

◆ Su «Nature» l'annuncio di una imponente ricerca che impegnerà i tecnici più della mappa genetica

◆ E che con i suoi risultati annunciati si presenta già come un business. Chi dovrà finanziare gli studi?

Il linguaggio proteico Una nuova avventura Il progetto Proteoma dopo il Genoma

SEGUE DALLA PRIMA

banale. Il gene è informazione pura. Non ha capacità operative. Sono le proteine che operano. Dentro e fuori le cellule. I geni si esprimono solo e unicamente attraverso le proteine, di cui appunto possiedono il codice per la sintesi. Allora l'idea è che, se vogliamo scoprire le funzioni di tutti i geni e dare significato al lavoro eseguito nell'ambito del Progetto Genoma Umano, una delle migliori strade da battere è: individuare tutte le proteine codificate dai geni dell'uomo; capire quali sono i loro compiti operativi; verificare come li assolvono. In altri termini occorre ideare, finanziare e realizzare un nuovo grande progetto di ricerca: un progetto che, per analogia con il Progetto Genoma, possiamo chiamare Progetto Proteoma Umano.

UN RUOLO FONDAMENTALE
I geni possono esprimersi solo con proteine di cui possiedono il codice per la sintesi

In realtà, la genomica funzionale (trovare una funzione ai geni e descriverla) è un po' più complessa. Il Dna, che possiede il codice genetico, deve essere trascritto, prima di essere tradotto nel linguaggio delle proteine. E la trascrizione avviene nel corpo del Rna: in particolare i geni del Dna vengono trascritti in molecole di Rna chiamate messaggere, che si dirigono poi verso i ribosomi, le «fabbriche» dove il codice viene infine realizzato sotto forma di proteina. Tuttavia le proteine, per quanto siano molecole universali, multifunzionali e onnipresenti, non sono le uniche a muoversi nelle cellule. La vita cellulare non è assicurata solo dalle macromolecole proteiche, ma anche da molecole più piccole, di diversa natura chimica, che possiamo chiamare collettivamente metaboliti. La genomica funzionale o, se volete, la vita delle cellule ha, dunque, diversi livelli e moltissimi protagonisti. Stephen Oliver, biologo inglese dell'università di

Manchester, le ha divise in almeno quattro grandi aree di studio: la genomica, che consiste nello studio dell'insieme di tutti i geni di un organismo; la trascrittomico, ovvero lo studio di tutti gli Rna-messaggeri; la proteomica, lo studio di tutte le proteine; e, infine, la metabolomica, ovvero lo studio di tutti i metaboliti. Solo quando avremo una descrizione soddisfacente di questi quattro ambiti, e delle loro dinamiche interazioni «in vivo», ovvero negli organismi viventi e non solo in laboratorio, potremo davvero dire di conoscere le cellule e la vita nella loro dimensione molecolare. Il Progetto Proteoma Umano è, quindi, solo una tappa di un più generale e, almeno per ora, del tutto virtuale Progetto Genetica Funzionale Umana. Tuttavia è una tappa molto importante. Forse la più importante. E la più difficile da portare a termine. Molto più difficile del Progetto Genoma Umano. Per svariati motivi, teorici e pratici, che proveremo a elencare.

I motivi teorici. Le proteine sono molto più numerose dei geni. Di recente abbiamo scoperto, infatti, che l'antico postulato dei biochimici, «un gene, una proteina», non è esattamente valido. Un gene contiene, sì, le istruzioni per la sintesi di una sola molecola proteica. Ma poi questa proteina, nel complesso ambiente cellulare e in certe date condizioni, può essere modificata. Cosicché, persino nel più semplice tra gli organismi viventi, il batterio, il numero di proteine è di almeno il 25% più grande del numero di geni. Nell'uomo il rapporto geni/proteine è di circa 1 a 3. Cosicché nelle cellule di ciascuno di noi sono presenti alcune centinaia di migliaia, c'è chi dice almeno mezzo milione, di macromolecole proteiche. D'altra parte, se la differenza genetica tra gli individui della specie umana è piuttosto ricca, la differenza proteica è ricchissima. Ciascuno di noi ha un set di proteine praticamente unico. Cosicché il numero delle proteine umane è davvero difficile da cal-

colare.

