



Le biotecnologie e l'arte di riscrivere la vita

Silvia Reginato

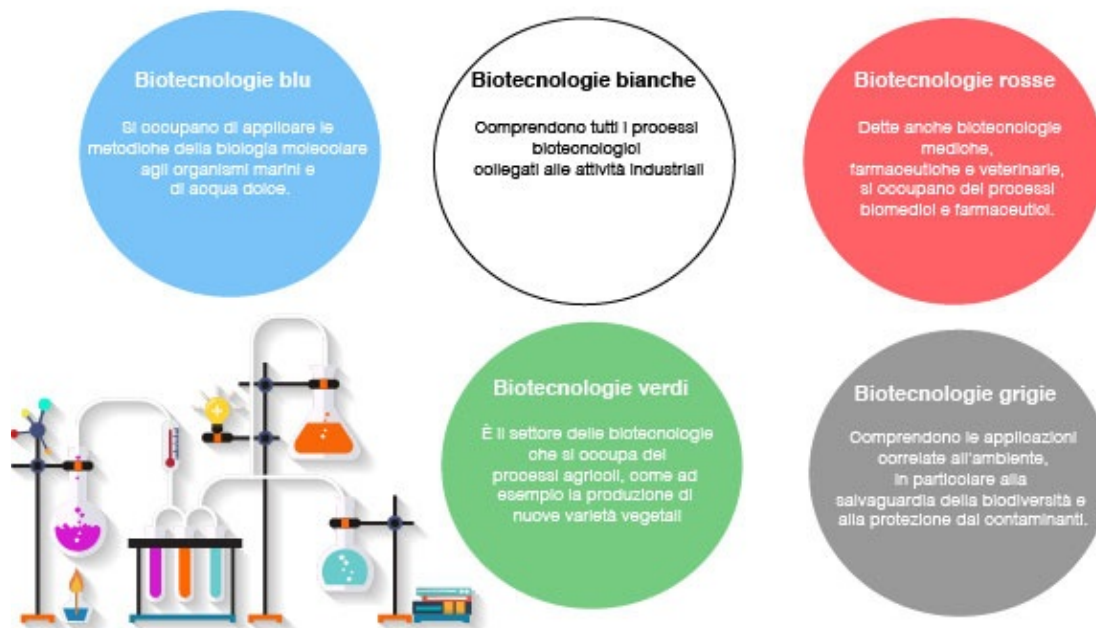
3 aprile 2017

“La biotecnologia è l'applicazione tecnologica che si serve dei sistemi biologici, degli organismi viventi o di derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi per un fine specifico”. Questa, forse, la definizione più completa di **biotecnologie** data dalla **convenzione ONU sulla biodiversità**. Le tecnologie della vita stanno inesorabilmente cambiando la nostra società, accolte con entusiasmo da alcuni e con paura da altri. Non è facile attribuire loro una data di nascita precisa, in quanto alcune pratiche biotecnologiche, come le fermentazioni, sono vecchie quanto la civiltà umana; tradizionalmente però la nascita delle biotecnologie, intese come **tecniche di manipolazione del DNA**, viene fissata intorno al **1970**, a seguito dell'avvento dell'**ingegneria genetica** e delle **colture cellulari in vitro**.

Medicina, farmacia, agricoltura, veterinaria, ambiente, industria sono solo alcuni dei settori toccati profondamente dalle biotecnologie. La **clonazione della pecora Dolly**, il successo di alcune **terapie basate sulle cellule staminali**, la produzione di **farmaci ricombinanti** e la coltivazione di piante geneticamente modificate sono solo alcuni dei traguardi più famosi e discussi raggiunti dalle biotecnologie negli ultimi decenni. Le **promesse**, già mantenute o in divenire, sono se possibile ancora più **sorprensenti** e **variopinte** di queste e comprendono **batteri “spugna”** in grado di ripulire l'ambiente, **carburanti biotech**, chip in grado di restituirci il nostro **identikit genomico** e **computer a DNA**. Tutto fa pensare che quello che abbiamo visto finora sia ancora solo un piccolo assaggio di ciò che potrebbe

accadere.

