

professore ordinario di logica matematica all'Università di Torino  
e *visiting professor* alla Cornell University di Ithaca (New York)



# Il programma del vaccino

Un'analisi della sequenza di nucleotidi che compongono il primo vaccino a mRNA per SARS-CoV-2

**I**l BNT162b2, detto anche Comirnaty o Tozinameran, è il primo vaccino di una nuova era medica, pianificato in laboratorio e costruito artificialmente nel 2020. Le lettere BNT del primo nome sono l'acronimo di Biopharmaceutical New Technologies, o BioNTech: una ditta tedesca ormai famosa, fondata nel 2008 a Mainz per sviluppare farmaci basati su mRNA artificiale.

Il codice del vaccino sviluppato da BioNTech è contenuto in una sequenza di 4284 caratteri. Il suo mRNA, come avviene in natura, inizia con un cappello consistente dei due nucleotidi GA, che segnalano alla cellula che si tratta di materiale genetico proveniente dal suo nucleo: la segnalazione è una menzogna, perché si tratta invece di mRNA che arriva dall'esterno, ma è perdonabile, perché fatta a fin di bene. Per inciso, i programmi eseguibili dell'MS-DOS iniziavano analogamente con le due lettere MZ, che erano le iniziali del nome del primo programmatore Mark Zbikowski: con un po' di megalomania, gli sviluppatori del vaccino potrebbero dunque interpretare le lettere GA come le iniziali di God Almighty (Dio onnipotente).

## L'adattamento cruciale

Segue una prima regione non tradotta di 52 nucleotidi, che specificano in quale fessura della stampante 3D della cellula (il ribosoma) dovrà essere inserito il codice da riprodurre. Questa parte è direttamente copiata da quella corrispondente del gene umano *HBA1* dell'emoglobina alfa 1, che risulta essere particolarmente efficiente per l'indirizzamento.

C'è poi una sequenza segnale estesa di 48 nucleotidi, divisi tre a tre in 16 codoni, che specificano la zona della cellula da cui le proteine create dovranno uscire (il reticolo endoplasmatico). Questa parte è copiata da quella corrispondente del virus SARS-CoV-2 di COVID-19, ma con vari adattamenti, usati anche in seguito: in particolare, si impiegano codoni

che sono sinonimi di quelli usati dal virus, nel senso che corrispondono agli stessi amminoacidi, ma privilegiano le lettere C e G rispetto alla U, perché così si rende più efficiente la produzione delle corrispondenti proteine.

L'adattamento cruciale è però la sostituzione della U con una pseudo-U ( $\Psi$ ), scoperta da Katalin Karikó nel 1995, che ha la miracolosa proprietà di essere sufficientemente diversa dalla U, da permettere al vaccino di aggirare il sistema di riconoscimento e distruzione dell'RNA esterno da parte della cellula, ma sufficientemente uguale alla U, da permetterne l'uso da parte del ribosoma per la produzione delle proteine.

## Mutazioni contro il collasso

Segue la fondamentale sequenza mutante di 3777 nucleotidi o 1259 codoni, che specifica le istruzioni per la costruzione di parti delle punte (*spikes*) dell'involucro del virus: saranno esse a stimolare il sistema immunitario a produrre gli anticorpi per la loro eliminazione, e di conseguenza per l'eliminazione dell'intero virus. Anche questa parte è copiata da quella corrispondente del virus, ma con due mutazioni nelle posizioni 986 e 987, per sostituire i due amminoacidi usati dal virus (lisina e valina) con quello usato dal vaccino (prolina). Il motivo è che, senza l'involucro del virus, le punte collasserebbero e produrrebbero antivirus inefficaci contro il virus stesso, mentre le due mutazioni rendono le punte rigide anche senza l'involucro.

Il vaccino si conclude con una seconda regione non tradotta di 295 nucleotidi, con funzioni di stabilizzazione e ottimizzazione dell'RNA, e una coda ripetuta di 110 nucleotidi terminali, quasi tutti A, che servono a segnalare la fine del codice e a prevenirne il degrado dovuto all'uso ripetuto. Ed è a questi 4284 caratteri, contenuti in due sole paginette, che miliardi di persone affidano la loro speranza di sopravvivere alla pandemia di COVID-19.