

Il 25 aprile 1953 due giovani ricercatori, James Watson e Francis Crick pubblicarono su «Nature» le 900 parole che sconvolsero la biologia. La struttura del codice genetico dei viventi era finalmente nota. A Parigi un convegno internazionale con gli autori della scoperta.

## Rivoluzionaria molecola



### Nasce a Cambridge l'avventura della doppia elica

Un giorno, verso la fine degli anni Quaranta, Francis Crick si recò in treno da Londra a Cambridge, per prendere contatto, al Cavendish Laboratory, con Max Perutz, un biochimico austriaco, naturalizzato inglese, che si occupa della struttura cristallina delle proteine, in particolare dell'emoglobina, mediante la diffrazione a raggi X. «Mi porti al Cavendish Laboratory», chiese con naturalezza Crick al tassista della stazione. Questi, guardandolo al di sopra della spalla, chiese secco: «Dov'è?». Crick, che all'epoca non era più un giovanotto del tutto insosperto, annotò poi, un po' ingenuamente, nel ricordare l'episodio in un suo libro di memorie: «Mi resi conto - e del resto non era la prima volta - che non tutti avevano il mio stesso profondo interesse per la scienza fondamentale. E in un altro passo del suo libro commentò: «Per un fisico britannico il Cavendish ha un fascino unico».

Crick aveva certo ragione. Il Cavendish aveva preso il nome di Henry Cavendish, uno scienziato che nel Settecento studiò l'idrogeno e determinò la composizione dell'aria. Il primo professore che vi insegnò fu James Maxwell, quello delle equazioni di Maxwell. Venne poi Joseph Thomson, che dimostrò che i raggi catodici erano elettroni (premio Nobel 1906); e Ernest Rutherford, che stabilì il primo modello atomico (Nobel 1909). Vi passarono John Cockcroft e Ernest Walton, che progettarono un acceleratore di particelle con il quale ottennero per la prima volta una reazione nucleare (premi Nobel 1951). E ancora James Chadwick che, in poche settimane di ricerca, all'inizio degli anni Trenta, aveva scoperto al Cavendish il neutrone (premio Nobel 1935).

Insomma, quando Crick vi mise piede per la prima volta il Cavendish era un tempio della scienza, in prima fila nella ricerca di fisica fondamentale. Il suo direttore a quei tempi era sir Lawrence Bragg, colui che aveva formulato la legge di Bragg per la diffrazione dei raggi X. E Bragg fu anche il più giovane ricercatore di tutti i tempi a vincere un premio Nobel: aveva solo venticinque anni quando lo condivise con suo padre, sir William, nel 1915.

Quando Crick entrò nel «tempio» era un fisico, che aveva passato la trentina, incerto sul domani. Durante la guerra

si era dedicato alla progettazione di mine magnetiche e acustiche. Passato il conflitto, aveva seguito a lavorare al Quartier generale dell'Armistigliato, senza molto entusiasmo; e, dopo aver perfino pensato al giornalismo scientifico, decise di tentare il grande salto nella ricerca fondamentale, scegliendo di occuparsi di biologia, di quei problemi sulla linea di confine tra vivente e non vivente.

Al Cavendish si interessavano molto di questo, specie nella «Unit for molecular biology», diretta da Max Perutz, che passerà alla storia come il luogo di nascita della biologia delle proteine e del Dna. Con Perutz, un altro uomo di spicco era John Kendrew, che dedicava particolare attenzione alla mioglobina. Nel corso degli anni si aggiunsero al gruppo anche il famoso Frederick Sanger per la chimica, nel 1958 e nel 1980, per aver descritto prima la struttura molecolare dell'insulina, e poi per aver messo a punto le tecniche, ormai usate per individuare le sequenze di Dna nei cromosomi.

È in questo ambiente che la sua comparsa, come un folletto di oltre Atlantico, un giovanissimo biologo, James Watson, mandato a studiare in Europa chimica e genetica dal microbiologo italiano, poi naturalizzato americano, Salvador Luria (altro Nobel, nel 1962). Dopo un'insoddisfatta esperienza a Copenhagen, Watson arrivò al Cavendish nell'autunno del 1951. Aveva allora ventisei anni, Crick trentacinque; ma i due stabilirono immediatamente un sodalizio e decisero di lanciarsi nell'avventura del Dna, molecola che al Cavendish era trascurata per una questione tutta britannica di «fair play»: il Dna era considerato «proprietà» di Maurice Wilkins, che da tempo se ne occupava al King's College di Londra, studiandolo mediante la diffrazione dei raggi X. Watson e Crick ruppero l'accordo e puntarono le ricerche, oltre che su carta e matita, «alla costruzione di una serie di modelli molecolari, considerati da qualcuno, allora, troppo simili ai giocattoli dei bambini. E in due anni la spuntarono».

