Invecchio, dunque sono

Massimo Pigliucci

La sequoia che vive sulle coste della California (Sequoia sempervirens) *è una conifera molto longeva: può vivere persino 1800 anni.*

Perché alcune specie vivono più a lungo di altre? E cosa significa diventare vecchi? Dagli Stati Uniti, uno studio sulla genetica della longevità

Il sogno dell'immortalità è probabilmente una delle fantasie umane più potenti. I nostri miti, leggende, e religioni sono pieni di riferimenti ad esseri che vivono per l'eternità, uomini che aspirano a tale condizione, o che la perdono una volta ottenutala.

Ovviamente, la biosfera terrestre è piena di esseri immortali, o potenzialmente tali. Tutti gli organismi appartenenti al regno dei batteri – per esempio – continuano a dividersi indefinitamente, e ciascuna cellula madre diventa parte integrante delle cellule figlie. Ci sono anche centinaia di specie che vivono molto più a lungo degli esseri umani, così a lungo da far sembrare interi periodi della storia scritta della nostra civiltà un'unica, lunga – e qualche volta ripetitiva – giornata. Si pensi per esempio alle sequoie, i cui più antichi esemplari sfiorano i duemila anni.

Ma cosa permette a certi animali o piante di vivere più a lungo di altri? Quando la differenza è tra specie diverse, o addirittura tra regni diversi, è solitamente facile trovare una risposta. Un batterio non è "immortale" in nessun senso cui un essere umano aspirerebbe: l'intera cellula madre viene semplicemente "spartita" tra le figlie, cosa resa possibile dall'unicellularità stessa del batterio. Le sequoie devono la loro longevità, almeno in parte, al fatto di essere piante: come organismi di ridotta complessità, sono capaci di crescere indefinitamente grazie alla "modularità" della loro struttura, semplicemente aggiungendo pezzi nuovi e uguali a quelli già esistenti, in una sorta di Lego quasi infinito.

Osservazioni compiute comparando membri della stessa specie rivelano però che alcuni individui vivono molto più a lungo di altri. Anche nella specie umana non c'è bisogno di citare Matusalemme per rendersi conto della disparità nei modi e tempi di invecchiamento. Come mai? Quali sono i meccanismi responsabili dell'invecchiamento?

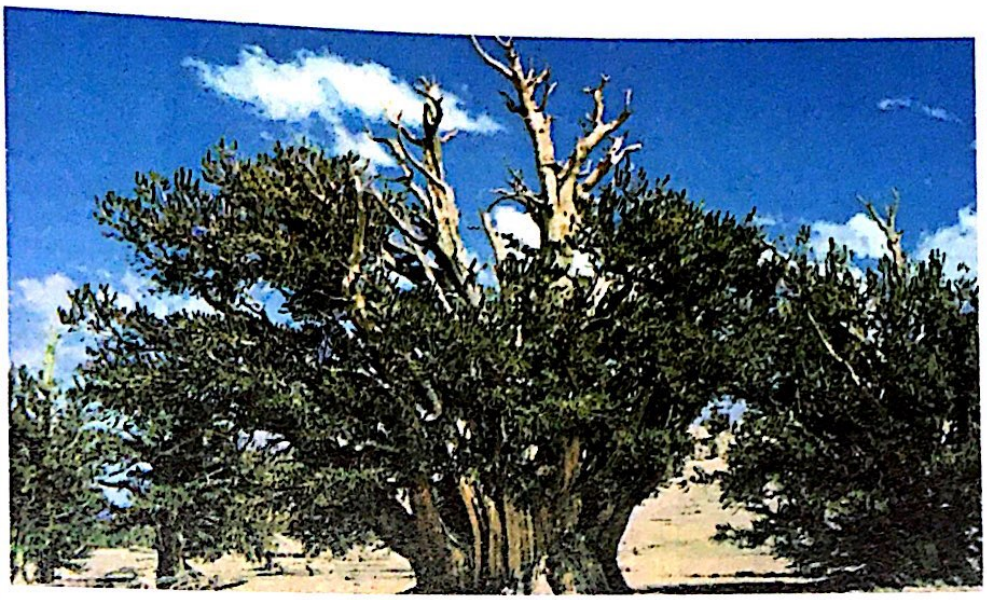
Il primo a porsi questa domanda in modo scientifico fu August Weissmann, nel 1891. Da allora ben pochi studiosi si sono soffermati seriamente su questioni di portata così generale – e dalle implicazioni filosofiche così profonde. In generale, gli scienziati sono gente pratica, che ha bisogno di concentrarsi su problemi risolvibili nell'arco di tre-cinque anni; la durata tipica di un finanziamento governativo.

