

# DIAVOLI, NOTTOLINI E MOTILITÀ DI BIOMACROMOLECOLE: RIFLESSIONI AI MARGINI DI UN'APPAGANTE LETTURA



LA DIVULGAZIONE SCIENTIFICA HA ACQUISTATO UN TONO ENFATICO PER L'INSISTENZA NEL CONDURCI AI LIMITI DELLA NOSTRE CAPACITÀ COGNITIVE CON L'INTENZIONE DI STUPIRCI INVECE DI RISVEGLIARE LA CURIOSITÀ. MANIFESTANDO TALORA UNA FASTIDIOSA ATTITUDINE VERSO LA SPECULAZIONE TEOLOGICA, PER CUI I LORO AUTORI NON SFUGGONO ALL'AFFERMAZIONE DI MARK TWAIN SU QUANTO SIANO NOIOSI GLI ATEI PERCHÉ PARLANO SOLO DI DIO. MALGRADO IL TITOLO DELLA TRADUZIONE ITALIANA L'ECCELLENTE VOLUME DA CUI PRENDE L'AVVIO L'ARTICOLO PRESENTE, SFUGGE PERÒ A TALE REGOLA

Ho un ottimo ricordo di alcuni di libri di divulgazione scientifica. Fra gli autori preferiti colloco George Gamow che, transfuga dalla natia Russia, ha acquistato negli USA una posizione di rilievo nella comunità scientifica d'anteguerra. Dotato di uno spiccato senso dell'umorismo, sapeva intrattenere i suoi lettori su tematiche svariate riguardanti la matematica, la sintesi degli elementi, la fisica nucleare e la stessa biologia molecolare. Tematiche sulle quali aveva operato con genialità, dimostrando che, a differenza di quanto si ritiene attualmente, la molteplicità di interessi non costituisce un indice di superficialità. I suoi libri hanno dominato il mercato dell'editoria scientifica divulgativa perché offrivano una visione

sintetica dei problemi che la scienza stava, o avrebbe, affrontato, stimolando l'interesse nei riguardi di trattazioni specialistiche.

La recente divulgazione scientifica, pur essendo, talora di qualità, ha acquistato un tono enfatico per l'insistenza su problemi che ci portano ai limiti della nostre capacità cognitive con l'intenzione di stupirci invece di risvegliare la curiosità. Inoltre manifesta una fastidiosa attitudine verso la speculazione teologica facendo intervenire Dio in ogni frangente. Consuetudine che potrebbe trovare una giustificazione nel comportamento di Einstein quando affermava che "Dio non gioca a dadi", provocando il disappunto di Bohr che non accettava che venissero dati

suggerimenti al Creatore. Per gli autori di diversi libri attuali appare più pertinente l'affermazione di Mark Twain su quanto sono noiosi gli atei perché non fanno altro che parlare di Dio.

Sembra che la consuetudine di invocarlo ad ogni piè sospinto sia dovuta agli *editors*, cominciando dal curatore del libro del premio Nobel Leon Lederman sul bosone di Higgs, che ha corretto l'epiteto Goddam (maledetto) presente nel titolo originale con God (Dio), trasferendo tale sfuggente particella dall'abominio al Paradiso. L'enorme successo mediatico di tale operazione, si è riverberato su tutta la fisica subatomica confermandone l'astuzia editoriale.



