

I diversi livelli di informazione e comunicazione nel mondo vivente e la costruzione del significato

Luciano Boi

Matematico e filosofo, insegna e conduce le sue ricerche presso il Centre de Mathématiques dell'École des Hautes Etudes en Sciences Sociales di Parigi. È cofondatore del centro PHAROS. Codirige il Centro Internazionale di Semiotica e Morfologia di Urbino.

lboi@ehess.fr

In this article we criticize the way in which the concept of information is used in the biological sciences. First, we start by giving a revised and larger definition of genetic information, by underlining the fact that the linear sequence map of the human genome is an incomplete description of our genetic information. This is because information on genome function and gene regulation is also encoded in the way DNA molecule is folded up with proteins to form chromatin structures. Secondly, we point forward the need of constructing a theory in which the informational language (code, program, computation) so characteristic of molecular biology be completed by (and somehow translated into) the language of dynamical systems (phase space, bifurcations, trajectories) and the language of topology (deformations, plasticity, forms). Our traditional modes of system representation, involving fixed sets of sequential states together with imposed mechanical laws, strictly pertain to an extremely limited class of systems that can be called simple (static) systems or mechanisms. Biological systems are not in this class, and they must be called complex or dynamic. Complex systems can only be in some sense approximated, locally and temporally, by simple ones. Such a fundamental change of viewpoint leads to a number of theoretical and experimental consequences.

105

– INFORMATION
– REGULATION
– GENETIC FUNCTIONS

– EPIGENETICS
– CHROMATIN REMODELLING
– CHROMOSOME ORGANIZATION

– COMPLEX SYSTEMS.

I. Critica del “dogma centrale” della biologia molecolare: dal determinismo genetico ai processi epigenetici e alle interazioni cellulari

Il “dogma centrale” della biologia molecolare (Crick 1970), sviluppatosi al seguito della scoperta della struttura a doppia elica della molecola del DNA fatta da J. D. Watson e F. Crick nel 1953, ha introdotto una concezione essenzialmente deterministica e meccanicistica della vita. Esso, infatti, afferma che quanto è “scritto” nel DNA viene fedelmente trascritto in un altro acido nucleico, l’RNA, e altrettanto correttamente tradotto in proteine. [1] Tale concezione esclude ogni influenza dell’ambiente e della storia (non solo quella filogenetica della specie ma anche quella ontogenetica dell’individuo) sulla vita. Prevale invece la “metafora informatica” (o cibernetica), ossia l’idea che gli esseri viventi possano essere paragonati a computer dotati di un unico e solo programma dettato dal codice genetico e questo programma basterebbe a trasmettere ereditariamente la totalità delle informazioni chimiche e genetiche e a controllarne la fedeltà della trasmissione durante le diverse tappe di un ciclo cellulare. La reificazione dell’idea di DNA indurrà in seguito Jacques Monod a chiamare il DNA l’«invariante fondamentale» della vita. [2] Ma come ha sottolineato R. C. Strohman (Strohman 1997), l’errore teorico ed epistemologico della biologia molecolare è consistito nel pretendere di spiegare l’insieme delle funzioni cellulari sulla base unicamente dei meccanismi di replicazione del DNA, del codice genetico e dei meccanismi di sintesi delle proteine. Questo ha condotto a un tipo di determinismo genetico che ha sottovalutato se non ignorato quelle teorie e rappresentazioni più complesse del vivente che incorporavano i meccanismi epigenetici e i processi morfogenetici dello sviluppo e del funzionamento globale degli organismi.

Intorno alla nozione di “programma genetico” regna da sempre una grande confusione concettuale, e inoltre risulta sempre più difficile attribuirgli un chiaro contenuto e significato. Quella che appare sempre più chiaramente inadeguata e fuorviante è l’idea che esista un programma genetico capace di determinare l’intero piano di sviluppo di ogni organismo vivente. Ciò ha portato a ignorare i diversi livelli di organizzazione e i molteplici meccanismi di regolazione che caratterizzano gli organismi viventi. Risulta sempre più chiaro che non esiste un livello di causalità privilegiato nei sistemi biologici e che pertanto parlare di “programma genetico” non ha senso. Ciò ha condotto alcuni biologi (Noble 2006, 2008) a ridefinire il genoma come una “partitura” utile per la trasmissione di certe informazioni genetiche agli organismi, piuttosto che come un programma che li creerebbe. Peraltro, questa partitura non è né “letta” né “interpretata” dai geni, ma da complessi di proteine e di RNA nel contesto dinamico dell’organizzazione spaziale (topologica) della cromatina e di determinati cambiamenti conformazionali e chimici del DNA.

Un altro errore teorico importante riguarda direttamente la teoria dell’evoluzione e in particolare la visione neo-darwiniana dell’evoluzione (la cosiddetta “nuova sintesi”), la quale ha tralasciato il ruolo dei

[1] È da ricordare che già il fisico Erwin Schrödinger, nel suo ben noto volume *What is Life?* del 1942, aveva previsto la presenza di una macromolecola, che doveva esistere allo stato cristallizzato, capace di trasferire la sua “informazione” alle proteine, gli strumenti della vita.

[2] Come osserva giustamente il genetista Marcello Buiatti (2008): «Questa proposta [quella di Monod], insieme dogmatica e rivoluzionaria, è stata accolta con enorme favore da un contesto sociale che vedeva (e purtroppo vede ancora) il progresso come un processo continuo verso la macchinizzazione del mondo e quindi la sua ottimizzazione» (24).

meccanismi embriogenetici e i processi morfogenetici (vale a dire la biologia dello sviluppo) nelle mutazioni morfologiche e nelle variazioni micro e macroevolutive. Pertanto diversi vincoli relativi al piano anatomico e morfologico, ad esempio delle sette vertebre nel collo dei vertebrati, non sono spiegabili in termini della teoria dell'evoluzione per selezione naturale, ma dal fatto che quel piano (o parti di esso) sono determinati da importanti fattori di sviluppo collegati anche allo sviluppo di altri organi (per quanto riguarda l'esempio citato, è da osservare che deviazioni nel processo di formazione delle vertebre del collo sono abbinate a patologie gravi, letali per l'individuo).

L'idea che il "piano" di sviluppo anatomico e morfologico degli organismi viventi, particolarmente quello che opera durante l'embriogenesi, non possa essere spiegato nei soli termini della selezione naturale si trova già nei lavori di anatomia comparata di Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844), in particolare nell'opera *Histoire naturelle générale des règnes organiques: principalement étudiée chez l'homme et les animaux*, pubblicata a Parigi negli anni 1854-1862, sebbene ovviamente la nozione stessa di "selezione naturale" sia stata introdotta per la prima volta da Charles Darwin nella sua grande opera *L'origine delle specie*, apparsa nel 1859. Saint-Hilaire concepisce il cambiamento evolutivo in modo più dinamico rispetto alla concezione anteriore, cioè come trasformazione di processi piuttosto che come successione statica di strutture a partire da un programma predeterminato. L'evoluzione non è vista semplicemente come il cambiamento nel tempo di *genotipi* e *fenotipi*, principalmente attraverso mutazione, incrocio e selezione naturale, ma piuttosto come il *cambiamento nel tempo di processi ontogenetici*, che comprendono l'intero processo di sviluppo, dall'uovo all'adulto, e sottintendono la formazione delle nuove forme in qualsiasi sistema vivente pluricellulare.

Saint-Hilaire fu ignorato per più di un secolo e mezzo a seguito dell'aspra controversia che nel 1830 l'aveva opposto all'altro grande biologo dell'epoca Cuvier a proposito della nozione di "piano generale di organizzazione dell'organismo animale" difeso con convinzione dal primo sulla base di considerazioni teoriche e criticato con altrettanta forza dal secondo sulla base dell'esperienza. Secondo il biologo dell'evoluzione Hervé Le Guyader,

Par une curieuse coïncidence, les idées de Geoffroy Saint-Hilaire reprennent vie en biologie d'une toute autre manière. La génétique moléculaire, et plus précisément celle qui a trait à la biologie du développement, semble les redécouvrir, de manière complètement fortuite, lors de l'étude comparée des gènes, appelés *homéotiques*, impliqués dans le développement embryonnaire précoce des animaux. L'analyse comparée de ces gènes chez de nombreux animaux se trouve à l'origine d'un nouveau concept, celui de zootype, qui correspondrait à un certain état structural caractérisant les animaux pluricellulaires. Un tel concept unitaire amène de manière naturelle à faire référence à Geoffroy Saint-Hilaire (Le Guyader, 2000, 37).

Ma cosa giustifica esattamente una tale riscoperta delle idee di Saint-Hilaire, alla luce delle maggiori scoperte recenti della biologia dello sviluppo? In che cosa precisamente risiede la loro attualità? Cerchiamo di riassumere l'essenziale della questione. La loro attualità è essenzialmente legata alla scoperta di un gene detto *eyeless* che si ritrova nel topo: se questo

gene subisce una mutazione, ciò produce un topo privo di occhi. Ciò significa che questo gene, nella sua forma non mutata, ha un ruolo determinante nello sviluppo dell'occhio. Se il gene subisce una mutazione, allora non assolve più alla sua funzione e l'occhio non si sviluppa. Se lo stesso gene, nella sua forma normale, è trapiantato in un embrione di moscerino (*Drosophila*), poi attivato in una zona determinata dell'embrione, provoca la comparsa di un occhio (naturalmente un occhio di moscerino con le sue caratteristiche e non di topo) nel posto esatto dove il gene è stato attivato. L'interpretazione che tale esperienza suggerisce è che il gene del topo che induce lo sviluppo di un occhio in una regione precisa del suo corpo è sufficientemente simile al gene che svolge lo stesso ruolo nella *Drosophila*, di modo tale che i due geni potrebbero essere interscambiabili.

