
Progetto Genoma Umano: un fallimento di successo

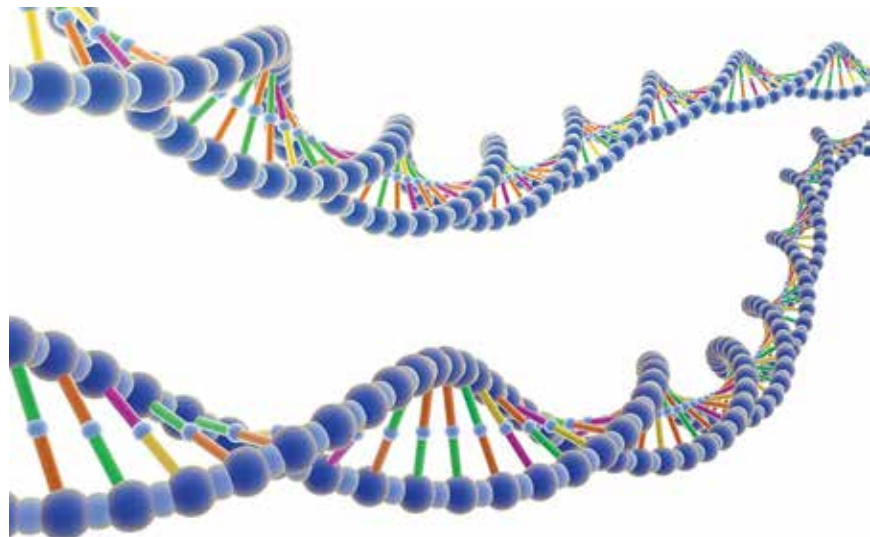
Fabio Fantini

The success of HGP has been modest compared to the expectations nurtured at the project's inception. The nucleotide sequence that drives protein synthesis is only one detail within a complex metabolic control network that affects the entire cell. A major role is played by numerous types of RNA, which are able to modulate their regulatory action according to environmental conditions and to whose synthesis much of the information in the DNA is dedicated.

Key words: *Human Genome Project, DNA, RNA.*

Il 3 agosto 1492 dal porto andaluso di Palos salpò una celebre spedizione marittima che contava su tre caravelle e intendeva aprire una nuova rotta occidentale per raggiungere l'Asia Orientale. La spedizione guidata dall'ammiraglio Colombo, i cui calcoli avevano grandemente sottostimato le dimensioni della Terra, andò incontro a un fallimento clamoroso. Altro che le bramate Indie, il 12 ottobre di quello stesso anno l'ammiraglio Colombo e la sua spedizione andarono a sbattere il naso su un continente sconosciuto che gli si era inaspettatamente parato di fronte! Fu, però, un fallimento di successo, tale che oggi nessuno¹ negherebbe l'importanza di quella azzardata² impresa nella storia dell'umanità.

Quasi cinque secoli più tardi, nel 1990, fu avviato un progetto di ricerca internazionale per determinare la sequenza delle coppie di basi azotate che formano il DNA e identificare e mappare i geni del genoma umano, denominato Human Genome Project (HGP). Può essere utile tornare con la memoria a quegli anni e ricordare il contesto nel quale il progetto fu avviato. Le scoperte della biologia molecolare avevano rafforzato, nel mondo scientifico così come nell'immaginario collettivo, un modello dei sistemi



1. Forse l'affermazione dovrebbe essere un po' più prudente: qualche discendente dei pochi Amerindi sopravvissuti allo sterminio causato dalle successive invasioni europee potrebbe non concordare appieno.

2. L'azzardo risiedeva nel fatto che Colombo stimava in circa 3.500 le miglia marine che avrebbero separato Palos dall'Asia Orientale, una distanza circa un terzo di quella reale. Le provviste necessarie per affrontare un viaggio così

lungo avrebbero ecceduto le capacità di carico del naviglio dell'epoca. Se non avesse avuto il colpo di fortuna di imbattersi nelle Americhe, la spedizione di Colombo sarebbe svanita nell'oceano.

viventi in cui l'informazione biologica contenuta nel DNA guida un processo gerarchico a cascata che, attraverso la sintesi delle proteine, finisce con il determinare le caratteristiche della cellula e di conseguenza i caratteri fenotipici dell'organismo. Il successo di questo modello era rafforzato dalla perfetta integrabilità con le teorie evolutive della Sintesi Moderna, per cui d'ora in avanti sarà indicato come modello dell'evoluzione molecolare. L'informazione biologica è scritta nel linguaggio dei nucleotidi, che era stato decifrato negli anni Sessanta. Il sequenziamento del DNA, cioè l'individuazione della successione dei nucleotidi, avrebbe consentito di leggere di prima mano le istruzioni che regolano il metabolismo. All'epoca il sequenziamento del DNA era un processo lento e laborioso, che permetteva di "leggere" solo brevi frammenti isolati, lunghi poche decine di nucleotidi e difficili da raccordare tra loro. Il sequenziamento del genoma umano, composto da 3,2 miliardi di coppie di basi, sembrava una mèta irraggiungibile, ma la situazione era meno disperata di quanto apparisse. Pochi anni prima, infatti, un estroso³ biochimico americano, Kary Mullis, aveva elaborato un metodo per ottenere *in vitro* milioni di copie di una molecola di DNA, condizione indispensabile per sequenziare il DNA. Inizialmente lento e costoso, il processo di sequenziamento fu rapidamente automatizzato e andò incontro a un inarrestabile processo di aumento della velocità e di diminuzione dei costi. Inoltre, già dagli anni Settanta si era sviluppato lo studio

