Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie e Rendiconti di Chimica, Fisica, Matematica e Scienze Naturali
140° (2022), Vol. III, fasc. 3, pp. 235-249
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-54-6

La flora urbica, un'opportunità per parlare di scienza

GIOVANNI APPENDINO

Socio dei XL. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Largo Donegani 2 – 28100 Novara
E.mail: giovanni.appendino@uniupo.it

Abstract – Science should be part of our daily life, and urban plants remind it to us. The borders of our streets are not a junkyard of biodiversity, but could be an opportunity to tell science stories, which, beyond interesting anecdotic, address topics of general relevance. Chinese wormwood, a plant celebrated in the Nobel Prize for Medicine in 2015, mauve and horseweed will provide the opportunity to discuss topics like drug discovery, the role of fortune and misfortune in research, the beginning of the synthetic chemical industry, herbicides and genetically modified crops.

Keywords: botany, chemistry, pharmacology, history of science, artemisinin, mauveine, glyphosate

Riassunto – La scienza dovrebbe far parte della nostra vita quotidiana, e le piante di città ce lo ricordano. I bordi delle strade non sono una discarica di biodiversità, ma possono invece essere un'occasione per raccontare storie di scienza che, al di là di un'interessante aneddotica, affrontano temi di rilevanza generale. Partendo dall'artemisia, immortalata nel premio Nobel per la Medicina del 2015, affronteremo in compagnia di malva e coniza temi quali la ricerca farmaceutica, il ruolo della (s)fortuna nella ricerca scientifica, la nascita dell'industria chimica sintetica, gli erbicidi e le piante geneticamente modificate.

Parole chiave: Drug discovery, industria chimica, pesticidi, *Artemisia annua* L., *Malva silvestris* L., *Conyza canadensis* (L.) Cronquist, artemisinina, malvina, glifosato, Tu Youyou, Perkin, Ruben, Kamen

Je n'enseigne point. Je raconte
Michel de Montaigne

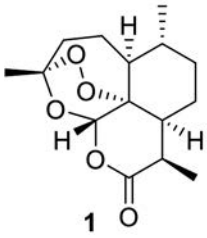
La relazione fra scienza e erbacce non va, a prima vista, oltre la ricerca di nuovi erbicidi per distruggerle, e per questa ragione penso di dover iniziare spiegando il titolo, a prima vista criptico, di questo contributo. Lo spunto è stata la lettura del libro che la giornalista scientifica canadese Ziya Tong ha dedicato alla percezione della Natura [1]. In questo libro, intitolato nella traduzione italiana *Quando guardi il mondo e non lo vedi*, discutendo della cecità nei riguardi della Natura, l'autrice riporta i dati di un sondaggio che ha evidenziato come lo studente liceale americano sappia riconoscere, mediamente, più di 1000 logotipi ma meno di 10 (!) piante spontanee o animali nativi [1]. Questo

mi ha indotto a due considerazioni. La prima è il rammarico per una cecità tassonomica che definirei sacrilega non solo per l'invito di Dio ad Adamo a dare un nome a tutti gli animali [2], ma anche per l'accento poetico con cui Manzoni descrive le erbacce che crescono nella vigna di Renzo, ricordando uva turca, verbasco e cardi [3]. La cecità tassonomica è più spiccata per le piante che per gli animali, e l'incapacità di vedere o anche semplicemente di notare, le piante presenti nell'ambiente in cui si vive è stata battezzata cecità botanica (*plant blindness*), e riconosciuta contribuire all'alienazione dalla natura che sta alla base della scarsa considerazione per la conservazione degli ambienti naturali [4].

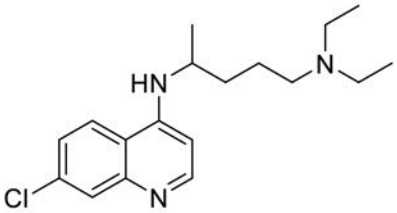
La seconda considerazione riguarda il significato di "pianta spontanea". Nel 2007 per la prima volta il numero delle persone che vivono in città ha superato, a livello statistico mondiale, quello delle persone che vivono in zone rurali, un sorpasso che in Europa Occidentale era già avvenuto nel 1870 [4]. Il termine "pianta spontanea" non indica più un campo fiorito, ma una pianticina che cresce coraggiosa e cocciuta fra le crepe dell'asfalto. La flora urbica non è il risultato di migliaia di anni di selezione locale, ma è piuttosto un mosaico di organismi nativi e immigrati che vivono dentro l'isola di calore generata dal metabolismo di una moltitudine di persone stipate in un'area ridotte, dal funzionamento delle macchine che usano per muoversi e lavorare, e dei materiali con cui sono fatte strade e case. La flora urbica è sorprendentemente ricca di specie. Le città, soprattutto quelle storiche, sono una miriade di ecosistemi in miniatura (cortili, case, tetti, vecchi muri e parchi), in cui sovente trovano rifugio piante per le quali l'ambiente rurale è diventato ostile a causa delle pratiche agricole intensive. Un'aiuola piena di erbacce non è solo molto più naturale di un campo da golf perfettamente rasato, ma ha anche molte più cose da raccontare. Le erbacce sono uno scrigno di meraviglie scientifiche. Passiamo senza notare e calpestiamo piante che hanno fornito farmaci straordinari come l'artemisinina, ispirato materiali innovativi come il Velcro, e dimostrato la resilienza della vita anche di fronte ai più potenti veleni [5]. Ho scelto tre piante fra quelle più comuni a Torino e nelle città del Nord Italia per associarle a delle tematiche scientifiche di carattere generale e sovente divisive, quali la scoperta di nuovi farmaci, la chimica di sintesi, gli erbicidi e gli organismi transgenici. Per rendere più viva la trattazione ho anche descritto la componente umana di alcuni ricercatori che hanno avuto un ruolo chiave in queste ricerche, soffermandomi non solo su quelli baciati dalla fortuna, ma anche su quelli su cui la sfortuna si è accanita. I fortunati hanno i loro cantori e abbondano i libri dedicati al ruolo che la fortuna, eufemisticamente definita serendipità, ha avuto in molte grandi scoperte della scienza. Gli sfortunati, quelli che si erano allenati per arrivare in cima alla montagna ma hanno poi trovato il maltempo in quota e sono dovuti tornare alla base, sono troppo sovente ingiustamente trascurati. Alcune delle tematiche che le piante introdurranno sono argomenti divisivi, sui quali in molti casi si pensa di avere il diritto di parlare senza aver adempiuto il dovere di documentarsi. Lo scopo che mi sono proposto è quello di aiutare chi insegna materie scientifiche a focalizzare l'attenzione dei loro allievi nella discussione di questi temi impegnativi prendendo spunto proprio dalle piccole piantine che *guardiamo* ma non *vediamo*.

Vincere il premio Nobel con un cambio di solvente. La storia dell'artemisinina

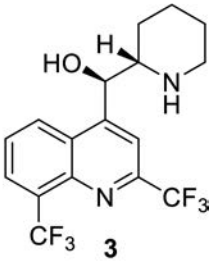
Negli ambienti urbani ci sono due artemisie infestanti di origine cinese, l'*Artemisia verlotiorum* Lam. e *l'A. annua* L., che stanno rimpiazzando la nativa *A. vulgaris* L. [6]. Queste piante forestiere fioriscono nel tardo autunno, indizio di un'origine esotica, perché al crepuscolo dell'autunno alle nostre latitudini gli insetti impollinatori sono meno numerosi che in tarda estate. La tarda fioritura le rende facili da riconoscere [6], e hanno profumo gradevole e caratteristico. Nessuna delle due ha caratteristiche estetiche particolari e sono piante da incolti più che da giardino. Parleremo di entrambe, iniziando dall'*A. annua*, che è la pianta da cui si ottiene quello che è attualmente il più importante farmaco antimalarico, l'artemisinina (**1**).



1



2



3

Le motivazioni per il conferimento dei premi Nobel sono sovente una sfida molto impegnativa per i giornalisti, anche scientifici, che devono tradurle in un linguaggio comprensibile ai loro lettori. Ma il premio per la medicina del 2015 alla ricercatrice cinese Tu Youyou per la scoperta dell'artemisinina non ha avuto problemi di comunicazione, perché l'artemisinina è un farmaco rivoluzionario per la malaria, una delle malattie più tragiche che colpiscono l'umanità. La malaria è una malattia ancora oggi sbalorditiva, non solo in termini di vittime, ma anche per come ha influenzato il genoma umano e la storia, e non è un caso che cinque premi Nobel siano stati assegnati alla ricerca sull'origine di questa malattia e alla sua terapia. Nell'immaginario collettivo, cancro e malaria sono la quintessenza della malattia, della missione morale che ha la scienza di sconfiggerli, in contrapposizione all'arte, come riassunto lapidariamente e polemicamente da Bill Bryson: *Gli artisti fanno cose importanti, ma non cureranno il pianeta, sconfiggeranno il cancro o debelleranno la malaria* [7].