I COLORI DELLE BIOTECNOLOGIE

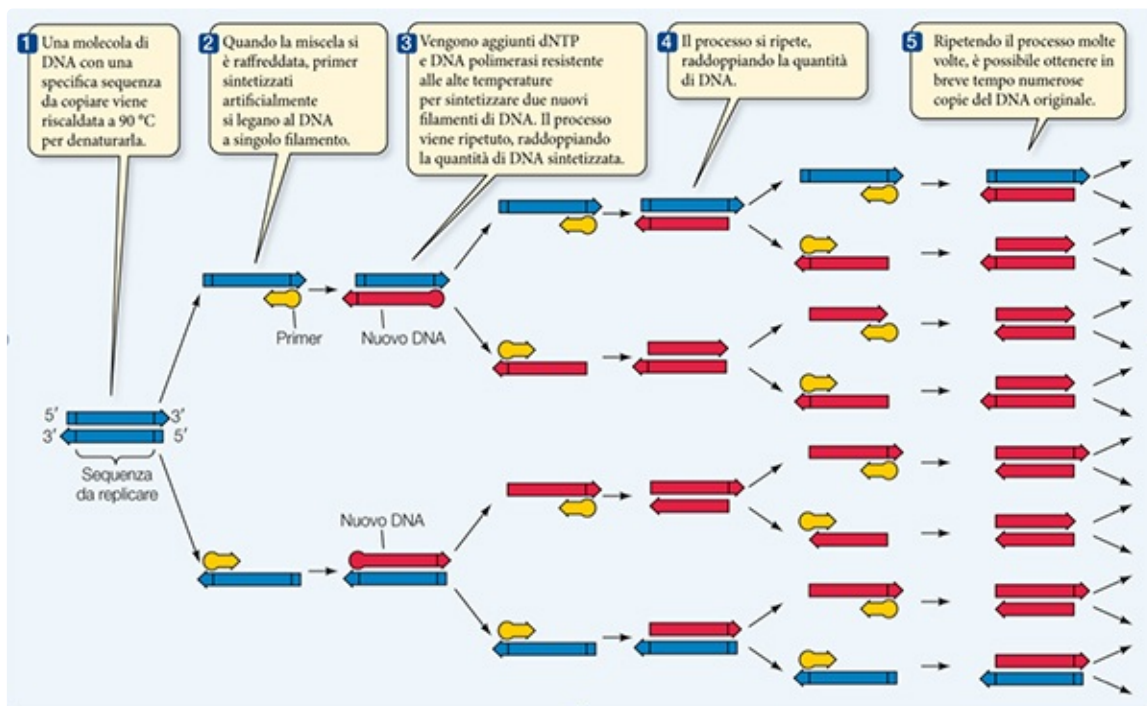


Le biotechologie trovano applicazioni in moltissimi ambiti. Per semplificare è stato definito a livello internazionale un codice di colori, che le classifica in diverse categorie in base al loro campo d'azione.

Di tutto questo e molto altro ancora parla **Batteri spazzini e virus che curano**, l'ultimo libro di **Giovanni Maga**, edito da Zanichelli nella collana **Chiavi di Lettura**. Una lettura preziosa per approfondire i temi attorno ai quali ruoterà lo sviluppo delle biotechologie in un futuro sempre più vicino.

Gli attrezzi delle biotechologie: come si modificano i geni?

Che si parli batteri-fabbriche, di virus inoffensivi usati come "cavalli di Troia", di lieviti trasformati o di cellule il cui DNA è stato modificato, gli **strumenti** di base che le **biotechologie** hanno a disposizione nella loro cassetta degli attrezzi sono stati trovati dai biologi molecolari direttamente in natura nel corso degli ultimi decenni del secolo scorso. Si tratta di strumenti che permettono di identificare e isolare un singolo gene, di "fotocopiarlo" e di spedirlo alla cellula ricevente, sia essa una cellula alla quale si vuole aggiungere (o sottrarre) una caratteristica o una cellula che si vuole usare come "fabbrica" per produrre una molecola utile. I primi a cimentarsi in questa impresa sono stati nel **1973 Herbert Boyer e Stanley N. Cohen**, due ricercatori californiani che per primi inserirono un gene della rana *Xenopus laevis* nel genoma del batterio *Escherichia coli*, creando di fatto **il primo batterio transgenico della storia**. Quello che allora è stato un lavoro lungo e complesso oggi viene portato a termine con pochi e veloci passaggi in laboratorio. Ma partiamo dall'inizio. **Come isolare e copiare un gene** in particolare tra tutti quelli presenti in un cromosoma? La risposta è abbastanza semplice da quando, nel 1983, venne messa a punto la macchina per **PCR (Polymerase Chain Reaction)**. Si tratta di uno strumento che riproduce in maniera automatica quello che la cellula fa ogni volta che si duplica.