Ma, a complicare il quadro teorico del Progetto Proteoma, c'è il fatto che mentre i geni sono sempre presenti e tutti nel medesimo rapporto (1:1) in un luogo preciso, il nucleo, delle nostre cellule eucariote, le proteine si muovono nell'intero ambiente cellulare e non sono mai contemporaneamente presenti e, comunque, mai alla medesima concentrazione. Anzi, ogni stato cellulare è caratterizzato dalla presenza di un diverso insieme di proteine. Il Progetto Proteoma Umano pertanto dovrà prendere in considerazione una variabile, la variabile tempo, che non agiva nell'ambito del Progetto Genoma. Di più. Le condizioni generali di un intero organismo influenzano la presenza di specifiche proteine. Se ho partecipato a una gara sportiva, se ho fatto l'amore, se mi sono lasciato prendere dall'entusiasmo a tavola o se ho letto un libro impegnativo, il mio quadro genetico non ne è modificato, ma il mio quadro proteico sì. Nel Progetto Proteoma irrompe, dunque, la storia degli individui, che risulta assente nel Progetto Genoma.

Le proteine, infine, non agiscono mai da sole. Ma quasi sempre in associazioni con altre, in una cascata complessa di interazioni. Tanto che la proteomica non può essere definita semplicemente come lo studio delle proteine, ma come lo studio simultaneo di molte proteine interagenti. Solo questo studio ci può far comprendere le loro funzioni in un ben definito stato della cellula.

Certo, anche i geni raramente agiscono da soli. In genere, quando il Dna si esprime, a mobilitarsi sono intere costellazioni coordinate di geni. Ma, ancora una volta, le interazioni fra le proteine sono più numerose e più complesse di quelle fra geni. L'obiettivo di individuare e di spiegarle, quelle interazioni, appare, allo stato, piuttosto lontano.

I motivi pratici. I biologi coinvolti nel Progetto Genoma, soprattutto dopo le innovazioni proposte da

Craig Venter, hanno a disposizione tecniche relativamente veloci per individuare, isolare, mappare e sequenziare un gene. I biologi che oggi si occupano di proteomica hanno a disposizione un metodo relativamente lento per separare le proteine: l'elettroforesi su gel in 2D (due dimensioni). Con questa tecnica un biologo può giungere a isolare e poi, con altri metodi, a identificare centinaia di proteine in una settimana. Ma, per quanto molto sensibile, l'elettroforesi su gel non riesce a separare tutte le proteine. Per le proteine idrofobiche (che non amano l'acqua), per le proteine con peso molecolare o molto alto o molto basso occorre ricorrere ad altre tecniche, più complicate e lente. E nonostante ciò, si calcola, che il 20% del proteoma può sfuggire alla

LE FUNZIONI DEI GENI
Per scoprirle bisogna capire e individuare le proteine codificate dai geni stessi

separazione e all'isolamento del più abile degli analisti biochimici. Una volta separate, isolate e quantificate le varie proteine, occorre identificarle. L'operazione avviene, in genere, con una tecnica che si chiama spettroscopia di massa che per queste macromolecole, costituite da lunghe catene di 20 diversi amminoacidi, è più complicata e lenta che non per il Dna e l'Rna, costituite da lunghe catene di soli 4 diversi acidi nucleici. In altri termini i biochimici che studiano il proteoma non hanno a disposizione tecniche altrettanto veloci e affidabili dei loro colleghi che studiano il genoma.

Le difficoltà teoriche e pratiche che si incontrano nell'analisi delle proteine, non hanno impedito che, una ventina di anni fa, nascesse e si sviluppasse una scienza del proteoma. Capace non solo di individuare, isolare e identificare gruppi interessanti di proteine. Ma capace anche di ricostruire le loro reciproche interazioni.