Occorre osservare innanzitutto che mentre le sequenze di nucleotidi sono molto simili nei due geni e si sono estremamente ben conservate nel corso dell'evoluzione sino ad oggi, i caratteri morfologici degli occhi nei due animali (vertebrato e insetto) presentano invece delle differenze fondamentali, il che porta a pensare, da un lato, che sia esistito un gene come antenato comune dei due geni presenti attualmente rispettivamente nel topo e nel moscerino, e dall'altro, che gli organi (nella fattispecie l'occhio) dei due animali si siano evoluti indipendentemente l'uno dall'altro. La seconda osservazione riguarda il problema più generale di che cosa si deve intendere per strutture biologiche "omologhe". Secondo un primo significato, si può dire che i biologi qualificano come "omologhe" due strutture che provengono dall'evoluzione di una struttura ancestrale comune seguendo tuttavia due serie differenti di trasformazioni.

La nostra attenzione deve rivolgersi in prima istanza ai meccanismi di sviluppo responsabili della generazione delle forme viventi. Tali meccanismi di sviluppo non sono guidati da geni in maniera meccanica. In passato si credeva (e molti, anche tra i biologi, lo credono tuttora) che la formazione di un organo fosse determinata da un gene principale, il *master control gene*. Tuttavia, recentemente si è cominciato a capire, come è stato messo bene in evidenza da diversi studi (cfr., per esempio, Minelli 2007), che l'insieme dei geni la cui espressione è necessaria per la realizzazione di un determinato organo non ha quella semplice e rigorosa struttura gerarchica che la nozione stessa di *master control gene* presuppone. I geni collaborano tra loro nella formazione di un organo, e i rapporti tra di loro non sono di tipo gerarchico, ma reticolare. Il valore di un singolo gene nel processo di sviluppo di un determinato carattere deve quindi essere ridimensionato e messo in relazione all'attività degli altri geni, ai processi epigenetici e a diversi fattori ambientali che sembrano avere un ruolo importante nella formazione del fenotipo.

Nella categoria dei fenomeni epigenetici ricadono tutte quelle attività di regolazione dei geni attraverso processi chimici e topologici che non comportano cambiamenti nel DNA, ma che possono tuttavia modificare il fenotipo dell'individuo e/o della progenie. L'imprinting genomico è un processo epigenetico che "lascia un'impronta" di diverso tipo nei geni trasmessi dal genitore di sesso maschile e in quelli trasmessi dal genitore di sesso femminile. Di conseguenza, la prole che riceve geni marcati dalla madre sarà geneticamente diversa da quella che riceve geni marcati dal padre. Generalmente l'imprinting genomico opera modificando gli schemi di metilazione (ossia l'addizione o la sottrazione di gruppi metilici)

in prossimità di un gene, senza alterare la sequenza stessa di DNA. Questi schemi di metilazione sono riprogrammati passando da una generazione all'altra, trasportando istruzioni legate al genitore da cui la copia è stata ereditata. Schemi di metilazione anormali sono stati identificati in cellule cancerose già una ventina di anni fa, ma dato che in queste cellule le anomalie riguardano svariati componenti e fattori, non è ancora possibile parlare in termini certi di correlazioni causali fra modificazioni epigenetiche e cancro.

La considerazione dei vincoli spaziali, dinamici ed epigenetici che caratterizzano i meccanismi dello sviluppo deve portare a rivisitare molti concetti della biologia. In particolare, un gene non deve più essere considerato come un elemento legato indissolubilmente allo sviluppo di un tratto, ma come una struttura complessa che influisce in modo non lineare e non deterministico sui meccanismi di sviluppo dell'individuo. Conseguentemente le caratteristiche morfologiche non possono essere più identificate soltanto secondo la loro posizione e funzione, ma a partire dal processo che li ha generati.

Il rapporto tra informazione genetica e meccanismi dello sviluppo determina un "paesaggio dei possibili" o, in termini più geometrici, uno spazio di cammini evolutivi potenziali. Questo spazio non presenta geometrie semplici, né tanto meno è una *tabula rasa* dove la selezione naturale possa disegnare liberamente i percorsi dell'evoluzione. In realtà, il rapporto tra geni e sviluppo (un rapporto a sua volta mutabile) fornisce allo spazio delle possibili variazioni una precisa struttura, ostacolando trasformazioni in certe direzioni e favorendone altre. Questo "paesaggio" matematico e dinamico, fatto di vincoli e possibilità, condiziona di fatto il cambiamento evolutivo, poiché la selezione naturale interviene eventualmente soltanto per favorire o sfavorire ciò che in qualche modo si è generato durante lo sviluppo. Inoltre, la geometria di questo spazio dei processi di sviluppo non è in una relazione di corrispondenza biunivoca con lo spazio delle forme che questi processi producono. Le stesse dinamiche di sviluppo possono produrre forme alternative di uno stesso organismo.

II. La complessità degli organismi viventi non proviene solo dai loro geni

Negli ultimi decenni, in particolare con lo sviluppo delle ricerche in biologia dello sviluppo e sull'epigenetica, ci si è resi conto che la complessità di un organismo vivente non è per nulla direttamente proporzionale al numero di geni che esso possiede; il che lascia presumere che un altro tipo di proprietà e processi sia alla base della morfogenesi e dell'evoluzione. Innanzitutto la mappatura del genoma umano e di molte altre specie ha mostrato che i geni umani sono molto meno di quanto ci si aspettasse; infatti, invece dei 100.000 attesi, sono circa 23.000: solo qualche centinaio in più del topo e meno del doppio di un verme. Inoltre, i geni degli organismi superiori (eucarioti) sono spezzettati, in quanto le porzioni che contengono le informazioni per costruire le proteine (esoni) sono interrotte da sequenze (introni) non utilizzate per questo scopo. E molti di loro "viaggiano" da un sito a un altro della stessa sequenza di DNA genomico assolvendo ogni volta a funzioni diverse. Gli introni (non codificanti) sembrano svolgere un ruolo importante nello sviluppo embrionale e nei

processi cellulari fondamentali. Recentemente è stata avanzata l'idea, corroborata da una serie di dati sperimentali di chiara rilevanza, secondo la quale: (i) la lunghezza degli introni nel genoma umano è stata determinata dall'accumularsi – durante l'evoluzione – di sequenze funzionali che oggi troviamo conservate; (ii) la localizzazione lungo gli introni di tali sequenze conservate indica che molte di esse hanno un ruolo nella corretta formazione degli RNA messaggeri, [3] cioè delle molecole che funzionano da stampo per la sintesi delle proteine; (iii) alcuni geni contengono un gran numero di sequenze conservate negli introni. L'espressione di questi sembra avere un ruolo nello sviluppo di un organismo dallo stato embrionale a quello adulto; (iv) i geni che sono attivi nel cervello hanno più sequenze introniche conservate di tutti gli altri.

Oggi si sa che il DNA possiede la struttura scoperta da Watson e Crick nel 1953 solo se cristallizzato, mentre negli esseri viventi esso può assumere anche forme diverse lungo la stringa a seconda della composizione locale in basi e del contesto fisico-chimico in cui si trova. [4] Questo fatto è di estrema rilevanza in particolare per la ricezione di "segnali" che provengono dall'interno e dall'esterno delle cellule e regolano il buon funzionamento dei geni in modo che la cellula risponda alle esigenze dell'adattamento al contesto in cui si trova. I "segnali" che arrivano al DNA sono in realtà proteine che costituiscono l'elemento terminale di una catena facente capo ad altre molecole dello stesso tipo situate sulla membrana della cellula e in grado di recepire direttamente i segnali esterni (si chiamano infatti "recettori"). L'attivazione e l'intensità di espressione dei geni dipendono proprio dalla formazione di complessi tra le forme complementari delle proteine segnale e delle specifiche sequenze di DNA che si trovano a monte di essi.

III. Cambiamento e adattamento nei sistemi viventi

Una questione fondamentale riguarda il rapporto tra cambiamento e adattamento nei sistemi viventi, che è legata alle trasformazioni di cui essi sono capaci a fronte di importanti modificazioni subite, alla loro tendenza a riorganizzarsi per ristabilire un nuovo equilibrio, e al fatto di intraprendere un nuovo cammino evolutivo. L'evoluzione degli organismi viventi, e in particolare quella della nostra specie, ha comportato e comporta più strategie di adattamento per far fronte alle diverse mutazioni genetiche e alterazioni dell'ambiente. Osservazioni recenti sulle differenze tra noi e i primati a noi vicini sembrano avvalorare questa ipotesi. L'analisi dei genomi di questi ha permesso infatti di scoprire che essi assomigliano moltissimo

[3] Tradizionalmente all'RNA si associano due ruoli principali: quello di trasferire l'informazione genetica sotto forma di mRNA e quello di intervenire nella sintesi proteica come rRNA e tRNA. In aggiunta a ciò, le attività catalitiche degli RNA (ribosomiali) e di piccoli RNA non codificanti, sono considerate fondamentali in processi post-trascrizionali come lo *splicing* e le modificazioni dell'rRNA negli eucarioti. Nei batteri al contrario, il potenziale regolatorio dell'RNA sembra essere svolto principalmente da piccoli RNA che controllano diverse funzioni biologiche accessorie dei microbi. Recentemente sono stati identificati

circa 140 "small RNA" (sRNA) non codificanti nei batteri, la maggior parte dei quali si trova in *E. coli*, mentre un numero minore è stato caratterizzato in altri microrganismi, molti dei quali patogeni. È stato osservato che questi RNA non

codificanti regolatori sono coinvolti nel controllo di diversi processi quali la replicazione plasmidica, la trasposizione negli eucarioti e nei procarioti, la replicazione fagica e virale, la virulenza batterica, le risposte batteriche a cambiamenti ambientali e nel controllo dello sviluppo degli eucarioti inferiori. Tuttavia la funzione di molti mRNA rimane ancora da chiarire, anche se da numerosi studi sono stati identificati tre generali meccanismi d'azione di queste piccole molecole. Alcuni sRNA sono parte integrante di complessi RNA-proteina come l'rRNA 4.5S che interviene nella secrezione delle proteine e l'ARNasiP che possiede attività catalitica *in vitro*. Alcuni sRNA, invece, mimano le strutture di altri acidi nucleici; un esempio è l'rRNA 6S che lega il fattore dell'RNA polimerasi, cambiando l'affinità di quest'ultima per il promotore. Gli sRNA CsrB e CsrC, invece, possiedono sequenze di ripetizioni multiple che legano la proteina CsrA, presenti anche su mRNA. L'ultimo meccanismo d'azione, il più comune e maggiormente caratterizzato, prevede l'appaiamento degli sRNA con sequenze complementari al messaggero *target* regolando così l'espressione genica.