### Sulle spalle dei giganti

Questo articolo trae ispirazione da un recente libro di Peter Hoffmann dal titolo "Life's ratchet" che tradotto letteralmente significa: "Il nottolino della vita". Banale, tanto da indurre il traduttore, o l'editore, dell'edizione italiana a trasformarlo negli: "Gli ingranaggi di Dio". È volto all'approfondimento dei meccanismi presenti nelle macchine molecolari che soprassedono al comportamento e all'evoluzione degli organismi viventi, mettendo in evidenza come da semplici aggregati di atomi si passa ai movimenti complessi e organizzati che si svolgono nelle cellule. Un precedente si ritrova nell'eccellente libro, del 1999 e non tradotto in Italiano, dal titolo "The touchstone of Life" di Werner Loewenstein, che coglie però un solo aspetto del problema. Il più difficile ed arcano riguardante il ruolo dell'informazione nei processi molecolari. Il volume in questione, scritto da un fisico docente alla Wayne State University del Michigan, focalizza l'attenzione sugli aspetti meccanici e, soprattutto, termodinamici, settore di ricerca che si è recentemente affermato prendendo spunto dalle speculazioni di quattro grandi scienziati: Maxwell, Schroedinger, Gibbs e Feynman.



Fig.1  
Diavoleto di Maxwell che, operando su una saracinesca, separa le molecole calde da quelle fredde

Anche la scienza subisce il fascino di demoni dotati di capacità soprannaturali. Quello che ci interessa è stato introdotto da Maxwell nel 1867 in una risposta all'amico Peter Tait che lo pregava di esprimere un giudizio su un libro di termodinamica che stava per dare alle stampe. Maxwell colse l'occasione per

presentargli un'esperienza ipotetica che metteva in discussione il secondo principio della termodinamica. Due recipienti contengono un gas le cui molecole sono soggette ad agitazione termica e a reciproche collisioni. Esse possono raggiungere da entrambe le parti una saracinesca manipolabile da un diavoleto che aprendola o chiudendola separa le molecole veloci, quindi più calde, da quelle più lente, quindi più fredde, creando una differenza di temperatura. Con buona pace del secondo principio (Fig. 1).

Pur essendo ipotetica, l'esperienza ha fatto emergere un enigma sul quale si sarebbero cimentati molti studiosi. Leo Szilard, il fisico ungherese che unitamente a Einstein scrisse la famosa lettera a Roosevelt per sollecitarlo a promuovere le ricerche sull'energia nucleare, osservò che il diavoleto, per poter operare sulla saracinesca, deve accumulare l'informazione richiesta per conoscere la posizione e la velocità delle molecole che si avvicinano alla saracinesca stessa. Il contenuto profondo di questa osservazione venne colto alcuni anni dopo da due scienziati che operavano alla IBM, Rolf Landauer e Charles Bennett, i quali osservarono che l'informazione non può essere accumulata al di sopra di un limite finito oltre il quale deve essere scaricata. La sua cancellazione non è però gratuita perché richiede una spesa irreversibile di energia che crea una quantità di entropia pari a quella richiesta dal processo di rimescolamento delle molecole gassose. Pertanto il secondo principio è salvo.

Ad Erwin Schroedinger spetta il privilegio di aver etichettato con il suo nome l'equazione da alcuni considerata la più importante della fisica poiché sta alla base della meccanica quantistica. Personaggio affascinante, anticonformista nelle manifestazioni intellettuali e nel comportamento sociale, nel 1947 pubblicò un volume dal titolo "Che cosa è la vita" che suscitò un grande interesse e qualche perplessità. Tali da indurre qualcuno ad affermare che le cose note ivi riportate fossero banali, mentre quelle originali erano sbagliate. Se così fosse si deve concludere che i geni hanno la prerogativa di far progredire la scienza anche quando sbagliano.

Nella prima edizione del suo libro Schroedinger sosteneva che un organismo vivente, ad esempio una cellula, per conservare la sua stabilità deve essere percorso da un flusso negativo di entropia. Questa affermazione, pur cogliendo

il ruolo che esercita l'entropia nei processi vitali per il suo legame con il grado di ordine (o meglio disordine) di un sistema, risultava per certi aspetti criptica. Successivamente tale flusso è stato avvicinato con quello di una grandezza introdotta da Willard Gibbs, il più grande scienziato americano dell'Ottocento, per formalizzare il fatto che la quantità totale di energia di un sistema si deve separare in una parte utilizzabile per produrre lavoro ed una parte inutile, espressa dal prodotto della temperatura assoluta per l'entropia. Quando un processo crea entropia in un sistema ad energia totale assegnata consuma l'energia utilizzabile, chiamata libera, sino al raggiungimento dello stato di equilibrio in corrispondenza del quale non avvengono trasformazioni.

