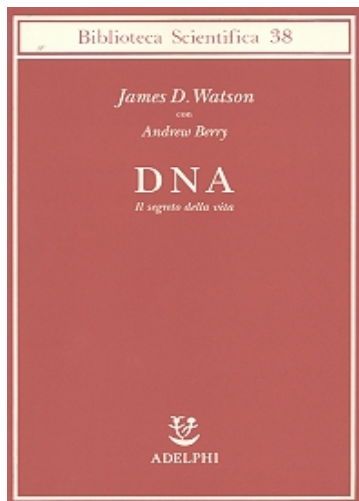


Idee per una rilettura
DNA: il segreto della vita

James D. Watson
Adelphi, Milano 2004



Il libro di Watson ripercorre le tappe principali della scoperta della struttura della molecola del DNA, dalla sua genesi presso il Cavendish Laboratory di Cambridge, fino ai recenti sviluppi della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica.

La storia della scoperta della struttura molecolare del DNA è soprattutto la storia di uomini e donne, biologi, chimici, fisici, animati da un progetto comune: comprendere l'architettura della vita. Non è un caso che molti degli attori principali di questa storia siano stati influenzati e ispirati dal libro del padre della meccanica ondulatoria, Erwin Schrödinger: *Che cos'è la vita?* Schrödinger concepiva la vita come un processo di archiviazione e trasmissione dell'informazione biologica racchiusa in quello che il fisico definì 'il codice ereditario'

contenuto nel tessuto molecolare dei cromosomi. Lo stesso Crick, ricorda Watson, aveva letto il libro del fisico austriaco e ne rimase profondamente impressionato.

È una storia che Watson racconta con taglio autobiografico, piena di imprevisti e vicoli ciechi. Grazie alla collaborazione con ricercatori geniali come Francis Crick, Rosalind Franklin, Laurence Bragg, Maurice Wilkins, Salvador Luria, Linus Pauling, per citarne alcuni, il giovane biologo James Watson verrà a contatto con i più promettenti indirizzi di ricerca del tempo.

Fino agli anni cinquanta, ricorda Watson, la maggior parte dei biochimici non era convinta "che il DNA fosse una molecola sufficientemente complessa per funzionare da depositaria di una quantità di informazione biologica tanto vasta"(p.31). La maggior parte dei biologi e dei chimici, infatti, credeva che fossero le proteine, e non il DNA, a "rivelare il proprio ruolo ereditario"(p.32).

Scienziati come Franklin e Wilks, ritenevano che l'unica strada promettente per l'indagine della struttura del DNA fosse quella dell'analisi cristallografica a raggi X. Watson e Crick, invece, si impegnarono nel tentativo di costruire un modello *geometrico* del DNA. Qual era l'organizzazione spaziale delle molecola? Quali le particolari configurazioni molecolari che meglio si armonizzavano con la sua funzione? Il chimico Linus Pauling fu il primo a intuire che la disposizione spaziale delle diverse parti della molecola potesse avere una forma elicoidale: la cosa sorprendente, ricorda Watson, fu che Pauling non dedusse il suo modello da dati sperimentali per mezzo della diffrazione a raggi X, ma "costruì modelli in scala delle parti della molecola proteica, variando le diverse configurazioni spaziali"(p.56). Fu proprio questo approccio astratto, geometrico, a condurre Watson e Crick verso la soluzione del problema.

All'inizio del 1953, ricorda Watson, Pauling propose un modello a tre catene della molecola, dove l'ossatura zucchero-fosfato formava una densa impalcatura centrale. Il chimico proponeva, inoltre, che i fosfati fossero tenuti insieme da ponti idrogeno. Watson, però, ebbe



l'impressione che qualcosa, in quel modello, non fosse corretto: "Era accaduto l'impossibile. Il più famoso chimico del mondo era incappato in un errore di chimica; l'oggetto della nostra ricerca era l'*acido* desossiribonucleico, mentre la struttura che lui stava proponendo non era affatto acida"(p.62).

In preda all'eccitazione, Watson si recò a Londra per informare Franklin e Wilkins. Le recenti analisi a raggi X confermavano però l'ipotesi della struttura a elica del DNA. Watson e Crick tornarono allora al lavoro di modellizzazione, "cercando di escogitare un modo in cui le quattro basi aminoacidiche, adenina, timina, guanina, citosina, potessero combinarsi tra loro generando un'elica"(p.65). I due scienziati si resero conto che le misurazioni di densità del DNA favorivano l'ipotesi di un modello a due catene e non a tre, come proponeva Pauling. Come si accoppiavano le basi? Che tipo di legami potevano caratterizzare la particolare struttura elicoidale della molecola? Nel frattempo, Watson aveva cominciato a lavorare con "sagome di cartone rigido" concepite come basi. A causa di un errore presente nel manuale di chimica del biologo, per due settimane, ogni tentativo di costruire un modello della struttura del DNA si rivelò vano. Fu un chimico teorico del Caltech, ricorda Watson, ad accorgersi dell'errore nel libro, così che il giovane biologo modificò la posizione degli atomi di idrogeno nelle sagome di cartone (p.65).