La reazione a catena della polimerasi. Le tappe di questo processo ciclico vengono ripetute molte volte al fine di produrre copie multiple di un determinato frammento di DNA
(Immagine: Sadava et al. *Biologia.blu* © Zanichelli editore, 2012)

Mescolando l'enzima **DNA polimerasi** (normalmente usato in natura dalle cellule per duplicare il proprio DNA) con il DNA stampo (quello cioè che contiene il gene che vogliamo copiare), i quattro nucleotidi con i quali costruire le copie del gene e un particolare "innesco" che segna l'inizio e la fine del gene da copiare, in meno di 3 ore la macchina restituisce circa un miliardo di copie del gene, pronte per essere "spedite" alla cellula ricevente. Come? Grazie a dei **vettori** in grado di trasportare il gene di interesse all'interno della cellula bersaglio.

Esistono diversi tipi di vettori e la loro scelta si basa sul tipo di cellula che si vuole trasformare e sulla dimensione del gene da trasportare. I più semplici sono i **plasmidi batterici**, degli anelli di DNA circolare molto piccoli utilizzati in natura dai batteri per sviluppare resistenze agli antibiotici. Si tratta di vettori usati generalmente per trasportare geni di piccole dimensioni verso cellule procariote. Per modificare cellule eucariote o per geni di grandi dimensioni si usano più comunemente **vettori virali**, che sfruttano cioè la capacità propria dei virus di penetrare nelle cellule bersaglio con molta facilità o addirittura dei **piccoli cromosomi artificiali**.

Ultima questione da risolvere: come si fa a legare il gene che vogliamo spedire al vettore prescelto? Ancora una volta la risposta è già presente in natura. Esistono delle proteine, chiamate **enzimi di restrizione**, che i batteri usano per difendersi dagli attacchi dei virus e che agiscono tagliando il DNA estraneo in piccoli pezzetti. Se ne conoscono ormai centinaia e ognuno di essi taglia in modo selettivo una precisa sequenza di DNA. Queste sequenze possono essere inserite artificialmente sia nel gene di interesse che nel vettore che farà da corriere. A questo punto l'enzima di restrizione può funzionare come una vera e propria forbice che crea delle estremità in grado di combaciare perfettamente da entrambe le parti e tocca ad un altro enzima, la **DNA ligasi**, saldare i due pezzi. A questo punto il **vettore ricombinante** (si chiama così perché contiene una combinazione di geni assemblata in laboratorio) è pronto per svolgere il suo lavoro e portare il gene d'interesse verso la cellula da trasformare.

Quello descritto finora rappresenta il **kit di base dell'ingegneria genetica**. La scoperta di questi strumenti, che oggi sembrano banali meccanismi molecolari da sempre sotto gli occhi

degli scienziati, ha rivoluzionato le tecnologie del DNA ricombinate, dando il via di fatto alle **moderne biotecnologie**.

*Alcuni plasmidi batterici, definiti anche **plasmidi R**, sono associati in natura al fenomeno dell'**antibiotico-resistenza**. I plasmidi R portano geni che codificano proteine capaci di demolire o alterare gli antibiotici insieme a uno o più geni che rendono possibile la coniugazione. Per approfondire puoi leggere [questo Come Te Lo Spiego](#) oppure [questo articolo dal blog di Lisa Vozza](#). Marco Boscolo ha invece parlato [qui delle ricerche di Salvador Luria](#), alla base della scoperta degli enzimi di restrizione.*

Che cosa intendiamo quando parliamo di **batteri spazzini** ?

