

GENOMICA, PROTEOMICA, METABOLOMICA: TRE ASPETTI DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE A CONFRONTO

Anna Valerio



Tra i settori più intriganti dello studio della biologia dei sistemi si sta facendo largo con sempre maggior vigore quello della metabolomica. Certo la denominazione che le è stata data è davvero cacofonica ma la ragione di questo nome così poco amato, anche se oggi usatissimo, nasce direttamente dalla sua origine storica. Questa branca di studio deriva infatti, per diretta successione logica di eventi, in prima battuta dalla genomica, che è lo studio dei geni

di un individuo e del loro funzionamento, e poi dalla cosiddetta “proteomica”, termine con il quale di definiscono le proteine codificate proprio da quei geni. La metabolomica, in questo contesto, si configura come lo studio, invece, del complesso di piccole molecole (i metaboliti) presenti in una specifica cellula o tessuto di un individuo.

Gli aspetti di questi tre settori di indagine sono peculiari: la genomica ha come oggetto di interesse i geni, cioè quegli elementi del DNA che hanno in sé le informazioni contenute in ogni cellula di un organismo. I geni sono circa 35000/40000 e sono uguali in ogni cellula di un dato organismo. Se si vuole studiare il DNA di un individuo si può usare, come materiale di analisi, una qualsiasi sua cellula purché sia dotata di nucleo perché è proprio lì che si trova il DNA e quindi i geni. I geni di quel soggetto non muteranno mai, saranno sempre gli stessi nel tempo e, proprio grazie a questo, sono paragonati a un'impronta digitale che caratterizza ogni vivente in maniera univoca. Questo è un concetto statico. Con un'immagine semplice possiamo paragonarli a lunghe serie di lettere che si strutturano in parole, si concatenano in frasi e formano libri.

Sappiamo che nei geni è contenuta l'informazione per la costruzione di proteine. Quei geni che in un certo momento sono attivi agiscono permettendo la costruzione di una determinata proteina, mentre quelli in quel dato momento inattivi non lo fanno. L'insieme di tutte le proteine presenti in una cellula o in un tessuto o, ancora, in un organo è stato chiamato proteoma per una sorta di analogia appunto con il termine genoma. Appare evidente come il proteoma, però, non sia uguale in tutte le cellule di uno stesso organismo; anzi, nei diversi tessuti pur del medesimo vivente, i geni che si sono attivati e hanno fatto proteine non sono sempre gli stessi: in un tessuto cardiaco saranno diversi da quelli del rene, del muscolo scheletrico o del tessuto nervoso. Anche se appartengono alla stessa persona. Sono proprio i diversi assetti proteici che hanno permesso lo sviluppo di organi diversi pur partendo dallo stesso DNA. E' come se un determinato giorno si decidesse di prelevare dalla nostra libreria alcuni libri per leggerli e un altro giorno altri.

Ma la cosa è ancora un pochino più complessa. Il proteoma, o corredo proteico, varia nelle diverse situazioni fisiologiche: sotto stress è diverso che a riposo o in condizione di lavoro e, naturalmente, varia ancora più drammaticamente in condizioni di patologia perché allora alcuni geni possono essere messi a tacere e non dare più l'informazione per la produzione di quelle date proteine



necessarie oppure altri si possono “risvegliare” con conseguenti azioni di disturbo nei riguardi delle normali attività cellulari. Il proteoma è dunque un concetto dinamico. E proprio per questa ragione il suo studio ha subito suscitato grande interesse e i ricercatori si sono letteralmente immersi ogni volta nell’analisi, contemporanea e comparata, delle diverse migliaia di proteine di una cellula nell’intento di poter evidenziare quella o quelle che, in una specifica patologia, erano presenti in quantità più elevata o erano del tutto assenti. Quali siano i meccanismi che inducono “la scelta di leggere un gruppo di libri piuttosto che un altro” da parte di cellule vicine o addirittura contigue non è a oggi noto ma è senz’altro di enorme interesse tanto da stimolare la ricerca di numerosi gruppi in gara tra loro per ottenere risultati convincenti. Da subito si è capito però come, con questo approccio di studio, non sarebbe stato né semplice né tantomeno veloce ottenere riscontri di interesse clinico.

Oggi lo sguardo si è spinto ancora più in là: si è passati allo stadio successivo, la metabolomica appunto. Qual è il razionale di questo “terzo stadio”? Nelle varie cellule le proteine non sono entità separate ma, al contrario, interagiscono tra loro, vengono modificate da reazioni enzimatiche, si trasformano in altre molecole configurando alla fine un profilo biochimico specifico che caratterizza quella tale cellula che, proprio grazie a questo, è diversa da un’altra pur dello stesso vivente. La metabolomica studia proprio quel profilo in termini delle piccole molecole (i metaboliti a basso peso molecolare) presenti in un sistema biologico (cellule, tessuti, organi e fluidi biologici) in un particolare stato dinamico.