La «squadra» del Cavendish aveva vinto ancora una volta. E nel 1962 l'en plein: premio Nobel per la chimica a Perutz e a Kendrew, premio Nobel per la medicina a Watson, a Crick e all'avversario di Londra, Wilkins.

VITTORIO SGARAMELLA\*

Il modello della doppia elica del Dna rappresenta uno dei monumenti più belli del genio umano, sia dal punto di vista teorico che applicativo, oltre che estetico. Si colloca quindi accanto alle grandi scoperte scientifiche, dall'elicocentrismo alla relatività, dal sistema periodico degli elementi alla radioattività. Alla scoperta della doppia elica del Dna ne sono poi seguite tante altre che hanno contribuito fortemente ad accelerare l'evoluzione della biologia da mera catalogazione in scienza se non (ancora) esatta almeno quantitativa e predittiva: più recentemente, l'ingegneria genetica le ha conferito imprevedibili potenzialità produttive, e nel contempo l'ha resa oggetto di un'interessante riflessione filosofica, originando la bioetica.

È quindi giusta l'enfasi con cui ci si appresta a celebrare i 40 anni della doppia elica, e i suoi scopritori. Questa la cronaca, che è già storia. In due brevi articoli apparsi sulla rivista inglese *Nature*, il primo in data 25 aprile 1953, intitolato «La struttura molecolare degli acidi nucleici», il secondo il 30 maggio dello stesso anno, intitolato «Implicazioni genetiche della struttura del Dna», due ricercatori praticamente sconosciuti, il 25enne e già bambino prodigio americano J. D. Watson, microbiologo, e il 37enne e già studente fuori corso (ma anche per motivi bellici) F. H. C. Crick, fisico, proposero il modello della doppia elica del Dna, la struttura che sarebbe diventata in breve il logo della biologia molecolare. Il primo dei due articoli (900 parole che sconvolsero la biologia) si concludeva con una frase che viene ricordata come uno dei più eleganti «understatements» della letteratura scientifica (ma che non era solo tale, come vedremo): «Non è sfuggito alla nostra attenzione che (questa struttura) suggerisce immediatamente un possibile meccanismo di replicazione del materiale genetico». Era l'atto di nascita della genetica moderna.

Nove anni dopo a Watson e Crick veniva concesso il premio Nobel per la medicina, diviso con il cristallografo neozelandese M. H. F. Wilkins. Da allora il due hanno continuato a operare nella scienza: Crick, dopo esser diventato condirettore del Cavendish Laboratory di Cambridge, teatro delle loro imprese giovanili, lasciò l'Inghilterra e divenne ricercatore presso il Salk Institute in California. Watson divenne dapprima professore ad Harvard e poi assunse la direzione di quello che negli ultimi 25 anni ha contribuito a rendere forse il più importante centro di biologia molecolare del mondo: il Laboratorio di Cold Spring Harbor, vicino a New

York. Da allora le scoperte più grosse le ha forse fatte Crick, e basti ricordare qui i suoi studi sul ruolo degli Rna messenger e transfer nella sintesi proteica. Ma la carriera più brillante forse l'ha fatta Watson: oltre a pubblicare «La doppia elica», un'irriverente descrizione delle vicende che permisero a lui e a Crick di vincere la corsa alla doppia elica, un best-seller mondiale, e diversi testi scientifici pure di grande successo, in questi ultimi anni Watson è stato uno dei più autorevoli propugnatori del Progetto Genoma Umano, che ha diretto dall'89 al '92. Recenti e spiacevoli polemiche su brevetti di geni e su pacchetti azionari poco compatibili con la sua carica lo hanno costretto a dimettersi, in violenta polemica con il suo capo agli Istituti Nazionali della Sanità (Nih).

