

Il DNA leggero

Appunti per una didattica della genetica post-genomica

GIUSEPPE BARBIERO

Ci sono diverse buone ragioni per considerare la pubblicazione delle sequenze del genoma umano come un evento di portata storica. Una fra queste è sicuramente il paradosso epistemologico che si è venuto a creare: le conclusioni del Progetto Genoma Umano (*Human Genome Project, HGP*) rappresentano al tempo stesso l'apoteosi del paradigma genocentrico e il tramonto della genomica intesa come programma fondamentale della biologia molecolare.

La stima del numero dei geni del genoma umano

Ha destato molto sconcerto dentro e fuori la comunità scientifica la scoperta che il genoma umano è costituito da appena 42.000 geni e che la quasi totalità di questi è condivisa con gli altri vertebrati. Abituati come siamo ad indicare i geni come responsabili di qualsiasi tratto della nostra umanità ci si chiede: dove è finita la specificità biologica degli esseri umani? (1) Una domanda del genere rivela la forza con cui siamo attaccati a strumenti concettuali ritenuti a lungo - e a ragione - fondamentali come il 'gene' o a teorie come il 'dogma centrale della biologia molecolare', che tuttavia mostrano ormai segni di palese insufficienza. Significativo a questo proposito è il dibattito sulla stima del numero dei geni che è seguito all'annuncio del completamento della decifrazione del genoma umano.

Prima della pubblicazione dei risultati dell'HGP la maggioranza degli scienziati era convinta che il genoma umano fosse costituito da non meno di 100.000 geni. John Quackenbush e collaboratori ad esempio, in un articolo apparso nel maggio 2000 su *NATURE GENETICS*, potevano credibilmente sostenere che il genoma umano fosse costituito da 120.000 geni (2) e Carol Ezzell, nel numero di luglio di *SCIENTIFIC AMERICAN*, considerava assodata la stima di 100.000 geni (3). Non era da meno l'industria privata: nel novembre 2000 la Incyte annunciava con orgoglio di avere collezionato nel proprio database le sequenze di oltre 100.000 geni umani.

Questo era il quadro prima del 12 febbraio 2001, giorno della spettacolare conferenza stampa di presentazione delle sequenze da parte del Consorzio internazionale (la cui stima del numero dei geni era compresa fra 30.000 e 40.000) (4) e del controverso gruppo privato della Celera Genomics (26.588 geni sicuri più altri 12.000 probabili) (5). Ma anche di fronte alle stime di chi aveva sequenziato il genoma c'era chi non si

arrendeva. A giugno infatti la rivista *GENOME BIOLOGY* pubblicava un articolo a firma di un gruppo di genetisti della Ohio State University, che spiegava perché dovrebbero essere almeno 66.000 i geni del genoma umano (6). Immediatamente si riaccendeva il dibattito. In luglio il gruppo di genetisti del Lawrence Livermore National Laboratory <http://www.llnl.gov> coordinati da Lisa Stubbs presentava su *SCIENCE* i risultati di un lavoro che di nuovo ridimensionava la stima portandola a 40.000 geni (7). In agosto scendevano infine in campo i genetisti della Novartis che attraverso un confronto sistematico delle due sequenze (8), riuscivano ancora a far lievitare a 42.000 il numero dei geni umani, ma ponendo di fatto un sigillo alla questione. Perché la comunità scientifica è apparsa così restia ad accettare che il nostro celebrato psichismo sia virtualmente indistinguibile a livello di genoma? Perché per oltre un secolo ci siamo rappresentati i geni come il vertice di una organizzazione rigidamente gerarchica da cui discendevano istruzioni per tutte le altre componenti dell'organismo? A costruire questa rappresentazione hanno contribuito numerose evidenze sperimentali, ma sicuramente l'immagine che ha avuto maggiore influenza è stata il celebre diagramma di flusso lineare unidirezionale "DNA → RNA → proteina" del *dogma centrale della biologia molecolare* (9). Nel dogma centrale i geni non sono altro che sequenze di basi azotate lungo la doppia elica di DNA. Il DNA viene trascritto in una molecola di RNA messaggero che a sua volta viene tradotta in una proteina. "Il DNA fa l'RNA, l'RNA fa le proteine e le proteine fanno noi", secondo una versione oleografica del dogma centrale (10). Poiché il dogma centrale riprende e assume la teoria di G. Beadle e E. L. Tatum "un gene → un enzima", ne discende che tanto più un organismo è complesso quanto maggiore dovrebbe essere il numero di geni che contribuiscono a costruirlo. I risultati della genomica, il programma di ricerca fondato sul dogma centrale, hanno invece deluso queste previsioni, aprendo nell'impianto epistemologico della biologia molecolare una crisi che ci obbliga ad una revisione globale e sistematica di alcuni concetti strutturanti la biologia (11).