La proteomica ha ottenuto



La nuova ricerca per il Progetto Proteoma interesserà molti paesi

guidare il Progetto Proteoma? Un pool internazionale e coordinato di centri di ricerca pubblici e privati, come è avvenuto per il Progetto Genoma Umano, o deve essere lasciato, come dire, alla libera iniziativa delle sole aziende private? Leigh Anderson, della «Large Scale Biology Corporation», una delle più grandi aziende private che si occupano di proteomica, non ha dubbi e lo dichiara a «Nature»: «un progetto sul larga scala relativo sul proteoma umano dovrebbe essere portato avanti dalle aziende private e non da centri di ricerca pubblici». Il motivo che spinge Anderson a questa secca dichiarazione non è solo il fatto che un progetto che coinvolge pool internazionali di centri pubblici è più lento e farraginoso di un progetto realizzato, in cooperazione ma anche in competizione, da privati. Il motivo è anche, e soprattutto, che il progetto proteoma, a differenza del progetto genoma, promette applicazioni immediate. E, quindi, guadagni immediati. Ecco perché già oggi molte aziende finanziano le ricerche sul proteoma. E si dichiarano disposte a finanziare la grande corsa al proteoma umano. Naturalmente una gestione tutta privata del più grande progetto di ricerca nel campo delle scienze della vita, finalizzata al brevetto piuttosto che alla diffusione delle conoscenze, potrebbe frenare e non accelerare i benefici per l'umanità che derivano dalla ricerca, come hanno riconosciuto di recente il presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, e il Primo Ministro di Sua Maestà Britannica, Tony Blair. E potrebbe portare a qualche paradosso. Tipo un'azienda che brevetta (la tecnica per identificare e sequenziare) un gene umano e un'altra azienda che brevetta (la tecnica per identificare e sequenziare) la proteina (o le proteine) espresse da quel gene. Avremmo troppi interessi, più o meno legittimi, in conflitto. E troppi colli di bottiglia dove la conoscenza sulla natura più intima dell'uomo rischierebbe di bloccarsi. PIETRO GRECO

SEGUE DALLA PRIMA

SE IL CAVALIERE...

Certo, Berlusconi fa bene a protestare perché la sinistra solleva il tema periodicamente, ma manifesta scarso impegno a concludere. Poi, come è nel suo Dna, Berlusconi eccede, accusando il centro-sinistra di essere comunista e di volerli impedire di vincere elezioni libere che i comunisti non avrebbero mai vinto, dimenticando che la sinistra, anche con i comunisti, ad esempio francesi, ha già vinto e rivinto libere elezioni. E via con la propaganda di chi dall'alto dei suoi multimiliardi si sente vittima. Allora, viene il tempo di mettere alcuni puntini sulle «i», ovvero di fissare i paletti. Primo paletto, il conflitto di interessi esiste e lo ha riconosciuto lo stesso Berlusconi. Secondo paletto, la legge in materia deve valere, come qualsiasi

legge democratica che si rispetti, erga omnes, e quindi anche contro alcuni potenziali ministri di Berlusconi (ahi, sono già caduto nella demonizzazione a futura memoria: pazienza). Terzo paletto, è vero che fintantoché non esiste una legge in materia Berlusconi potrebbe esigere, per di più affermando impropriamente di essere stato eletto dal popolo, di diventare Presidente del Consiglio, ma esiste un precedente: l'invito di Scalfaro a disfarsi del conflitto. Sommessamente, si potrebbe suggerire al Presidente Ciampi di ricorrere a quel precedente e di affermare solennemente che, dovendo per ruolo e per giuramento difendere la Costituzione e la democrazia italiana, non affiderà l'incarico di Presidente del Consiglio a nessun candidato che si trovi nelle condizioni indicate come rilevanti dal testo dei saggi di Berlusconi e dal disegno di legge approvato due anni fa alla Camera. In questo modo,

Berlusconi potrebbe dedicare parte del suo preziosissimo tempo a risolvere quella che nelle democrazie liberali non è un'anomalia, ma un ostacolo insormontabile alla conquista di cariche di governo e dimostrerebbe di essere non soltanto «moderato» (peraltro, non una qualità che si riscontra in molti dei suoi discorsi tantomeno quando parla dei suoi interessi economici), ma un autentico liberale che conosce il valore della separazione fra interessi privati e sfera pubblica di governo. GIANFRANCO PASQUINO

