

LORENZO ALBERTO PINNA

GLI EFFIMERI MONUMENTI DELLA SCIENZA:
DIVAGAZIONI DI UN BIOCHIMICO *

Qualche anno fa a un noto biochimico americano, Eugene P. Kennedy, fu chiesto di scrivere un articolo autobiografico per una prestigiosa rivista, l'«Annual Review of Biochemistry». E Kennedy titolò l'articolo *Sailing to Byzantium*, navigando verso Bisanzio. Questo è il titolo di una celebre poesia di Yeats, nella quale il poeta irlandese, dopo aver affermato che l'invecchiamento del corpo e la decadenza fisica si possono vincere se ci si dedica alla contemplazione dei monumenti dello Spirito Umano, che ne testimoniano la grandezza, conclude:

*And therefore I have sailed the seas and come
to the holy city of Byzantium.*

[E perciò ho solcato i mari e sono giunto
alla sacra città di Bisanzio]

Una Bisanzio ideale dunque, luogo dello spirito, dove tutti i monumenti della civiltà umana sono simbolicamente raccolti. Monumenti imperituri, non tanto o non solo perché costruiti nel marmo o nel bronzo, ma perché hanno lasciato un segno indelebile nelle generazioni, un segno che i secoli non fanno sbiadire, ma, anzi, talora accentuano. I monumenti dell'Arte innanzitutto, ma anche quelli della Letteratura, del Diritto, della Filosofia, della Pietà, della Fede, per non dire dei monumenti immateriali, eppure sublimi e perenni anch'essi, della Musica.

Ma vi è – si chiede Kennedy – un'altra Bisanzio verso la quale possiamo far vela e che contenga i monumenti della Scienza? Essa esiste – egli conclude – e non ha contribuito meno dell'altra alla edificazione della Civiltà, ma i suoi monumenti sono anonimi poiché la fama degli architetti che hanno contribuito ad edificarli dura solo lo spazio di un mattino. Paradossalmente i monumenti della Scienza sono effimeri non perché siano più fragili di quelli dell'Arte, della Letteratura e della Filosofia (anzi spesso sono più solidi ed inconfutabili) ma perché hanno solo la forza della Verità, non il fascino della Bellezza.

* Comunicazione letta il 15 marzo 1996 nell'Odeo Olimpico.

Inoltre un monumento della Scienza, una volta costruito, diviene subito il basamento di quello successivo di modo che la sua identità si dissolve in un unico immenso edificio sempre in via di costruzione. Così accade che il nome dell'artefice scompare con la propria opera, come se il nome di un poeta venisse cancellato per sempre dalla memoria collettiva allo scadere dei diritti d'autore!

Da quando il metodo scientifico moderno è stato impostato, per merito di Galileo e di altri grandi ingegni alla fine del sedicesimo secolo, il progresso della Scienza Sperimentale è diventato un meccanismo autonomo, svincolato dalla Filosofia e dalla Religione, ma anche, in larga misura, dalle personalità degli Scienziati. Gli Scienziati – nota acutamente Kennedy – a differenza degli Artisti e dei Letterati «sono intercambiabili». E cita l'esempio di Otto Warburg: la sua figura dominò come un gigante tutta la biochimica mondiale durante la prima metà del XX secolo; eppure oggi non si troverebbe uno studente che sappia dire quali furono le sue scoperte. E potremmo scommettere che se anche Warburg non fosse esistito le nostre conoscenze biochimiche oggi non sarebbero diverse da quelle che sono.

Il progresso scientifico è fatto di scoperte dipendenti l'una dall'altra: l'ultima cancella la precedente e sarà a sua volta resa banale dalla successiva. Come i gradini di una scala: ciascuno di essi serve solo per consentire l'accesso al successivo, prima non avrebbe senso e subito dopo potrebbe venire tolto senza danno. Più velocemente la scienza progredisce più transeunte diventa l'importanza di ciascun gradino. Nel mio campo oggi un lavoro, anche il più geniale, diventa obsoleto, salvo rare eccezioni, nel volgere di un paio d'anni, mentre all'inizio della mia carriera ricordo di avere consultato con interesse lavori originali vecchi anche di dieci anni e più.

