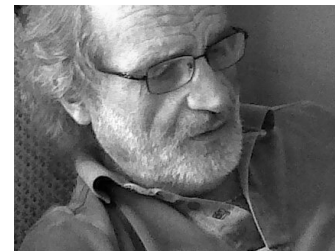


Il dogma della biologia. Ovvero, la favola del DNA

Franco Rebuffo



La scoperta della struttura del DNA (ad opera di Watson e Crick) introdusse nella biologia un dogma di fondo: quello secondo cui tutta l'informazione genetica, necessaria alla vita, risiede nella disposizione strutturale del DNA stesso. Da questo punto di vista risultò chiaro anche lo spaccato dinamico della sintesi proteica, necessaria per la formazione dell'organismo vivente.

La *doppia elica* del DNA risulta costituita da una doppia serie di *basi* disposte a *coppia*, ciascuna *base* disposta su uno dei due lati dell'elica, secondo la sequenza: *adenina* - *timina* e *guanina* - *citosina*. Le coppie di *basi* risultano tenute insieme da ponti di idrogeno e sono sempre in combinazione fissa (l'*adenina* sempre con la *timina*, la *guanina* sempre con la *citosina* e così via).

Tuttavia l'ordine in cui si trovano le coppie e la loro sequenza rappresentano l'unica cosa che varia nella struttura del DNA.

Infatti, nell'esempio che abbiamo fatto, *adenina* e *guanina* si trovano nella parte destra dell'elica, mentre *timina* e *citosina* nella parte sinistra, ma la cosa può variare in tutte le combinazioni possibili: ad esempio la coppia *adenina* (a destra) - *timina* (a sinistra) può trovarsi invertita nella combinazione *timina* (a destra) - *adenina* (a sinistra) e così via.

Inoltre l'ordine della sequenza delle coppie può variare. Nel nostro esempio, incontriamo per prima la coppia *adenina* - *timina* ma la sequenza potrebbe vedere per prima la coppia *guanina* - *citosina* e così via. Quindi si determina una serie di possibili combinazioni, determinate rispettivamente **i)** dalla sequenza delle coppie, **ii)** dall'ordine (destro o sinistro) in cui si trova ciascuna componente della coppia.

Altro elemento che incide nel far lievitare il numero delle possibilità è rappresentato dal numero dei quartetti delle *basi* presenti nella catena del DNA, cioè a dire dal numero dei *nucleotidi* (variabile nei differenti tipi di DNA)

In questo contesto, le ulteriori componenti della catena (il glucide *desossiriboso* e l'*acido ortofosforico*) fungono, per così dire da collanti, e si trovano sempre in posizioni costanti. L'unica variabile è rappresentata dal loro numero: un maggior (o minor) numero di *nucleotidi* richiede un maggior numero di collanti.

Se teniamo presente quanto abbiamo detto sino ad ora, non avremo alcuna difficoltà ad identificare, in due fattori, gli elementi che concorrono a determinare le differenti caratteristiche dell'informazione genetica presente in ciascun DNA.

In primo luogo, il differente ordine combinatorio in cui si trovano le *basi*, in secondo luogo, il numero, pressoché illimitato, dei mattoni componenti. E' vero che, in questo modo, non si è in grado di collocare, in un posto preciso, ciascuna singola informazione genetica: non si è in grado di costruire fisicamente, sul DNA, una topologia di *caratteri*, corrispondenti ciascuno ad un singolo tipo di *varianza*.

Tuttavia si è in grado di stabilire le caratteristiche di un processo che, a partire da un *terminus a quo* (la serie delle varianze presenti nella doppia elica), mostra come l'informazione genetica determini la costruzione del bagaglio proteico di un *individuo*, caratterizzato da una valenza biologica specifica.

Infatti il DNA, per così dire, produce uno stampo di se stesso (replicando il proprio medesimo ordine) in una struttura specifica, l'RNA. Quest'ultima, come abbiamo già detto, riflette la medesima sequenza delle informazioni, presente nel DNA (nell'RNA vi è soltanto una nuova *base*, l'*uracile*, che si trova sempre al posto corrispondente a quello della *timina* nel DNA, più un glucide *riboso* che copre le stesse posizioni del *desossiriboso* presente sempre nel DNA).

A questo punto, l'informazione, tramite l'RNA (*RNA messaggero*) esce dal nucleo della cellula, entra nel *citoplasma* e si dirige nei *ribosomi*, vere e proprie officine preposte alla costruzione delle proteine. Qui, a seconda dell'ordine, contenuto nel codice trasmesso dall'RNA, vengono catturati gli *amminoacidi* (componenti delle proteine) e, per così dire, messi in fila secondo l'ordine trasmesso. Ne risulta un filamento proteico, costituito da una stringa ordinata di amminoacidi, in modo tale che la specificità proteica risulti caratterizzata dall'ordine stesso.

Sin qui le cose procedono in modo affatto lineare e, soprattutto, in perfetta congruenza con l'assunto fondamentale della *biologia molecolare*, secondo cui l'informazione genetica risulta tutta contenuta nella struttura del DNA. Ma, da qui in avanti, le regole del gioco sono destinate a mutare radicalmente.

Infatti la stringa proteica, così costruita, non è in grado di operare: vale a dire non svolge le proprie funzioni vitali.