L'artemisinina (**1**), come la penicillina, è figlia di una guerra, in questo caso quella del Vietnam. Più che una guerra, quella del Vietnam fu una guerriglia, combattuta nella giungla malarica del Sudest Asiatico. Americani e nord-vietnamiti combattevano fra di loro, e tutti e due lottavano contro la malaria. Gli americani avevano la clorochina (**2**) e altri antimalarici di sintesi, ma si sviluppò presto resistenza alla terapia standard. Quasi la metà dei soldati americani si ammalò di malaria, e l'attrito legato alla malaria fu 4-5 volte più alto di quello legato a ferite e morti da combattimento [8]. Le cose andavano ancora peggio per i nord-vietnamiti, che avevano più morti da malaria che in combattimento. A metà degli anni sessanta, Ho-Chi-Minh chiese aiuto alla Cina, allora alleata, per risolvere il problema o per lo meno minimizzare l'impatto della malaria sui suoi soldati. La richiesta arrivò all'inizio della Rivoluzione Culturale, quando le strutture accademiche e di ricerca cinesi erano in corso di smantellamento da parte delle Guardie Rosse, nonostante i ricercatori cinesi avessero sbalordito il mondo con la sintesi totale (in oltre duecento passaggi!) dell'insulina bovina, riportata proprio nel 1966 [9]. Mao Tsetung colse nella richiesta l'opportunità di risolvere anche un problema sanitario interno, in quanto la malaria era diffusa nelle zone tropicali della Cina, e in particolare nella grande isola di Hainan, oggi bonificata e meta turistica. Con orgoglio nazionalistico, e per dimostrare l'indipendenza della Cina dal mondo occidentale, Mao Tsetung incluse nel progetto anche lo studio delle piante utilizzate nella medicina tradizionale cinese. Fu costituito un gruppo di ricerca, detto 523 dal giorno della sua istituzione (23 maggio 1967), il cui compito era di scoprire un rimedio contro la malaria perseguendo approcci diversi, alcuni simili a quelli della medicina occidentale, e altri figli invece di quei tempi di nazionalismo esasperato, come appunto l'approccio di ispirarsi alla medicina tradizionale cinese. Al di là di considerazioni politiche, l'idea di analizzare sistematicamente i trattati di medicina tradizionale per cercare un rimedio per la malaria non era priva di fondamento, perché la malaria ha una sintomatologia molto specifica, caratterizzata da febbri intermittenti e ingrossamento della milza, ed è quindi facilmente distinguibile da patologie febbrili di altra natura. Era quindi possibile, in linea di principio, una traduzione affidabile in termini medici moderni delle indicazioni, sovente confuse, della medicina tradizionale. Questo approccio non è diversamente possibile con altre patologie prive di una sintomatologia specifica. L'organizzazione del progetto 523 era a dir poco caotica. Alla luce della collettivizzazione, impiegò fino a 3000 ricercatori distribuiti in una miriade di sessanta centri facenti capo a sei istituti di ricerca, ognuno con una competenza specifica. I vari centri di ricerca erano anche raggruppati extramuralmente in quattro collettivi. Questi gruppi lavoravano sovente in concorrenza, anche involontaria, fra di loro per via della scarsa comunicazione e dei cambi frequenti di dirigenti, decisi dalle Guardi Rosse per motivazioni politiche più che per demerito. A seconda dei cambiamenti politici, cambiava anche il responsabile generale del progetto, e non era raro che uno stesso composto fosse studiato sotto diverso nome nei vari istituti, come successe effettivamente anche per l'artemisinina, nota come *qinghaosu* nel centro di Pechino, come *huanghuahaosou* in quello dello Shandong, e di *huanghuasu* in quello dello Yunnan. Solo nel 1974 fu confermato che i tre centri lavoravano effettivamente sullo stesso composto. Per dare un'idea dell'atmosfera intimidatoria di quei giorni, basta pensare che alle riunioni, prima di ogni intervento, era necessario gridare ad alta voce uno slogan politico, mentre i centri di ricerca non affiliati al progetto venivano sistematicamente smantellati dalle Guardie Rosse. Il progetto sulla malaria durò 13 anni, fino al 1980, e prevedeva una riunione collettiva ogni due anni.

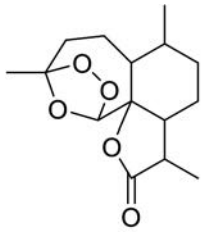
Tu Youyou (1930-vivente) era una giovane farmacista tirocinante, esperta nella medicina tradizionale cinese e in quella occidentale. Nel 1969 fu affiliata all'Istituto di Pechino cui era stato assegnato il compito di analizzare sistematicamente i testi della medicina tradizionale cinese alla luce delle finalità del progetto. Questa analisi por-

tò all'identificazione di 808 preparati per i quali esisteva documentazione di uso per il trattamento di patologie assimilabili dal punto di vista sintomatico alla malaria. Questi 808 preparati erano per la maggior parte prodotti di combinazione, contenenti non solo ingredienti vegetali, ma anche minerali ed animali, inclusi insetti e persino il pangolino, un animale diventato famoso con l'epidemia di Covid-19. I preparati erano talvolta anche combinati con l'agopuntura. Era una matassa non facile da sbrigliare, ma, non senza fatica, da questi 808 preparati si passò ad una lista di 640 piante potenzialmente responsabili degli effetti antimalarici delle preparazioni. Queste piante venivano estratte a caldo, per ebollizione in acqua, acetato di etile o etanolo, e, dopo evaporazione, gli estratti erano saggiati in un modello murino di malaria per valutarne attività e tossicità. La scelta dell'estrazione in solventi all'ebollizione era legata al fatto che nella medicina tradizionale cinese le piante vengono in genere estratte a caldo, facendo decotti o, più raramente, infusi. Un centinaio di estratti preparati dal gruppo di Pechino fu saggiato per attività e tossicità da un centro medico militare, e i risultati non furono particolarmente incoraggianti. Il principale problema che emerse in questa prima fase del progetto fu il fatto che la maggior parte degli estratti attivi era anche tossica, con, purtroppo, una certa relazione fra tossicità e attività. Un'eccezione era rappresentata dall'estratto di un'artemisia (*Artemisia annua* L.), che tuttavia non dava dati riproducibili nei test di attività a livello di estratto etanolico, mentre quello acquoso era inattivo. Tu Youyou aveva documentato l'utilizzo di questa pianta come antimalarico in alcune zone rurali della Cina, e notò che in un testo di Materia Medica del 340 DC si raccomandava l'estrazione dell'artemisia con acqua fredda. Nella seconda metà del 1971 Tu decise quindi di estrarre la pianta con etere etilico, un solvente più bassobollente (34 °C) rispetto all'etanolo, che bolle a 78 °C, e all'acetato di etile che bolle a 77 °C. L'attività dell'estratto risultò riproducibile, e Tu presentò i suoi dati alla riunione generale del progetto 523 che si tenne a Nanchino nel 1972. Fra le decisioni che prese il coordinamento del progetto, ci fu quella di approfondire lo studio di due estratti e di isolarne i principi attivi. Uno dei due prescelti era proprio la nostra artemisia. L'altro era l'ailanto, forse l'infestante più diffusa in Italia, che ha acquistato notorietà per gli strali di Michele Serra sul Venerdì di Repubblica. Senza alcuna coordinazione, più centri si misero a studiare l'artemisia, ma un collaboratore di Tu riuscì per primo a purificare il principio attivo l'8 novembre 1972. La struttura del composto fu risolta alla fine del 1975 dai ricercatori dell'Istituto di Chimica Organica di Shanghai. La chiave fu l'analisi cristallografica, in quanto l'analisi spettroscopica e l'interpretazione della reattività non erano rimaste senza ambiguità. È curioso come l'eccellenza cristallografica cinese (ricercatori cinesi furono i primi a risolvere la struttura cristallina dell'insulina [9]) non fosse stata significativamente danneggiata dalla Rivoluzione Culturale. Il composto fu chiamato artemisinina e, per la carenza di mezzi e risorse, Tu finì per validarne la tollerabilità su sé stessa. Mentre tutti gli antimalarici allora conosciuti erano composti azotati, l'artemisinina non conteneva azoto, e inglobava nella sua struttura un gruppo funzionale ritenuto troppo reattivo per esistere in forma stabile, il gruppo perossiacetalico. L'artemisinina non fu brevettata, probabilmente per scarsa famigliarità con il sistema brevettuale più che per vocazione altruistica, e la sua struttura fu pubblicata, senza citarne le sue proprietà antimalariche, nel 1977 [8]. Autore del lavoro era un collettivo, in modo da enfatizzare il lavoro di gruppo, in linea con un contesto sociale in cui la collettività contava più del singolo individuo. Per dare un'idea della rilevanza terapeutica dell'artemisinina, basti pensare che è' stato calcolato che questo composto salva ogni anno la vita di 100 000 persone solo in Africa [8].

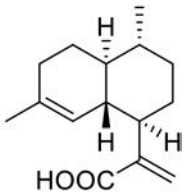
Scoprire nuovi farmaci antimalarici è molto difficile. Al tempo della guerra del Vietnam, gli Stati Uniti attivarono un progetto di ricerca che studiò 214 000 composti, identificando un unico prodotto di utilizzo terapeutico, la famigerata (per gli effetti collaterali) meflochina (**3**), commercializzato con il nome di Lariam. Tuttavia, quando il premio Nobel per la medicina fu assegnato a Tu Youyou, in molti si chiesero se davvero fosse meritato, visto che in fin dei conti Tu aveva "solo" cambiato un solvente di estrazione. Io penso che la decisione del comitato per il Nobel sia stata corretta. Quello che fu fatto dopo che Tu ebbe isolato l'artemisinina (struttura del composto, ottimizzazione dell'attività, studi sul meccanismo d'azione) avrebbe potuto essere fatto in una moltitudine di laboratori al mondo, ma quello che notò Tu, lo avrebbe potuto fare solo una persona come lei per via della sua famigliarità con la medicina tradizionale cinese e quella occidentale, e per la modestia ed il rispetto con cui analizzò i testi antichi, i cui dettagli sono talvolta considerati privi di fondamento, un po' come i *particulières* delle ricette di cucina. Le polemiche per il Nobel a Tu ricordano, per certi versi, quelle sulle parcelle di Carl Steinmetz, il geniale ingegnere elettrico tedesco che Ford, disperato per il malfunzionamento di un generatore elettrico, chiamò a un giorno a cercare di risolvere il

problema, che rischiava di portare alla chiusura totale della produzione aziendale. Steinmetz, affetto da nanismo, displasia dell'anca e con la gobba, arrivò, esaminò il generatore, prese un gesso, fece un segno sull'involucro del generatore e disse ad un operaio di togliere delle spire in corrispondenza di dove aveva fatto il segno. Il problema fu risolto e Steinmetz chiese 10 000 dollari per la sua consulenza, una cifra enorme per quei tempi. A chi lo criticava, l'ingegnere rispose che la sua parcella era di 1 dollaro per aver fatto il segno con il gessetto, e 9 999 dollari per aver saputo dove fare il segno [10]. Tu avrà anche solo fatto un segno con il gessetto, ma si meritava il Nobel per aver saputo dove farlo.

