

BERNARDINO FANTINI*

L'emoglobina è un organo o una molecola? Le malattie molecolari fra chimica, biologia e medicina**

Is haemoglobin an organ or a molecule? Molecular diseases between chemistry, biology and medicine

Summary – Molecular biology utilises concepts deriving principally from the knowledge of the three-dimensional structures of biological macromolecules, as explanatory principles; it studies their genesis and function. In 1971, chemist Max Perutz defined the haemoglobin molecule as a 'molecular lung' and again proposed a theorization that began with Linus Pauling's famous work on sickle-cell anaemia. The macromolecules of biological interest are defined more as an organ than as chemical molecules. Analysing the origins of the concept of molecular disease and its implications, shows that molecular biology, contrary to dominant reductionist views, is biology applied to macromolecules, rather than biology explained with molecules.

Introduzione

Nel 1971 il chimico Max Perutz, Premio Nobel per la chimica nel 1962 insieme al suo collaboratore John Kendrew, in un articolo in cui riassume i risultati dei suoi studi cristallografici sulla struttura dell'emoglobina, definisce questa molecola, un 'polmone molecolare', 'a molecular lung'.¹ Lo stesso tipo di teorizzazione è alla base del concetto di 'malattia molecolare' proposto nel 1949 da Linus Pauling, dopo la scoperta della variazione genetica che modifica un residuo di aminoacido della catena β dell'emoglobina, divenuto rapidamente il simbolo della possibilità di spiegare in laboratorio la causalità delle malattie. Una modifica della sequenza di ami-

* Université de Genève, Institut d'Histoire de la Médecine et de la Santé, Faculté de Médecine.

** Relazione presentata al X Convegno Nazionale di «Storia e Fondamenti della Chimica» (Pavia, 22-25 ottobre 2003).

¹ MAX F. PERUTZ, *Haemoglobin: the Molecular Lung*, «New Scientist», 1971, pp. 676-679.

noacidi della macromolecola modifica le sue funzioni e può portare alla malattia e alla morte. Ma questo si verifica solo quando tale modifica produce dei cambiamenti della forma della molecola e quindi delle sue relazioni con altre molecole.

Per questo la molecola dell'emoglobina, che deve ai mutamenti conformazionali il proprio ruolo fisiologico, e alle sue malformazioni il manifestarsi di patologie molecolari, viene definita da Max Perutz «un polmone molecolare ... un organo su scala molecolare», che può ammalarsi come un qualsiasi altro organo. Da oggetti chimici le macromolecole si trasformano in oggetti biologici, più vicini agli organi studiati dagli anatomisti, dai morfologi e dai patologi che alle molecole ordinarie dei chimici e anche dei biochimici. È la forma delle macromolecole, chimicamente costruita ma biologicamente determinata, che è alla base dei caratteri fondamentali dei sistemi viventi.

Chimica, biologia e medicina in Claude Bernard

Questa teorizzazione è certo profondamente innovativa ma per molti aspetti, non secondari, riprende l'analisi sperimentale ed epistemologica che era stata sviluppata nel XIX secolo da Claude Bernard. Soprattutto nell'ultimo suo libro,² il fisiologo francese aveva distinto due tipi di determinismo all'opera nei sistemi biologici, il determinismo chimico-fisico, responsabile della realizzazione dei fenomeni, e il determinismo morfologico (diremmo oggi informazionale) che li controlla e li finalizza.

La riproposta separazione fra 'forze chimiche e fisiche' e 'atti dell'economia' o 'organizzazione' ripropone il paradosso tradizionale: i sistemi viventi sono retti dalle leggi deterministiche della chimica e della fisica oppure è l'organizzazione (che prende il posto dell'*archè* e della *forza vitale*) che dirige e controlla i fenomeni fisici e chimici all'interno dei sistemi biologici? Ed anche ammettendo il ruolo di 'controllo' da parte dell'organizzazione, come questo si manifesta, si realizza e come si mantiene la sua continuità nel tempo, durante la vita dell'organismo e nel susseguirsi delle generazioni?

Claude Bernard è il biologo ottocentesco che, riassumendo nel pieno di una rivoluzione scientifica un secolo di elaborazione teorica, sembra più di altri aver approfondito il significato di questo paradosso, senza tuttavia tentare di risolverlo, anzi affermandone la natura sostanziale, inevitabile, irriducibile.³

² CLAUDE BERNARD, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris, Baillière et Fils, 1878. Reprint avec une préface de Georges Canguilhem, Paris, Vrin, 1966.

³ BERNARD, *Leçons sur les phénomènes de la vie* cit. In questo testo fortemente teorico, Bernard distingue due parti distinte delle scienze biomediche, che si interessano rispettivamente dello studio delle funzioni e di quello delle forme: «Aujourd'hui nous séparons la physiologie de la zoologie, parce que nous séparons la *phénoménologie* vitale de la *morphologie* vitale. La morphologie

Esaminando i caratteri generali degli esseri viventi, Claude Bernard li riconduce a cinque: a. l'organizzazione, b. la generazione (riproduzione), c. la nutrizione, d. l'evoluzione (nel senso di sviluppo embrionale), ed infine e. la caducità, la malattia, la morte.⁴ Tra questi, l'organizzazione (e la nutrizione o assimilazione che ne permette il mantenimento) sembra avere un significato speciale. Scrive Claude Bernard:

L'organizzazione risulta da una combinazione di sostanze complesse che reagiscono le une con le altre. Per noi è la disposizione che dà origine alle proprietà immanenti della materia vivente, disposizione speciale e molto complessa, ma che obbedisce egualmente alle leggi chimiche generali del raggruppamento della materia. Le proprietà vitali non sono in realtà che le proprietà chimico-fisiche della materia organizzata.⁵

La nutrizione o assimilazione era stata da sempre considerata, nota Claude Bernard, come il carattere distintivo, essenziale, degli esseri viventi, come la più costante e la più universale delle sue manifestazioni, la sola che «deve e può essere sufficiente a caratterizzare la vita». La nutrizione consiste nello scambio continuo delle componenti materiali dell'organismo vivente, sede di un movimento nutritivo che interessa tutte le sue parti. Questo «rinnovamento molecolare» non può essere osservato direttamente, ma dato che ne possiamo determinare i prodotti di origine e di fine, l'ingresso e l'uscita, possiamo concepirne le fasi intermedie all'interno del corpo. La nutrizione è come una corrente di materia che attraversa l'organismo, la cui forma rimane costante nonostante il rinnovamento chimico continuo delle sue parti. Bernard cita Georges Cuvier e Marie-Jean-Pierre Flourens, che avevano proposto metafore rimaste classiche a questo proposito: «L'essere vivente è un vortice a direzione costante, nel quale la materia è meno essenziale della forma» (Cuvier); «La vita è una forma servita dalla materia» (Flourens).

Ma dunque, sembra chiedersi Bernard, percependo con chiarezza il paradosso, cosa assicura il mantenimento della forma, la continuità dell'organizzazione che determina le 'proprietà vitali'? E la risposta la trova nella riproposta di un dualismo teorico di fondo, che separa le 'condizioni chimico-fisiche' dalle 'leggi morfogenetiche' e afferma l'esistenza di un 'disegno prestabilito':

I fenomeni vitali hanno certo le loro condizioni chimico-fisiche rigorosamente determinate; ma allo stesso tempo essi si subordinano e si succedono in una concatenarsi e seguendo una legge fissata in precedenza: essi si ripetono eternamente, con ordine, regolarità, costanza, e si armonizzano, in vista di un risultato che consiste nell'organizzazione e nella crescita dell'individuo, animale e vegetale.⁶

vitale, nous ne pouvons guère que la *contempler*, puisque son facteur essentiel, l'hérédité, n'est pas un élément que nous ayons en notre pouvoir et dont nous soyons maîtres comme nous le sommes des conditions physiques des manifestatins vitales: la phénoménologie vitale, au contraire, nous pouvons la diriger» (p. 342).

⁴ *Ivi*, pp. 32-33.

⁵ *Ivi*, p. 32.

⁶ *Ivi*, p. 51.

Riprendendo la formulazione di Bichat, Bernard afferma che «a vita è un conflitto» e le sue manifestazioni risultano dall'intervento di due fattori: le «leggi pre-stabilite», dovute all'atavismo, all'ereditarietà, che regolano i fenomeni nella loro successione, concerto e armonia, e le «condizioni chimico-fisiche» determinate che sono necessarie alla produzione dei fenomeni.⁷ Se il fisiologo sperimentale può avere un controllo totale in laboratorio sulle «condizioni chimico-fisiche», egli non ha alcuna presa sulle leggi morfogenetiche, che sono il risultato dello «stato anteriore» dei sistemi biologici, trasmesso attraverso l'eredità. Per questo, conclude Claude Bernard, alcuni filosofi e fisiologi hanno potuto scrivere che la vita non è che ricordo: «io stesso ho scritto che il germe sembra conservare la memoria dell'organismo da cui deriva».⁸

Se ogni fenomeno dell'economia è tributario delle forze generali della natura, quando viene considerato nelle sue relazioni, nei suoi rapporti con gli altri fenomeni vitali, esso manifesta un legame speciale, sembra essere diretto da una «qualche guida invisibile» che lo indirizza su una strada determinata, attribuendo il posto che ad esso compete nell'organizzazione. «Vi è come un disegno prestabilito di ogni essere e di ogni organo», un *quid proprium* dell'essere vivente, legato ad un «ordinamento vitale prestabilito».⁹

Questo «piano organico», tuttavia, non è propriamente una forza vitale, in quanto non interviene attivamente nei processi chimici, i quali sono invece soggetti ad un rigido determinismo chimico-fisico, che si può studiare in modo rigoroso in laboratorio.¹⁰ Il potere di controllo è quindi distinto, separato, dal potere esecutivo, responsabile della produzione dei fenomeni vitali. La sola forza vitale che Bernard vuole ammettere è «una sorta di forza legislativa, ma per nulla esecutiva».

Per riassumere il nostro pensiero, potremmo dire metaforicamente: la forza vitale dirige dei fenomeni che essa non produce; gli agenti fisici producono dei fenomeni che essi non dirigono.¹¹

Ma questi due aspetti della vita non possono essere separati, morfologia e fenomenologia, forma e funzione, leggi morfogenetiche e determinismo chimico-fisico sono intrinsecamente legati ed inseparabili:

Considerando la questione in modo assoluto, si deve dire che la vita non è né un principio né una risultante. Essa non è un principio, perché questo principio, in

⁷ *Ivi*, p. 66.

⁸ *Ibid.*

⁹ *Ivi*, p. 51.

¹⁰ «Riassumendo, noi reclamiamo l'universalità del principio del determino fisiologico nell'organismo vivente, ed esprimeremo il nostro pensiero nel modo seguente: 1° Ci sono delle *condizioni* materiali determinate che regolano la comparsa dei fenomeni vitali; 2° Ci sono delle *leggi* pre-stabilite che ne regolano l'ordine e la forma», *ivi*, p. 63. Questa stessa tematica è sviluppata da Claude Bernard nel *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, Paris, Imprimerie Impériale, 1867.