La crisi del dogma centrale

Per definizione un dogma non ammette eccezioni. Un dogma scientifico descrive una 'regolarità' nella raccolta di 'fatti' combinando due o più categorie di osserva-

zioni in una cosiddetta *associazione invariante*. Un'associazione invariante consente di ridurre in modo significativo il numero di particolari necessari per descrivere il mondo a quel determinato livello. Ed è esattamente ciò che è stato fatto nella formulazione del dogma centrale dove si è voluto costruire un'associazione invariante -attraverso una relazione gerarchica rappresentata dal flusso unidirezionale- tra la categorie degli acidi nucleici (DNA e RNA) e la categoria delle proteine. Poiché all'epoca della formulazione sembrava che la relazione tra DNA, RNA e proteine fosse sempre immancabilmente la stessa e non si conoscevano, e nemmeno si immaginavano eccezioni alla regola, l'idea di 'dogma' finì per imporsi. D'altro canto il dogma centrale era espressione del momento esaltante vissuto dalla genetica negli anni Cinquanta e del senso di soddisfazione che derivava dall'aver scoperto la natura molecolare dei geni. Tutto sembrava così chiaro e coerente che pareva improbabile la comparsa all'orizzonte di qualche "bel paradosso" (12). Per la verità c'era chi paventava gli effetti sulla ricerca di una rigida interpretazione del dogma centrale (13), ma il dogma, in tutta la sua bellezza, abbagliava le menti. La doppia elica divenne presto un'icona della scienza e il DNA la metafora del libro della vita: tutto quello che rimaneva da fare era sviluppare tecnologie appropriate per sequenziare al più presto i genomi dei viventi.

Tuttavia le prove sperimentali accumulate negli ultimi trenta anni hanno non poco complicato il quadro lineare prospettato dal dogma. Si è ad esempio scoperto che un enzima (la DNA polimerasi RNA dipendente) opera una trascrizione RNA \rightarrow DNA di segno opposto (inversa) a quella del dogma, che la sequenza lineare del gene nel DNA è spesso interrotta da sequenze non traducibili (gli introni), che le sequenze traducibili (gli esoni) possono essere ricombinate in modi diversi (*splicing alternativo* dell'RNA), che una volta trascritto l'RNA può andare incontro a modificazioni prima della sua traduzione, che in certi punti del genoma i geni si sovrappongono, che certe sequenze di DNA si spostano da un punto all'altro del genoma (*trasposoni*), che il codice genetico mitocondriale non è esattamente sovrapponibile con quello 'universale'.

Il dogma centrale si è trovato così assediato da un gran numero di problemi a contorno. Non ne è stata messa in discussione l'evidenza fattuale della trascrizione del DNA in RNA o della traduzione dell'RNA nelle proteine, ma lo status di dogma e l'idea gerarchica sottesa nel flusso unidirezionale DNA \rightarrow RNA \rightarrow proteine. Oggi sarebbe sicuramente più opportuno parlare di 'legge centrale della biologia molecolare' in quanto, per definizione (14), una *legge di natura* descrive più semplicemente una 'regolarità' altamente significativa nella raccolta di 'fatti', contemplando quindi un certo numero di eccezioni.

Gerarchie ed olarchie

Il simbolo della gerarchia è la piramide che, non a caso, è l'emblema dell'Antico Egitto. Nell'Antico Egitto era convinzione comune che tutto avesse origine da un centro sacro (*hierós*), detentore di un sapere nascosto nella scrittura (da cui il termine 'geroglifici' = sacre incisioni), capace di irradiare la propria saggezza a tutta la realtà circostante. Se si adotta la piramide come strumento concettuale non è difficile immaginare il DNA chiuso nel nucleo della cellula eucariote, come il faraone nel palazzo reale, scrivere nei suoi geroglifici (le basi azotate) le istruzioni per il resto della cellula. Questa immagine però coglie solo in parte la realtà del mondo vivente che è costituita anche da relazioni circolari rette da anelli di retroazione, dove è sempre difficile individuare un punto chiave.

