

L'“IO” BIOLOGICO

Alberto Clivio

*1. Le basi
genetiche
dell'individualità*

Ogni essere vivente è assolutamente “unico” nelle sue caratteristiche fisiche; anche disponendo di un registro accurato di tutti gli esseri umani che hanno popolato la Terra da che l'Uomo esiste, non si riuscirebbe mai a trovare due persone perfettamente uguali che non siano gemelli identici. Quest'individualità, caratteristica di ciascun essere vivente, non riguarda soltanto le caratteristiche esteriori, ma si estende anche alle proprietà meno evidenti, a quelle sub-microscopiche, fino ad arrivare allo stesso materiale genetico.

L'individualità morfologica e funzionale ha una precisa base genetica: ciò che ciascun vivente *ha la potenzialità* di diventare è infatti scritto, sotto forma di codice chimico, nel DNA contenuto nell'uovo fecondato, che è il risultato dell'unione di una cellula germinale maschile con una cellula germinale femminile. Tutte le cellule dell'adulto che derivano dalle successive duplicazioni dell'uovo fecondato avranno essenzialmente lo stesso DNA, e quindi la stessa qualità e quantità d'informazione genetica.

Un gene può essere paragonato, nel campo del linguaggio, ad una parola; ogni parola può partecipare all'espressione di un concetto e alla costruzione di una frase, e possono esistere sinonimi diversi per ciascuna parola (i genetisti chiamano *alleli* questi sinonimi molecolari): un gene che controlla il colore dell'occhio

sarà, ad esempio, localizzato sempre nella stessa posizione, in tutti gli individui, all'interno del DNA cellulare, ma potrà essere presente, in ciascun individuo, sotto forma di un diverso allele, e potrà quindi determinare una tonalità di colore differente dell'iride. Quest'analogia linguistica può essere estesa anche a caratteristiche più complesse, come ad esempio al funzionamento di un tessuto, di un organo o di un apparato, che può richiedere l'assemblaggio ordinato dei prodotti di numerosi geni ed un loro coordinamento funzionale. La funzione immediata di un gene è dunque quella di recare l'informazione necessaria alla produzione di una certa proteina o porzione di proteina, la quale a sua volta determinerà, attraverso il proprio contributo al quadro generale del metabolismo cellulare e dell'organismo, una caratteristica fisica o non necessariamente soltanto fisica.

L'informazione genetica non è immutabile: ad ogni evento di duplicazione possono essere introdotti "errori di copiatura", che rappresentano una fonte di variabilità di base. Altre alterazioni del codice possono essere indotte in seguito a modificazioni dovute all'azione di agenti chimici o fisici. Se queste alterazioni riescono a raggiungere le cellule germinali, potranno essere trasmesse alla progenie. I biologi chiamano *mutazioni* queste alterazioni casuali a carico degli alleli. Riprendendo l'analogia con il linguaggio, è molto probabile che una variazione casuale introdotta in una parola di uso corrente ne alteri il significato in modo negativo, o addirittura la renda irriconoscibile, ma è anche possibile che la trasformi in una nuova parola, oppure in un termine più adatto a descrivere un determinato concetto. Come si vedrà più avanti, in natura questi cambiamenti sono assolutamente essenziali nel determinare il progresso evolutivo, purché siano accoppiati ad un severo processo selettivo.

2. I geni possono essere espressi o repressi

Il fatto che un gene sia presente nel DNA di un individuo non significa necessariamente che la proteina da esso codificata venga effettivamente prodotta in modo continuo nelle diverse fasi dello sviluppo ed in tutte le cellule che costituiscono l'organismo: i diversi geni possono venire "accesi" o "spenti" (o, come dicono i biologi molecolari, *espressi* o *repressi*) ad opera di "interruttori molecolari", in momenti precisi e per periodi di tempo programmati: questo fenomeno di *regolazione* dell'espressione genica è responsabile delle differenze e delle specializzazioni che si riscontrano nelle cellule dei diversi tessuti ed organi: una cellula epatica ed una cellula nervosa, pur avendo essenzialmente lo stesso DNA, lo stesso numero di geni e quindi le stesse informazioni, hanno morfologie e funzioni molto differenti: questa specializzazione morfo-funzionale, che i biologi chiamano *differenziamento*, deriva dal fatto che le cellule epatiche hanno espresso durante lo sviluppo embrionale, ed esprimono anche nell'adulto, un repertorio diverso di geni rispetto alle cellule nervose. È stata dimostrata, negli ultimi anni, anche l'esistenza di gerarchie di geni e di fattori che provvedono, durante lo sviluppo dell'embrione e nei fenomeni differenziativi che hanno luogo anche nell'adulto, a questo tipo di controllo topologico e temporale che è alla base del differenziamento.