Non così un gruppo di ricercatori della Wayne State University di Detroit, del National Institute of Aging di Baltimora, della Shock Aging Research Foundation di Silver Spring, Maryland, tutte istituzioni statunitensi. Robert Arking, Steven Dudas, e George Baker III hanno recentemente pubblicato una rassegna comprendente i loro studi sull'invecchiamento animale, assieme a quanto altro è stato fatto negli ultimi tempi sull'argomento.

Il punto di partenza di ogni studio scientifico che si rispetti è una definizione quanto più esatta possibile dell'oggetto di studio. Arking e colleghi, quindi, hanno cominciato con il domandarsi cosa sia esattamente l'invecchiamento. Nel senso comune, il diventare vecchi è associato ad una serie di cambiamenti graduali – dall'aumento del numero di capelli grigi e poi bianchi al fatto che diventa sempre più faticoso giocare al pallone con i ragazzi la domenica mattina. Dal punto di vista sociale, poi, esistono anche delle pietre miliari che scandiscono chiaramente le tappe verso l'invecchiamento: per esempio, il giorno in cui andiamo in pensione. Come si vede, dunque, l'invecchiamento è un processo ben definito, ma lento. Qualunque punto di riferimento si scelga per identificare passaggi critici, questo è per forza di cose destinato ad essere arbitrario, per quanto utile possa tornare agli enti pensionistici...

Il problema si fa più grave quando si consi-

Scansionato con CamScanner



Uno dei maggiori esemplari di Pinus aristata *nella Sierra Nevada (Usa). Questa specie comprende gli alberi più longevi di tutto il mondo, giustamente chiamati «alberi dei patriarchi»: uno sul versante nord-est dello Wheeler Peak in California, raggiunse l'età di 4900 anni.*

dera il fatto che la maggioranza degli studi scientifici sull'invecchiamento viene condotta su animali da laboratorio, non su esseri umani. I vantaggi di studiare specie particolari – dette "organismi-modello" – sono molteplici. In primo luogo, non ci sono abbastanza biologi al mondo a paragone delle milioni di specie animali e vegetali che abitano questo pianeta (per non parlare di batteri, funghi e simili). Di conseguenza, la concentrazione degli sforzi su pochi bersagli è una necessità inevitabile. Secondariamente, alcuni organismi presentano la interessante proprietà di essere rappresentativi di un vasto gruppo di animali o piante, mentre allo stesso tempo sono facilmente studiabili in laboratorio in condizioni estremamente controllate (vedi riquadro a pag. 29).

Il gruppo di Arking ha deciso di adottare la seguente definizione di invecchiamento: «quella parte dello stato adulto del ciclo vitale caratterizzato da una perdita di capacità funzionale». Ma come si misura la "perdita di capacità funzionale"? Dipende da quale organismo si studia. Le attenzioni dei ricercatori americani si sono focalizzate sul moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*. Cosa significa, dal punto di vista di un moscerino, "diventare vecchi"? Un approccio molto elegante – e biologicamente accurato – al problema è quello di seguire una serie di cosiddetti "marcatori biologici", o caratteri fondamentali che cambiano con il tempo, durante l'intera esistenza di *D. melanogaster* (un paio di settimane). Arking e colleghi hanno ottenuto dati su diversi marcatori, i più importanti dei quali sono la fecondità femminile e il tasso metabolico.