Di questa situazione si rendeva conto anche un altro grande biochimico di questo secolo, Fritz Lipmann, che nel ricevere il Premio Nobel ebbe a dire degli scienziati: «Il loro fine spesso è solo quello di ampliare appena un poco i confini della conoscenza. Le loro scoperte per lo più devono essere espresse in un linguaggio scientifico compreso soltanto da pochi. Eppure noi sentiamo che la spinta ad esplorare la natura in tutti i suoi innumerevoli aspetti è una delle funzioni più importanti dell'Umanità».

Non solo dunque i monumenti della Scienza sono spesso effimeri, essi restano anche sconosciuti ai più nella loro breve vita. E più la Scienza procede, più vasto diviene l'orizzonte della conoscenza, più complessi e costosi gli strumenti per ampliarlo ulteriormente, più divengono effimere ed inavvertibili al pubblico le scoperte scientifiche. Agli albori dell'Anatomia e della Botanica, per esempio, era più probabile che un nuovo organo o una nuova specie venissero scoperti e

ricevessero il nome dello scopritore, assicurandogli una fama duratura, che spesso peraltro ne rispecchiava i meriti in maniera distorta rispetto a quelli di altri ingegni, magari più profondi, ma meno fortunati e condannati ad un precoce oblio. Il ricordo del Vallisneri oggi è certamente più legato ad un genere di piante acquatiche (*Vallisneria*) a lui dedicato che non ai suoi egregi studi di fisiologia. Si tratta, come si vede, di monumenti della Scienza durevoli sì, ma aleatori e casuali, destinati comunque a diventare sempre più sporadici con il passare degli anni.

Vi sono, certo, le debite eccezioni, costituite in genere da discipline scientifiche particolarmente idonee alla divulgazione e operanti in settori dove l'attività amatoriale può ancora produrre risultati di interesse, magari in un ambito locale. Leggendo la monumentale *Storia di Vicenza* edita da questa Accademia rimasi stupefatto nel vedervi il mio nome tra gli autori citati: ma non si trattava naturalmente di nessuna delle mie pubblicazioni scientifiche «importanti» bensì di un articolo amatoriale che avevo scritto quand'ero studente su alcune specie di orchidee rinvenute sul monte Summano! È curioso notare come quelle osservazioni dilettantesche potessero ancora interessare qualcuno a trent'anni di distanza, mentre i miei articoli sulle più lette riviste biochimiche internazionali invecchiano nel giro di pochi mesi!

Questo strabismo della fama ha esempi famosi: basti pensare a Francesco Redi, la cui figura dovrebbe giganteggiare nella storia della biologia moderna per essere stato colui che per primo dimostrò con rigore scientifico, ineguagliato ai suoi tempi, la falsità del dogma, allora da tutti accettato, della generazione spontanea. Ma se Redi oggi è ricordato lo si deve principalmente ad un suo spiritoso, gradevole, ma non certo sublime saggio poetico, il celebre ditirambo *Bacco in Toscana* presente in tutte le antologie. Il destino di Redi è comune anche ad altri, all'Algarotti, per esempio, il cui nome sopravvive nelle antologie per i suoi resoconti dalla Russia e da altri paesi lontani, ma non certo per i suoi notevoli lavori di fisica e matematica; o allo stesso Pascal, un nome che giganteggia per la profondità dei suoi pensieri in materia di filosofia e religione, mentre, se non fosse per lo sciovinismo dei Francesi che hanno imposto il suo nome per una unità di misura della pressione, pochi ricorderebbero i suoi grandi meriti nella matematica e nella fisica. Inferiori, probabilmente, questi ultimi, a quelli di un Evangelista Torricelli, l'inventore del barometro, che non avendo però prodotto nulla di notevole ad di fuori del campo scientifico, gode di una fama incomparabilmente inferiore a quella del collega francese.