I ricercatori cinesi non furono, in ogni caso, i primi ad isolare l'artemisinina. Il composto era già stato ottenuto dalla pianta naturalizzata in Europa da Jeremi e Stefanovic, due chimici dell'Università di Belgrado. I due ricercatori presentarono i loro risultati preliminari ad un importante convegno internazionale di chimica già nel 1972, senza riuscire tuttavia a completarne tutti gli aspetti strutturali [11]. Il loro lavoro fu molto interessante: basandosi solo su dati spettroscopici e di reattività, proposero una struttura quasi corretta per il composto (**4**), assegnando tuttavia i tre atomi di ossigeno ad un ozonuro e non al sistema perossiacetalico [11]. Per via dell'apparente non plausibilità chimica della struttura (gli ozonuri sono instabili e esplosivi) i due ricercatori si limitarono a presentare la loro ipotesi di struttura al convegno, nei cui atti rimase immortalata. Anche i perossiacetali non sono stabili, ma interazioni orbitaliche stabilizzano questo gruppo nella struttura dell'artemisinina. I ricercatori cinesi ri-isolarono quindi l'artemisinina. Dal punto di vista della paternità chimica, non furono i primi, ma scoprirono l'attività antimalarica del composto, e questo ha relegato gli sfortunati e talentuosi ricercatori jugoslavi nel dimenticatoio della storia della scienza.



4



5

L'artemisinina è un farmaco molto economico dal nostro punto di vista, ma i paesi colpiti dalla malaria sono molto poveri, al punto che il costo dell'artemisinina non è indifferente. Per questa ragione la Bill Gates Foundation ha finanziato un progetto di biologia sintetica per la preparazione fermentativa dell'acido artemisinico (**5**), un precursore dell'artemisinina, poi trasformato in artemisinina per via chimica. I geni per la formazione dell'acido artemisinico sono stati clonati nell'artemisia, e poi espressi in un lievito, ottenendo dalla combinazione dei prodotti genici introdotti e di quelli nativi, livelli di produzione fermentativa straordinari per composti non di origine microbica (circa 25 grammi/litro) [12]. Il precursore è poi trasformato in artemisinina con due reazioni chimiche, per la seconda delle quali (foto-ossigenazione con ossigeno singoletto) esistevano scarsi precedenti di sviluppo industriale. Nel basso Piemonte, a Garessio, è stato costruito un impianto ad hoc per la sintesi artificiale dell'artemisinina, un vero prodigio tecnologico [12]. La disponibilità di artemisinina "transgenica" permette di calmierare il prezzo del composto di isolamento, che è soggetto a capricci metereologici (tifoni, siccità, inondazioni) e quindi oscilla di anno in anno.

La storia di Tu Youyou è stata raccontata in un articolo sulla rivista dei XL [13] e anche da Piergiorgio Odifreddi nel libro che dedicato alle scienziate [14], e il lettore può fare riferimento a questi testi per un profilo biografico di questa ricercatrice. Quello che vorrei fare è raccontare invece una storia che esemplifica due temi che emergono dalla storia dell'artemisinina, cioè la dicotomia fra scoprire e inventare (l'artemisinina è non-inventabile) ed il ruolo della sfortuna nella ricerca (i due ricercatori jugoslavi che scoprono per primi l'artemisinina ma non osarono pubblicare la struttura). La storia che compendia questi due temi è quella di Ruben e Kamen [15].

A prima vista la distinzione fra scoperta e invenzione è molto semplice. Si scopre qualcosa che esiste già, mentre si inventa qualcosa che non esiste. La lampadina fu inventata da Croto e Edison, la legge di gravitazione universale fu scoperta da Newton. L'artemisinina non avrebbe mai potuto essere inventata, dato che non ne conosciamo bene il meccanismo d'azione, analogamente alla maggior parte degli agenti antimalarici. In assenza di uno specifico bersaglio biologico, la progettazione farmaceutica è come un soldato che ha fra le mani un'arma potentissima, ma che non sa dove puntare, dato che non ha idea di dove sia il nemico. La distinzione fra scoprire e inventare può in alcuni casi non essere così chiara, come dimostra la storia dell'isotopo 14 del carbonio e dei suoi due inventori/scopritori. Questo isotopo fu inventato, e solo in seguito se ne scoprì l'effettiva presenza

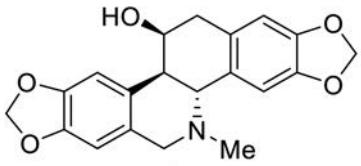
nell'atmosfera, e si cominciò a parlare della sua "scoperta". "*Nessun'altra scoperta scientifica ha rivoluzionato la comprensione dell'uomo in modo così radicale*" è un topos nella letteratura scientifica quando si parla del carbonio-14 [15], ma storia dei due ricercatori che inventarono questo isotopo radioattivo del carbonio è tragica [15], e forse proprio per questo poco nota. Si preferisce raccontare le storie che finiscono bene, e Sam Ruben (1913-1943) e Martin Kamen (1913-2002) non hanno avuto molti cantori. Siamo negli anni trenta a Berkeley, nei laboratori del fisico Lawrence, che ha inventato una macchina, il ciclotrone, per accelerare le particelle e generare nuovi isotopi. È la materializzazione del sogno degli alchimisti di trasmutare gli elementi, e sono anche gli anni d'oro della fisica nucleare, ma Lawrence non è tanto interessato all'utilizzo della sua macchina per chiarire la struttura dell'atomo o scoprire nuovi elementi (lo fece Segrè a Palermo con il tecnezio, usando un frammento di molibdeno ricevuto proprio da Lawrence), quanto piuttosto all'utilizzo degli isotopi radioattivi in medicina e biologia.

Gli esperimenti di creazione di nuovi isotopi sono sensibile alla presenza di impurezze, e Lawrence un giorno prese una cantonata imbarazzante in esperimenti di bombardamento del platino con deuteroni. Bohr in persona gli fece notare l'assurdità dei risultati (per i quali Oppenheimer aveva in ogni caso fornito una spiegazione teorica), e, sospettando la presenza di un'impurezza che avrebbe potuto aver falsato l'esperimento, Lawrence reclutò due chimici per risolvere il problema. La collaborazione fra Ruben e Kamen inizia così. Sono tutti e due chimici, ma il primo è più interessato alle applicazioni biologiche della radioattività, mentre il secondo è uno specialista di chimica nucleare. I due identificano in modo brillante l'impurezza alla base della cantonata di Lawrence, che, colpito dalla loro preparazione e operosità, li tiene nel suo gruppo e li mette a lavorare su un progetto strano. Nell'ambito di una collaborazione con il dipartimento di psicologia dell'università di Berkeley, è necessario preparare dei carboidrati radioattivi per studiare il metabolismo del glucosio in animali da esperimento. L'unico isotopo radioattivo del carbonio noto allora era il carbonio-11 (^{11}C), che ha una emivita molto breve (22 minuti circa) e poi decade a boro, ed il progetto era una corsa contro il tempo senza alcuna speranza di successo. Dopo solo due ore la radioattività dell'isotopo è persa quasi del tutto, e l'assimilazione dell'anidride carbonica in amido da parte delle piante è un processo lento. Si trattava di generare il carbonio-11 dal boro, farlo organicare ad amido da alcune piante eduli a crescita rapida, e darle poi da mangiare ad animali da esperimento, sacrificati infine per studiare la distribuzione del carbonio marcato. L'unica spiegazione per il concepimento di un progetto di questo tipo mi sembra essere stata la scarsa familiarità di Lawrence con la cinetica di assimilazione del carbonio da parte delle piante, e del suo referente del dipartimento di psicologia sulla cinetica di decadimento del carbonio-11. Ruben e Kamen sostituirono le piante con un'alga monocellulare, la *Chlorella pyrenoidosa*, che cresce molto velocemente, ma anche così il progetto era irrealizzabile, e Kamen propose a Lawrence di creare un nuovo isotopo del carbonio, il ^{13}C, che, in base a calcoli teorici, avrebbe dovuto essere radioattivo ed avere una emivita più lunga, a livello di alcuni giorni (in realtà l'emivita è molto più lunga, 5700 anni). Kamen non cercava qualcosa presente in natura, voleva solo ottenere un marcatore utile per gli studi biologici basandosi su alcune ipotesi di esistenza di questo isotopo. Ruben e Kamen lavoravano in stretta collaborazione. Kamen era un mago del ciclotrone, e, data la non-priorità del loro progetto, doveva lavorare in genere di notte, quando la macchina era libera dalla produzione di radioisotopi per utilizzo medico. Poi al mattino lasciava tutto il materiale prodotto sulla porta del laboratorio di Ruben, in cui non entrava perché, perennemente radioattivo, avrebbe falsato le misure. Il progetto era quello di bombardare con neutroni e deuteroni un campione di carbonio arricchito nell'isotopo 13, sperando che, in qualche modo, inglobasse un neutrone. Questo si verificò il 27 febbraio del 1939, già decisamente sotto una cattiva stella. Quella notte si scatenò un violento nubifragio, evase un detenuto e ci fu un delitto vicino all'università. Ruben, stravolto da tre giorni di lavoro ininterrotto (aveva avuto il ciclotrone tutto per sé) durante i quali non aveva neppure avuto tempo di radersi, quando torna a casa dopo aver deposto il campione sulla porta del laboratorio di Ruben è arrestato dalla polizia e scambiato per l'omicida/evaso. Solo dopo un confronto con dei testimoni del delitto è lasciato libero e può tornare a casa. Seguono mesi appassionanti, in cui Kamen scopre come produrre quantità molto grandi del nuovo isotopo. Temendo possibili esplosioni, per ragioni di sicurezza Lawrence gli intima di togliere le damigiane di nitrato di ammonio che aveva messo intorno al ciclotrone per contenere il flusso neutronico intorno all'apparecchio. Kamen scopre allora che in quelle damigiane si è generato del carbonio-14! La resa in questo isotopo per bombardamento neutronico dall'azoto-14 è molto più grande rispetto a quella dal carbonio-13 per bombardamento con deuteroni, e questo è effettivamente il meccani-

