



SCIENZA ESPERIENZA

 LOGIN: PASSWORD: **VRI**
[CHI SIAMO](#) | [DOSSIER](#) | [ARCHIVIO SE](#) | [FORUM](#) | [NEWSLETTER](#) | [ZADIG](#)

HOMEPAGE
NOTIZIE AL SETACCIO
VITA DA SCIENZIATO
MONDOGLOBO
FRONTIERE
IDEA
VISTO, LETTO, SENTITO, NAVIGATO

D'INTORNI E CONTORNI
A SPASSO TRA LE STELLE
TROPPIA MEDICINA?
QUALITA' SECONDARIE
SCIENZA E INTERESSE
LA SCIENZA ALLO SPECCHIO
DOSSIER E PERCORSI

Biologia moderna, biologia contemporanea, biotecnologie

A sistemi complessi come quelli biologici non si addicono le regole meccanicistiche. Modificare il genoma può portare a effetti imprevisti: chi fa scienza lo sa, i tecnologi invece fanno finta di ignorarlo

11 aprile 2003

Marcello Buiatti, professore di genetica Università di Firenze

fonte: articolo per la rivista *Il Ponte*

Il mondo umano in cui ci troviamo a vivere all'inizio del terzo millennio sembra vivere solo nel presente e aver dimenticato che quanto avviene ora è conseguenza del passato e prelude al futuro.

Questo atteggiamento porta a discutere solo dell'ultima notizia apparsa sui mezzi di comunicazione di massa e, di conseguenza alla incapacità di comprendere le ragioni dell'oggi e di prevedere quelle del domani. Eppure stiamo attraversando un periodo di grandi rivolgimenti sia per quello che avviene nel concreto che per la stessa nostra concezione della vita e di noi stessi. C'è in questo un interscambio continuo fra scienza, tecnologia e visione del mondo che resta in gran parte inconscio ma che ci modifica giorno per giorno come individui e come parte di una società. In particolare in campo biologico sembra che scienza, tecnologia, sentire comune, si evolvano comunicando ma in modo asincrono, con frequenti attriti e contraddizioni. E' probabilmente da questa asincronia, mai così aspra come ora, che nascono i conflitti, non a caso spesso più emotivi che razionali e di conseguenza difficilmente componibili. Si aggiunge a questo, ed è anche qui la prima volta che si verifica, una forte spinta verso la virtualità anch'essa un effetto non irrilevante degli attuali processi della comunicazione di massa. Proprio per questo cercherò in questo saggio, di partire da un breve excursus storico sulle scienze biologiche, per poi discutere delle tecnologie derivate, quelle vere e quelle virtuali, provando, per quanto ne sarò capace, di ricondurre il dibattito su binari di razionalità. Questo anche per rammentare l'importanza della storia del pensiero per la comprensione della dinamica dei concetti, delle teorie, delle stesse ideologie e anche per la interpretazione dei comportamenti di biologi medici e biotecnologi. Una delle cose di cui non ci rende conto infatti è il fatto che i biologi, a differenza di quanto avviene in altre discipline, sono fortemente influenzati in tutti i loro atti dal fatto di essere contemporaneamente soggetti ed oggetti della ricerca che conducono come fa giustamente notare Elena Gagliasso in un importante volume pubblicato recentemente.

Distinguerò per chiarezza una biologia moderna da una contemporanea, in fase di consolidamento nei primi anni del 2000, dopo la decifrazione di un numero elevato di genomi. Lo farò naturalmente non per smania classificatoria ed in modo non rigido al solo scopo di sottolineare la accelerazione che il cambiamento di alcuni concetti di base delle scienze biologiche sta subendo.

La biologia moderna: il programma meccanico

Fino alla seconda metà dell'Ottocento le scienze biologiche sono state essenzialmente descrittive ed hanno solo raramente usato metodi in qualche modo simili a quello galileiano della ipotesi-esperimento/osservazione-nuova ipotesi. In questo la biologia è stata a lungo separata dalla chimica e dalla fisica, ambedue da molto tempo non solo sperimentali ma anche tendenti alla elaborazione di leggi generali matematizzate. La descrizione matematica ha infatti assunto precocemente