Uno strumento concettuale molto interessante, complementare alla gerarchia, è quello di *olarchia* (15). L'olarchia è un'organizzazione costituita da sistemi completi fra loro integrati, che fungono da parti in un sistema completo più grande. Ad esempio gli atomi sono 'parti' che compongono 'interi' di ordine superiore (le molecole). Le molecole a loro volta sono gli 'interi' che costituiscono le cellule, le cellule sono gli 'interi' che costituiscono i metazoi e così via. Si può anche considerare la sequenza nel senso opposto ed osservare che in un'olarchia, ogni sistema completo si articola in parti che a loro volta sono sistemi completi. Ad esempio gli atomi sono essi stessi 'interi' costituiti da particelle sub-atomiche. Se per visualizzare una gerarchia utilizziamo il modello della piramide, per visualizzare una olarchia può essere d'aiuto l'immagine delle sfere concentriche. A ciascun livello dell'olarchia, gli interi che si adattano a diventare parti in un sistema più grande perdono la possibilità di realizzare alcune opzioni ancora teoricamente possibili prima di diventare 'parte' di un 'intero' più grande. Allo stesso tempo la nuova configurazione assunta dall' 'intero' più grande permette la comparsa di nuove, imprevedibili a priori, opportunità, chiamate *proprietà emergenti*, caratteristiche proprie del sistema in quel determinato piano. Ad esempio la configurazione che possono assumere un certo numero di atomi di carbonio, di idrogeno, di ossigeno, di azoto e di magnesio nelle molecole di clorofilla sono già iscritte nella struttura sub-atomica di ciascun elemento, e la famiglia delle clorofille è solo una delle possibili configurazioni molecolari che questi elementi possono assumere insieme. Tuttavia le clorofille rappresentano -ed è questa la loro proprietà emergente- la configurazione molecolare che si è rivelata più efficace nell'incanalare l'energia solare nella fotosintesi.

Nel mondo vivente le proprietà emergenti delle nuove configurazioni sono alla base della biodiversità. Una volta creata una nuova configurazione infatti questa si

misura con le altre componenti del sistema dove essa è sorta: entra in competizione oppure trova il modo di cooperare con le altre parti del sistema. Se la nuova configurazione supera il vaglio della selezione naturale, il sistema raggiunge un nuovo punto di equilibrio che Jacob Bronowski -il precursore della teoria dell'olarchia- chiamava punto di *stabilità stratificata* (16). L'instaurarsi di una nuova stabilità stratificata richiede l'introduzione di un numero di elementi nuovi inversamente proporzionale alla quantità di relazioni sinergiche che le parti del sistema riescono a stabilire fra di loro. E' così che, con un pool genico relativamente ristretto condiviso da tutti i viventi, è possibile costruire ad esempio la struttura base dei tetrapirroli ciclici (protoporfirina IX), struttura da cui possono prendere origine una grande varietà di molecole con funzioni assolutamente diverse: dalle clorofille, alle emoglobine, dai citocromi, alle bilirubine, alla vitamina B₁₂, ecc. Questo spiega perché possiamo aspettarci che *tutti* gli organismi del pianeta possiedano un pool genico comune e non dovrebbe sorprenderci che due specie che condividono un antenato comune in tempi relativamente recenti condividano anche la quasi totalità dei geni (17).

La natura olarchica degli esseri viventi appare particolarmente chiara nella *simbiosi mutualistica*, dove due organismi distinti (piccoli 'interi') stabiliscono fra loro relazioni sufficientemente strette da consentire l'emergere di configurazioni vantaggiose per la sopravvivenza e la riproduzione di entrambi. E' la nuova configurazione (l'intero' più grande) il nuovo punto di stabilità stratificata, il nuovo centro di interesse della selezione naturale, la quale favorisce la fissazione di stabilità stratificate che sono all'origine di nuove specie (18) e possono persino arrivare a 'danneggiare' la singola 'parte' a vantaggio dell'intero' più grande come nel caso dell'*apoptosi*, il programma genetico di suicidio cellulare, assolutamente irrazionale per un organismo unicellulare, ma essenziale per un metazoo, il cui corretto sviluppo dipende dal delicato equilibrio tra proliferazione e morte cellulare (19).

