

DA FISICA E BIOLOGIA A BIOFISICA

FRANCESCO LENCI

CNR, Istituto di Biofisica, Pisa

1. Premessa

Fin dagli anni trenta e quaranta del secolo scorso, soprattutto grazie allo sviluppo della meccanica quantistica, diversi illustri fisici furono attratti dalla grande sfida culturale e scientifica di cercare di applicare le nuove scoperte della Fisica all'analisi dei fenomeni biologici, utilizzando sia i concetti fondamentali sia le apparecchiature speciali che s'intuiva avrebbero potuto essere realizzate basandosi su quei principi.

Tra gli altri, conquistati da questa curiosità intellettuale, Niels Bohr, Erwin Schrödinger e, soprattutto, Max Delbrück, che davvero si dedicò "professionalmente" alla Biofisica e nel 1969 ottenne – assieme ad A. D. Hershey e S. E. Luria – il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina, per la scoperta dei meccanismi di replicazione e della struttura genetica dei virus.

Il problema della vita è certamente affascinante, ma tutt'altro che semplice da risolvere. Le difficoltà sono infatti legate non tanto alla comprensione del singolo fenomeno, che spesso può essere analizzato ed interpretato fin nei dettagli quanto alla visione complessiva di tutti i singoli eventi, che le tecniche fisiche consentono di studiare, e delle loro interazioni.

Un esempio significativo per l'importanza del contributo conoscitivo e la raffinatezza unita alla semplicità dei mezzi di indagine: nel 1967 George Wald ottenne il Premio Nobel per la Fisiologia per aver scoperto e caratterizzato, con tecniche spettroscopiche relativamente semplici, i cambiamenti molecolari causati dall'assorbimento di luce da parte del pigmento che funziona da fotorecettore nei nostri occhi, la *rodopsina*.

Nel corso degli anni è nato un linguaggio, prima comune e poi "autonomo", sono nate riviste specializzate, si sono cominciati a formare scienziati specializzati in questa nuova branca del sapere, al confine fra tante discipline, fra le quali non si possono dimenticare la matematica e la biomatematica. Questo fatto ha permesso di ottenere considerevoli progressi nello studio del mondo vivente a partire da metodologie e tecniche proprie della Fisica, quali, per fare qualche esempio, le spettroscopie ottiche e magnetiche, le microscopie innovative, le tecniche di analisi ed elaborazione dei segnali, le simulazioni matematiche avanzate, l'optoelettronica e la fotonica, la modellistica e la nano-ingegneria molecolare.

Si può dire, schematicamente, che tutte le attività di ricerca in Biofisica, siano esse teoriche o sperimentali, hanno come obiettivo la comprensione della correlazione

struttura-funzione nei fenomeni biologici in termini dei processi fisici che ne sono alla base, riconoscendo, d'altra parte, che sistemi e processi biologici sono intrinsecamente complessi, con proprietà strutturali e funzionali che non sono semplicemente deducibili dalle caratteristiche delle loro componenti elementari e che, in molti casi, derivano dalla natura non lineare dei processi coinvolti (fenomeni che non sono legati alla loro causa da una semplice relazione lineare). Molto bene sintetizza questa "asimmetria" un vecchio articolo di P. W. Anderson "More is different" (*Science*, 1972): la materia vivente è fatta di cellule, le cellule di molecole, e così via. Per capire alcuni processi elementari la riduzione dal più grande al più piccolo è decisamente possibile. È invece inaccettabile che si possa assumere una specularità assoluta muovendosi nell'altra direzione – il momento "costruzionista", in altre parole.

In questo contesto, nel quale l'approccio è essenzialmente a livello molecolare e le metodologie tendono a utilizzare sempre di più le conoscenze della Fisica moderna (spettroscopie risolte nel tempo, nanomotori, microscopie innovative, *imaging*), il ruolo della ricerca biofisica è destinato a diventare sempre più importante, sia per la ricerca di base (per esempio, per una più profonda conoscenza dei meccanismi fisico-chimici alla base dei processi molecolari) che per la ricerca applicata (per esempio, per lo sviluppo di sistemi diagnostici più sensibili e sempre meno invasivi).

Il quadro delle problematiche più attuali nel panorama biofisico internazionale può essere facilmente desunto dalle tematiche discusse nei più importanti congressi (per esempio quelli della American Biophysical Society (<http://www.biophysics.org/>) e dell'International Union for Pure and Applied Biophysics (<http://iupab.org/>), della European Biophysical Societies' Association (<http://www.ebsa.org/>), della Società Italiana di Biofisica Pura ed Applicata (<http://biofisica.fbk.eu/>) e dalle aree di interesse delle più prestigiose riviste, come, ad esempio, l'European Biophysics Journal, il Quarterly Review of Biophysics, il Biophysical Journal).

