

Idee per una rilettura
Il secolo del gene
Evelyn Fox Keller
Garzanti, Milano 2001



“Oggi siamo in uno di quei momenti rari e preziosi in cui il successo insegna l’umiltà e questo potrebbe essere il principale dei molti benefici portati dalla genomica”.

Questa frase contenuta nell’introduzione al volume della Keller sintetizza il senso di sorpresa che ha colto molti biologi di fronte ai risultati del Progetto Genoma Umano. Le aspettative che il Progetto aveva suscitato portavano a credere che, una volta sequenziato il genoma, sarebbe stata disponibile l’intera informazione necessaria alla comprensione delle funzioni biologiche. Così non è stato, ed il volume della Keller è il resoconto, sia storico che teorico, degli effetti imprevisti del successo del Progetto Genoma.

La genomica infatti, più che essere il coronamento della genetica del Novecento, ne è in qualche modo il superamento: alcuni dei presupposti base che avevano guidato la ricerca fin dagli anni della nascita della genetica – ad esempio un certo determinismo genetico – sono stati superati per fare posto ad un quadro molto più complesso della realtà biologica. Si è infatti aperto un divario molto profondo tra la nozione di “informazione genetica” e quella di “significato biologico”. Chi immaginava che l’impresa del sequenziamento del DNA fosse comparabile al ritrovamento di una sorta di Stele di Rosetta si è dovuto ricredere e ha dovuto ammettere che effettivamente assomiglia assai di più al Disco di Phaistos, cioè ad un insieme ancora indecifrato di glifi ritrovato in un palazzo minoico, secondo la suggestiva immagine utilizzata dal genetista William Gelbart.

L’idea di un DNA metabolicamente inerte e indifferente ai processi enzimatici, ultima eredità di una precedente visione che privilegiava in ogni caso la stabilità intrinseca del patrimonio genetico, crolla. Il quadro è inoltre reso ancor più complesso dalla scoperta, successiva agli anni ’60, del fatto che un insieme piuttosto vasto di meccanismi di riparazione che entrano in atto per garantire la fedeltà del meccanismo di replicazione possono andare incontro ad un condizionamento genetico che induce una riparazione non a prova di errore (il cosiddetto Riflesso S.O.S). In altre parole i meccanismi garanti della stabilità genetica sono un prodotto dell’evoluzione stessa e variano di intensità al variare dell’ambiente. Questo punto apre, fra l’altro, anche all’interessante ipotesi, stando alla quale l’evoluzione umana sarebbe stata storicamente dipendente dall’acquisizione di motori genici sempre più sofisticati e potenti. Questa questione, assieme a quella altrettanto suggestiva della teoria del fisico Freeman Dyson a proposito della “doppia origine” della vita, chiude il primo capitolo del libro.

Successivamente viene affrontato il problema della funzione genica, ovvero si tenta di spiegare che cosa fa un gene: nel 1961 Marshall Nieremberg e Heinrich Matthaei dimostrarono la prima correlazione struttura-funzione tra un segmento di acido nucleico e la sintesi di un amminoacido, la fenilalanina.

In questo modo viene soddisfatta l'aspettativa serbata da molti biologi di leggere le funzioni geniche nella struttura del gene stesso attraverso gli strumenti offerti dalla nuova chimica molecolare: questo risultato fece largo ad ulteriori aspettative. Per tutti gli anni '60 e '70 infatti seguirono completamenti teorici che corroboravano il dogma centrale della genetica secondo cui "il DNA fa l'RNA, l'RNA fa le proteine e le proteine fanno noi".

Anche questo quadro però è andato in crisi e l'idea stessa che esista una corrispondenza uno-ad-uno fra gene e sintesi proteica è stata abbandonata: alcuni geni – meno del 3 % nell'uomo – sintetizzano più direttamente proteine mentre gli altri hanno vari ruoli nel guidare l'operazione complessiva, che comunque dipende dalla dinamica metabolica dell'intera cellula. Il problema cardine, quello della corrispondenza gene-carattere, si va così espandendo a quella del rapporto tra l'intero organismo ed il genoma.

Questa questione, che in altra veste tocca da vicino anche l'embriologia, è trattata nel terzo capitolo, dove il concetto di "programma di sviluppo" viene confrontato con quello di "programma genetico". Una delle più radicate metafore riguardo al genoma è quella secondo cui il genoma stesso equivarrebbe ad un programma di calcolo, ad un software. Quest'immagine corrisponde al concetto di programma genetico: la crisi di questo concetto ha permesso lo svilupparsi di una più ampia idea di programma di sviluppo. Il programma di sviluppo, rispetto al programma genetico, è più attento alle dinamiche complessive del metabolismo della cellula ed era stato avanzato da C.H. Waddington già negli anni '50. Quasi contemporaneamente Robert Briggs e T.J. King erano riusciti ad indurre il primo sviluppo embrionale di organismi complessi grazie alle tecniche di trapianto del nucleo. Questi risultati, assieme a quelli di John Gurdon negli anni '70, hanno aperto la strada alla moderna clonazione per trasferimento nucleare.