L'evoluzione della funzione di 'memoria' e di 'invenzione' del DNA

Nel sistema olarchico in cui è inserito il DNA svolge due funzioni fondamentali: quella di 'memoria', che serve a dare stabilità alla cellula, e quella di 'invenzione', che serve a variare l'assetto morfo-funzionale della cellula. La struttura informazionale del DNA è costituita da 4 basi azotate -Adenina (A), Timina (T), Guanina (G) e Citosina (C)- che si alternano in maniera non casuale combinandosi fra loro a gruppi di tre (triplette) e con le quali si possono formare 64 combinazioni, 61 delle quali sono traducibili nel codice universale in specifici aminoacidi. La sequenza di triplette che costituiscono

l'RNA 'maturo', che corrisponde ad una sequenza di esoni del DNA, viene tradotta in un'unità proteica che è parte del fenotipo che viene sottoposto alla selezione naturale. In ciascuna specie gli esoni si sono fissati perché le unità proteiche per cui codificano favoriscono, o hanno favorito in passato, l'adattamento dell'individuo all'ambiente. Sono quindi solo le sequenze di esoni quelle che costituiscono i 42.000 geni umani e che ne garantiscono in larga misura la funzione di 'memoria' della nostra specie.

Più difficile è invece inquadrare la funzione di 'invenzione' che il DNA svolge per la cellula. Fino a qualche tempo fa era opinione diffusa che le mutazioni casuali delle sequenze traducibili fossero, se non l'unico, almeno il meccanismo principale per produrre innovazione. Oggi invece sappiamo che le sequenze di DNA possono mutare, spostarsi (ad es. i *trasposoni*) e ricombinarsi in vari modi (ad es. nello *splicing alternativo*) e la traduzione può essere soggetta ad interpretazioni (ad es. nel *DNA editing*). Appare piuttosto improbabile che questo traffico di sequenze, di letture trascrizionali differenziate, di correzioni post-trascrizionali sia solo 'effetto del caso' e non risponda invece a regole e a vincoli interni del genoma, rintracciabili in modo particolare nelle sue sequenze non traducibili, che stanno attirando l'attenzione di un numero sempre maggiore di genetisti.

E' noto da tempo che il DNA degli eucarioti è costituito in prevalenza da sequenze non traducibili. Il genoma umano ad esempio è 2000 volte più grande di quello di un batterio come *Escherichia coli*, ma contiene un numero dei geni appena 20 volte superiore. Nel corso dell'evoluzione sembrano infatti fissarsi in prevalenza sequenze non traducibili che, poco presenti nei batteri, possono arrivare a rappresentare il 95% o più dell'intero genoma di un metazoo. L'accumulo di sequenze non traducibili è un fatto contro-intuitivo da un punto di vista evolucionistico. Le cellule infatti che conservassero solo le sequenze traducibili dovrebbero trovarsi largamente avvantaggiate in termini di risparmio di tempo e di energia nei confronti di quelle che mantengono la 'zavorra' (20) del DNA non traducibile. E invero vi sono diverse evidenze sperimentali a sostegno di questo modello evolucionistico (21). Se invece le cellule tendono ad accumulare DNA non traducibile e, nonostante questo, conservano un vantaggio su quelle che lo perdono, vuol dire che le sequenze non traducibili potrebbero essere qualcosa di veramente importante, anche se non si può escludere che in un certo numero di casi possano essere semplicemente pericolosi punti deboli del genoma.

Erwin Chargaff, già negli anni Cinquanta, considerava seriamente l'ipotesi che i determinanti della tipicità della specie fossero soprattutto "specifiche strutturazioni steriche" assunte dal DNA (22), un'idea che con

molta probabilità derivava dalla scoperta della costanza del rapporto tra A e T e, rispettivamente, C e G. Ma in parte a causa delle difficoltà tecniche poste da questo tipo di indagine e in parte per il trionfo del dogma centrale, queste osservazioni furono presto abbandonate. Solo di recente gli scienziati hanno ripreso a considerare le sequenze non codificanti muovendosi su due piste di ricerca: la ricerca di regolarità nella frequenza delle basi lungo le sequenze non codificanti e la valutazione della frequenza di mutazione in sequenze di DNA omologhe di organismi diversamente situati negli alberi filogenetici. Marcello Buiatti, nel suo libro *Lo stato vivente della materia* (23), ripercorre i risultati di questi studi che qui riassumo brevemente. Vi sono zone non codificanti del DNA in cui la distribuzione delle basi azotate è chiaramente non casuale. Queste regioni potrebbero servire ad almeno due scopi:

- a) regolare la quantità, la distribuzione spaziale e temporale dell'espressione del DNA codificante;
- b) generare sequenze casuali in regioni particolari del genoma più inclini alle mutazioni (regioni di 'DNA ipervariabile') che possono risultare utili all'organismo che deve sostenere nuove sfide dell'ambiente.