Una delle proprietà di questi marcatori è che – in moscerini normali – la fecondità femminile si abbassa sempre prima del tasso metabolico, cosicché i ricercatori sono in grado di controllare non solo quando il processo di invecchiamento comincia ad avere effetti rilevanti dal punto di vista biologico, ma anche se le tappe verso l'invecchiamento stesso si mantengono nello stesso ordine o possono essere invertite. Come punto di riferimento, gli scienziati coinvolti in questo progetto hanno scelto il momento in cui la fecondità, o il tasso metabolico, diventano la metà dei valori tipici per lo stesso individuo all'inizio della sua vita adulta. In questo modo, è possibile comparare le esistenze di diversi individui e determinare chi invecchia prima e chi dopo. In seguito, l'idea è di vedere se tali differenze siano dovute a diversità nei geni, ad effetti ambientali, o ad entrambi questi fattori.

I geni dell'invecchiamento

Il primo passo nello studio delle basi genetiche di un qualunque carattere – inclusa la capacità di invecchiare più lentamente – consiste nell'identificare individui dotati di stati marcatamente diversi del carattere in questione. Nella fattispecie, Arking e collaboratori dovevano partire da moscerini normali e moscerini che invecchiassero ad un ritmo di gran lunga inferiore alla norma. Uno dei modi più efficaci per ottenere questo risultato è portare a compimento una serie di generazioni attraverso la selezione artificiale: ad ogni generazione, i moscerini vengono esaminati per fecondità e tasso metabolico per le diverse età, ed i candidati più pro-

Scansionato con CamScanner

Un ultracentenario della costa vicino a Sukhumi, sul Mar Nero (da Le Scienze Quaderni, *n. 79).*