3. Progetto dettagliato o "istruzioni per l'uso?"

Il codice genetico non è propriamente da paragonare al progetto di un abile architetto, la cui realizzazione non prevede alcuna possibilità di variazioni e si riduce ad una corrispondenza esatta, punto per punto, tra progetto e prodotto. Esso somiglia piuttosto, e fortunatamente, alla elaborata ricetta gastronomica di un bravo cuoco, che indica gli ingredienti da usare e le condizioni esterne come la temperatura e la successione delle operazioni da compiere, ma che non può comunque prevedere quale sarà la forma precisa, la

effettiva consistenza o il sapore finale della sua "creatura". La messa in pratica della ricetta è infatti, lungo tutto il processo di realizzazione, soggetta a mille rischi ed incognite. L'esito finale di un processo di sviluppo embrionale (la formazione di un individuo vitale) non è dunque determinato direttamente e in modo rigido solo dalle "istruzioni" scritte nel DNA dell'uovo fecondato, ma anche, e soprattutto, dal verificarsi di una serie di circostanze e di eventi che ne condizionano la realizzazione. Il DNA dell'uovo fecondato contiene dunque tutte le istruzioni (che i genetisti chiamano il *genotipo*) necessarie per costruire ciascuna delle molecole che costituiranno, combinandosi tra loro a formare strutture di ordine gerarchico crescente, l'individuo. Ma il fatto che ciò si possa effettivamente verificare dipende anche da fattori esterni che non è possibile in alcun modo prevedere.

4.
*L'individuo
e la specie.*

Abbiamo finora analizzato i fattori che determinano la variabilità sia all'interno di uno stesso individuo (differenziamento) sia tra soggetti diversi (individualità). È evidente però che è possibile raggruppare gli esseri viventi in classi omologhe sulla base di criteri di somiglianza, che un tempo erano per lo più arbitrari, ma che al giorno d'oggi sono basati perfino sul confronto diretto dei codici genetici. In natura, il criterio principale di raggruppamento è invece costituito dalla *compatibilità riproduttiva*. È evidente che da una coppia di cani nasceranno sempre cani, e da una coppia di gatti sempre gatti, così come è evidente che esistono barriere riproduttive sia biologiche, sia sociali che si oppongono alla generazione di animali ibridi cane/gatto. In Biologia gli individui che presentano compatibilità riproduttiva, cioè che possono dare origine ad altri individui fertili, costituiscono una *specie*.

Il successo di un'idea si misura con la sua *diffusione* nell'ambito della società. In questo caso, la dif-

fusione delle idee si attua velocemente, attraverso la comunicazione, in senso orizzontale. In Biologia, i geni possono diffondersi soltanto attraverso la riproduzione, ed il successo di un determinato allele può essere misurato soltanto nel lungo periodo. È evidente che ciò costituisce un severo criterio selettivo, mediante il quale solo gli alleli che sono compatibili con la sopravvivenza e con la riproduzione in un determinato ambiente potranno essere trasmessi alla generazione successiva. L'individuo è dunque il veicolo attraverso cui i singoli alleli possono diffondersi all'interno della specie. A sua volta, il successo di una specie si misura in termini di capacità di occupare il maggior numero possibile di nicchie ambientali. Ambienti differenti dettano condizioni diverse al patrimonio genetico di una specie: per questo motivo, gli individui appartenenti ad una determinata specie, i quali si trovano all'interno di una particolare nicchia, tenderanno a trasmettere preferenzialmente ai propri discendenti gli alleli che sono maggiormente adatti all'ambiente che li circonda. Questi alleli potranno essere anche notevolmente diversi da quelli che vengono favoriti dalla selezione in nicchie ambientali differenti. Se si considerano tutte le possibili nicchie, si arriva a comprendere che il *pool* genico di una specie corrisponde al repertorio di tutti gli alleli e di tutti i geni che descrivono quella specie.