Le sequenze non casuali potrebbero essere quindi il frutto di una selezione che opera in base a vincoli interni o, da un punto di vista olarchico, in base alle configurazioni che le sequenze non casuali assumono e alla loro efficacia nel dettare "le regole del funzionamento del DNA in quanto tale, in relazione con le altre molecole con cui interagisce in modo da ottimizzare le funzioni vitali di base del sistema" (24).

Le potenzialità di 'invenzione' degli acidi nucleici sono alla base della tesi di Freeman Dyson, esposta nel suo *Origini della vita* (25), secondo la quale la vita prese forma da una fortunata associazione tra un sistema autoreplicante (acidi nucleici) molto incline agli errori e quindi alle innovazioni e un sistema autocatalitico (enzimi) più conservativo e incline a stabilizzare l'attività metabolica. Si tratta ancora di ipotesi, ma le conferme sperimentali non mancano. Il DNA come lo conosciamo oggi da solo non può fare nulla, nemmeno duplicarsi, se non ponendolo in condizioni che sembrano ricordare le sue origini evolucionistiche (26). Il DNA funziona solo in sistemi accoppiati che vanno a costruire strutture olarchiche, come ad esempio una cellula. In questo tipo di relazione, dove il DNA è parte di un sistema più grande che lo trascende, il DNA svolge la funzione di conservazione della memoria di un sé collettivo e di generatore di novità. Il DNA perde così alcune capacità proprie (per esempio la capacità di autoreplicarsi), ma assicura, a sé e al nuovo sistema, nuove potenzialità in termini di conservazione della memoria e di innovazione. Oggi facciamo così fatica ad immaginare che l'acido nucleico antenato del DNA potesse vivere di vita autonoma che siamo tentati dal

pensiero che il DNA abbia senso solo nell'integrazione con le altre componenti all'interno della cellula.

Nuovi strumenti concettuali per la genetica post-genomica

Il 'gene' è lo strumento concettuale che ha permesso ai biologi di mettere in comunicazione il mondo delle leggi della stabilità (l'ereditarietà dei caratteri) di Mendel con il mondo delle leggi della variabilità (la selezione naturale delle specie) di Darwin. Il gene infatti venne immaginato all'inizio del XX secolo come il determinante capace di riprodurre fedelmente le caratteristiche di un organismo da una generazione all'altra e fornire la variabilità che permette il dispiegarsi dell'evoluzione (27). Il gene è quindi diventato un concetto strutturante della biologia ben prima della scoperta della sua natura molecolare, grazie alla sua semplicità concettuale e al suo formidabile potere ermeneutico. Dopo la scoperta della struttura tridimensionale del DNA, venne naturale enfatizzare la funzione conservativa di riproduzione esatta del carattere dal gene alla proteina e cristallizzare questa funzione nel dogma centrale, affidando al meccanismo delle mutazioni casuali il ruolo di produttore di variabilità. Nel dogma centrale, il genoma è immaginato come il vertice di una struttura gerarchica che produce cloni. I cloni servono a dare stabilità, come i mattoni danno stabilità ad una parete. Le componenti traducibili del DNA rappresentano la 'memoria' della cellula che serve a generare cloni di sequenze peptidiche. Il concetto di clone (*klon*, germoglio) richiama l'idea di qualcosa che cresce per gemmazione -un figlio identico al proprio genitore, sebbene cresciuto in condizioni spazio-temporali diverse, come in un disegno frattale. La generazione di cloni è lo strumento, semplice e parsimonioso, adottato dalla natura per generare organismi composti da milioni di miliardi di cellule a partire da un'unica cellula uovo fecondata. Il dogma centrale quindi descrive il momento di stabilità stratificata dove l'aumento del numero dei cloni appare evidente ad ogni passaggio: da un singolo filamento di DNA si possono trascrivere più copie di RNA messaggero che possono essere tradotte in un numero ancora più alto di enzimi, che possono catalizzare un numero enorme di reazioni.

