

RUBRICA: CONOSCERE PER PREVENIRE

Leonardo Borgese
Sapienza – Università di Roma**Keywords:**
epidemie, pandemie, evoluzione, origine agenti patogeni**Corresponding author:**
Leonardo Borgese
Email: leonardo.borgese@uniroma1.it**Contributions:**
the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.**Conflict of interest:**
the author(s) declare no potential conflict of interest.**Ethics approval and consent to participate:**
not applicable.**Patient consent for publication:**
not applicable.**Funding:**
none.**Availability of data and materials:**
data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 11 March 2025

Accepted: 20 March 2025

LE CAUSE PIÙ REMOTE DELLE EPIDEMIE: MOLECOLE ALLA RICERCA DELLA PROPRIA IDENTITÀ

ABSTRACT

We have just emerged from a dramatic pandemic, COVID-19, but in reality, if we look at our world history we notice how the formation of new pathogens, more or less similar to the previous ones, is a constant element that has accompanied us since the dawn of the birth of our species.

In fact, it seems that by now we know everything about spillover mechanisms and the ways in which zoonoses transform into human infectious diseases, yet very rarely, if ever, we deal with the “why” this happens, that is, the natural drive behind this phenomenon: what is it that drives pathogens to transform and pass from one species to another?

This is not a trivial question as only a deep understanding of these motivations can allow us to have a complete vision of the phenomenon and, therefore, to be able to hazard predictions and apply preventive measures.

In this article, an original, although only introductory and synthetic, analysis of everything that is upstream with respect to the formation of new pathogens is presented, observed through a completely new evolutionary vision.

RIASSUNTO

Siamo appena usciti da una drammatica pandemia, il COVID-19, ma in realtà se si osserva la nostra storia mondiale si nota come la formazione di nuovi agenti patogeni, più o meno simili ai precedenti, sia un elemento costante che ci accompagna sin dagli albori della nascita della nostra specie.

Di fatto, sembra che ormai si sappia tutto sui meccanismi di spillover e sulle vie di trasformazione delle zoonosi in malattie infettive umane, eppure molto raramente, per non dire mai, ci si occupa del “perché” ciò avvenga ossia della spinta naturale che si trova alle spalle di tale fenomeno: cos’è che spinge gli agenti patogeni a trasformarsi e a passare da una specie all’altra?

Non si tratta di una domanda di poco conto in quanto soltanto una profonda comprensione di tali motivazioni, può permetterci di avere una visione completa del fenomeno e, pertanto, di poter azzardare delle previsioni e applicare delle misure preventive.

Nel presente articolo viene presentata una originale, sebbene solo introduttiva e sintetica, analisi di tutto ciò che si trova a monte rispetto alla formazione dei nuovi agenti patogeni, osservato attraverso una visione evolutiva del tutto inedita.

Questo articolo è rivolto ad analizzare le più remote cause della continua nascita di nuovi agenti patogeni, i quali possono adattarsi alla nostra specie tanto bene da poter causare nuove epidemie e addirittura pandemie, come si è visto accadere con Sars-CoV-2, agente patogeno responsabile del COVID-19. Cosa si può intendere per cause remote dell'insorgenza di una nuova epidemia e quali possono essere?

Soprattutto, cosa si può dire, su quest'argomento, che non sia stato già detto in uno dei tanti documentari o scritto in uno degli innumerevoli libri sull'argomento?

In realtà, al di là dei meri meccanismi di formazione di organismi patogeni del tutto nuovi, o perlomeno alquanto diversi rispetto ai precedenti, per i quali è possibile trovare informazioni attraverso moltissimi canali, esistono aspetti del problema dei quali invece non si parla mai: si sa, o si può facilmente sapere, tutto sul come si formino nuovi agenti patogeni ma non viene mai affrontato il problema del perché ciò avvenga costantemente, di quale sia la forza che spinge costantemente verso la formazione di organismi patogeni sempre nuovi, lungo tutta la storia della vita ed ancora oggi sotto i nostri occhi. In realtà, come l'autore di questo scritto ha avuto modo di trattare ampiamente nel proprio ultimo libro, non è una speculazione di interesse secondario rispetto ai suddetti meccanismi; personalmente egli trova invece che sia un'indagine di importanza primaria, una nozione di pari importanza rispetto ai meccanismi dello *spillover*¹ o della trasformazione delle zoonosi in malattie infettive umane, soprattutto alla luce della previsione e della prevenzione di nuove epidemie o, molto peggio, pandemie² nel futuro più o meno prossimo della nostra specie⁽¹⁾.