La mattina del 28 febbraio 1953, tutto divenne improvvisamente chiaro: le due catene erano tenute insieme da forti ponti idrogeno tra le coppie di basi, precisamente tra adenina e timina o tra guanina e citosina. Conoscendo l'ordine delle basi lungo una delle due catene, automaticamente era possibile dedurre la sequenza dell'altra:

Questo doveva essere il modo in cui i messaggi genetici venivano copiati con tanta precisione, quando i cromosomi si duplicano prima della divisione cellulare. La molecola si 'apriva' come una cerniera lampo, dando luogo a due filamenti separati, ognuno dei quali serviva da stampo per la sintesi di un nuovo filamento, così che da una doppia elica se ne formavano due"(p.65).

Abbastanza incredibilmente, ricorda Watson, a scoprire la struttura caratteristica della molecola, furono un biologo e un fisico (Crick) che non possedevano una padronanza dettagliata della chimica, "nemmeno a livello scolastico" (p.66). Per quanto paradossale, ammette il biologo, questa fu la chiave del successo dei due ricercatori: proprio il fatto di non essere chimici di formazione, indusse Watson e Crick a indagare la struttura tridimensionale del DNA, privilegiando un approccio più astratto al problema.

La scoperta della struttura molecolare del DNA condusse i ricercatori a studiare i rapporti tra DNA e proteine: come faceva l'informazione codificata nel DNA a generare una proteina? La scoperta dell'RNA messaggero (mRNA), nel 1960, contribuì a risolvere l'enigma: era stata individuata la molecola stampo per la sintesi proteica. Nel 1961, presso la Cambridge University, Brenner e Crick, con l'aiuto di mutageni chimici, scoprirono che l'inserzione o la delezione di una singola coppia di basi generava una pericolosa mutazione (frameshift) responsabile dell'alterazione globale della lettura molecolare del codice. Lo stesso fenomeno avveniva anche con l'inserzione, o la cancellazione di due coppie di basi, mentre una delezione/inserzione tripla non comprometteva necessariamente l'attività della proteina risultante. Era la prova, ricorda Watson, dell'organizzazione a triplette (di basi) del DNA (p.86).



Da allora, la genomica ha fatto dei progressi straordinari: sappiamo che una buona parte di geni sono coinvolti nella regolazione di altri geni e che lo sviluppo cellulare è esso stesso un enorme esercizio di regolazione genica (p.91). Disponendo del DNA ricombinante (rottura e formazione cromosomica), gli scienziati possono servirsi, oggi, di strumenti necessari non solo per studiare il DNA, ma per *manipolare* il materiale genetico stesso. Gli enormi progressi nel campo delle biotecnologie hanno dischiuso scenari fino a pochi anni fa inimmaginabili. La competizione commerciale dei giganti dell'industria farmaceutica, insieme alla predisposizione agli affari di ricercatori geniali, ha innescato, secondo Watson, un circolo virtuoso: lo sviluppo e la diffusione di tecniche di laboratorio sempre più sofisticate al servizio della salute dell'essere umano. Sono molte le patologie oggi curate per mezzo di proteine geneticamente modificate: il futuro della biotecnologia medica sarà la messa a punto di farmaci in grado di agire selettivamente sulle proteine chiave implicate in patologie oggi letali, come il cancro, o in grado di potenziare, attraverso "l'evoluzione molecolare diretta", le risorse immunitarie naturali (p.114).

Le tecniche di ingegneria genetica sempre più raffinate, insieme alle continue scoperte in un campo in costante fermento, hanno indotto gli scienziati più produttivi nel settore a livello internazionale, a impegnarsi in quello che è stato definito come "uno strumento senza rivali nell'indagine di qualsiasi aspetto delle funzioni umane"(p.183): il Progetto Genoma Umano (HGP, Human Genome Project), volto alla mappatura completa, genetica e fisica, del genoma umano. Ricercatori brillanti come Craig Venter, Kary Mullis, Lloyd Smith, Mike Hunkapiller, hanno dato contributi fondamentali allo sviluppo di tecniche di ingegneria genetica sempre più rivoluzionarie. A distanza di cinquant'anni, ricorda Watson, l'impresa tecnologica del Progetto Genoma ha dato i suoi (allora insperati) frutti: il sequenziamento del DNA umano, una "sequenza lunga qualcosa come 3.1 miliardi di coppie di basi".