degli enzimi di restrizione, che aveva aperto la strada verso la manipolazione e la ricombinazione del DNA. Non c'era biologo al mondo che non vedesse le implicazioni dello spettacolare sviluppo combinato delle tecniche di sequenziamento del DNA e delle biotecnologie e non se ne entusiasmasse⁴. La possibilità di leggere, e forse un giorno⁵ anche di modificare, l'informazione genetica diventava una prospettiva realistica, forse faticosa ma non irraggiungibile.

Privo dei problemi di finanziamento⁶ (e di sopravvivenza fisica dei partecipanti) che avevano angustiato l'ammiraglio Colombo, lo HGP fu dichiarato completato già nel 2000⁷, anche se a essere completata era stata solo una prima bozza della sequenza nucleotidica del genoma umano. L'annuncio del completamento del progetto fu di nuovo diffuso nel 2003, con approssimazione migliore, ma solo nel 2023 fu infine pubblicata la sequenza del cromosoma Y, il più ostico all'indagine⁸. L'impresa era conclusa, ma sarebbe esagerato affermare che fosse stata coronata da successo. Il sequenziamento era stato eseguito fin nei reconditi più eterocromatinizzati del DNA umano, questo è vero, ma il quadro che ne usciva era molto diverso da quello che le premesse teoriche del progetto avevano lasciato sperare.

L'ambizione manifesta dello HGP era lo svelamento del "libro della vita", cioè la lettura e il controllo delle istruzioni programmatiche⁹ codificate nella sequenza nucleotidica del DNA¹⁰. Il ragionamento era convincente: il metabolismo cel-

3. L'aggettivo "estroso" è una qualificazione fortemente riduttiva della personalità eccentrica di Kary Mullis, premio Nobel per la chimica nel 1993, personaggio capace di esercitare la propria intuizione e la propria fantasia, sempre geniali ma non sempre attente al principio di realtà fisica, in un numero considerevole di campi, dall'astrologia, all'immunologia, allo studio del paranormale.

4. Non escluso l'autore di questo articolo.

5. Quel giorno è ormai arrivato da diversi anni, ma molte aspettative sono andate deluse, come potrete constatare se avrete la pazienza di proseguire nella lettura.

6. Lo HGP fu finanziato nel 1990 con 3 miliardi di dollari. Caso forse unico per i progetti sorretti da finanziamento pubblico, al termine dell'impresa il costo risultò del 10% inferiore rispetto al preventivato, a causa dell'accelerazione superiore a ogni previsione della velocità e della economicità del sequenziamento del DNA. L'impresa

di Colombo fu finanziata con 2 milioni di maravedi, valuta spagnola dell'epoca, corrispondenti a circa 50.000 dollari.

7. L'annuncio fu dato in contemporanea il 26 giugno 2000 dal presidente statunitense Bill Clinton e dal primo ministro britannico Tony Blair, non senza una certa attenzione alle ripercussioni mediatiche.

8. Rhie A e. a., *The complete sequence of a human Y chromosome*, Nature, 621 (7978): 344-354, August 2023.

9. È difficile sopravvalutare il ruolo delle metafore nello sviluppo e nell'affermazione delle teorie scientifiche. A loro volta le metafore sono influenzate dal contesto storico, che nel caso dello HPG vedeva il prorompente sviluppo dell'informatica. Non è pertanto sorprendente che al DNA fosse attribuito il ruolo di software dei sistemi viventi, con l'apparato metabolico cellulare nel ruolo dello hardware.

10. Per rimanere in tema di metafore, una facile suggestione porta a ricordare quanto

lulare segue il programma codificato nel DNA, se noi leggiamo, comprendiamo e impariamo a intervenire su questo programma, potremo imparare a guidare secondo le nostre intenzioni il funzionamento dei sistemi viventi. La realtà che il completamento del progetto aveva rivelato era diversa dalle aspettative e non sempre compatibile con le attese. Il concetto di gene rappresenta una delle pietre angolari della biologia del Novecento. Venuto alla ribalta (anche se con altro nome) con i lavori di Mendel, il concetto di gene come unità ereditaria fondamentale ha subito successivi affinamenti nel corso del Novecento. La prima identificazione della natura fisica del gene fu il risultato della straordinaria impresa scientifica condotta da Thomas Morgan e dal suo gruppo di ricerca alla Columbia University a partire dal 1910 e culminata con l'attribuzione del premio Nobel per la medicina allo stesso Morgan nel 1933. Venti anni prima che Watson e Crick pubblicassero il loro articolo sulla struttura del DNA, la mappatura dei cromosomi di *Drosophila* aveva consentito di attribuire ciascu-