¹¹ BERNARD, *Leçons sur les phénomènes de la vie* cit., p. 51.

qualche modo dormente o in attesa, sarebbe incapace di agire da solo. La vita non è d'altro canto una risultante, in quanto le condizioni chimico-fisiche che presiedono alla sua manifestazione non saprebbero imprimere ad essa alcuna direzione, alcuna forma determinata ... Nessuno di questi due fattori, preso isolatamente, può spiegare la vita. La loro riunione è indispensabile. Di conseguenza, per noi la vita è un conflitto. Le sue manifestazioni risultano da una relazione stretta ed armonica tra le *condizioni* e la *costituzione* dell'organismo.¹²

Il linguaggio riccamente metaforico di Claude Bernard – «ordre vital, dessin préétabli, guide invisible, plan organique, lois préétablies, souvenir, mémoire» – ha molte assonanze facilmente percepibili con la teorizzazione contemporanea in biologia molecolare, centrata sui concetti di programma e informazione, ma sembra egualmente riecheggiare i sinonimi usati da Stahl per designare l'anima o principio vitale nel Settecento (φύσις, *natura rerum; vitae auctor, seu potius animalis natura, vel anima; ens activum; principium activum; principium vitale*).¹³

Ed andando ancora più indietro nella storia, il tentativo di Fabrizio d'Acquapendente, alla fine della sua opera scientifica di grande anatomico, di spiegare il moto in base alla anatomia e alle leggi della fisica,¹⁴ non è un maldestro tentativo di uscire dal suo terreno per invadere quello del fisico, ma piuttosto un dichiarare la parzialità degli studi puramente morfologici e la necessità di associare allo studio della forma lo studio della funzione.

La tradizionale dicotomia del pensiero biologico e medico, quella fra forma e funzione, fra struttura e dinamismo chimico, costituisce in effetti una diversa espressione della dicotomia fra determinismo chimico-fisico e 'disegno vitale'. La permanenza della forma, della struttura, dell'organizzazione è in effetti la causa della permanenza nel tempo dei fenomeni vitali. Segno evidente, questo, di una continuità teorica, della permanenza di un paradosso fondamentale, al di là delle profonde trasformazioni verificatesi in medicina e in biologia. Il sogno cartesiano di una spiegazione puramente meccanica della vita, come quello paracelsiano o helmontiano di una spiegazione puramente chimica della vita, basata sulla fermentazione, anche se troveranno ancora nel Novecento sostegni scientifici e filosofici, con il riduzionismo meccanicistico alla Loeb¹⁵ o la 'teoria enzimatica della vita',¹⁶ si infrangono contro la permanenza irrisolvibile di un dualismo fondamentale fra meccanismo e progetto, fra determinismo chimico-fisico ed esistenza di un 'disegno vitale', di un programma.

¹² *Ivi*, pp. 344-345.

¹³ Su questo punto si veda FRANCESCO PAOLO DE CEGLIA, *Introduzione alla fisiologia di Georg Ernst Stahl*, Lecce, Pensa Multimedia, 2000.

¹⁴ GIROLAMO FABRIZI D'ACQUAPENDENTE, *De motu locali animalium secundum totum, nempe de gressu in genere*, Patavii, apud Jo. Baptistam de Martiniis, 1618.

¹⁵ JACQUES LOEB, *The Dynamics of Living Matter*, New York: Columbia University Press, 1906; ID, *The Mechanistic Conception of Life*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1912, (Reprint, with an introduction by D. Fleming, Cambridge, Harvard UP, 1964).

¹⁶ L.T. TROLAND, *Biological Enigmas and the Theory of Enzyme Action*, «American Naturalist», 51, 1917, pp. 321-350.

Ma anche il vitalismo viene egualmente abbandonato, quando si oppone al determinismo fisico e chimico in nome di principi non naturali o animistici. L'alternativa fra vitalismo e meccanicismo, fra integralismo e riduzionismo, si rivela essere una falsa alternativa, dato che si tratta di due interpretazione estreme ed unilaterali di un dualismo di fondo che è irrisolvibile, dualismo nel quale il determinismo chimico e il ruolo di 'forze legislative ma non esecutive' sono aspetti complementari e non ridicibili uno nell'altro. Ciò che cambia nel nostro secolo, rispetto alla continuità del paradosso fra determinismo e finalismo, è che la sola percezione di questo paradosso lascia il posto ad una teorizzazione che tende a risolverlo, studiando in laboratorio, cosa che Claude Bernard riteneva impossibile,¹⁷ proprio le 'leggi morfogenetiche', il disegno, il programma, scritto anch'esso nel linguaggio della chimica, ma risultato esclusivo dell'evoluzione per selezione naturale. Il vocabolario informazionale, che sostituisce quello metaforico di Stahl e Claude Bernard, diviene operativo all'interno di una disciplina scientifica, la biologia molecolare, che dell'accettazione del paradosso fondamentale fa uno dei principi teorici della propria struttura esplicativa.

Pauling e la malattia molecolare

Nel 1946 il chimico Linus Pauling, ad una cena al Century Club di New York con gli altri membri di un comitato che durante la guerra aveva sviluppato delle ricerche mediche, discusse con William B. Castle alcune ricerche che questo scienziato stava sviluppando sull'anemia falciforme.