Tuttavia questa immagine non rende conto dell'intera funzione del genoma che, come abbiamo detto, non è solo quella di 'memoria' ma anche di 'invenzione'. Per generare cose nuove è necessario che i cloni siano sufficientemente flessibili per adattarsi a nuove funzioni: si parla allora di *oloni* (28). Possiamo ricorrere, come spesso è stato fatto, all'analogia con l'alfabeto per descrivere il DNA. Un alfabeto consiste di una manciata di cloni particolari (le lettere), che in quanto generatori di variabilità ad un livello successivo posso-

no essere considerati oloni a tutti gli effetti. Gli oloni di un alfabeto non sono ammassati a caso, ma sono ordinati in particolari gruppi misti (le parole) e questi gruppi possono a loro volta essere combinati e permutati in vari modi (le frasi), creando possibilità sempre più ampie che danno accesso a ulteriori possibilità (i discorsi, i racconti, ecc.). E' interessante osservare che un sistema olarchico non esibisce soltanto aumenti di complessità ma anche nuovi livelli di semplificazione. Le proteine, centinaia di migliaia come le parole in un ricco vocabolario, in realtà si possono raggruppare in alcune migliaia di tipi in una cellula di medie dimensioni, approssimativamente il numero di parole utilizzate in un discorso tra persone colte. I 42.000 geni umani convergono a costruire un catalogo di poco più di 200 tipi di cellule diverse (29). Le basi del DNA -A, T, G, C- possono quindi essere immaginate come un'olarchia alfabetica. Un'olarchia complessa che da un lato conosce momenti di stabilità stratificata nella trascrizione del DNA nell'RNA e nella traduzione dell'RNA nella proteina, e dall'altro momenti di innovazione che comprendono e vanno ben al di là della mutazione casuale. Come in qualsiasi sistema olarchico infatti possiamo riconoscere tre tipi fondamentali di relazioni: influenze orizzontali, verso l'interno e verso l'esterno. Le relazioni che legano ad esempio il DNA ai suoi istoni o il DNA agli enzimi che ne regolano la trascrizione sono esempi di *influenze orizzontali*, dove le parti di un intero instaurano anelli di retroazione di vario tipo che modulano il metabolismo globale. La mutazione in una singola base o in un singolo gene capace di modificare il metabolismo di un corpo intero è invece un esempio di *influenza verso l'esterno*, mentre quando è l'intero che pone vincoli di sviluppo alle proprie parti si parla di *influenza verso l'interno*, come nel caso della nascita di una nuova specie. L'intero in questi casi funge da matrice per lo sviluppo di nuove invenzioni, orientando, con la propria organizzazione contingente, il corso dell'evoluzione.

Il genoma sembra quindi basato in definitiva su una manciata di possibilità combinatorie che tendono a fissarsi in un certo numero di stabilità stratificate, le quali però sono in continua espansione, mediante la ricombinazione, in particolare delle regioni di DNA ipervariabili. E questo potrebbe essere la ragione per cui gli organismi più complessi tendono ad accumulare regioni di DNA non codificante: quest'ultimo servirebbe soprattutto a cercare nuovi modi di esprimere nel tempo e nello spazio le regioni di DNA codificante, senza con ciò immediatamente compromettere la stabilità dell'organismo.

Osservazioni conclusive

Nella didattica della genetica si incontrano frequentemente ostacoli cognitivi che richiedono l'utilizzo di

analogie complesse per permettere agli studenti di 'visualizzare' i concetti proposti (30). A queste difficoltà di base si aggiungono ora i progressi della genomica che costringono ad un ripensamento globale dei concetti strutturanti la biologia. Rimanendo infatti all'interno del paradigma del dogma centrale si corre il rischio di trasmettere agli studenti immagini e metafore la cui rigidità distorce, quando non è totalmente fuorviante, la bellezza e la complessità delle leggi dell'ereditarietà dei caratteri e della variabilità degli organismi. Ciò è facilmente riscontrabile non solo nella vulgata dei libri di testo ma anche -ed è fatto ancora più grave- nelle attività di ricerca e di elaborazione dei moduli didattici (31). Occorre uno sforzo di creatività per aggiornare i nostri strumenti concettuali al fine di elaborare una visione d'insieme della genetica maggiormente aderente alle evidenze empiriche che emergono dalla ricerca sperimentale.