Un biochimico come chi scrive non può dimenticare l'esempio di Lazzaro Spallanzani, definito da Voltaire, suo contemporaneo, «il migliore osservatore d'Europa» e del quale Charles Bonnet soleva dire

che «aveva scoperto in pochi anni più Verità di tutte le Accademie in mezzo secolo». Eppure Spallanzani, non avendo scritto niente di comparabile al *Bacco in Toscana* è un nome ancor meno conosciuto di Redi. Di lui scrisse Jean Rostand, il grande biologo contemporaneo, dopo averne elencato tutte le scoperte fondamentali: «Difficilmente uno scienziato potrebbe ambire a gloria più durevole». Affermazione involontariamente ironica se si pensa a quanto poco Spallanzani e le sue osservazioni siano ricordati e che è la riprova di quanto effimeri siano i monumenti della scienza, anche i più rimarchevoli, se li si paragona a quelli dell'arte e della letteratura!

Meritevole di meditazione è anche la sproporzione tra la notorietà ed i meriti effettivi di Alessandro Volta e di Luigi Galvani: scienziato puro il primo, rigoroso, sperimentale; clinico famoso, il secondo, esponente di una facoltà universitaria nel '700 ancora in bilico tra rigore scientifico e retorica umanistica, ingegno vivace, grande divulgatore. Le antologie ed i libri scolastici spiegano frettolosamente come Volta avesse ragione e Galvani avesse preso un abbaglio. Eppure nell'immaginario collettivo Galvani con le sue rane predomina su Volta con la sua pila e sul nome di Galvani si sono perfino coniate parole entrate nel linguaggio corrente, come «galvanizzare», che hanno superato i confini d'Italia: «To galvanize the audience», «galvanizzare l'uditorio», dicono gli Inglesi.

La caducità dei monumenti della scienza del resto è ben presente agli scienziati stessi che, per rendere meno aride le loro dissertazioni, spesso ricorrono a citazioni mutuare dal campo delle lettere. Ecco infatti che Eugene Kennedy, dopo aver citato Yeats già nel titolo della propria autobiografia, poche pagine più avanti cita Shakespeare nel rievocare un episodio che ancora gli brucia della sua vita di ricercatore. «Nel 1954» egli ricorda «con un allievo di nome George Burnett cercavamo un enzima che avrebbe dovuto catalizzare la fosforilazione delle proteine e scoprimmo questo enzima nel fegato». «Questa fu la prima dimostrazione di una protein chinasi» aggiunge con orgoglio, del tutto giustificato se si considera che oggi di questi enzimi se ne conoscono più di trecento e qualcuno scommette che ne esistano forse tremila. Comprensibile quindi anche il rammarico di Kennedy per aver abbandonato quella linea di ricerca, con il senno del poi, così promettente: «Abbandonai lo studio delle protein chinasi» ricorda amaramente e citando William Shakespeare conclude «like the base indian cast the pearl away, else richer than all his tribe».

Queste sono le ultime parole di Otello prima di gettarsi sulla propria spada dopo aver uccisa, ignaro del tradimento di Jago, l'innocente Desdemona: «Come l'indiano ignorante gettai via la perla...».

Cos'altro avrebbe aggiunto Kennedy se avesse saputo che quella

perla da lui gettata ma raccolta da altri stava per fruttare il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a Edwin Krebs ed Edmond Fischer?! Ciò avveniva nel 1992, e l'anno successivo Fischer fu ospite di questa Accademia e visitò il Teatro Olimpico. Ma già oggi provate a chiedere, non per le strade, ma nei nostri licei e nelle nostre accademie chi sono e che cosa hanno scoperto Krebs e Fischer per meritare il Nobel e scommetto che il 90% degli intervistati non saprà rispondere.

Eppure l'avventura scientifica coronata dal Premio Nobel a Krebs e Fischer, e tuttora in pieno svolgimento, non è stata dopo tutto un dialogo tra iniziati, ma qualcosa che ha davvero aperto nuove prospettive nel campo della Biologia e della Medicina.