[4] Il DNA può esistere almeno in due categorie di forme fondamentali (ognuna delle quali ammette diverse altre forme): 1. La forma *circolare* esistente nei procarioti, mitocondri, cloroplasti, virus (un cromosoma ad anello associato a proteine, un'origine di replicazione). 2. La forma *lineare* la troviamo nei virus, sia *single strand* che *double strand*, eucarioti (più origini di replicazione).

al nostro (le differenze tra noi e lo scimpanzé sono dell'ordine dello 1 – 3). Recentemente si è cominciato a capire come mai nonostante le nostre grandi differenze di comportamenti e modi di vita dagli altri primati, i nostri genomi sono tanto simili. La risposta, o quantomeno una parte di essa, sembra trovare conferma nel fatto che nella nostra evoluzione una parte molto piccola del nostro corredo genetico ha giocato un ruolo molto importante. Questa parte ha essenzialmente a che fare con il nostro cervello, come risulta dal fatto che alcuni geni che regolano questi caratteri si sono evoluti molto più rapidamente in noi che negli altri, sia per la porzione codificante che per le zone regolatrici dell'espressione. Questi geni hanno a che fare, non a caso, da un lato con la percezione dei segnali e dall'altro con l'accrescimento dopo la nascita della corteccia cerebrale, essenzialmente attraverso l'aumento del numero di connessioni (sinapsi). La grande plasticità della corteccia cerebrale e l'elevatissima densità delle interazioni che operano in essa, anche grazie all'esistenza di innumerevoli relazioni retroattive (movimenti, azioni, decisioni, ecc.) con l'ambiente, spiegano l'enorme variabilità nei comportamenti e la grande differenziazione culturale della nostra specie, nonché l'enorme capacità di memorizzazione ed elaborazione di informazione e di conoscenza del nostro cervello. Da un punto di vista prettamente neurofisiologico (che certo non spiega tutto), questo può utilizzare ben cento miliardi di neuroni, a fronte di soli 23.000 geni e fra questi si possono formare un miliardo di miliardi di connessioni diverse dando al sistema una plasticità veramente straordinaria.

Per concludere questo paragrafo, vorremmo mettere l'accento su due punti importanti. (i) Nelle scienze della vita si possono elaborare delle leggi locali e proporre dei modelli esplicativi parziali e provvisori e non, come spesso si è cercato di fare e ancora si pretende, un'unica, onnicomprensiva, teoria dello sviluppo e dell'evoluzione che descriva e chiarisca in modo esauriente il passato e il presente e sia anche in grado di prevedere il futuro. (ii) Appare sempre più chiaro che il fenotipo non è totalmente determinato dalla semplice trascrizione e traduzione dell'informazione contenuta nel DNA. Non è d'altra parte nemmeno vero che il fenotipo sia determinato del tutto e in senso lato dall'ambiente.

In realtà ci sono diversi livelli di incidenza dei contesti sul rapporto tra genotipo e ambiente nella continua interazione che determina il fenotipo, a seconda del gruppo di organismi che si osserva. Inoltre, l'impatto dell'ambiente sul genotipo è in generale mediato da processi epigenetici di tipo spaziale e chimico relativi all'azione dei numerosi sistemi complessi di interazione (nei quali sono coinvolti decine e decine di fattori regolatori e coregolatori trascrizionali e post-trascrizionali – cioè numerose famiglie di proteine e numerosi tipi di RNA – durante lo sviluppo embrionale e il differenziamento cellulare) tra i diversi componenti macromolecolari, cellulari e tissutali di un organismo vivente. E tale rapporto dipende anche da parametri interni che controllano e organizzano la dinamica di un sistema vivente, ad esempio dalla sua robustezza intrinseca e capacità alla variazione. Per potersi diversificare enormemente durante l'evoluzione i sistemi viventi hanno saputo inventare strategie di cambiamento e di adattamento molto diverse, le quali escludono l'esistenza di un'unica teoria dell'evoluzione che tenga conto contemporaneamente di tutti gli aspetti della multiversità biologica. Inoltre, i diversi livelli di

organizzazione degli esseri viventi si realizzano a scale spaziali e temporali molto diverse, dove i cambiamenti possono avvenire sia seguendo dei processi continui sia dei processi discreti per “rottture” o “salti”, e dove molte delle attività che intervengono combinano fattori vincolanti, in particolare di tipo geometrico o selettivo, e fattori aleatori, ad esempio di natura cinetica o energetica. Quello che si osserva in generale analizzando le relazioni tra i contesti interni ed esterni dei sistemi viventi è che i più importanti generatori di variabilità fanno intervenire, contemporaneamente e successivamente, entrambi i processi e ambedue i fattori.

IV. Alcune riflessioni sulla nozione di informazione biologica

Nell’ottica che si è cercato di delineare nel precedente paragrafo, vorremmo riflettere sul significato della parola *informazione* e su quello della *quantità di informazione* negli organismi viventi. Spesso si attribuisce a un segmento di DNA la proprietà di avere (e di trasmettere) informazione, vale a dire un certo contenuto di informazione. Ma un frammento di DNA non contiene informazione, esso la acquisisce nel momento in cui entra a far parte di un sistema di relazioni e di interazioni in seno al quale questa informazione può essere scambiata. È attraverso questo scambio che l’informazione acquisisce un “senso”, cioè contribuisce alla costruzione di una struttura e di una funzione, più precisamente di una struttura funzionale. In altre parole, il senso biologico cambia cambiando il senso di riferimento, e al di fuori di un sistema di riferimento non c’è “vera” informazione (ci può essere eventualmente “rumore”). Questo è un aspetto importante per cogliere il ruolo del gene, questa sorta di “entità” da cui deriverebbe tutto. Il gene svolge una funzione all’interno di un contesto, al di fuori del quale perde il suo ruolo.

A questo proposito il matematico e filosofo francese René Thom ha fatto alcune riflessioni significative, con le quali mette in discussione due idee cardine del paradigma della biologia molecolare: primo, l’idea che lo sviluppo degli organismi avvenga secondo un flusso unidirezionale e lineare che va dal genotipo al fenotipo; secondo, l’idea che vede nel DNA il depositario esclusivo dell’informazione genetica e delle principali funzioni biologiche. Egli scrive:

Partir du génome afin de construire la totalité de l’organisme et son évolution temporelle relève du domaine de la croyance. La correspondance génotype et phénotype est une pure et simple *boîte noire* dont on ne connaît que quelques articulations, toutes dans le sens génotype → phénotype, parce que celles qui vont dans un sens inverse heurteraient le dogmatisme antilamarkien qui règne actuellement. (...) L’ADN n’a pas l’exclusivité de toute l’information concernant l’humain. *Les gènes contiennent certes le plan de leur propre structure et celui des protéines, mais non pas la globalité de l’information morphogénétique.* Cela signifie que le génome n’est pas le métabolisme global. Il n’est que la partie fixe de ce dernier. Il est donc le résultat du métabolisme et non l’inverse. [5] Les formes sont des structures dynamiques liées à des invariants. Certes, les gènes participent à la morphogenèse globale; ils sont toutefois stabilisés par la morphogenèse elle-même. (...) Il y a une *aura* de mécanismes qui entoure toute forme. (...) *Le gène participe donc à une structure dynamique plus globale.* Voilà le sens de la relation synthétique entre gènes et

[5] Su questo punto fondamentale, la posizione di Thom è molto simile a quella di Freeman Dyson esposta in (Dyson 1999).

formes. Notons aussi qu'il n'y a aucune raison de penser que *la force a en principe un statut ontologique plus important que celui de la forme*». (Thom 1980, 126-127)

Lo stato delle conoscenze attuali consente di affermare che il genoma è tutt'altro che fisso: in realtà, è una struttura altamente dinamica che può mutare più volte e in più modi nel corso di uno stesso ciclo cellulare. In altre parole, il genoma appare oggi non come una semplice raccolta di geni ordinati lungo i cromosomi ma come un sistema altamente strutturato e dinamico in cui delle relazioni si possono stabilire anche fra geni situati a distanza. Nel genoma avvengono continue variazioni non solo ad opera di mutazioni ma anche per intervento di particelle di DNA estranee, che si inseriscono nelle sequenze nucleotidiche normali di batteri, piante e animali. Nel genoma eucariotico solo il 2% di questi elementi trasferibili (trasposoni) è dato da frammenti di DNA che si trasferiscono da un punto all'altro dei cromosomi: la parte di gran lunga più importante è data dai retrotrasposoni che provengono da RNA che ha subito il processo di trascrizione inversa, trasformandosi in DNA. Ciò si verifica, ad esempio, nel caso dei virus oncogeni e dell'HIV agente dell'AIDS (retrotrasposoni e retrovirus). La quantità dei trasposoni inseriti nel DNA in cui producono sequenze ripetute è altissima. Considerati inizialmente privi di valore, un DNA *junk* o parassita, la loro importanza nel funzionamento del DNA è gradualmente emersa ed oggi è stata chiaramente stabilita nei processi regolativi del DNA con influenza sulla normale fisiologia e morfogenesi della cellula. I trasposoni partecipano all'evoluzione del genoma essendo cooptati in ruoli strutturali e regolatori. Non sono elementi genetici autonomi ma piuttosto agiscono di concerto con il genoma preesistente e cambiando la loro posizione sullo stesso cromosoma o su cromosomi differenti (sono quindi elementi trasponibili o sequenze "mobili" di DNA) entrano nelle reti regolative del genoma che li ospita. Si comportano quindi più da simbiotici che da parassiti.