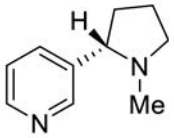
smo (una classica reazione np, in cui un neutrone entra nel nucleo ed espelle un protone) con cui il carbonio-14 è generato nell'atmosfera ad azione dei neutroni generati dai raggi cosmici, come si scoprì molto dopo. Ruben e Kamen si misero a studiare la fotosintesi. Utilizzando un isotopo radioattivo dell'ossigeno ($^{18}O_2$) provarono in modo definitivo che l'ossigeno fotosintetico non deriva dall'anidride carbonica, ma dall'acqua [15], e utilizzando il loro isotopo radioattivo del carbonio intuirono anche che il primo prodotto della fissazione dell'anidride carbonica era un acido carbossilico fosforilato poi trasformato in glucosio. Nel frattempo, nel 1941 scoppia la guerra e i due ricercatori devono abbandonare i loro progetti e concentrarsi su tematiche di interesse militare. Ruben viene messo a lavorare sui gas bellici, e in particolare sul fosgene, e Kamen entra a far parte del progetto Manhattan per la creazione della bomba atomica. Ruben, che come Kamen è ebreo, ha ambizioni accademiche, ma si rende conto che, nell'America di quegli anni, la carriera accademica gli è molto difficile per via delle discriminazioni razziali. Così Ruben lavora in modo forsennato. Una sera si addormenta guidando, esce di strada, e gli viene ingessato un braccio. Imperterrito, continua il lavoro anche con solo una mano. Alcuni giorni dopo, il 25 settembre 1943, per fare in fretta, raffredda una bottiglia di fosgene direttamente nell'azoto liquido invece che inizialmente in salamoia e poi gradualmente in altre miscele frigorifere. La fiala è fallata e si rompe, e Ruben viene investito da una vampata di fosgene. Ha il sangue freddo di allontanare tutti dal laboratorio, chiede di telefonare ad un ospedale, e si distende su un'aiuola fuori del laboratorio. Muore la mattina dopo con i polmoni devastati dal fosgene. Nella frenesia di lavorare, si era dimenticato di presentare la documentazione necessaria perché sua moglie ed i suoi tre figli ricevessero una pensione, cosa che aggiunse offesa ad ingiuria. Ma le cose non tardano a mettersi male anche per Kamen. È stato un bambino prodigio per il violino, ma poi è passato a suonare la viola. Suona in quartetto addirittura con Isaac Stern, uno dei più famosi violinisti di quei tempi. Nel quartetto suona anche un membro dell'ambasciata russa a San Francisco, un noto covo di spie, che, a una festa data da Stern, gli chiede aiuto per procurare un isotopo radioattivo del fosforo necessario per curare la leucemia di un dipendente del Consolato russo di Seattle. Kamen porta la richiesta a Lawrence, e per ringraziarlo i russi lo invitano a cena in un ristorante lussuoso. Come tutti i ricercatori coinvolti nel progetto Manhattan, anche Kamen è sotto controllo della FBI, e viene fotografato a cena con un dipendente del consolato russo che è una nota spia. Dopo alcuni giorni, Kamen viene convocato da un collaboratore di Lawrence e licenziato in tronco. Lawrence è convinto che l'invenzione del ^{14}C sia opera di Ruben, perché nelle due pubblicazioni su questo argomento Ruben era risultato l'autore corrispondente. In realtà l'autore corrispondente doveva essere Kamen, ma Ruben gli chiese se avesse potuto essere lui nella nota preliminare, perché questo onore lo avrebbe facilitato nella carriera accademica che voleva intraprendere. Nel lavoro finale, l'autore corrispondente avrebbe dovuto essere Kamen, ma la segretaria del dipartimento di chimica, di sua iniziativa (era considerata una potenza), assegnò di nuovo questo ruolo a Ruben [17]. Oggi sarebbe scoppiato l'equivalente accademico di una guerra mondiale, ma quelli erano tempi più cavallereschi, e Kamen non se la prese più di tanto, volendo aiutare il collega e amico. Dopo il licenziamento, a Kamen venne ritirato il passaporto e divenne un pariah sociale. Fu addirittura accusato dai giornali di aver passato ai Russi informazioni critiche per la costruzione della bomba atomica, e per la disperazione tentò il suicidio. Si riprese, fece causa ai giornali, la vinse dopo dieci anni di battaglie legali, ma non riuscì più ad integrarsi completamente nel mondo accademico americano, e, ormai vecchio, scrisse in un libro amaro e polemico la sua storia [18].

La storia che associamo all'altra artemisia urbana (*A. verlotiorum*) è anche lei decisamente triste. Per igienizzare il loro nido, gli uccelli utilizzano le foglie di alcune piante che contengono composti ad azione antibatterica e antiparassitaria [19]. Gli antichi lo avevano già notato con la chelidonia (*Chelidonium majus* L.), che contiene l'alcaloide antibatterico chelidonina (**6**), e che deve il suo nome proprio all'utilizzo delle sue foglie da parte delle rondini (χελιδών in greco) per prevenire le infezioni dei loro piccoli nel nido. In Cina le foglie dell'*A. verlotiorum* sono fra le più utilizzate dagli uccelli nei loro nidi e, vista l'abbondanza della pianta, è possibile che lo stesso succeda anche da noi [19]. Purtroppo adesso gli uccelli al posto delle foglie di piante antibatteriche e antiparassitarie tendono ad utilizzare i mozziconi di sigaretta [19]. Durante il fumo, il filtro della sigaretta accumula nicotina, e sempre più di frequente si trovano mozziconi di sigaretta nei nidi. La nicotina (**7**) ha potente azione antiparassitica, e, se gli uccelli fanno sicuramente una scelta sensata dal punto di vista della prevenzione anti-infettiva, lo stesso non si può dire di chi butta i mozziconi di sigaretta per strada (circa il 75% dei fumatori [20]) inquinando l'ambiente non solo per la biodegradabilità molto limitata e lenta del filtro di cellulosa acetato, ma anche per la diffusione della nicotina nell'ambiente. Questo composto, volatile e solubile in ac-

qua, ha infatti una grande mobilità ecologica. Secondo l'OMS, nel mondo si producono ogni anno 4 500 miliardi di mozziconi, che rappresentano la seconda più importante fonte di inquinamento da materie plastiche dopo i sacchetti monouso [20]. I mozziconi diffondo la nicotina nel terreno, e la nicotina è poi captata dalle radici delle piante, spiegando la paradossale presenza di questo composto in tutta la filiera alimentare. Nel 2009 l'utilizzo della nicotina come insetticida fu proibito in tutta la Comunità Europea a ragione della sua inaccettabile tossicità [21]. Con implacabile acribia, si fissò un limite molto basso per la presenza di nicotina nelle derrate alimentari (100 μg/Kg secco di alimento), ed iniziarono controlli a tappeto. In pratica, livelli ben più alti vennero trovati dappertutto, sovente in concentrazioni centinaia di volte superiori al limite anche in piante che non producono nicotina, o ne producono solo tracce come fanno molte piante della famiglia del tabacco, patate e melanzane incluse. Per evitare giganteschi ritiri dal commercio, il limite fu aumentato di cinque volte. Inizialmente si pensò ad un utilizzo illegale di insetticidi a base di nicotina, ma poi ci si rese conto che la presenza di nicotina aveva un'altra origine, per la quale furono proposte due ipotesi, il trasferimento dal fumo di sigaretta o la captazione dal terreno per contaminazione da mozziconi di sigaretta [21]. Fra le due, la trasmissione dal terreno risultò la più importante, dato che un singolo mozzicone di sigaretta risultò sufficiente a contaminare un metro quadro di terreno, mentre la contaminazione da fumo di sigaretta è considerata significativa soprattutto in ambienti chiusi. Fumare in cucina trasferisce quantità molto piccole, ma quantificabili, di nicotina negli alimenti, che poi sono assorbite quando vengono consumati [21]. Si tratta di tracce, molto probabilmente non rilevanti dal punto di vista della salute, ma che ugualmente ci fanno riflettere sulle conseguenze del fumo e sulla scarsa educazione civica, oltre che auto-consapevolezza sanitaria, di troppi fumatori.