TASSE, DOPO LA FRANCIA...

l'immediatezza delle decisioni dei singoli paesi. Questa è la realtà e con essa occorre fare i conti. Per questo non basta confermare le scelte fatte, pure importanti. Il risa-

namento finanziario, l'aumento delle entrate, le prospettive di crescita, sono tutti meriti che il centro sinistra può e deve rivendicare in polemica con la demagogia a buon mercato del centro destra.

Ma oggi occorre un passo diverso. Qualcosa di più dell'impegno a redistribuire ai contribuenti italiani le maggiori entrate che tra qualche giorno saranno esattamente definite. Occorre una nuova fase della politica fiscale, al servizio della nuova fase economica italiana ed europea. Una svolta che è resa possibile dai risultati ottenuti in questi anni.

È necessaria una strategia di medio periodo, meno dipendente dai numeri delle maggiori entrate e più attenta alle potenzialità che la ripresa economica sta mettendo a disposizione e ancora di più metterla se le prossime iniziative legislative incentiveranno lo sviluppo, senza accontentarsi di quello che ci

sarà comunque.

In sostanza un sostegno alla domanda, in particolare ai redditi medio-bassi, allo sviluppo e all'occupazione di qualità. Questo oggi è possibile grazie alle risorse disponibili, sia fiscali che da occasioni come l'Umts. A questo proposito deve essere chiaro che il voto strappato occasionalmente in Parlamento dal centro destra non deve affatto inibire di decidere con la prossima finanziaria di usare queste risorse per sostenere la ripresa nei settori avanzati dove abbiamo maggiori difficoltà. Anzi c'è da chiedersi se le risorse che deriveranno dall'asta Umts messe a disposizione dello sviluppo non possano ulteriormente aumentare. La massa del debito pubblico italiano è naturalmente un vincolo reale, ma i conti sono sotto controllo come afferma con forza il Dpsf e in ogni caso se altri paesi si muovono.

L'Italia non può restare ferma perché ne va della com-

petitività delle aziende italiane e della qualità sociale della ripresa. Le decisioni fin qui prese tenevano conto di un quadro diverso.

Oggi Germania e Francia si muovono e stanno dimostrando che politiche che accompagnano il risanamento con sviluppo e occupazione possono dare buoni risultati. In Europa c'è naturalmente chi vorrebbe fare prevalere politiche conservatrici limitate all'ottica del risanamento, ma la sinistra non può avere lo stesso orizzonte e non mi sembra azzardato affermare che un'epoca sta finendo e una svolta è possibile. Questo è anche un modo per evitare che il centro destra, di fronte ad un ritardo del centro sinistra, possa immeritabilmente vestire i panni di chi si candida a gestire lo sviluppo.

Lo sviluppo deve essere guidato da chi ha gestito il risanamento, ma per farlo deve rendere esplicito il messaggio al paese, in questo

modo prenotando la candidatura a governare anche nella prossima legislatura da parte dell'alleanza tra centro e sinistra. Il messaggio che viene da Bonn e Parigi è di sinistra e ci incoraggia a fare di più e meglio anche con coraggiose politiche fiscali su un arco di tempo più lungo. Nulla a che spartire con quanti pensano che per diminuire le tasse occorre tagliare pensioni e sanità. Abbiamo iniziato quasi da soli in Europa a cambiare il sistema fiscale, pur avendo maggiori difficoltà, ma ora sarebbe un errore fermarsi appagati dal cammino fatto. L'Europa, grazie alle sinistre si è rimessa in un modo o nell'altro in moto e non possiamo restare alla finestra. La discussione sul Dpef, l'aggiornamento che ne verrà fatto a settembre e soprattutto la finanziaria per il 2001 saranno l'occasione per questo aggiornamento.

ALFIERO GRANDI
sottosegretario alle Finanze

