



# HIGHLIGHTS

## LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

di Claudio Della Volpe - [claudio.dellavolpe@unitn.it](mailto:claudio.dellavolpe@unitn.it)

### Come la chimica sbaglia e si corregge. Ma è tutto qui?

Sul numero dello scorso maggio di *Nature* [1] si racconta con meticolosa, durissima, forse perfino eccessiva, ricchezza di dettagli, la storia di un caso recente, che rivela come e con quali meccanismi la ricerca avanzata nel nostro settore sbaglia e si corregge, un caso su cui riflettere.

Homme W. Hellinga è ora "J.B. Duke professor" di biochimica alla Duke University ed uno dei più famosi ricercatori nel campo dell'approccio combinato teorico e sperimentale alla progettazione di farmaci e proteine [2]. Nel 1991 ha pubblicato Dezymer, un programma in grado di prevedere quali sequenze di amminoacidi siano capaci di assumere una struttura adatta ad una certa funzione.

Si tratta, come potete immaginare, di un settore di ricerca molto avanzato in cui la pressione del moderno sistema di "publish-or-perish" è estrema.

Nel 2002 Hellinga ha iniziato un progetto di ricerca molto ambizioso: come cambiare una proteina data in un enzima estremamente attivo, in particolare come trasformare la proteina che lega il ribosio nell'*E. coli*, che non ha alcuna attività enzimatica, in un potente enzima in grado di rivaleggiare con il principe della glicolisi, la trioso-fosfato isomerasi, TIM. In un articolo pubblicato nel 2004 su *Science* [3] Hellinga ed i suoi studenti di dottorato hanno mostrato che, modificando una ventina di amminoacidi nell'enzima iniziale secondo le indicazioni di un programma di calcolo appositamente sviluppato, modifiche realizzate usando le moderne tecniche PCR, si sarebbe stati in grado di ottenere un potente sostituto del TIM, il NovoTIM.

L'articolo ebbe un'enorme risonanza internazionale e la Duke istituì addirittura una struttura codiretta da Hellinga e da sua moglie per continuare le ricerche.

Ovviamente tale risonanza ha giustamente stimolato un certo numero di tentativi di emulazione e di verifica. Dopo varie richieste, nel 2006, Hellinga mandò alcuni dei suoi campioni a J. Richard, altro famoso enzimologo di UNY-Buffalo; Richard ripeté gli esperimenti senza trovare conferma. Inoltre sua moglie e collaboratrice Tina

Amyes (quella dei chimici di alto livello sposati con chimiche è un leit-motiv!) misurò la costante di Michaelis del NovoTIM trovandola non solo diversa da quella pubblicata da Hellinga, ma molto vicina a quella del TIM naturale. Nell'estate 2007, mentre usciva un secondo articolo di Hellinga [4], il gruppo di Richard arrivò alla conclusione che i risultati di Hellinga si potevano spiegare con la presenza di impurezze di TIM nel NovoTIM, che invece risultava del tutto privo di attività enzimatica.

A questo punto sono seguite le inevitabili ritrattazioni dei due articoli da parte di Hellinga [5] ed una sequela di accuse reciproche con gli studenti coautori dell'articolo, un'inchiesta della Duke, oltre ad un serrato dibattito sulla pagine della concorrente di *Science*, *Nature* [6].

Nel mese di marzo, infine, *Science* e *Nature* hanno pubblicato due articoli che dimostrano come il computer si possa effettivamente usare per progettare enzimi funzionanti [7].

Apparentemente tutto è finito bene: un errore è stato individuato e corretto, la procedura giusta è stata trovata, un settore chiave si è sviluppato ulteriormente e il metodo scientifico ha mostrato ancora una volta la sua capacità di trasformare gli errori in progressi. Però!

Però, dice *Nature*, non io, da una parte il caso dimostra che andare fino in fondo ad un problema, trovando gli errori costa fatica e denaro e non procura nulla (Richard ha speso soldi e tempo senza ottenerne alcun vantaggio pratico); dall'altra gli studenti di dottorato di Hellinga hanno avuto un danno enorme e la comunità scientifica non ha ancora capito cosa esattamente ha prodotto gli errori; perfino i precedenti lavori di Hellinga potrebbero essere messi in discussione. Ed infine, aggiungo io, in quanti casi la comunità scientifica ha l'interesse di verificare, con accuratezza e precisione sufficienti, i risultati pubblicati, che assomano oggi ad un numero astronomico?

Conoscete il proverbio alto-atesino: "Das papier ist geduldig!" ovvero "La carta è paziente!"?

Claudio Della Volpe è ricercatore di Chimica fisica applicata al DIMTI di Trento ([www.ing.unitn.it/~devol/](http://www.ing.unitn.it/~devol/)); si occupa di bagnabilità, angolo di contatto ed energia superficiale dei solidi.

### Bibliografia

- [1] [www.nature.com/news/2008/080514/full/453275a.html](http://www.nature.com/news/2008/080514/full/453275a.html)
- [2] [www.biochem.duke.edu/faculty/homme-hellinga](http://www.biochem.duke.edu/faculty/homme-hellinga)
- [3] *Science*, 2004, **304**(5679), 1967.
- [4] *J. Mol. Biol.*, 2007, **366**, 945.

- [5] *Science*, 2008, **319**(5863), 569.

- [6] *Nature*, 2008, **453**, 258.

- [7] L. Jiang *et al.*, *Science*, 2008, **319**, 1387; D. Röthlisberger *et al.*, *Nature*, 2008, **453**, 190.