Watson e Crick sono stati e continuano ad essere due grandi scienziati, ma non sarebbe giusto identificare il modello della doppia elica esclusivamente con loro, e quindi a porli accanto a Galileo, Newton, Darwin e Einstein. E ciò, a mio avviso, per tre ragioni.

La prima è che in pochi casi una grande scoperta è merito di un solo ricercatore o gruppo. Ne possiamo ricordare un paio: Gregor Mendel, che nel 1865 scoprì le leggi della genetica, ignorate dai suoi contemporanei per 35 anni; e ancora Barbara McClintock, ricercatrice al già ricordato laboratorio di Cold Spring Harbor, che pure dovette attendere 30 anni per vedere riconosciuta l'importanza del gene responsabile da lei scoperto nel 1940. Ma almeno nel suo caso tanta attesa fu premiata, ed ad 80 anni la McClintock ricevette finalmente un meritissimo Nobel. E a riguardo è auspicabile che sia stato il proverbiale maschilismo di Watson a non fargli riconoscere il genio della McClintock: che altrimenti sarebbe ben più grave, visto che oltre a tutto ne era il direttore! Ciò equivale a dire che se non ci fossero arrivati Mendel e la McClintock, per una trentina d'anni alle loro scoperte non ci sarebbe arrivato nessuno. È questo che dà ai grandi il massimo della grandezza.

E vediamo la seconda ragione. Alla doppia elica i nostri pervennero in modo un po' avventuroso: erano abbastanza nuovi nel campo, non fecero praticamente nessun «esperimento», se si eccettuano febbrili costruzioni di modelli nella cantina del laboratorio, all'insaputa dei capi. Fin qui poco male, anzi. Ma in questa loro attività fecero un uso molto disinvolto di risultati di altri, specie d'una ricercatrice, si diceva, poco simpatica ai colleghi: quella Rosalind Franklin che ottenne gli spettri di diffrazione dei raggi X (poi divenuti celeberrimi) che i nostri eroi sbr-

GIANCARLO ANGELONI

PARIGI. Ma che strano cappello si è messo in testa James Watson e che curiosa cravatta indossa Francis Crick, sotto l'impeccabile vestito grigio a righe. I due vecchi «enfants prodige» del Dna non si smentiscono mai, neanche nel quarantesimo anniversario della loro magica doppia elica. Una ricorrenza che l'Unesco ha voluto solennizzare - «Perché avete anticipato di dieci anni la festa del mezzo secolo? Temevate forse per la nostra età?», ha riso Crick - con un simposio di tre giorni («Dalla doppia elica al genoma umano. Quarant'anni di genetica molecolare»), al quale ha invitato a partecipare, da ieri, il Gotha della biologia: una larga manciata di premi Nobel, da Francois Jacob a Max Perutz, da Renato Dulbecco a John Kendrew, da Aaron Klug a Thomas Cech; poi moltissimi ricercatori della generazione di Watson e Crick, spesso stretti amici personali che con loro hanno vissuto l'avventura, come Leslie Orgel o Alexander Rich; e infine le leve di mezzo, giovani e meno giovani, tra le quali una buona rappresentanza della genetica e della biologia molecolare italiane, da Marcello Siniscalco ad Arturo Falaschi, da Marcello Tocchini-Valentini a Vittorio Sgarrella.

Ricorrenza solenne, ma non austera: molti gli abbracci, le pacche sulla spalla, i sorrisi nel ritrovarsi a distanza di tempo; una calma affabilità, niente sbarramenti o servizi di sicurezza, nessuna chiamata improvvisa o (mezzogiorno) il trillo nervoso di un telefonino. Un po' come si usa in famiglia. E proprio come vuole la buona tradizione, alla fine la foto di gruppo. Due o tre scatti, e Watson il in mezzo, con un cappello di foglia vagamente coloniale, come se a Parigi ci fosse un sole africa-

no.