Negli anni '50, quando la storia ebbe inizio, si era già capito che il comportamento di un organismo vivente dipende dal numero e dal tipo di proteine che vengono espresse nelle sue cellule e che questo patrimonio di caratteristiche ereditarie è archiviato nelle lunghe catene di DNA dove ogni segmento che corrisponde ad un gene rappresenta lo stampo esatto di uno specifico tipo di proteina. Si sapeva anche che le proteine sono, con termine generico, «biologicamente attive» e che questa attività il più delle volte è di natura catalitica, cioè tale da accelerare reazioni chimiche altrimenti così lente da essere praticamente «ferme». A queste proteine-catalizzatori si dà il nome di enzimi e da esse dipende l'ordinato svolgimento di tutte le funzioni degli organismi viventi. Mentre infatti per un chimico una reazione, fino a prova contraria, decorre spontaneamente, per un biochimico è vero l'opposto: salvo eccezioni le reazioni chimiche che hanno luogo nella cellula non decorrono con velocità apprezzabile se non c'è un enzima specifico che le catalizza. Questo garantisce che tra le migliaia di reazioni che potrebbero avvenire in una cellula contemporaneamente, creando il caos, decorrano in un dato momento solo quelle che sono necessarie, grazie all'attività dei relativi enzimi.

Ma il quesito attorno al quale alla fine degli anni '50 ci si arrovellava era: come fa la cellula, quando mutano le condizioni, a «cambiare decisione» interrompendo per es. una reazione e consentendone un'altra, prima inibita? Gli enzimi insomma apparivano allora come la celebre freccia della quartina del Metastasio, quella che il prof. Roberto Poli del Liceo Ginnasio Pigafetta citava durante le interrogazioni di Matematica al malcapitato studente che, accorgendosi di averla detta grossa, cercava di cambiare la risposta: «Voce dal sen fuggita / più ritener non vale / Non si trattien lo strale / quando dall'arco uscì». Ecco, gli enzimi allora apparivano come frecce lanciate da un arco o come proiettili sparati da un cannone, la loro azione sembrava inarrestabile ed irreversibile, ma ciò era incompatibile con l'ambiente cellu-

lare, dove è necessario che reazioni chimiche si interrompano ed altre, nuove, incomincino, senza che la concentrazione degli enzimi responsabili vari significativamente. Gli enzimi insomma, o almeno molti di essi, dovevano essere *regolabili* come lo è un missile telecomandato e come *non* lo sono una freccia o un proiettile di cannone.

Fig. 1

Tra la fine degli anni '50 e l'inizio dei '60 ci si accorse che l'ambiente cellulare e in particolare la concentrazione di alcuni metaboliti possono interagire debolmente con alcuni enzimi, modificandone l'attività, di solito inibendoli, processo questo cui venne dato il nome di «regolazione allosterica», perché avviene in un sito diverso da quello catalitico. Questo tipo di regolazione pone l'enzima sotto il controllo locale dell'ambiente cellulare nel quale è immerso e spiega ad esempio come una cellula epatica che possiede una quantità di glucosio più che sufficiente ai propri bisogni energetici possa «spegnere» un enzima (la *glicogeno fosforilasi*) che inizia, più a monte, la demolizione del glicogeno dal quale originano le molecole di glucosio. La regolazione allosterica non spiegava però ancora molte cose importanti ed in particolare perché spesso le cellule siano indotte a fare *non* quello che converrebbe al loro microcosmo, ma quello che è necessario all'organismo nel suo complesso. Quel glucosio, per es., che al fegato non interessa perché ne possiede a sufficienza, può essere invece indispensabile per il funzionamento di altri organi, come per es. i muscoli che ne consumano moltissimo per contrarsi, o come i globuli rossi che non solo non possiedono riserve proprie di glicogeno ma sfruttano solo parzialmente l'energia del glucosio che ricevono dal plasma perché mancano di quelle centrali energetiche che sono i mitocondri. Ecco quindi che dei messaggeri, gli «ormoni» appunto, vanno da una cellula all'altra per segnalare queste esigenze.

