

Le "Printemps" del DNA all'Istituto Superiore di Sanità

Piero Augusto Battaglia

Laboratorio di Biologia cellulare, ISS



La Dott.ssa Maiola non deve aver fatto molta fatica nel recuperare il fascicolo con l'articolo di Watson e Crick sulla struttura a doppia elica del DNA giacente nella sua biblioteca, sembra infatti che non l'abbia letto quasi nessuno tanto poco sono lise o segnate le due paginette di *Nature* che lo contengono.

Come mai l'articolo è stato, al momento della pubblicazione nel 1953, così poco letto?

L'importanza del DNA come elemento unificante di diverse problematiche biologiche ha seguito un lungo processo: esperimenti in diversi campi della biologia sono stati necessari per porlo al centro del pensiero biologico. Maggiore resistenza a seguire nuove strade sperimentali aperte dalla proposta di Watson e Crick sono apparse in Italia e quindi nel nostro Istituto proprio lì dove maggiori erano stati i successi.

Si pensi, ad esempio, al Laboratorio di Parassitologia dell'ISS che usciva appena nel 1953, data della pubblicazione "dell'articoletto", dal successo ottenuto nel 1949: l'eradicazione della malaria dal nostro territorio a cui il laboratorio aveva fortemente contribuito.

Naturalmente ciò non ha impedito che il lavoro sperimentale seguisse alterne vicende e raggiungesse pionieristici risultati: nello stesso laboratorio di Parassitologia, ad esempio, vengono isolati neuropeptidi stimolanti il cardia degli insetti da parte di Nora Fron-

tali. O, d'altra parte, non è stato impedito che venissero presentati, negli anni appena seguenti, programmi di prestigio sui carboidrati da Francesco Pocchiari e i suoi allievi, nello sforzo di comprendere le basi del diabete, senza però raggiungere in questo caso risultati scientifici duraturi.

Tra la fine degli anni cinquanta e i primi anni sessanta, la struttura del DNA raggiunge, a causa delle numerose prove sperimentali a favore (ma più ancora grazie alla capacità del modello funzionale suggerito, di dare spiegazione a vecchi e nuovi problemi biologici) una sua saldezza sperimentale e un suo valore di guida, come mai nessun concetto biologico aveva raggiunto nel corso di tanti anni.

Nasce in questi anni (1951) nell'Istituto di Sanità il Centro Internazionale di Chimica Microbiologica, che ha avuto importanza nel costruire in Italia una cultura per lo sviluppo e la produzione autonoma degli antibiotici in un momento storico segnato da scontri durissimi e chiusure tra mondi separati da opposte ideologie. Il Centro ha presentato sempre una notevole apertura a concedere ceppi produttori di antibiotici ai Paesi che li richiedessero. In questo ambito vennero concessi ceppi "alti produttori" di antibiotici, ai ricercatori sovietici, superando l'embargo posto dagli Stati Uniti, permettendo l'uso della terapia antibiotica nell'Unione Sovietica. Il clima cupo in cui queste vicende si svolgevano è ben rappresentato da un film di quegli anni "Il terzo uomo" di Orson Welles, recentemente restaurato.

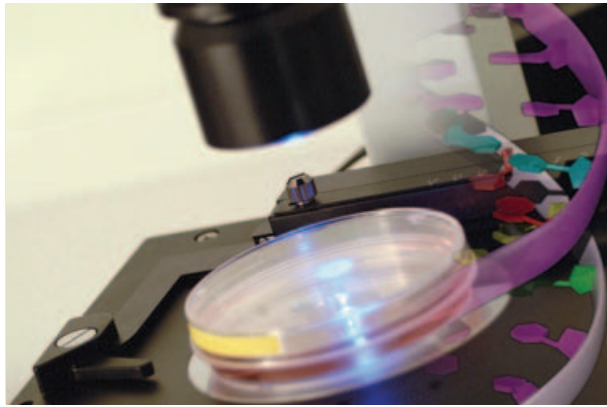
Proprio nel Centro e nel Laboratorio di Fisica dell'ISS appare lo sforzo sperimentale di due gruppi distinti: quello di Giuseppe Sermonti e Giorgio Morpurgo e poi del loro allievo Angelo Carere e quello di Mario Ageno, Gianfranco Donelli e Clara Frontali nel Laboratorio di Fisica.

A Sermonti e Morpurgo, il fatto di avere idee profondamente diverse (l'uno giovanissimo aderente alla repubblica di Salò, l'altro perseguitato razziale) non

**Diversi settori
delle ricerche svolte
in ISS sono direttamente
influenzati
dalla scoperta del DNA**



Realizzato da Giulia Nardinocchi e Michela Piraino, Liceo Ginnasio "Virgilio" di Roma, 2ª A



impedisce di sviluppare un unico e originale approccio alla ricerca sul genoma, che si distingue per autonomia dall'ispirazione coloniale di Chain, Direttore del Centro, che pur tra i tanti meriti, favorisce uno sviluppo del lavoro applicato ai microrganismi fondamentalmente teso a costruire prodotti che possano essere trasferiti e a favorire una gestione dell'organizzazione del lavoro così autoritaria da partorire, in ultima analisi, la "rivolta" degli anni 1969-70.