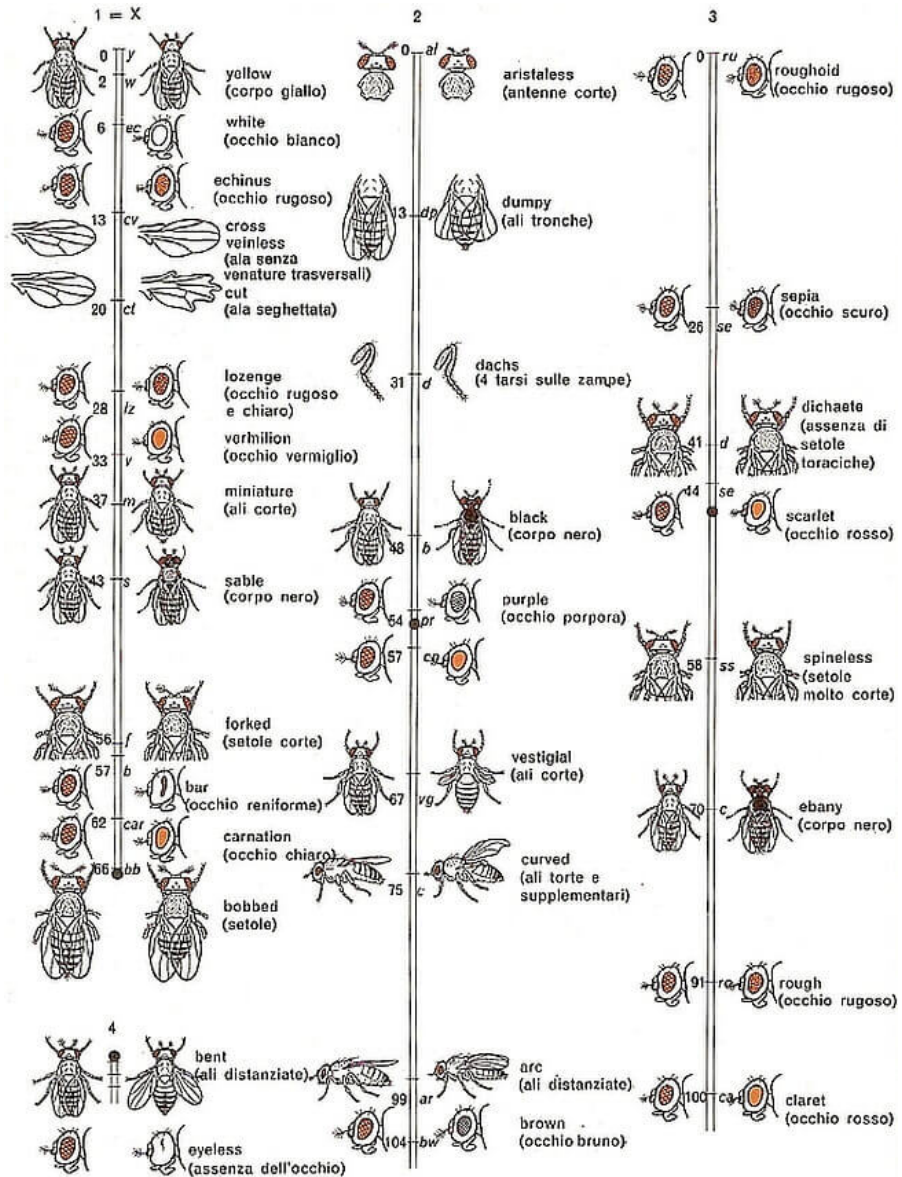


Fig. 1. Mappatura dei quattro cromosomi di *Drosophila melanogaster* ottenuta dal gruppo di Morgan. Il cromosoma 4, molto più piccolo degli altri tre, compare in basso a sinistra. La mappatura aveva riguardato i caratteri fenotipicamente più evidenti, rispetto ai quali era stato possibile ottenere varianti da studiare.

scrisse Galileo Galilei nel 1623 (*Il Saggiatore*): “La filosofia è scritta in questo grandissimo libro che continuamente ci sta aperto innanzi a gli occhi (io dico l’universo), ma non si può intendere se prima non

s’impara a intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne’ quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica, e i caratteri son triangoli, cerchi, ed altre figure geometriche, senza i quali mezzi è impossibile a intender-

no di una serie di caratteri fenotipici all’azione di uno specifico gene, di cui era stata individuata la posizione nei cromosomi metafasici¹¹ (fig. 1). Una facile estrapolazione portava a immaginare

ne umanamente parola; senza questi è un aggirarsi vanamente per un oscuro laberinto”: basi azotate anziché triangoli, cerchi e altre figure geometriche, ma il principio è lo stesso.