mettenti (quelli con un fenotipo di tipo "matusalemme") vengono incrociati tra di loro, mentre gli altri vengono scartati.
Si tratta di un espediente ben noto a chiunque – fin da tempi preistorici – abbia voluto selezionare qualità migliori di animali o vegetali per uso umano. La selezione artificiale funziona perché, come realizzato già da Darwin, imita ciò che succede in natura su scala molto più lunga: i "migliori" (qualunque ne sia la definizione) sopravvivono ed hanno più progenie, e trasmettono quindi più copie dei loro geni alla generazione successiva. Per mezzo di 22 generazioni di selezione artificiale, i ricercatori americani sono riusciti ad identificare *Drosophila* di "ceppo-L" (per *long lived*). La ricerca dei geni per la longevità poteva dirsi cominciata.
Ma come isolare quei – presumibilmente pochi – geni direttamente coinvolti nel controllo del processo d'invecchiamento? Il moscerino della frutta ha circa 5000 geni sparsi su quattro cromosomi; può sembrare poca cosa rispetto agli esseri umani, con i nostri 100.000 geni dispersi su 23 cromosomi, ma si tratta pur sempre di un'impresa non facile. La soluzione sta nel prendere un cromosoma alla volta. Uno dei quattro è estremamente piccolo e può quindi – in prima approssimazione – essere ignorato. Una volta ottenute delle linee di discendenza pure, sia di moscerini normali che di moscerini L, Arking e colleghi le hanno incrociate per diverse generazioni, in modo da avere tutte le possibili combinazioni dei tre cromosomi nei loro animali: con due cromosoma 1 di tipo L e gli altri due normali; cromosoma 2 di tipo L e gli altri normali; e così via, incluse le combinazioni con due cromosomi L e uno normale e – ovviamente – i due casi estremi con tutti cromosomi L o tutti cromosomi normali. Si tratta in tutto di 3875 moscerini appartenenti a 27 combinazioni cromosomiche! Ogni animale è stato quindi controllato per il suo tasso d'invecchiamento, usando i marcatori metabolici di cui sopra. Questo ha permesso di stabilire quanto – in media – ogni particolare cromosoma L contribuisca al fenotipo "matusalemme". Il primo risultato, piuttosto banale, è che tutti e tre i cromosomi L contribuiscono significativamente (in senso statistico) ad un aumento di longevità. Questo significa che siamo in presenza di almeno tre geni distinti, e probabilmente molti di più. Il secondo risultato ottenuto con questo metodo è meno intuitivo, ma più interessante: il gene (o i geni) situati sul cromosoma 2 hanno un effetto di gran lunga inferiore a quello dei geni sui cromosomi 1 e 3. Questo, da una parte, permette ai ricercatori di concentrare la loro attenzione sui bersagli più promettenti, e dall'altra ci dice che non tutti i geni coinvolti nel processo sono uguali (tecnicamente, non hanno effetti "additivi", cioè sostituendo un gene con l'altro il risultato cambia). Arking e compagni hanno ottenuto un terzo risultato con questo metodo, forse ancora più rilevante degli altri due: a priori ci si potrebbe aspettare che i moscerini delle varie combinazioni cromosomiche possano essere ordinati seguendo una progressione più o meno continua da normali a longevi. La realtà è ben diversa: tutti i 3875 moscerini esaminati ricadono in quattro categorie distinte, con durate di vita rispettivamente minore del normale, normale, intermedia, e molto lunga. Queste categorie non sono arbitrarie: tra la classe "intermedia" e quella "molto lunga" non c'è altro! Al genetista esperto non può sfuggire la conclusione che deriva da una tale osservazione: i geni coinvolti nel controllo della longevità sono pochi (da cui le classi distinte) e probabilmente interagiscono l'uno con l'altro.
Tutto ciò è molto istruttivo, ma la domanda più interessante non è tanto *dove* siano i geni in questione, ma piuttosto *quali* siano e cosa facciano. Qui il genetista deve ricorrere al suo intuito biochimico: quali geni noti hanno maggiori probabilità di essere coinvolti nella diversità dei tassi di invecchiamento? Una delle risposte più ovvie è: i geni che controllano le vie metaboliche principali dell'organismo. Molti di questi geni sono noti e caratterizzati biochimicamente (nel senso che sappiamo che tipo di enzimi producono, e quali funzioni svolgono all'interno della cellula). Arking e collaboratori hanno concentrato la loro attenzione sull'alcool deidrogenasi (o ADH, dalla sigla inglese), un enzima fondamentale nel controllo del tasso metabolico intracellulare. In particolare, l'ADH aiuta a ridurre gli effetti tossici dell'etanolo e di altri tipi di alcool che vengono prodotti come metaboliti secondari dalle attività normali della cellula. Non sorprendentemente, gli studiosi americani hanno scoperto che le cellule dei ceppi L contenevano una maggior quantità di ADH rispetto agli organismi di controllo. In conclusione, almeno uno dei geni L è in realtà un gene regolatore la cui funzione è di controllare quanto enzima ADH viene prodotto dalla cellula

Scansionato con CamScanner

più enzima viene prodotto, più efficiente è l'eliminazione dell'etanolo e dei suoi derivati, più a lungo la cellula vive.
Perché allora madre natura non ha fatto sì che tutti gli organismi producano quanto più ADH possibile? Perché – come ogni buon economista può confermare – un incremento nella produzione di un particolare bene significa che qualcos'altro deve essere sacrificato, se le risorse a disposizione della fabbrica sono limitate. La situazione in natura è tale che la produzione di ADH è in equilibrio con le altre necessità dell'organismo. I ceppi L sono capaci di produrre molto più ADH solo perché la loro fitness è artificialmente più alta di quella dei moscerini normali nelle condizioni di laboratorio: in natura sarebbero invece scartati più frequentemente che no dalla selezione naturale.

E l'ambiente dove lo metto?