Quando egli ricordò che i globuli rossi dei pazienti con questa malattia sono deformati [a forma di falce] nella circolazione venosa, ma riassumono la loro forma originale nella circolazione arteriosa, mi venne l'idea che l'anemia falciforme fosse una malattia molecolare, dovuta a una anomalia della molecola dell'emoglobina determinata da un gene mutato. Pensai subito che le molecole anormali di emoglobina, che postulavo essere presenti nei globuli rossi di questi pazienti, avrebbero dovuto avere due regioni mutualmente complementari sulla loro superficie, in modo da aggregarsi in lunghe colonne, che si sarebbero attratte fra loro per le forze di van der Waals, formando un cristallo aghiforme, che divenendo sempre più lungo avrebbe causato la deformazione dei globuli rossi, provocando così le manifestazioni della malattia.¹⁸

¹⁷ «Noi possiamo conoscere solo le condizioni materiali e non la natura intima dei fenomeni della vita. Di conseguenza, abbiamo a che fare solo con la materia, e non con le cause prime o con la forza vitale che ne deriva. Questo cause ci sono inaccessibili». BERNARD, *Leçons sur les phénomènes de la vie* cit., p. 53. Si veda anche la citazione riportata nella nota 3.

¹⁸ LINUS PAULING, *Fifty Years of Progress in Structural Chemistry and Molecular Biology*, «Daedalus», 99, 1970, pp. 988-1014. In una sua breve autobiografia pubblicata in *Scienziati e Tecnologi contemporanei* (Milano, Mondadori, 1975), si parla del 1949 come data di questa conversazione con Castle, ma si tratta evidentemente di un errore di stampa, dato che si legge successivamente che «tre anni dopo, insieme a H.A. Itano, egli poté annunciare che gli studi intrapresi partendo da questa ipotesi» avevano portato a scoprire il diverso comportamento elettroforetico dell'emoglobina normale e anormale, articolo che fu pubblicato nel 1949.

Questi ricordi sono stati scritti da Pauling negli anni '70 e sono quasi sicuramente una ricostruzione a posteriori di quanto realmente discusso subito dopo la seconda guerra mondiale, e in quella sala non c'erano microspie capaci di lasciarci delle prove. Tuttavia, questa testimonianza è importante, non per la sua autenticità, ma per il modo in cui essa rappresenta gli aspetti che Pauling considerava importanti per la sua scoperta: la malattia molecolare considerata come una anomalia della molecola di emoglobina, determinata da un gene mutato. Si tratta quindi non solo di una malattia genetica, ma di una malattia molecolare, il che faceva sperare che anche altre malattie genetiche e più in generale le strutture normali dell'organismo avrebbero potuto essere descritti in termini molecolari.

Pauling si trovava in una posizione particolarmente favorevole per questo tipo di ricerche perché, dopo aver dato contributi fondamentali alla trattazione quanto-meccanica del legame chimico,¹⁹ si era dedicato a ricerche sulle proteine, studiandone la struttura chimica e mostrando la base chimica del fenomeno della denaturazione.²⁰

La base del ragionamento di Pauling fu probabilmente l'analogia con la denaturazione reversibile delle proteine che egli aveva dimostrato in precedenza e il concetto di «strutture mutuamente complementari», che era stato sviluppato in un articolo scritto in collaborazione con il fisico Max Delbrück.²¹

Nel 1949 Linus Pauling, in un saggio divenuto rapidamente un classico della ricerca biomedica contemporanea,²² ha introdotto l'espressione «malattia molecolare». Il titolo dell'articolo *L'anemia falciforme, una malattia molecolare*, nella sua immediatezza e chiarezza dell'assunto teorico che ne è alla base, mostra quale è la natura della teorizzazione operata da Pauling: l'articolo intendeva spiegare una malattia grave, l'anemia falciforme, come conseguenza di una modificazione della struttura molecolare dell'emoglobina. Questa pubblicazione avvenne contemporaneamente a quella dell'interpretazione genetica corretta dell'eredità del carattere falcemia che fu proposta indipendentemente nel 1949 da J.V. Neel²³ e da E.A. Beet.²⁴

¹⁹ PAULING, *The nature of the chemical bond*, Ithaca, Cornell University Press, 1939, trad. ital. della terza edizione (1959), *La natura del legame chimico*, Roma, Edizioni Italiane, 1961.

²⁰ LINUS PAULING, CARL NIEMANN, *The Structure of Proteins*, «Journal of the American Chemical Society», 61, 1939, pp. 1860-67; ALFRED E. MIRSKY, LINUS PAULING, *On the structure of native, denatured, and coagulated proteins*, «Proceedings of the National Academy of Science», 22, 1936, pp. 439-447.

²¹ LINUS PAULING, MAX DELBRÜCK, *The nature of the intermolecular forces operative in biological processes*, «Science», 92, 1940, pp. 77-79. Il tema delle forze intermolecolari come base della specificità biologica rimase una costante nel lavoro di Pauling per tutti gli anni Quaranta: PAULING, *Molecular structure and intermolecular forces*, in KARL LANDSTEINER (ed.), *Specificity of Serological Reactions*, Cambridge, Harvard University Press, 1946; ID., *Molecular architecture and the processes of life*, «21st Sir J. Bost Foundation Lecture», 1948; ID., *Molecular structure and biological specificity*, «Chemistry & Industry», Suppl. 1-4, 1948.

²² LINUS PAULING, HARVEY A. ITANO, S.J. SINGER., I.C. WELLES, *Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease*, «Science», 110, 1949, p. 543.

²³ JAMES V. NEEL, *The inheritance of sickle cell anemia*, «Science», 110, 1949, pp. 64-66.

