

Costruire ex novo organismi viventi oggi si può. Per gli androidi del film di Ridley Scott bisogna ancora aspettare, ma i giocattoli "vivi" del tecnico Nexus sono già una realtà. L'ultima frontiera della biologia sintetica è sviluppare programmi "copia e incolla" di cellule. Ecco come

Dna fai-da-te

Premiata fabbrica Blade Runner

ARNALDO D'AMICO

Clonazione e ingegneria genetica, coi loro Ogm e animali-fotocopia, stanno per andare in pensione. Siamo entrati nel "Nexus century": quello in cui gli organismi viventi si costruiscono ex novo, anziché modificarne qualche gene. Come faceva la Nexus Corporation del film *Blade Runner*. Per i replicanti degli esseri umani veri e propri mancano ancora le conoscenze necessarie. Ma qualcosa di simile ai giocattoli viventi che popolavano la casa del tecnico della Nexus giustiziato dalla bella androide del capolavoro di Ridley Scott è già stato fatto. Tutto è cominciato nel 2000, quando su *Nature* due gruppi di ricerca indipendenti annunciano la costruzione di un interruttore e un orologio, che di fatto sono cellule viventi. Nel giro di pochi anni si realizzano altre cellule viventi con funzioni diverse: interruttori di vario tipo, sensori per odori, luce, temperatura, campi magnetici, e poi memorie, oscillatori, generatori di impulsi e microfabbriche di farmaci, resine, plastiche biodegradabili, carburanti.

Come è stato possibile? Il primo passo è stato decodificare i geni presenti in una cellula, che

siano dieci, cento o diecimila non ha importanza. Poi, con le nuove tecnologie appena messe a punto, si sintetizzano e si "cuciono" insieme. Infine, si mettono in uno *chassis*, un telaio, come i biologi sintetici (gli scienziati che praticano la nuova disciplina) definiscono una cellula svuotata del suo Dna, lasciando solo la parte che ne permette la vita e la riproduzione. «La biologia sintetica può anche, combinando e integrando sistemi di geni scoperti in forme di vita diverse, realizzare organismi che hanno funzioni o producono materiali nuovi per la natura», precisa Carlo Alberto Redi, genetista dell'università di Pavia. Un altro passo avanti avviene nel 2003 quando il Mit (Massachusetts Institute of Technology) di Boston, culla della biologia sintetica, apre un sito ad accesso libero dove i ricercatori depositano le sequenze dei geni e dei loro regolatori che man mano scoprono e degli *chassis* realizzati. Si chiama "Registro di parti biologiche standard", l'indirizzo è partsregistry.org ed è un catalogo di funzioni, dispositivi e parti, appunto gli *chassis*. I "telai" disponibili derivano da un batterio abituale ospite dell'intestino umano, l'*escherichia coli*, dal lievito di birra, da alcuni virus, ultime arrivate, cellule staminali di ovaio di criceto e di rene umano. La loro realizzazione, al

momento, richiede strumentazioni non alla portata di tutti i laboratori. Tutto il resto invece si copia. Ad esempio, per fare una foto batterica ad alta definizione (13 megapixel per centimetro quadrato) si clicca "coloroid" e si trovano gli undici componenti tra geni e regolatori che dotano uno chassis della capacità di diventare scuro se colpito dalla luce. Sono messi a disposizione da studenti della Texas University ad Austin e corredati dei loro ritratti in fotografia batterica.

Di ogni pezzo di Dna capace di svolgere una funzione (produrre una proteina, accendere o spegnere l'espressione di un altro gene, determinare il tempo di vita di una cellula eccetera) c'è la sequenza di lettere che lo compongono, le molecole (i nucleotidi) che costituiscono il Dna. Un "copia e incolla" sul programmino del computer (ce ne sono anche per iPad) ad esempio *Genoma compiler*, collegato a una macchinetta che assembla le molecole-lettera del Dna, ed ecco gli undici geni e relativi regolatori da impiantare. I pochi microrganismi ottenuti si fanno moltiplicare sino a generare il film fotosensibile della dimensione voluta. Una curiosità, al momento nulla di più. Come la zampa di rana che

Luigi Galvani muoveva con l'elettricità nel Settecento e che divenne il primo passo di una rivoluzione che cambiò la storia umana.