CHI CI GUADAGNA DALLA COMPETIZIONE?

Punto di partenza per un'indagine di questo tipo, ovviamente non può che essere la biologia e, in particolare, i principi dell'evoluzione biologica.

Il primo ad aver fornito una teoria convincente sulle leggi che regolano l'evoluzione è stato sicuramente Charles Darwin, il quale ha introdotto il principio di selezione naturale descrivendolo essenzialmente come un meccanismo di competizione fra le specie viventi, a qualunque gruppo sistematico appartengano⁽²⁾.

In pratica, tutte le specie competerebbero fra loro sulla base della propria capacità di adattarsi all'ambiente, essenzialmente con lo scopo di perpetuarsi nel tempo e di colonizzare ambienti sempre nuovi e sempre più ricchi di risorse per il proprio sostentamento e la propria riproduzione; a tale regola non sfuggirebbero naturalmente neanche i batteri, i virus e tutti quegli altri microrganismi i quali, trovando nel nostro organismo un nuovo habitat da colonizzare, possono improvvisamente compiere un salto di specie e adattarsi alla nostra divenendo per noi patogeni, soprattutto nelle fasi iniziali della colonizzazione.

Charles Darwin è morto nel 1882 e naturalmente, con il passar degli anni, la teoria della quale è stato iniziatore e sostenitore – con l'ausilio feroce del contemporaneo biologo e filosofo inglese Thomas Henry Huxley, soprannominato per questo il “mastino di Darwin” – ha subito varie modifiche oltre ad esser stata messa in discussione da altri biologi e naturalisti mediante diverse teorie che, tutto sommato, invece di contrapporsi possono integrarsi vicendevolmente.

Uno scossone notevole alla competizione fra le specie, è stato invece dato abbastanza recentemente da un etologo e biologo divulgatore, sempre di nazionalità britannica: Richard Dawkins.

Pubblicando nel 1975 il proprio saggio “The selfish gene” (“Il gene egoista”) l'autore, pur non intervenendo sui meccanismi e principi legati alla selezione naturale che rimangono in tutto e per tutto validissimi, ha completamente sovvertito le priorità ponendo come prime beneficiarie dell'evoluzione le

¹ Con il termine *spillover* (traducibile letteralmente come “traboccamento”), si intende in biologia il passaggio di un virus da una specie “serbatoio”, in cui esso abitualmente circola, verso una nuova specie “ospite” che verrà colonizzata e nella quale il patogeno potrà successivamente adattarsi fino a innescare epidemie.

² La differenza fra focolai epidemici, epidemie e pandemie, è prettamente di natura quantitativa: conta, infatti, il numero di soggetti che si ammalano in un intervallo di tempo definito e, su scala maggiore, il numero di Paesi colpiti in modo significativo dal problema in modo autoctono, ossia scartando tutti i casi di importazione e cioè di soggetti che, pur manifestando i sintomi di una data malattia in un determinato Stato, si siano ammalati o contagiati in località diverse dove già era stato osservato il fenomeno. In particolare, il WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce la pandemia come la diffusione di una nuova malattia in almeno due continenti, attraverso una forte trasmissibilità da uomo a uomo.

single molecole, relegando le specie a un semplice ruolo di contenitori o, tutt'al più, di strumenti per innescare e sostenere la competizione⁽³⁾.

Sarebbe pertanto la singola molecola a decidere il proprio destino, interagendo indirettamente o talvolta direttamente con il proprio ambiente, per assicurarsi una maggiore diffusione sia nel tempo (con la riproduzione) che nello spazio (con la capacità di colonizzare nuovi ambienti).

Pur ammettendo che una teoria apparentemente tanto fantasiosa possa avere un solido fondamento, cosa c'entra tutto ciò con l'origine di nuovi agenti patogeni?

E, ancor prima, come possono singole molecole interagire ed eventualmente competere fra loro? Vedremo come non soltanto tale idea si possa adattare al nostro discorso principale, ma anche come essa possa forse trovare in quest'ultimo persino la propria dimostrazione principale, inconsapevolmente anche per lo stesso Dawkins, a patto che si tenga a mente che l'ambiente in grado di determinare il successo o meno di un nuovo agente patogeno, non è altro che l'organismo dell'essere vivente che lo ospita.