valore di verità assoluta e è sembrata conferire una capacità predittiva totale. Ciò in accordo con la famosa metafora del diavolo di Laplace, capace di conoscere e predire lo stato e la dinamica dell'universo intero sulla base della conoscenza dei componenti e delle regole meccaniche generali. Il pensiero meccanicista e positivista che stava dietro questa concezione era coerente con lo "spirito del tempo" (Cini, 1995) dell'Occidente della rivoluzione industriale. La trasformazione del mondo per la produzione tramite le macchine costruite dall'uomo si basa infatti ora come allora su una sensazione forte di onnipotenza degli esseri umani e delle loro menti, capaci di progettare un cambiamento in modo preciso ed univoco e di predirne gli effetti a medio come a lungo termine. Da qui la fiducia onnicomprensiva nella scienza e nella tecnologia da essa derivata, di per sé stesse, in quanto infallibili, apportatrici di progresso. Il meccanicismo consiste infatti proprio nell'equiparare tutta la natura ad una immensa macchina, scomponibile nei suoi elementi che diventano così facili da studiare, e poi ricomponibile a volontà secondo disegni umani. Il metodo riduzionista di studio del mondo costituisce un corollario indispensabile ed anche la forza indubbia del meccanicismo. Ridurre significa infatti scomporre in elementi l'oggetto da osservare nella certezza che, essendo il tutto la semplice somma delle parti, sia interamente conoscibile attraverso lo studio di queste. Ciò elimina o comunque riduce fortemente i limiti alla conoscenza umana perché essendo qualunque oggetto, per quanto complesso, scomponibile, può essere semplificato a volontà e quindi conosciuto. La ragione del ritardo con cui la biologia è arrivata a questa concezione solo nella seconda metà del 1800 era proprio la convinzione diffusa che gli esseri viventi fossero qualitativamente diversi dal resto della materia e quindi non conoscibili attraverso il metodo riduzionista perché non governati solo dalle leggi, matematizzabili, della chimica e della fisica. Fu un gruppo di fisiologi tedeschi i "medici materialisti" di Berlino (von Helmholtz, du Bois Reymond, Brucke e altri) che, in un manifesto pubblicato nel 1949, pose le basi per una teoria meccanicista della vita che partiva proprio dalla affermazione della non alterità dei sistemi viventi rispetto alla materia non vivente e della conseguente universalità delle leggi della fisica e della chimica e del metodo riduzionista. Dalla fisiologia la rivoluzione meccanica si estese poi alla embriologia ad opera di una serie di scienziati fra cui Roux e poi anche allo studio della ereditarietà con Gregorio Mendel e soprattutto con i tre studiosi che, dopo un lungo periodo di oblio, riscopersero i lavori dell'abate moravo nel 1900. Secondo Mendel e i suoi riscopritori (Tschermak von Seyssenegg, de Vries, Correns) i caratteri ereditari sono interamente determinati da fattori ("anlage" o "merkmale" come li aveva chiamati Mendel), poi ribattezzati geni da W. Bateson (1906), che sono indipendenti l'uno dall'altro e si assortiscono a caso di generazione in generazione. Ne discende che la vita degli organismi è interamente controllata (predeterminata) dai geni e dal caso. In altre parole, secondo questa concezione, a ognuno di noi capitano precise combinazioni di geni paterni e materni da cui dipenderebbe interamente la nostra storia di vita. L'indipendenza dei singoli geni fa sì che noi siamo interamente dati dalla somma degli effetti dei singoli fattori ereditari. In questa concezione né l'ambiente né la storia sembrano avere nessun ruolo essendo tutto determinato prima della nascita. Questa concezione fu resa esplicita da Hugo de Vries nel 1902, nella sua opera in due volumi "Die Mutationstheorie" (la teoria delle mutazioni). Secondo de Vries la totale casualità dell'assortimento dei geni e dei loro varianti (alleli) e l'impostazione rigidamente determinista di Mendel e dei mendeliani tolgono ogni significato positivo alla selezione naturale. Questa quindi assume solo il ruolo di eliminare i non adatti, e cioè quegli individui che hanno avuto la sventura di ricevere nel loro patrimonio genetico mutazioni letali o comunque gravemente svantaggiose. La codificazione definitiva in termini moderni del determinismo in Genetica va tuttavia attribuita ad un fisico, Erwin Schrodinger. Questi, nel 1944, precorse di fatto la biologia molecolare prevedendo la esistenza di una macromolecola. Il DNA, in cui, secondo un codice preciso, sono scritte le indicazioni per tutti i caratteri degli esseri viventi. Per cui "se si potesse leggere l'uovo si conoscerebbe la gallina". Nel 1953 infatti, James Watson e Francis Crick scopersero la struttura del DNA e nel 1958, ad opera di Crick, apparve su Nature un articolo dal titolo

illuminante "Il dogma centrale della biologia molecolare". In questo articolo l'autore, sulla base dei dati derivanti da una serie di brillanti lavori sperimentali, affermava che l'informazione genetica, scritta nell'alfabeto a quattro lettere del DNA, viene trascritta senza possibilità di errore in un alfabeto simile nella molecola dell'RNA (acido ribonucleico) e poi tradotta nella lingua a venti lettere delle proteine, gli strumenti della vita, le macromolecole fondamentali per la nostra struttura ed il nostro metabolismo dalla nascita fino alla morte.