La fotografia batterica è il dispositivo più semplice in catalogo. Ci vogliono un centinaio di geni e regolatori per dotare una cellula del movimento. Di meno per un dispositivo di autodistruzione, o di distruzione di altre cellule, un centinaio invece per far produrre resine, plastiche, farmaci o carburanti. E così via per il centinaio di funzioni e dispositivi diversi sinora messi a disposizione. Nel complesso, le sequenze di Dna depositate sinora sono numerose migliaia. E proprio la produzione di sostanze spiega bene il superamento dell'ingegneria genetica. Dice ancora Redi: «Ec-

co un esempio pratico: la produzione di artemisina, un potente farmaco contro la malaria. È stato scoperto in quantità minime in una pianta, l'*Artemisia annua* (assenzio romano) e, con grandi difficoltà, si può ottenere dalla ingegner-

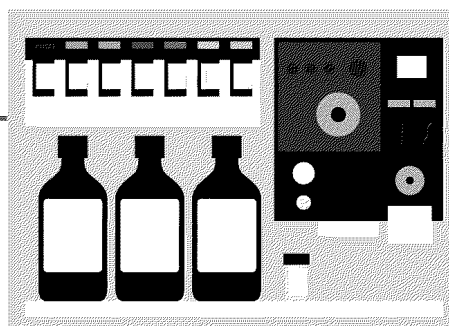
rizzazione del lievito di birra con alcuni geni della sintesi naturale della artemisina. Poi si fa crescere il lievito e si estrae la molecola. Le rese produttive di questo macchinoso procedimento sono scarse come difficile è coltivare la pianta originale per averne grandi quantità, quantene servirebbero per tutti i malati. Invece, combinando insieme tutte le sequenze del Dna che controllano la produzione naturale della artemisina e inserendole in uno chassis, si "sintetizza" un organismo produttore di sola artemisina». La chiave di questo balzo in avanti sta soprattutto nella rapida decifrazione del linguaggio segreto della genetica, quello con cui pic-

cole parti del Dna e lo Rna regolano i geni. Raccontata da Boston Pier Paolo Pandolfi, direttore del programma di ricerca in genetica del cancro della Harvard University: «Oggi possiamo generare topi che hanno non più il singolo gene che scatena la moltiplicazione incontrollata della cellula, ma topi che si ammalano di tumore umano della prostata, del seno e così via perché contengono le decine di geni umani che si attivano in questi tumori. Possiamo così studiare il tumore, non solo la cellula cancerosa, i suoi rapporti con l'ambiente, come fermarlo e prevenirlo. Poi, nella nostra "clinica dei topi", testare nuovi farmaci progettati e assemblati con la biologia sintetica in piante geneticamente modificate per generare dei vegetali commestibili e farmacologicamente attivi». «Purtroppo continua a salire l'unico spread di cui ci dovremmo preoccupare — conclude Redi — il divario tra le conoscenze prodotte dall'Italia e quelle sfornate dagli altri Paesi avanzati. Basti pensare che per tutta la ricerca biotecnologica abbiamo stanziato una minima parte di quei 30 milioni di uno dei 64 progetti tedeschi riservati solo alle staminali. Se continuiamo così prepariamoci ad affrontare il principale rischio delle biotecnologie: lasciarle in mano agli altri».