LA COMPETIZIONE INIZIA MOLTO PRECOCEMENTE

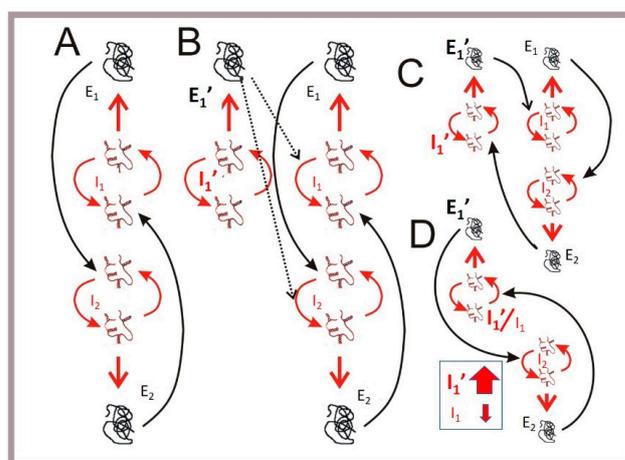
Iniziamo dalla seconda domanda che ci siamo posti alla fine del precedente paragrafo: "come possono singole molecole interagire ed eventualmente competere fra loro?"

Per rispondere, ci si getti per qualche istante in un mondo nel quale ancora esistevano esclusivamente molecole, per giunta estremamente semplici, e si osservi il nostro pianeta ancora in piena evoluzione geologica mentre era l'unico testimone della nascita su di sé del fenomeno "vita".

Saltando a piè pari tutto quanto quel che riguarda le condizioni climatiche ancestrali, i primi elementi chimici presenti nell'atmosfera nonché la quantità di energia esistente in quest'ultima, in quanto non strettamente attinenti all'argomento dello scritto in questione, si supponga che ad un certo punto si sia arrivati ad avere, all'interno del brodo primordiale che riempiva il pianeta, dei protoacervati³ isolati dall'ambiente esterno grazie a membrane a doppio

strato fosfolipidico, contenenti al proprio interno semplici composti organici e brevi sequenze genetiche, correlati fra loro da un rapporto di reciproca dipendenza per la propria riproduzione.

Tali sistemi, in termini bioinformatici vengono definiti ipercicli⁽⁴⁾ ed è evidente quanto, già il nome ma soprattutto l'immagine che li rappresenta (figura 1), possano immediatamente intimidire il lettore: tuttavia, dopo una minuscola definizione del significato delle lettere e dei numeri, si vedrà come il tutto diventerà improvvisamente estremamente semplice come lo è seguire le istruzioni Ikea per la costruzione di un loro mobile.



● **Figura 1**

Modello di interazione e reciproca coevoluzione fra gli "ipercicli" verosimilmente formati agli albori della vita.

Si supponga che esistano due sequenze autoreplicanti (antenate dei genomi) I_1 ed I_2 , in grado di tradurre il proprio contenuto informativo in altrettante proteine, che chiameremo rispettivamente E_1 ed E_2 (figura 1A); si supponga inoltre che le proteine prodotte possano avere un effetto positivo sulla stabilità e/o sulla capacità di autotrascrizione di sequenze diverse da quella di origine, in modo che E_1 risulti vantaggiosa per I_2 ed E_2 per I_1 .

Spostandosi dai numeri alla vita reale di tutti i giorni, si immagini che esistano due commercianti, di nome Marco (I_1) e Paolo (I_2), che abbiano i negozi vicini e vendano rispettivamente latticini (E_1) e pane di tutti i tipi (E_2): il potenziale acquirente

³ In chimica, i coacervati sono particelle di una miscela idrofila raggruppatesi in un aggregato liquido per il fenomeno della coacervazione. In termini meno tecnici e specificamente nel nostro contesto, si tratta di aggregati liquidi, invece che solidi, formati all'interno di una soluzione ma separati da quest'ultima grazie ad una membrana fosfolipidica idrorepellente; ancor più semplicemente, delle micelle ripiene di materiale organico, isolate dal brodo primordiale esterno.