2. Biofisica molecolare

La biofisica molecolare mira a superare la pura descrizione fenomenologica dei vari meccanismi operanti nei sistemi biologici, ricercandone la spiegazione causale in termini di leggi fondamentali della fisica. L'approccio più comunemente usato è quello di investigare la struttura e la funzione di macromolecole biologiche in soluzione, o comunque utilizzando modelli semplici, applicando le leggi della Fisica alle interazioni intramolecolari ed intermolecolari.

Tra i problemi più studiati: relazione struttura/funzione, stabilità conformazionale (*folding* e *unfolding*, cioè disposizione geometrica tridimensionale di macromolecole e, in particolare, di proteine), ruolo della dinamica (cioè delle varie disposizioni spaziali degli atomi che costituiscono una biomolecola) nella funzione biologica, interazione soluto-solvente ed effetti del solvente su struttura e funzione, meccanismi di regolazione, processi di autorganizzazione.

La capacità delle molecole biologiche di organizzarsi in estese strutture molecolari

viene poi estesamente indagata non solo al fine di conoscere i complessi processi che portano a strutture supramolecolari organizzate con specifiche funzioni biologiche a livello cellulare (problema questo di grande interesse anche dal punto di vista evolutivo), ma anche per la rilevanza che questi processi assumono in molti campi applicativi.

Nello studio di strutture supramolecolari importanti progressi sono stati recentemente fatti grazie allo sviluppo di diverse microscopie innovative, quali alcune microscopie a sonda (STM, *scanning tunnel microscopy*; AFM, *atomic force microscopy*; SNOM, *scanning near-field optical microscopy*), le microscopie ottiche a campo prossimo e confocali nonché alla disponibilità di sorgenti di luce di sincrotrone sempre più brillanti e collimate.

3. Biofisica cellulare

La biochimica cellulare da lungo tempo ha permesso di caratterizzare all'interno della cellula un gran numero di elementi strutturali che operano come piccoli laboratori chimici, provvedendo al mantenimento del metabolismo cellulare, alla propria rigenerazione, ed alla preparazione e sviluppo di quel processo straordinario che è la replicazione cellulare. Mentre ciascuna delle reazioni chimiche che si svolgono all'interno di una cellula può essere (e spesso è) studiata individualmente, ciò che rende una cellula "vivente" è il coordinamento dei processi cellulari fra loro e con gli eventi del mondo esterno (quello che Mario Ageno chiamava «un sistema chimico dotato di programma»).

Tale correlazione è frutto di un intenso traffico di segnali intra- ed extra-cellulari, che vengono continuamente recepiti e tradotti in effetti da strutture a ciò specializzate. Vuoi per il tipo di processi che si stanno rivelando primari in questo traffico, vuoi per il fatto che nella loro indagine le osservabili più facilmente accessibili sono correnti e potenziali elettrici, la comprensione dei meccanismi di funzionamento di tali strutture si sta delineando sempre più come compito della biofisica cellulare.

La metodica squisitamente biofisica del *patch-clamp* ha prodotto una vera rivoluzione nella biologia cellulare; tale tecnica, inventata per confermare direttamente la natura discreta delle strutture (canali ionici) responsabili dell'eccitabilità cellulare (di neuroni e fibre muscolari in particolare), sta aprendo nuovi orizzonti alla comprensione dei meccanismi di comunicazione fra cellule, di interazione della cellula col mondo esterno, e di scambio e interazione fra organuli intracellulari.

Caratteristica d'importanza fondamentale per i sistemi biologici è la *compartimentazione*, poiché senza una separazione fisica dall'ambiente esterno nessun sistema potrebbe aumentare la propria energia libera a scapito di una diminuzione di quella dell'ambiente circostante. In assenza di compartimenti, qualsiasi sistema assumerebbe alla lunga una struttura omogenea e isotropa, con eccezione al più di un numero finito di fasi separate in equilibrio termico e chimico fra loro. Di fatto, i meccanismi che permettono ad un sistema biologico di trasformare materia ed energia assorbite per

perpetuare ed incrementare la propria differenziazione coinvolgono in larga misura processi anisotropi a livello delle superfici chiuse (membrane) che definiscono ciascun compartimento.

