

Systems Biology: uno sguardo filosofico

Alfredo Marcos

Università di Valladolid (Spagna)
amarcos@fyl.uva.es

Introduzione

“*There is a revolution occurring in the biological sciences*”. Con questa frase inizia un articolo pubblicato sulla rivista *Genome Research* nel 2003 [13: 2377-2380]. Nello stesso periodo, nell’aprile del 2003, vengono presentati i risultati finali del Progetto Genoma Umano (PGU). La situazione sembra un po' paradossale. Nel PGU è stata investita una quantità di denaro dell'ordine dei 90.000 milioni di dollari. È stato investito inoltre il lavoro di molti scienziati in tutto il mondo per oltre un decennio. È stato il massimo esponente di un modo di fare biologia. Secondo questo modo di fare la biologia, la chiave della vita risiede nei geni. In essi si trova l'informazione. Di conseguenza, se siamo in grado di capire la sequenza del genoma umano, abbiamo già nelle nostre mani le chiavi della vita umana. Saremo in grado di identificare i geni che causano le malattie. Saremo in grado di diagnosticare precocemente le diverse patologie. Sarà alla nostra portata la prevenzione, anche in termini di previsione del rischio. Saremo anche in grado di guarire tramite la terapia genica. Quelle speranze erano state costruite e trasmesse al pubblico durante l’egemonia della prospettiva riduzionista. Fisseremo l'inizio di quel periodo nei primi anni cinquanta del secolo scorso, con la scoperta della struttura del DNA e del funzionamento del codice genetico. Ma, forse l'immagine più evidente del riduzionismo genetico si trova nel famoso libro di Richard Dawkins intitolato *Il gene egoista* [*The Selfish Gene*, 1976]. Qui gli organismi scompaiono quasi dall’ontologia biologica. Vengono considerati semplici epifenomeni o veicoli di geni.

Nel 2003 il PGU era considerato un successo. Anche prima del previsto, aveva ottenuto il sequenziamento completo del genoma umano. Ma, d'altra parte, era anche stato un fallimento. A quanto pare, non tutto si trova nei geni. Per cominciare, sono stati trovati meno geni del previsto, meno di 30.000. Parte del materiale genetico non sembra essere significativo. L'espressione dei geni è modulata da altri geni e fattori epigenetici. I fattori epigenetici sono in parte ereditari. L’espressione genica e il differenziamento delle cellule vengono condizionate da fattori ambientale. Molti geni sono coinvolti nella costruzione di un

singolo tratto fenotipico. E ci sono dei singoli geni coinvolti nella formazione di molte caratteristiche ...

Ecco il paradosso. Successo e insuccesso nello stesso tempo. Come interpretarlo? In realtà, il PGU è stato un successo nella ricerca biologica. Tuttavia, non ha soddisfatto tutte le speranze che erano state poste in esso. Da qui il senso di fallimento. Ma queste speranze sono basate su una metodologia e un'ontologia riduzionista. Ricordiamo: la chiave di tutto si trova nei geni. Il senso di fallimento, quindi, non deriva dal PGU in sé, ma del divario tra esso e le aspettative generate dalla mentalità riduzionista. Dobbiamo essere ancora più precisi. Il riduzionismo come metodo ci ha fornito notevoli risultati e una grande quantità di dati. Tuttavia, il riduzionismo ontologico alla fine si è rivelato sbagliato. Non è vero che tutto sta nei geni. Non è vero che gli organismi sono macchine di semplice sopravvivenza controllati dai geni. La metafora del gene egoista serve a confondere più che a guidare. Denis Noble propone di passare alla metafora del gene in cattività da parte dell'organismo.

Al di là dei geni, il livello epigenetico è molto importante, anche le proteine hanno un ruolo fondamentale, come le vie metaboliche in cui operano. La cellula e l'ambiente influenzano lo sviluppo dei tessuti dell'organismo. L'organismo stesso ha una certa autonomia ed è un agente del suo sviluppo e comportamento. Arriva a modificare il comportamento delle sue parti. Anche dei suoi geni. Più in generale, l'ambiente in cui vivono gli organismi deve essere preso in considerazione per capire la vita. Per questo motivo si parla di biologia post-genomica. Sono quindi stati avviati progetti per studiare l'epigenoma, il proteoma, il metaboloma ... Per questo si sviluppano una serie di *omics sciences*. Insieme, queste discipline stanno producendo una grande quantità di dati che sono gestibili solo attraverso lo sviluppo parallelo della *bioinformatica*.