Ecco allora la necessità di tracciare alcune coordinate che offrano una chiave di lettura della genetica post-genomica. In questo lavoro ho enucleato quattro concetti, a mio avviso fondamentali: 1) il dogma centrale della biologia molecolare non è un dogma ma una legge scientifica con numerose eccezioni; 2) il genoma non è il vertice di una piramide, ma una componente di un sistema più ampio (la cellula), al cui interno conserva una certa autonomia: una sfera all'interno di un'altra sfera; 3) il DNA all'interno della cellula non lavora solo più per sé stesso ma, principalmente, per il sistema che lo trascende; 4) la relazione del DNA con le altre componenti sembra essere prevalentemente di tipo gerarchico quando prevale la funzione di 'memoria' e di tipo olarchico quando invece prevale la funzione di 'invenzione'.

L'assunzione di un quadro concettuale piuttosto di un altro non è solo una questione accademica ma ha profonde ricadute di carattere etico e sociale. All'interno di una prospettiva 'gerarchica' è relativamente facile individuare ed isolare una sequenza genica con una particolare funzione in un organismo e trasferirla con successo in un altro. Ma non appena il grado di complessità aumenta, la visione 'gerarchica' del dogma centrale non è più di grande aiuto ed è questa una delle ragioni per cui ad esempio la terapia genica, nonostante le promesse, è ancora lontana dal concretizzarsi. La visione 'gerarchica' del dogma centrale può essere uno strumento concettuale ancora molto utile per coloro che lavorano in contesti circoscritti, dove non è immediatamente necessario possedere un quadro d'insieme. Diventa un pericoloso strumento di persuasione ideologica quando se ne allargano induttivamente i confini di veridicità empirica al fine di "vantare i prodotti di un'industria bio-tech in rapida espansione" (32). C'è quindi una responsabilità etica dell'insegnante nel fornire agli studenti strumenti concettuali flessibili e

aggiornati che permettano loro di sviluppare un adeguato senso critico.

In ogni caso l'HGP ha definitivamente chiarito che "la sequenza non è il prodotto finale ma uno strumento" (33). La comunità scientifica cercherà ora per proprio conto nuovi orizzonti che possono essere lo studio dei trascritti del DNA (progetto trascrittoma) e delle proteine (progetto proteoma), anche se per ora appaiono assai difficili da realizzare tecnicamente e il cui reale valore aggiunto in termini di conoscenza scientifica resta ancora tutto da dimostrare, in assenza di un impianto teorico coerente (34). Può essere allora questa l'occasione giusta per recuperare anche la genetica ad un approccio più sistemico: provare a mettere insieme i pezzi del puzzle e aggiornare le direttive e i programmi didattici, adeguandoli alla realtà post-genomica.

