

MARI: mossi il Mar Ligure; poco mossi i rimanenti mari, con moto ondoso in aumento sui bacini di ponente.

TEMPERATURE IN ITALIA

Bolzano	12	28	L'Aquila	10	17
Verona	12	23	Roma Ciamp	14	23
Trieste	17	21	Roma Fiumic	10	22
Venezia	13	23	Campobasso	13	13
Milano	14	25	Bari	11	19
Torino	13	24	Napoli	15	22
Cuneo	12	23	Potenza	11	12
Genova	16	24	S. M. Leuca	17	19
Bologna	14	22	Reggio C.	16	22
Firenze	13	25	Messina	18	21
Pisa	10	25	Palermo	15	23
Ancona	11	20	Catania	11	27
Perugia	12	20	Alghero	10	27
Pescara	12	20	Cagliari	12	25

TEMPERATURE ALL'ESTERO

Amsterdam	15	27	Londra	13	26
Atene	18	23	Madrid	16	33
Berlino	15	24	Mosca	10	16
Bruxelles	15	27	Nizza	16	23
Copenaghen	11	16	Parigi	16	30
Ginevra	11	27	Stoccolma	6	18
Helsinki	5	15	Varsavia	14	22
Lisbona	16	26	Vienna	9	22

l'Unità

Tariffe di abbonamento		
Italia	Anuale	Semestrale
7 numeri + inv. edit.	L. 400.000	L. 210.000
6 numeri + inv. edit.	L. 365.000	L. 190.000
7 numeri senza inv. edit.	L. 330.000	L. 169.000
6 numeri senza inv. edit.	L. 290.000	L. 149.000
Estero	Anuale	Semestrale
7 numeri	L. 780.000	L. 395.000
6 numeri	L. 685.000	L. 335.000

Per abbonarsi versamento sul c.c.p. n. 45838000 intestato a l'Arca SpA, via dei Due Macelli 23/13 00187 Roma oppure presso le Federazioni del Pds

Tariffe pubblicitarie		
A mod. (mm. 45x30)	Commerciale f.ennale L. 530.000 - Sabato e festivi L. 657.000	
	F.ennale	Festivo
Finestra 1° pag. 1° fascicolo	L. 5.088.000	L. 5.724.000
Finestra 1° pag. 2° fascicolo	L. 3816.000	L. 4.558.000
Manchette di test 1° fasc. L. 2.756.000 - Manchette di test 2° fasc. L. 1.696.000		
Redazionali L. 890.000; F.ennale - Legali-Concess. - Aste-Appalti L. 784.000; Festivi L. 836.000		
A parola: Necrologia L. 8.200; Partecip. Lutto L. 10.700; Economico L. 5.900		

Concessionaria per la pubblicità nazionale M M PUBBLICITÀ S.p.A.
 Direzione Generale: Milano 20124 - Via Restelli, 29 - Tel. 02/69711 - Fax 02/69711755

Area di Vendita
 Nord Ovest: Milano 20124 - Via Restelli, 29 - Tel. 02/69711 - Fax 02/69711755
 Nord Est: Bologna 40121 - Via Caroli, 8/F - Tel. 051/252323 - Fax 051/251288
 Centro: Roma 00192 - Via Boezio, 6 - Tel. 06/35781 - Fax 06/357200
 Sud: Napoli 80133 - Via San T. D' Aquino 15 - Tel. 081/5521834 - Fax 081/5521797

Stampa in fac-simile:
 SABO, Bologna - Via dei Tappazzieri, 1
 PPM Industria Poligrafica, Paderno Dugnano (Mi) - S. Statale dei Giovi, 137
 STS S.p.A. 95030 Catania - Strada 3ª, 35
 Distribuzione: SODIP, 20092 Cinisello B. (Mi), via Bettola, 18

l'Unità 2

Supplemento quotidiano diffuso sul territorio nazionale unitamente al giornale l'Unità
 Direttore responsabile Giuseppe Caldarola
 Iscritt. al n. 22 del 22/01/94 registro stampa del tribunale di Roma