Sermonti, infatti, sviluppa la genetica dei microrganismi di uso farmaceutico (*Penicilium* e *Streptomyces*) non solo al fine di comprendere quali geni siano coinvolti nella sintesi e nel metabolismo degli antibiotici, per costruire un organismo alto produttore, ma servendosi di questi microrganismi come modello favorevole per la comprensione della struttura e della funzione del genoma.

La costruzione di questo pensiero (a cui collaborerà, negli anni che verranno, il suo allievo Carere) produce come risultati la mappatura del genoma dello *Streptomyces*, la scoperta che questo organismo usa, per molti geni, lo stesso sistema con cui l'*Escherichia coli* regola i suoi geni (*operon*), e che la ricombinazione avviene in questo organismo non con la stessa frequenza lungo tutto il DNA del cromosoma, ma con punti di discontinuità e con punti di alta frequenza di ricombinazione sottolineando così, come il DNA non abbia proprietà uniformi lungo tutta la molecola.

Morpurgo, allievo insieme a Sermonti di Guido Pontecorvo, usa l'*Aspergillo*, una muffa facilmente coltivabile, come modello per comprendere come funziona il genoma di un organismo superiore.

Questo organismo, infatti, grazie al suo ciclo vitale particolare che mima in parte quello di un organismo sessuato, ha una fase in cui i patrimoni genetici di due cellule diverse possono essere fusi in un'unica cellula per risepararsi poi dopo l'assortimento indipendente dei cromosomi. Questa proprietà permetterà a Morpurgo di comprendere, grazie proprio all'*Aspergillo*, il meccanismo di non disgiunzione con cui possono venir persi o acquistati i cromosomi, fenomeno che è alla base, tra l'altro, di numerose malattie umane.

Parallelamente, nel Laboratorio di Fisica, Ageno, Donelli e Frontali, lavorando su un gigantesco virus del *Bacillus megaterium*, si pongono il problema come la testa del virus possa contenere un DNA migliaia di volte più grande. Il problema è affrontato al livello molecolare e al microscopio elettronico per la struttura: nel loro lavoro c'è già l'intuizione di quella che diverrà la moderna topologia del DNA (configurazione del DNA nello spazio) e lo studio dell'interazione tra DNA e proteine.

I due gruppi, però, operano ognuno seguendo i propri strumenti di lavoro teorico e sperimentale, senza alcun punto di incontro. Conseguenza questa più dello stato della ricerca biologica di quel momento, che di altre ragioni.

È soltanto infatti, con la seconda rivoluzione biologica, con l'apparire del metodo dell'ingegneria genetica che per raggiungere uno stesso obiettivo sperimentale convergono nello stesso lavoro tecniche e impostazioni che vengono dalla genetica, dalla biologia cellulare, dalla microbiologia, dallo studio della struttura, fino allora separate e distinte.

Il problema della struttura e della regolazione del genoma, poteva fino alla fine degli anni '60 e ancora nei primi anni '70, essere affrontato con difficili tecniche d'ibridazione molecolare, quali il Cot o il Rot. La difficoltà sperimentale di queste tecniche limitava l'accesso allo studio del genoma a pochi gruppi e a non molte persone. A partire da questi anni, con il metodo dell'ingegneria genetica, ogni gene può essere isolato e studiato da uno studente anche senza forte base teorica e sperimentale, ma in possesso di un protocollo chiaro da eseguire correttamente.

È questa la straordinaria possibilità che ha fatto dell'ingegneria genetica un metodo di lavoro fortemente democratico, allargando da poche centinaia a centinaia di migliaia le persone che lavorano in biologia.

Dalla struttura del DNA all'ingegneria genetica si è così prodotto un profondo cambiamento nell'organizzazione del lavoro scientifico.

Le conseguenze nel pensiero biologico e nell'organizzazione sociale del lavoro sono alla base del lavoro sperimentale che si svolge dal '70 a oggi anche nei nostri laboratori.

Questa straordinaria espansione del numero di coloro che lavorano in biologia, rispetto ai pochi che vi lavoravano un tempo, sembra essere una garanzia per il controllo di esperimenti come la clonazione.

Basterà un allargamento della "base democratica" per garantire che il controllo sia efficace?

Sfide e limiti sono così sempre presenti e tra i pericoli, quello di ridurre tutto il pensiero biologico a diagnosi (quale gene è responsabile di una certa malattia) e di identificare tutta la biologia con la malattia.