



**GUIDO  
BARBUJANI**  
—  
**SILLABARIO  
DI  
GENETICA**  
PER PRINCIPIANTI



SAGGI BOMPIANI

SAGGI



GUIDO BARBUJANI  
SILLABARIO DI GENETICA  
PER PRINCIPIANTI

SAGGI  
BOMPIANI

Illustrazione di copertina: © Sam Falconer c/o Theisport  
Progetto grafico generale: Polystudio  
Progetto grafico di copertina: Francesca Zucchi

Per l'immagine a pagina 29: © By I, Madprime, CC BY-SA 3.0,  
<https://com-mons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2497221>

[www.giunti.it](http://www.giunti.it)  
[www.bompiani.it](http://www.bompiani.it)

© 2019 Giunti Editore S.p.A. / Bompiani  
Via Bolognese 165, 50139 Firenze - Italia  
Piazza Virgilio 4, 20123 Milano - Italia

ISBN 978-88-587-8397-9

Prima edizione digitale: settembre 2019

*A Ileana Ferrero,  
l'Iliana, senza la cui passione e umanità l'AGI,  
l'Associazione Genetica Italiana, sarebbe una società  
scientifica come tante*



SILLABARIO DI GENETICA  
PER PRINCIPIANTI

I termini sottolineati nel testo vengono definiti nel Piccolo glossario.



## MESSAGGI DAL PASSATO

Portiamo con noi un messaggio dal passato. Sta nel DNA di ogni nostra cellula. Metà proviene da nostra madre e metà da nostro padre, e a loro volta i loro DNA sono una mescolanza dei DNA dei loro genitori, cioè dei nostri quattro nonni. Ma questi nonni avevano a loro volta dei nonni, e questi ancora altri nonni. Il numero dei nostri antenati raddoppia a ogni generazione; chi si ricorda la storia dell'inventore degli scacchi che chiede in pagamento un chicco di riso per la prima casella, due per la seconda, quattro per la terza e così via ha già capito come va a finire. Risalendo nel tempo, le nostre genealogie si allargano fino a comprendere un numero sterminato di antenati: dieci generazioni fa, ai tempi di Bach, erano mille, ciascuno dei quali, naturalmente, aveva mille antenati trecento anni prima; quindi discendiamo da un milione di antenati vissuti negli anni in cui Brunelleschi scopriva le regole della prospettiva, e da un miliardo all'epoca della prima crociata, e da mille miliardi nell'anno in cui Carlo Magno veniva incoronato e in Cina regnava la dinastia Tang... (su queste cifre astronomiche dovremo tornare). Ognuno di loro, chi un po' più chi un po' meno, ha mandato un mes-

saggio che, attraverso il tempo, è arrivato fino a noi ed è conservato nel nostro DNA.

Quel messaggio dal passato è un libretto di istruzioni. Ci stanno scritte, nella lingua del DNA – una lingua che abbiamo in parte decifrato e in parte ancora no –, le istruzioni che hanno permesso alla cellula uovo fecondata da cui proveniamo di moltiplicarsi in maniera ordinata, fino a formare l'organismo complesso, fatto di 37 mila miliardi di cellule, che siamo noi. Ed è questo DNA che ci permette di vivere. Chiamiamo gene ogni tratto di DNA che svolge una certa funzione: quindi ogni gene è, in un certo senso, un'istruzione: serve a fare una o più proteine, o altre molecole (di RNA, necessarie anche loro a fare proteine). E chi legge le istruzioni e fa le proteine sono altre proteine, anch'esse codificate, cioè scritte, in un gene.

### *Alfabeto, lessico, sintassi del DNA*

Scoprire cosa stia scritto nel genoma, cioè nel complesso del nostro DNA (o in quello dei virus, o degli ornotorinchi) è stato lungo e faticoso, ma ormai ci stiamo arrivando; da qualche anno, leggere completamente un genoma non è solo tecnicamente possibile, ma lo si fa con poca spesa e su larga scala. “Scrivere” e “leggere” sono due metafore, naturalmente, ma di nobili origini (lo stesso Gregor Mendel, il padre della genetica, comincia indicando i geni con le lettere dell'alfabeto) e soprattutto rendono l'idea. Il genoma, diverso da individuo a individuo, ma uguale in ogni cellula di un singolo individuo, è

effettivamente un testo: un lungo testo. Ne comprendiamo perfettamente l'alfabeto, le quattro molecole (si chiamano adenina, citosina, guanina e timina, le indichiamo con le lettere A, C, G e T) che, messe in fila una dopo l'altra, formano lunghe catene, i cromosomi. Ne comprendiamo bene anche il lessico, cioè cosa significhino, presi uno alla volta, gli elementi che lo compongono: i geni, e insieme ai geni le regioni di DNA che servono ad attivarli o a spegnerli. Siamo, invece, ancora lontani dal comprendere la sintassi di questo testo, cioè il modo in cui ognuno dei nostri 20 mila geni risponde al funzionamento degli altri geni e ai messaggi provenienti dall'ambiente. È per questo che oggi riusciamo a prevedere (non in tutti i casi, ma in molti) se un neonato avrà la fibrosi cistica o la distrofia muscolare. Sono malattie interessanti, e, grazie alla genetica, si è fatto molto per prevenirle. Però di solito non si muore di quelle cose lì. Le patologie più gravi e più diffuse sono altre: il diabete, il cancro, le malattie cardiocircolatorie e quelle neurodegenerative. I geni che rendono ciascuno di noi più o meno predisposto a svilupparle nel corso della vita sono tanti, e tanti i fattori ambientali che influiscono. Lì la nostra capacità di capire se e quando la malattia si presenterà non è ancora sufficiente, per non parlare della cosa più interessante e complicata di tutte: capire le funzioni cognitive, il cervello, l'intelligenza. Per sapere se un feto o un neonato avrà la fibrosi cistica, basta controllare un solo gene, ed è un gene che sappiamo bene dove cercare; per capire se ci verrà il diabete, la pressione alta o il Parkinson, per non dire se avremo o non avremo talento matematico, dovremmo controllare

decine o centinaia di geni, in buona parte sconosciuti. E anche se li conoscessimo tutti, facendolo non riusciremmo a prevedere granché, perché, come vedremo più avanti, abbiamo solo idee vaghissime sul modo in cui il funzionamento di ciascun gene sia influenzato dagli altri geni, e da migliaia di fattori esterni che, in mancanza di termini migliori, chiamiamo ambiente.