Come osservato da Girard e Freeling (1999), l'inserzione di trasposoni può alterare sia il livello dell'espressione genica che il profilo spaziale di espressione di geni adiacenti, inducendo effetti regolatori di tipo quantitativo e qualitativo. I trasposoni possono contenere anche induttori (*enhancers*) con specificità tissulare, come promotori (*promoters*) di sistemi di espressione genica e anche, attraverso fattori trans e cambiamenti epigenetici quali la metilazione, agire come soppressori e silenziatori di geni. I trasposoni hanno quindi un importante ruolo sia nella mutazione che nella riorganizzazione del genoma. Dati recenti indicano che la stessa telomerasi possa essersi evoluta da trasposoni o possa aver dato origine a varie famiglie di retroelementi e che quindi i trasposoni giochino un ruolo fondamentale anche nella divisione cellulare. Inoltre sembra importante il loro ruolo in fenomeni immunitari ad esempio nella ricombinazione in linfociti di Vertebrati. I trasposoni, prodotti in gran parte attraverso l'RNA e non direttamente dal DNA, rappresentano quindi una fonte effettiva e importantissima di rinnovamento del genoma e delle sue attività informazionali. In sostanza agendo come simbiotici integrati ripropongono oggi quanto si è verificato attraverso l'integrazione anche a livello genotipico di simbiotici procarioti nella formazione degli organelli della cellula eucariotica. La trascrizione inversa negli Eucarioti può anche avere il ruolo di conservare

ribotipi vantaggiosi nel DNA e poi, con evidente ruolo evolutivo, trasferirli nella linea germinale.

Più importante ancora è la rete che si instaura tra i geni: in un contesto in cui i geni abbiano un'informazione che acquisisce un preciso significato, la complessità di un individuo dipende non solo da quanta informazione possiede, ma anche dalla capacità di ottimizzare l'informazione disponibile e dal contenuto dei suoi messaggi, pertanto dalla sua "qualità". Già negli anni '60, C. H. Waddington e R. C. Lewontin mettevano in luce come, se alla complessità biologica dell'individuo dovesse corrispondere un incremento di quantità d'informazione, le ricombinazioni possibili in termini evolutivi sarebbero state troppo lente. In altre parole, un numero eccessivo di geni renderebbe impossibile la comparsa di quei nuovi assortimenti genici che, una volta selezionati, consentono l'adattamento degli organismi ai cambiamenti ambientali. Ora il "dogma centrale" della biologia molecolare, cioè l'idea che dal DNA all'RNA alle proteine vi sarebbe un flusso unidirezionale di informazione e tutte le proprietà degli organismi deriverebbero da questo flusso, ha ignorato per molti anni il contenuto proteiforme e i diversi significati dei geni. Come già è stato detto, un frammento di DNA non ha di per sé informazione né per la sua duplicazione né per la sintesi proteica, ma ha bisogno di un contesto in cui questo si realizzi. In altre parole, l'informazione emerge dal contesto delle relazioni e non è una proprietà inerente al singolo elemento chimico, come di deduce, invece, dalla logica del dogma centrale.

Il progetto (di mappatura completa del) genoma ha messo in luce alcuni limiti del dogma centrale, basato come abbiamo appena visto sull'ipotesi che i geni e un codice genetico siano in grado di spiegare tutte le caratteristiche di un individuo, poiché, in realtà, quello viene chiamato "codice genetico" è solo uno dei codici necessari. È sicuramente necessario il classico codice genetico, ma servono anche altri "codici" di natura strutturale che consentono il riconoscimento tra proteine e acidi nucleici, come negli esempi della polimerasi e del ribosoma. Tutti conoscono la distinzione tra proteina come sequenza e come struttura biologicamente attiva: infatti non basta la sequenza degli aminoacidi, ma occorre una particolare struttura o conformazione spaziale affinché la proteina sia biologicamente attiva. La struttura, però, non è terminata unicamente dalla sequenza e, quindi, dall'informazione del gene; essa, infatti, dipende anche dalle condizioni chimico-fisiche in cui la proteina si trova. Molti dati sperimentali e modelli teorici che ne danno interpretazioni plausibili, confermano che la sequenza non determina da sola la struttura ma occorre un contesto e delle interazioni che implicano in qualche modo altri codici e processi di altra natura.

Analogamente al linguaggio umano, dove le parole, a un primo livello, sono sequenze di elementi di un alfabeto, ma dove il senso appare solo se esse formano delle frasi coerenti [6] costruite sulla base di una grammatica e una sintassi e capite e comunicate in un contesto semantico intersoggettivo (cioè condiviso da una comunità di soggetti), anche il linguaggio genetico è costituito di parole, frasi, ecc., ma affinché esse acquisiscano un significato biologico è necessario che vengano riconosciute, lette, interpretate e attivate da altri "codici", in particolare epigenetici (che non hanno a che fare con le sequenze delle basi nucleotidiche)

[6] Naturalmente, non esiste un criterio unico e universale di coerenza linguistica.

e da processi di natura cellulare ed extracellulare. Il codice genetico permette di far corrispondere all'alfabeto degli acidi nucleici quello delle proteine, ma conosciamo ancora poco della grammatica e della sintassi del DNA e delle proteine, e conosciamo ancora meno i contesti semantici che sono necessari per le corrette relazioni tra i geni e le proteine e per garantire la loro corretta struttura e funzione. Il genetista Richard C. Lowentin ha osservato a tal proposito quanto segue:

Gli scienziati generalmente affermano che i geni *fanno* o *fabbricano* le proteine e che la molecola di DNA si *auto-riproduce*. Il problema è che questo modo di pensare è una estrema semplificazione di ciò che accade: prima che il gene faccia quello che si dice, occorre prima di tutto che il metabolismo abbia integrato i segnali e i “marcatori” (che sono proteine) che attivano il gene, e poi che la catena che lo contiene sia in contatto con il metabolismo della cellula. In realtà, i geni da soli non possono fare granché: un gene non è *la* causa della sintesi di una proteina, ma piuttosto l'agente di un processo molto più complesso a proposito del quale i biologi molecolari ignorano ancora molte cose. (...) Gli scienziati usano anche un'altra formula, altrettanto equivoca che quella precedente, dicendo che il gene è lo “schema direttore” di una proteina, o la fonte di una “informazione” che determina una proteina. Pertanto, le proteine non potrebbero essere fabbricate senza i geni e il resto del metabolismo cellulare. (...) Gli scienziati dicono anche che la molecola del DNA si auto-riproduce poiché partecipa direttamente al processo di duplicazione. Ma in realtà, è il metabolismo della cellula, nel contesto molto particolare della divisione cellulare, che rende possibile la duplicazione del DNA. Questo abuso di linguaggio non è qualcosa di innocente: molti infatti attribuiscono al materiale genetico di un essere vivente un potere misterioso e autosufficiente che sta al di sopra delle altre componenti dell'organismo. Ma è proprio l'organismo degli esseri viventi nel suo insieme che si “auto-riproduce”, o più esattamente che possiede la capacità di *riprodursi*: essa avviene parzialmente attraverso il rinnovamento dei tessuti costituenti gli organi grazie alla divisione cellulare, e integralmente generando una nuova progenie grazie alla riproduzione sessuata (Lewontin 1999, 18-19).

È importante notare che esiste una differenza fondamentale tra “codice genetico”, cioè l'insieme delle informazioni trasmesse nella sequenza del DNA, e il genoma, ossia l'insieme del patrimonio genetico che caratterizza ogni organismo vivente e che comprende sia i geni codificanti che quelli non codificanti. Il codice genetico è quasi universale (è identico in molti organismi viventi ma non in tutti) e costituisce per così dire solo la grammatica e la sintassi degli acidi nucleici (DNA e RNA) e del processo di biosintesi delle proteine: così viene chiamata la relazione biochimica tra una delle 61 triplette codificanti di basi e uno dei 20 aminoacidi che compongono le proteine. Ma con la stessa grammatica e sintassi di una lingua possiamo creare e comunicare informazioni assai differenti: da un insulto a una lettera d'amore. Così accade per il DNA: utilizzando lo stesso “codice genetico” è possibile costruire un numero praticamente infinito di sequenze geniche o genomi. In questa diversità è da rinvenire la varietà molecolare nell'architettura biochimica degli organismi viventi, la quale, a sua volta, costituisce il “materiale biologico” con cui viene costruito e funziona l'intero organismo. Il genoma delle diverse specie viventi, ovvero l'insieme di questa “informazione genetica” contenuta nel DNA, è tutt'altro che identico in ogni organismo, e anche all'interno di una stessa

specie come quella umana esistono rilevanti differenze.

Il riduzionismo biologico, riproposto in chiave molecolare a partire dal sequenziamento del genoma umano, presenta dei limiti intrinseci fondamentali. La questione è epistemologicamente e culturalmente decisiva. Che la struttura individualmente differenziata dei nostri geni fornisca a ciascun individuo che viene al mondo un contributo biologico-ereditario diverso è un dato ormai ben documentato. Ma ciò che noi siamo anche sotto il solo aspetto biologico non è determinato univocamente dal nostro genoma: in realtà esso si sviluppa attraverso un complesso processo di interazione tra numerose componenti, quali quelle genetiche, cellulari, tissulari, organismiche e ambientali. Per non parlare delle dimensioni cognitive, emotive, affettive e sociali della vita umana, frutto non solo delle caratteristiche neurologiche di ciascun individuo ma del complesso e dinamico tessuto di relazioni che ognuno di noi intrattiene con altri esseri umani e con il suo ambiente vitale (naturale ed antropico).