che passa di lì (la selezione naturale), secondo voi, sarà attanagliato dal dubbio se placare il proprio appetito con un filoncino o una mozzarella oppure deciderà, piuttosto, di farsi un bel panino ripieno? In quest'ultimo caso, è evidente che i due commercianti trarrebbero reciproco vantaggio dalla contiguità dei propri negozi, piuttosto che trovarsi in concorrenza. Analogamente ai due negozi sopra descritti, non soltanto I_1 ed I_2 non competono per lo sfruttamento delle risorse ambientali, ma la presenza e il successo evolutivo dell'uno è assicurato e dipende da quello dell'altro; ben diversa sarebbe la situazione se invece E_1 ed E_2 fossero vantaggiose, rispettivamente, soltanto per I_1 ed I_2 , ossia per le proprie sequenze codificanti originarie, in quanto in tal situazione l'una sottrarrebbe risorse ambientali all'altra senza dar nulla in cambio, innescando un'irreparabile lotta per la sopravvivenza.

Chiarito il funzionamento di un iperciclo estremamente semplice, formato da sole due sequenze, osserviamo come esso possa espandersi immaginando che nel brodo primordiale compaia ad un certo punto una sequenza I_1' che sia in grado di competere con successo con I_1 . L'esito di questo cambiamento dipenderà essenzialmente dal funzionamento del prodotto E_1' (figura 1B): infatti, nel caso in cui esso agisca come E_1 favorendo il successo della sequenza I_2' si avrà la graduale sostituzione di I_1 da parte di I_1' (figura 1D) mentre, si avrà un effetto del tutto diverso nel caso in cui E_1' agisca sulla sequenza I_1 .

In quest'ultimo caso, infatti, si avrà l'allargamento dell'iperciclo con una protezione sequenziale di I_1' su I_1 di I_1 su I_2 e di I_2 su I_1' (figura 1C). Tornando all'esempio pratico di prima, stiamo ponendo il caso in cui, accanto ai negozi di Marco (I_1) e Paolo (I_2), il signor Luigi (I_1') ne apra un terzo nel quale venderà derivati del maiale (E_1'): è evidente che, se E_1' sarà la porchetta, Luigi agirà in competizione con Marco per riempire i panini di Paolo, determinando poco a poco il fallimento del primo, data l'indiscutibile⁴ maggior bontà di pane e porchetta rispetto a un panino con la mozzarella.

Diverso sarà invece il caso in cui Luigi venda preferenzialmente prosciutto e non porchetta, in quanto pur potendo in teoria entrare comunque in competizione con la mozzarella di Marco per riempire i panini di Paolo, il prosciutto da solo metterebbe sete mentre, abbinato alla mozzarella, darebbe origine ad un panino gustoso e appagante. In questo ultimo caso Luigi (I_1'), vendendo prosciutto (E_1'), favorirebbe Marco (I_1) nel vendere i propri latticini (E_1), che siano mozzarelle o formaggio, dato il buon abbinamento fra i due alimenti; poiché il prosciutto di Luigi (I_1') non metterebbe più sete grazie alla mozzarella di Marco (I_1), quest'ultimo a propria volta permetterebbe poi a Paolo (I_2) di vendere i propri panini.

Il ciclo sarebbe infine concluso, in quanto proprio grazie ai panini di Paolo (I_2), i latticini di Marco (I_1) in collaborazione con il prosciutto di Luigi (I_1') troverebbero una maggior clientela (maggior consenso al vaglio da parte della selezione naturale).

DAGLI IPERCICLI AI VIRUS ED AI BATTERI

Come si può facilmente intuire, la teoria degli ipercicli è tesa a spiegare in modo verosimile come si siano potuti formare dei primi sistemi, sia pur molto elementari, formati da una sequenza codificante ed un'altra codificata e risultante dalla prima.

In modo prettamente stocastico all'inizio e poi secondo il vaglio della selezione naturale, singole molecole elementari si sono aggregate per poi entrare necessariamente in concorrenza fra loro per lo sfruttamento delle risorse ambientali presenti nell'ambiente; da tale concorrenza sono usciti vincitori soltanto quei sistemi molecolari che hanno saputo collaborare fra loro in modo sempre più proficuo, creando una rete di interazioni che fornisce ad ogni singola componente un certo vantaggio su altri sistemi molecolari meno organizzati.