Diabete, cancro, Parkinson sono malattie complesse. Per chi fa ricerca medica, oggi la sfida è orientarsi in questa formidabile complessità. Negli ultimi vent'anni i progressi sono stati grandi in termini di conoscenze biologiche generali: abbiamo capito come nascono e come muoiono le cellule; abbiamo capito che la loro morte programmata è un processo biologico indispensabile; abbiamo capito molto degli scambi di messaggi fra cellula e cellula, e fra molecole all'interno della cellula. Eppure i progressi nelle applicazioni pratiche, cioè nelle cure, sono stati, finora, limitati. Ma il bilancio non è, per questo, negativo. Leggere i messaggi dal passato contenuti nel DNA sta già fornendoci una comprensione di base di processi che è comunque indispensabile conoscere per poter, in futuro, prevenire e curare, e già adesso ci permette di rispondere a domande fino a qualche anno fa fantascientifiche, di rimettere insieme pezzi del nostro passato che né le fonti storiche né i ritrovamenti archeologici potrebbero mai rivelare; di migliorare geneticamente le coltivazioni e di ricostruire le manipolazioni che, a partire da 10 mila anni fa, hanno portato l'umanità a produrre organismi geneticamente modificati: cioè

praticamente tutte le piante e tutti gli animali da cui oggi traiamo cibo e fibre tessili.

### *Genetica ed evoluzione*

Che per capire l'evoluzione sia indispensabile la genetica oggi appare così scontato che non c'è neanche bisogno di spiegarlo. Ma non è sempre stato così: le due discipline si sono sviluppate in maniera indipendente e, per alcuni decenni, addirittura in polemica l'una con l'altra. Il 2 ottobre 1836, quando Charles Darwin sbarca in Cornovaglia dopo il suo viaggio intorno al mondo sul *Beagle*, ha 27 anni. Gliene restano da vivere ancora 46, e ne lascerà passare esattamente la metà, 23, prima di dare alle stampe il suo testo fondamentale, *L'origine delle specie*, o più esattamente *L'origine delle specie per mezzo della selezione naturale*: un libro che, un secolo e mezzo dopo, resta la spina dorsale della biologia moderna. Durante i cinque anni del suo viaggio per mare intorno al mondo, e negli anni seguenti, barricato nella sua casa di Down, nel Kent, Darwin capisce molto, moltissimo sui rapporti fra le diverse forme viventi e sulla loro origine: ma non tutto. La parola evoluzione non era ancora venuta fuori, ma Darwin capisce che, nel corso del tempo, da antenati comuni si evolvono nuove specie, che acquisiscono nuovi organi e nuove specializzazioni, adattandosi all'ambiente. Le specie sono mutevoli: le specie, diceva, si trasformano, ed è l'ambiente a guidare la loro trasformazione. Ma al suo brillante ragionamento mancavano due elementi, tutt'altro che secondari.

Anche Lamarck, prima di lui, aveva intuito che specie diverse discendono da antenati comuni, e anche Lamarck si era reso conto che c'entra l'ambiente: gli organi che in un certo ambiente funzionano meglio si affermano e si diffondono. Lamarck, però, pensava che fosse l'ambiente stesso a generare le differenze fra individui. Si chiama eredità dei caratteri acquisiti, ed è l'idea secondo cui, sollevando molti pesi, i nostri bicipiti possenti verrebbero trasmessi ai nostri figli, e ai loro figli, e così via. Non funziona così, ed è famoso l'esempio delle giraffe. Lo sforzo per raggiungere le foglie più alte degli alberi, si diceva, farebbe allungare le vertebre del collo: un carattere acquisito, che poi verrebbe trasmesso attraverso le generazioni, producendo giraffe dai colli sempre più lunghi. (È meno noto, invece, che questo esempio Lamarck lo prende da Darwin: non da Charles, ma da suo nonno Erasmus.)

L'eredità dei caratteri acquisiti piaceva al nonno, molto meno al nipote. Da scienziato colto e prudente, Charles Darwin era disposto ad ammettere che, forse, *qualche* carattere acquisito potesse essere trasmesso ereditariamente: ma sarebbe stata comunque un'eccezione, non la regola. La regola era, secondo lui e anche secondo noi, che le differenze individuali, quella che oggi chiamiamo biodiversità, esistono da prima e per conto loro, e non è l'ambiente a crearle; ma a metà Ottocento nessuno poteva dire da dove saltassero fuori queste differenze (oggi lo sappiamo: dalle mutazioni del DNA), né come venissero trasmesse attraverso le generazioni (oggi lo sappiamo, e ce l'ha spiegato Mendel). Questi erano i due elementi mancanti nel ragio-

namento darwiniano. Di un fatto Darwin era fermamente convinto: il ruolo dell'ambiente non è quello di creare biodiversità, ma di selezionare, all'interno di una biodiversità preesistente, le forme viventi più adatte a sopravvivere e a riprodursi. Si chiama selezione naturale.