Il programma meccanico sembrava così essersi compiuto e sembrava in grado di spiegare completamente la vita secondo la felice intuizione di Schrodinger che Francis Crick aveva letto traendone ispirazione. Si era all'inizio della rivoluzione molecolare che avrebbe permesso di predire "vita morte e miracoli" di ciascun individuo una volta che fossero state affinate le tecniche di lettura dei genomi (gli insiemi dei geni dei diversi organismi). I sistemi viventi erano, come disse nel 1971 Jacques Monod in un famoso libro, determinati dal caso) e dalla necessità. La componente casuale era data dalle mutazioni e dall'assortimento casuale dei geni e degli alleli ad ogni generazione, la necessità dal DNA, chiamato da Monod non a caso lo "invariante fondamentale", rigido e preciso determinante di tutti i sistemi viventi. Queste affermazioni, come il lettore avrà compreso sono estremamente simili a quelle di Laplace se sostituiamo la vita all'Universo e noi esseri umani al suo "demone". Secondo questa concezione gli esseri viventi si distinguono dal resto della materia solo per il meccanismo riproduttivo che trasmette di generazione in generazione il codice della vita. L'ambiente al massimo entra in tutto questo solo come giudice esterno che sceglie quelli che hanno avuto la fortuna di avere ricevuto i DNA migliori e sono quindi in grado di trasmetterli ad una progenie più numerosa di quelle degli altri. La predicibilità da parte dell'uomo è comunque totale e dipende solo dalle sue capacità tecniche di lettura del patrimonio genetico degli organismi. Questa visione della vita è stata poi avvalorata nei primi anni sessanta del novecento dalla decifrazione del codice secondo il quale la informazione contenuta negli acidi nucleici (DNA e RNA) viene tradotta in proteine e si è mantenuta largamente prevalente fino agli anni novanta dello stesso secolo anche se era dagli anni settanta che si andavano accumulando le cosiddette eccezioni al dogma centrale. Può essere interessante notare che in fisica il programma di Laplace era andato in crisi molto prima con la meccanica quantistica e poi nella seconda metà del Novecento con gli studi sempre più rilevanti sui sistemi complessi su cui ritorneremo in seguito. Non che in biologia non ci siano state fino dai primi decenni del Novecento critiche alla visione semplicistica poi codificata nel dogma centrale, ma si può dire che i programmi di ricerca che ne derivavano coesistevano con quello meccanico ma erano senza dubbio molto meno noti al di fuori di ristrette cerchie di ricercatori considerati dagli altri eretici o comunque fuori dal filone principale delle scienze biologiche. Si era, a cavallo della metà del secolo scorso, all'inizio di una entusiasmante rivoluzione tecnologica che, a differenza delle precedenti aveva come oggetto i sistemi viventi e l'uomo stesso. Erano in pieno sviluppo la industria farmaceutica inesistente nella prima metà del secolo e le tecniche mediche e chirurgiche. con esse aumentava la aspettativa di vita soprattutto nei Paesi finanziariamente, scientificamente e tecnicamente più ricchi. Si stava verificando in altre parole la prima rivoluzione industriale biologica e le tecnologie derivate (le biotecnologie) erano in procinto di diventare parte di quella che sarà poi chiamata la "nuova economia". Tutto questo ha senz'altro condizionato la scienza almeno nel senso di una maggiore popolarità del metodo riduzionista e della concezione meccanico-informatica della vita, che stavano mietendo grandissimi successi sia sul piano della conoscenza di base che su quello applicativo soprattutto in campo medico.

La biologia contemporanea: ordine, disordine, "piccoli mondi"

Come abbiamo visto, alla base della concezione meccanica della vita c'è una sostanziale equivalenza fra esseri viventi e non viventi. Gli esseri viventi, come le macchine sarebbero costituiti da elementi discontinui, senza

relazione l'uno con l'altro. Negli esseri viventi i componenti verrebbero costruiti spontaneamente sulla base di comandi" inderogabili contenuti nel materiale ereditario, l'invariante fondamentale, il DNA. Volendo essere più precisi noi saremmo macchine capaci di autoconstruirsi di generazione in generazione sulla base di un programma indelebilmente scritto nel nostro computer centrale. Il programma sarebbe a sua volta scomponibile (ed eventualmente riassemblabile) in stringhe di informazione separate (i geni) ognuna essenzialmente autonoma dalle altre. La somma degli strumenti costruiti sulla base di combinazioni di geni presenti in ogni organismo lo determinerebbe in modo univoco e senza errori. E' utile sottolineare qui che mentre gli autori della teoria meccanica sono senza dubbio stati i biologi molecolari e i genetisti che si occupavano di virus e di batteri (i procarioti), le critiche storicamente sono venute da embriologi e genetisti di organismi multicellulari provvisti di nucleo (eucarioti) come noi esseri umani. Come vedremo in seguito il fenomeno non è casuale ma deriva dalla natura "multiversa" degli esseri viventi che presentano contemporaneamente caratteristiche in apparenza contraddittorie alcune delle quali sono più accentuate in certi organismi, altre in altri. Regole in parte diverse informano il comportamento dei diversi livelli gerarchici in cui è organizzata la vita (molecole, cellule, tessuti, organismi, ecosistemi, biosfera). E' d'altra parte umano che chi osserva uno solo di questi livelli (ad esempio le molecole) o un solo organismo appartenente ad un gruppo specifico tenda poi ad estrapolare da quanto ha trovato agli altri livelli ed agli altri organismi facendo assumere alle sue spiegazioni carattere teorico universale. Se poi lo "spirito del tempo" è attento, come è avvenuto al tempo della biologia moderna, solo al livello inferiore di organizzazione in quanto spinto dalla tendenza a ridurre al semplice il complesso, può accadere che chi osserva livelli superiori venga di fatto emarginato dalla conoscenza diffusa. Così è avvenuto a alla ricercatrice americana Barbara Mc Clintock quando, studiando il mais, nel 1951, scoprì che il materiale ereditario non è affatto stabile come sembrava tanto che alcuni geni possono saltare da un punto all'altro del genoma. La scienziata americana almeno ha preso il Premio Nobel per la sua scoperta anche se solo trent'anni dopo. Così non è stato per il grande Sewall Wright, uno dei fondatori della teoria neodarwiniana della evoluzione che ha dimostrato che i geni non sono indipendenti ma tutti collegati uno all'altro tanto che la capacità vitale di un organismo è data dalla loro combinazione. Il che significa che un variante di un gene può avere effetto positivo in un certo contesto genetico (in una certa combinazione) ed essere invece dannoso in un'altra. Lo stesso oblio ha avvolto I. M. Lerner quando ha provato nel 1954 che il fatto in sé stesso di possedere due varianti dello stesso gene (ognuno di noi ne ha due copie) è fortemente vantaggioso perché è sempre meglio avere possibilità di percorrere due vie diverse che essere limitati ad una. Così potremmo citare ancora Conrad Hal Waddington, genetista dello sviluppo, che già negli anni settanta del Novecento aveva affermato la necessità di una svolta concettuale in biologia (il paradigma fenotipico) che tenesse conto del fatto che la storia di ogni organismo, a parità di combinazione genetica, è diversa e diversi quindi è il suo fenotipo (l'organismo stesso, quello che vediamo nella realtà concreta). Waddington in realtà toccava il punto più importante di tutta la teoria meccanica, quello del livello di determinazioni o se si vuole, di predittività da parte di un osservatore, della vita di un organismo e cioè della storia dei suoi cambiamenti, di quanto questi dipendano dal contesto interno e quanto derivino invece dalle interazioni con l'esterno (con l'ambiente). Su questo punto il dibattito è sempre stato aperto, per le ovvie implicazioni filosofiche ed anche ideologiche e politiche, ma è entrato molto poco nel vero dibattito scientifico. anche se personaggi come R.A. Lewontin, S.J. Gould, S. Rose ed altri biologi di grande livello vi si sono cimentati. Per lungo tempo le scoperte che ho citato e le persone che le hanno fatte sono state in qualche modo emarginate dal prepotente avanzare della biologia molecolare. Poi, negli anni settanta e ottanta del secolo scorso è stato proprio nell'ambito di questa disciplina che si sono scoperte una serie di contraddizioni nella visione concettualmente derivata dal dogma centrale. E' stato proprio questo, il dogma, a vacillare quando si è scoperto, in procarioti prima in noi eucarioti poi, che i geni, le stringhe di DNA cosiddette codificanti perché