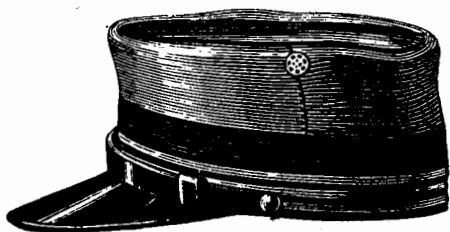
È evidente che quanto più il *pool* genico è ricco, tanto maggiore sarà la probabilità che la specie che ne è in possesso riesca a sopravvivere e ad affermarsi dal punto di vista riproduttivo, anche in caso di variazioni catastrofiche a carico dell'ambiente: infatti, se si parte da un *pool* particolarmente eterogeneo, per quanto le condizioni siano avverse, ci sarà sempre qualche individuo in grado di tollerarle e di riprodursi, garantendo così la sopravvivenza della specie. Da questo punto di vista ciascun individuo è da considerarsi un *esperi-*

mento unico della natura, e ciascuno di noi potrebbe risultare assolutamente determinante per la perpetuazione della nostra specie.

5.
*L'immuno-
 logia e la
 "coscienza
 biologica
 del sé"*

Le interazioni fra ogni individuo ed il proprio ambiente sono determinanti per il successo riproduttivo del singolo e, di conseguenza, per il successo evolutivo dell'intera specie. Gli organismi vertebrati sono dotati di due sistemi ad elevato potere d'integrazione per la gestione delle interazioni con l'ambiente: il sistema nervoso ed il sistema immunitario. Il contributo del sistema nervoso al rapporto con l'ambiente e alla "coscienza del sé" è chiaro ai più, ed infatti è oggetto di innumerevoli studi. Il sistema immunitario deve essere anch'esso preso in considerazione come esempio biologico d'individualità strutturale e di una *coscienza fisica* del sé. Esso è infatti in grado di discernere fra le strutture che appartengono al proprio ospite e quelle che gli sono invece estranee: le difficoltà che s'incontrano nel campo dei trapianti d'organo sono la chiara manifestazione di questa proprietà del sistema immunitario. È molto improbabile trovare una coppia donatore-ricevente in cui, per permettere l'attecchimento del trapianto, non si debbano utilizzare farmaci che deprimono il sistema immunitario. L'esistenza di un sistema immunitario selettivo garantisce l'integrità dell'individuo che lo porta: qualsiasi microorganismo che aggredisca un soggetto dotato di un sistema immunitario efficace viene identificato come estraneo e per lo più rapidamente distrutto. Questo tipo di risposta è però vantaggiosa solo se le "armi" di cui il sistema immunitario è dotato non si rivolgono contro lo stesso soggetto, in una specie di *suicidio immunologico*. Ciò è possibile soltanto se esiste, in ciascun individuo, un meccanismo in grado di rappresentare il *concetto strutturale* del sé e di indicare quali sono le strutture che dovranno essere tollerate, in quanto fa-

centi parte dell'“Io”, e quali quelle che dovranno essere eliminate, in quanto diverse dal sé. Le alterazioni patologiche a carico di tale meccanismo possono determinare una reazione di autorigetto, nella quale il sistema immunitario, non riconoscendo più le strutture dell'ospite come proprie, tenta di distruggerle come se appartenessero ad un organismo patogeno o comunque estraneo.