Dunque, Darwin era in una posizione difficile: si trovava a confutare l'eredità dei caratteri acquisiti, non potendo però spiegare né l'origine delle differenze biologiche né come venissero ereditate. C'era chi avrebbe potuto dargli una mano: negli stessi anni, in un monastero della Moravia, a furia di incrociare piante di pisello Gregor Mendel stava appunto scoprendo le leggi fondamentali dell'eredità. Ma Mendel non lo conosceva nessuno, e inoltre non aveva il talento dell'autopromozione. Nel 1865, cioè sei anni dopo la pubblicazione dell'*Origine delle specie*, Mendel presenta alla Società per lo studio delle scienze naturali di Brno una comunicazione dal titolo poco accattivante, *Esperimenti sull'ibridazione delle piante*. La mette per iscritto, ne fa stampare 40 copie e le spedisce ad altrettanti colleghi; di 11 copie conosciamo la destinazione, delle altre 29 no. Secondo una consolidata leggenda, una di queste arriva sul tavolo di Darwin, e lì resta fino alla sua morte, intonsa.

Chissà se è vero. È plausibile: Darwin era uno degli scienziati più famosi del suo tempo, uno a cui sarebbe stato normale chiedere un parere. E poi Mendel possedeva una copia dell'*Origine delle specie*, diligentemente annotata. Ammesso che Mendel avesse cercato di informare Darwin dei suoi risultati, non è però scontato che

quest'ultimo li avrebbe trovati interessanti: ci vorranno altri quarant'anni perché l'importanza del lavoro di Mendel venga riconosciuta. All'epoca, non era affatto chiaro che cosa Mendel avesse scoperto: se leggi generali dell'eredità valide per tutti gli organismi, oppure soltanto qualche bizzarra caratteristica della pianta di pisello. E comunque il suo trattamento numerico dei dati avrebbe probabilmente infastidito Darwin, che della matematica non aveva una buona opinione.

In un racconto di Jorge Luis Borges, un Averroè stanco e irritato non si rende conto che un viaggiatore gli sta rivelando il senso di due parole, commedia e tragedia, di cui gli sfugge il significato nel testo di Aristotele che sta cercando di interpretare e di cui sbaglierà la traduzione. Allo stesso modo, forse a Darwin è passata davanti al naso, senza che se ne rendesse conto, la soluzione a uno dei problemi principali della sua teoria. Che sul suo tavolo sia arrivata una copia dell'articolo di Mendel può essere o non essere vero; sappiamo però che possedeva una copia del libro di Hermann Hoffmann sugli ibridi delle piante, e ci sono sue annotazioni autografe alle pagine 50, 51, 53 e 54: non però alla 52, cioè quella dove Hoffmann riassume il lavoro di Mendel.

E così c'è voluto quasi un secolo perché la teoria darwiniana dell'evoluzione e quella mendeliana dell'eredità trovassero una sintesi, cioè perché si chiarissero gli equivoci che hanno impedito di capire come l'eredità mendeliana, con i suoi caratteri ben distinti, con i suoi semi che sono



gialli o verdi, lisci o rugosi, potesse spiegare in che modo si evolve la variabilità continua, i becchi più o meno appuntiti degli uccelli, le corna più o meno grandi dei cervi, che tanto interessano agli evoluzionisti.

### *Confrontare tanti testi*

Alle domande su come ci siamo evoluti (e qui “noi” significa noi creature viventi) oggi si cerca di rispondere leggendo i genomi e ragionando sulle loro differenze. Il genoma è un testo immenso: sei miliardi e passa di caratteri nell’uomo, poco più o poco meno negli altri mammiferi. Per capirci, *I promessi sposi* sono lunghi circa un milione di caratteri: significa che ogni nostra cellula contiene un manuale d’istruzioni equivalente a oltre 6 mila volumi dei *Promessi sposi*. Come faccia la cellula a trovare in pochi attimi la pagina giusta ancora non lo sappiamo. Ma intanto abbiamo capito che tutte le creature viventi discendono da un antenato comune, vissuto poco meno di 4 miliardi di anni fa, perché in tutti i viventi sono sostanzialmente identiche le regole con cui l’informazione contenuta nel DNA passa all’RNA, e da lì alle proteine. Dunque, abbiamo qualcosa in comune con i ciclamini e con il virus dell’influenza; ma, chiedo scusa per la banalità, ci separano anche tante differenze. È appunto ragionando su queste differenze, leggendo e interpretando il messaggio dal passato contenuto nelle nostre cellule alla luce delle teorie evoluzionistiche, che stiamo ricostruendo il quadro, grandioso e per molti versi sorprendente, della vita sulla terra. La ricerca attuale utilizza tecnologie di laboratorio complicatissime

e sofisticate analisi statistiche; ma i principi generali della genetica e dell'evoluzione sono semplici, e piano piano proveremo a comprenderli.

Niente di meglio, per gli appassionati, che cominciare leggendosi *L'origine delle specie*. Lo so, è un libro grosso, oltre 450 pagine nell'edizione originale. Per non fare subito tutta la fatica, ci si può limitare all'indice; e per fare ancor meno fatica si può cominciare leggendo i titoli dei primi sei capitoli. Uno, "Variabilità allo stato domestico"; due, "Variazione allo stato di natura": Darwin ragiona su come gli allevatori, incrociando fra loro cavalli, cani e piccioni, abbiano selezionato varietà diverse, e propone che fenomeni molto simili di selezione siano avvenuti in natura a tutti gli organismi, anche a quelli non domestici. Tre, "Lotta per l'esistenza"; quattro, "Selezione naturale"; cinque, "Leggi della variazione": Darwin descrive i processi naturali che possono portare gli organismi a evolversi. Però vede bene che molti pezzi del ragionamento gli sfuggono, specie perché non è in grado di proporre un meccanismo che generi la variazione (lo ripeto, è il processo di mutazione; oggi lo sappiamo, ma allora no). E allora ecco il capitolo sei, "Difficoltà della teoria": un esame severo di tutti gli aspetti problematici o irrisolti della sua teoria, con un elenco delle possibili risposte e un'analisi delle loro conseguenze. I bravi scienziati sono anche i critici più severi di sé stessi, anche perché sanno che se ci sono punti deboli nel loro ragionamento, prima o poi qualcuno li scoperà. È grazie alla sua eccezionale capacità di autocritica che Darwin conferisce alla sua teoria l'elasticità necessaria

a incorporare, per decenni, nuovi dati, nuove conoscenze, senza che ci sia bisogno di modificarne l'architettura di base. La biologia moderna, di cui la genetica fa parte, non si limita al pensiero di Darwin, ma è ancora assolutamente darwiniana. Come ha detto in un famoso aforisma Theodosius Dobzhansky, nulla in biologia ha senso se non alla luce dell'evoluzione.