La visione riduzionista basata sul determinismo genetico è di fatto necessaria alla trasformazione del soggetto vivente in oggetto inanimato. La trasformazione in oggetto sia delle parti che dell'intero corpo del soggetto vivente è preliminare all'idea che quest'ultimo possa essere equiparato ad una macchina, in cui, sostituendo alcuni geni, si ottiene un nuovo organismo, con nuove caratteristiche predeterminate a scelta. Se poi esiste un gene per ogni caratteristica e se si può inserire o togliere geni a piacere, ecco l'illusione che esiste una cura per tutte le malattie.

In realtà, la gran parte delle malattie gravi e ormai tra le più diffuse nei paesi sviluppati (e massicciamente industrializzati), quali tumori, diabete, malattie cardio-vascolari e neurodegenerative, sono più legate ad altri fattori come quelli epigenetici, all'ambiente in cui viviamo e ai nostri modi di vita che ai nostri geni. E quand'anche la sequenza di determinati geni permette di predire un certo rischio di sviluppare una delle malattie menzionate, ciò accade in generale in termini di probabilità assai debole all'interno di una popolazione data, e mai per un determinato individuo. Il fatto è che non si possono più separare gli effetti dei geni da quelli dell'ambiente, perché quest'ultimo influisce sul modo in cui un organismo utilizza i suoi geni. E se a questo si aggiunge che due persone geneticamente identiche (tutti gli esseri umani sono geneticamente simili) acquisiscono nel corso della loro vita delle modificazioni epigenetiche che inducono modalità differenti nell'utilizzo degli stessi geni, partecipando così alla costruzione della loro individualità biologica, si capisce allora che uno degli obiettivi prioritari delle ricerche sul vivente deve riguardare lo studio delle relazioni complesse e mutabili tra il nostro materiale genetico e l'ambiente in cui viviamo e con il quale il nostro organismo intrattiene un costante e attivo rapporto di scambio. Ed è per questo che la frontiera considerata a lungo assoluta tra i geni e l'ambiente, o anche tra innato e acquisito, si è attenuata e per certi aspetti dissolta, lasciando il posto a una nozione più ricca e aperta, quella di una interazione permanente tra i geni e i loro ambienti (interni ed esterni).

Ciò che è "scritto" nei geni (il loro alfabeto chimico) non coincide con il loro "stato" e la loro "attività" né tantomeno si può identificare con la nostra identità (quello che noi siamo) e il nostro destino (quello che noi saremo); piuttosto, essi si iscrivono in un campo di possibilità e di vincoli la cui attualizzazione (vale a dire *espressione* più *azione*) dipende almeno

in parte dalla storia personale di ciascuno, dall'ambiente e dallo stile di vita di ogni individuo. Per esempio, la cartografia precisa del milione di miliardi di connessioni nervose che si effettuano nel nostro cervello non è "scritta" *a priori* nei geni ma emerge progressivamente dalle interazioni fra neuroni, ed è da queste interazioni che dipendono le loro diverse attività, così come la loro vita o morte. Ora, questa rete complessa, diversa per ogni organismo, si modifica nel corso della nostra esistenza secondo la nostra storia e il nostro ambiente. Quando si studia il vivente i suoi livelli di organizzazione e le sue dinamiche, si è quindi di fronte a reti di geni, di proteine, di cellule, di organi, di individui, di specie, di ecosistemi ecologici e dell'intero ecosistema terra: in ognuno di questi livelli emergono delle nuove interazioni e funzioni, e la gran parte dei componenti si rivela essere, per usare le parole di Blaise Pascal, «cose al contempo causanti e causate». Le catene di causalità sono in effetti multidirezionali, con degli effetti di retroazione, amplificazione o inibizione. L'interno, vale a dire i geni e le strutture macromolecolari e cellulari entro le quali agiscono, e l'esterno, ossia i diversi ecosistemi e contesti ambientali, si interpongono e formano una maglia di correlazioni. Richard Lewontin ha scritto che "un essere vivente è allo stesso tempo il luogo e il prodotto di questa interazione". Nella maggior parte delle situazioni i fattori interni e quelli esterni agiscono di concerto ed entrambi pesano nel determinare una certa stabilità o instabilità della "materia" vivente e della materia pensante; lo stesso vale per i meccanismi innati e i caratteri acquisiti, e nel caso della specie umana e dei primati, per la natura e la cultura.

V. Oltre il paradigma del determinismo genetico

Indichiamo ora alcuni limiti del paradigma del determinismo genetico. Nelle ultime due decadi si sono messi in luce in particolare gli elementi seguenti. 1. I geni non presentano solamente una realtà fisico-chimica, ma una realtà molto più complessa di tipo strutturale e funzionale e una loro specificità biologica. 2. Nello studio dei sistemi biologici è importante che si consideri l'attività di regolazione e di controllo che esercitano i fenomeni extracromosomici e cellulari a monte e a valle della trascrizione. 3. L'espressione dei geni non solo appare legata ai processi dello sviluppo ma inoltre ogni gene deve essere regolato in connessione con altri geni. In più, le manifestazioni variabili di molti geni (la loro *ridondanza funzionale*) sembrano poter essere spiegate unicamente supponendo una certa conoscenza dei meccanismi della morfogenesi. 4. Un altro punto importante che inficia uno dei dogmi della biologia molecolare, è l'aver riconosciuto recentemente che non esiste un meccanismo unico di regolazione genetica, bensì più processi di regolazione legati funzionalmente tra di loro. Basti pensare al caso del batterio *Escherichia coli*, in cui agiscono diversi tipi di regolazione, ad esempio di trascrizione.

Benché non si abbia ancora una vera spiegazione di tale processo, si hanno tuttavia molteplici dati sperimentali e teorici che conducono a fare l'ipotesi secondo la quale la regolazione dell'espressione genetica svolge un ruolo fondamentale per la costruzione di quella che possiamo chiamare la *complessità strutturale e funzionale dei geni*. Tale complessità permette di distinguere tra proprietà geometrico-topologiche, proprietà dinamiche e proprietà biologiche dell'espressione genica. In particolare le

proprietà geometrico-topologiche possono aiutare a capire come e perché gli auto-assemblaggi macromolecolari e le strutture auto-organizzate sottostanti ai processi genetici presentano una certa *robustezza* e *stabilità*, e ciò nonostante l'azione di fluttuazioni energetiche e di diversi tipi di instabilità biochimica in parte aleatorie che possono spingere gli organismi viventi (in quanto sistemi altamente dinamici) verso uno *stato lontano dall'equilibrio termodinamico*.

Facciamo un esempio, che ha per giunta a che fare con la questione più generale di come arrivare a descrivere e analizzare la dinamica dell'organizzazione cellulare. In particolare, si tratta di spiegare il perché certe molecole sono localizzate nel nucleo della cellula invece che nel citoplasma, o inversamente. In realtà, la selezione che si opera tra questi due compartimenti è fondata su un gradiente dinamico di una piccola proteina chiamata (Ran) che si manifesta in due stati opposti: l'uno, ricco in energia (Ran-GTP), e l'altro meno energetico (Ran-GDP). Questa proteina, nella sua forma ricca in energia, si trova nel nucleo, e nella sua forma povera in energia, nel citoplasma. Questo significa, quindi, che è questo gradiente energetico a essere letto in due modi del tutto distinti dalla cellula, l'uno inverso dell'altro: in un modo dalle molecole che preferiscono l'ambiente nucleare, nell'altro modo da quelle che preferiscono l'ambiente citoplasmatico. Perciò, al di là della specificità del modo di lettura, un gradiente svolge comunque un ruolo importante nell'organizzazione e attività cellulare. La cosa è tanto più sorprendente poiché le molecole nucleari e quelle citoplasmatiche non cessano di muoversi tra i due compartimenti della cellula. Si tratta dunque di un sistema il cui comportamento è tipico dei sistemi lontani da un certo equilibrio termodinamico: ciò significa che una certa quantità di energia è dissipata in permanenza al fine di mantenere delle specie molecolari attive in due compartimenti cellulari distinti. E questo vuol dire anche che le molecole sono capaci di «leggere» e «riconoscere» i gradienti di energia.

VI. Alcune idee fondamentali delle ricerche attuali in biologia

Sulla questione delle sequenze del DNA e dell'*informazione* biologica, occorre dire che la sequenza del DNA non contiene *tutta* l'informazione necessaria per produrre un organismo. In altre parole, il DNA genomico non è il solo a fornire l'informazione biologica, innanzitutto per il fatto, come si è cercato di spiegare prima, che in molti casi rilevanti i geni sono espressi all'interno di un contesto epigenetico e sono attivati in relazione con una specifica attività regolatrice di tipo cellulare che opera nel corso dello sviluppo embrionale e della morfogenesi.