In un mondo ancestrale nel quale non mancava di sicuro l'energia, sotto forma di scariche elettriche, sorgenti termali, eruzioni e scoppi vulcanici, eccetera, non era carente neanche il tempo né le

⁴ Sia concesso allo scrivente il peccato di presunzione, commesso nell'attribuire ai propri gusti del tutto personali un carattere di globalità, ma comunque è molto probabile che essi troveranno fra i lettori numerosi sostenitori. Scherzi a parte, si colga il succo essenziale della similitudine nella quale si intendeva inserire una caratteristica che potesse prevalere sulla precedente.

materie prime.

È evidente come da questa miscela di componenti potessero derivare, per puro rimescolamento e assemblaggio casuale, vari sistemi iperciclici alternativi e con gradi diversi di complessità, tutti comunque capaci di interagire fra loro trovando delle proprie nicchie ecologiche⁵ che ne permettessero la sopravvivenza: ricordando che queste entità astratte che vengono qui chiamate ipercicli altro non sono che vescicole isolate dall'ambiente acquoso circostante, mediante un doppio strato lipidico, contenenti elementari sequenze codificanti (verosimilmente più simili allo RNA che al DNA attuali) assieme ai propri prodotti (proteine e altre molecole organiche), perché non si dovrebbe iniziare d'ora in poi a ribattezzarli virus e batteri?

In fondo cosa sono soprattutto i batteri più elementari ma anche i virus attuali, se non dei sistemi iperciclici costituiti da acido nucleico e proteine così come li si è definiti finora?

Se essi sopravvivono ancora, nonostante la presenza di sistemi organici ormai estremamente complessi quali le piante e gli animali superiori, se ne deve necessariamente dedurre che non esista necessariamente un indissolubile rapporto fra grado di complessità e garanzia di sopravvivenza nel tempo, nonché diffusione nello spazio: gradi di complessità bassi al contrario possono garantire la possibilità di inserirsi all'interno di sistemi estremamente più complessi, mantenendo il proprio dispendio energetico a livelli bassissimi, parassitandoli e traendo da essi il necessario per sopravvivere senza alcuna necessità di mantenere, a proprie spese, tutto quanto è necessario alla sopravvivenza degli organismi più complessi.

Non è forse questo, ciò che fanno tutti i microrganismi patogeni? I virus, i batteri e quant'altro sia in grado di penetrare all'interno di organismi complessi infettandoli, invade il nuovo ambiente trovando in esso il proprio sostentamento e riproducendosi, per poi diffondersi all'esterno e colpire altri individui. Occasionalmente, quando se ne presenta l'occasione,

essi riescono a penetrare in un organismo diverso, in un membro di un'altra specie più o meno diversa da quella di origine, all'interno della quale verosimilmente si trovano un po' meno bene inizialmente rispetto alle condizioni precedenti, avendo però in cambio un ambiente vergine da colonizzare e sfruttare.

Altro vantaggio che possiedono i sistemi meno complessi, rispetto a quelli molto più strutturati, è quello di riprodursi molto più velocemente e di evolvere con ben più disinvoltura rispetto a questi ultimi: sebbene le mutazioni (ossia i cambiamenti degli acidi nucleici) avvengano in modo del tutto casuale, all'interno del gran numero di discendenti di quei microrganismi che per primi avevano tentato di colonizzare il nuovo ambiente, se ne troveranno moltissimi con qualche menomazione o difetto, ma anche alcuni con qualche caratteristica innovativa che li renda più adatti ad esso.

Come è semplice comprendere, proprio questi ultimi individui avranno un maggior successo riproduttivo: saranno infatti in grado di riprodursi con sempre maggiore efficienza sfruttando in modo sempre più proficuo le risorse del nuovo ambiente. Così, si incrementerà, generazione dopo generazione, la loro presenza percentuale all'interno della popolazione totale e pertanto, proprio fra essi, si potrà presentare abbastanza facilmente una nuova mutazione genetica che porti ad un ulteriore migliore adattamento al nuovo ambiente; con il reiterarsi di tale processo, si arriverà ad avere una nuova specie di patogeni ormai molto diversi rispetto a quelli d'origine, ma anche molto meglio adattati al nuovo ambiente.

Si sarà realizzato pienamente, a questo punto, il cosiddetto salto di specie o spillover, grazie all'unica spinta motivazionale data dal proprio egoistico bisogno di affermare sé stessi, assicurandosi la più larga espansione sia nel tempo che nello spazio!