Conosco due biografie di Gregor Mendel in italiano: una normale di Alfonso Lucifredi: *L'eredità di Mendel* (Hoepli, Milano 2018) e una a fumetti di Luca Novelli: *Mendel e l'invasione degli OGM* (Editoriale Scienza, Trieste 2008). In compenso abbondano quelle di Charles Darwin, e perciò segnalerò solo l'*Autobiografia (1809-1882)*, pubblicata a più riprese da Einaudi. Ci sono anche diverse edizioni dell'*Origine delle specie*, fra cui quella di Bollati Boringhieri del 2011. Sulle relazioni fra i due, nel 2009 David Galton ha pubblicato "Did Darwin read Mendel?", in *Quarterly Journal of Medicine*, 102: 587-589. "La ricerca di Averroè", di Jorge Luis Borges, è uno dei racconti compresi in *L'Aleph*, Feltrinelli, Milano 1959.



## 1.

### DNA

La storia del DNA comincia in sordina. Nel 1868 un medico svizzero, Friedrich Miescher, aveva isolato ed estratto una sostanza dai nuclei dei globuli bianchi e l'aveva chiamata nucleina. Che fosse una scoperta importante si era capito solo anni più tardi, quando Albrecht Kossel aveva dimostrato che la nucleina è una grande molecola biologica, costituita da catene in cui si distinguono cinque componenti che aveva chiamato basi. Siccome la nucleina aveva proprietà acide, l'aveva ribattezzata acido nucleico, ma come funzionasse non gli era affatto chiaro: "I processi della vita," aveva dichiarato Kossel al *New York Times* nel 1911, all'indomani del conferimento del premio Nobel, "sono come un dramma, e io ne studio gli attori, non la trama."

Quindi, all'inizio del XX secolo si sapeva che ci sono acidi nucleici in tutte le cellule (anche in quelle dei batteri, che pure sono prive di nucleo), e che gli acidi nucleici sono in realtà due, RNA e DNA; ma la trama, cioè a cosa servissero e come funzionassero, non la conosceva nessuno. RNA significa acido ribonucleico, DNA acido desossiribonucleico: gli

acidi nucleici sono molecole molto lunghe, lunghe catene chimiche formate da tanti pezzi messi in fila: e ogni singolo pezzo comprende uno zucchero (ribosio o desossiribosio a seconda dei casi), un fosfato e una delle cinque basi. La differenza fra i due zuccheri sta in un atomo di ossigeno, che nel ribosio (e quindi nell'RNA) c'è e nel desossiribosio (e quindi nel DNA) no. Dunque, -osio è la desinenza comune a molti zuccheri (glucosio, saccarosio...); desossi- vuol dire che lì manca un atomo di ossigeno; quanto al -rib-, è l'acronimo di Rockefeller Institute of Biochemistry, l'istituzione presso cui lavorava lo scopritore di questi zuccheri, Phoebus Levene. Levene aveva battezzato nucleotide il composto che abbiamo appena paragonato a un anello, formato da zucchero, fosfato e base. Però non aveva capito esattamente come i nucleotidi si legassero fra loro a formare le lunghe strutture a catena del DNA, i cromosomi; sta di fatto che, grazie a lui, il nome del miliardario Rockefeller è contenuto in ogni cellula vivente, anche se non saprei dire che cosa questo venga a significare.

### *In cerca della molecola dell'eredità*

Che il DNA sia la molecola dell'eredità, come oggi si insegna a scuola, non è stato subito evidente. I figli assomigliano ai genitori, tutti siamo fatti di cellule che hanno origine da due cellule dei genitori, e le cellule figlie assomigliano alle cellule da cui hanno avuto origine: nelle cellule deve esserci una qualche sostanza chimica, trasmessa attraverso le generazioni, a determinare tutte queste somiglianze. E siccome siamo creature complesse, sarebbe strano se que-

sta sostanza chimica, che si ricorda come siamo fatti, fosse piccola: un sale o una molecola semplice. A rigor di logica, deve essere una grande molecola complessa. Meglio: una grande molecola biologica, presente solo nelle creature viventi. DNA e RNA sono grandi molecole biologiche, come abbiamo visto, ma non sono le uniche. In tutte le cellule ci sono anche grassi, zuccheri complessi e proteine, tutte cose che nei minerali non si trovano. Le proteine, in particolare, sono le più complesse di tutte le grandi molecole biologiche. Sono lunghe catene (anche questo lo si sa dai primi del Novecento) in cui si ritrovano allineati 20 tipi di componenti diversi, gli amminoacidi. 20 elementi possono essere combinati insieme in tantissimi modi diversi, offrono molte più possibilità combinatorie dei cinque nucleotidi, e quindi, in linea di principio, possono specificare un'informazione più complessa. E la struttura dei cromosomi, dove sta il DNA, è mantenuta grazie alle proteine: anche quando si è capito che è nei cromosomi che bisognava cercare, molti, agli inizi del XX secolo, pensavano che la molecola dell'eredità fosse qualche proteina. Si trattava di capire quale: operazione non facile, visto che di proteine ne abbiamo svariate migliaia.