Come noto, la nascita della pecora Dolly nel 1997 rappresenta il momento per certi aspetti culminante dell'intero processo: dopo lunghissimi studi sugli anfibi si arrivava finalmente a clonare un mammifero. L'impresa è stata eclatante per varie ragioni. Per quel che riguarda il confronto tra programma di sviluppo e programma genetico è da notare che, se il programma di sviluppo coincidesse con quello genetico e risiedesse per intero, come si supponeva, nel genoma, allora dovrebbe essere possibile clonare un nuovo organismo dal nucleo di una qualsiasi cellula adulta. Così però non è. E' infatti necessario trasferire il nucleo in un ovocita, come se qualcosa non andasse nell'ambiente in cui si trova il nucleo. Da questo discende che esiste un meccanismo di differenziazione non genetico, ma che può essere tuttavia ereditato e che è comunque contenuto nella cellula. A seguito di questo e di altri risultati la ridefinizione del concetto di programma di sviluppo diventa necessariamente più ampio di quello di programma genetico: la complessità crescente di questa ridefinizione viene esplorata nelle pagine finali del terzo capitolo, dove la semplice metafora iniziale del programma di calcolo viene resa più elaborata e soddisfacente.



Al posto del solo genoma adesso abbiamo l'intero ovulo e dal software si passa all'hardware: il programma di sviluppo viene in definitiva caratterizzato come "il modo in cui i geni sono collegati tra loro da meccanismi regolatori complessi che nelle loro interazioni determinano quando e dove un particolare gene sarà espresso. Diversamente dalla sequenza del genoma, quel circuito regolatore non è fisso, bensì dinamico. Si tratta infatti di una struttura che cambia se stessa durante il ciclo di sviluppo. Chiamo programma di sviluppo proprio questo sistema dinamico. La maniera in cui cambia il circuito è la chiave del carattere del prodotto finale e sviluppato."

Il quarto ed ultimo capitolo affronta i limiti dell'analisi genetica e il problema di come lo sviluppo sia possibile. Riguardo al primo problema, le nuove tecniche di biologia molecolare hanno fornito negli anni '90 la possibilità di distruggere in modo mirato dei singoli geni nel loro contesto biologico reale (tecnica detta del "knock-out"). Lo studio delle funzioni geniche in un mammifero vivo hanno prodotto risultati sorprendenti: molto raramente, infatti, le previsioni degli scienziati si sono rivelate corrette. Questo implica che le funzioni di un determinato gene vengono riprodotte da un altro qualora il primo venga distrutto o danneggiato: questo fenomeno biologico, detto ridondanza, ha permesso di classificare anche alcuni esperimenti che fin dagli anni '60 avevano evidenziato la possibilità per un organismo di mantenere intatte le caratteristiche fenotipiche anche se entrambi gli alleli di un determinato gene erano danneggiati.

La ridondanza è evidentemente un fenomeno limitativo della conoscenza genica. È stato addirittura detto che la genetica è cieca di fronte alla ridondanza e in effetti è particolarmente complesso spiegare in termini evolutivi la presenza di geni ridondanti. Alcuni geni sottoposti a knock-out sono stati considerati a lungo importanti, data la loro stabilità intergenerazionale, ma se questa stabilità non porta a certi effetti fenotipici, perché l'evoluzione non ha cancellato quei geni?

Problemi come questo sono stati risolti utilizzando la teoria dell'informazione, che ci ha insegnato che la fedeltà di un messaggio può dipendere dalla sua ridondanza; questo passo è stato fatto però a prezzo di sostituire il gene all'intero organismo quale unità fondamentale della selezione.

L'idea stessa di "espressione genica" acquisisce una profondità e una struttura interna del tutto inaspettata che ha messo la biologia a stretto contatto con la teoria dell'informazione e con la *computer science*: quest'ultimo aspetto è esplorato nelle pagine finali del quarto capitolo, dove problemi più apertamente filosofici si mescolano alle riflessioni precedenti.

Nel complesso il volume della Keller rimane un'ottima guida per capire più da vicino certi percorsi di ricerca che sono assai vivi ed operativi. Il libro ha inoltre il pregio di unire la prospettiva storica all'analisi teorica, offrendo visioni, non soltanto di come si è evoluta la biologia, ma anche di come si è allargato il nostro sguardo da una considerazione ingenua dell'ereditarietà come semplice selezione naturale basata su mutamenti dovuti al caso, fino alle più sofisticate discussioni attuali sulle reti metaboliche genetiche ed i sistemi di ereditarietà multipli.

Giovanni Pancani