Addomesticare i batteri per ottenere sostanze utili all'uomo può essere considerata una vera e propria **rivoluzione "industriale"**. Molta strada è stata fatta dalla commercializzazione del primo farmaco a uso umano ottenuto grazie all'ingegneria genetica (**l'insulina nel 1982**) e da allora batteri ingegnerizzati sono stati utilizzati nei più svariati campi. La **lotta all'inquinamento ambientale** è sicuramente uno di quelli nei quali vengono riposte le aspettative maggiori. La **contaminazione dell'acqua da parte di metalli pesanti**, come mercurio, piombo o cadmio, viene contrastata oggi con metodi decisamente costosi e poco efficaci. La risposta al problema è arrivata da un laboratorio dell'americana Cornell University, grazie a un **ceppo batterico di *Escherichia coli* modificato** in modo da fungere da vera e propria **spugna per il mercurio**. I ricercatori hanno inserito nel genoma di *coli* i geni **MerT** e **MerP**, provenienti da un altro batterio, che codificano per un sistema di trasporto del mercurio attraverso la membrana cellulare. In più, hanno aggiunto al genoma dello stesso batterio anche il gene per la metallothioneina di lievito, una proteina in grado di intrappolare il mercurio all'interno della cellula. I batteri biotech così ottenuti agiscono come delle vere e proprie calamite in grado di assorbire e trattenere il mercurio presente nell'ambiente.

Allo stesso modo, sono stati generati microrganismi in grado di assorbire altri tipi di inquinanti, come **atrazina** e **trielina**, con l'obiettivo di costruire dei **biofiltri** in grado di eliminare queste sostanze dalle falde acquifere. Un altro esempio viene dal batterio *Deinococcus radiodurans*, l'organismo radioresistente per eccellenza, **modificato geneticamente** per smaltire toluene e mercurio presenti in **rifiuti nucleari a elevata radioattività**.

Si tratta di alcuni dei tanti esempi di **bioremediation (o biorisanamento)**, tecnica utilizzata non solo contro gli inquinamenti già citati, ma anche per degradare moltissimi contaminanti ambientali, come pesticidi, idrocarburi policiclici aromatici, conservanti del legno, organocloruri, petrolio o plastiche.

Batteri che mangiano la plastica

Una volta creata, la plastica impiega migliaia di anni per decomporsi. Gli scienziati hanno individuato nei batteri "mangia-plastica" la soluzione per arginare il problema. Nel video, l'interessante lavoro di due studentesse americane che, durante l'ultimo anno di scuola superiore, hanno ideato e portato a termine con successo un progetto di ricerca per scoprire nel fiume della loro città batteri in grado di nutrirsi degli ftalati della plastica.

Per approfondire

Nella sezione “ **Ultime dal Lab** “, il problema dell'inquinamento da plastica è stato trattato più volte. Ecco alcuni articoli:

- [Oceani di plastica](#)
- [Dove finisce la nostra plastica?](#)
- [Dai pini alla plastica?](#)

Che cosa hanno a che fare le biotecnologie con il problema energetico?

L'aspetto più affascinante delle biotecnologie è che possono essere plasmate per trovare risposte a problemi nei più svariati ambiti. Oltre a quella ambientale, anche la **questione energetica** è causa di non pochi grattacapi per gli scienziati, che stanno cercando di trovare proprio grazie alle biotecnologie delle possibili soluzioni. Si stima, infatti, che entro il 2025 il **fabbisogno energetico mondiale crescerà del 50%**. D'altra parte, è cosa nota che le fonti di energia di origine fossile, oltre a rappresentare un problema ambientale, non sono rinnovabili. Da qui l'idea di utilizzare masse vegetali per produrre **biocarburanti**. Ad oggi, i più utilizzati sono il **bioetanolo**, ottenuto dalla fermentazione di zuccheri proveniente da granoturco, sorgo o canna da zucchero, e il **biodiesel**, preparato raffinando gli olii vegetali di palma, soia o colza.