Queste convinzioni cominciano a vacillare nel 1928. Un ufficiale medico inglese, Frederick Griffith, alla ricerca di un vaccino per la polmonite, fa esperimenti sullo pneumococco, il batterio che la provoca; ne inietta una piccola quantità in topi da esperimento e registra che cosa succede. Così si accorge che un ceppo di pneumococchi, si chiamano IIS, è molto virulento: quando li inietta, i bat-

teri si moltiplicano, i topi muoiono e nei loro polmoni si trovano molti batteri. Invece un altro ceppo, IIIR, non è patogeno: i topi sopravvivono alle iniezioni di pneumococchi IIIR. A questo punto, Griffith procede per tentativi, e fra tanti esperimenti ne fa uno strano: porta una coltura dei batteri virulenti, del ceppo IIS, a una temperatura di 60 gradi, uccidendoli; poi li inietta nei topi, insieme a batteri del ceppo IIIR. Si aspetta che non succeda niente di speciale, i batteri pericolosi dovrebbero essere stati neutralizzati. Invece i topi si ammalano, muoiono, e dai loro polmoni vengono estratti pneumococchi vivi: ma di ceppo IIS, quelli che erano stati uccisi, non IIIR, quelli iniettati vivi. Cosa può essere successo? Le resurrezioni non sono contemplate in biologia. Scartata qualche altra ipotesi, Griffith conclude che dai batteri morti deve essere passata ai batteri vivi una sostanza che ne ha trasformato le caratteristiche, rendendoli ereditariamente virulenti (attenzione: *ereditariamente* virulenti; se la sostanza ne avesse reso virulento solo qualcuno, e non anche tutti quanti i suoi discendenti, l'infezione non si sarebbe diffusa). Griffith non sa di che sostanza si tratti, e la battezza "principio trasformante". Ma una cosa potrebbe già dire, anche se non se ne accorge: a 60 gradi le proteine si denaturano, perdono le loro proprietà chimiche, mentre il "principio trasformante", con ogni evidenza, no. La molecola responsabile delle caratteristiche virulente degli pneumococchi è stabile a 60 gradi e quindi non può essere una proteina.

Passa qualche anno, i metodi sperimentali si fanno più sofisticati. Griffith è già morto a Londra sotto un bombar-



damento tedesco quando, ancora al Rockefeller Institute di New York, Oswald Avery, Colin MacLeod, e Maclyn McCarty mettono a punto una tecnica che permette di rompere le cellule e separare le macromolecole al loro interno. Possono così ripetere l'esperimento di Griffith, con un'importante differenza: adesso gli pneumococchi IIR (quelli non patogeni) non vengono messi a contatto con gli altri batteri, IIS, uccisi al calore, ma con le loro componenti chimiche, cioè le macromolecole, una alla volta. I risultati sono chiarissimi: quando si trattano i batteri IIR con grassi, zuccheri o proteine del ceppo IIS, non succede niente; ma quando li si tratta con gli acidi nucleici, ecco che c'è la trasformazione. Avery e i suoi collaboratori non sono ancora in grado di separare il DNA dall'RNA, ma trovano un espediente: dividono in due parti l'estratto di acidi nucleici; ne trattano una con enzimi che degradano, cioè distruggono, solo il DNA (si chiamano DNasi) e l'altra con enzimi simili, ma specializzati a degradare solo l'RNA (RNasi); e così vedono che la trasformazione avviene solo nel secondo caso, cioè in presenza di DNA, non di RNA. Il DNA è il "principio trasformante" di Griffith, il DNA è la molecola dell'eredità.

Piano. L'esperimento di Avery, MacLeod e McCarty ha dimostrato che il DNA è la molecola dell'eredità *nello pneumococco*. Risultato importante, importantissimo, ma per stabilirne il valore bisogna verificare se si può generalizzarlo, cioè se quanto vale per lo pneumococco vale anche per gli altri batteri, per gli animali, per le piante. Se per caso l'avesse letto, forse Darwin non avrebbe prestato attenzione al lavoro di Mendel proprio perché non era chiaro quanto i

suoi risultati sui piselli avessero un valore biologico generale. Comunque, nel giro di pochi anni, si dimostra che Avery e i suoi hanno visto giusto, e che non solo batteri e virus portano scritte nel DNA le loro caratteristiche ereditarie, ma anche gli organismi superiori, piante e animali.

Nei virus come nelle querce e nelle rondini, in tutte le creature viventi conosciute, le basi degli acidi nucleici sono cinque: adenina, citosina, guanina, timina e uracile, e si indicano con le lettere A, C, G, T e U; A, C e G si trovano in entrambi gli acidi nucleici, mentre T sta solo nel DNA e U solo nell'RNA: questo è l'alfabeto dell'eredità, adesso bisogna capire come funziona. Ci provano in tanti, finché nel 1950 Erwin Chargaff dimostra che nel DNA per ogni A c'è una T, e per ogni C c'è una G: la cosiddetta "regola di Chargaff". È una scoperta di grande importanza, perché vale per ogni organismo, ma è anche, a prima vista, sconcertante. Se nel DNA risiede l'informazione che rende l'uomo diverso dal cammello ed entrambi diversi dal trifoglio, ci si aspetterebbe che ogni specie avesse un contenuto di basi diverso. Invece ci sono specie che hanno tante C e G, altre che hanno tante A e T, ma *in tutte le specie* il numero di A è uguale a quello di T, e lo stesso per C e G. Ci vorrà ancora qualche anno perché emerga il vero significato di questa scoperta, e il lavoro di altre menti brillanti.