Non meraviglia quindi la vasta gamma di funzioni biologiche che sono mediate e regolate da processi di membrana e si spiega l'enorme rilevanza che tali processi hanno assunto nel quadro internazionale della ricerche di biofisica.

4. Biofisica sensoriale

Altra area della Biofisica moderna di particolare importanza e vasto interesse, anche per le possibili applicazioni nel campo dei biosensori, è quella che studia le interazioni tra sistemi viventi e mondo esterno. È esperienza quotidiana, infatti, l'osservare che una delle caratteristiche principali che distinguono gli esseri viventi dalla materia inanimata è, oltre alla capacità di riprodursi e di evolversi, quella di saper rivelare, misurare e rispondere a segnali fisici e chimici provenienti dal mondo esterno. Le informazioni sono poi utilizzate dagli organismi per ottimizzare le proprie condizioni di sopravvivenza (caccia di una preda o fuga da un predatore, ricerca dell'altro sesso, allontanamento da una zona pericolosa per la sopravvivenza ecc.).

I meccanismi fisici, chimici e biochimici fondamentali che sono alla base di questi fenomeni di percezione e trasduzione sensoriale sono abbastanza conservati nel quadro evolutivo. Se si accetta l'ipotesi che la vita sia iniziata con gli organismi unicellulari (batteri, alghe microscopiche, protozoi), è ragionevole pensare che i meccanismi di trasduzione sensoriale degli unicellulari siano stati utilizzati dalle cellule anche per comunicare fra di loro quando si sono evoluti organismi pluricellulari. Questo sembra in effetti essere il caso, come è confermato dalla sostanziale conservazione dei processi di trasduzione del segnale, siano essi segnali provenienti dal mondo esterno o da altre cellule dello stesso organismo.

Sta di fatto che anche sistemi biologici "semplici" (alghe unicellulari, batteri, protozoi ciliati) sono un grado di percepire stimoli ambientali di diversa natura e rispondere con variazioni – ad esempio – del loro stato di moto.

Una delle caratteristiche principali dei sistemi sensoriali che più colpisce è, oltre alla grande varietà, la loro elevata sensibilità. Come rivelatori di segnali, gli organismi biologici sono senza dubbio all'altezza ed in numerosi casi molto migliori dei rivelatori artificiali costruiti fino ad oggi dall'uomo. Inoltre, i sistemi viventi – grazie anche alla ridondanza ed alla possibilità di cammini "vicari" - sono di solito più compatti, più resistenti e più efficienti.

Una delle questioni più interessanti che si pongono nello studio dei sistemi sensoriali è il limite fisico della rilevabilità dei segnali da parte degli organismi viventi; in alcuni casi tali sistemi raggiungono i limiti posti da considerazioni fisiche elementari. Fondamentalmente il limite ultimo alla rilevabilità di un segnale dipende dal suo rapporto con il rumore di fondo. Nel caso degli organismi viventi tale limite è determinato essenzialmente dal loro essere immersi in un bagno termico e quindi dal rumore

termico di fondo. Perché uno stimolo proveniente dall'esterno possa essere rivelato, quindi, occorre che esso costituisca per il sensore un segnale con un'energia almeno paragonabile a quella termica.

5. Sistemi non lineari

Per molto tempo la non linearità dei sistemi biologici, per esempio sensoriali, è stata considerata una deviazione da un comportamento lineare ritenuto normale. Adesso è chiara la non linearità intrinseca di molti processi biologici e che sistemi deterministici non lineari di basse dimensioni possono sviluppare comportamenti apparentemente stocastici, classificati come caos deterministico.

Da allora la teoria del caos è stata applicata con successo a svariati sistemi, dalla meteorologia all'astrofisica, alla biologia e medicina. Nel campo biomedico si sta affermando l'idea che la nozione di caos, nata dall'analisi di modelli matematici a bassa dimensione, si adatti bene allo studio di sistemi altamente complessi, come il tessuto cardiaco o le reti neurali, per quanto sia ancora dibattuta la questione se il caos è associato con lo stato fisiologico o patologico.

6. La biofisica in Italia

Anche in Italia l'attenzione dei fisici nei confronti della Biologia andò ben oltre una curiosità di tipo culturale (Mario Ageno nel 1946 tradusse in italiano il saggio di Schrödinger, *Cos'è la vita?*) e comportò sia impegno fattivo nell'attività di ricerca che coraggio e lungimiranza intellettuali nella fondazione di scuole di pensiero.

In particolare, nel CNR, durante la Presidenza di Giovanni Polvani, quando fu varato il programma delle Imprese, si costituirono gruppi in cui ricercatori di diversa estrazione culturale (fisici, biologi, chimici) affrontavano da un punto di vista interdisciplinare i problemi della biofisica, cominciando ad elaborare nuovi approcci metodologici.