Un autobus alimentato con biodiesel derivante da olio di soia (Immagine: Wikipedia)

Il problema legato a questi carburanti *green* sta nel trovare le aree per la coltivazione della materia prima. Per far fronte al fabbisogno energetico mondiale con le rese attuali, infatti, sarebbero necessario sottrarre spazio prezioso alle terre utilizzate dall'agricoltura. Ed è proprio qui che entrano in gioco le biotecnologie. Perché non utilizzare gli scarti provenienti da **biomasse di rifiuto**, come gli scarti dei raccolti di mais o frumento o le stergaglie, per produrre biocarburanti anziché ricorrere a colture dedicate? Parliamo di biomasse di scarto ricche di carboidrati utili per ottenere etanolo, intrappolati però in molecole complesse come la lignina e la cellulosa. Nel 2011 un gruppo di ricercatori americani ha creato un ceppo di *Escherichia coli* in grado di risolvere questo problema, inserendo all'interno del suo genoma i **geni necessari per la demolizione della cellulosa provenienti da altri batteri**. In più, il "super-coll" è stato migliorato con altri sei geni per la **produzione di biodiesel**. In sostanza, è stato creato un batterio in grado di produrre biodiesel direttamente dalle erbacce.

Un altro esempio viene dal laboratorio di ricerca in biotecnologie vegetali presso l'Università di Exeter (UK), dove sono stati creati dei **batteri in grado di nutrirsi di zucchero e di produrre come scarto della loro digestione un gasolio** del tutto simile a quello attualmente in uso e perciò utilizzabile con gli attuali motori in commercio.

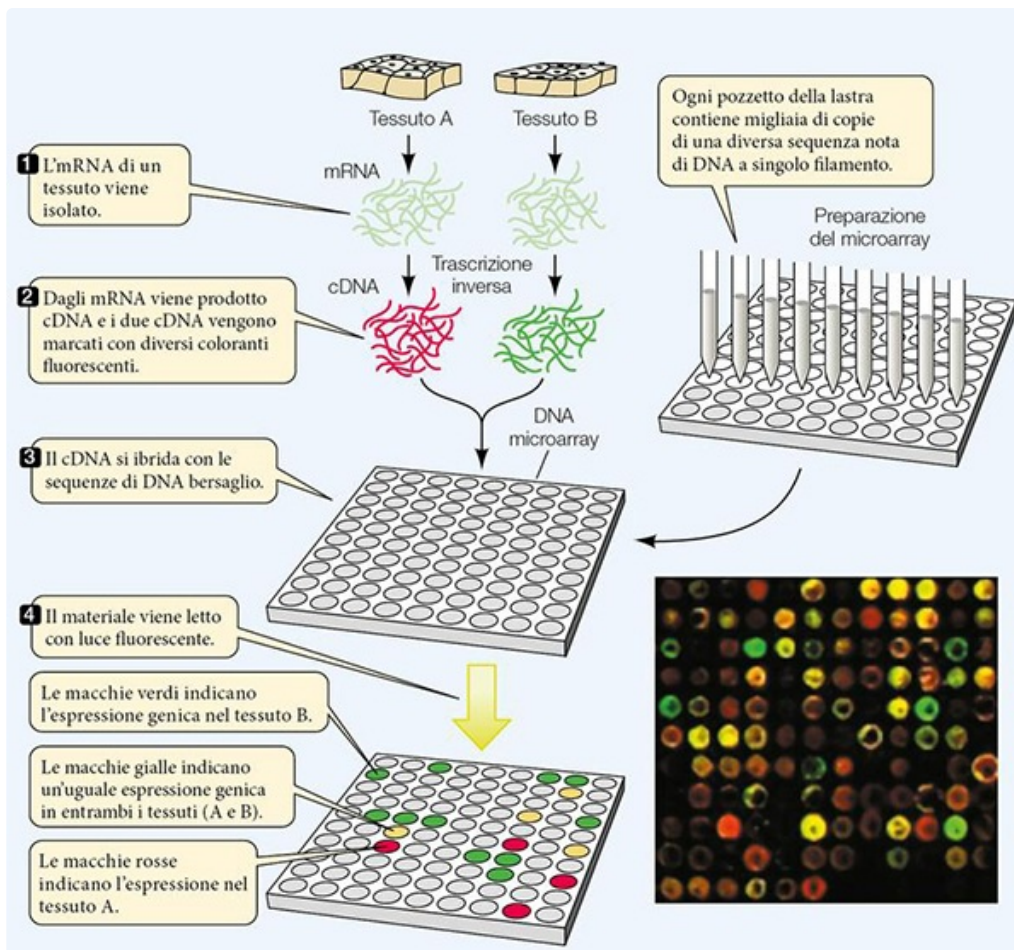
La strada per ottenere fonti energetiche ad alta resa a partire da organismi ingegnerizzati è ancora lunga, ma i ricercatori che ci stanno lavorando hanno la meta ben in vista e in molti scommettono che non sia poi così lontana.