### *La doppia elica*

Nel frattempo si sta mettendo a punto una nuova, promettente tecnologia, la cristallografia per diffrazione dei

raggi x: si misura come un cristallo di materiale biologico devia un fascio di raggi x e se ne traggono informazioni sulla struttura delle molecole che lo compongono. È una tecnica difficile, richiede tanto lavoro e capacità di analisi, ma ha già permesso di chiarire molti aspetti della struttura delle proteine. Sono invece pochi quelli che la applicano al DNA. Fra loro, al Cavendish Laboratory dell'Università di Cambridge, un fisico inglese, Francis Crick. "Non ho mai visto Francis Crick in atteggiamento modesto," scriverà di lui in un libro molto controverso, *La doppia elica*, James Watson, che condividerà con Crick il premio Nobel. Nell'autunno del 1951 Watson ha 23 anni. È americano, ha un dottorato in zoologia; va al Cavendish, scrive, senza sapere bene perché, ma intuisce presto che dalla cristallografia potrebbe emergere qualcosa di interessante. In quel campo, la più brava di tutti sta però all'Unità di Biofisica del King's College di Londra, si chiama Rosalind Franklin, ed è già molto avanti; è stata la prima a capire che il DNA può assumere due forme diverse a seconda del grado di idratazione, cioè in ambiente umido o secco. A Londra, Franklin ha vita difficile. È bravissima con gli esperimenti, ma diffida delle generalizzazioni e quindi procede con i piedi di piombo; i pregiudizi contro le donne sono ancora diffusi; lei poi è molto autonoma, il che irrita il suo collega Maurice Wilkins, che continua a considerarla non una collaboratrice ma una sua assistente. Quando Franklin non ne può più, decide di trasferirsi al Birkbeck College. A quel punto, il direttore dell'Unità di Biofisica del King's College, John Randall, decide che i risultati di Rosalind Franklin appartengono al college in cui sono stati ottenuti, cioè il suo, che quindi può disporre li-

beramente. Tramite Wilkins arriveranno a Watson e Crick: in particolare un'immagine di come il DNA devii i raggi X che verrà poi riprodotta in centinaia di testi, la foto 51. Di quanto segue abbiamo informazioni contrastanti; fatto sta che, senza fare alcun esperimento diretto sul DNA, grazie ai dati e alle immagini ottenuti da Franklin e a sua insaputa, Watson e Crick capiscono come spiegare la regola di Chargaff: le catene di DNA formano una doppia elica, in cui a ogni A di un'elica sta opposta, nell'altra elica, una T, e a ogni C una G. Una scala a pioli, i cui montanti sono costituiti da una lunghissima, monotona serie di desossiribosio e fosfato che si alternano, identici in qualunque creatura vivente, e i pioli dalle basi, che invece si presentano in sequenze differenti nei diversi geni e nei diversi organismi. Da questa osservazione fanno derivare un'ipotesi sui meccanismi con cui il DNA si replica, cioè fa copie di se stesso, a ogni divisione cellulare. Molti sostengono che l'articolo del 25 aprile 1953 in cui Watson e Crick descrivono la struttura della doppia elica ("Struttura molecolare degli acidi nucleici") sia il più importante articolo scientifico del XX secolo. Avrebbero potuto chiedere a Rosalind Franklin di firmarlo con loro, ma non lo fanno, forse perché non possono dirle in che modo sono venuti a conoscenza dei risultati dei suoi esperimenti. Nel 1962 arriverà il Nobel per i due autori e per Maurice Wilkins; ma non per Rosalind Franklin, morta di tumore nel 1958, a neanche quarant'anni.

La replicazione del DNA, scrivono Watson e Crick, è semiconservativa. All'inizio c'è una cellula madre, con il suo DNA a doppia elica, e alla fine ci sono due cellule figlie, cia-

scuna con un DNA a doppia elica identico a quello di partenza. In teoria, possiamo immaginare che una delle cellule figlie erediti la doppia elica della cellula madre, e l'altra una doppia elica completamente nuova: sarebbe una replicazione conservativa. Oppure possiamo immaginare che ciascuna cellula figlia abbia frammenti della doppia elica materna mescolati con frammenti nuovi: sarebbe una replicazione dispersiva. Con il loro modello, poi confermato da molti, bellissimi esperimenti, Watson e Crick propongono che la doppia elica di ogni cellula figlia sia composta da un'elica materna e da un'elica nuova. Prima della divisione cellulare, le due eliche materne si separano; siccome a ogni A, T, C e G su un'elica devono per forza corrispondere, sull'altra, rispettivamente T, A, G e C, le due eliche originali funzionano da stampo per la sintesi di due eliche complementari. In questo modo ciascuna delle due doppie eliche delle cellule figlie, identiche a quella di partenza, conterrà una catena della doppia elica materna e una catena nuova, appena sintetizzata.

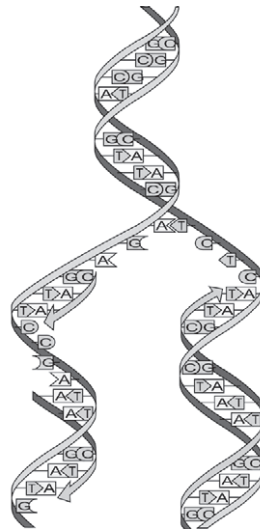


Figura 1. Replicazione semiconservativa del DNA. Le due eliche si separano, e vengono aggiunte basi complementari alle estremità 3' delle due nuove eliche, nel senso indicato dalle punte delle frecce.