Eppure, in questo modo stiamo cambiando la messa a fuoco del problema, stiamo già facendo un altro tipo di biologia. Con parole di Thomas Kuhn, il paradigma è cambiato. È giusto dire che c'è "una rivoluzione che sta accadendo in biologia". La nostra ossessione non sono solo i geni, ma la vita in tutta la sua complessità e tutti i suoi livelli, nei suoi aspetti dinamici, relazionale e non lineare, la vita nel suo aspetto olistico, sintetico e sistemico. Paradossalmente, il successo del PGU, il successo di un approccio metodologico riduzionistico, ha prodotto il fallimento di un'ontologia riduzionista, perché ne ha messo in evidenza i limiti. Nell'era post-genomica emergere un nuovo paradigma, che ci invita a guardare da una prospettiva di biologia dei sistemi (SB). Quali nuove opportunità e nuovi pericoli si trovano ora davanti a noi?

Il punto di vista filosofico

Fare della biologia è compito dei biologi. Ma forse faranno una biologia migliore tramite il dialogo interdisciplinare con i fisici e matematici. E anche la filosofia può fare la differenza in questi tempi di cambiamento. Non dimenticare che il padre della biologia, Aristotele, fu anche un grande filosofo. E lo stesso Darwin dedicò particolare attenzione alla filosofia del suo tempo. O'Malley e Dupré, nel suo articolo intitolato *Fundamental issues in systems biology* [BioEssays 27: 1270–1276], sostengono che la filosofia può contribuire positivamente in alcuni dei compiti della SB. Proprio l'ambiente di *Campus Bio-Medico* è l'ideale per questo tipo di dialogo interdisciplinare. Dobbiamo dunque ringraziare gli sponsor di questi dialoghi, e congratularci per la saggezza della loro iniziativa in quanto permette la comunicazione necessaria tra i professionisti di diverse aree disciplinari. Vediamo allora che elementi può fornire la prospettiva filosofica. In che modo può contribuire allo sviluppo della nuova prospettiva sistemica nel campo della biologia?

“Systems Biology –sostengono O'Malley e Dupré- thus encapsulates some of the oldest philosophical tensions in biology and perhaps can be interpreted as just their latest manifestation”. Così, secondo questi autori, ci si può aspettare un utile contributo dalla filosofia alla SB. “Because there are some key philosophical tensions that could seriously hamper the development of Systems Biology, it seems that making some special philosophical efforts in these crucial early days of Systems Biology would be worthwhile”. Questi sforzi si sono concentrati sul concetto di sistema: “Identifying and conceptualising the systems central to each inquiry is clearly a basic philosophical issue integral to the success of the science”. Questo compito può essere riassunti in tre domande: “What is a system? What biological units map on to systems? How do Systems constrain individual components?”. [pp. 1274-5].

Nella risposta che diamo a queste domande, si giocano molto delle opportunità e dei rischi della SB. In realtà, credo che la SB rappresenta una grande opportunità proprio nella linea del *leitmotiv* di quest'università: "La Scienza per l'uomo." La SB mantiene la promessa di una biologia più umana e umanistica. La SB non considera gli organismi come se fossero semplici cumuli di molecole. Così costituisce l'occasione per una scienza al servizio dell'essere umano. Gli esseri umani non dovrebbero essere considerati come semplici aggregati molecolari. L'essere umano non dovrebbe diventare disponibile senza restrizioni per la manipolazione biotecnologiche. La clonazione umana, il gioco di sperimentazione biotecnologica con embrioni o la modifica della natura umana, sono pratiche che ci

degradano. Tuttavia, è difficile evitare tutto questo da un'ontologia riduzionista. Pertanto, il cambiamento di prospettiva che suggerisce la SB diventa un'opportunità e una promessa per le scienze biomediche. Purtroppo il cambiamento non accade senza rischi. Attraverso le tre domande esporrò tali rischi e darò suggerimenti su come evitarli. Il rischio principale, a mio parere, è che l'essere umano, e in generale gli organismi viventi, da "aggregato molecolare biotecnologicamente disponibile", diventino "parte non sostanziale del Grande Ecosistema biopoliticamente disponibile". In entrambi i casi si corre il rischio che gli esseri umani siano trattati come mezzo e non come un fine, in uno scontro frontale con l'imperativo kantiano.