11. Ciò fu possibile grazie a lunghi esperimenti di ricombinazione e a pazienti osservazioni al microscopio ottico, coordinati e integrati da analisi statistiche raffinate. Si trattò di un progetto di ricerca che non

i cromosomi che componevano il cariotipo di ciascun individuo come ordinamenti lineari dei geni responsabili dell'intero corredo di caratteri individuali. L'identificazione del DNA come materiale ereditario specificò meglio la natura chimica del gene, che, da generico "tratto di cromosoma", passò a essere "tratto di DNA". Mentre il concetto di informazione cominciava a farsi largo nelle teorie biologiche più accreditate, la scoperta della struttura del DNA e la decifrazione del codice genetico portavano a considerare il gene come una sorta di *subroutine* all'interno del più ampio programma che regola il metabolismo. Il gene era pertanto identificato con una sequenza nucleotidica che guida la sintesi di una proteina, aperta da un promotore e chiusa da un codone non senso. Già a partire dal 1977 era diventato evidente che la situazione era più complessa di quanto si fosse pensato: il fatto che, in particolare negli eucarioti, i geni fossero spesso costituiti da esoni alternati a introni lasciava intendere che l'attraente linearità di comportamento biochimico ipotizzata per spiegare il flusso di informazione contenuta nel DNA fino alla manifestazione dei caratteri fenotipici rappresentava un'approssimazione per difetto di una realtà ben più articolata. Fra le altre cose, era anche evidente che il prodotto della trascrizione di un gene non era necessariamente mRNA, poteva trattarsi anche di tRNA o di rRNA. Nel 1994 questa esigenza era stata ben compresa, se uno dei più prestigiosi testi di biologia molecolare¹² definiva il gene come una "regione di filamento del DNA capace di produrre una molecola funzionale di RNA". Ma non è finita qui. Nel 1990, al lancio dello HGP, si stimava che il sequenziamento del genoma umano avrebbe in-

dividuato circa 100.000 geni. Si trattava di una stima basata sul numero di caratteri che, in un organismo complesso come quello umano, sarebbero stati determinati ciascuno da uno specifico gene. Anche tenendo conto dell'errore di sopravvalutazione, in cui all'epoca si incorreva frequentemente, del ruolo dei geni, nessuno si attendeva che lo HGP avrebbe rivelato un numero di geni di fatto di un ordine di grandezza inferiore, intorno a 20.000¹³. A moderare la sorpresa di questo dato, possiamo ricordare che il proteoma, in particolare negli eucarioti, è più ampio del genoma: ci sono più proteine che geni. L'eccesso di proteine rispetto al numero dei geni non salta fuori dal nulla: fenomeni di ricombinazione genetica, promotori genici alternativi, siti di terminazione alternativi, processi alternativi di maturazione dell'mRNA, modificazioni post-traduzionali a carico delle proteine¹⁴ consentono di spiegare la sintesi di una varietà di proteine ben più ampia del numero di geni.

Il ridotto numero di geni non è l'unico dato sorprendente scaturito dallo HGP. In maniera di fatto consequenziale, si scoprì che la percentuale (in termini di coppie di basi) di DNA codificante per le proteine era intorno al 2%. Il 98% e oltre del DNA umano non aveva alcun ruolo nella sintesi proteica e fu forte la tentazione, cui cedettero molti ricercatori, di definirlo "DNA spazzatura". Per conservare la preminenza gerarchica del DNA nel metabolismo cellulare, cara a quasi tutti i ricercatori protagonisti dello sviluppo della biologia molecolare, si accettava che il genoma fosse formato per la quasi totalità da sequenze inutili, probabilmente inserimenti operati da virus che avevano infettato lontani antenati o frammenti

solo inaugurò un metodo che avrebbe poi ispirato molte ricerche successive, ma segnò anche l'ingresso in forze degli scienziati e dei centri di ricerca statunitensi nel campo della genetica.

12. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, *Molecular Biology of the Cell*: Third Edition, London,

UK, Garland Publishing Inc., 1994.

13. Ci si potrebbe meravigliare che, nel 2024, questo numero sia ancora vago. In realtà stime precise all'unità sono state fornite, per esempio M. Pertea e a., nell'articolo *Thousands of large-scale RNA sequencing experiments yield a comprehensive new human gene*

list and reveal extensive transcriptional noise, pubblicato nel 2018 su bioRxiv, fissano il numero dei geni codificanti proteine in 21.856. Ma non sempre c'è accordo (per usare un eufemismo) su come individuare i geni. Un articolo sulla stessa rivista a firma Jungreis I e a., pubblicato poco più di un mese dopo del precedente e intitolato *Nearly all new*

protein-coding predictions in the CHES database are not protein-coding, critica il criterio di individuazione dei geni impiegato da M. Pertea e a. E questo è solo un esempio. Rimaniamo, quindi, su una stima generale.