*Fare DNA*

Insomma, quando si capisce com'è fatto il DNA, subito viene in mente come la cellula riesca a farne dell'altro, cioè come il DNA potrebbe replicarsi: e gli esperimenti successivi confermano l'intuizione. Oggi ne sappiamo molto di più. Per esempio, sappiamo che nei diversi gruppi di organismi differiscono i dettagli della replicazione. Nei batteri, che hanno genomi relativamente piccoli, il DNA si replica a partire da un unico punto del cromosoma (in *Escherichia coli* si chiama Ori-C) e a grande velocità: in meno di un'ora *Escherichia coli* replica 5 milioni di paia di basi. Negli organismi pluricellulari, dove il genoma è mille volte più grande, la replicazione, e può sembrare strano, è venti volte *più lenta*; ma siccome procede in parallelo in migliaia di punti dei cromosomi, si conclude nell'arco di poche ore. Ci sono, però, anche molti aspetti in comune, dovuti al fatto che la chimica del DNA è la stessa in qualunque cellula. In tutti gli organismi, le reazioni di sintesi del DNA sono aiutate (in termini tecnici: catalizzate) da enzimi simili, le DNA polimerasi; in tutti gli organismi, le cellule dispongono di una grande quantità di nucleotidi liberi, che la DNA polimerasi lega insieme utilizzando come stampo le due eliche disponibili; in tutti gli organismi, la sintesi della nuova elica procede sempre nella stessa direzione lungo la catena del DNA; e tutte le DNA polimerasi hanno un meccanismo di controllo di bozze: significa che, pur legando fra loro i nucleotidi a velocità altissime (40 nucleotidi al secondo nell'uomo, quasi 1000 al secondo nei batteri), riescono a verificare se c'è stato qualche errore (per esempio,

una T legata dove in realtà ci vorrebbe una A) e, in molti casi, a correggerlo immediatamente. Infine, tutte le DNA polimerasi hanno un limite: possono legare un nuovo nucleotide a una catena di DNA che si sta allungando, ma non riescono a cominciare l'operazione se non c'è già pronta una piccola catena da cui partire, di una trentina di basi. Il problema sembrerebbe insolubile: per cominciare a replicare il DNA ci vuole un pezzetto di DNA già replicato; un pezzetto piccolo, ma chi lo fa, visto che la DNA polimerasi non ci riesce?

La risposta è che quel pezzetto di partenza, non potendolo fare la DNA polimerasi, lo fa un altro enzima di cui parleremo ancora, la RNA polimerasi. È così in tutti gli organismi, dai virus in su, altro indizio che tutte le forme di vita che conosciamo hanno un'origine comune. Il risultato, però, è che la sintesi di DNA comincia in realtà con la sintesi di un pezzetto di RNA, che si chiama *primer* o anche innesco. Alla fine, quando tutto il cromosoma è stato replicato, resteranno qua e là nella nuova elica questi frammenti di RNA. Ci penserà sempre la DNA polimerasi a eliminarli, allungando il frammento di DNA più vicino e così sostituendo i ribonucleotidi del *primer* con i desossiribonucleotidi del DNA. E a questo punto la cellula potrà dividersi, e la storia ricomincerà.

I biologi, che trattando del mondo vivente sono abituati a ogni sorta di stranezze, dicono che le due eliche del DNA sono *antiparallele*, termine che fa inorridire i matematici. Vuol dire che le due eliche, pur non essendo

rette, in un certo senso sono parallele, perché si mantengono a distanza costante l'una dall'altra e perciò non si incontrerebbero neanche all'infinito. Invece quel prefisso, *anti-*, significa che, delle due eliche di ogni molecola di DNA, una va di qua e una va di là. Detta in termini meno rozzi, le molecole di desossiribosio che, insieme al fosfato, costituiscono i montanti della doppia elica, hanno due estremità distinte, che chiamiamo 5' e 3' (cinque primo e tre primo, e sono le posizioni degli atomi di carbonio nello zucchero, desossiribosio o ribosio). Così, ogni elica ha un'estremità 3' e un'estremità 5', e dal lato in cui un'elica ha l'estremità 3', l'elica complementare ha la sua estremità 5'. Sembrerebbe un dettaglio da poco, ma non è così: le DNA polimerasi (nella replicazione) e le RNA polimerasi (all'inizio della replicazione, come abbiamo visto, e nella trascrizione, come vedremo nel prossimo capitolo), sono in grado di attaccare una nuova base *solo all'estremità 3' della nuova elica*. Così, nel corso della replicazione, le DNA polimerasi viaggiano in direzioni opposte sulle due eliche.

### *Errori di copiatura*

Va così da 4 miliardi di anni ed è sempre andata bene. Un attimo, però. Se il meccanismo di replicazione del DNA funzionasse *perfettamente* e se a ogni replicazione l'elica stampo producesse una copia perfettamente complementare di se stessa, da 4 miliardi di anni in qua non sarebbe cambiato niente. Non c'è dubbio, invece, che molto è cambiato, e che siamo diventati molto diversi dalle forme di vita, primordiali e difficilmente immaginabili, in cui



questo complesso meccanismo si è sviluppato. Cosa può essere successo, allora? Evidentemente, se oggi le forme di vita sulla terra sono così differenti, in vari momenti la replicazione del DNA non è stata del tutto accurata. Qualche A è finita dove ci voleva una G, qualche T dove ci voleva una A. Qualche tratto di DNA è stato saltato durante la replicazione, altri sono stati replicati in più copie e si sono moltiplicati.

Si chiamano mutazioni. Il risultato, e questa è la seconda cosa che Darwin non sapeva e avrebbe tanto voluto sapere, è che nel corso del tempo le mutazioni si sono accumulate. Molte di loro hanno prodotto solo danni: la regione di DNA mutata ha smesso di funzionare, il poveretto che l'ha ricevuta dai suoi genitori ha avuto dei guai, non è riuscito a riprodursi, e la mutazione è scomparsa. Ma altre mutazioni, a quanto pare, hanno avuto successo: hanno permesso a chi ne era portatore di svolgere meglio qualche funzione biologica, o gli hanno conferito delle capacità che magari lì per lì non contavano molto, ma che si sarebbero dimostrate utili qualche generazione dopo. Oggi stimiamo che il tasso di mutazione nell'uomo sia vicino a una base ogni 100 milioni per generazione (ma può darsi che ci sbagliamo, per eccesso o per difetto). Attenzione, non possiamo contare tutte le mutazioni che avvengono, ma solo quelle che non vengono eliminate in utero perché portano alla perdita del feto. Anche così, però, dato che ci sono 6 miliardi di basi nel genoma, e che ne trasmettiamo la metà, 3 miliardi, a ogni figlio (l'altra metà arriva dall'altro genitore), vuol dire che in

media ogni nostro figlio ha ricevuto da noi una trentina di mutazioni, la maggior parte delle quali in regioni del DNA che non fanno niente (torneremo a parlarne). Sono poche e sono tante. Sono poche rispetto alle dimensioni del genoma, ma un po' alla volta, nel corso di molte generazioni, possono avere effetti molto grandi.