Oggi sappiamo che soltanto il 2% del genoma umano codifica effettivamente le proteine. Il resto del genoma, è costituito da tratti non codificanti di varia lunghezza, apparentemente privi di funzioni specifiche. Dal punto di vista del corredo genetico, l'uomo appare appena più complesso di una pianta erbacea comune.

Il corredo genetico di un verme comune, creatura costituita da non più di 960 cellule, contiene circa 20000 geni; soltanto il cervello umano contiene cento miliardi di cellule nervose e, nonostante l'enorme complessità strutturale, il nostro genoma "non è neanche doppio rispetto a quello del verme" (p.210). Come spiegare la diversità e la complessità cellulare tra gli organismi basandosi soltanto sull'hardware genetico a disposizione? È abbastanza incredibile, nota Watson, constatare come le dimensioni del genoma di una comunissima ameba siano circa 215 volte quelle del genoma umano o che il codice genetico di una cipolla contiene 14900 milioni di coppie di basi *in più* di quello umano (3100 milioni di coppie di basi). La ricerca in biologia molecolare ha permesso di 'fotografare' la mano invisibile dell'evoluzione all'opera: le somiglianze molecolari tra gli organismi sono la spia della presenza di antenati comuni. Circa il 46% delle proteine del lievito sono presenti anche negli esseri umani: probabilmente, afferma Watson, la linea filogenetica del lievito e quella umana si separarono circa un miliardo di anni fa (p.224).



Recenti evidenze sperimentali basate sull'analisi del cromosoma Y hanno confermato l'ipotesi dell'origine africana del nostro antenato comune vissuto non più di 150000 anni fa; tali ricerche condividono l'eredità delle scoperte degli antropologi Wilson e King, impegnati, nel 1975, nell'analisi filogenetica del DNA mitocondriale (parentela matrilineare) e del gruppo del genetista italiano Cavalli Sforza, occupato invece nell'analisi filogenetica del cromosoma Y (parentela patrilineare) (p.249). Grazie alle tecniche di analisi molecolare basate su entrambe le linee filogenetiche, è stato possibile realizzare una mappa genetica di gran parte degli abitanti (attuali e passati) dei continenti moderni. I Celti e i Baschi, per esempio, sono geneticamente distinti dal resto degli europei: la cosa sorprendente è che a tale 'isolamento' genetico, corrisponde anche una differenziazione linguistica dal resto delle lingue attualmente parlate in Europa (p.257). L'analisi del DNA mitocondriale ha permesso, inoltre, di sfatare un mito storicamente dato per assodato, e cioè che la storia dell'umanità sia stata fortemente determinata dalle migrazioni maschili, alla ricerca di nuove terre o bottini: infatti, geneticamente, le donne sono "otto volte più mobili degli uomini", nel senso che la migrazione femminile, in seguito alle invasioni da parte di popolazioni straniere, si è dimostrata un fenomeno molto più esteso di quanto si credesse finora.

Geneticamente, gli esseri umani devono considerarsi, per così dire, 'gemelli': infatti, nell'uomo, solo *una* coppia di basi su mille è diversa da un individuo all'altro. Rispetto alle drosofile, dove si assiste a una variabilità doppia rispetto alla nostra, o alle antropomorfe, dove tale variabilità è tripla rispetto a quella umana, i genomi degli esseri umani non presentano significative variazioni strutturali: in termini evolutivi, infatti, 150000 anni non bastano per introdurre variazioni sostanziali (p.260).

La mancanza di una cultura scientifica e genetica in particolare, continua ad alimentare, purtroppo, i ben noti e dolorosi pregiudizi razziali, come, per esempio, la discriminazione basata sul colore della pelle. Qualsiasi biologo, però, sa che anche gli scimpanzé, sotto il loro folto pelo, posseggono una pelle non pigmentata: con molta probabilità, l'antenato comune, distaccatosi cinque milioni di anni fa dalla linea filogenetica degli scimpanzé, aveva una pelle chiara, sostiene Watson. La forte pigmentazione degli africani è frutto della selezione naturale, che ha favorito una pigmentazione scura per evitare pericolose patologie cutanee in quelle popolazioni fortemente esposte ai raggi UV (p.261).