Alla fine degli anni sessanta del secolo scorso, scienziati lungimiranti e di grande autorevolezza scientifica come Carlo Franzinetti ed Adriano Gozzini prima ed Alessandro Checucci dopo a Pisa, Antonio Borsellino a Genova, Eduardo Caianiello a Napoli, Mario Ageno e Giorgio Careri a Roma, letteralmente inventarono e crearono gruppi di lavoro, forse a volte un poco improvvisati e scientificamente avventurosi, ma animati da grande entusiasmo e spirito di intraprendenza nei quali ricercatori di diversissima estrazione culturale (fisici, biologi, chimici, matematici, ingegneri, medici) s'impegnavano ad affrontare in maniera interdisciplinare i problemi della Biofisica.

Penso sia significativo e non casuale che l'esigenza di interdisciplinarietà ed integrazione scientifica, imposte dalla natura stessa delle problematiche biofisiche e dalla varietà delle tecniche sperimentali e teoriche che debbono essere utilizzate, venisse pienamente soddisfatta proprio dalle strutture di ricerca del CNR. E quello della Biofisica non è un caso isolato (anche se particolarmente significativo per una profonda mancanza di "cultura biofisica", come la chiamava Giorgio Careri, nel mondo accademico italiano di quegli anni): il CNR è stato il terreno culturale ed organizzativo nel quale

oltre alla Biofisica, altre scienze di frontiera sono nate e si sono sviluppate (le Scienze dell'Informazione, la Biologia Molecolare, la Geotermia, le Neuroscienze e le Scienze della Cognizione, la Struttura della Materia, per non citarne che alcune).

- A Pisa, Genova e Napoli nascevano i Laboratori del CNR che sarebbero poi stati tra gli Istituti di riferimento per la ricerca Biofisica nel contesto nazionale ed internazionale.
- Adriano Buzzati Traverso, su iniziativa del quale erano stati avviati a Pavia – nel 1959 - i primi studi sugli effetti biologici delle radiazioni (che aprirono anche la strada agli studi sull'origine della vita e l'evoluzione prebiotica), assieme ad Alfonso Maria Liquori ispirava e guidava innovativi e brillanti approcci integrati agli studi nel campo della genetica molecolare, della biologia molecolare e della biofisica. Il successo di queste attività trovò poi, nel 1962, coronamento nella fondazione del Laboratorio Internazionale di Genetica e Biofisica del CNR di Napoli da parte dello stesso Adriano Buzzati Traverso.
- Più tardi, nel 1980, anche a Palermo nascevano, anche grazie ai suggerimenti ed al sostegno di Edoardo Amaldi, le prime attività di ricerca in Biofisica nel CNR.

Oggi gli oggetti di studio dei biofisici (in tutti gli Enti ed Università) vanno dalle proteine e acidi nucleici alle strutture sopramolecolari, dalle cellule nervose alle piante superiori, dai microrganismi (fotosintetici e non) alle cellule in coltura, queste ultime isolate dagli organismi più diversi. I ricercatori e le strutture coprono argomenti e metodologie complementari ad ampio raggio e ciò permette un approccio integrato e multidisciplinare affrontato con metodi moderni e non univoci che garantiscano una lettura dei processi biologici in grado di superare interpretazioni puramente descrittive.

Molti dei problemi affrontati sono gli stessi problemi in organismi anche molto diversi, il che dimostra, se ancora fosse necessario, che i problemi rilevanti nello studio della struttura, funzione ed evoluzione dei viventi sono della stessa natura (anche se su differenti scale di complessità) sia nei microrganismi, che nelle piante e negli animali superiori, inclusa la specie umana.

BIBLIOGRAFIA

- AA. VV., Dossier Biofisica, *Sapere*, pp. 6-47, ottobre 2001.
- Ageno, M., *Introduzione alla biofisica*, Mondadori, Milano 1975.
- Ageno, M., *Elementi di fisica*, Bollati Boringhieri, Torino 1976.
- Colombetti, G., Lenci, F., Biofisica: scienza di frontiera, *Sapere*, pp. 6-11, aprile 1998.
- Delbrück, M., *La materia e la mente*, Einaudi, Torino 1993.
- Schrödinger, E., *Che cos'è la vita? La cellula vivente dal punto di vista fisico*, Adelphi, Milano 1995 (nuova edizione basata sulla trad. it. a cura di M. Ageno).