6. *Il sistema immunitario: un microcosmo in ciascun individuo*

Possiamo considerare il sistema immunitario come una riproduzione miniaturizzata dell'universo esterno, soggetta alle stesse regole cui l'universo deve sottostare; si tratta, come abbiamo visto analizzando il rapporto tra individuo e specie, di regole in apparenza spietate. Il sistema immunitario è un piccolo universo costituito da miliardi di individui (cellule che gli immunologi chiamano *linfociti*) i quali differiscono tra loro a livello di un singolo dettaglio: il tipo di molecola che essi recano sulla loro superficie, e che gli immunologi definiscono *recettore per l'antigene*. A grandi linee, la struttura del recettore è simile in tutti i linfociti, ma ciò che rende ciascun linfocita un individuo unico è la forma di una piccola e precisa regione di questa molecola, chiamata *sito combinatorio*. Ogni cellula ha dunque un unico tipo di recettore per l'anti-

gene; ogni recettore ha, in cellule diverse, un sito combinatorio differente e ogni sito combinatorio è potenzialmente capace di interagire con una sola struttura ad esso complementare, come accade fra due tessere compatibili di un *puzzle*.

La struttura che viene *vista* dal sito combinatorio è complessa e richiede una ulteriore precisazione: tutte le cellule che costituiscono un individuo sono dotate, alla loro superficie, di molecole che hanno notevole importanza nei meccanismi della risposta immunitaria: si tratta di molecole che vengono utilizzate anche come segno d'identificazione, e che gli studiosi chiamano *antigeni di istocompatibilità*. Come nel caso delle impronte digitali, che sono diverse da individuo a individuo, tutte le cellule di uno stesso soggetto sono identiche per quanto riguarda questo tipo di molecola, ma cellule di individui differenti avranno "impronte", cioè molecole, strutturalmente diverse. La diversità individuale è, dal punto di vista del sistema immunitario, riassunta quindi sotto forma di un repertorio di molecole dell'istocompatibilità. Gli antigeni di istocompatibilità non hanno soltanto una funzione identificatrice, ma svolgono soprattutto un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria: la loro forma può essere modificata in seguito a infezione delle cellule con agenti patogeni provenienti dall'esterno, come ad esempio un virus; questa modificazione può, come vedremo, scatenare una risposta immunitaria nei confronti della cellula infettata. In che modo ciò si verifica?

7. Il meccanismo discriminatorio

In ciascun linfocito, le differenze a carico del sito combinatorio del recettore per l'antigene vengono generate in modo casuale, durante lo sviluppo: tutte le possibili strutture vengono effettivamente prodotte. Questo vasto repertorio, che comprende quindi in un primo momento anche cellule che una volta mature

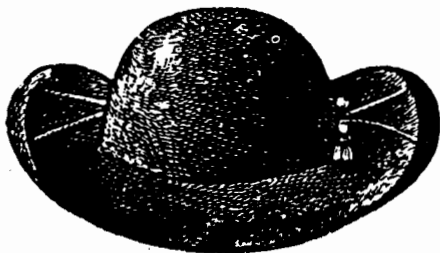
sarebbero capaci di riconoscere e potenzialmente di distruggere il sé, viene in seguito ridotto. Il meccanismo che riduce il repertorio è basato su un principio di selezione simile a quello che abbiamo enunciato per gli individui portatori di caratteristiche svantaggiose: qualsiasi linfocito che porti sulla propria superficie una molecola dotata di un sito combinatorio capace di legarsi con troppa efficacia a strutture dell'ospite verrà bloccato, nel senso che gli verrà impedito di proliferare e di andare incontro a maturazione funzionale, se non addirittura di sopravvivere. Gli immunologi definiscono questo processo *selezione negativa*.

Dunque il sistema immunitario "vede", in un primo momento, soltanto le molecole dell'istocompatibilità del soggetto, e sono queste le molecole che esso deve imparare a tollerare. Dal *puzzle* cellulare vengono quindi eliminate tutte quelle tessere (i linfociti) potenzialmente in grado di legarsi, per complementarità, alle molecole dell'istocompatibilità dell'ospite. Tutte le altre cellule, capaci di interagire con tutte le possibili conformazioni alternative delle molecole dell'istocompatibilità, costituiranno il sistema immunitario maturo dell'individuo, che è dunque dotato di un repertorio generato dal caso ma ristretto sulla base del sistema dell'istocompatibilità. L'interazione tra il sito combinatorio del recettore dei linfociti e gli antigeni di istocompatibilità di qualunque cellula modificati da agenti esterni rappresenta dunque il primo passo, la condizione necessaria per la distruzione del bersaglio.