14. Non farò carico al lettore della descrizione di questi processi; chi fosse interessato

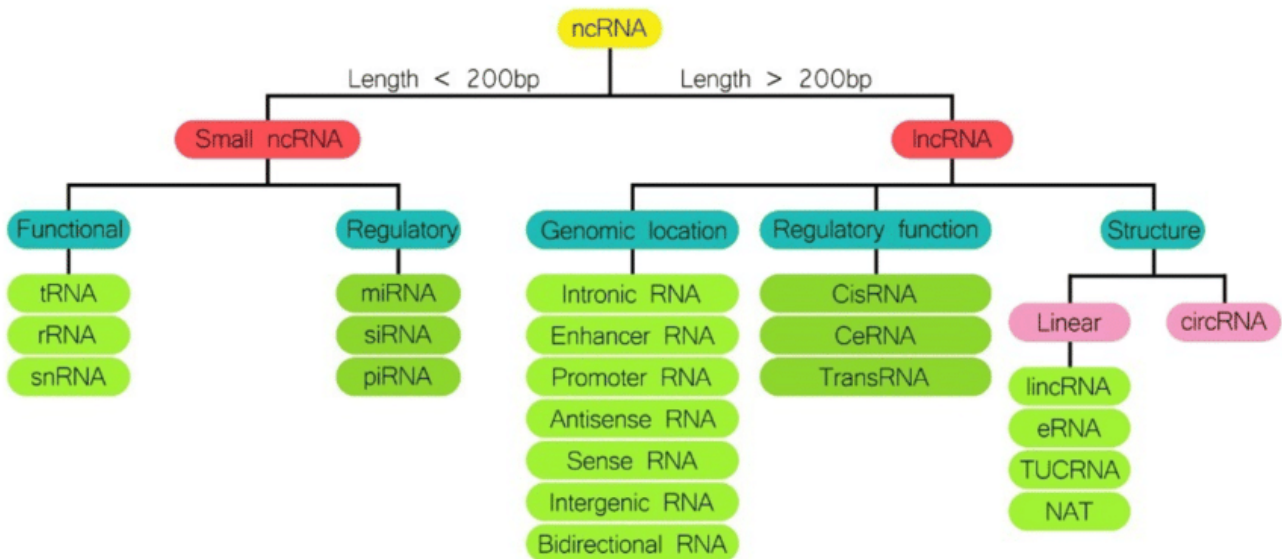


Fig. 2. Rappresentazione schematica della classificazione degli ncRNA. Gli ncRNA sono classificati in base alle loro dimensioni in lncRNA (long non coding RNA) e piccoli ncRNA. Gli lncRNA possono essere classificati anche in base alla loro struttura, funzione e posizione genomica. da: Hassan G, Zolfaghar S, Hamid G., Zaker S, Behnam A, *Circular RNAs in β -cell function and type 2 diabetes-related complications: a potential diagnostic and therapeutic approach*, Molecular Biology Reports, 46(5):5631-5643, 2019 Oct.

ancestrali rimasti casualmente intrappolati nel meccanismo di duplicazione del DNA e privi di una funzione precisa. Una parziale rivalutazione di parte del “DNA spazzatura” seguì alla scoperta del ruolo di tratti di DNA non codificante nei processi di regolazione dell’espressione genica, ma la preponderanza di sequenze apparentemente inutili continuava a rendere perplessi i biologi. A rendere il quadro ancora più problematico arrivarono, nel 2012, i risultati del progetto ENCODE¹⁵, che indicavano come almeno il 75% del DNA fosse trascritto in RNA. Bisognava capire, allora, che cosa producesse l’informazione contenuta in quel 73% circa di DNA trascritto, ma non destinato a scegliere gli amminoacidi da inserire in una struttura proteica.

L’RNA non codificante per proteine, indicato genericamente con la sigla ncRNA (*non-coding RNA*) (fig. 2), interviene non solo nella traduzione, ma anche nella regolazione genica, attivando o disattivando la trascrizione dei geni e anche modulandone l’attività¹⁶ (fig. 3, alla pagina seguente). È ncRNA a giocare un ruolo decisivo nei processi di regolazione epigenetica. È ncRNA a intervenire nello *splicing* alternativo, il processo che porta alla formazione di proteine diverse a partire da uno stesso gene, in conseguenza di un diverso arrangiamento degli esoni. Ed è ancora ncRNA a guidare il *trans-splicing*, la produzione di una unica molecola di mRNA a partire da esoni trascritti da tratti di filamenti di DNA lontani tra loro, a volte situati anche su cromosomi diversi o addi-

a qualche dettaglio in più, può trovare ampia documentazione on line, anche se non sempre in italiano.

15. La sigla ENCODE sta per Encyclopedia of DNA Elements, un consorzio di ricerca pubblico fondato nel 2003 negli Stati Uniti con l’obiettivo di individuare tutti gli elementi funzionali del genoma umano.

16. Il numero di RNA che si vanno scoprendo è sorprendente. Per distinguere, in genere in base alla funzione svolta, i diversi tipi di RNA, si fa uso di acronimi in caratteri minuscoli (naturalmente derivati dai termini inglesi) che precedono l’acronimo RNA. Qualche esempio: oltre ai ben noti mRNA e tRNA, abbiamo ncRNA, lncRNA, miRNA, siRNA.

In alcuni di questi tipi, poi, si individuano famiglie diverse, come per esempio le famiglie di miRNA chiamate miR-15a e miR-16-1. Se a questo punto pensate di averne avuto abbastanza, vi sarà chiaro perché queste considerazioni siano finite in nota a piè di pagina. Esiste una mole rilevante di lavori sul ruolo degli ncRNA, riporto di seguito tre citazioni

indicative, una per ciascuno dei processi metabolici menzionati.