portano, in codice, le informazioni per le proteine, sono ambigui. Si è infatti dimostrato che un gene è in realtà come una frase fatta di più parole che può essere letto a cominciare da un punto o da un altro e finendo dopo numeri diversi di parole. Questo porta a significati diversi della frase e cioè alla sintesi di proteine diverse con funzioni diverse. Non solo, ma negli eucarioti, le parole (esoni) sono intervallate da pezzi di DNA (introni) che non verranno poi tradotti in proteine. Anche così il DNA viene trascritto fedelmente in RNA. Questo però viene poi tagliato alle giunzioni fra introni ed esoni. Gli esoni vengono poi spesso assemblati in ordini diversi dando di nuovo proteine diverse con diverse funzioni. Per dare una idea dell'importanza di questo fenomeno posso citare il caso di una classe di proteine, le neurexine. Ebbene, di queste proteine, essenziali per la corretta trasmissione di messaggi fra neuroni, se ne conoscono più di mille probabilmente perché il cervello deve essere fornito di strumenti molto versatili, ma sono tutte codificate da solo tre geni. E le fonti di ambiguità non sono solo quelle che intervengono nella trasmissione del messaggio da DNA a proteine. Queste, infatti, possono essere ulteriormente riarrangiate acquistando funzioni diverse anche dopo essere state sintetizzate. Infine, una stessa proteina può assumere, anche che ne venga modificato l'ordine dei componenti (gli aminoacidi), conformazioni diverse e quindi significato funzionale diverso. Un esempio di questo processo ci viene dalla ben nota sindrome della mucca pazza (la encefalopatia spongiforme) che colpisce bovini, ovini, ed altri ungulati e può essere trasmessa a noi esseri umani. Il fattore che determina la comparsa della sindrome è una proteina che, quando è nella sua conformazione normale esplica una funzione importante nel cervello ed è codificata da un solo gene. Questo in condizioni normali. Può però succedere che una delle moltissime copie di questa proteina, tutte uguali come composizione, cambi spontaneamente forma e ne assuma un'altra non funzionale. Se la molecola "malata" incontra poi una sorella "sana" le due formano un complesso labile da cui anche la versione funzionale esce con la forma sbagliata. Così la malattia si propaga con le conseguenze terribili che conosciamo. In questo caso il gene non è stato modificato, l'RNA nemmeno e neanche la proteina ma solo la sua forma che cambia funzione o, in questo caso, perde quella che aveva. Il dogma centrale, anche se senza dubbio la meccanica del trasferimento di informazione è effettivamente quella scoperta verso la metà del Novecento, perde gran parte del suo contenuto deterministico dopo le scoperte di cui si è adesso discusso perché tutte le altre macromolecole portatrici di informazione degli esseri viventi (DNA, RNA, proteine) non sono rigide ma versatili. Fa parte della versatilità il fatto che ogni macromolecola può essere riarrangiata a seconda delle esigenze e può assumere una serie di conformazioni (possiede "un paesaggio conformazionale") ognuna delle quali è funzionalmente diversa dalle altre. Per comprendere bene il significato biologico di questo fatto bisogna aggiungere ai concetti di ambiguità e versatilità quello di comunicazione fra molecole. La comunicazione è infatti uno degli elementi fondamentali della vita e si realizza, come abbiamo visto nel caso della mucca pazza, attraverso il riconoscimento fra molecole che avviene per complementarità delle forme in termini sterici ed energetici. E' con un meccanismo di questo genere che gli enzimi riconoscono i substrati (le molecole che devono trasformare). I substrati infatti si complessano con gli enzimi e poi, una volta trasformati se ne liberano. E' così che noi assimiliamo ed eliminiamo, è così che costruiamo tutte le sostanze di cui abbiamo bisogno volta per volta. L'enzima in questa operazione dovrà quindi assumere una conformazione precisa per riconoscere e complessarsi con un substrato. Se la conformazione cambia, il riconoscimento può non avvenire o, invece, la proteina può riconoscere un altro substrato e servire a produrre un'altra sostanza. Essere capaci di assumere più conformazioni significa quindi per le proteine poter sintetizzare sostanze diverse. Sorge qui il problema di come vengono usate variabilità, versatilità, ambiguità e cioè di cosa determini la "scelta" da parte di una cellula di indirizzarsi verso un processo o verso un altro. Innanzitutto vanno compresi i processi cosiddetti di regolazione con i quali la cellula "decide" di esprimere un gene, e cioè se produrre o meno una proteina ma anche quanto, quando e dove (in che parte di un organismo multicellulare) compiere questa serie di operazioni.