6

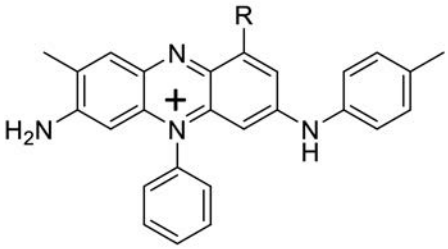


7

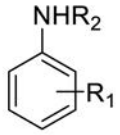
La malva e la nascita della chimica fine

Il colore dei fiori della malva è così caratteristico da essere usato per definire questa tonalità di rosso-viola. La malva cresce abbondante ai bordi delle strade ed è usata per fare tisane emollienti usate per la cura casalinga delle affezioni delle vie aeree. Ma la malva ha anche dato il nome alla malvina (**8**), il composto con cui iniziò la produzione chimica sintetica di massa. Prima della malvina, non esistevano composti organici sintetici di largo consumo. Tutto era biodegradabile. Prima di rimpiangere questi tempi, proviamo a guardarci intorno, a chiudere gli occhi ed immaginare come sarebbe il mondo senza i prodotti di sintesi. Di sicuro non sarebbe molto colorato, in quanto non esistevano fonti economiche di rosso e di blu, visto che i pochi coloranti naturali con questo colore (alizarina e porpora per il rosso, indaco per il blu) erano costosi e riservati alla nobilita, come esemplificato dalla porpora cardinalizia. Dopo gli esempi di sfortuna discussi a proposito dell'artemisinina, ecco ora un esempio di fortuna scientifica che definire sfacciata, anche se meritata, è forse diminutivo. Siamo a Londra negli anni quaranta dell'Ottocento [22]. Il sistema educativo inglese è basato sul principio che "quello che per le persone comuni è la Bibbia, deve essere Omero per gli scienziati". Mancano così le scuole tecniche, caso unico in Europa. Con l'appoggio del Principe Alberto, il marito della regina Vittoria, un gruppo di industriali fonda la Royal School of Chemistry, la prima scuola di educazione tecnica superiore. A dirigerla è chiamato August von Hofmann (1818-1892), l'astro nascente della chimica tedesca. Hofmann è famoso per le sue ricerche sul catrame di carbone (coal tar), il sottoprodotto della filiera di produzione di coke (per l'industria metallurgica) e del gas di città (per l'illuminazione urbana) a partire dalla distillazione a secco del carbone [23]. Dal catrame di carbone si ottengono gli idrocarburi aromatici naftalene, benzene e antracene, il fenolo e, via nitrazione e riduzione, l'anilina (**9a**) dal benzene. L'anilina è un composto azotato, e Hofmann vede nell'anilina la chiave per lo studio della struttura degli alcaloidi, ed in particolare della chinina (**10**), essenziale non solo per combattere la malattia in Europa, che allora toccava anche i paesi nordici e non solo quelli mediterranei, ma anche per permettere la penetrazione coloniale europea nelle zone tropicali.

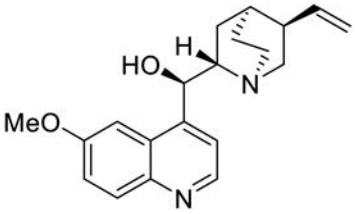
Hofmann è un insegnante coinvolgente, e fra i suoi allievi c'è un quindicenne particolarmente dotato, William Perkin (1838-1907). Perkin viene da una famiglia di un certo agio sociale (il padre ha un'agenzia edile e di falegnameria) ma è attratto irresistibilmente da musica, arte e tecnologia. Si immortala sedicenne in un selfie di qualità straordinaria per i tempi, suona pianoforte e violino, e convince i genitori ad iscriverlo al College of Chemistry, dove viene notato subito da Hofmann che lo no-



8
(R = H o CH3)



	R_1	R_2
9a	H	H
9b	Me	CH-CH=CH_2



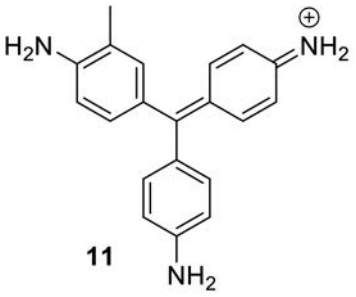
10

mina suo assistente (altri tempi, adesso l'ascensore accademico è spento o funziona a scatti imprevedibili). Perkin si costruisce un laboratorio casalingo dove ripete gli esperimenti fatti al College of Chemistry e ne progetta di nuovi. A Pasqua del 1856 Hofmann torna in Germania e i suoi studenti hanno una vacanza prolungata. William ne approfitta per lavorare su un progetto che ai nostri occhi ha ancora meno probabilità di successo di quello di Ruben e Kamen di produrre glucosio marcato con il carbonio-11. A quei tempi, i composti erano caratterizzati essenzialmente dalla formula molecolare, l'inventario degli atomi presenti. I concetti di valenza e di struttura si stavano appena concretizzando, e non tutti credevano all'esistenza delle molecole. La formula molecolare era un'isola di certezza in un oceano di confusione, e Perkin, non ancora diciottenne, ragionò che la formula molecolare della chinina ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) era il doppio, a parte l'aggiunta di ossigeno e l'eliminazione di una molecola d'acqua, di quella della *N*-alliltoluidina ($C_{10}H_{13}N$, **9b**), un composto con cui aveva famigliarità. Ovviamente tutto questo non aveva senso alla luce della struttura dei due composti, ma Perkin non poteva saperlo, e così, in quelle fatidiche vacanze di Pasqua, quando ancora i vari strumenti di distrazione di massa non erano stati inventati, si chiude nel suo laboratorio casalingo e tratta la *N*-alliltoluidina con il bicromato di potassio. Il risultato è una pece nera e William butta via tutto. Imperterrito, pensa di aver forse osato troppo, e che la sua reazione di ossidazione valga la pena di essere ripetuta su un composto più semplice, l'anilina (**9a**). Di nuovo tutto quello che ottiene è una pece nera, difficile da staccare dal fondo del pallone. Quando cerca di scioglierla per pulire il pallone, ottiene sorprendentemente una soluzione di un brillante colore malva. Un po' della soluzione finisce anche sul suo camice di cotone e lo colora. Con alcuni passaggi di purificazione, Perkin si trova fra le mani una polvere che colora in modo stabile la seta e in modo transiente il cotone, e che finirà per chiamare malvina (mauveine, **7**). Un campione è inviato ad un'azienda tintoria, e la risposta è molto positiva. Se il composto si può produrre in modo economico, ha sicuramente un futuro, e non si è mai visto nulla di simile. Nell'estate del 1856, Perkin presenta un brevetto per proteggere la sua scoperta (o meglio, invenzione), e a ottobre comunica a Hofmann la sua intenzione di lasciare il College of Chemistry e di dedicarsi alla produzione del suo colorante. Hofmann cerca invano di farlo desistere, e la decisione di Perkin era davvero avventate per varie ragioni, non solo commerciali. Dal punto di vista tecnico, la sintesi di anilina dal benzene per nitrazione e riduzione non era mai stata scalata oltre i volumi di laboratorio, la malvina non era utilizzabile per il cotone, la fibra tessile più comune, e la paletta di Perkin aveva un unico colore, il malva, che non era di moda. Inoltre, la sua domanda di brevetto non era stata accettata in Francia, allora il maggiore produttore di coloranti, perché presentata in ritardo. Perkin aveva infatti avuto problemi con il brevetto in Inghilterra, perché non era chiaro se un diciottenne potesse averne la titolarietà. Perkin era già stato molto fortunato con la sintesi della malvina, non soltanto per la casualità della scoperta, ma anche perché la reazione aveva successo per il fatto che l'anilina di partenza conteneva impurezze di *ortho*- e *para*-toluidine, necessarie per la formazione del colorante. Ma la fortuna aiutò una seconda volta Perkin. La moglie di Napoleone III, la principessa Eugenia, era considerata la più bella ed elegante donna d'Europa. Quando la regina Vittoria era andata in visita a Parigi, il paragone con Eugenia era stato impietoso, e la stampa inglese consigliò unanimemente e caldamente la regina di chiedere consiglio alla principessa Eugenia per tutto quanto riguardava la moda. L'anno dopo la scoperta della malvina, l'imperatrice Eugenia iniziò ad indossare abiti di colore malva, ottenuto mescolando la muresside, un prodotto di ossidazione

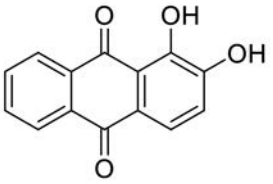
dell'acido urico ottenuto dal guano, con un estratto di licheni. Il colore malva era molto costoso, e la regina Vittoria indossò un abito di questo colore ad un evento importante. A questo punto esplose in Inghilterra la moda dei vestiti color malva, facendo la fortuna di Perkin. Nel frattempo, lui la fortuna se l'era ampiamente meritata, risolvendo tutti i problemi tecnici relativi alla sintesi dell'anilina e alla colorazione del cotone. Perkin fu anche aiutato dalla moda della crinolina, che richiedeva quantità elevate di tessuto e quindi di colorante. La moda del colore malva durò pochi anni, ma diede a Perkin le risorse per produrre i nuovi coloranti della serie trifenilmetanica, ispirati dalla scoperta (o meglio invenzione) della fucsina (**11**) in un tentativo di migliorare la sintesi della malvina [25]. Perkin brevettò anche la sintesi dell'alizarina (**12**), un altro colorante indispensabile per la paletta dei tempi. Poi, sorprendentemente, Perkin a 36 anni nel 1876 decise di vendere la sua azienda e dedicarsi, senza alcuna preoccupazione economica, alla chimica, alla musica ed alla religione, i tre capisaldi della sua vita.