²⁴ E.A. BEET, *The genetics of the sickle cell trait in a Bantu tribe*, «Annals of Eugenics», 14,

L'ipotesi di fondo era che l'anemia falciforme fosse il risultato dell'omozigosi di un singolo gene mutato, che allo stato eterozigote produceva il carattere falciforme.

L'espressione malattia molecolare ebbe un successo folgorante. La retorica, come si sa, svolge un ruolo estremamente importante nella comunicazione scientifica e tale espressione aveva un impatto, una pregnanza paragonabile ad altri concetti, ad altre espressioni concise che riassumono tutta una teoria, tutta una realtà empirica, come «selezione naturale», «ambiente interno», «patologia cellulare».

Ma in che senso si può dire con Pauling che l'anemia falciforme è una «malattia molecolare – una malattia della molecola di emoglobina»? Per Pauling l'anemia falciforme non è una malattia *dovuta a* una molecola, come per una lesione biochimica, ma una malattia *della* molecola. L'espressione malattia di una molecola è usato nel senso del linguaggio comune, come si parla di malattia di cuore o dei polmoni. L'emoglobina è considerata come un organo su scala molecolare, che può essere «malato» come un qualsiasi altro organo.

Grazie ai contemporanei lavori di J. Neel,²⁵ il concetto di malattia molecolare viene direttamente legato alla genetica, cioè ad «alterate relazioni tra molecole riconducibili a geni alterati» e in questo modo si abbandona il concetto di malattia di una molecola e si passa a quello di «determinazione genetica di una malattia».²⁶

Le «lesioni biochimiche»

Il concetto di malattia chimica o molecolare non era nuovo nella storia della medicina. Esso era stato già usato da J. Elliotson nel 1830 durante una conferenza sullo scorbuto al St. Thomas's Hospital a Londra:

lo scorbuto è una malattia puramente chimica [...] in quanto ogni parte dell'organismo è pronta a svolgere tutte le sue funzioni, ma uno dei componenti esterni necessari per il suo funzionamento è tenuto lontano [...] come per il soffocamento, l'organismo non ha impedimenti, ma soffre per la mancanza di aria fresca [...] il corpo sarebbe in buona salute se non fosse privato del necessario apporto esterno.²⁷

Concetti analoghi espresse George Budd, che considerò altre malattie, tra cui il rachitismo, come conseguenze di una deficienza chimica.²⁸ Dopo la rivoluzione lavoisieriana, e soprattutto con le ricerche tossicologiche di Claude Bernard, stu-

1949, p. 6. Per una trattazione storica su questo punto si veda C.L. CLONLEY, *Sickle-cell anemia - the first molecular disease*, in M.M. WINTROBE (ed.), *Blood, pure and eloquent: a story of discovery, of people, and of ideas*, New York, McGraw-Hill, 1980, pp. 323-327.

²⁵ NEEL, *The Inheritance of Sickle Cell Anemia*, cit.

²⁶ Sulla storia dell'anemia falciforme si veda KEITH WAILOO, *Dying in the City of the Blues: Sickle Cell Anemia and the Politics of Race and Health*, University of North Carolina Press, 1999.

²⁷ J. ELLIOTSON, *Clinical Lecture*, «Lancet», 1, 1831, pp. 649-655.

²⁸ G. BUDD, *Disorders resulting from defective nutriment*, «London Medical Gazette», 5, 1844, pp. 751-52.

diate analiticamente da Mirko D. Grmek,²⁹ una intossicazione o un avvelenamento sono considerate come malattie molecolari, legate alla modifica della composizione ordinaria dell'organismo umano, in particolare dei suoi fluidi, per opera di prodotti chimici. L'idea originale di «virus» è appunto di questa natura, come quella di miasma palustre, la produzione da parte delle paludi di effluvi capaci di modificare la composizione chimica dell'organismo e determinare la malattia. Da questo punto di vista la malaria era da considerare una «malattia chimica».

Un altro tipo di problematica è associata con l'origine della «chimica patologica», l'applicazione diretta della chimica organica alla pratica clinica, che darà origine alla scienza dell'alimentazione e allo sviluppo degli esami chimici di laboratorio come supporto alla diagnosi e alla terapia. In questo sviluppo, un ruolo importante ebbe il diabete, considerato da Henry Bence-Jones una malattia di sotto-ossidazione, «un disordine puramente chimico della salute».³⁰ Nelle stesse linee si muove negli anni '80 del secolo scorso l'opera di A. Bouchard sulle «malattie dovute al rallentamento della nutrizione». Secondo questo autore molte manifestazioni cliniche, come il diabete, la gotta od anche l'obesità sono legate ad una scarsa utilizzazione, o più precisamente una limitata ossidazione, delle risorse alimentari.³¹

Nel nostro secolo il concetto di malattia molecolare è stato in primo luogo associato con la dimostrazione da parte di Archibald Garrod che alcuni percorsi metabolici particolari sono legati a fattori genetici. In particolare, Garrod mostrò che l'alcaptonuria, una rara e generalmente benigna anomalia metabolica, che provoca l'accumulazione di acido omogentisico nelle urine con la produzione di una caratteristica colorazione scura, che la rende facilmente individuabile nei neonati, poteva essere legata ad un semplice fattore mendeliano.³² Il medico inglese riuscì a dimostrare due fatti importanti. Il primo era la distribuzione familiare dell'anormalità, che seguiva rigidamente i rapporti mendeliani per un gene recessivo. In secondo luogo Garrod interpretò l'alcaptonuria come la deficienza congenita di un particolare enzima, dovuta alla presenza di due fattori mendeliani (geni) anormali. È quindi l'assenza di uno o più enzimi (enzimopenia) ad essere responsabile di questo tipo di malattie metaboliche, alcune delle quali particolarmente gravi, come la fenilchetonuria, scoperta da Fölling nel 1934,³³ che causa un grave ritardo mentale nei bambini che ne sono colpiti.