Tale flusso di energia libera può produrre in un organismo vivente il lavoro necessario per mantenerlo nello stato di non equilibrio. Ad esempio se un ipotetico diavoleto di Maxwell presente in una cellula potesse fruire di un flusso di energia libera potrebbe classificare con continuità le molecole rimpiazzando l'energia inutile creata per effetto delle irreversibilità ed impedire così il degrado verso uno stato di equilibrio.

La biochimica ci insegna che il vettore dell'energia libera presente negli organismi viventi è la molecola dell'ATP di cui esiste una copiosa produzione grazie al contributo della più sofisticata macchina molecolare esistente: l'ATP-sintasi. All'origine sta la radiazione solare che attraverso la fotosintesi trasmette energia libera a particolari molecole quali i carboidrati, che a loro volta la trasferiscono all'ATP nel ciclo di Krebs dove ha luogo l'ossidazione dell'acetato derivato dai carboidrati. L'ATP idrolizzandosi si trasforma in ADP ed acido fosforico rilasciando energia libera.

Globalmente le cose funzionano, ma qual è il meccanismo fisico-chimico sottinteso a tali processi?

Nel primo volume delle sue lezioni di fisica Richard Feynman, figura di primo piano nella fisica teorica della seconda metà del secolo scorso, esplora la possibilità di ottenere lavoro meccanico sfruttando le fluttuazioni di energia presenti in un gas, mediante un dispositivo costituito da un asse cilindrico messo in rotazione per effetto delle collisioni delle molecole su pale innestate sull'asse stesso (Fig. 2).

La rotazione può però avere luogo in una sola direzione per la presenza di un nottolino (detto

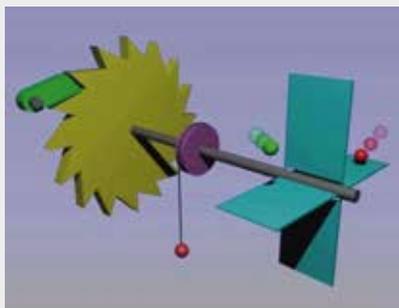


Fig.2  
Dispositivo immaginato da Feynman per estrarre lavoro meccanico da un gas a temperatura costante

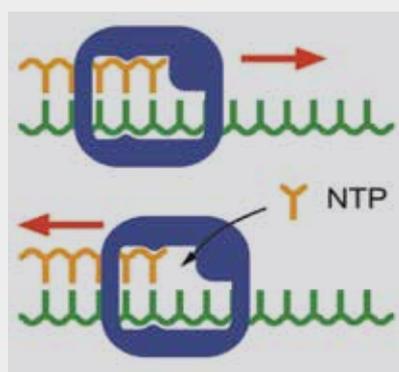


Fig.3  
Un modello browniano riguardante il funzionamento dell'enzima DNA polimerasi che catalizza l'allungamento della catena del DNA

anche cricchetto) di arresto che agisce su una ruota dentata montata a sua volta sull'asse, trasferendo così parte dell'energia casualmente distribuita nei movimenti molecolari nell'energia meccanica di rotazione dell'albero. In sostanza il nottolino eserciterebbe le funzioni del diavoleto di Maxwell. Nell'esperienza non viene violato il primo principio della termodinamica poiché per mantenere il gas a temperatura costante si può alimentarlo continuamente con energia termica, ma viene invece violato il secondo principio perché si attingerebbe energia meccanica da un gas a temperatura costante. Fruendo della legge di Boltzmann, esprime la distribuzione dell'energia nelle molecole del gas, Feynman dimostra che affinché la macchina sia in grado di operare è necessario separare in due vani la parte dell'albero su cui sono innestate le pale da quella che contiene la ruota dentata con il nottolino d'arresto, mantenendole a temperature diverse. Solo così è possibile trasformare l'energia termica in energia meccanica con un rendimento espresso dalla formula di Carnot, che risulta così confermata anche su scala microscopica. Il secondo principio è salvo.