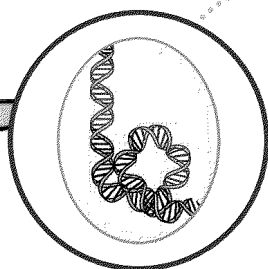
Così si fabbricano i geni con le funzioni desiderate

L'assemblatore di Dna può essere costruito da ogni laboratorio di ricerca di buon livello

Nel computer si inserisce la sequenza del gene (copiata dalla natura o inventata), che è la successione di Adenina, Timina e delle altre molecole del codice genetico



Queste sono contenute separatamente anche nei flaconi. Il computer legge la sequenza e fa prelevare le molecole corrispondenti che, portate in una sorta di bioreattore, sono legate chimicamente da una batteria di enzimi, come avviene in natura

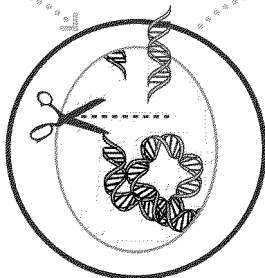


Cellula originaria

LIEVITO
5.770 geni

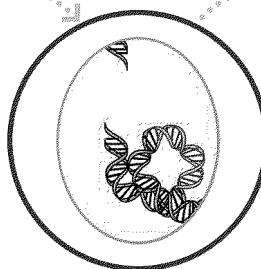


Organismo unicellulare, ma con riproduzione sessuata, come gli organismi superiori. Si conoscono tutti i suoi geni che assemblano i 10 milioni di "pezzi" (proteine, enzimi, ecc.) di cui è fatto. Usato nella fermentazione del pane e della birra.



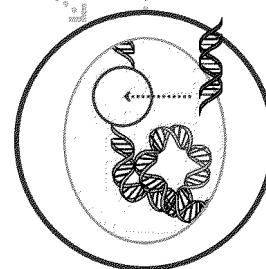
Estrazione del Dna superfluo

Estrazione del Dna contenente geni non coinvolti nella riproduzione e nella gestione dei processi vitali. Si può togliere sino alla metà del Dna.



Chassis

Cellula dotata solo dei geni della riproduzione e del metabolismo. Si possono fare chassis esclusivamente con organismi di cui, come il lievito, si conosce tutto.



Inserimento geni

I geni sintetizzati nell'assemblatore sono introdotti nello chassis che continua a vivere a moltiplicarsi. Ogni nuova cellula ha le funzioni svolte dai geni introdotti. Si possono usare geni di qualunque forma di vita perché funzionano tutti nello stesso modo.

GLOSSARIO



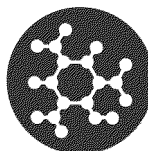
Organismo vivente

La materia quando è vita? Non è ancora chiaro. Può moltiplicarsi? Lo fanno anche le proteine che causano la "mucca pazza". Cresce? È tipico anche dei cristalli. I virus sono vita anche se incapaci di moltiplicarsi e di produrre energia da soli?



Dna

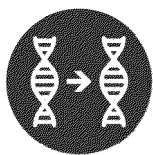
La molecola con le istruzioni per costruire ciò che serve a un organismo per vivere e moltiplicarsi. È universale, struttura chimica e codice sono gli stessi in tutte le forme di vita: scambiati tra organismi diversi, funzionano alla perfezione.



Gene

La parte di Dna con l'informazione per produrre una proteina di struttura, che compone l'organismo, o una proteina (enzima) che controlla reazioni chimiche, o una molecola (Rna) che comanda altri geni. Si trasmette di generazione in generazione.

Ingegneria genetica



Tecnica per trasferire un gene da un organismo vivente a un altro, di qualsiasi specie o regno (animale e vegetale). L'impianto in genere riesce. Ma spesso va rifatto perché il gene raramente funziona come si desidera