L'importanza di questo meccanismo, ancora in via di chiarimento risulta evidente da quanto si è appreso molto recentemente dal sequenziamento di un numero elevato di genomi fra cui quello umano. Queste analisi hanno ulteriormente dimostrato innanzitutto che la differenza fra i sistemi genetici degli eucarioti e dei procarioti è davvero grande. Non tanto però per il numero di geni che è di un paio di migliaia in un batterio e solo venti volte di più in un organismo complesso come il nostro. Il numero dei geni quindi non sembra essere in alcun modo correlato con i livelli di complessità degli organismi e nemmeno con il numero di funzioni di cui sono capaci. Anche all'interno degli eucarioti infatti il moscerino dell'aceto (la *Drosophyla* dei genetisti) ha circa metà geni di noi e il lievito, che è unicellulare arriva a poco meno di un quarto. Tuttavia, se guardiamo alla quantità complessiva di DNA per cellula il divario fra noi e i batteri è veramente enorme. Come è noto il DNA è costituito da una lunga serie di elementi detti "nucleotidi". Vi sono quattro tipi di nucleotidi (quattro "lettere" nella metafora informatica ancora in voga) indicati con A,T,G,C. Ebbene noi esseri umani abbiamo in ogni cellula circa tre miliardi di questi elementi mentre i batteri ne hanno da cinquecentomila a 5-6 milioni. Ne consegue che nei batteri i geni veri e propri ovvero la porzione codificante di essi (quella che viene trascritta e tradotta in proteine) costituisce circa l'80-90 per cento dell'intero genoma mentre nel caso degli esseri umani la quantità relativa si riduce al 2 per cento. Il resto, di cui si conosceva già la esistenza da diverso tempo, veniva anche chiamato con sprezzo DNA spazzatura, ma spazzatura davvero non è in quanto contiene gran parte delle indicazioni per le funzioni di regolazione. E' qui che giocano un ruolo fondamentale i meccanismi di riconoscimento che indicavamo prima. I geni infatti vengono trascritti da un enzima che riconosce il punto in cui la trascrizione del DNA deve avere inizio e poi scorre lungo la stringa abbandonandola ad un punto di termine della lettura. Perché questo enzima si attacchi al DNA, tuttavia, è necessaria la presenza, nella parte a monte del gene, di tutta una serie di proteine che devono riconoscersi fra di loro e riconoscere piccole sequenze del DNA. Su questo quindi ci devono essere, nei diversi punti piccole "paroline" con una composizione tale da poter assumere una conformazione locale complementare alla porzione della proteina con cui si dovranno complessare. Se quel gene verrà trascritto o no dipenderà quindi della esistenza nella cellula di tutte le proteine con cui la zona regolatrice si deve unire a formare quello che viene chiamato complesso di trascrizione. Quanto verrà trascritto invece deriverà dal livello di correttezza del riconoscimento fra le molte decine di proteine e il DNA regolatore e dalla sua stabilità. E' quindi il livello di complementarità fra partner dei complessi di trascrizione quello che conta nella regolazione della espressione dei geni. Il meccanismo è quindi tale da permettere ad un gene di esprimersi o no e anche di farlo più o meno. Questa flessibilità è fondamentale per fare sì che le azioni dei singoli geni siano "concertate" fra di loro, lo sviluppo proceda per attivazioni successive di gruppi di geni diversi, l'organismo possa rispondere alle variazioni ambientali attivando o inibendo batterie diverse di geni. La "concertazione" è necessaria perché le quantità relative dei componenti di un sistema biologico devono essere equilibrate, pena grave sofferenza o la morte. Pensiamo ad esempio cosa succederebbe se anche uno solo dei geni che ci permettono di assimilare molto costruendo grandi quantità delle sostanze prodotte, diventasse improvvisamente molto più efficiente. Se contemporaneamente non aumentano di efficienza anche gli altri geni che controllano la utilizzazione dei prodotti e la eliminazione delle scorie, avremmo un accumulo delle sostanze sintetizzate e di conseguenza tossicità e disagio tanto più forte quanto più sbilanciato è lo squilibrio che si è creato. Analogamente, durante lo sviluppo di un organismo multicellulare come il nostro, degli altri animali e delle piante superiori, bisognerà che fin dalle prime divisioni embrionali gli eventi si susseguano in un certo ordine temporale e con caratteristiche che, almeno nelle linee generali si sono ottimizzate durante la evoluzione. Perché questo avvenga è necessario che geni diversi siano attivati in momenti diversi e, quando intervenga una differenziazione di tipi cellulari e tessuti, in luoghi diversi. Tutto ciò avviene perché la attivazione di un gene e i suoi prodotti fungono da segnale per una serie di atti regolativi che inibiscono/attivano altri geni dando luogo ad una cascata di eventi