²⁹ MIRKO D. GRMEK, *Raisonnement expérimental et recherches toxicologiques chez Claude Bernard*, Genève, Droz, 1973.

³⁰ HENRY BENICE-JONES, *The diseases of suboxidation*, «Medical Time and Gazette», 11, 1865, pp. 29-83; ID., *Lectures on some of the Applications of Chemistry and Mechanics to Pathology and Therapeutics*, London, Churchill, 1867, p. 40.

³¹ A. BOUCHARD, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, Paris, Baillière, 1882.

³² ARCHIBALD E. GARROD, *The Cronian Lectures on Inborn errors of metabolism*, «Lancet», 1908, pp. 1-7, 73-79, 142-148, 214-220; ID., *Inborn errors of metabolism*, London, Frowde, Hodder, and Stoughton, 1909.

³³ A. FOLLING, *Ueber Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität*, «Hoppe-Seylers Z, Physiol. Chem.», 227, 1934, p. 169.

Lo sviluppo della biochimica negli anni '30 e '40 portò all'individuazione di molti cicli metabolici e anche alla scoperta di diverse patologie legate a «lesioni biochimiche», come sono state chiamate da R.A. Peters nel 1931,³⁴ cioè modificazioni dei cicli metabolici per l'assenza di un composto chimico necessario, come una vitamina, ad esempio. Il concetto di lesione biochimica implica dunque un processo morboso, non associato ad alterazioni istologiche, conseguente del blocco, provocato da un agente esogeno o endogeno, di una attività enzimatica o di una altra reazione chimica metabolica. Queste deviazioni patologiche non sono necessariamente associate ad alterazioni strutturali, in quanto si tratta di un malfunzionamento della macchina metabolica senza che la cellula o i suoi componenti siano strutturalmente alterati.

Si deve notare, tuttavia, che il concetto di «malattia molecolare», come introdotto da Pauling, differisce sostanzialmente da questo modello biochimico. La definizione di malattia molecolare, secondo Pauling, non prende in esame le reazioni chimiche cellulari, ma la struttura di una macromolecola essenziale e lega la malattia non ad una «lesione biochimica», ad un blocco di una catena enzimatica, ma ad una modifica strutturale della molecola. Vi è una differenza teorica di fondo fra un difetto biochimico (la mancanza di un effettore chimico, in genere un enzima, provocata o da un'anomalia ereditaria o da un agente esogeno) e uno molecolare, in cui si ha una variazione strutturale della molecola, che può risultare patologica come nelle emoglobinopatie. Tale differenza, fondamentale per la natura della spiegazione molecolare, e parallela ad una fondamentale distinzione teorica fra biochimica e biologia molecolare, che ne fa due discipline separate, risulterà più chiara da una analisi della natura della spiegazione molecolare.

Il raffinamento della definizione

In un lavoro successivo, scritto in collaborazione con E. Zuckerkandl, Pauling ha chiarito il senso del termine «malattia molecolare»:

La vita è una relazione fra molecole, non una proprietà di una singola molecola. Lo stesso vale per una malattia, che minaccia la vita. Mentre ci sono malattie molecolari, non ci sono molecole ammalate. Al livello delle molecole troviamo solamente variazioni nella struttura e nelle proprietà chimico-fisiche. Allo stesso modo, a questo livello possiamo raramente trovare un qualche criterio con cui collocare una data molecola «più in alto» o «più in basso» nella scala evolutiva. [...] La malattia molecolare e l'evoluzione sono realtà che appartengono a livelli superiori dell'integrazione biologica.³⁵

³⁴ R. PETERS, *Biochemical lesions and lethal synthesis*, Oxford, Pergamon Press, 1963.

³⁵ EMILE ZUCKERKANDL, LINUS PAULING, *Molecular disease, evolution, and genic heterogeneity*, in M. KASHA, B. PULLMAN (eds.), *Horizons in Biochemistry*, New York, Academic Press, 1962, p. 189.

Restringendo ancora il campo di applicazione, Pauling lega il concetto di malattia molecolare alla genetica, cioè ad «alterate relazioni tra molecole riconducibili a geni alterati» e questo si ricollega «alla trasmissione ereditaria di molecole alterate di proteine e di acidi nucleici».³⁶ Per la biologia molecolare, e sempre di più dopo l'elaborazione del concetto di codice genetico e la chiarificazione dei meccanismi della sintesi proteica, ogni malattia genetica è necessariamente una malattia molecolare, nel senso che ha alla base un cambiamento nell'informazione ereditaria trasmessa dal DNA e nella struttura delle proteine che ne sono l'espressione fenotipica. Riprendendo una intuizione di André Lwoff del 1943,³⁷ Pauling considera la perdita per mutazione da parte di un batterio della capacità di sintetizzare un dato enzima come una malattia molecolare. Questo, se diminuisce il rigore terminologico, permette a Pauling di operare una affascinante generalizzazione:

al limite, la vita stessa è una malattia molecolare, che essa supera temporaneamente rendendosi dipendente dal suo ambiente. Ogni vitamina di cui abbiamo bisogno oggi porta con sé la testimonianza di una malattia molecolare che i nostri antenati hanno contratto qualche centinaio di milioni di anni fa.³⁸