### I motori molecolari

L'asserto di base del libro in esame è che la vita sia il frutto del rumore e del caos filtrati dalle strutture di opportune e sofisticate macchine molecolari.

Un esempio ci viene offerto dall'enzima della DNA polimerasi che lega i componenti del DNA catalizzando la formazione dei legami

chimici che stabilizzano l'ossatura della molecola. Esso è legato alla giunzione fra il filo doppio del DNA ed il suo filo semplice, come viene illustrato nella Fig. 3. Se ha luogo lo scorrimento di un passo in avanti si apre uno spazio per un nuovo nucleotide. Entrambi gli stati aperto e chiuso hanno uguale energia libera per cui possono scorrere avanti e indietro sotto l'influenza delle fluttuazioni termiche senza che nessuna sia statisticamente preferita. Il moto in avanti ha luogo perché il legame di un nuovo nucleotide impedisce un passo di ritorno.

In sostanza il processo di polimerizzazione procede attraverso la successione di rapidi

stadi fisici e stadi chimici, più lenti, nei quali ha luogo sia l'incorporazione di un nuovo nucleotide nella catena sia la formazione del nuovo legame.

La motilità è una caratteristica essenziale della vita che si estende su diverse scale che vanno dal trasporto di macromolecole proteiche aventi dimensioni di circa 10 nm al volo degli uccelli. Le cellule offrono un esempio impressionante di traffico molecolare che si svolge lontano dalle condizioni di equilibrio. In tale quadro occupano un ruolo centrale per lo svolgimento di molte funzioni cellulari i cosiddetti motori molecolari costituiti da macromolecole proteiche che trasportano nella cellula materia di nutrimento o organelli quali i mitocondri che sono le centrali energetiche delle cellule poiché in esse le molecole dei carboidrati vengono scomposte e la loro energia libera viene trasferita all'ATP.

Un esempio molto indagato è quello delle chinesine che scorrono lungo microtubuli, a loro volta di natura proteica, che esercitano l'azione di una vera e propria rotaia come viene illustrato nella Fig. 4. La molecola (Fig. 4a) presenta alla base due teste che aderiscono al binario e dalle quali si dipartono due filamenti flessibili connessi alla sommità con una vescicola che contiene il carico. Come illustrato nella Fig. 4b nelle teste esistono delle tasche che ospitano l'ATP che si trasforma in ADP liberando energia libera. Il movimento, procede attraverso il distacco e la formazione del legame con la superficie del microtubulo, come illustrato in Fig. 4c.

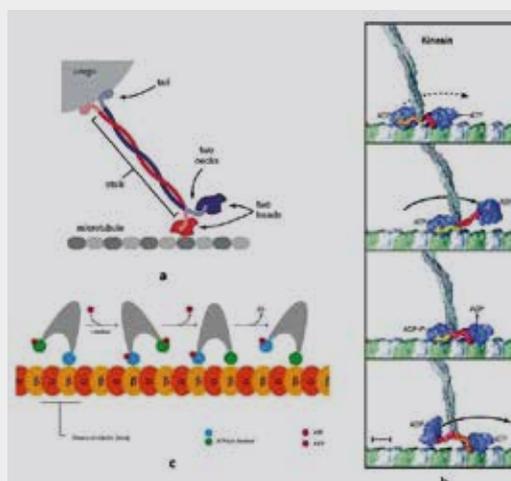


Fig.4  
a) Struttura della chinesina, b) dettagli sull'interazione delle teste delle chinesine con la superficie del microtubulo c) mobilità della chinesina sulla rotaia microtubulare