finemente regolata qualitativamente e quantitativamente anche se sufficientemente flessibile per poter rispondere ai cambiamenti ambientali che si verificano durante la vita. Le proteine per la trascrizione, che anch'esse sono prodotte sulla base di geni corrispondenti, saranno presenti solo quando è necessario e cioè quando i segnali avranno "detto" che è il momento giusto per intervenire. Un organismo si svilupperà quindi secondo un piano che non è in quanto tale precostituito ma lo diventa automaticamente per la struttura della catena di eventi che si attivano l'un l'altro. Ne deriverà che ogni cellula di un organismo complesso esprime solo una parte dei suoi geni (poche migliaia) e che gli altri sono inattivati. Questa inattivazione durante il ciclo vitale tende a diventare sempre più stabile e spesso comporta modificazioni definitive dei geni non funzionanti e la incapacità da parte delle cellule adulte a rigenerare un organismo intero. Sono famosi da questo punto di vista gli esperimenti conclusivi condotti da Gurdon sulle rane e da Hadorn su *Drosophyla* negli anni sessanta e settanta del novecento purtroppo dimenticati ai giorni nostri. Tutto ciò significa che l'evoluzione ha costruito in milioni e miliardi di anni un finissimo equilibrio dinamico basato sulla comunicazione fra componenti, proteine strutturali, enzimi, DNA, RNA le cui forme funzioni sono correlate, possono quindi riconoscersi ed agire di concerto. Ogni specie si è cioè via via differenziata costituendo una sua rete, diversa da quelle delle altre specie. Tutti gli individui di una stessa specie hanno esattamente gli stessi geni e quindi possono eseguire le stesse funzioni concertate anche se i geni sono presenti in diverse varianti (gli "alleli"). La comunicazione fra elementi è anche il meccanismo fondamentale che ci rende "soggetti" e cioè capaci di reagire cambiando in modo da restare vivi, ai cambiamenti esterni. Per capirci prendiamo ad esempio la risposta che noi, animali omeotermi diamo all'aumento di temperatura nell'ambiente. Le nostre cellule sono delimitate da una parete che le racchiude. Nella parete sono presenti proteine che la attraversano e cioè hanno una parte fuori, che pesca all'esterno ed una interna alla cellula. I recettori (così sono chiamate) cambiano conformazione quando riconoscono un segnale che viene dall'interno dell'organismo o dall'ambiente esterno (per esempio il calore). Il riconoscimento porta ad un cambiamento di conformazione della proteina recettore che diventa capace di inviare un segnale (una molecola) all'interno della cellula. Ad altre proteine che cambiano a loro volta conformazione e trasmettono l'informazione ricevuta. Si ha così una catena di "trasduzione di segnale che giunge fino a proteine che sono in grado di legarsi al DNA di quei geni che devono essere attivati per sudare formando complessi con le sequenze regolatrici, geni che possiedono sequenze a monte con conformazioni locali complementari a quelle delle proteine segnale. E' quindi la trasmissione di segnale che rende le reti efficienti, regolate, e capaci di rispondere autonomamente all'ambiente esterno provocando il cambiamento necessario all'organismo per restare uguale (in questo caso per mantenere costante la sua temperatura interna). Per il cambiamento naturalmente le cellule utilizzeranno tutte le fonti di variabilità e versatilità che possiedono, da quelle derivate dalla ambiguità delle macromolecole dal DNA all'RNA, alle proteine, alle diverse strade metaboliche che si possono usare per costruire una stessa sostanza. Si parla allora di ridondanza del metabolismo ove il termine ridondanza, applicabile anche a tutte le componenti dei sistemi viventi significa in genere più vie o più processi o più strumenti con cui fare la stessa cosa. Del resto è l'informatica ad insegnarci che la correttezza con cui viene trasmesso un segnale dipende proprio dalla ridondanza del segnale stesso.

La importanza della comunicazione e della sua velocità è stata chiarita da una serie di lavori recentissimi proprio sulla struttura delle reti viventi e sulle loro peculiarità. Watts e Strogatz contemporaneamente al gruppo di Barabasi hanno semplicemente contato, basandosi sulle conoscenze acquisite delle reti che legano le sostanze che ci compongono, il numero di legami che ha ognuna di esse con altre. In altre parole hanno considerato le reti come costituite da nodi e hanno guardato a quanti altri nodi è legato ognuno di quelli noti. Hanno così osservato che la distribuzione del numero di legami non è casuale ma c'è un certo numero di nodi che ne ha nettamente di più degli altri. Questo rende la comunicazione più veloce e facile. Se i legami infatti fossero in numero casuale, il numero di passaggi

per collegare un nodo ad un altro potrebbe essere anche molto alto. Se invece sono raggruppati, ogni nodo di un raggruppamento per collegarsi con uno qualsiasi di un altro raggruppamento deve fare solo tre passaggi, uno con il suo dominante, uno fra questo e il dominante dell'altro gruppo e infine il terzo fra quest'ultimo e il nodo non dominante prescelto. Questo tipo di sistema (il mondo piccolo o small world) non esiste solo nei sistemi viventi ma questi appaiono caratterizzati da un'altra proprietà, la costanza della cosiddetta dimensione media a prescindere dal livello di complessità dell'organismo che si analizza. Per dimensione media si intende la media del numero più basso di passaggi che devono compiere i diversi nodi quando si devono collegare con ognuno degli altri. La costanza della dimensione media in tutti gli organismi di cui è nota la rete metabolica, dai batteri a noi, significa che, all'aumentare con la evoluzione del numero dei componenti dei sistemi, si sono ovviamente aggiunti nuovi legami ma ai nodi dominanti preesistenti e non si sono praticamente formati nuovi raggruppamenti. Per questo, nonostante le enormi differenze in complessità la velocità di comunicazione, che evidentemente è un elemento molto critico della vita, è stata mantenuta costante.

L'insieme dei dati che ho riassunto ci dà un quadro degli esseri viventi molto diverso da quello della visione meccanica anche se parte proprio dai dati ottenuti durante il periodo in cui questa era largamente dominante nelle comunità scientifiche. La novità sta essenzialmente nella scoperta della complessità e della dinamica degli esseri viventi e della presenza contemporanea di organizzazione (ordine) e di variabilità, versatilità, ambiguità, ridondanza, (disordine) necessarie tutte al mantenimento dell'ordine tramite il cambiamento.