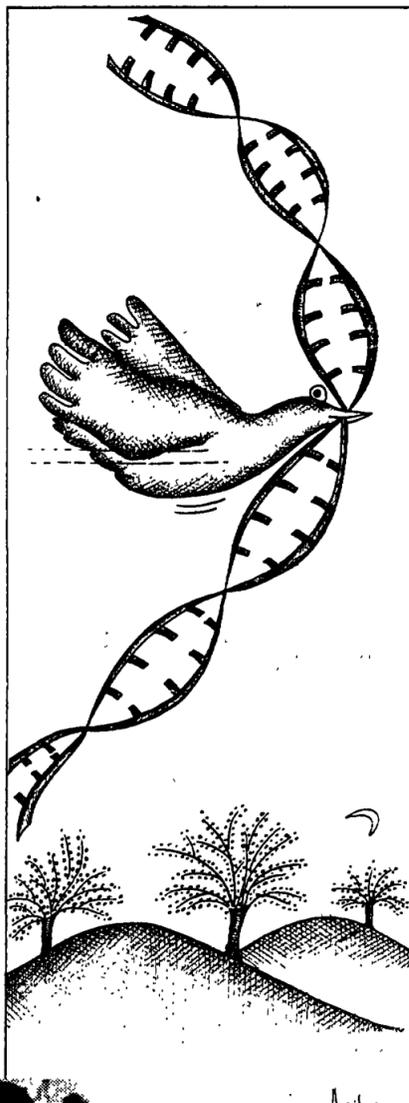
ciarono in un cassetto del direttore del Cavendish che doveva valutarli in vista di un finanziamento per la Franklin: furono quei risultati, pubblicati poi nello stesso numero di *Nature* subito dopo quelli di Watson e Crick, a convincerli d'essere sulla giusta traccia. E la commossa eulogia introdotta da Watson ne «La doppia elica» per la morte prematura della Franklin non cancella la scorrettezza commessa contro di lei.

Né vanno dimenticati i risultati di Chargaff, il biochimico d'origine austriaca che era laboriosamente arrivato ad individuare le regolarità nella composizione in basi dei Dna in dozzine d'organismi; e di Gosling, Cochran, Furberg, Wilson, e del grande Linus Pauling, e di Corey, e d'altri an-

d'arrivare primo non si badi ai mezzi, a patto che comportino il minimo lavoro e il massimo successo. Anche in questo caso il modello sta avendo un enorme successo e sempre più seguaci, purtroppo. Importanti sviluppi della bio-medicina, come il Progetto Genoma Umano e la terapia genica, ne danno continui esempi. La competitività è essenziale ai ricercatori: ma più che contro gli altri, deve essere esercitata contro se stessi e contro l'ignoto, come avevano fatto Mendel e McClintock. Solo così si riuscirà ad evitare il rischio che in un futuro neanche tanto lontano la scienza si corrompa oltre un limite non giustificato neppure dall'importanza di una doppia elica del Dna.

La terza ragione è che Watson e Crick, e forse il primo più del secondo, hanno contribuito a rafforzare un altro modello, questa volta non scientifico, ma di comportamento: pur

«Università della Calabria»



Sopra: un disegno di Mitra Divshali. Nella foto in alto James Watson. Qui a fianco la riunione a Stoccolma dei premi Nobel del 1962. Gli ultimi due a destra sono Crick e Watson

Il «dogma centrale» impostosi negli anni '50 sosteneva che i viventi non hanno libertà di scelta: tutto è già scritto nel loro codice genetico. Ma fu un grande errore.

## La prevedibilità della vita è un'illusione

MARCELLO BUIATTI

teorico, il primo in Biologia ad essere «alfabetizzato» per via sperimentale, è sorta una vera e propria «scienza normale», impegnata a confermare l'universalità dei concetti della genetica molecolare e pronta come tutte le «scienze normali» ad emarginare chi, come B. McClintock, C.H. Waddington, e molti altri, ottenevano dati che ne mettevano in dub-

bio i fondamenti. E d'altra parte, come anche spesso avviene nella storia della scienza, è stato proprio il salto qualitativo concettuale e metodologico provocato dalla genetica molecolare che ha permesso di ottenere dati tali da determinare una profonda revisione della teoria iniziale.