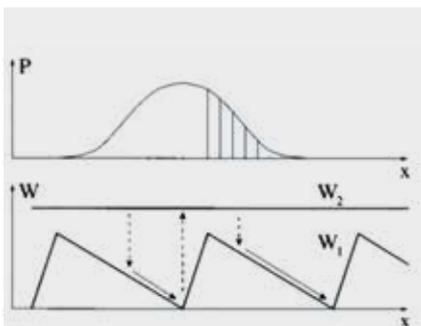


Fig.5

Generazione del moto con uno stato del potenziale  $W_1$  con andamento a sega e  $W_2$  costante.  $P(x)$  ha una forma gaussiana. Una molecola intrappolata nello stato 1 viene eccitata allo stato 2 dove diffonde con uguale probabilità a destra, contribuendo al moto o, a sinistra, ostacolando. Poiché per la forma di  $W_1$  il tempo di residenza in 1 prima di subire un'altra transizione è minore, globalmente la diffusione procede da sinistra verso destra

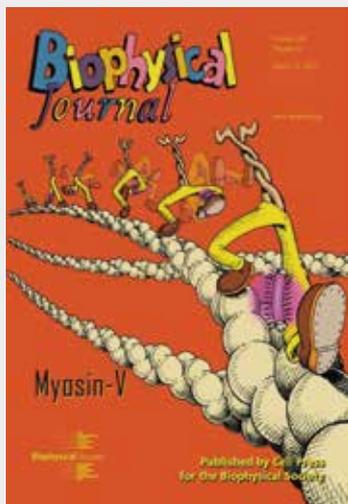


Fig.6

Copertina di un numero del *Biophysical Journal*, dedicato ai motori molecolari

Questi risultati sono stati ottenuti attraverso esperienze sofisticate e delicate, che riguardano in generale il comportamento oltre che delle chinesine anche di molti altri motori proteici quali le dineine, le miosine che soppresiedono ai movimenti muscolari sino alla più stupefacente macchina molecolare esistente

in tutto l'universo: l'ATP-sintasi. Tutte sono prese in considerazione nel volume in esame di cui consigliamo la lettura.

Nel prosieguo vorrei soffermarmi invece sulle caratteristiche chimico-fisiche del movimento di tali motori macromolecolari osservando che quello sulla superficie del microtubulo avviene attraverso il superamento di una successione di barriere di energia potenziale simile ai denti di una sega, come viene illustrato nella Fig. 4. L'energia liberata dall'idrolisi di una molecola di ATP provoca il distacco di una delle due teste della molecola, rendendola quindi succube del moto caotico delle molecole presenti nel fluido circostante. Pertanto il moto in una direzione non è guidato da una forza attiva prodotta dalla reazione di idrolisi, ma è trascinato dalle forze termiche dovute al bombardamento delle molecole fluide circostanti. L'energia liberata dalla reazione di idrolisi interviene per bloccare le fluttuazioni nella direzione contraria al moto.

La molecola motore si muove in un paesaggio che offre una rappresentazione dell'energia potenziale cui è soggetta in funzione della posizione lungo un grado di libertà  $x$ . In tale moto è presente una componente diffusiva in cui segue un percorso erratico del tipo *random-walk*. La dipendenza della traiettoria dal tempo, può essere valutata mediante l'equazione proposta da Langevin per descrivere i moti browniani:

$$\gamma dx/dt = f(x) + F_B(t)$$

dove  $\gamma$  è un coefficiente di attrito ed  $f(x)$  la forza di interazione con il microtubulo. Si tratta dell'equazione di Newton priva della trascurabile forza inerziale, mentre si tiene conto della presenza di una forza fluttuante avente media nulla  $\langle F_B(t) \rangle = 0$ .