Giuseppe Barbiero

Note

- (1) Si veda ad esempio Boncinelli E, 2002, *Genoma umano, troppo poco umano* LE SCIENZE 402: 111
- (2) F. Liang et al. *Gene index analysis of the human genome estimates approximately 120.000 genes* NAT. GENET. 25 (2): 239-240, 2000
- (3) C. Ezzell *Beyond the human genome* SCI. AM. 283 (1): 64-69 (trad. it.: *Oltre il genoma umano* LE SCIENZE 385: 54-61), 2000
- (4) International Human Genome Sequencing Consortium *Initial sequencing and analysis of the human genome* NATURE 409: 860-921.
- (5) J. C. Venter et al. *The sequence of the human genome* SCIENCE, 291: 1304-1351, 2001
- (6) F. A. Wright et al. *A draft annotation and overview of the human genome* GENOME BIOL. 2 (7): Research 0025, 2001
- (7) P. Dehal et al. *Human chromosome 19 and related regions in mouse: conservative and lineage-specific evolution* SCIENCE 293: 104-111, 2001
- (8) J. B. Hogenesch et al. *A comparison of the Celera and Ensembl Predicted Gene Sets Reveals Little Overlap in Novel Genes* CELL 106, 413-415, 2001
- (9) F. Crick *Central Dogma of Molecular Biology* NATURE 227: 561-563, 1958
- (10) F. Crick in E. Fox Keller *The Century of the Gene* Harvard (trad. it.: *Il secolo del gene*. Milano: Garzanti, 2001, p.43), 1957
- (11) Questione posta, ad esempio, anche nell'elegante articolo di Santini: F. Santini *Geni, fossili e pesci palla* NATURALMENTE 14 (4): 23-28, 2001
- (12) G. Stent in E. Fox Keller *cit.*, p. 22, 1968
- (13) E. Chargaff 1957, *Nucleic Acids as Carriers of Biological Information in The Origin of Life on Earth*, London: Pergamon Press 1959, pp. 297-302
- (14) J. Ziman 1984 *An introduction to science studies*, Cambridge, UK: Cambridge University Press (trad. it.: *Il lavoro dello scienziato*, Bari: Laterza, 1987, p. 32)
- (15) Per una trattazione dettagliata delle applicazioni del concetto di oloarchia nelle scienze naturali si rimanda al fondamentale T. Volk 1995, *Metapatterns*, New York: Columbia University Press
- (16) J. Bronowski *New concepts in the evolution of complexity: Stratified stability and unbounded plans* ZYGON, 5: 18-35, 1970
- (17) Secondo Craig Venter, ad esempio, sono soltanto 300 i geni umani che non trovano un reale corrispettivo nei topi, meno dell'1%. Si veda l'intervista rilasciata da Venter alla CNN il 12 febbraio 2001 e ripresa da *Repubblica* il 13 febbraio 2001.
- (18) L. Margulis, K. V. Schwartz *Five Kingdoms. An Illustrated Guide to the Phyla of Life on Earth*, 3rd edition. New York: Freeman and Co., 2000
- (19) G. Bonelli, G. Barbiero, F. M. Baccino *Apoptosis* FUND. CLIN. IMMUNOL. 3: 55-90, 1995
- (20) Per uno degli effetti perversi del dogma centrale, il DNA non traducibile è stato a lungo chiamato *junk DNA*, secondo la logica che ciò che non poteva essere trascritto non poteva essere altro che 'spazzatura'.
- (21) A cominciare dai fondamentali esperimenti di Sol Spiegelman sul virus *Q_b*. S. Spiegelman *An In-Vitro Analysis of a Replicating Molecule* AM. SCIENT. 55: 3-68, 1967
- (22) E. Chargaff, 1979 *Das Feuer des Heraklit: Skizzen aus einem Leben vor der Natur* New York (trad. it.: *Il fuoco di Eraclito*, Milano: Garzanti, 1985, p.124)
- (23) M. Buiatti *Lo stato vivente della materia* Torino: Utet Libreria, 2000.
- (24) M. Buiatti *cit.*, p. 22
- (25) F. J. Dyson 1985 *Origins of Life* Cambridge UK: Cambridge University Press (trad. it.: *Origini della vita*, Torino: Bollati Boringhieri, 2^a edizione, 2002)
- (26) X. Li, Z-Y J. Zhan, R. Knipe, D. G. Lynn *DNA-catalyzed polymerization* J. AM. CHEM. SOC. 124: 746-747, 2002
- (27) Fox Keller E, *cit.*, p.10
- (28) T. Volk, 1995, *cit.*, p.167
- (29) Si è qui considerato il catalogo proposto in B. Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell* New York & London: Garland Publishing inc. 1994 (trad. it.: *Biologia molecolare della cellula*, Bologna: Zanichelli, 1995, pp. 1378-1381)
- (30) W. P. Baker, A. E. Lawson *Complex Instructional Analogies and Theoretical Concept Acquisition in College Genetics* SCIENCE EDUCATION 85 (6): 665-683, 2001
- (31) Si veda, ad esempio, il recente C. Wood-Robinson, J. Lewis, J. Leach *Young people's understanding of the nature of genetic information in the cells of an organism* J. BIOL. EDUCATION 35 (1): 29-36, 2000
- (32) Fox Keller, *cit.*, p.11. E' piuttosto chiaro che l'industria delle nuove biotecnologie ha bisogno di una immagine 'gerarchica' del genoma per poter sostenere che i geni che maneggia sono entità ben definite, circoscritte e completamente isolabili dai rispettivi genomi dove si sono evoluti. Ma sulla base delle nostre attuali conoscenze scientifiche la pretesa assoluta innocuità della pratica di isolare tratti di genoma da un organismo per inserirle in un altro appare priva di fondamento. Si veda anche G. Barbiero, 2000, *Biotecnologie: anno zero* LE SCIENZE 387: 7 e G. Barbiero, E. Camino, C. Vellano *Se 24.000 geni vi sembrano pochi* Atti del 62° Congresso dell'Unione Zoologica Italiana, IV Simposio "Divulgazione scientifica ed educazione ambientale", Sanremo, settembre 2001, pag. 34.
- (33) Fox Keller, *cit.*, p.9, nota 14
- (34) Sulla tendenza all'autoreferenzialità della biologia molecolare si veda G. Barbiero *Biologia e società. Biologia molecolare e big sciences* ECOLE 60: 17-19, 1988