Sappiamo bene ad esempio che il Dna, lungi dall'essere, come lo chiamava Monod, un «invariante fondamentale» si modifica anche durante la vita di un organismo secondo una serie di meccanismi quali il cambiamento di «lettere» del programma; la modificazione dell'ordine di lettura e quindi

del senso di porzioni di questo; il variare del numero di coppie di sequenze specifiche; il «salto» da un punto ad un altro dei cromosomi di frammenti di Dna detti elementi mobili ecc. Si sa inoltre che una stessa porzione di Dna può essere «letta» in più di un modo (il Dna può essere

«ambiguo»), che il patrimonio genetico delle cellule di uno stesso organismo non è uguale come si pensava, che infine la forma funzione degli organismi è largamente determinata non solo dalla «qualità» del programma ereditario ma anche dalla quantità di espressione (lettura) dei suoi componenti, dai tempi in cui vengono letti, in altre parole

dalla regolazione del funzionamento complessivo derivante a sua volta da una fitta rete di interazioni fra i componenti degli esseri viventi e fra questi e l'ambiente.

Ne deriva che il programma ereditario è enormemente più plastico di quanto si pensasse fino alla seconda metà degli anni 70 e che quindi la storia personale di un individuo è solo uno degli infiniti percorsi possibili nell'ambito di un fascio ampio i cui limiti sono determinati dal patrimonio ereditario e dai vincoli di coerenza imposti dalla esistenza stessa di interazioni fra i componenti dell'organismo.

La storia dell'uomo poi, e in piccola parte degli animali, è determinata da quanto avviene in un altro «calcolatore» che abbiamo chiamato cervello. Ed è infatti proprio la capacità di modificare i propri programmi e/o di modularne l'espressione che permette agli esseri viventi di adattarsi e quindi di sopravvivere sfuggendo «liberamente» intorno al proprio programma che viene comunque anch'esso con-

tinuamente cambiato nel corso della evoluzione. Tutto questo naturalmente nulla toglie alla enorme importanza della scoperta di Watson e Crick ma semplicemente mette in guardia dalla traduzione in «dogmi centrali» di singole scoperte scientifiche, per quanto grandi esse siano, magari sulla «spinta» delle ideologie prevalenti al momento nella società, quale era quella positivista-modernista negli anni 50-70. Non possiamo, a questo riguardo, esimerci dall'esprimere un profondo rammarico per la pervicacia con cui non i biologi ma gran parte dei mass media ed anche alcuni illustri cattedrati di altra estrazione, continuano ad aggrapparsi al dogma centrale ed alle teorie sociali ed ad esso fanno riferimento. Questo è un realtà attualmente forse il caso più chiaro di come il ritardo nel tornare informazioni adeguate (l'esempio più classico sono gran parte dei testi «colastici» attualmente in uso) sia la garanzia migliore per il mantenimento nella cultura generale di concetti ed ideologie ormai sorpassati.

La Biologia è probabilmente la disciplina scientifica che più ha influenzato le società umane nel senso che è ai dati della Biologia che si fa riferimento quando si discute, anche in termini ideologici, della natura dell'uomo. Da questo punto di vista non vi è dubbio che la scoperta della struttura a doppia elica del Dna e del conseguente meccanismo di replicazione hanno segnato l'apice delle fortune di quella concezione modernista che dalla seconda metà del 1800 tentava di provare la natura meccanica e prevedibile della vita, perfettamente controllabile da chi ne conoscesse le regole fondanti. Queste, derivate dalla scoperta di Watson e Crick, sembravano, fino alla seconda metà degli anni 70, essere intrinsecamente derivabili dal cosiddetto «dogma centrale della genetica molecolare», secondo il quale la vita di un organismo non è altro che la traduzione fedele e senza errori del programma scritto nel Dna in un alfabeto a quattro lettere, in un hardware fatto di sostan-

ze (le proteine) che si avvalgono di venti lettere. Questo processo è mediato dall'uso di un codice comune a tutti gli esseri viventi (universale) che è stato interamente decifrato nei primi anni 60. Secondo una versione un po' «estremistica» di questa teoria, enunciata già all'inizio degli anni 40 da E. Schrodinger, un fisico che ebbe una grande influenza sulla nascente biologia moderna, si potrebbe quindi prevedere vita e destino di qualsiasi organismo una volta che ne «leggessimo» il Dna, derivato dall'assortimento casuale dei patrimoni genetici dei genitori. Cardini della vita quindi, come ebbe a dire in un famosissimo libro Jacques Monod, sarebbero allora il caso (l'assortimento del patrimonio ereditario) e la necessità (il programma scritto), in una visione che vede appunto gli esseri viventi come macchine prive di gradi di libertà, incapaci di cambiare durante la vita ed assegna coerentemente all'ambiente un ruolo del tutto marginale. Da questo «corpus-