L'era "omica": perché è importante passare dai singoli geni a una visione d'insieme?

Immaginate di poter avere un'**identikit molecolare** accurato delle nostre cellule, una sorta di **manuale d'istruzioni** dove è descritto cosa avviene nelle singole cellule e tra di esse in ogni diversa condizione fisiologica e di capire, proprio grazie a questo manuale, **dove il meccanismo si inceppa quando ci ammaliamo**. Le biotecnologie, entrate nel vivo della **fase genomica e post-genomica**, stanno scrivendo proprio questo manuale, restituendo una visione d'insieme dei flussi dell'informazione genetica di una cellula.

Durante le diverse fasi di vita di una cellula, in ogni momento, una moltitudine di geni si accendono e si spengono in un processo altamente regolato. Le cellule, inoltre, comunicano

tra di loro attraverso una fitta rete di messaggi chimici. Le biotecnologie, attraverso l'**analisi genomica**, offrono la possibilità di registrare tutte queste attività in un preciso momento della vita cellulare e per tutti i geni. Come? Grazie ai successi dei vari **Progetti Genoma**, tra cui anche quello umano, è possibile conoscere ormai l'alfabeto genetico di una cellula e usarlo come "stampo" per creare delle piccole sonde specifiche per ciascun gene. Ognuna di queste sonde può essere usata in speciali **biochip**, o **microarray**, che possono contenere fino a 20.000 geni (o frammenti di geni) alla volta. I microarray permettono di analizzare contemporaneamente la presenza di un determinato gene o anche di tracciare il suo profilo di espressione in un dato momento a partire dall'intera popolazione di RNA messaggeri della cellula di interesse. In sostanza, viene fatto in poche ore il lavoro che un tempo avrebbe richiesto degli anni.



La tecnologia del microarray Migliaia di sequenze di DNA vengono inserite in una griglia di vetro e ibridate con cDNA per poter analizzare moltissimi geni contemporaneamente (Immagine: Sadava et al. Biologia.blu © Zanichelli editore, 2012)

Risultati interessanti sono arrivati negli ultimi anni dall'analisi tramite microarray dei **profili di espressione tra cellule sane e tessuti in condizioni normali o patologiche**. Analizzando le cellule tumorali provenienti da diversi pazienti affetti dallo stesso tipo di cancro, ad esempio, si è scoperto che non tutte le cellule tumorali sono uguali, ma che possono presentare mutazioni diverse, seppur dando origine alla stessa malattia. Proprio per questo motivo gli stessi tumori possono rispondere più o meno efficacemente ai protocolli terapeutici. Si tratta di informazioni preziose, perché si stima che siano circa **5000 i nuovi bersagli molecolari che verranno scovati grazie alle biotecnologie nei prossimi anni** e questo dovrebbe consentire sia di sviluppare farmaci più selettivi verso specifiche patologie, sia di sviluppare terapie nuove laddove sono ancora assenti.

*Sul tema della diversità individuale tra le singole cellule e su come questa possa influenzare lo sviluppo della medicina personalizzata, suggeriamo di leggere [questo articolo dal blog di Lisa Vozza](#), ispirato al reportage di Brian Owens, *The single life*, pubblicato su Nature il primo novembre 2012.*

Le nanobiotecnologie: che cosa sono i biocomputer?