La distribuzione statistica di diverse traiettorie viene espressa mediante una funzione  $P(x,t)$  che fornisce la probabilità di trovare una molecola migrante al punto  $x$  al tempo  $t$ . Se si assume che gli spostamenti siano markoviani, ovvero tali che la probabilità di ogni transizione da un punto ad un altro del percorso non dipenda dal cammino, ma solo dalle condizioni iniziali dell'evento, si dimostra che  $P(x,t)$  soddisfa una equazione differenziale detta di Fokker-Planck avente la forma:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} - k_B T \frac{\partial^2 P(x,t)}{\gamma \partial x^2} + \frac{\partial [f(x)P(x,t)]}{\gamma \partial x} = 0$$

Se l'ultimo termine fosse nullo la precedente si identificherebbe con la seconda equazione di Fick della diffusione il cui integrale fornisce per la  $P(x,t)$  una espressione di tipo gaussiano. Il terzo termine riflette l'influenza della forza esterna  $f(x)$ . In forma semplificata il suo potenziale può essere rappresentato mediante una funzione  $W(x)$  che presenta due stati;  $W_1$  con l'andamento a sega asimmetrico per la presenza di una tensione fra le due teste, e  $W_2$  ad un livello energetico più elevato con un andamento piatto. Il moto della molecola motore comporta l'intervento di transizioni da 1 a 2 dovute all'energia liberata dal passaggio di una molecola di ATP ad ADP, e procede come viene illustrato nella Fig. 5.

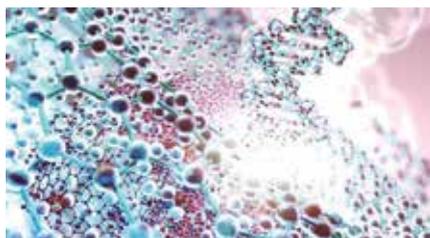
In conclusione il ruolo della chimica risulta sostanzialmente quello di agevolare la scelta delle fluttuazioni in avanti, fornendo l'energia richiesta per rettificare il moto diffusionale della macromolecola.

In realtà si possono considerare due tipi estremi di un moto; il primo, in cui il motore è debolmente accoppiato al percorso di riferimento, viene chiamato "cricchetto browniano" ed è simile a quello contemplato nel marchingegno di Feynman salvo la presenza di passaggi irreversibili connessi con il distacco dalla rotaia alimentato dall'idrolisi della molecola dell'ATP (Fig. 6). Nell'altro tipo di moto, detto di deriva, la molecola è soggetta all'effetto delle collisioni casuali con quelle circostanti che la trascinano nella tempesta molecolare.

### Ritorno al macromondo

Per concludere è legittimo chiedersi se i processi e i meccanismi presi in considerazione trovino qualche riscontro anche su scala macroscopica aiutandoci a comprendere le trasformazioni energetiche che avvengono sul nostro pianeta e nelle nostre consuete attività.

Poiché in prima, e buona approssimazione, il bilancio dell'energia che raggiunge e lascia la terra si può considerare nullo, essa dovrebbe essere assimilata ad un sistema termodinamico isolato soggetto a trasformazioni che la conducono verso uno stato di equilibrio. In realtà l'energia che proviene dal sole è di alta qualità poiché ha un basso contenuto entropico, a differenza di quella che viene rilasciata che ha un elevato contenuto entropico ed è quindi di bassa qualità. Pertanto il pianeta è soggetto ad un flusso negativo di entropia



simile a quello invocato da Schroedinger per i sistemi viventi.

Questo fatto crea localmente delle situazioni di squilibrio termodinamico la cui entità viene espressa dal valore di una particolare forma dell'energia libera, chiamata exergia, la cui variazione fornisce il lavoro, meccanico, elettrico, chimico, che può essere ottenuto nel recuperare le condizioni di equilibrio. L'exergia, a differenza dell'energia non si conserva; una risorsa energetica è costituita da materia che ha un elevato contenuto di exergia.