Per far questo deve **complessificarsi** ed assumere una struttura multidimensionale. Cerchiamo di spiegare, tornando alla configurazione del nostro filamento proteico, così come si presenta appena uscito dalla fabbrica (*ribosomi*). In questo momento, il filamento è costituito da una semplice struttura sequenziale, ai cui lati vi sono altrettante sequenze di *radicali liberi*, con una forte propensione a combinarsi chimicamente con eventuali altri *radicali*. Ed è proprio in virtù di questa propensione combinatoria che la proteina può potenzialmente complessificare la propria struttura in più dimensioni.

Schematicamente, possiamo abbozzarne il percorso in questo modo. In un primo momento deve ripiegarsi su se stessa (ad esempio mediante una figura ad "u"), in modo da mettere in corrispondenza un tratto dei propri *radicali liberi* con il rimanente tratto (*foldings*), quindi può proseguire e combinarsi con altri filamenti proteici che hanno, a loro volta, già eseguito il ripiegamento (*assemblaggio*). Quindi, in virtù delle operazioni di *foldings* e di *assemblaggio*,

la proteina raggiunge una struttura multidimensionale, che le conferisce la proprietà di essere attiva.

Ma, a questo punto, interviene un fattore imprevisto. I radicali liberi che fiancheggiano il filamento, in una certa misura, sono orientati solo chimicamente (si combinano con qualsiasi altro radicale purchessia), quindi il nostro filamento rischia di aggregarsi in maniera selvaggia ed anche di *precipitare* (come le proteine in un uovo sodo). Per evitare questa iattura ed indirizzare la nostra proteina alla vita, intervengono le *chaperonine*, una classe specializzata di proteine, che hanno la missione di seguire tutto l'iter di crescita di un filamento proteico, sino alla sua maturazione. Permettono solo combinazioni oltre un certo livello di stabilità, smontano le cattive combinazioni, riportando la proteina protetta nella situazione iniziali, e così via.

Sin qui non vi è nulla di strano, potrebbe obiettare un biologo molecolare, per così dire, integralista. Infatti, anche le chaperonine sono pur sempre proteine, e, come tali, non fanno che obbedire ad un codice, già presente nel DNA. Tuttavia, un esperimento, condotto da Ulrich Härtl, rende molto problematico questo tipo di spiegazione. Infatti, indirizzando in un *mitocondrio* una chaperonina non attiva (che non ha ancora compiuto la sua maturazione, tramite il *folding* e l'*assemblaggio*) possiamo osservare che, quest'ultima, inizia l'operazione di ripiegamento (*folding*) se nel *mitocondrio* è presente un'altra *chaperonina*, questa volta attiva, cioè se viene assistita nel processo di maturazione.

La spiegazione integralista che vede l'informazione genetica, tutta presente nel DNA, ed il processo di trasmissione come un fatto rigorosamente sequenziale, entra indubbiamente in crisi di fronte alla domanda *chi fa maturare le chaperonine?* Si potrebbe rispondere *altre chaperonine*, ma allora *chi fa maturare queste altre?* E' un *loop* irrimediabile che dovrebbe far vacillare la fede di qualsiasi biologo molecolare.

Vi è un ulteriore esperimento (per la verità ormai classico nel campo della biologia molecolare) che dovrebbe indurre ad ulteriori riflessioni.

Anfinsen ha verificato che un *enzima*, già maturo (che ha compiuto il suo *fold*ing), dopo essere stato artificialmente denaturato (ricodotto alla sua conformazione immatura *pre-fold*ing), riesce, *in vitro*, autonomamente ed in assenza di chaperonine, a ripiegarsi, quindi a riassumere la sua maturità (*fold*ing).

Quali conclusioni trarre? Una proteina non riesce mai a ripiegarsi, quindi ad eseguire il suo *fold*ing, se non viene assistita da chaperonine (Härtl), ma la stessa proteina, già ripiegata ed, in un secondo tempo, riportata artificialmente alla fase di immaturità, è in grado, senza l'aiuto di alcuna chaperonina, di rieseguire il *fold*ing (operazione di *re-fold*ing). E' come se, nell'operazione di *re-fold*ing, venisse conservata la memoria dell'operazione precedente, una sorta di *imprinting* dato dall'azione.

Ma, ammettere una cosa simile, significa colpire il dogma centrale della genetica molecolare secondo cui l'informazione è tutta nella struttura del DNA. **È come se si ammettesse che gran parte dell'informazione viene generata da un complesso sistema di interazioni (*proprietà emergenti* di cui si conserva la *memoria* nelle operazioni successive) con una valenza, fondamentalmente *auto-organizzativa*, estranea alla struttura (lineare) del DNA.**

Perché, ci si potrebbe domandare, la biologia molecolare è così restia a prendere posizione su questi fatti? Eppure gli studi sulle chaperonine sono noti, così pure gli esperimenti di Anfinsen ed Härtl. Le spiegazioni sono molte, ma una ci risulta centrale: la povertà del tradizionale bagaglio teorico della biologia molecolare nell'affrontare problemi di auto-organizzazione, quindi fenomeni che implicano *proprietà emergenti*. È come se, di fronte a questi fatti e alla conseguente incertezza e non padroneggiabilità teorica, si preferisse la protezione ad oltranza di quanto, almeno, risulta consolidato. Perché stupirci?

D'altronde la biologia molecolare, da questo punto di vista, si trova in buona compagnia. La stessa *fisica*, per analoghi motivi, è restia a mettere mano al *principio di conservazione dell'energia*, eppure, anche in questo caso, le ragioni per farlo ci sarebbero tutte.