Ma come avviene la trasmissione ed il recepimento di questi messaggi ai quali, in ultima analisi, si deve l'ordinato e coerente svolgimento di tutte le funzioni biologiche di un organismo? Krebs e Fischer si accorsero che quella produzione di glucosio che la cellula tendeva ad interrompere poteva riprendere grazie ad un meccanismo di vera e propria modifica chimica dell'enzima, identica a quella «fosforilazione» scoperta pochi anni prima da Kennedy. Una protein chinasi, cioè, analoga benché diversa da quella scoperta da Kennedy, modificava, fosforilandolo, l'enzima responsabile della prima tappa che porta alla produzione di glucosio, la *fosforilasi*, rendendolo costitutivamente attivo ed insensibile a quelle sollecitazioni allosteriche che avrebbero potuto inattivarlo. Questa protein chinasi che fosforila la fosforilasi, a sua volta è fosforilata ed attivata da un'altra protein chinasi attivata da un secondo messaggero prodotto dalla cellula in conseguenza dell'arrivo sul recettore di membrana del «primo messaggero», vaie a dire

dell'ormone, glucagone in questo caso, che segnala che il glucosio deve essere «comunque» prodotto. Il motivo della complessità di questo processo «a cascata» si sarebbe chiarito in seguito scoprendo che l'attivazione della prima protein chinasi (PKA in Fig. 2) da parte del secondo messaggero comporta la fosforilazione non solo della «fosforilasi chinasi» ma anche di numerosi altri enzimi la cui attività è controllata dal glucagone. Il lavoro di Krebs e Fischer insomma rivelava le basi molecolari del celebre apologo di Menenio Agrippa che dava per scontato che, ma non spiegava come, i vari organi del corpo siano tra loro coordinati ed interdipendenti.

Fig. 2

Sarebbero occorsi tre decenni prima che la validità generale di questa scoperta venisse compiutamente dimostrata per tutti i processi metabolici e non solo per il catabolismo del glicogeno. Oggi sappiamo infatti che questo meccanismo di regolazione basato sulla fosforilazione reversibile di proteine è diffuso in tutti gli organismi superiori ed ha un'importanza ed una diffusione che prima nessuno avrebbe sospettato.

Si può calcolare che oltre il 30% delle proteine subiscano durante la loro esistenza questo tipo di modifica chimica che ne altera le proprietà biologiche. Ogni volta che ciò accade deve intervenire una protein chinasi che a sua volta è sottoposta a regolazione da parte di ormoni o di secondi messaggeri o di altri stimoli cellulari, come schematicamente illustrato nella figura 3. Anche le protein chinasi, quindi, sono molto numerose; rappresentano in effetti la famiglia di enzimi più grande che si conosca, con oltre 300 membri già noti; ma si può prevedere che ne esistano tra 2.000 e 3.000, poiché il 3% del genoma decodificato finora serve ad esprimere protein chinasi. Esse, operando come interpreti che traducono il linguaggio degli stimoli cellulari e dei messaggi ormonali in eventi biochimici, garantiscono il coordinato svolgimento di tutte le funzioni biologiche; è come se in una città dove circolano da 50.000 a 100.000 veicoli ci fossero circa 3.000 semafori, meticolosamente sincronizzati e collegati tra loro, che ne regolano il traffico. Nessuna meraviglia che quando qualcuno di questi semafori si spegne o resta verde o rosso indefinitamente, o si scoordina dagli altri, nella cellula avvenga il caos. Un caos tanto maggiore quanto più «importante» è il crocevia metabolico regolato dal semaforo rotto, un caos che può significare innanzitutto proliferazione cellulare incontrollata e crescita neoplastica. Ma può significare anche malattia metabolica, alterazione delle difese immunologiche, minor difesa nelle infezioni virali, carente risposta a farmaci ecc.

Fig. 3

Un grosso capitolo della biochimica, dunque, un «monumento» forse meno effimero di altri, ma che non è ancora completato ed alla cui costruzione hanno contribuito e contribuiscono centinaia di labo-

ratori (compreso il nostro) sparsi in tutto il mondo ed ignorati dal grande pubblico. Tale oblio non solo è inevitabile ma è anche opportuno se si considera quanto poco basti per compromettere l'obiettività di una osservazione scientifica. Le rare eccezioni a questa aurea regola di riserbo sono dovute al protagonismo intempestivo e deplorabile di qualche «pecora nera».

Se dunque le fatiche degli uomini di scienza sono così misconosciute, qual è lo stimolo che li spinge ad operare? Mi sia consentito per una volta di citare non un poeta, ma il fondatore della Scienza moderna, Galileo Galilei, che lasciò scritto ciò che ogni ricercatore non dovrebbe mai dimenticare: «Io stimo più il trovare un vero benché di cosa leggiera che 'l disputar lungamente delle massime questioni senza conseguir verità nessuna».