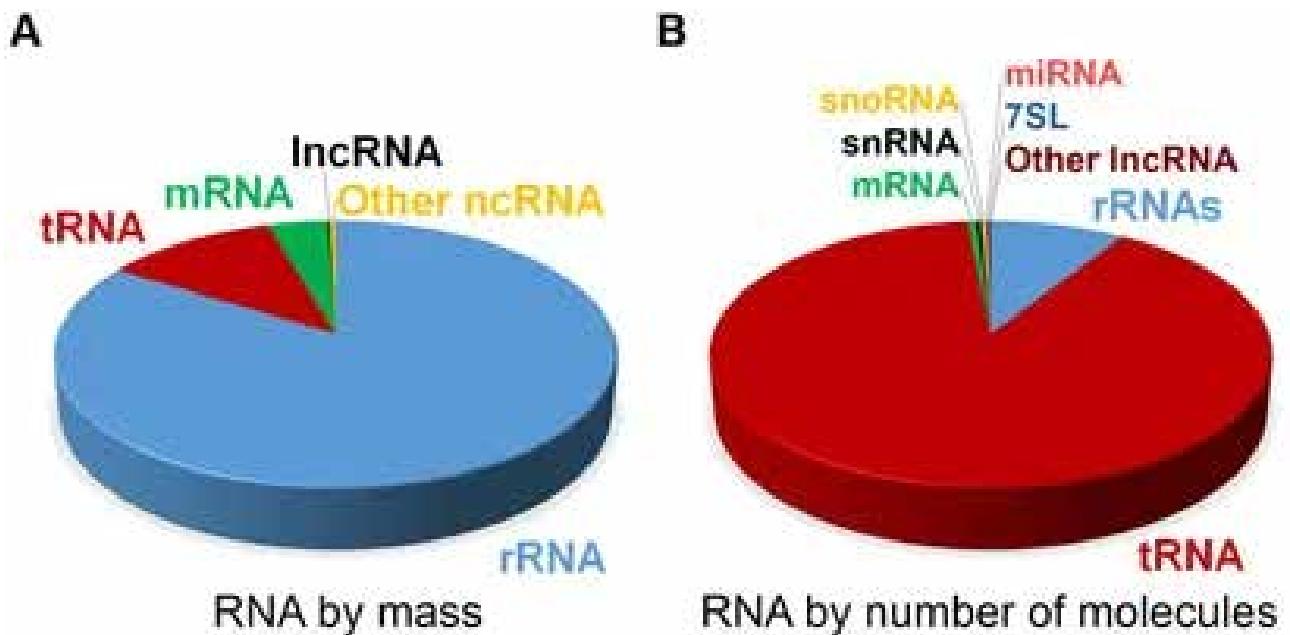


Fig. 3. Proporzioe delle varie classi di RNA nelle cellule somatiche di mammifero per massa totale (A) e per numero assoluto di molecole (B). Il numero totale di molecole di RNA è stimato in circa 10^7 per cellula. Gli altri ncRNA in (A) includono snRNA, snoRNA e miRNA. A causa delle dimensioni relativamente grandi, rRNA, mRNA e lncRNA costituiscono una proporzione maggiore della massa rispetto a quella del numero complessivo di molecole. da: Palazzo A, Lee E S, *Non-coding RNA: what is functional and what is junk?*, *Frontiers in Genetics*, Volume 6, 2015

rittura provenienti da individui diversi (caso che si presenta in alcune infezioni virali)¹⁷.

Il modello dell'evoluzione molecolare, basato sulla trascrizione di un preciso tratto di DNA in mRNA seguita dalla sintesi proteica operata con la precisa scelta di un amminoacido dopo l'altro e conclusa dall'impiego metabolico del prodotto della sintesi, può forse valere per una minima parte delle proteine prodotte da una cellula. In generale le proteine sono il prodotto di una bolgia infernale di regolazioni, scissioni, modificazioni, che avvengono in un ambiente cellulare assai più dinamico e meno prevedibile di quanto si sospettasse¹⁸. Il tutto è attuato da una rete ancora poco indagata di interazioni molecolari che risentono, con ogni probabilità, anche delle condizioni ambientali. L'idea che molti biologi si stanno facen-

do è che un sistema così articolato e complesso abbia elevata resilienza e che renda possibili adattamenti e variazioni senza produrre quella pericolosa sensibilità a piccoli cambiamenti che caratterizza, invece, un sistema rigidamente programmato.

Lo sviluppo delle tecniche di sequenziamento e della bioinformatica ha permesso di individuare i tratti di DNA associati alla manifestazione di determinati caratteri, aggirando di fatto il tradizionale concetto di gene. Attraverso indagini indicate con l'acronimo GWAS, dall'inglese *genome wide association study*, si mette a confronto il DNA dell'intero genoma di un gruppo sperimentale di individui che manifestano un particolare carattere, per esempio una malattia, con quello di un gruppo di controllo formato da un numero

17. Esiste una mole rilevante di lavori sul ruolo degli ncRNA, riporto di seguito tre citazioni indicative, una per ciascuno dei processi metabolici menzionati. Jian-Wei W, Kai H, Chao Y, Chun-Sheng K, *Non-coding RNAs as regula-*

tors in epigenetics, *Oncology Reports*, 37(1):3-9, 2017; Jan. Ouyang J, Zhong Y, Zhang Y e. a., *Long non-coding RNAs are involved in alternative splicing and promote cancer progression*, *British Journal of Cancer*, 126:1113-1124, 2022; Eul J,

Patzel V, *Homologous SV40 trans-splicing: a new mechanism for diversification of viral sequences and phenotypes*, *RNA Biology*, 10 (11):1689-1699, 2013 Nov.