La dicotomia fra scienza e tecnologia

Il quadro concettuale della biologia contemporanea che ho cercato di delineare è profondamente diverso da quello che ci offrono i mezzi di comunicazione di massa. Le notizie che vengono date si riferiscono innanzitutto non alle scoperte scientifiche ma ai veri o presunti, spesso sensazionali successi delle tecnologie biologiche. Queste vengono presentate inevitabilmente come svolte epocali su cui vengono aperti accesi dibattiti fra detrattori ed amanti di questa o quella innovazione che spesso e volentieri si trasformano in risse fra ideologie contrapposte e comunque poco meditate scelte di campo. I due temi dominanti della discussione sono le operazioni di ingegneria genetica, presentate erroneamente come biotecnologie (l'uso dei prodotti di ingegneria genetica è solo una parte, piccola, delle tecnologie biologiche o biotecnologie) e la clonazione animale ed umana. In ambedue i casi si rappresentano gli scienziati come portatori di verità assolute capaci di assoluta predittività dei risultati della modificazione (ingegneria genetica) o propagazione artificiale (clonazione) di geni e genomi. Ciò è in aperto contrasto con quello che ci dice la scienza reale che sta, come si è visto, cambiando radicalmente pur senza scartare nessuno dei dati precedentemente raccolti. In quell'ambito si è sempre più coscienti dell'errore determinista, della insufficienza del riduzionismo per le spiegazioni globali della vita, della esistenza di una area di imprevedibilità intrinseca dei cambiamenti degli esseri viventi e delle loro relazioni con l'esterno. La scienza dunque è ben cosciente di essere fallibile e anzi lo deve essere perché è dai fallimenti parziali o completi delle ipotesi che nasce quella successiva e poi quella ancora seguente in un continuo processo di approfondimento delle conoscenze sulla natura. E' tanto fallibile in positivo la scienza da essere stata capace di modificare radicalmente un quadro generale che appariva a volte come del tutto consolidato e vincente e di modificarlo usando proprio quei metodi sperimentali che derivavano dalla impostazione precedente. La nuova concezione chiarisce che la vita è tale solo se mantiene un fine equilibrio nella sua rete di connessioni utilizzando per questo le fonti di versatilità che ha fissato durante la evoluzione. E' abbastanza ovvio quindi che se si interviene su uno dei nodi dominanti delle reti il sistema intero ne può soffrire mentre soffre molto meno se si modificano singoli nodi secondari e tanto meno quanto meno numerosi sono i loro collegamenti. Questa affermazione del resto è semplicemente logica e

deriva da precisi esperimenti di simulazione sui "piccoli mondi" descritti da Watts e Strogatz. Ciò dovrebbe far comprendere che l'inserimento di un gene "nuovo" e cioè proveniente da una specie diversa da quella ricevente non può che provocare danno al sistema se non è opportunamente regolato e se interviene su vie metaboliche dominanti. Questa è la ovvia ragione per la quale i successi reali finora raggiunti sono molto meno di quelli propagandati dai tecnologi e dai mezzi di comunicazione. I successi maggiori si sono naturalmente ottenuti con i batteri che sono reti molto meno complesse di noi eucarioti e in cui si possono inserire geni che non interferiscono in alcun modo sul metabolismo. Si stanno così ottenendo alcuni farmaci di notevole interesse che sono poi costituiti da proteine prodotte da geni umani inseriti nei batteri e quindi assolutamente uguali a quelle da noi sintetizzate. Nelle piante invece, che pure sono molto più plastiche e resistenti ai cambiamenti del materiale genetico di noi animali, al di là di quello che ci raccontano, solo due caratteri sono stati modificati in piante largamente in commercio, la resistenza a insetti e quella ai diserbanti. In ambedue i casi i geni introdotti non interferiscono con il metabolismo della pianta in quanto sono di origine batterica. Intendiamoci, i geni introdotti in via sperimentale sono probabilmente ormai migliaia e le trasformazioni in quanto tali riescono. Il risultato tuttavia, nella stragrande maggioranza dei casi è una pianta poco produttiva o con caratteri secondari che la rendono non appetibile, o ancora con altri effetti secondari del disturbo della rete che ne impediscono la coltivazione e commercializzazione su larga scala. Negli animali le cose vanno ancora molto peggio proprio per la nostra minore tolleranza delle modificazioni genetiche non inserite in modo equilibrato nella rete derivata dalla evoluzione. Nell'uomo gli unici tentativi veri di trasformazione sono stati fatti con cellule somatiche. In questo caso, ovviamente, si modifica solo una parte del corpo in modo non ereditario (non sono trasformate cellule della linea germinale) per cui il danno, se c'è è limitato.