Cos'è un (bio)sistema?

Questa prima questione è di natura concettuale. Il termine "sistema" deriva dal greco. Vuole dire composizione, ma non giustapposizione. Un sistema è costituito da elementi *composti*. Messi insieme, ma anche correlati fra sé. Il sistema si compone dei suoi elementi e le relazioni che essi mantengono. Ha proprietà che derivano da questi rapporti e non possono essere ottenute semplicemente per giustapposizione o somma delle proprietà degli elementi. Ci sono sistemi naturali, come il sistema solare, oppure artificiale, come un sistema informatico. Ma il nostro obiettivo qui sono i sistemi viventi. Pertanto, la questione concettuale che ci interessa non è semplicemente "cos'è un sistema?", ma "che cosa è un sistema vivente?". Né un sistema planetario ma neanche un computer sono sistemi viventi. I sistemi viventi hanno delle caratteristiche specifiche. A differenza dei manufatti, i viventi non sono costruiti assemblando pezzi pre-esistenti. In realtà, sono composti di parti, non di pezzi. E queste parti appaiono per differenziamento, mentre si sviluppa il proprio sistema. In altre parole, i sistemi viventi hanno una storia, una filogenesi e ontogenesi, un'evoluzione e uno sviluppo. Ecco qui un primo rischio evidente per la SB. I sistemi viventi non sono semplicemente "sistemi", ma un particolare tipo di sistemi. Forse sarebbe opportuno parlare di "biosistemi". Dal punto di vista accademico, ciò significa che la SB dovrebbe essere sviluppata in collaborazione con la prospettiva evoluzionistica e con la biologia dello sviluppo o l'embriologia. Sembra che in questo senso, la SB sia chiamata a collaborare con la prospettiva *Evo-Devo*.

Tuttavia, non si può guardare solo ad un aspetto della questione. È vero che i biosistemi sono dinamici, ma è anche vero che essi conservano la loro identità nell'intero corso della vita. È in parte la base genetica che permette questa stabilità, perché permane dall'inizio della vita fino alla fine della stessa, e si ripete in tutte le cellule dell'organismo.

Anche se è vero che non tutto è nei geni, questa constatazione non deve portarci all'estremo opposto. Dal mio punto di vista, l'informazione biologica non risiede nei geni, o in qualsiasi altra parte. L'informazione è un rapporto. Così ho scritto in luoghi diversi. Questo rapporto implica un messaggio genetico, un contesto cellulare e una funzione di riferimento. Tuttavia, scegliendo i geni come "messaggio", la nostra scelta non è arbitraria. Si tratta di biomolecole molto specifiche e flessibili, la cui modifica può essere critica per l'organismo. Chiedo qui soltanto un po' di equilibrio. La critica al riduzionismo è adeguata, ma non dobbiamo dimenticare la specificità del materiale genetico e il suo contributo all'identità dell'organismo. È anche adeguato l'accento posto sulla dinamica, ma non dobbiamo dimenticare i fattori di stabilità e d'identità lungo la vita e le generazioni. Diciamo lo stesso per quanto riguarda l'accento sulle relazioni, ma sono anche importanti gli elementi stessi.

Ho detto che i sistemi sono costituiti da elementi correlati. Si è spesso sostenuto che la SB si concentra sulle relazioni piuttosto che sugli elementi. Anche in questo caso vi è un rischio. Voglio dare un esempio storico. Mentre le altre scuole studiavano le *proprietà* delle sostanze, la chimica newtoniana del Settecento decise di esaminare tutte le *relazioni* fra sostanze. Il percorso di ricerca aperto diventò una via morta. La chimica newtoniana del Settecento si esaurì rapidamente nello sviluppo delle tabelle relazionali. Per studiare le proprietà di una sostanza chimica non serve testare tutte le sue possibili relazioni. Oggi, la potenza di calcolo è incomparabilmente superiore a quella del Settecento. Forse siamo tentati un'altra volta da questa sfida per la compilazione di tabelle relazionali esaustive. In realtà, ci sono due correnti all'interno della SB. Una più empirica, pragmatica e computazionale, e un'altra più teorica. Le relazioni devono essere studiate, ma con un *senso* di pertinenza, non bisogna perdersi nei percorsi esaustivi. Ma non dimenticate che il senso di rilevanza deriva dalla teoria e dell'ontologia.