Precisando l'argomentazione, Pauling afferma che

una malattia molecolare può probabilmente essere definita a un livello molecolare in modo potenzialmente completo determinando l'alterazione della sequenza in aminoacidi di una proteina (oppure la sequenza nucleotidica nel corrispondente acido nucleico).³⁹

Le macromolecole come organi morfologici

Lo studio delle varianti dell'emoglobina, ed in particolare quella legata all'anemia falciforme, ha dato quindi origine al concetto di «*molecular diseases*». Da un certo punto di vista, questo sviluppo teorico prosegue nella «discesa» verso il microscopico e submicroscopico iniziato nel XVII secolo, con il passaggio dall'organismo agli organi, poi ai tessuti, alle cellule, agli organuli subcellulari e infine alle strutture macromolecolari. Esso rientra nella tradizione analitica che aveva portato al trionfo della patologia cellulare di Rudolf Virchow. Questa continuità è importante, in quanto mette sullo stesso livello, senza discontinuità, le molecole come l'emoglobina, con strutture tipicamente biologiche, come le cellule e i tessuti. Questo corrisponde d'altra parte ai principi teorici della biologia molecolare, per i quali la struttura molecolare, la «forma» della molecola, intesa in senso biologico, è un principio esplicativo fondamentale. Uno fra i primi ad teorizzare questo aspetto era stato il cristallografico inglese William Astbury:

³⁶ *Ivi*, p. 191.

³⁷ ANRÉ LWOFF, *L'évolution physiologique. Etude des pertes de fonctions chez les microorganismes*, Paris, Hermann, 1943.

³⁸ ZUCKERKANDL, PAULING, *Molecular disease* cit., p. 191.

³⁹ *Ivi*, p. 213.

Il nome «biologia molecolare» [...] si riferisce particolarmente alla forma delle molecole biologiche e all'evoluzione, utilizzazione e ramificazione di queste forme nella ascesa a sempre più alti livelli di organizzazione. La biologia molecolare è in misura predominante tri-dimensionale e strutturale, il che non significa comunque che essa sia un raffinamento della morfologia. Essa deve di necessità ricercare allo stesso tempo la genesi e la funzione.⁴⁰

In effetti questo concetto era totalmente nuovo e l'idea che ne segue è che il principio di funzionamento fisiologico delle molecole di interesse biologico deve essere ritrovato nelle loro strutture e non particolarmente nella loro composizione chimica. Macromolecole dalla forma identica ma dalla struttura chimica diversa, come per le varianti fisiologiche dell'emoglobina, saranno chimicamente diverse ma biologicamente identiche o equivalenti. Il principio metodologico viene esplicitato da Francis Crick con il famoso motto «se non capite una funzione studiate una struttura».⁴¹

La biologia molecolare utilizza come principi esplicativi concetti derivati principalmente dalla conoscenza delle strutture tridimensionali delle macromolecole biologiche, studiandone la genesi e la funzione. Per questo la struttura delle macromolecole, la loro «forma», svolge a livello molecolare lo stesso ruolo degli organi morfologici studiati dall'anatomia classica. Per François Jacob, il metodo della ricerca in biologia molecolare «somiglia molto a una anatomia molecolare».⁴² La molecola dell'emoglobina che deve ai mutamenti conformazionali il proprio ruolo fisiologico, e alle sue malformazioni il manifestarsi di patologie molecolari, viene definita da Max Perutz «un polmone molecolare ... un organo su scala molecolare».⁴³ «L'emoglobina una specie di contenitore di ossigeno? No, piuttosto un tipo di polmone molecolare ... L'emoglobina è un organo in miniatura».⁴⁴ È su questa base che viene anche il ponte con la teoria dell'evoluzione, perché «così come l'anatomia comparata si è sforzata di definire le relazioni di struttura e di funzioni fra specie, allo stesso modo l'anatomia molecolare comparata cerca di schizzare i percorsi dell'evoluzione, in particolare quelli che non sono stati marcati da fossili».⁴⁵ Questo legame con l'evoluzione, che è specifico della biologia molecolare, rovescia il determinismo chimico, implicito nelle forme tradizionali di riduzionismo, dando origine a un nuovo livello di spiegazione. È la forma delle macromolecole, chimicamente costruita ma biologicamente significativa, che è alla base dei caratteri fondamentali dei sistemi viventi.

⁴⁰ W.T. ASTBURY, *X-ray studies of the structure of compounds of biological interest*, «Ann. Rev. Biochem.», 8, 1939, pp. 113-132.

⁴¹ Citato in HORACE FREELAND JUDSON, *The Eight Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology*, London, Jonathan Cape, 1979 (trad. it., *L'ottavo giorno della creazione. La scoperta del DNA*, Editori Riuniti, Roma 1986).

⁴² FRANÇOIS JACOB, *Le jeu des possibles. Essai sur la diversité du vivant*, Paris, Fayard, 1981, p. 62.

⁴³ MAX F. PERUTZ, *Haemoglobin: the Molecular Lung*, «New Scientist», 1971, pp. 676-79.

⁴⁴ PERUTZ in JUDSON, *The Eight Day of Creation* cit., p. 208.

⁴⁵ JACOB, *Le jeu des possibles* cit., p. 66.