I linfociti maturi che riescono ad interagire con un bersaglio vengono premiati con la possibilità di proliferare, dando origine ad una progenie di linfociti dotati delle stesse caratteristiche della cellula inizialmente stimolata: ciò determina la presenza, nella popolazione linfocitaria, di un maggior numero di cellu-

le in grado di interagire con *quel* particolare tipo di modificazione indotta dall'agente infettivo, garantendo così una risposta più efficace. Gli immunologi chiamano questo processo *espansione clonale*.

Il nostro sistema immunitario impara dunque a riconoscere l'lo, a tollerarlo, e a distruggere qualsiasi altra struttura che da questo lo si differenzi. Qualunque alterazione a carico degli antigeni di istocompatibilità che il sistema immunitario abbia imparato a tollerare, sia che sia stata indotta da un virus proveniente dall'esterno (infezione), sia che si tratti di una struttura diversa perché appartenente ad un altro individuo (trapianto), viene infatti riconosciuta come estranea ed è destinata all'eliminazione.



8.
*La rappresentazione
molecolare
dell'lo*

Esiste dunque una rappresentazione molecolare dell'lo biologico, sotto forma di antigeni dell'istocompatibilità. Individui differenti esprimono alleli diversi, e quindi versioni diverse di tali molecole. Dal momento che il sistema immunitario di ogni individuo è costituito da cellule che "vedono" l'universo esterno essenzialmente come riflesso delle modificazioni che l'universo induce nelle molecole dell'istocompatibilità, ne deriva che anche la risposta immunitaria sarà soggettiva: in seguito ad esposizione ad un

virus, ad esempio, i linfociti che all'interno di un certo soggetto vengono stimolati a distruggere le cellule infettate da quel virus potranno essere dotati di recettori per l'antigene che hanno una struttura diversa rispetto ai recettori espressi dai linfociti di un altro soggetto, che riconoscono lo stesso virus nel contesto di una molecola di istocompatibilità differente. Sebbene la risposta immunitaria porti quindi in ogni caso alla protezione del soggetto che ospita il sistema immunocompetente, la visione dell'universo esterno, e le modalità di interazione con esso da parte del sistema immunitario sono senz'altro soggettive anche in termini molecolari.

La specie *Homo sapiens*, alla quale apparteniamo, ha destinato una regione del DNA di ciascuno di noi a rappresentare l'Io nei confronti del sistema immunitario. Un certo tipo di molecola dell'istocompatibilità può rivelarsi molto adatta ad associarsi con determinati agenti esterni in modo da costituire la struttura riconoscibile da parte dei linfociti, e meno adatta a farlo con altri. Anche per questo motivo esistono differenze individuali di suscettibilità nei confronti di determinati agenti patogeni. Ciò che importa è che, nel complesso, la specie sia protetta contro qualsiasi agente infettivo, anche se un determinato individuo può rivelarsi suscettibile nei confronti di qualche patogeno. La sopravvivenza della specie dipende dunque dalla vastità del repertorio delle molecole dell'istocompatibilità nell'ambito della specie stessa, che è il risultato della somma dei repertori limitati espressi da ciascun individuo; la sopravvivenza di un singolo individuo dipende invece dalla capacità del suo sistema immunitario di identificare come estranee le modificazioni indotte nelle proprie molecole dell'istocompatibilità da parte di agenti esterni: questa capacità è tanto maggiore quanto minore è il numero di linfociti che siano stati eliminati nella fase di

apprendimento del sé. La selezione tende dunque, da un lato, a limitare l'eterogeneità delle molecole dell'istocompatibilità all'interno del singolo individuo, in modo da non eliminare troppi linfociti nella fase di apprendimento, cosa che ridurrebbe il repertorio nei confronti dell'esterno; dall'altro, la selezione tenderebbe ad aumentare il numero di molecole dell'istocompatibilità in ogni individuo, in modo da garantire l'interazione con un numero elevato di agenti esterni, la generazione di un numero sufficiente di modificazioni delle molecole dell'istocompatibilità e, in definitiva, migliorare le probabilità di sopravvivenza del singolo. Nel compromesso tra queste due opposte tendenze risiede lo stretto ambito di eterogeneità molecolare che definisce il cosiddetto "Io biologico".