Poiché minori saranno i danni che questi sistemi a bassa complessità creeranno all'interno degli organismi molto più complessi parassitati,

⁵ "Nicchia ecologica" è una definizione che indica la posizione di una specie (o di una popolazione) all'interno di un ecosistema, ossia l'insieme di tutto ciò che permette l'esistenza di una data specie all'interno di uno specifico ambiente: modo di vivere, strategie di sopravvivenza, esigenze alimentari, territoriali e tutte le condizioni fisiche, chimiche e biologiche. Per definizione una nicchia ecologica esiste solo se esiste una specie che la occupa.

maggiore sarà la tolleranza da parte di questi ultimi nei confronti dei primi, il migliore adattamento consisterà in sintesi in un auspicabile duplice e progressivo cambiamento evolutivo: più efficiente capacità di riproduzione e di diffusione all'interno dei potenziali ospiti, conspecifici rispetto ai nuovi organismi colonizzati, ma anche possibilmente maggior capacità di coesistenza con sempre meno svantaggi per l'organismo che funge da ambiente ospitante.

ALLE REDINI SEMPRE GLI ACIDI NUCLEICI?

Ovviamente, parlare di spinta motivazionale e supporre una qualsivoglia volontà da parte dei microrganismi patogeni, così come varrebbe anche per organismi molto più complessi, è del tutto improprio in quanto si è già ampiamente chiarito che le mutazioni avvengono in modo del tutto casuale ed è poi la selezione naturale, elemento esterno all'organismo mutato, a determinare quali varianti possano espandersi più delle altre.

Nonostante ciò, sebbene su base prettamente stocastica, quanto descritto è proprio ciò che accade e fulcro di tutto è il genoma che, grazie alle mutazioni che avvengono al proprio interno, può presentare maggiori probabilità di sopravvivenza e diffusione⁽⁵⁾. La sfida che rimane adesso da affrontare è quella di dimostrare quanto appena affermato possa esser vero e, contemporaneamente, di dimostrare come talvolta ciò sia invece assolutamente falso.

Dimostrazioni di quanto autonomo possa essere l'acido nucleico (spessissimo DNA, ma anche RNA in vari virus) nel mutare e intraprendere nuove vie evolutive, ne esistono tantissime ancora oggi dinanzi ai nostri occhi, ma almeno un paio è stato estremamente evidente nel passato.

Ripartendo dalla riflessione che ha chiuso il precedente paragrafo, essa spiegherebbe la tendenza da parte di ogni agente parassitante e infettivo reale – non costituente una vera regola ma riscontrabile molto frequentemente in natura – a diventare col trascorrere del tempo sempre meno patogeno per l'organismo che lo ospita, prolungandone la vita e tendenzialmente compromettendone sempre meno le capacità di riproduzione: meno si danneggia il camper che ospita il parassita e lo porta in giro, permettendogli di diffondere copie di sé stesso in ambienti sempre diversi, e maggiore è il successo

riproduttivo e adattativo di quest'ultimo!

Portando tale processo avanti nelle generazioni e rendendo l'interazione tra l'organismo ospitante e quello ospitato sempre più cooperativo, può persino accadere che tra le due entità sorga una sorta di divisione dei compiti e di reciproco scambio di vantaggi: a questo punto, l'organismo meno complesso o, meglio, la molecola che tiene in pugno il destino di ogni componente dell'organismo stesso, può decidere di fare a meno di certe proprie capacità dirigendo le proprie energie verso una maggior specializzazione delle proprie caratteristiche più utili alla collaborazione.

In pratica, l'organismo meno complesso può menomare sé stesso perdendo la propria autonomia e la propria stessa identità in modo irreversibile, divenendo sempre più una semplice componente dell'organismo più complesso, dimostrando incontrovertibilmente una competizione fra molecole anche al proprio interno: l'acido nucleico, per il proprio esclusivo vantaggio, eliminerebbe gran parte delle componenti che ne avevano permesso l'esistenza e l'evoluzione fino a quel momento, al fine di assicurarsi un futuro autonomo all'interno di una struttura molto più complessa che funge da ambiente.