18. Anche se si tratta di un argomento su cui questo articolo non può soffermarsi, segnalo al lettore interessato un breve articolo che riassume alcuni lavori precedenti: Paldi A, *Stochastic or Deterministic? That*

equivalente di persone sane, ma con caratteristiche le più simili possibili agli individui del gruppo sperimentale (fig. 4). Gli studi di associazione individuano e localizzano in genere uno o più SNP¹⁹ correlati positivamente in modo significativo con la malattia. Dà da riflettere il fatto che quasi il 90% degli SNP correlati ai caratteri studiati sono esterni ai tratti di DNA che codificano per proteine, cioè a quelli che fino a pochi lustri fa sarebbero stati chiamati i geni dell'individuo. Anche tenendo conto di alcune necessarie caute-

le relative alle indagini GWAS²⁰, la definizione di gene diventa sempre meno importante e meno significativa, perché fornire una univoca e precisa sembra, al momento, al di là delle possibilità di ricercatori e scienziati.

Il genoma si sta rivelando ben lontano da quella rigida sequenza di istruzioni in attesa di essere trasmesse a catena al resto della cellula che era prevista nel modello dell'evoluzione molecolare. Il genoma stesso sembra sottoposto a una serie di regolazioni e adattamenti che dipendono dalle

caratteristiche dell'ambiente, capaci di modulare non solo l'accesso alle informazioni, ma anche caratteristiche quantitative e qualitative dei prodotti che ne derivano. Questa dinamica elasticità nell'uso dell'informazione ereditaria non è dissimile dagli adattamenti fisiologici con cui un organismo è capace di adattarsi a mutevoli condizioni ambientali. Per esempio, quando il nostro organismo è portato dal livello del mare a una quota di 3.000 m inizia a modificare il proprio metabolismo in modo tale da ovviare alla ridotta concentrazione di ossigeno nell'aria respirata. Lo stress dovuto alla permanenza alle

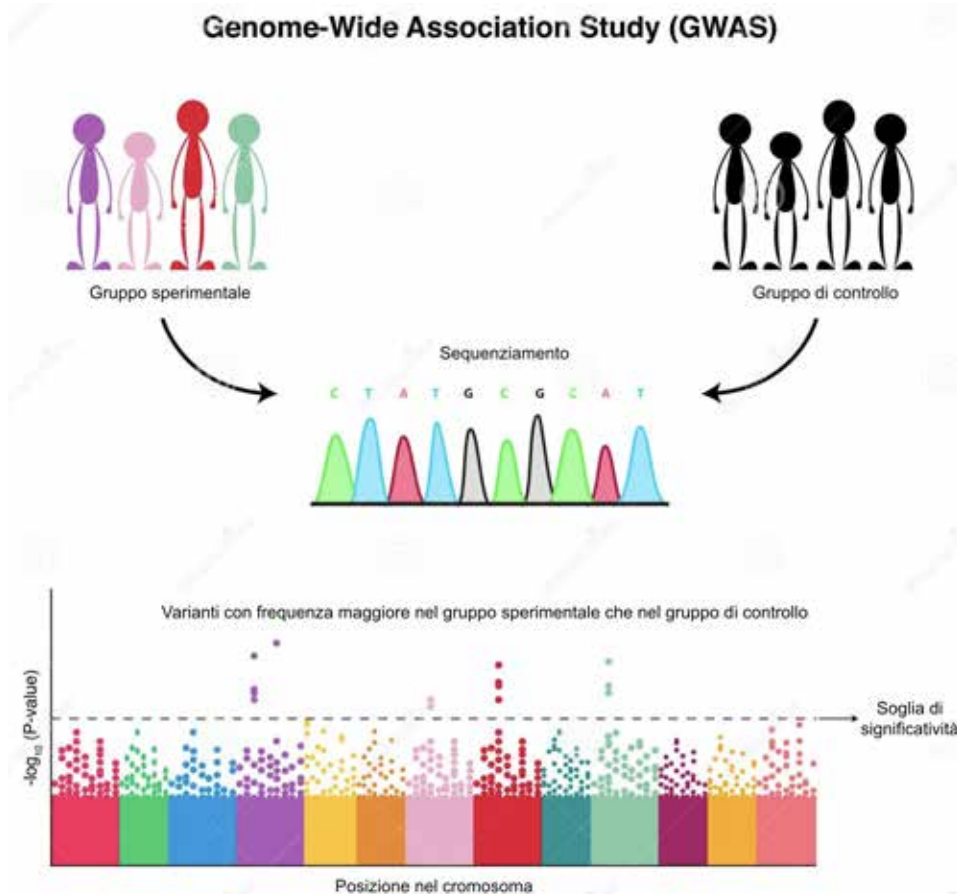


Fig. 4. I genome-wide association studies sono in grado di localizzare SNP associati a varianti o mutazioni patogene confrontando un gruppo sperimentale con un gruppo di controllo.
 da: <https://www.dreamstime.com/gwas-image249220806>

is the Question, *Organisms*, Journal of Biological Sciences 4, 2020, 77–79. Nell'articolo si argomenta che l'espressione differenziale dei geni, nel corso del processo di differenziazione cellulare come nel processo di sviluppo embrionale, è provocata da interazioni casuali tra

molecole. Gli schemi di espressione genica apparentemente predeterminati che caratterizzano i fenotipi definitivi delle cellule sono il risultato di una stabilizzazione selettiva di alcuni schemi dovuta alle interazioni tra cellule.