Questo è il punto: i monumenti delle Lettere e delle Arti sono imperituri perché sono belli, non perché sono veri. I monumenti della Scienza, per essere tali, devono solo essere veri, ma così diventano subito ovvii, scontati, irrilevanti.

È dunque necessariamente poco gratificante per questo il lavoro degli scienziati? No, se essi sono insaziabilmente curiosi, innamorati del vero e non della fama. Ad una condizione però, che siano liberi, assolutamente liberi, di scegliere loro stessi l'oggetto della propria curiosità. E qui, insperatamente mi viene in aiuto non uno scienziato ma di nuovo un poeta, il Petrarca, che ho trovato citato in italiano, con mia sorpresa, sulla scrivania di un collega tedesco. Un endecasillabo che recita «Altro diletto ch'emparrarar non pruovo»: «il mio solo piacere è apprendere cose nuove»; in un linguaggio poetico è lo stesso concetto espresso da Galileo e da Lipmann, l'insopprimibile aspirazione dell'uomo ad ampliare sempre di più i confini della conoscenza.

Bibliografia

- E.P. Kennedy, *Sailing to Byzantium*, «Annu. Rev. Biochem.», 61: 1-28; 1992.
 J. Rostand, *Lazzaro Spallanzani e le origini della biologia sperimentale* (Trad. G. Barberis), Torino, Einaudi, 1963.
 E.G. Krebs and E.H. Fischer, *The phosphorylase b to a converting enzyme of rabbit skeletal muscle*, «Biochim. Biophys. Acta», 20: 150-157; 1956.
 D.A. Walsh, J.P. Perkins and E.G. Krebs, *An adenosine 3'-5' monophosphate dependent protein kinase from rabbit skeletal muscle*, «J. Biol. Chem.» 243: 3763-3765; 1968.
 E.H. Fischer and E.G. Krebs, *Commentary on the phosphorylase b to a converting enzyme of rabbit skeletal muscle*, «Biochim. Biophys. Acta» 1000: 297-301; 1989.

- L.A. Pinna and M. Ruzzene, *How do protein kinases recognize their substrates?*; «Biochim. Biophys. Acta», 1314: 191-225; 1996.
- L.A. Pinna and A. Donella-Deana, *The use of peptide substrates for studying the specificity of protein phosphatases*, «Biochim. Biophys. Acta», 1222: 415-431; 1994.