Arrivati a questo punto, è chiaro come le biotecnologie stiano influenzando ogni campo della scienza e della tecnica. Poteva mancare l'**informatica**? No di certo, ed è facile capire la connessione tra biotecnologie ed informatica pensando ad ogni **organismo come ad un computer**, dove il **software** che detta le istruzioni per il funzionamento della "macchina" è **proprio nel DNA**, al quale aspetta anche il compito di **conservare le informazioni**.

Perché quindi non provare a conservare le informazioni in substrati di DNA anziché in hard disk o DVD? È quanto hanno provato a fare gli scienziati [fin dal 1994](#), convertendo l'alfabeto binario basato su 0 e 1 con l'alfabeto basato sui nucleotidi A, C, G, T. I risultati hanno dimostrato che è possibile conservare in substrati piccolissimi una quantità enorme di informazioni (1 milione di Gigabytes in un centimetro cubo di DNA) per un tempo indefinitamente lungo.

Nel 2013, ad esempio, i ricercatori dell'Istituto europeo di bioinformatica inglese hanno codificato nel DNA delle [fotografie in formato JPEG, tutti i sonetti di Shakespeare e un file audio del celebre discorso di Martin Luther King](#). Altri hanno dimostrato che, se incorporato in microsfele di silicio, il DNA e le informazioni scritte in esso potrebbero rimanere stabili anche per un milione di anni.

Una delle applicazioni sicuramente più interessanti di questa tecnologia è la creazione di **biocomputer**, cioè di circuiti logici basati su molecole biologiche in grado di raccogliere ed elaborare informazioni e prendere una decisione sul da farsi. I primi a mettere a punto un biocomputer sono stati i ricercatori del **Weizmann Institute in Israele**, che nel **2008** hanno sviluppato un [micro-computer a DNA in grado di identificare una cellula tumorale in base alle concentrazioni di alcuni suoi RNA messaggeri](#). Nel caso in cui il biocomputer riconosca nella cellula che ha di fronte una cellula tumorale, è in grado di attivare un suo gene che ne induce la morte. L'ultimo, in ordine di tempo, a essere stato sviluppato è un biocomputer in grado di valutare il livello di specifici anticorpi nel sangue e modulare sulla base di essi il rilascio di farmaci in maniera "intelligente". Il sistema, messo a punto dall'Università olandese di Eindhoven, potrebbe essere usato per controllare l'attività di anticorpi terapeutici, come quelli contenuti nei farmaci biologici usati per curare malattie autoimmuni come l'artrite e il morbo di Crohn. Insomma, dei veri e propri **medicinali bioinformatici capaci di agire nel posto giusto al momento giusto**.

*Aula di Scienze si è occupata di cellule-computer anche in questa [news](#). Per approfondire l'argomento della **biologia sintetica**, la branca delle biotecnologie che si occupa di costruire interi moduli genetici per rispondere a stimoli esterni come fossero dei microscopici computer, potete consultare [questo Come Te Lo Spiego](#).*

Alla fine di questo percorso alla scoperta di alcune delle numerose applicazioni delle biotecnologie dovrebbe essere chiaro come queste stiano riscrivendo il codice della vita per

rispondere ai bisogni e alle necessità della società moderna. Quelli elencati brevemente qui sono solo alcuni dei traguardi raggiunti dalle biotecnologie. Molti di questi sono successi che sono ancora confinati tra le pareti di un laboratorio, ma che a breve ne varcheranno le porte ed entreranno a far parte della nostra vita quotidiana. Si tratta di un treno partito qualche decennio fa, che ha via via aumentato la sua velocità e toccato diverse stazioni, e che ormai, piaccia o meno, è impossibile fermare.

Per approfondire alcuni dei temi trattati, puoi guardare [l'intervista a Giovanni Maga](#) realizzata in occasione dell'intervento al Liceo Scientifico "A. Moro" di Reggio Emilia il 13 dicembre 2016 per [La scienza a scuola 2016/17](#).

Immagine box: [Flickr](#)

Immagine banner in evidenza: [Wikimedia Commons](#)

TAG [biocomputer](#), [biotecnologie](#), [genomica](#), [ingegneria genetica](#), [OGM](#)