Secondo l'ormai matura teoria di Lynn Margulis (1967), questo sarebbe esattamente quanto è successo in tutte le cellule attuali per la formazione dei mitocondri e nei soli vegetali anche dei cloroplasti, i quali in origine sarebbero stati rispettivamente batteri e alghe monocellulari e oggi invece sono di fatto semplicemente dei DNA del tutto autonomi che, in coordinazione con il DNA principale delle cellule eucariotiche, genererebbero i corrispettivi organelli cellulari⁽⁶⁾.

Teoria alternativa e ben più recente, è quella dei cugini Buzz e David Baum, i quali firmano un articolo su "BMC Biology" (2014) nel quale introducono la teoria che chiamano "inside-out"⁽⁷⁾.

Il nome è dovuto al fatto che secondo la nuova teoria gli eventi determinanti per la formazione della cellula eucariote sarebbero avvenuti al di fuori dei confini della cellula ancestrale e non al di dentro.

La differenza tra la teoria dell'endosimbiosi di Lynn Margulis e quella dell'inside-out è spiegata da David Baum con una metafora: "Una cellula procariote può essere immaginata come una fabbrica composta da un grande edificio aperto in cui manager, operai, impiegati, inservienti lavorano tutti fianco a fianco; una cellula eucariotica è invece come un complesso industriale composto da spazi di lavoro diversi collegati: un'unica sala di controllo e diverse sale specializzate per ricezione, produzione, trasporto, smaltimento dei rifiuti.

Le teorie tradizionali propongono che il complesso industriale sia sorto quando all'interno di un singolo grande edificio sono state costruite diverse partizioni.

La teoria inside-out, al contrario, immagina che intorno a un edificio centrale originario, poi diventato la sala di controllo, sia stata aggiunta una serie di ampliamenti, con il progressivo trasferimento di molte funzioni nei nuovi spazi specializzati."

Se pure fosse vera questa teoria e non quella della Margulis, il discorso generale non cambierebbe: semplicemente l'ambientazione si sposterebbe indietro all'epoca degli ipercicli, dei quali la stessa teoria diverrebbe argomento a sostegno, ma concettualmente si tratterebbe ancora di una competizione fra molecole codificanti mediante i propri prodotti.

MOLECOLE ORMAI TOTALMENTE EMANCIPATE

Altri evidenti esempi, ancora in atto ai nostri tempi, di molecole che evolvono in modo completamente autonomo, sono quelli dei plasmidi (figura 2), anelli di DNA che si spostano autonomamente obbligando le cellule batteriche che li ospitano a trasferirli da individuo a individuo, anche di specie diverse, nonché i prioni i quali però dimostrano come talvolta possa essere assolutamente falso considerare gli acidi nucleici come le uniche molecole in grado di autodeterminare il proprio futuro.

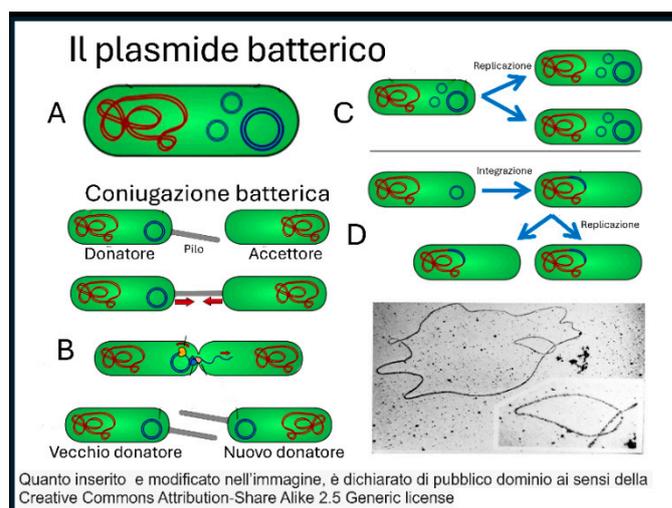


Figura 2

Schematizzazione dei possibili meccanismi di replicazione e trasferimento plasmidico.

A: Batterio con genoma principale in rosso e vari plasmidi disegnati in blu. B: Meccanismo di coniugazione batterica, mediante il quale, solo il DNA plasmidico e non quello del genoma principale, può essere replicato e trasferito da un batterio all'altro sia all'interno della medesima specie, sia fra ordini e specie batteriche del tutto differenti. C: Normale divisione batterica, per la quale tutti i genomi, principale e plasmidici, si replicano durante la scissione della cellula "madre" nelle due "figlie", per poi spostarsi lateralmente per entrare rispettivamente nelle cellule figlie poco prima della totale separazione. D: meccanismo di integrazione, per il quale il DNA di uno o più plasmidi può entrare a far parte del genoma principale, replicandosi poi come quest'ultimo e perdendo le prerogative proprie dei plasmidi, in particolare quella di poter essere trasmesso autonomamente.