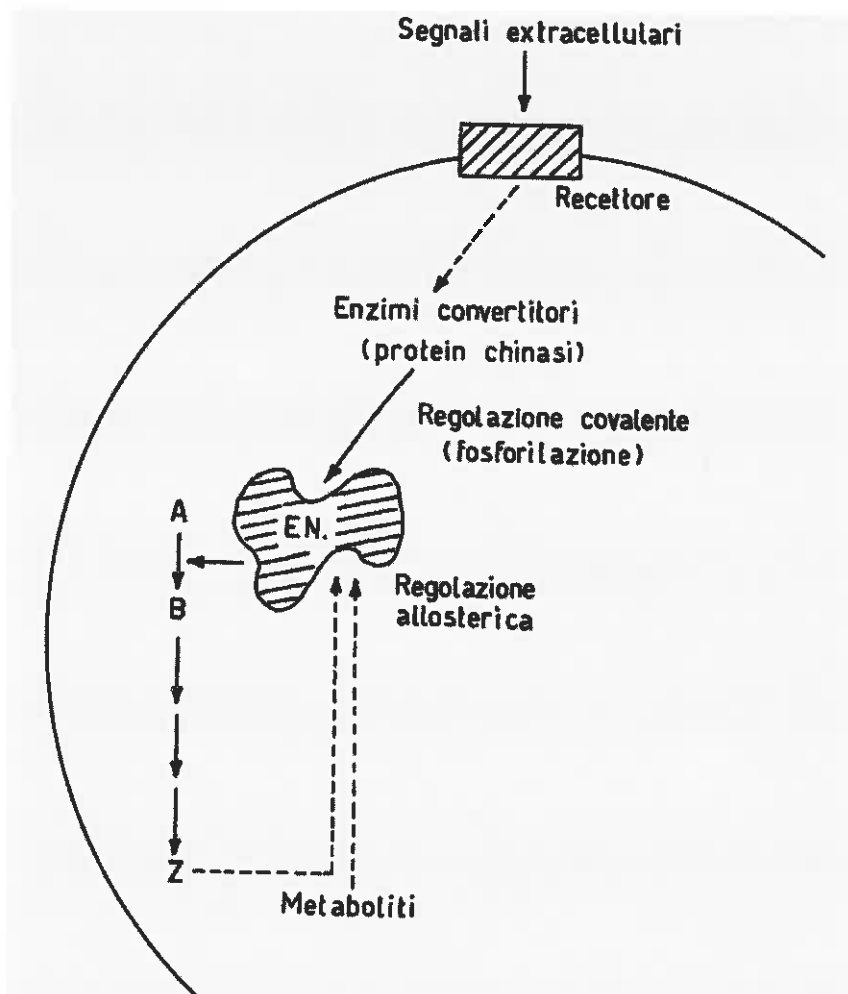


Fig. 1 Gli enzimi (En) possono subire due tipi di regolazione, allosterica e covalente.

La regolazione allosterica, che ha luogo tramite deboli interazioni con metaboliti e prodotti di reazione (z), consente all'ambiente cellulare di «far lavorare» l'enzima in funzione dei fabbisogni locali ed in particolare di «spegnerlo» se i prodotti della reazione (z) sono sovrabbondanti «retroinibizione». La regolazione covalente, che normalmente si manifesta attraverso il processo di «fosforilazione», si sovrappone alla regolazione locale (allosterica) sottoponendo l'enzima al controllo di agenti e stimoli extracellulari. La regolazione covalente è mediata da un enzima «convertitore» (di solito una protein chinasi) a sua volta posto sotto il controllo (immediato o remoto) di segnali extracellulari. Un esempio concreto di regolazione covalente è illustrato in Fig. 2.