Lo stesso dogma centrale della biologia molecolare, secondo il quale le sequenze del DNA definiscono in modo lineare, univoco e predeterminato le sequenze di ogni singola proteina, in modo tale che l'inverso non accada (detto diversamente, la sequenza del DNA contiene tutta l'informazione necessaria per produrre una proteina secondo un flusso unidirezionale), è ormai riconosciuto essere sostanzialmente falso e in ogni caso parziale. Si pensi, ad esempio, al fatto che il codice genetico può essere (in parte o del tutto) degenerato; oppure al fenomeno ancora più importante dell'esistenza di regioni non codificanti del DNA che possono variare senza che vi sia alcun effetto sul prodotto finale della proteina. Negli organismi

eucarioti, come abbiamo già visto, queste regioni non codificanti si ritrovano sia all'interno di uno stesso gene sia tra geni diversi. In conseguenza di questo e di altri fenomeni complessi collegati, la sequenza del DNA e il codice genetico non sono affatto sufficienti per poter predire la sequenza di una proteina. Si ha bisogno di altri elementi importanti per spiegare il fenomeno sopra descritto, ad esempio si ha bisogno della nozione di *frontiera* tra regioni codificanti e regioni non codificanti.

Il punto fondamentale è che la descrizione e la comprensione profonda dell'intero organismo richiede la conoscenza dell'insieme delle proteine e degli RNA prodotti dal proprio genoma, e anche la conoscenza di come questo complemento fondamentale dell'organizzazione biologica cambia in funzione dello sviluppo (embriogenesi e morfogenesi) e dell'ambiente. A questo proposito ci appare importante mettere l'accento sui seguenti punti.

- i) Grazie alla produzione di più RNA messaggeri attraverso processi alternativi degli RNA, si ha spesso una grande varietà di forme di proteine umane. La variazione degli RNA messaggeri può avvenire secondo modalità differenti. Si può avere produzione di molteplici RNA messaggeri a partire da uno stesso gene. I diversi tipi di cambiamento nella struttura degli RNA messaggeri possono essere regolati in vari modi, a seconda del genotipo sessuale, del differenziamento cellulare, o dell'attivazione di un certo tipo di segnalazione cellulare.
- ii) Una scoperta recente relativa alla *Drosophila* costituisce un esempio affascinante che mostra la sottigliezza dei cambiamenti strutturali che può subire una proteina, ed è la prova che un gran numero di proteine può essere prodotto da un singolo gene utilizzando lo *splicing alternativo*. In termini più generali, lo splicing alternativo è quel processo attraverso il quale, mediante un diverso arrangiamento degli esoni (regioni di RNA codificanti), da uno stesso gene possono derivare diverse proteine, dette *isoforme*, che esercitano funzioni biologiche differenti a livello della cellula. Si consideri che il genoma della *Drosophila* contiene circa 13.600 geni, mentre il singolo gene DSCAM può produrre tre volte tanto il numero di proteine. Da molti anni si ha il problema di capire come mai a un organismo complesso come il moscerino di *Drosophila* gli basti un così piccolo numero di geni per produrre l'insieme delle sue funzioni. È chiaro che, grazie al processo dello splicing alternativo, il numero di geni non è un criterio fondamentale per capire la complessità proteica di un organismo. Infatti, nel caso specifico considerato qui, lo splicing alternativo permette di amplificare il prodotto genico da cinque a dieci volte, ottenendo un numero di trascritti molto più alto rispetto ai geni presenti nel genoma umano.
- iii) C'è infine un altro punto importante che si ricollega a quanto appena detto. Esistono diversi altri tipi di informazione biologica che provengono da proprietà chimiche, fisiche, conformazionali, organizzazionali e ambientali degli organismi, ed esistono perciò differenti livelli d'organizzazione dei sistemi viventi.

La nozione di "informazione", così pervasiva in biologia e particolarmente nella biologia molecolare, può apparire ambigua e limitata dal momento in cui si prendono in considerazione processi altamente

complessi come quelli dell'espressione e regolazione genetica e dell'attività cellulare. Legato a questo, c'è il problema dei limiti dell'approccio riduzionista nelle scienze della vita. Per un biologo, il riduzionismo significa che le caratteristiche di un organismo vivente possono essere descritte e spiegate unicamente e interamente in termini delle sue proprietà fisiche e chimiche. Il che ha come conseguenza di ridurre la biologia ad una scienza pienamente riconducibile alle leggi della fisica e della chimica. Il problema tuttavia è che, diversamente dalla fisica, i fenomeni biologici sono estremamente complessi, si comportano ed evolvono in modo essenzialmente non lineare, non determinista e imprevedibile. Essi sono inoltre un concentrato di memoria co-evolutiva e di storia ecosistemica. Infine, gli esseri viventi non sono sistemi separabili o riproducibili come lo sono gran parte dei sistemi fisici (classici e quantistici); tanto è vero che anche la più piccola operazione o mutazione locale effettuata su un organismo può non solo ripercuotersi sull'intero organismo ma anche modificare in modo spesso irreversibile il corso del suo sviluppo. In altre parole, nei sistemi viventi non vale il principio di Curie dell'esatta simmetria tra le cause e gli effetti, in molte situazioni avviene proprio il contrario, vale a dire che gli effetti possono agire retroattivamente sulle cause e manifestarsi in modo diversificato e asimmetrico a diverse scale spaziali e temporali. Per riassumere, quasi tutti i fenomeni biologici sono intrinsecamente non riduzionisti, nel senso che non possono essere spiegati in termini unicamente di proprietà fisiche e chimiche, e nel senso che il suo funzionamento globale non può essere capito se lo si vede come la somma della funzionalità di ogni sua singola componente. Come si è giustamente notato:

[...] The reductionist approach remains dominant, however, and system biology is often seen as no more than integration of diverse data into models of systems. This way of thinking needs to be changed if systems biology is to lead to an understanding of life and to provide the benefits that are expected from it. The emphasis ought to be on the needs of the system as a whole for understanding the components, not the converse. (...) The development of biochemistry was driven by reductionism, with cells separated into their components, which were then separated into smaller components, and then studied in isolation. The reductionist stage was certainly necessary, and 20th century biochemistry could not have achieved the successes that it did if components had never been studied one at a time. The time has come, however, to move beyond this, beyond even studying the interactions of the components with one another, because all of them form parts of a whole, *and their presence in the whole can only be understood by considering the needs of the whole*. As an example, many cases of cooperative feedback inhibition of metabolic pathways [...] cannot be explained solely in terms of the components concerned, but requires consideration of the whole system, including protein synthesis. (Cornish-Bowden A., & M.L. Cárdenas 2005, 516-519, corsivo nostro)

Esistono diversi meccanismi biologici, per esempio quelli legati allo sviluppo embrionale e alla morfogenesi, che solo in minor misura dipendono dal DNA genomico, e ciò diversamente da quanto generalmente si pensava fino a non molto tempo fa. Il ruolo più importante lo svolgono infatti i fenomeni epigenetici quali il rimodellamento e la dinamica della cromatina e l'architettura spaziale e funzionale del cromosoma. Questi meccanismi controllano in parte il modo in cui si realizzano lo sviluppo

dell'embrione e l'organizzazione cellulare dell'organismo. Si è ad esempio potuto mostrare che in certe piante l'organizzazione e l'evoluzione di una cellula cambiano in risposta a una o più informazioni, a uno o più processi di tipo posizionale. In altre parole, molti tipi di cellule (vegetali e animali) sono sensibili alla (e controllate dalla) *posizione spaziale* dei gradienti di morfogeni agenti nei tessuti durante lo sviluppo embrionale. Le cellule avrebbero dei "percettori" (oltre che dei "recettori") capaci di rispondere in modo differenziato alle diverse concentrazioni del gradiente. È come se certi geni responsabili dello sviluppo di determinate parti dell'organismo (allo stadio dell'embrione) si attivassero solamente allorché la concentrazione del morfogeno (o gradiente morfogenetico) è sufficientemente alta. Il grado di attività del morfogeno lungo la catena di eventi legati a una certa fase dello sviluppo dipende in parte dalla presenza di *induttori* o *promotori* che aumentano il grado di adesione di questi morfogeni a certi siti specifici di natura trascrizionale e post-trascrizionale. Questo significa che le cellule in qualche modo "avvertono" la presenza di un morfogeno e rispondono in modo differenziato, secondo la sua concentrazione. Non è necessario che sia un *induttore* che "sente" per un fattore di crescita specifico, potrebbe anche essere un *recettore* localizzato sulla superficie della cellula (la membrana cellulare). L'interpretazione dei gradienti morfogenetici è tanto più convincente se non è lineare, e la loro azione è tanto più incisiva se non si limita solo a "diffondere", ma anche a creare una connettività robusta alla scala globale dell'organismo. Si possono, infatti, usare dei modelli detti "multi-gradiente" per descrivere certi meccanismi della biologia dello sviluppo. Un modello semplice è stato proposto per spiegare lo sviluppo di certi motivi di "eyespot" che si formano sulle ali della farfalla. Un primo gradiente corrisponderebbe alla diffusione lineare di un morfogeno, il secondo gradiente avrebbe a che fare con l'"interpretazione" di questo morfogeno; e lo spettro di sensibilità delle cellule coinvolte differirebbe secondo le diverse regioni o i diversi domini morfodinamici dell'ala.

VII. La biologia oltre il codice genetico, il ruolo di altri processi nello sviluppo

È chiaro che i geni non sono tutto nella vita, e il codice genetico è peraltro incapace di spiegare molti processi biologici fondamentali dei sistemi viventi, in particolare il rimodellamento della cromatina e l'organizzazione spaziale del cromosoma, la dinamica e mobilità del citoscheletro, la comunicazione cellulare, i meccanismi soggiacenti alla formazione delle strutture dell'organismo durante l'embriogenesi. In più, oggi si riconosce il ruolo importante che svolgono certe proprietà non codificate geneticamente come l'elasticità e deformabilità di certe strutture biologiche ai livelli macromolecolare, cellulare e dell'intero organismo per la regolazione e rigenerazione di certi processi fisiologici. Citiamo due esempi particolarmente significativi: (1) il ruolo motore dell'elasticità di determinate membrane biologiche nel processo dell'endocitosi; (2) il ruolo di forze e deformazioni geometriche (si vedano Farge 2003, e Mistelli 2008) di tessuti embrionali nel processo di regolazione di certi geni dello sviluppo che vengono espressi durante i primi stadi dello sviluppo dell'embrione di *Drosophila*, in particolare nel corso della gastrulazione.