Il concetto di forma sottintende un altro concetto, quello di «relazione». La biologia, infatti, è certo una scienza di particolari oggetti naturali, ma è soprattutto la scienza delle relazioni fra questi oggetti.⁴⁶ Ogni oggetto è al tempo stesso un individuo, una totalità, ed un elemento di un insieme di relazioni con altri elementi allo stesso o a diversi livelli di organizzazione. Un organismo vivente, ma anche una cellula, un gene o una molecola biologica, è comprensibile solo in quanto parte di un sistema di relazioni. Da questo punto di vista la forma e l'organizzazione non sono concetti «puramente descrittivi» di oggetti biologici, come nella tradizione morfologica classica, quanto concetti esplicativi delle relazioni, storiche e funzionali, fra tali oggetti. La spiegazione biologica di un fenomeno tende a scoprire la sua posizione intrinseca in un nesso di relazioni, che si estende nello spazio (la forma) e nel tempo (evoluzione). La forma è quindi al tempo stesso un problema da spiegare, attraverso in particolare la sua funzione e i percorsi della sua costruzione, e un principio di spiegazione, in quanto determinante delle relazioni fra gli oggetti biologici.

La patologia molecolare non è l'estensione nel molecolare del principio analitico che aveva portato dagli organi ai tessuti alla cellula, a causa della dualità fra molecole informazionali e fisiologia cellulare, le molecole informazionali sono come separate dal metabolismo cellulare, ne sono gli «organi di controllo». Nel rapporto fra normale e patologico entrano quindi in gioco diversi fattori. In esso una parte importante sembra essere rappresentata da quello che i medici classici chiamavano il «temperamento», di diatesi, di costituzione, cioè l'individualità ereditaria di ogni singolo organismo. Molti processi patologici – e gli sviluppi degli ultimi decenni sembrerebbero portare ad una posizione assolutistica secondo la quale *tutti* i processi patologici – sono il risultato della interazione fra l'eredità (il programma), la fisiologia dell'organismo (la realizzazione del programma) e l'ambiente. Se si accetta questa visione, la patologia molecolare sembra poter svolgere in medicina lo stesso ruolo di punto di riferimento e di sintesi teorica che la biologia molecolare svolge per l'insieme delle scienze biologiche.

Se la genetica classica, dopo la riscoperta delle leggi di Mendel aveva definito le malattie genetiche, separandole nettamente, anche nel nome, dalle malattie ereditarie di cui parlavano i trattati ottocenteschi, la biologia molecolare sottolinea le basi molecolari di ogni malattia. La specificità della malattia trova la sua base nell'informazione genetica, nel programma, risultato dell'evoluzione per selezione naturale. La costituzione genetica di un organismo, infatti, non determina semplicemente i caratteri che un neonato eredita dai suoi genitori e che si sviluppano in mondo autonomo, automatico, come una macchina o un orologio cartesiano che continua a funzionare autonomamente, purché possa operare in un dato ambiente e possa avere una sorgente sufficiente di energia. Al contrario, il programma gene-

⁴⁶ ANTOINE DANCHIN, «Organismo», in *Enciclopedia XV*, Torino, 1982.

tico continua a giocare un ruolo centrale in tutta la vita di una cellula e dunque dell'organismo nella sua integralità. Delle modificazioni in questo meccanismo di regolazione non producono solo delle malformazioni congenite, ma possono risultare in cambiamenti patologici in ogni momento della vita di un organismo. L'espressione e la regolazione dei geni ad ogni istante modula la vita della cellula e determina con tutta probabilità la sua morte. In questo contesto, ogni malattia, direttamente o indirettamente, è legata ad una base genetica, nel senso che ogni manifestazione cellulare, fisiologica o patologica, è continuamente legata all'espressione di geni. La biologia molecolare, dunque, supera lo stadio dell'analisi delle malattie genetiche per delineare una genetica delle malattie.

Conclusioni

La dicotomia struttura/funzione, tradizionale nel pensiero biomedico, viene sostituita come fondamentale dalla dualità fra informazione da una parte e struttura/funzione dall'altra, perché l'informazione (il messaggio, il programma genetico) non si identifica con la struttura chimica che la trasporta ed è separata dalle funzioni che essa determina. I geni, anziché essere qualcosa di esterno all'organismo, che determinano semplicemente la costruzione della macchina, come un Dio cartesiano o come le «leggi morfologiche» che Claude Bernard considerava inaccessibili all'analisi sperimentale, sono inseriti in permanenza nella fisiologia cellulare, regolano le sintesi chimiche cellulari nelle diverse fasi dello sviluppo cellulare.

Mentre la spiegazione riduzionistica di tipo chimico e fisico diffusa nella prima metà del XX secolo intendeva trasferire a livello morfologico concetti tipicamente chimici e fisici, la biologia molecolare ha seguito storicamente e teoricamente il cammino esattamente opposto, trasferendo il concetto classico e specifico, di «forma» al livello delle macromolecole. La biologia molecolare, piuttosto che una biologia spiegata con la chimica, è una biologia applicata alle molecole.

Riassunto – La biologia molecolare utilizza come principi esplicativi concetti derivati principalmente dalla conoscenza delle strutture tridimensionali delle macromolecole biologiche, ne studia la genesi e la funzione. Nel 1971 il chimico Max Perutz definisce la molecola di emoglobina un 'polmone molecolare', riproponendo una teorizzazione iniziata con il celebre lavoro di Linus Pauling del 1949 sull'anemia falciforme. Le macromolecole di interesse biologico sono definite più come un organo che come molecole chimiche. L'analisi dell'origine del concetto di malattia molecolare e delle sue implicazioni mostra che la biologia molecolare contrariamente alle dominanti visioni riduzionistiche, piuttosto che una biologia spiegata con le molecole, è una biologia applicata alle macromolecole.