Tuttavia al momento attuale, nonostante le grandi speranze che questo tipo di intervento ha giustamente sollecitato, solo quattro protocolli di terapia genica sono alla ultima fase di sperimentazione prima di essere applicati su larga scala e nessuno è ancora utilizzato proprio perché sono ancora insufficienti le nostre conoscenze della rete fisiologica umana. Mi sono limitato, per quanto riguarda la ingegneria genetica, a parlare degli effetti della modificazione indotta sulla rete dell'organismo ricevente, della loro parziale imprevedibilità, e dei possibili danni immediati. Naturalmente il ragionamento valido per questa rete vale anche per i livelli di organizzazione superiori a quello individuale almeno in termini di imprevedibilità degli effetti. Sono parzialmente imprevedibili cioè le interazioni degli organismi modificati con gli altri degli ecosistemi in cui vivono, quelle delle piante, batteri, eventualmente animali transgenici sulla salute degli esseri umani che li mangiano e anche sulla agricoltura e sui rapporti sociali fortemente determinati dal loro costo e dall'effetto della legislazione brevettuale. Di queste cose parlano altre persone in questo numero. Io mi limito a dire che tutto ciò naturalmente non significa che gli organismi geneticamente modificati vadano proibiti perché certamente dannosi ed inutili. Significa invece che quelli esistenti vanno controllati con attenzione e che quelli futuri potranno essere utili essenzialmente se lavoreremo nel campo della regolazione fine degli interventi, eviteremo la ricerca del sensazionale ma magari utilizzeremo le tecniche molecolari per accelerare i normali processi di miglioramento genetico all'interno della stessa specie, in altre parole ci comporteremo con maggiore rispetto della complessità delle reti viventi. Se faremo tutto questo con ogni probabilità anche se non immediatamente raggiungeremo dei risultati utili che magari non cambieranno il mondo ma potranno contribuire a migliorare le pratiche mediche e quelle agricole. Fra ora e allora però ci vorranno un cambiamento di mentalità molto drastico, molte e altre conoscenze nuove e probabilmente una forte modificazione dei rapporti fra le agricolture e l'industria.

Qualcosa di simile è avvenuto fino ad ora anche nell'altro campo "caldo" e cioè quello della clonazione. In questo caso è stato proprio Jan Wilmut, il creatore del primo mammifero clonato la famosa pecora Dolly, ad attaccare

i clonatori attuali sulla base di una serie di osservazioni su tutti gli animali viventi derivanti da questo tipo di riproduzione che ne ha dimostrato lo scarso stato di salute. Questo fatto unitamente ad un numero altissimo di aborti in tutti gli esperimenti fatti indica che la clonazione umana su cui tanto si discute, anche senza pensare alle importanti implicazioni etiche che comporta, è da sconsigliare perché la frequenza di successo è molto bassa e comunque gli eventuali esseri umani clonati molto difficilmente avrebbero una vita normale. La ragione la ho detta precedentemente. Le cellule adulte che vengono clonate hanno una serie di geni bloccati talvolta in modo irreversibile e spesso anche danneggiati. Questo limita la loro capacità di rigenerare un individuo completo tanto più quanto più elevata è l'età dell'individuo in cui si trovano. Lo segnalammo io e il Prof. Vittorio Sgaramella in Italia e altri ricercatori in altri paesi quando apparve l'articolo su Dolly su Nature. Ci rispose indirettamente Wilmut che avevamo in parte ragione e che avrebbe comunque effettuato controlli successivi. I nostri come i suoi interventi furono praticamente ignorati nonostante che fossero stati pubblicati su giornali nazionali di grande tiratura. Ebbero il sopravvento e lo hanno tuttora la ricerca del sensazionale e il desiderio (inconscio?) di presentare la scienza come infallibile e il suo progresso certo e inevitabile.

Prevale quindi ancora, nella divulgazione ma anche nell'area tecnologica una concezione meccanica e positivista che è ormai sorpassata in ambito scientifico. Corollario di questa vecchia concezione è il rifiuto del concetto di limite ("Tutto quello che si può fare si deve fare"). Come si scartano a priori le notizie di effetti non previsti e negativi a livello di singoli organismi modificati, così si rifiuta anche il principio di precauzione e la necessità di protocolli di controlli del rischio specifici per gli organismi modificati. Anzi si sostiene che è meno rischioso introdurre un gene di specie diversa che fare un incrocio dimenticandosi che in quest'ultimo caso a essere cambiati con l'incrocio non sono i geni ma le varianti di questi (gli alleli) e le funzioni svolte sono qualitativamente le stesse per cui la rete continua ad essere essenzialmente uguale a prima.

Non vi è dubbio che tutto questo sia figlio del nostro tempo, della struttura economica attuale a livello mondiale, del prevalere della smania della commercializzazione immediata di qualsiasi prodotto spesso al di là del suo valore reale per la nostra vita, della omologazione di tutto a tutto e in particolare di noi esseri viventi alle macchine che noi costruiamo ma soprattutto commerciamo. Con evidenti implicazioni etiche e sociali su cui non è il caso che io mi soffermi in questa sede. E' per tutto questo che per la prima volta in biologia si sta verificando una preoccupante asincronia fra i dati e le teorie della scienza e la impostazione metodologica e anche concettuale di una notevole parte dei tecnologi. Con i pericoli fattuali ma anche culturali che ne conseguono.

Per approfondire:

G.Allen, Life Sciences in the twentieth century, Cambridge University Press, 1978

M.Buiatti, Lo stato vivente della materia, UTET, 2000

M.Buiatti Le Biotecnologie, Il Mulino, 2001

M.Buiatti, P.Bogani, C.Acquisti, G.Mersi, L.Fronzoni, The living state of matter : between noise and homeorrhetic constraints. In. Non extensive entropy: interdisciplinaty applications, M.Gell-Mann and C.Tsallis Eds., Oxford University Press, 2002

M.Cini, Il Paradiso perduto, Feltrinelli, 1995

E.Gagliasso, Verso una epistemologia del mondo vivente, Guerini, 2001

Invia un commento a questo articolo (tutti i campi sono obbligatori):

la possibilità di inviare commenti è stata momentaneamente sospesa.

© by **ZADIG srl**
via Calzecchi 10, 20133 Milano
tel. +39 02 7526131
 e-mail: **se@zadig.it**