Geni regolatori



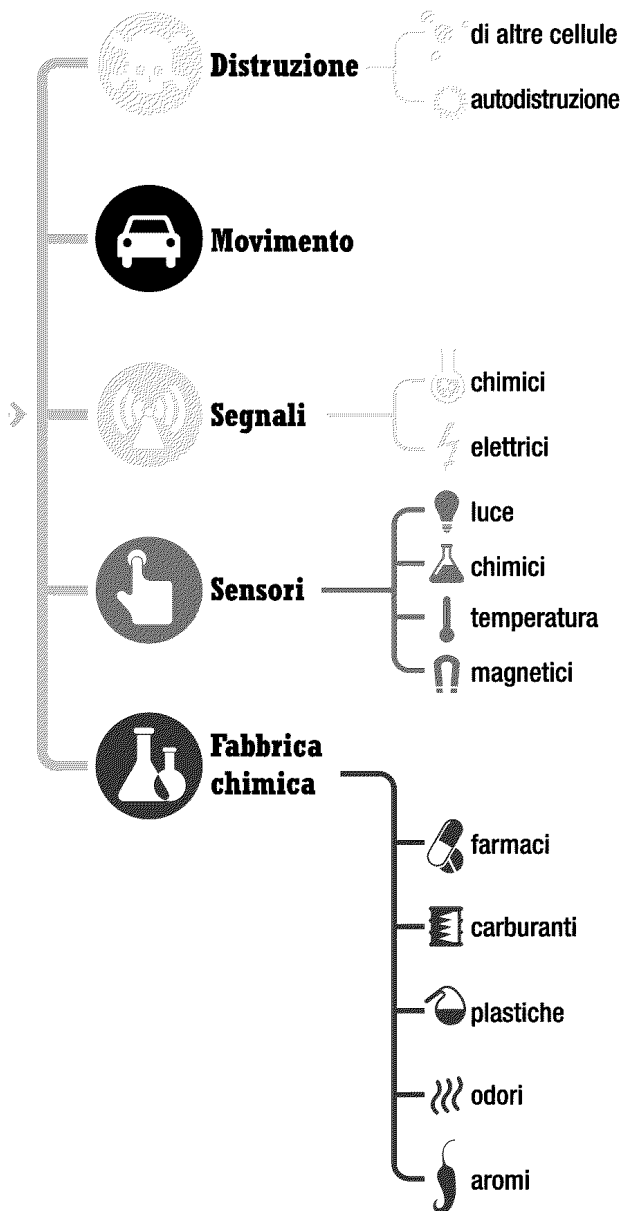
Tratti di Dna che regolano (attivano, spengono, accelerano, rallentano) il funzionamento di altri geni. È il numero di geni regolatori che più aumenta nella scala evolutiva, non di quelli che fanno proteine. Scoperti di recente, sono ereditari

Biologia sintetica



Tecnica che sintetizza decine di geni regolatori e che fanno proteine (copiati dalla natura o inventati), li assembla e li impianta in una cellula svuotata di gran parte del suo Dna. La cellula acquisisce le funzioni del nuovo patrimonio genetico

Le funzioni



Altre cellule per fare chassis

ESCHERICHIA COLI

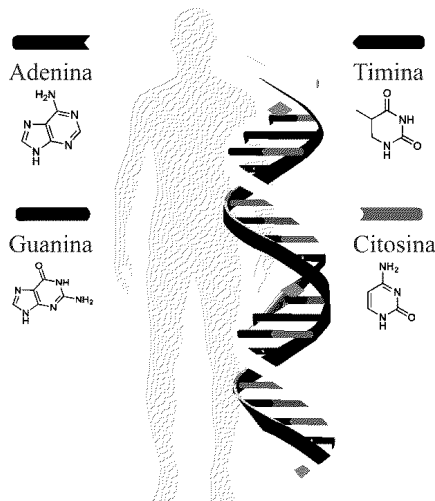
5.416 geni

Batterio che vive nell'intestino umano. Si usa il ceppo K12 che ha perso questa capacità

BACILLUS SUBTILIS

4.700 geni

Batterio conosciuto anche come bacillo del fieno o dei pascoli, si trova nel terreno



STAMINALE UMANA DI RENE

21.000 geni circa

È la candidata a diventare il primo chassis umano

Ma per realizzarlo serve la conoscenza di tutti geni e i milioni di pezzi che lo compongono, come si ha per gli altri chassis. Al momento si ha solo una stima dei geni umani che fanno proteine (circa 21.000). E rimane in larga parte oscuro quell'80% di Dna dove risiedono i geni regolatori, una dotazione che non ha uguali in natura e da cui dipende l'enorme complessità dell'organismo umano