Lasciatemi espandere un po' questa domanda sul *senso*. E' vero che i biosistemi sono complessi. In essi, le parti si "voltano" l'una verso l'altra, si "piegano". Di qui la complessità (*cum-plexum*) dei sistemi. Ma, ancora una volta, troviamo aspetti particolari nei biosistemi. Questi hanno una complessità che è più funzionale che strutturale. Possiedono un'organizzazione che va al di là del semplice ordine. Nulla può essere classificato come biosistema se non ha una complessità con *senso*. Complessità orientata. E il senso viene dato dalla funzione. A sua volta, la funzione si riferisce alla sostanza. Nulla è assoluto o semplicemente funzionale, senza riferimento a una particolare sostanza. Descriviamo spesso come funzionale la divisione cellulare che si verifica normalmente in un tessuto. Eppure, descriviamo come disfunzionale lo stesso processo, quando accade in un tumore. Ovviamente,

la funzionalità è stabilita per riferimento a un particolare essere vivente. Dal punto di vista ontologico, si direbbe per riferimento a una "sostanza". Così, la SB implica necessariamente problemi ontologici. Rinunciare ad un approfondimento di questo livello ontologico può anche diventare un rischio per la SB. Può condurre alla frustrazione delle speranze aperte. Senza ontologia, i sistemi potrebbero essere solo gruppi convenzionali d'elementi. Così, la complessità e la funzionalità dipenderebbero in ultima analisi dalla nostra prospettiva, piuttosto che dalla realtà delle cose (come interpretata, per esempio, da Cummins nella sua teoria delle funzioni). Quest'osservazione ci porta ora alla seconda questione.

Quali unità biologiche possono contare come (bio)sistemi?

Questa seconda questione è empirica. Si tratta di vedere quali unità biologiche sono conformi alle condizioni che abbiamo attribuito a un biosistema. Cioè, quali unità biologiche sono in realtà sostanze funzionali, complesse, generate dallo sviluppo. Io direi che le sostanze per eccellenza sono gli organismi. Un animale, una pianta, un fungo, un batterio, una persona... Ogni organismo vivente è paradigmaticamente un biosistema. È il principale punto di riferimento della funzionalità e complessità. Tuttavia, la vita come si sa è strutturata gerarchicamente. Altri livelli di vita potevano contare come biosistemi. In un certo senso primario sono gli organismi, ma in un certo senso secondario, derivato, biosistemi sono anche le parti degli organismi: sistemi come il digestivo, organi come il cuore, tessuti come l'epitelio, e cellule integrate nei metazoi o metafite. In un senso ancor più degradato, possono contare come biosistemi anche entità come simbionti, organuli cellulari, virus.

Non so esattamente dove porre su questa scala le altre unità che costituiscono ulteriori livelli, di organizzazione sistemica superiori, rispetto all'organismo, come le popolazione, le colonie, le famiglie, i clan, le altre entità sociali, e in ultima analisi, gli ecosistemi, ma, naturalmente, non sono biosistemi in un senso così primario e paradigmatico come lo sono gli organismi.

Il caso della specie e degli altri taxa presenta pure delle difficoltà. Non credo che possano essere visti come biosistemi, ma piuttosto come entità astratte, concetti con base reale.

Tutto questo implica un lavoro filosofico. Si tratta di costruire un'ontologia che chiaramente distingua da un lato l'astratto (come i concetti) e dall'altro gli esseri concreti (come i biosistemi). Anche all'interno di queste distinzioni troviamo livelli. Dobbiamo distinguere tra il senso primario e paradigmatico di sistema, attribuito solo agli organismi, e

un senso secondario o derivato, forse analogico, in cui si trovano altre unità biologiche, sia inferiore sia superiore all'organismo. Data quest'ontologia, la SB sarebbe davvero una scienza dei viventi, non una semplice sistematica, non una scienza della vita in generale, e neanche della materia vivente.

Vorrei ampliare un po' il punto che riguarda i livelli superiori all'organismo. Credo che qui risieda un rischio chiave per la SB. Forse ci stiamo allontanando da un riduzionismo troppo radicale, ma soltanto per avvicinarci ad un olismo ugualmente eccessivo. Secondo la metafora del gene egoista, il gene è la vera sostanza. L'organismo diventa "desostanzializzato". E con esso "svalutato". Ma forse ora andiamo verso l'ecosistema come unica sostanza reale, con un risultato simile per quanto riguarda l'importanza dell'organismo. Come evitare questa deriva? Come riconoscere il suo giusto peso ontologico agli ecosistemi e altre entità sociali senza svalutare l'organismo?