19. SNP è l'acronimo di *single nucleotide polymorphism*, cioè una variazione di un singolo nucleotide. Per convenzione, la variazione è considerata polimorfismo se presente nella popolazione oggetto di studio in percentuale superiore all'1%.

20. Per godere di una sufficiente attendibilità statistica, i GWAS devono essere condotti su un grande numero di polimorfismi. Per ciascuna correlazione individuata, si ha una stima con il relativo intervallo di fiducia. Per quanto il meto-

alte quote provoca aumento della ventilazione polmonare, cambiamenti emodinamici, ematopoietici ed ematologici, altera la secrezione ormonale, modifica gli equilibri idrici. Molti di questi adattamenti implicano variazioni nella regolazione dell'espressione genica, attuate attraverso reti di interazioni che si sono evolute come risposta a condizioni di stress²¹.

La metafora del DNA come software, che aveva guidato l'ideazione, lo sviluppo e la realizzazione dello HGP, non è più adeguata a rendere conto dei dati sperimentali raccolti. Anzi, cominciano a essere frequenti i casi in cui si rivela fuorviante. Proprio grazie alle acquisizioni dello HGP oggi è chiara l'inadeguatezza di uno dei capisaldi della biologia molecolare, vale a dire la uniformità del comportamento metabolico di tutte le cellule, con le più semplici cellule procariotiche che potevano essere studiate come modello esauriente delle più complesse cellule eucariotiche. Il sequenziamento dei genomi ha evidenziato che nei procarioti il DNA è costituito quasi interamente da tratti codificanti per proteine. La complessità metabolica dei procarioti si avvicina al modello iniziale della biologia molecolare molto più di quella, assai maggiore, degli eucarioti. Non è evidentemente un caso che il successo nelle operazioni di ingegneria genetica sia stato elevato quando si è agito sui procarioti, mentre i successi per quanto riguarda gli eucarioti siano stati sporadici e raramente replicabili. Il DNA rappresenta solo un attore di una intricata rappresentazione metabolica, particolarmente complessa negli eucarioti, e non possiede la prerogativa della direzione e del coordinamento del metabolismo. Per rendere ragione del funzionamento degli organismi, occorre tenere conto anche di tutte le interazioni nel metabolismo cellulare, spesso evolutesi per garantire resilienza all'intero sistema.

La presenza nel DNA dell'informazione per sintetizzare le proteine non è in discussione, ma lo è la

pretesa totalizzante di questa affermazione. Consideriamo la più avanzata biotecnologia oggi disponibile, il CRISPR, basata sulla correzione dei geni anziché sull'introduzione di nuovi geni. Per garantire il successo dell'editing genomico non è sufficiente essere capaci di mirare il bersaglio con la massima accuratezza possibile, cioè quella del singolo nucleotide. Interventi che agiscono sul solo DNA senza considerarne l'interattività con il più ampio contesto cellulare potrebbero essere poco efficaci, perché i processi metabolici su cui si è intervenuti potrebbero essere aggirati o resi poco rilevanti dalla flessibilità del metabolismo cellulare.

Il modello dell'evoluzione molecolare ha guidato i progressi della biologia per tutta la seconda metà del Novecento e anche nell'avvio del nuovo secolo. Diventa gradualmente più evidente che questo modello fornisce una rappresentazione approssimata del funzionamento dei sistemi viventi. Per alcuni scopi l'approssimazione è tollerabile, ma non per tutti. Non è un caso che i limiti del modello dell'evoluzione molecolare siano emersi quando ci si è proposti di passare dalla comprensione alla manipolazione dei sistemi viventi.

Il successo dello HGP sta nell'aver aperto la strada per ripensare e superare quello stesso modello dei sistemi viventi che era stato alla base del progetto. Le nuove conoscenze apportate dallo HGP, unite a quelle ricavate dallo studio dei genomi di molti altri organismi, mettono in crisi molte idee che avevano guidato l'impetuoso sviluppo della biologia molecolare negli ultimi decenni. Le crisi della conoscenza scientifica sono le occasioni privilegiate per sviluppare nuove visioni del mondo, al prezzo di abbandonare o addirittura rovesciare quelle precedenti, ma con il vantaggio di migliorare la propria conoscenza della natura e di avviare nuovi percorsi di sviluppo. ●

do di stima sia affidabile, esiste una pur piccola probabilità che esso possa essere fallace. Su un grande numero di correlazioni esaminate, si potrebbero per-

tanto determinare falsi positivi in numero non trascurabile.

21. La capacità di mantenere la stabilità dei sistemi fisiologici

per mezzo del cambiamento è indicata con il termine allostasi. Questa capacità dipende dall'efficienza dell'organismo nel regolare sia la fisiologia sia

i meccanismi comportamentali che supportano e modulano la fisiologia stessa.