Il flusso di exergia che raggiunge la terra dal sole ammonta a circa 140.000 TW, Viene impiegato in gran parte nei processi naturali che coinvolgono i moti marini ed atmosferici, le trasformazioni fisiche o chimiche di natura geologica ed in minor misura nello sviluppo dei processi biologici.

L'elevata qualità dell'energia libera la rende in grado di intervenire in processi coerenti che favoriscono l'organizzazione a differenza di quella inutile concentrata nei moti caotici degli atomi, che viceversa contribuisce solo a diminuire l'efficienza dei processi coinvolti. Ha pertanto lo stesso ruolo dell'informazione espressa dalla differenza fra segnali coerenti e il rumore associato alle fluttuazioni. Come tale quantifica quindi le istruzioni richieste per esprimere il livello di organizzazione di un sistema.

In questo quadro è opportuno fare una distinzione fra:

- crescita: ovvero espansione per solo accrescimento, che si manifesta in termini: spaziali, materiali ed energetici;
- sviluppo: in cui prevale l'aumento del livello organizzativo.

Nella nostra società sono necessari entrambi ma con il passare del tempo la prima deve cedere il passo al secondo, per cui si può assumere:

sviluppo/crescita = informazione/materia

Nei sistemi produttivi le connessioni fra le diverse attività si manifestano attraverso una

rete di scambi di materia, energia e informazione che richiamano i movimenti di trasporto presenti nelle cellule che favorisce la diversificazione che porta all'auto-organizzazione a livelli di complessità sempre più elevati.

Nel quadro precedente è legittimo ipotizzare che i sistemi socio-economici non abbiano limiti allo sviluppo. Tuttavia perché possa proseguire al ritmo attuale è necessario che:

- esista un accumulo o un avvicendamento adeguato di risorse da garantire l'approvvigionamento energetico;
- esista la capacità di impedire che un troppo intenso impiego dell'energia, in particolare attraverso la combustione, provochi indesiderate evoluzioni ambientali.

Tenendo però presente che anche se la produzione di greggio sembra assicurata per decine di anni la sfida viene trasferita sulla sostenibilità, intesa a controllare il riscaldamento globale, diminuire, o minimizzare, la volatilità dell'approvvigionamento dell'energia stabilizzando il clima politico ed infine allentare la transizione dall'impiego dei combustibili fossili ad energie alternative in grado di fruire direttamente dell'elevato flusso di exergia che investe il nostro pianeta.

Si tratta di un aspetto che ci coinvolge in un dibattito di maggior respiro perché riguarda il futuro della comunità umana in relazione alla prospettiva che emergano svolte tecnologiche simili a quelle della precedente era industriale. Cosa su cui esistono ragionevoli dubbi anche se la comunità scientifica mondiale è molto numerosa.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] R.P. Feynman, R.B. Leighton, M. Sands, Lectures on Physics, vol. 1, pag. 46.
- [2] G. Oster, *Nature*, 2002, **417**, 25.
- [3] C. Bustamante, D. Keller, G. Oster, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 412.
- [4] H. Wang, *J. Of. Theoretical Nanoscience*, 2008, **5**, 1.
- [5] F. Julicher, A. Ajdari, J. Prost, *Rev. Of Modern Physics*, 1997, **69**, 1269.
- [6] R. Dean Astumian, *Science*, 1997, **276**, 917.
- [7] R. Vale, R. Milligan, *Science*, 2000, **288**, 88.

#### Devils, Ratchet and Motility of Biomacromolecules: Reflections on the Edge of a Satisfying Reading

The science divulgation often leads to the limits of our cognitive abilities with the intention to amaze us instead of awakening our curiosity. Sometimes it offers an exaggerated attitude toward theological speculation, so that their authors fulfill the affirmation of Mark Twain about how boring are the atheists because are speaking only of God. Despite the title of the Italian translation, the excellent book from which it starts the present article escapes to this rule.

SERGIO CARRÀ

POLITECNICO DI MILANO

SERGIO.CARRA@LIBERO.IT