Da circa una trentina d'anni si sono individuati i cosiddetti *geni dello sviluppo* la cui espressione rivela una sensibilità di tipo geometrico-dinamico, invece che genetico. Consideriamo brevemente il modello dell'embrione di *Drosophila*, nel quale l'azione dei geni dello sviluppo è stata ben caratterizzata durante le prime fasi dello sviluppo. Questo modello comporta due metodi ognuno dei quali richiede una risposta diversa al problema. Il primo consiste nell'individuare quei geni dello sviluppo i cui profili di espressione potrebbero subire delle modificazioni importanti in risposta a una deformazione indotta per via esogena, come una torsione (un *twist*) applicata all'intero embrione. Il secondo consiste nell'identificare quelle cellule la cui tensione superficiale potrebbe dipendere specificatamente da certi movimenti morfogenetici endogeni che hanno luogo durante la gastrulazione, i quali sarebbero capaci di indurre una modulazione meccanica nell'espressione di certi geni dello sviluppo tra quelli riconosciuti come sensibili dal punto di vista geometrico-dinamico.

Il significato di tale meccanismo è che la forza meccanico-geometrica, cioè la torsione, applicata sull'embrione della *Drosophila*, condiziona il modo in cui i suoi geni dello sviluppo si esprimono. È chiaro quindi che tutto ciò che accade nei processi viventi non è di natura puramente genetica, e certe proprietà fondamentali delle cellule e degli organismi sono sensibili a situazioni di tipo geometrico-dinamico. Il che significa che quelle cellule e quegli organismi possono riorganizzarsi in risposta a questo genere di vincoli spaziali e dinamici. Si tratta ancora di capire se questo tipo di modello può eventualmente applicarsi ai tessuti e agli organi. Non è da escludersi che un certo tipo di pressione geometrica accoppiato a uno stress di natura chimico-ambientale esercitati su tessuti e organi possa giocare un ruolo nella deregolazione dei geni. Comunque sia, questa capacità che hanno le cellule e gli organismi di adattare le loro funzioni locali e il loro metabolismo globale ai diversi cambiamenti interni ed esterni costituisce uno degli aspetti fondamentali della plasticità ontogenetica e filogenetica dei sistemi viventi. Generalmente l'adattamento non avviene in modo passivo né per semplici mutazioni aleatorie, ma piuttosto per cicli di trasformazioni attive: l'organismo si adatta (o si rinnova) trasformando dei vincoli e allo stesso tempo liberando delle risorse.

VIII. Creatività e plasticità nei sistemi viventi

Alla luce di quanto detto, si può pensare che il concetto di *creatività* (che include le idee di mobilità, azione ed emergenza) sia più appropriato per descrivere il processo dello sviluppo, di quanto non lo sia la nozione di *codice meccanico* che ha prevalso sino ad ora, e quella (di natura informatica) di *programma* a essa direttamente legata, [8] ovvero l'idea che lo sviluppo segue semplicemente un insieme finito di istruzioni (fissate appunto da un programma). Tuttavia, esistono valide ragioni per pensare che lo sviluppo ontogenetico e filogenetico di un organismo non si riduca in alcun modo alla "lettura", decodificazione e implementazione di un insieme finito di regole chimiche e di istruzioni genetiche. Esso appare piuttosto come il risultato di un processo d'interazione e retroazione continua tra il genotipo e il fenotipo (tra fenomeni e mutazioni locali e

[8] Si vedano su questo punto fondamentale le riflessioni interessanti di H. Atlan nel libro *La fin du «tout génétique» ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie* (Paris, 1999). Scrive Atlan: "Il est clair [...] que personne n'a, jusqu'à présent, découvert dans l'ADN cette structure logique supposée de programme d'ordinateur. Les séquences codantes d'ADN sont traduites en séquences d'acides aminées par l'intermédiaire du code génétique, mais c'est tout. L'ADN ne présente que très peu

cambiamenti e contesti globali), e sono al contempo la dinamica e l'evoluzione di questa interazione che produce un qualsiasi organismo vivente.

La generazione ontogenetica di un organismo multicellulare individuato attraverso i processi dello sviluppo embrionale e della morfogenesi si può vedere al contempo più come un processo creativo e una trasformazione generativa che come la semplice nozione meccanica di “copia”-e-“riprodurre”; i fenomeni d'auto-organizzazione nel mondo vivente costituiscono un magnifico esempio da cui traspare chiaramente questa proprietà straordinaria della creatività costantemente all'opera nelle strutture e forme biologiche. La formazione di nuove strutture durante lo sviluppo (differenziamento cellulare, formazione di tessuti, genesi degli organi) non può essere spiegato unicamente mediante il codice genetico e i meccanismi molecolari. Si ha bisogno di concetti esplicativi più potenti e profondi rispetto alle “immagini” del codice e della macchina. Con queste ultime si accede tutt'al più alla sintassi del funzionamento di un organismo vivente, cioè alle regole di base e ai meccanismi locali, ma questa sintassi spiega poco o niente senza la semantica dell'azione di queste regole, delle interazioni e dei processi, ossia delle diverse “interpretazioni” biologiche e dei contesti globali.

Ad esempio, i principi della plasticità topologica (o flessibilità conformazionale) e dell'organizzazione dinamica permettono (almeno in parte) di comprendere il modo in cui le strutture sono generate grazie a processi di rimodellamento funzionalmente canalizzati, come ciò effettivamente accade nel caso del ripiegamento e arrotolamento della cromatina su sé stessa o della continua riorganizzazione del cromosoma durante la meiosi. Delle strutture possono essere generate anche grazie al principio di auto-organizzazione attraverso l'azione di fattori dinamici intrinseci quali parametri cinetici e reazioni biochimiche. Inoltre, può contribuire alla formazione di nuove strutture l'influenza di fattori ambientali esterni di tipo chimico, energetico, termodinamico, ecc. Un'altra situazione interessante è il controllo dinamico che esercita l'“informazione posizionale” (flusso d'informazione spazialmente dipendente) sulle prime fasi dello sviluppo dell'embrione di molte specie animali, nella fattispecie su quello di *Drosophila*. Infatti, come si è già accennato, dei “gradienti morfogeni” contribuiscono alla formazione di pattern sul corpo dell'organismo tramite la determinazione dell'“informazione posizionale” nei campi morfogenetici.

IX. Occorre una nuova teoria della biologia

In fondo si tratta di costruire nuovi metodi e modelli, diciamo pure una nuova teoria biologica in cui il linguaggio di tipo informazionale (codici, programmi, computazioni) che ha caratterizzato e ancora caratterizza in gran parte la biologia molecolare, sia completato da (o tradotto in) un linguaggio sistemico-dinamico (spazio delle fasi, biforcazioni, attrattori, percorsi alternativi) e nel linguaggio della topologia (deformazioni, plasticità, continuità-discontinuità, genesi di forme). Quanto detto è giustificato

d'éléments de syntaxe, et à notre connaissance pas le moindre élément de sémantique qui permette d'y voir une structure de langage, même formelle. Si l'on admet donc que l'ADN n'est pas nécessairement un programme d'ordinateur, de quoi peut-il donc s'agir ? Il existe deux autres possibilités. La première, c'est qu'il s'agisse purement et simplement d'une séquence aléatoire. Bien que les relations entre séquence aléatoire et programme d'ordinateur ne soient pas simples [...], je n'examinerai pas cette hypothèse en détail, tant il paraît difficile d'admettre que l'ADN ne soit qu'une séquence aléatoire, puisque des modifications de cette séquence entraînent des conséquences importantes sur le développement ou le fonctionnement des organismes concernés. L'autre possibilité est que l'ADN soit un ensemble de données plutôt qu'un programme” (23-24).

essenzialmente dal fatto che il nostro modo tradizionale di rappresentarci i sistemi, il quale fa uso di insiemi fissati di stati sequenziali e di regole meccaniche, appartiene ad una classe estremamente limitata di sistemi a cui si può dare il nome di *sistemi statici semplici* o (più concisamente) *meccanismi*. È ormai chiaro, tuttavia, che i sistemi biologici non appartengono a tale classe e perciò dovrebbero essere chiamati *sistemi complessi* o *dinamici*. I sistemi semplici sono tutt'al più delle approssimazioni dei sistemi complessi.

In biologia oggi siamo dinanzi a un cambiamento profondo di paradigma, ovvero al passaggio da un punto di vista secondo il quale la sequenza del DNA è il depositario principale (se non l'unico) dell'informazione biologica a una visione molto più complessa secondo la quale l'informazione biologica si origina e si organizza a più scale (da quella della molecola singola a quella della biosfera) e su livelli differenti, inclusi i fenomeni epigenetici e la regolazione proteica, l'organizzazione e comunicazione cellulare, le proprietà locali e globali delle forme degli organismi e i loro cambiamenti all'interno di uno o più ecosistemi. In questa visione si mette l'accento sul fatto che le relazioni tra i diversi componenti di una struttura biologica sono molto più importanti di ogni singolo componente considerato indipendentemente dagli altri. Di conseguenza, lo sviluppo di un approccio integrativo e sistemico nello studio degli esseri viventi appare necessario se si vuole capire il ruolo e il significato delle *interazioni*, delle *proprietà emergenti* e dei *comportamenti globali* delle forme viventi.