Senza il talento di Perkin, l'industria inglese dei coloranti venne assorbita da quella tedesca, e l'Inghilterra non sviluppò più una produzione chimica significativa fino agli anni venti del secolo scorso. Questa debolezza venne drammaticamente a galla durante la Prima Guerra Mondiale [26]. Le micidiali armi automatiche richiedevano come esplosivo la cordite (una miscela di nitrocellulosa, nitroglicerina e vaselina), che a sua volta richiedeva acetone per essere formulata in proiettili. Nel 1915 l'Inghilterra lanciò due offensive contro le armate tedesche che si risolsero non solo in due cocenti sconfitte, ma in due bagni di sangue. L'opinione pubblica insorse accusando il Governo e i Militari di incompetenza, e una delle cause della sconfitta fu identificata nella povertà di munizioni con cui i soldati inglesi erano stati mandati allo sbaraglio, a sua volta dovuta alla carenza di acetone. Questi eventi sono infatti passati alla storia come "la crisi dei proiettili". Nella ricerca in un colpevole, si fece anche il nome di Perkin, il cui ritiro cinquant'anni prima venne considerato la causa del limitato sviluppo dell'industria chimica in Inghilterra. Il figlio di Perkin, Williams Jr, era professore di chimica a Oxford, e prese la difesa del padre, morto nel 1907. Le argomentazioni di questa difesa sono interessanti da analizzare. Suo padre si era reso conto di non poter reggere la concorrenza tedesca per due ragioni. La prima era la mancanza di capitali. L'Inghilterra era una potenza mercantile e non produttiva, e chi aveva capitali da investire lo faceva in navi più che in fabbriche. La seconda era la mancanza di risorse umane, cioè personale tecnico. I chimici in quegli anni erano importati dalla Germania (Heinrich Caro fu il più famoso di questa serie), e in Università si studiava la storia della chimica più che la chimica. Per l'eccellenza scientifica non bastano i fondi, è importante anche avere un substrato da fertilizzare con questi fondi e sapere dove focalizzarli. Come diceva Seneca *ignoranti quem portum petat nullus suus ventus est* (non c'è vento favorevole per chi non sa in che porto andare). Il problema dell'acetone fu risolto da Chaim Weizmann (1874-1952) [26], che sviluppò un metodo di ottenimento fermentativo da biomasse amilacee che coinvolse tutta la popolazione scolastica inglese per la raccolta delle castagne di ippocastano, un'importante risorsa di amido. Quando fu chiesto a Weizmann, uno dei fondatori del movimento sionista, cosa volesse per i meriti che aveva acquisito, chiese che il governo inglese non ostacolasse la migrazione ebraica in Palestina, come ufficializzato nella dichiarazione Balfour. Su queste basi, trent'anni dopo si concretizzò la creazione dello stato di Israele, di cui Weizmann fu il primo presidente.

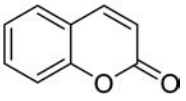
Concludiamo puntualizzando che il dominio della chimica sintetica nel campo dei coloranti è oggi completo. L'unico colorante naturale utilizzato è l'indaco che serve a dare il colore blu ai blue-jeans, ma che è prodotto per sintesi. L'industria dei coloranti accumulò enormi capitali, che utilizzò per ramificarsi nell'industria farmaceutica, in una storia molto curiosa che meriterebbe di essere raccontata nei dettagli. In ogni caso, Perkin non fu solo il fondatore dell'industria dei coloranti, ma anche di quella degli aromi, in quanto mise a punto la prima sinte-



11



12

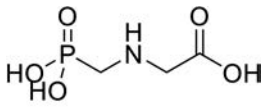


13

si industriale della cumarina (**13**), il cui uso profumiero fu reso popolare da Coco Chanel, che utilizzò la cumarina di sintesi per il suo Chanel 5, il profumo più famoso di tutti i tempi. La reazione utilizzata per la sintesi della cumarina immortalò anche il nome di Perkin nella reazione omonima, insegnata a tutti gli studenti di chimica, ai quali il nome è, paradossalmente, più famigliare per la sintesi della cumarina che per quella della malvina.

La coniza e la resilienza della natura

La coniza [*Conyza canadensis* (L.) Cronquist = *Erigeron canadensis* L.] può essere considerata il simbolo delle erbacce e del degrado urbano. Anonima se non decisamente brutta [27], questa pianta annuale è arrivata nelle nostre città dalle praterie del Nord-America, ed ha colonizzato tutti gli ambienti urbani per la germinabilità straordinaria dei suoi semi, l'abbondanza della loro produzione e l'adattabilità ad ogni ambiente. Cresce ostinata persino sui monumenti, germinando nella polvere intrappolata dentro le crepe della struttura [28]. Ma dove la vitalità della coniza si sviluppa forse nella sua forma più estrema è nell'essere stata la prima pianta a sviluppare resistenza al glifosato (**14**), cosa che era ritenuta quasi impossibile [29]. Il glifosato è il più micidiale agente sviluppato dall'uomo per distruggere ogni forma di vita vegetale. È l'erbicida perfetto, ma oggi è un pariah, persino più di quanto lo sia l'olio di palma. Al supermercato abbondano pasta e farine ottenute da cereali reclamizzati per essere stati coltivati non utilizzando glifosato, e l'etichetta "glyphosate-free" compre nei cibi più impensabili. La scoperta di glifosato nei propri prodotti è poi un marchio di disonore per l'industria alimentare. Il glifosato è anche associato alla coltivazione delle piante geneticamente modificate, associando in una singola molecola le paure per i pesticidi e quelle per le piante transgeniche. Nel campo ambientalista, criticare il glifosato è diventato l'analogo degli slogan politici di cui abbiamo parlato a proposito della scoperta dell'artemisinina, quelli che i membri del progetto 523 dovevano recitare prima di intervenire nelle riunioni.



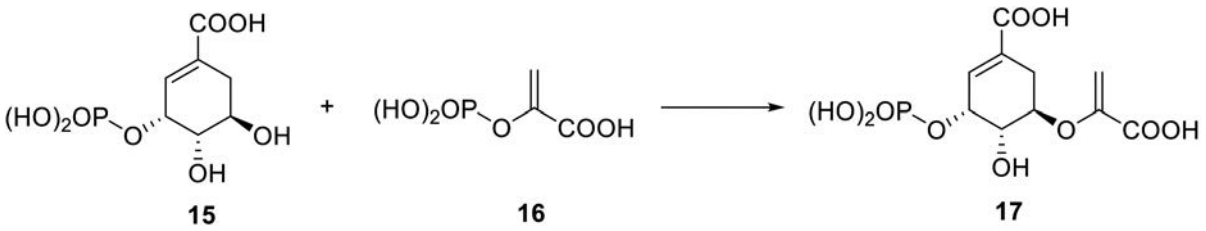
14

Quando si critica qualcosa, bisognerebbe avere il coraggio di proporre anche un'alternativa a quello che si vuole eliminare, ma, dal punto di vista degli erbicidi, il glifosato è perfetto, e alternative non ne ha. L'alternativa al glifosato non può essere delegata alla chimica, alla scoperta di un magico super-erbicida, ma richiede invece un profondo cambiamento di stile di vita e di alimentazione. Nel mondo, in meno di cinquant'anni sono stati sparsi nel terreno oltre dieci miliardi di kili di glifosato, su un'area che solo negli Stati Uniti è quattro volte la superficie dell'Italia [29], e l'agricoltura ad alto rendimento, quella delle piante modificate geneticamente, è dipendente dal glifosato. Nessun altro erbicida potrebbe essere utilizzato in queste quantità senza danneggiare in modo massiccio la natura e la salute dell'uomo. Il glifosato ha praticamente spostato l'asticella sulla qualità degli erbicidi ad un'altezza stellare. È l'equivalente del salto di Beamon nella finale del salto in lungo alle Olimpiadi di Città del Messico del 1968, quello che, con 8 metri e 90, finì addirittura al di là della visuale dell'occhio elettronico che serviva per la misurazione e costrinse i giudici a ricorrere ad un nastro di acciaio per misurarlo. La lista dei meriti del glifosato è molto lunga, e difficilmente duplicabile. Il suo bersaglio biologico non è presente negli animali e in generale negli organismi eterotrofi, perché il glifosato blocca la sintesi di amminoacidi aromatici che gli animali non sono in grado di sintetizzare e che devono per forza essere assunti dalla dieta, avendone delegato la loro sintesi alle piante [30]. Dal punto di vista biochimico, gli animali, e ovviamente anche gli uomini, sono quindi trasparenti al glifosato. Il glifosato può essere preparato in solo due passaggi, con un'economia atomica spettacolare, e la formazione di solo acqua e metanolo come sottoprodotti [31]. Il glifosato è solubile in acqua, e quindi non subisce bioaccumulo lungo la filera alimentare, diversamente dai composti lipofili come il DDT, che vengono immagazzinati nel tessuto adiposo in attesa di essere metabolizzati (quando lo sono, le persone della mia età potrebbero ancora avere addosso tracce di DDT ricevuto dal latte delle loro madri). Il glifosato non persiste nel suolo perché i batteri lo degradano ad acido gliossilico, che entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici generando anidride carbonica, e acido amminometanfosfonico, che le liasi batteriche scindono a fosfato e metilammina, a sua volta trasformata in ammoniaca (ammoniaca e fosfati sono alla base della fertilizzazione del terreno). Nella piccolezza della sua formula, non ha elementi inutili e nulla è sprecato. L'utilizzo del glifosato evita inoltre l'aratura profonda, proteggendo il terreno dalla degradazione dello strato humico. Le critiche al glifosato sembrerebbero l'equivalente delle righe che mani invidiose fanno sulle auto di lusso nei parcheggi per puro spirito di vendetta sociale. Di problemi il glifo-

sato ne ha, ma sono quelli di un composto che viene utilizzato a livello di quasi un miliardo di kili all'anno e che è diventato essenziale per l'agricoltura ad alta produttività. Per avere un'idea più chiara penso convenga ripercorrere la storia del glifosato e chiarire come mai i suoi effetti sulle piante sono così devastanti.