Le analisi genetiche confermano, precisa Watson, la nostra stretta parentela con gli scimpanzé: è stato appurato che il nostro cromosoma 2 derivò dalla fusione di due cromosomi dello scimpanzé, nonostante esitano altre notevoli differenze evidenti, per esempio, nel cromosoma 9 e 12. Gli sviluppi della biochimica molecolare hanno gettato luce anche sui meccanismi evolutivi alla base dell'origine del linguaggio. Nel 2002, un gruppo di ricercatori guidati da Svante Pääbo, ha scoperto un'interessante proprietà codificante riguardante il gene FOXP2, gene implicato nella produzione del linguaggio umano (mutazioni di questo gene causano disfunzioni nella produzione del linguaggio): nella proteina codificata da FOXP2, solo 2 aminoacidi su 715 sono presenti nell'uomo e assenti, invece, nello scimpanzé e nel gorilla. Il problema, però, è che tali aminoacidi sono identici in tutti i mammiferi studiati, tranne che nell'uomo (p.265).



Nonostante le importanti somiglianze di tipo genetico e biochimico, esiste, però, una grande differenza tra la struttura del cervello umano e quello dello scimpanzé: sebbene sia improbabile che qualsiasi dettagliata analisi molecolare sia in grado di spiegare, da sola, la complessità cerebrale umana, gli esseri umani, afferma Watson, possono essere considerati come “grandi scimmie antropomorfe con qualche interruttore genetico esclusivo e speciale”(p.267).

I continui progressi nel campo delle biotecnologie non hanno soltanto contribuito ad aumentare le nostre conoscenze di antropologia molecolare, o a sviluppare potenti terapie farmacologiche, ma hanno sollevato delicate questioni di carattere etico, nonché forti opposizioni e aspre critiche interne alla comunità scientifica stessa. Il lavoro del biologo, ammette Watson, deve spesso confrontarsi con resistenze di tipo ideologico, o politico, prive, spesso, di qualsiasi sostegno empirico. L'utilizzo di alcune tecnologie genetiche - si pensi alle impronte genetiche come misura preventiva o alle discusse tecniche di ingegneria molecolare - oltre a sollevare delicati dilemmi morali per l'individuo e la collettività, troverà sempre l'opposizione di una parte della società civile che vedrà, in quelle tecnologie, una progressiva limitazione della sfera della libertà umana, nonché, aggiungiamo, una violazione dei diritti fondamentali della tutela della vita (p.298). Secondo Watson, però, i vantaggi, alla lunga, si riveleranno maggiori dei rischi, non solo in ambito giudiziario: la genetica medica, lo studio genetico e metabolico di patologie letali, la clonazione genetica terapeutica, la mappatura dei meccanismi interattivi tra diversi geni alla base della maggior parte delle malattie umane (malattie poligeniche), la messa a punto di sofisticati test genetici, contribuiranno a migliorare i nostri strumenti terapeutici, e soprattutto, diagnostici (p.366).

Nonostante gli iniziali entusiasmi e i continui progressi della ricerca, ammette Watson, la comprensione del funzionamento del genoma umano si trova, tuttavia, ancora in una fase embrionale: occorre comprendere la funzione del genoma nella sua “realtà dinamica”, integrando le scoperte sui genomi con i più promettenti indirizzi di ricerca della proteomica e della trascrittomica (p.227).

Le recenti indagini sperimentali sui genomi, infatti, hanno evidenziato nella particolare architettura spaziale interna alla loro organizzazione tridimensionale, la principale caratteristica di queste molecole. Ciascun genoma possiede una complessa organizzazione geometrica: quali sono le relazioni tra la regolazione dell'espressione genica e l'organizzazione tridimensionale del genoma? Oggi sappiamo che numerose sequenze geniche considerate non codificanti possiedono, in realtà, un complesso ruolo regolativo per l'espressione genica. Il DNA, inoltre, interagisce in modo determinante con tutta una varietà di proteine in grado di regolare, anch'esse, l'espressione genica. La natura altamente organizzata dell'ambiente nucleare, caratterizzata da alti livelli di plasticità funzionale, è, così, in grado di generare transizioni strutturali che correlano strettamente con l'attività genica.

I nuovi sviluppi della biologia molecolare inducono a ripensare il concetto stesso di gene: gran parte dell'informazione genetica viene operata dall'RNA e dall'architettura nucleare della cellula. Emerge, così, un nuovo concetto, quello di *epigenoma*: l'insieme delle relazioni causali tra DNA, RNA, architettura nucleare e proteine.

Alberto Binazzi