L'effetto principale delle mutazioni è di produrre variabilità genetica. La genetica, e mi scuso se lo dico solo adesso, è una scienza delle differenze. Sappiamo qualcosa di come i geni determinano i diversi colori degli occhi, perché ci sono persone con occhi di colore diverso, e ragionando sul colore degli occhi di nonni, padri, madri e figli qualcosa si è capito. Anche la posizione del naso in mezzo alla faccia è un carattere ereditario, regolato da geni, però non sappiamo quali geni facciano sì che il naso stia proprio lì. Ci sono senz'altro, questi geni; saranno probabilmente tanti e non uno solo, ma non siamo riusciti a capire quali siano perché non c'è variabilità: da genitori con il naso in mezzo alla faccia nascono sempre e solo figli con il naso in mezzo alla faccia, e non possiamo fare confronti perché non conosciamo nessuno che ce l'abbia altrove. Insomma, si comincia a fare genetica solo quando si trova qualche elemento di variabilità. A livello di DNA, la variabilità è frutto delle mutazioni. Parlavamo di come la regola di Chargaff avesse fatto sorgere molti interrogativi, con le sue A che sono tante quante le T, e lo stesso per le C e le G. Bene, in realtà alla base delle nostre differenze ereditarie (e qui "nostre" comprende, ancora una volta, virus e batteri, piante e animali) stanno questi minuscoli

cambiamenti, che alterano la sequenza delle basi nei geni. Una piccola differenza a livello di DNA a volte non comporta alcuna differenza a livello del nostro aspetto fisico, altre volte invece sì.

Torniamo a Darwin. La diversità biologica, sosteneva Darwin, preesiste all'interazione con l'ambiente. Oggi sappiamo che aveva ragione, e che la biodiversità è il risultato di un fenomeno raro, la mutazione, che però, nel corso di milioni di anni, ha effetti enormi. Appoggiatevi la mano sulla fronte: è verticale e contiene un cervello di 1400 centimetri cubi, mentre nei nostri antenati era molto più inclinata e conteneva cervelli più piccoli. Alzatevi in piedi: solo da un certo momento in poi i nostri antenati ominidi hanno potuto farlo. Dite qualcosa: non sappiamo quando abbia avuto origine il linguaggio articolato, ma sappiamo che è una caratteristica esclusivamente umana. Tutti questi cambiamenti ereditari riflettono l'accumularsi di mutazioni, che un po' alla volta hanno reso i nostri geni, e noi che li portiamo, molto diversi da quelli dei nostri antenati di appena qualche milione di anni fa.

Devo ad Antonio Lazcano la spiegazione di cosa significhi il *rib* di ribosio e desossiribosio. Chi volesse verificare di persona la stupefacente somiglianza di Oswald Avery con Stan Laurel può farlo qua: [https://it.wikipedia.org/wiki/Oswald\\_Theodore\\_Avery](https://it.wikipedia.org/wiki/Oswald_Theodore_Avery). Si può scaricare l'articolo di Watson e Crick a questo sito: [dosexquis.colorado.edu/Courses/MethodsLogic/papers/WatsonCrick1953.pdf](https://dosexquis.colorado.edu/Courses/MethodsLogic/papers/WatsonCrick1953.pdf): James D. Watson e Francis H. Crick (1953), "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid", in *Nature* 171: 737-738. Sullo stesso numero di *Nature*, a poche pagine di distanza, è uscito anche un articolo di Franklin: Rosalind E. Franklin e Raymond G.

Gosling (1953), “Molecular configuration in sodium thymonucleate”, in *Nature*, 171: 740-741.

Su Rosalind Franklin, un articolo e un libro, entrambi di Brenda Maddox: “The double helix and the ‘wronged heroine””, in *Nature*, 421: 407-408 del 2008, e *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*, Harper Collins, London, 2002 (trad. it. *Rosalind Franklin: la donna che scoprì la struttura del DNA*, Mondadori, Milano 2004). Sempre nel reparto biografie, M. Ridley, *Francis Crick. Lo scopritore del codice genetico*, Codice, Milano 2010. Sulla storia del DNA, J.D. Watson e A. Berry, *DNA. Il segreto della vita*, Adelphi, Milano 2006, e G. Destro Bisol e M. Capocasa, *Intervista impossibile al DNA*, il Mulino, Bologna 2018.

La stima più recente del tasso di mutazione umano è in A. Scally e R. Durbin (2012), “Revising the human mutation rate: implications for understanding human evolution”, in *Nature Reviews Genetics* 13: 745-753.

Per molti dei temi trattati in questo libro, sul sito di Zanichelli ci sono filmati fatti benissimo: <https://collezioni.scuola.zanichelli.it/evidence/tibone-le-scienze-per-tutti-volume-3>. Se non tutto fosse chiaro, e probabilmente non lo è, questi sono i link a filmati in italiano sulla replicazione del DNA: <https://www.youtube.com/watch?v=tUdQhI4LBmo>, [https://www.youtube.com/watch?v=cIsjCwwP\\_0](https://www.youtube.com/watch?v=cIsjCwwP_0) e, con Aldo Baglio e Giovanni Storti (due terzi di Aldo, Giovanni e Giacomo) <https://www.youtube.com/watch?v=6QXcO9RvwF8>.