Glifosato è il nome comune della *N*-fosfonometilglicina (**14**), un composto noto con il nome commerciale di Roundup. È stato sintetizzato per la priva volta nel 1950 dal chimico svizzero Henri Martin in un contesto farmaceutico (l'azienda era la Cilag, poi acquisita dalla Johnson & Johnson). Il composto non risultò avere alcuna rilevanza farmaceutica, ma fu studiato come intermedio per la sintesi di agenti anticalcare dalla Stauffer (oggi parte dell'Aventis) e poi, come evoluzione di un progetto su agenti anticalcare, come erbicida dalla Monsanto (oggi parte della Bayer) [30]. La storia del glifosato come erbicida inizia nel 1960, quando i chimici della Monsanto scoprono un metodo per sintetizzare in modo molto semplice derivati amminometilfosfonici. Questi composti hanno eccellenti proprietà chelanti per il calcio, e vengono studiati nella sezione dell'azienda che si occupa di questo tipo di agenti anti-calcare. In quegli anni, il dipartimento della Monsanto che si occupava di erbicidi era a corto di composti attivi, e ottenne di poter saggiare per questa azione anche le chemoteche degli altri dipartimenti dell'azienda. Si scoprì così che alcuni derivati amminometlfosfonici avevano azione erbicida non solo nei riguardi delle annuali infestanti, ma anche delle piante perenni. Il glifosato venne sintetizzato nel maggio 1970 da John Franz, un chimico organico che fu anche il solo inventore del brevetto, pubblicato nel 1974, e che, dato che il composto era noto, riguardava solo la sua azione erbicida. Il brevetto, ovviamente di titolarità Monsanto, fruttò all'inventore 5 dollari, in accordo con il fatto che è più facile diventa ricchi in ufficio che in laboratorio, e lavorando alla scrivania più che al bancone. L'azione erbicida del glifosato, entrato in commercio proprio l'anno di pubblicazione del brevetto, fu scoperta per puro caso. Il lunedì si trattava nelle serre dell'azienda una serie di infestanti con il composto da saggiare, e il venerdì se ne valutava l'azione sradicando e contando le piante che avevano resistito al trattamento. Quando è il turno del glifosato, il ricercatore che deve controllare l'esito dello studio quel venerdì ha fretta, vede che non è successo nulla, e rimanda tutto al lunedì successivo. Quando ritorna, si accorge che le piante sono tutte morte. Il glifosato ha un meccanismo d'azione più lento rispetto agli altri erbicidi, e richiede più tempo per agire. In compenso è micidiale. Il meccanismo d'azione del glifosato e la ragione della sua potenza fitocida rimasero a lungo sconosciuti. Il meccanismo biochimico della fitotossicità del glifosato fu identificato nell'inibizione della sintesi di tre amminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano), necessari per la sintesi delle proteine, e punto di partenza per la sintesi di una miriade di metaboliti secondari (lignani, flavonoidi, molte classi di alcaloidi). La rilevanza di questa via metabolica è evidenziata dal fatto che un terzo del carbonio assimilato dalle piante è convogliato in questa via. Il bersaglio del glifosato fu identificato all'ETH di Zurigo in un enzima che lega un frammento a tre atomi di carbonio (acido fosfoenolpiruvico, **16**) and un acido a sette atomi di carbonio anche lui fosforilato (acido 3-fosfoshikimico, **15**), producendo l'acido 3-enoilpiruvilshikimico-5 fosfato (EPSP, **17**) (Figura 1).

L'enzima, noto come EPSP sintasi, è costituito da due unità. Il legame dell'acido 3-fosfoshikimico ad una unità provoca un cambiamento di forma, con creazione del sito di legame per l'acido fosfoenolpiruvico. Mentre quindi l'affinità per il primo substrato è innata, quella per il secondo è indotta, ed è proprio questa la ragione della potenza di azione del glifosato. Il glifosato sostituisce l'acido fosfoenolpiruvico (**16**) nel sito di legame che si genera quanto l'acido fosfoshikimico (**15**) si lega all'enzima. Questo tipo di inibizione, molto rara, è chiamata



Schema 1. La reazione enzimatica inibita dal glifosato. Dal punto meccanicistico si tratta di una sostituzione nucleofila alchenilica, la cui regiochimica è dominata dall'effetto induttivo elettron-attrattore del fosfato e non da quello mesomerico del gruppo carbossilico.

inibizione a-competitiva (*un-competitive*): l'inibitore si lega all'enzima solo *dopo* il legame del substrato naturale, e non prima come fanno invece gli altri tipi di inibitori [32]. In presenza di un inibitore enzimatico (competitivo se si lega al sito del substrato, non competivo se l'inibitore si lega invece ad un sito distinto), la cellula cerca di contrastarne l'azione in due modi, producendo più enzima e/o accumulandone il substrato nativo, in modo da spostare l'inibitore dall'enzima per effetto della legge di azione di massa. Tutto questo, nel caso del glifosato non fa che amplificarne l'azione, perché quanto più acido fosfoshikimico e enzima sono presenti, tanto più il glifosato ha opportunità di esplicare la sua azione inibitrice legandosi al complesso enzima-acido fosfoshikimico. Nel corso dell'evoluzione, gli enzimi sembrano essere stati selezionati proprio per non essere sensibili alla micidiale inibizione acompetitiva, e EPSP sintasi, il bersaglio d'azione del glifosato, è quindi quasi un apax nell'inventario enzimatico. Nonostante i numerosi studi di modificazione del glifosato, non è stato mai identificato un analogo più potente. In pratica, il glifosato nasce come Minerva dalla testa di Giove, perfetto: l'intera molecola è il tossoforo [29].

Le piante non sono in grado di metabolizzare significativamente il glifosato e modificarne la tossicità, proprietà che hanno invece i batteri del suolo. Per resistere al glifosato, le piante devono sviluppare dei sistemi di "imprigionamento" del glifosato in vacuoli, un processo complementare alla modifica della struttura dell'enzima, un elemento chiave del loro metabolismo ottimizzato da milioni di anni di evoluzione. Il modo più semplice per rendere l'enzima non più sensibile al glifosato è quello di rimpicciolirne il sito di legame sostituendo un residuo di glicina, l'amminoacido più piccolo, con uno di alanina. In pratica, sostituendo un atomo di idrogeno con un raggruppamento metilico, si permette ancora all'acido fosfoenolpiruvico di legarsi, ma non più al glifosato. È un cambiamento di dimensione di soli 0,7 Å, ma fa la differenza, ed è proprio quello che si scoprì fare l'*Agrobacterium* CP4 che prosperava nelle acque di scarico della produzione del glifosato [30]. Questo scoperta segnò l'inizio della relazione fra il glifosato e le piante modificate geneticamente, e la straordinaria amplificazione (almeno 15 volte) del suo consumo in agricoltura. Il batterio scoperto nei reflui industriali è uno stretto parente dell'*A. tumefaciens*, che provoca la formazione di galle nelle piante per trasferimento di un plasmide nelle cellule della pianta. Bastò inserire il gene dell'enzima mutato in una versione non-patologica del plasmide per trasmettere la resistenza al glifosato dal batterio alla pianta.

La creazione di piante geneticamente modificate per diventare resistenti al glifosato cambiò completamente il modo di utilizzare il glifosato. Per via dell'attività non selettiva, fino alla metà degli anni Novanta il glifosato era infatti utilizzato con molta cura, evitando la parte di terreno dove cresceva la pianta coltivata, e limitando il trattamento all'area circostante. La disponibilità di varietà di piante resistenti al glifosato permise un utilizzo molto diverso. Tutto il campo veniva fito-sterilizzato con il glifosato e poi si piantava la pianta desiderata, che era l'unica in grado di vivere in quelle condizioni. La produzione aumentò significativamente, e negli Stati Uniti già nel 2006 il 90% della soia era trasgenica, e nel 2014 superarono questa soglia anche cotone e mais, poi raggiunti da colza, barbabietola e erba medica. L'agricoltura intensiva divenne glifosato-dipendente, e questo composto continua ad essere l'erbicida più utilizzato a livello mondiale. La resistenza delle piante al glifosato fu scoperta solo nel 2000, ben 26 anni dopo la sua introduzione sul mercato, quando nel Delaware venne documentata la presenza di una pianta di coniza resistente. Questa varietà si è poi diffusa in tutto il Nord America, minacciando non solo le coltivazioni classiche del Mid-West (soia, mais) ma anche quelle di agrumi della Florida e del Messico. A partire dal 2000, nuove piante resistenti sono segnalate ogni anno, e la diffusione della resistenza finirà per rendere inutilizzabile il glifosato.

La tossicità del glifosato è molto dibattuta [33] e verte sulla possibilità che la prolungata esposizione ad elevate concentrazioni del composto sia associata ad un leggero aumento dell'incidenza del linfoma non-Hodgkin, una forma tumorale difficile da diagnosticare. Fra tutti i maggiori enti di sanità pubblica, il solo IARC (International Agency for Research on Cancer) ha classificato il glifosato come probabile cancerogeno per l'uomo, inserendolo nel gruppo 2A di questi agenti, insieme alla carne rossa, la frittura ad alte temperature, tutte le bevande consumate ad una temperatura superiore ai 65 °C, la combustione casalinga del legno (cioè il caminetto casalingo) e professioni come la pettinatrice o che comportano turni di notte. Le altre agenzie regolatorie, incluso l'EPA americano, hanno invece classificato il glifosato come non cancerogeno o mutageno. Una possibile ragione di questa differenza è che la documentazione utilizzata da IARC è basata esclusivamente su documenti privi di conflitto di interesse, mentre le altre agenzie accettano anche la documentazione dei produttori, per la quale esiste un potenziale conflitto di interesse.