Questi metaboliti non solo rappresentano il prodotto finale dell’espressione genica o dell’attività enzimatica ma in più documentano anche le influenze esercitate dall’ambiente su tutto questo. L’ambiente esterno infatti condiziona il microambiente cellulare attraverso l’esposizione alla luce, i nutrienti, i gas inspirati, il contatto con agenti tossici, con coloranti, conservanti, farmaci etc. Il complesso dei metaboliti di un ambiente cellulare ne definisce il “fenotipo biochimico”, cioè l’aspetto dell’espressione di quei geni, e della loro interazione con l’ambiente, di un sistema biologico nel suo insieme. Alla base di tutti i sistemi biologici si trova infatti, oltre a un preciso sistema organizzativo, un insieme di relazioni e di interazioni. I sistemi viventi funzionano mediante numerose reazioni che, attraverso la trasformazione di migliaia di sostanze, determinano flussi di materia e di energia necessari per la loro vita e per il loro funzionamento. Questi flussi sono il metabolismo.

Mentre la genomica e la proteomica suggeriscono un modo possibile di funzionamento del sistema, la metabolomica ne dà la rappresentazione reale e fornisce una risposta del momento sul funzionamento visto in modo globale nonché interconnesso con la genomica e la proteomica. E’ per tali motivi che, senza nulla togliere all’interesse a comprendere il ruolo dei geni e dei loro prodotti quali le proteine, sta crescendo l’interesse per definire e comprendere come il metabolismo possa influenzare le stesse reti genetiche e proteiche. La metabolomica sono i libri di quella biblioteca che scegliamo di leggere ma soprattutto l’influenza che la loro lettura ha su di noi.

Oggi è possibile valutare il *metaboloma* di un soggetto sui suoi fluidi biologici e da esso definirne l’età, il sesso, lo stile di vita, lo stato nutrizionale, le interazioni con l’ambiente, i possibili stati patologici, l’effetto di terapie farmacologiche. Si usano tecnologie avanzate come la Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare e la Spettrometria di Massa per determinare qualitativamente e quantitativamente il profilo biochimico e fornire informazioni sulle interazioni tra i diversi processi metabolici. Sono tecniche che permettono di determinare, su un singolo campione, fino a 60-80



metaboliti contemporaneamente senza avere una conoscenza a priori dei composti ricercati. Come si intuisce, questi approcci forniscono molti dati che richiedono successive attente e complesse analisi matematiche multivariate per fornire un quadro del sistema. Queste metodologie trovano oggi molte possibilità di impiego nel campo delle scienze biomediche dove sono numerose le variabili che possono venir rilevate su soggetti che presentano una determinata patologia; ma può anche accadere che non tutte queste variabili siano necessarie per descrivere il problema considerato.

Può bastare una piccola aliquota di sangue o addirittura un campione di urina per individuare lo stato di salute o di malattia sulla base di una valutazione integrata delle modificazioni dei livelli dei metaboliti e per definire lo stato fisio-patologico in termini sistemici o organo specifici. Oggi si possono caratterizzare patologie del sistema nervoso, patologie neonatali rare, alcune forme di tumore e di patologie cardiache. Se poi l'analisi viene effettuata in funzione del tempo è possibile valutare la direzione delle variazioni osservate, che sono legate alle perturbazioni a cui è sottoposto il sistema biologico considerato, facendo una predizione dell'evoluzione a breve dello *status* complessivo di quell'organismo e contribuendo alla comprensione del perché si instaurano certi stati patologici anziché altri. L'approccio si è dimostrato valido sia per la descrizione di patologie in essere, sia per il riconoscimento di stati pre-patologici (non ancora manifesti) legati a fattori di rischio di insorgenza delle malattie la cui conoscenza può spingere a mettere in atto piani di prevenzione.

Quando si considerano sistemi biologici complessi, le variabili sono molte e spesso correlate tra loro; in questo caso uno studio di metabolomica può fornire una visione a tutto tondo del problema e mettere in luce le relazioni tra le variabili e la loro importanza relativa. D'altro canto prendere in esame i singoli processi biologici isolati fornisce inevitabilmente una visione riduzionistica delle funzioni vitali; può semplificare notevolmente il problema in esame ma di certo fornisce un risultato poco aderente alla realtà del sistema in quanto tutto è collegato, a partire dalle informazioni contenute nei geni (genomica), per continuare con l'espressione genica nelle proteine e per finire con l'interazione dei metaboliti tra loro, con le stesse proteine e con il loro ruolo nell'evoluzione dei processi biologici.

E' facile prevedere nei prossimi anni un grosso impatto degli studi metabolomici, insieme naturalmente alla genetica funzionale e alla proteomica, nei campi della diagnostica, della terapia e delle biotecnologie così come nella ricerca farmacologica. A tempi più lunghi le previsioni sono di un contributo fondamentale nell'ambito della prevenzione e nella personalizzazione delle terapie e dell'alimentazione ad esse connesse.

RIFLESSI ON LINE

Iscrizione presso il Tribunale di Padova
n.2187 del 17/08/2009

Direttore Responsabile
Luigi la Gloria
luigi.lagloria@riflessionline.it

Vice Direttore
Anna Valerio
anna.valerio@riflessionline.it

Coordinatore Editoriale
Gianfranco Coccia