I concetti di *regolazione* e d'*organizzazione* sono diventati estremamente importanti per capire molti processi biologici fondamentali. Gli stessi eventi genetici all'interno della cellula, quali la replicazione, la trascrizione, la traduzione, la ricombinazione e la riparazione del DNA, sono resi possibili dall'azione di specifici enzimi regolatori i quali possono modificare e adattare la conformazione topologica del DNA, nello spazio e nel tempo, a quegli eventi biologici fondamentali. Le diverse forme che il DNA e la struttura cromatinica possono acquisire durante un ciclo vitale sono alla base stessa dell'organizzazione del cromosoma e della sua capacità di compattarsi all'interno del nucleo. Esistono diverse altre famiglie di proteine regolatrici che orchestrano i processi trascrizionali e post-trascrizionali durante l'embriogenesi e la morfogenesi.

Infine, è importante sottolineare che l'ontogenesi dovrebbe essere concepita nei termini della storia interna delle trasformazioni strutturali indotte da determinati principi di organizzazione dinamica che regolano e orientano lo sviluppo di un organismo pluricellulare in funzione dei vincoli interni e dei condizionamenti esterni. Il che significa che l'ontogenesi di un sistema vivente corrisponde alla storia della sua evoluzione, nonché alla possibilità che si perpetuino le sue capacità ad auto-organizzarsi per permettere il maggior numero di possibili variazioni fenotipiche viabili. Questo porta a pensare che la plasticità conformazionale e l'organizzazione funzionale siano due proprietà essenziali e interdipendenti degli organismi viventi che gli consentono di acquisire un carattere morfologico e funzionale, un'esistenza individuale e collettiva.

Il problema della generazione, dell'emergenza e del divenire delle forme è un aspetto fondamentale delle ricerche in biologia. Le forme viventi non sono statiche ma dinamiche, nel senso che esse emergono da più insiemi di interazioni funzionali tra diversi componenti, siano essi

molecole, cellule, organi, ecc. Queste reti di interazioni influenzano in modo importante, attraverso la trasmissione e diffusione di diversi contenuti informativi e comunicazionali, il comportamento delle diverse strutture biologiche e contribuiscono a che si costituiscano i differenti livelli di organizzazione che formano un organismo.

Bibliografia

- Atlan, H. (1999). *La fin du « tout génétique » ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*. Paris: INRA Édition.
- Benecke, A. (2003). Genomic Plasticity and Information Processing by Transcriptional Regulators. *Complexus*, 1 (65-76).
- Boi, L. (2022). A Reappraisal of the Form-Function Problem. Theory and Phenomenology (73-103), *Theory in Biosciences*, Special Issue on Geometry and Phenomenology of the Living. L. Boi & C. Lobo (eds), 141 (2).
- Boi, L. (2009). Epigenetic Phenomena, Chromatin Dynamics, and Gene Expression. New Theoretical Approaches in The Study of Living Systems, *Biology Forum*, 103 (4), 27-58.
- Boi, L. (2011). Plasticity and Complexity in Biology: Topological Organisation, Regulatory Protein Networks and Mechanisms of Gene Expression (287-338). In G. Terzis & R. Arp (eds), *Information and Living Systems. Philosophical and Scientific Perspectives*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Boi, L. (2017). The Interlacing of Upward and Downward Causation in Complex Living Systems: On Organisation, Emergence and Wholeness (180-203). In M. Paolini Paoletti & F. Orilia (eds). *Philosophical and Scientific Perspectives on Downward Causation*. London: Routledge.
- Buiatti, M. (2004). *Il benevolo disordine della vita. La diversità dei viventi tra scienza e società*. Torino: UTET.
- Canguilhem, G. (1965). *La connaissance de la vie*. Paris: Vrin.
- Cornish-Bowden A., & M.L. Cárdenas, (2005). Systems Biology May Work When We Learn To Understand The Parts in Terms of The Whole, *Biochemical Society Transactions*, 33 (516-519).
- Crick, F. (1970). The Central Dogma of Molecular Biology, *Nature*, 227 (561-563).
- Darwin, Ch. (2009). *L'origine della specie*. A cura di G. Pancaldi. Milano: Rizzoli (prima ed. in inglese, 1859).
- Del Re, G. (1996). Organization, information, and autopoiesis: from molecules to life (277-293). In B. Pullman (ed.). *The Emergence of Complexity in Mathematics, Physics, Chemistry and Biology*. Pontificia Academia Scientiarum and Princeton University Press.
- Dyson, F. (1999). *The Origins of Life*. Cambridge University Press.
- Geoffroy Saint-Hilaire (1830). E., *Principes de philosophie zoologique*. Paris: Pichon et Didier.
- Girard, L. & Freeling, M. (1999). Regulatory Changes As a Consequence of Transposon Insertion, *Dev Genet*, 25 (291-296).
- Jacob, F. (1970). *La logique du vivant*. Paris: Gallimard.
- Kornblihtt, A. R. et al. (2013). Alternative Splicing: A Pivotal Step Between Eukaryotic Transcription and Translation, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14 (153-165).
- Le Guyader, H. (2000). Le concept de plan d'organisation: quelques aspects de son histoire", *Revue d'histoire des sciences*, 53 (3-4), 339-380.
- Lewontin, R. C. (2022). *Gene, organismo e ambiente*. Roma-Bari: Laterza.
- Lewontin, R. C. (1999). *Il sogno del genoma umano e altre illusioni della scienza*. Roma-Bari: Laterza.
- Marcos, A. (2011). Bioinformation As a Triadic Relation. In G. Terzis & R. Arp (eds). *Information and Living Systems. Philosophical and Scientific Perspectives*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Maynard Smith, J. (2000). The Concept of Information in Biology, *Philosophy of Science*, 67 (2), 177-194.
- McClintock, B. (1984). The significance and responses of the genome to challenge, *Science*, 226, 792-801.
- Minelli, A. (2007). *Forme del divenire. Evo-devo: la biologia evuzionista dello sviluppo*. Torino: Einaudi.
- Mistelli, T. (2007). Beyond The Sequence: Cellular Organization of Genome Function, *Cell*, 128, 787-800.
- Noble, D. (2008). Genes and Causation, *Phil. Trans. Roy. Soc. A*, 366, 1125-1139.
- Noble, D. (2006). *The Music of Life. Biology Beyond Genes*. Oxford: Oxford University Press.
- Sara, M. (1999). Lamarckian Aspects in Contemporary Biology, *Epistemologia*, 22, 223-250.
- Sarkar, S. (1996). Biological Information: A Skeptical Look at Some Central Dogmas of Molecular Biology (187-231). In S. Sarkar (ed). *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. Netherlands: Kluwer.
- Schrödinger, E. (1944). *What is life?*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Strohman, R. C. (1997). Epigenesis and Complexity. The Coming Kuhnian Revolution in Biology, *Nature biotechnology*, 15, 194-200.
- Thom, R. (1980). *Modèles mathématiques de la morphogenèse*. Paris: Bourgois.
- Thompson, D'Arcy W. (1942). *On Growth and Form*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Varela, F. (1988). *Autonomie et connaissance, essai sur le vivant*. Paris: Éditions du Seuil.
- Waddington, C. H. (1953). Genetic Assimilation of an Acquired Character, *Evolution*, 7, 118-126.
- Waddington, C. H. (1961). *The Nature of Life*. London: Geirge Allen & Unwin.

C I B

E R N

E T I

C A Prospettive
sul pensiero
sistemico

I/2023
ISSN: 2385-1945

Philosophy
Kitchen #18

A cura di Luca Fabbris e Alberto Giustiniano

Philosophy Kitchen. Rivista di filosofia contemporanea
#18, I/2023

Rivista scientifica semestrale, soggetta agli standard
internazionali di *double blind peer review*

Università degli Studi di Torino
Via Sant'Ottavio, 20 – 10124 Torino
redazione@philosophykitchen.com
ISSN: 2385-1945

Philosophy Kitchen è presente in DOAJ, ERIHPLUS,
Scopus®, MLA, WorldCat, ACNP, Google Scholar, Google
Books, e Academia.edu. L'ANVUR (Agenzia Nazionale di
Valutazione del Sistema Universitario) ha riconosciuto la
scientificità della rivista per le Aree 8, 10, 11, 12, 14 e l'ha
collocata in Classe A nei settori 10/F4, 11/C2, 11/C4.

Quest'opera è distribuita con Licenza Creative Commons
Attribuzione 4.0 Internazionale.

www.philosophykitchen.com — www.ojs.unito.it/index.php/philosophykitchen

Redazione

Giovanni Leghissa — Direttore
Alberto Giustiniano — Caporedattore
Mauro Balestreri
Veronica Cavedagna
Carlo Deregibus
Benoît Monginot
Giulio Piatti
Claudio Tarditi

Collaboratori

Daniilo Zagaria — Ufficio Stampa
Fabio Oddone — Webmaster
Alice Iacobone — Traduzioni

Comitato Scientifico

Luciano Boi (EHESS)
Petar Bojanic (University of Belgrade)
Rossella Bonito Oliva (Università di Napoli "L'Orientale")
Mario Carpo (University College, London)
Michele Cometa (Università degli Studi di Palermo)
Raimondo Cubeddu (Università di Pisa)
Gianluca Cuozzo (Università degli Studi di Torino)
Massimo Ferrari (Università degli Studi di Torino)
Maurizio Ferraris (Università degli Studi di Torino)
Olivier Guerrier (Institut Universitaire de France)
Gert-Jan van der Heiden (Radboud Universiteit)
Pierre Montebello (Université de Toulouse II – Le Mirail)
Gaetano Rametta (Università degli Studi di Padova)
Rocco Ronchi (Università degli Studi dell'Aquila)
Barry Smith (University at Buffalo)
Achille Varzi (Columbia University)
Cary Wolfe (Rice University)

Progetto grafico #18
Gabriele Fumero (Studio 23.56)

Lo 0 e l'1 del sistema binario, il linguaggio più ristretto e universale generano risonanze e interferenze, trasmettendo vibrazioni visive al posto di informazioni.



UNIVERSITÀ
DI TORINO

P

K