In contrasto con l'acribia di studi sulla tossicità del glifosato per gli animali da esperimento, e lo stato "flui-

do" della loro interpretazione, gli effetti ambientali del glifosato sono stati meno studiati, ma le loro implicazioni sono preoccupanti [33]. Ad esempio, l'utilizzo del glifosato per tenere liberi i bordi delle strade del Midwest dalle infestanti (ma che male fanno al traffico? Meglio loro di plastica e mozziconi di sigaretta) ha ridotto notevolmente la popolazione di piante del genere *Asclepias*. Le farfalle monarche depongono le loro uova esclusivamente in queste piante, e questo avrebbe contribuito alla catastrofica diminuzione (> 80%) della popolazione di questa meravigliosa farfalla migratoria osservata in questi ultimi anni [34].

La reticenza della Monsanto, l'azienda produttrice del glifosato, nel divulgare i risultati di alcuni studi tossicologici, l'associazione del glifosato con le piante geneticamente modificate, e l'enorme rilevanza mediatica di questo tema, hanno trasformato il glifosato in un argomento divisivo, spostando il dibattito dai laboratori di ricerca ai salotti televisivi, in un'ottica antropocentrica più che ambientale, ed emotiva e mediatica più che tecnica. Un prodotto utilizzato a livello di quasi un miliardo di kili all'anno non può, con tutta onestà, essere sicuro per tutti, o trasparente dal punto di vista ambientale, né può essere eliminato quando la produzione agricola intensiva ne è diventata dipendente. Il successo del glifosato ne segnerà, tuttavia, anche la fine. Sempre più piante ne stanno diventando resistenti, e la brutta coniza che fora il manto stradale è un monito alla hybris dell'uomo, l'equivalente della torre di Babele o delle ali di Icaro.

Conclusione

Le erbacce crescono dovunque la natura non sia imbrigliata dall'uomo: ai bordi delle strade, dove l'umanità riesce a dare il peggio con plastica, spazzatura e siringhe, fra le crepe dell'asfalto, sui muri diroccati. Sono loro le piante spontanee degli ambienti urbani, e meriterebbero di uscire dall'anonimato in cui le ha condannate una visione bucolica della natura. Germinare in una fessura del manto stradale, fra le crepe di un selciato, ai margini di un cantiere polveroso o fra i binari di una ferrovia è un tentativo coraggioso di portare la vita in un ambiente sterilizzato dall'attività dell'uomo, ma viene percepito come non avvincente. Le erbacce, o più nobilmente la flora urbica, hanno invece tante storie interessanti da raccontare. Vedere, e non solo guardare, queste piante potrebbe essere un vaccino contro l'alienazione alla natura indotta della realtà virtuale che sempre più caratterizza la vita dei giovani, che vorrei fossero i primi lettori di questo testo.

BIBLIOGRAFIA

[1] Tong, Z. (2018). *The Reality Bubble.* Canongate Books Ltd., Edinburgh (UK) ISBN: 978-1-83885-0487. Trad. Italiana. Tong, Z. (2020). *Quando Guardi il Mondo e non lo Vedi*. Aboca.

[2] *Genesi* 2, 18-20.

[3] *I Promessi Sposi*, capitolo XXXIII

[4] Schilthuizen, M. (2018). *Darwin comes to Town*, Picandor, New York (USA), ISBN: 978-1-250-12782-2. Traduzione italiana: Schilthuizen, M. (2018). *Quando Darwin va in Città*. Raffaello Cortina Editore.

[5] Appendino, G., Luciano, R., Salvo, R. (2012) *Erbe di Città*. Araba Fenice, Cuneo. ISBN: 978-8-86617-0723.

[6] Per immagini di queste piante, vedasi: https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=956 (*A. verlotiorum*); https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=928 (*A. annua*); https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=957 (*A. vulgaris*).

[7] https://quotefancy.com/quote/1034285/Bill-Bryson-Science-has-been-quite-embattled-It-s-the-most-important-thing-there-is-An

[8] Per la storia dell'artemisinina, mi sono basato su questa fonte che riporta la traduzione in inglese di molti documenti originali relativi alla sua scoperta. Rao, Y., Zhang, D., Li, R. (2016). *Tu Youyou and the Discovery of Artemisinin: 2015 Nobel Laureate in Physiology or Medicine*. World Scientific. ISBN:978-9-81310-9896. Se non altrimenti indicato, tutte le informazioni sono riferite a questa fonte.

[9] Rao, Z. (2007) *History of protein crystallography in China*. Phil.Trans. R. Soc. B, 362, 1035-1042.

[10] Kline, R. R. (1992). *Steinmetz: Engineer and Socialist.* John Hopkins University Press, Baltimora (USA). ISBN 0-8018-4298-0.

[11] Per la ricostruzione di questa vicenda, vedasi: Vajs, V., Joki , A., Slobodan Milosavljevi , S. (2017) *Artemisinin Story from the Balkans*. Nat. Prod. Commun. 12, 1157-1160.

[12] Turconi, J., Griolet, F., Guevel, R., Oddon, G., Villa, R., Geatti, A., Hvala, M., Rossen, K., Göller, R., Burgard, A. (2014). *Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production.* Org. Process Res. Dev. 18, 417-422.

[13] Strickland, E. *Youyou Tu, la Scienziata Cinese che ha messo in Ginocchio la Malaria.* Atti Accademia dei XL 2023, in stampa.

[14] Odifreddi, P. (2019). *Il Genio delle Donne.* Rizzoli, Milano, pgg. 197-205. ISBN: 978-88-17-14944-0

[15] A meno altrimenti indicato, tutte le informazioni riguardanti Ruben e Kamen sono presi da questi tre testi: a) J. Marra, F. (2019) *Hot carbon. Carbon-14 on a Revolution in Science*. Columbia University Press b) Morton, O. (2007). *Eating the Sun. How Plants power the Planet.* Fourth Estate. ISBN: 978-0-00-716365-6. c) Nickelsen, K. (2015) *Explaining Photosynthesis. Models of Biochemical Mechanisms 1840-1960*. Springer. ISBN: 978-94-017-9581-4.

[16] Ruben, S., Randall, M., Kamen, M., and Hyde, J. L. (1941). *Heavy Oxygen (O18) as a Tracer in the Study of Photosynthesis*. J. Am. Chem. Soc., 63, 877-879.

[17] Ruben, S., Kamen, M. D. (1941). *Long-Lived Radioactive Carbon: C14*. Physical Review. 59, 349-354.

[18] Kamen, M. D. (1985). *Radiant Science, Dark Politics: A Memoir of the Nuclear Age*. Berkeley, California: University of California Press. ISBN 0-520-04929-2

[19] Suárez-Rodríguez, M., López-Rull, I. & Garcia, C. M. (2012). *Incorporation of Cigarette Butts into Nests reduces Nest Ectoparasite Load in Urban Birds: new Ingredients for an Old Recipe?* Biol. Lett. 9. Doi: http://dx.doi.org/10.1098/rsbl.2012.0931

[20] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco

[21] Selmar, D., Radwan, A., Abdalla, N., Taha,H., Wittke, C., El-Henawy, A., Alshaal, T., Amer, M., Kleinwachter, M., Nowak, M., El-Ramady, H. (2018). *Uptake of Nicotine from Discarded Cigarette Butts. A so far Unconsidered Path of Contamination of Plant-derived Commodities.* Environ. Poll. 238, 972-976.

[22] Se non indicato altrimenti, le informazioni su William Perkin sono tratte da questa monografia: Garfield, S. (2000) *Mauve: How One Man Invented a Color That Changed the World.* W. W. Norton & Company. ISBN: 978-0-393-32313-9. Traduzione italiana: Garfield, S. (2022) *Il malva di Perkin. Storia del Colore che ha Cambiato il Mondo*. Garzanti. ISBN: 10-8811740029.

[23] Smil, V. (2017). Energy and Civilization: A History. The MIT Press., Cambridge, Massachusetts, USA. ISBN: 9780262035774. Traduzione italiana: Smil, V. (2021) *Energia e Civiltà: Una Storia*. Hoepli, Milano 2021.

[24] Meinel, C. (1992*). August Wilhelm Hofmann–"Reigning Chemist-in-Chief*". Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 31, 1265-1282

[25] Puchtler, H., Meloan, S. N., Brewton, B. R. (1975). *On the History of Basic Fuchsin and Aldehyde-Schiff Reactions from 1862 to 1935*. Histochemistry, 41, 185-194.

[26] Norman, R. (1986). *Chaim Weizmann: A Biography*. Viking Penguin, Inc.. ISBN: 0-670-80469-X.

[27] Per immagini della coniza, vedasi: https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=2938

[28] Per una foto curiosa, di una pianta di coniza che cresce sul piedestallo di una statua, vedasi: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Montbrison_Jeanne_d%27arc.JPG

[29] Rea, P. A. (2022). *How Glyphosate cropped up.* Am. Sci. 110 (May-June), 170-177.

[30] Duke, S. O. (2017). *The History and Current Status of Glyphosate*. Pest. Manag. Sci. 75, 1027-1034.

[31] Yushchenko, D. Y., Khlebnikova, T. B., Pai, Z. P., Bukhtiyarov, V. I. (2021) *Glyphosate: Methods of Synthesis.* Kin. Catal. 62, 331–341.

[32] Cornish-Bowden, A. (1986). *Why is Uncompetitive Inhibition so Rare? A Possible Explanation, with Implications for the Design of Drugs and Pesticides*. FEBS Lett. 203, 3-6.

[33] María Luisa Castrejón-Godínez, M. L., Tovar-Sánchez, E., Valencia-Cuevas, L., Rosas-Ramírez, M. E., Rodríguez, A., Mussali-Galante, P. (2021). *Glyphosate Pollution Treatment and Microbial Degradation Alternatives, a Review*. Microorganisms 9, 2322. https://doi.org/10.3390/ microorganisms9112322

[34] Belsky, J., Joshi, N. K. (2018). *Assessing Role of Major Drivers in Recent Decline of Monarch Butterfly Population in North America.* Front. Environ. Sci. 6.| https://doi.org/10.3389/fenvs.2018.00086