Ma non tutto sta nei geni. L'ambiente in cui un organismo vive contribuisce al tasso di invecchiamento quanto i geni che producono l'ADH o altri enzimi. La frase "è invecchiato di anni in un minuto" (e simili) si riferisce al fatto che situazioni stressanti possono causare un aumento del tasso metabolico e – letteralmente – esaurire le energie di una persona prima di quanto sarebbe avvenuto altrimenti. Non è sorprendente, dunque, che Arking e collaboratori abbiano scoperto che alcuni tipi di stress contribuiscono all'invecchiamento precoce in *Drosophila*.
Il primo fattore ambientale la cui influenza sull'invecchiamento dei moscerini è stata dimostrata è la temperatura. Esemplari di ceppo normale e di ceppo L sono stati fatti crescere a "bassa" temperatura (18 gradi C), e ad "alta" temperatura (28 gradi C). Entrambi i ceppi vivono 2-3 volte più a lungo alle basse temperature. Non solo: l'aumento relativo della durata della vita è *lo stesso* per i due ceppi. In altri termini, un abbassamento della temperatura ha lo stesso effetto benefico indipendentemente dai geni che

Lunga vita al pesce-zebra

La biologia moderna fa uso sempre più crescente di cosiddetti "organismi-modello", cioè animali o piante su cui la comunità scientifica internazionale concentra i propri sforzi, e che si suppone (o talvolta si spera) rappresentino le caratteristiche tipiche di una larga parte delle specie esistenti sulla Terra.
Tra gli invertebrati, il modello per eccellenza è il moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*. È un piccolo insetto appartenente alla famiglia dei ditteri (come le mosche), facile da trovare in natura ed estremamente utile in laboratorio. L'uso estensivo di *D. melanogaster* in biologia cominciò agli inizi del secolo, quando l'allora nascente scienza della genetica trovò particolarmente vantaggioso studiare un animale il cui ciclo vitale può essere seguito in una provetta nell'arco di un paio di settimane. Da allora, *D. melanogaster* è divenuto il modello animale per eccellenza, in fisiologia, ecologia del comportamento, genetica, e biologia evoluzionistica.
È molto più difficile trovare un equivalente della *Drosophila* nel mondo dei vertebrati, di cui noi esseri umani facciamo parte. Tra i diversi candidati, uno dei recenti vincitori sembra essere il pesce-zebra, sempre più frequentemente citato come "modello" dello sviluppo embrionale e della genetica e fisiologia dei vertebrati. Il pesce-zebra presenta molti dei vantaggi del moscerino della frutta, incluso il fatto che il suo ciclo vitale non è molto lungo (per essere un vertebrato), e che può essere allevato in grandi quantità in uno spazio limitato.
Tra le piante, l'organismo di studio per eccellenza è rappresentato dall'*Arabidopsis thaliana*, un piccolo membro della famiglia delle crocifere. Originaria dell'Europa orientale, *A. thaliana* è oggi una peste cosmopolita, ed il suo rapidissimo ciclo vitale, e – di nuovo – il fatto che si possa farne crescere migliaia di individui in pochi metri quadrati, ne hanno fatto l'oggetto di incessanti attenzioni da parte di genetisti, fisiologi e biologi molecolari.
Diversi altri invertebrati, vertebrati e piante aspirano al titolo di "organismo-modello". Tra questi, il verme *Coenorabtidis elegans*, il rospo *Xaenopus levis*, e diverse piante di uso commerciale (inclusi pomodori e grano). In generale, si può dire che la stragrande maggioranza degli studi pubblicati in diversi rami della biologia moderna si basa su meno di una decina di specie animali e un numero equivalente di piante. I vantaggi di questa situazione sono ovvi. Gli svantaggi sono altrettanto chiari, a partire dal fatto che – visto che in biologia l'unica regola è quella secondo cui è sempre possibile trovare eccezioni – l'assunto che tali organismi siano rappresentativi del biota terrestre è poco più che una pia speranza. M.P.

Scansionato con CamScanner