Si potrebbe pensare, secondo l'attuale moda intellettuale, che in realtà i livelli più importanti sono i più elevati. Un'immagine spaziale viene spesso in mente: il piccolo fa parte del grande, le cellule dei tessuti e gli organismi degli ecosistemi. Sosterrò, almeno come punto di partenza, che questa immagine rappresenta un rischio per la SB. Gli organismi sono costituiti da molecole, cellule, tessuti, organi e membri, alcuni raggruppati in sistemi. Tuttavia, sono anche formati da elementi sociali, demografiche ed ecosistemici. Mettiamola così: ognuno di noi, come organismo, è fatto di cellule, ma anche di società e di ecosistema. Questa visualizzazione consente di dare il rilievo giusto alle grandi entità, come gli ecosistemi, senza distruggere, svalutare o strumentalizzare gli organismi viventi.

Come un (bio)sistema influenza sulle suoi componenti?

Questa terza domanda ha a che fare con la causalità. Si fa spesso la distinzione tra tre tipi di causalità nei sistemi viventi: *bottom-up*, *top-down* e *middle-out*. La prima accade quando i cambiamenti nei parti causano effetti nell'intero sistema. La seconda avviene se il sistema stesso è in grado di causare effetti sulle suoi parti. Per il terzo tipo di causalità possiamo partire da qualsiasi livello della gerarchia biologica. Si trova che l'attività a questo livello produce effetti sui livelli adiacenti, entrambi verso l'alto e verso il basso. In un certo senso, quest'ultima idea di causalità è la più vicina alla SB, almeno secondo Denis Noble.

A mio parere, è possibile segnare due critiche a queste idee. In primo luogo, penso che non ci sia simmetria tra causalità *bottom-up* e *top-down*. Contrariamente alla credenza più diffusa, il secondo tipo è più empirico, il primo più teorico e speculativo. Noi abbiamo

esperienza diretta di causalità *top-down*, perché noi, come organismi che sono, produciamo effetti tramite la nostra libera azione. Per esempio, possiamo cambiare la posizione del nostro corpo, la flessione di un braccio o il contenuto di colesterolo nel nostro sangue. Nella direzione opposta, *bottom-up*, soltanto registriamo le correlazioni statistiche e le successioni temporali, su di cui progettiamo il concetto di causa-effetto grazie a congetture teoriche. In realtà, l'esperienza diretta della causalità *bottom-up* -come Hume ha detto- non è alla nostra portata. Ad esempio, si può sentire un certo stress o una certa pace dopo un certo cambiamento ormonale. Questa informazione riguarda la successione o la correlazione degli eventi, ma non abbiamo alcuna esperienza diretta di causalità. La tranquillità o lo stress, come sentimenti, sono eterogenei rispetto a ormoni o neurotrasmettitori, come molecole. Nietzsche ha sostenuto che in questi casi facciamo un salto in aria per passare da un ordine all'altro totalmente diverso. Se vi è causalità empirica, questa è la causalità *top-down*, vale dire dal biosistema (come fine e senso) verso le suoi parti. Questo non vuol dire che non ci sia causalità *bottom-up*, ma che questa è un tipo di causalità che noi conosciamo in modo più indiretto, teorico e speculativo. Una biologia focalizzata sui sistemi è una scienza che deve tener conto di tutte le direzioni della causalità, ma anche sapere qual è primaria e quale derivata.

La seconda critica riguarda il concetto di causalità *middle-out* utilizzato da Noble. A mio parere, introduce un'inclinazione relativistica non benefica per la SB. Tutti i livelli della gerarchia biologica hanno la capacità a esercitare effetti causali su altri. Ma non tutti hanno la stessa rilevanza causale, dal momento che non tutti hanno la stessa entità (sostanzialità). Abbiamo detto che sono gli organismi quelli che devono essere considerati principalmente come biosistemi. Loro sono, pertanto, gli agenti causali più importanti per la spiegazione biologica, sia verso i livelli inferiori come verso i superiori.

L'opportunità che ci sta davanti con la SB diventerà più reale se sviluppiamo un'ontologia che potrebbe essere chiamata "pluralismo non omogeneo". Ciò equivale a riconoscere realtà ontologica e potere causale a tutti i livelli della vita, e molto in particolare agli organismi.