

L'evoluzione oltre Darwin, gli ingegneri delle proteine

(A cura di Maurizio Brunori, Professore Emerito, Università La Sapienza, già Presidente della Classe di Scienze FMN dell'Accademia dei Lincei; e di Stefano Gianni, Professore Ordinario di Biologia Molecolare, Università La Sapienza)

"Ogni variazione, per piccola che sia e da qualsiasi cagione provenga, purché sia in qualche parte vantaggiosa all'individuo di una specie, contribuirà nelle sue relazioni infinitamente complesse cogli altri esseri organizzati e colle fisiche condizioni della vita alla conservazione di quest'individuo, e in generale si trasmetterà alla sua discendenza."

Con questo aforisma Charles Darwin riassumeva le sue teorie sull'evoluzione delle specie, processo che tende ad adattare le caratteristiche di un sistema all'ambiente. I continui e del tutto casuali cambiamenti nella struttura biochimica delle molecole della vita e il loro accumularsi in un organismo come risultato della selezione, hanno portato alla fissazione di mutazioni favorevoli che consentono la prevalenza di una certa specie.

Si potrebbe dire che il limite principale dell'evoluzione è la lentezza del processo; ma come si dice, l'evoluzione biologica ha avuto a disposizione circa 4 miliardi di anni. L'accelerazione dei processi elementari, mutazione e selezione, renderebbe più efficace il processo evolutivo.

Nel 2018 il Premio Nobel per la Chimica è stato assegnato a tre straordinari "ingegneri delle proteine" che sono riusciti nell'incredibile impresa di accelerare il processo dell'evoluzione al fine di produrre in laboratorio, in tempi brevi, proteine non presenti in Natura che sono state utilizzate in settori i più vari quali l'energia rinnovabile, la chimica industriale, la produzione di farmaci innovativi.

Frances Arnold, quinta donna premiata con il Nobel per la Chimica, è professoressa al Caltech di Pasadena; George Smith è professore di Biochimica all'Università del Missouri; Gregory Paul Winter ha lavorato prevalentemente nel Laboratory of Molecular Biology di Cambridge, UK, istituzione che ha prodotto 12 Premi Nobel.

Gli *ingegneri delle proteine* lavorano sulle ... proteine, macromolecole molto versatili che svolgono nell'organismo -in ogni vivente- tutte le funzioni necessarie alla vita. Esse sono catene formate da aminoacidi, unità fondamentali in numero di 20 che sono differenti fra di loro in quanto contengono diversi gruppi chimici collaterali. È ben noto che in Natura la sostituzione di un solo aminoacido in una proteina anche grande (per es. 150 aminoacidi) può portare ad alterazioni funzionali che sono causa di patologia. La prima *malattia molecolare*, scoperta da Linus Pauling, è l'anemia a cellule falciformi legata a una mutazione singola dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi del sangue.

L'idea di modificare in modo mirato uno o eventualmente più aminoacidi di un enzima per poterne controllare, cancellare o migliorare la funzione – imitando le mutazioni naturali- risale ai primi anni Ottanta, quando fu introdotta la cosiddetta mutagenesi sito-specifica. Nel 1982 Winter, Fersht e collaboratori riportarono per la prima volta la produzione di un enzima modificato in laboratorio per mutazione del gene ed espressione della proteina. Questo esperimento segnò la nascita dell'ingegneria proteica fondata sulla mutagenesi sito-specifica e sul conseguente studio delle proprietà dei mutanti artificiali.

Arnold, Smith e Winter rivoluzionarono la mutagenesi contribuendo, ciascuno nel proprio ambito di competenza, alla nascita della cosiddetta "*evoluzione guidata*" delle proteine. L'intuizione principale fu quella di imitare la strategia dell'evoluzione ma accelerarne i processi fondamentali, la mutagenesi e la selezione; e quindi sviluppare nuove metodologie per indurre nelle proteine in esame migliaia di mutazioni casuali e selezionare i mutanti più idonei allo scopo.

Un passaggio fondamentale in questa strategia globale fu quello di utilizzare come fabbriche di nuove proteine i batteriofagi, virus che attaccano i batteri, intensamente studiati come modelli per comprendere i processi fondamentali

della genetica molecolare. Il filosofo americano Charles Sanders Peirce, padre del pragmatismo, sosteneva che "*Tutte le evoluzioni che conosciamo vanno dal vago per arrivare al definito*".

Analogamente, Arnold, Smith e Winter dimostrarono che la selezione guidata tra decine di migliaia di mutazioni casuali permetteva di imitare la selezione naturale e accelerare i processi evolutivi, consentendo di produrre "una proteina ideale" a partire da una miriade di migliaia di proteine differenti in quanto mutate a caso.

Senza neppure tentare di elencare gli straordinari successi dei tre laureati Nobel, è importante aggiungere che l'invenzione dell'evoluzione guidata rappresenta un'affascinante storia d'imprenditoria, dove il genio dello scienziato/a si è abbinato a una intuizione commerciale. Il lavoro della Arnold a Caltech ha prodotto moltissimi enzimi totalmente nuovi capaci di catalizzare reazioni chimiche anche complesse connesse con la chimica verde, con la produzione di biocarburanti, con lo smaltimento dei rifiuti organici.

Questo lavoro è stato accompagnato dalla pubblicazione di oltre 30 brevetti, la creazione di decine di start-up e più di 10 imprese. Nel Laboratory of Molecular Biology di Cambridge Greg Winter trovò un ambiente ricco di grandi personalità e fu incoraggiato a perseguire le proprie intuizioni scientifiche secondo la filosofia del magico Direttore dell'epoca Max Perutz, socio Linceo. Dopo i primi anni '80, Winter si impegnò nel mettere a punto una tecnica di ingegneria proteica per trapiantare un intero frammento da una proteina all'altra; e nell'inventare un modo per *umanizzare* gli anticorpi di topo, progresso assolutamente vitale per poter iniettare al paziente anticorpi terapeutici estranei (*non-self*) diminuendo grandemente le reazioni di rigetto.

Il primo anticorpo l'adalimumab, approvato nel 2002, è ancora utilizzato per la terapia della psoriasi, delle malattie croniche intestinali e dell'artrite reumatoide; sono in commercio altri anticorpi mirati alla neutralizzazione di tossine e alla terapia di varie malattie autoimmuni e varie forme di tumore. La vendita nel 2006 di due aziende di tecnologia degli anticorpi ha fruttato oltre 1 miliardo di euro, con enormi benefici non solo per gli scopritori ma anche e soprattutto per le Istituzioni di appartenenza.

Si potrebbe ricordare che la scoperta degli anticorpi monoclonali dovuta a Milstein e a Kohler fu pubblicata nel 1975 senza aver brevettato la procedura, una perdita incalcolabile dato il larghissimo uso di monoclonali in chimica analitica e medicina. Si dice che quando la premier Mrs M. Thatcher era in visita al Laboratory of Molecular Biology, informata dell'occasione mancata per mancanza di un brevetto andò su tutte le furie e minacciò di chiudere il LMB se fosse accaduto di nuovo.

Sarà vero? Comunque Sir Winter può dormire in una botte di ferro, non sembra abbia nulla da temere dall' ... *ombra della Lady di ferro*.

Articolo pubblicato il 9 ottobre 2018 su

<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>