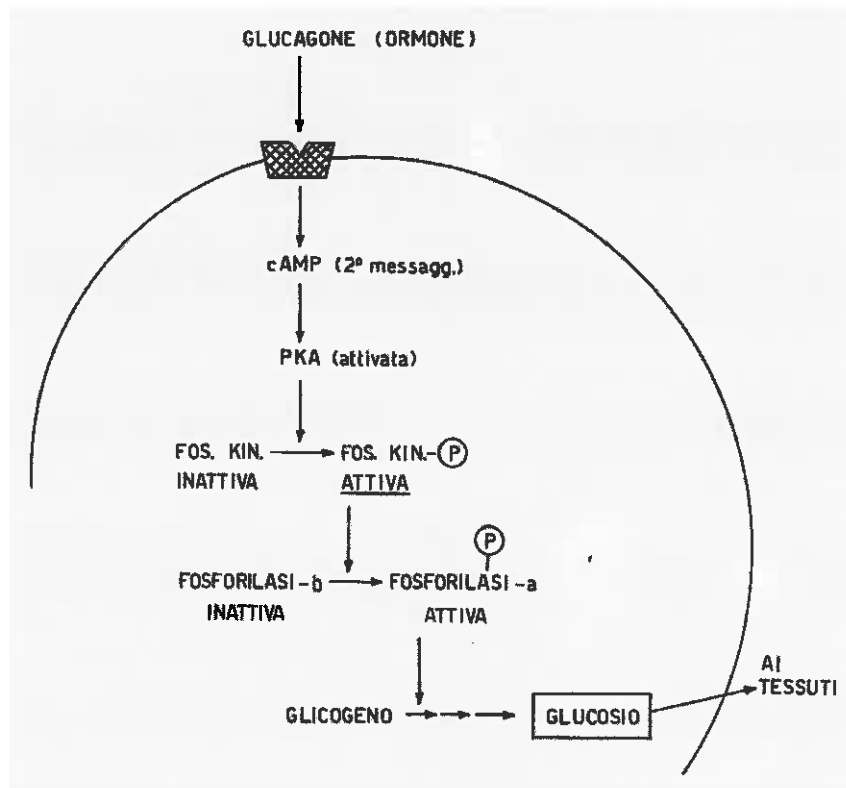


Fig. 2 Rappresentazione schematica di come una cellula venga indotta a produrre glucosio in seguito a stimolo ormonale. L'attivazione della fosforilasi-b mediante fosforilazione da parte della «fosforilasi chinasi» fu l'osservazione originale di Krebs e Fischer che aprì la strada alla comprensione dell'intero complesso meccanismo. In seguito Krebs e collaboratori dimostrarono che a sua volta la fosforilasi chinasi viene attivata mediante fosforilazione da parte di un'altra chinasi (PKA) attivata da un secondo messaggero (l'AMP ciclico «cAMP») prodotto in seguito alla stimolazione delle cellule da parte del glucagone. Per una rievocazione storica di questa serie di scoperte vedi Fischer e Krebs 1989. «P» rappresenta il gruppo fosforico.

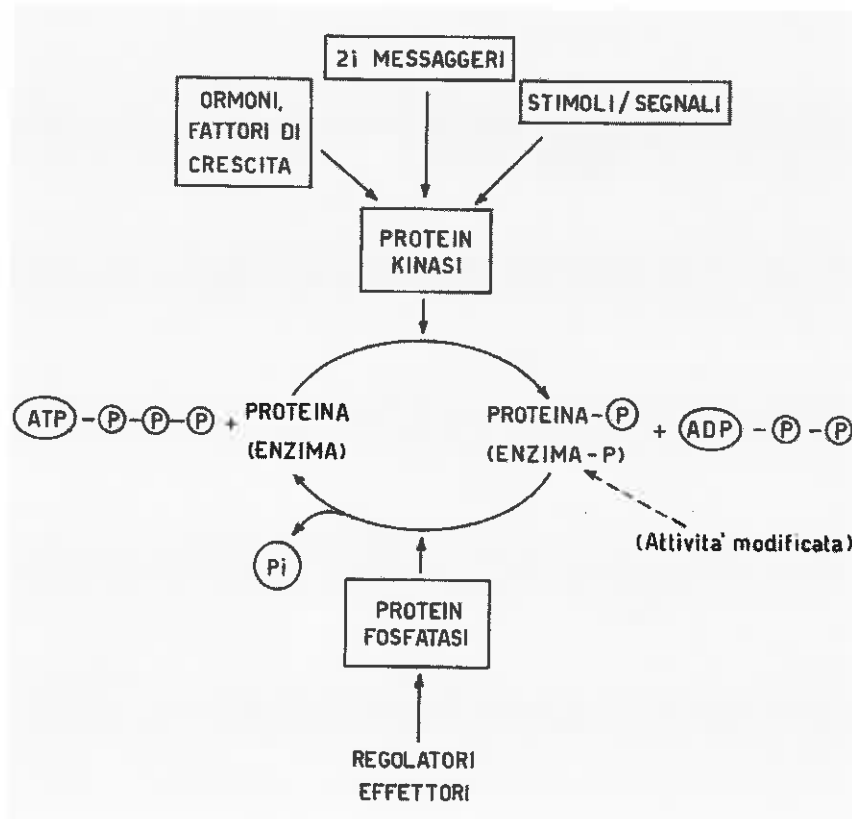


Fig. 3 Rappresentazione schematica del processo di fosforilazione reversibile di una generica proteina.

La reazione verso destra è catalizzata da una categoria di enzimi molto numerosi, denominati «protein chinasi», che, a loro volta, sono sotto il controllo di svariati stimoli e/o effettori. Ciascuna protein chinasi è dotata di una straordinaria specificità che le consente di riconoscere i residui aminoacidici che deve fosforilare nelle proteine che sono i suoi bersagli (Pinna e Ruzzene 1996). La reazione inversa è catalizzata da un'altra categoria di enzimi, le «protein fosfatasi», la cui attività e specificità sono coordinate con quelle delle chinasi (Pinna e Donella-Deana 1994). «P» rappresenta il gruppo fosforico.