I prioni (dall'inglese *Prion - PRoteinaceous Infective ONLY particle*) sono originati da semplici proteine prodotte all'interno del sistema nervoso di vari animali (mucche, capre, esseri umani, ecc) (8).

Tali proteine, mediante piccole variazioni di sequenza o finanche di semplice conformazione spaziale, hanno acquisito (in totale assenza di genoma di qualunque tipo!) una propria individualità autonoma e la conseguente capacità di spostarsi da un individuo all'altro e replicarsi in modo del tutto analogo a quello dei virus, portando a varie forme di malattia di interesse veterinario (sindrome della mucca pazza, scrapie delle capre, ecc.) e clinico umano (sindrome di Creutzfeldt-Jakob, kuru e insonnia familiare fatale).

Le proteine PrP^C, quelle che fisiologicamente vengono prodotte nelle cellule di tutto il corpo, ma particolarmente in quelle del sistema nervoso centrale, di tutti i mammiferi⁶ sono altamente conservate in moltissime specie e sono presenti, in alte dosi, all'interno di ogni individuo sano.

La loro peculiarità rispetto alla grandissima maggioranza delle altre proteine, consiste nel poter assumere varie conformazioni spaziali – aventi pressappoco medesimo stato energetico⁷ e quindi stabilità – una sola delle quali però è fisiologica e in grado di funzionare correttamente.

Occasionalmente, data l'equivalenza sostanziale fra le varie proprie disposizioni spaziali, una di tali proteine può variare la propria conformazione diventando patogena ed infettiva non sintetizzando direttamente copie di sé stessa, non ne sarebbe in grado, bensì potendosi legare alle altre proteine PrP^C fisiologiche, normalmente presenti in gran numero in ogni individuo di ogni specie, per modificarne a propria volta la conformazione e renderle così patogene.

Compresa la sorta di reazione a catena che permette alla proteina PrP di replicarsi, resta a questo punto da definire come essa possa ad un certo punto fuoriuscire dall'individuo ammalato, trasmettendosi ad altri. Come sicuramente ricordano molto bene tutti coloro che già vivevano ed erano in grado di comprendere il mondo che li circondava una trentina di anni fa, esattamente nel 1986⁸, le vicende della “mucca pazza”, ossia della BSE – encefalopatia spongiforme bovina, hanno dimostrato molto bene come la trasmissione da individuo infetto a individuo suscettibile, possa avvenire attraverso l'impiego a fini alimentari della carne di animali infetti.

D'altra parte, successivamente si è scoperto che la trasmissione può avvenire anche attraverso strumenti chirurgici contaminati, cibo, latte, saliva, feci, urina e trasfusioni di sangue, sebbene quest'ultima modalità la si sia riscontrata nella realtà molto raramente.

Soltanto per dovere di completezza, nonostante tali forme esulino dal filo conduttore del presente capitolo, per la sindrome di Creutzfeldt-Jakob e forse altre forme di encefalopatia spongiforme umane (kuru, insonnia familiare fatale) e animali, esiste anche una predisposizione familiare allo sviluppo della malattia legata a trasmissione genetica e non infettiva, associabile ad una mutazione del gene per la sintesi di PrP che darebbe origine ad una proteina fisiologica più soggetta a mutare la propria conformazione spaziale in modo del tutto spontaneo.

⁶Convenzionalmente, viene chiamata PrP^C la proteina precursore dei prioni che, come già detto nel testo, viene fisiologicamente prodotta nelle cellule di tutto l'organismo. Al contrario, con la sigla PrP^{SC}, si intende la proteina prionica ossia quella che, avendo subito il cambiamento nella propria conformazione tridimensionale, è diventata patogena e trasmissibile. La “C” in apice presente nella prima sigla, sta per “Cellular”, in quanto la si può trovare all'interno di ogni cellula, mentre lo “SC”, sempre in apice ma nella seconda sigla, viene da “Scrapie” che è il nome dell'encefalopatia spongiforme ovina, presa come paradigma di tutte le encefalopatie spongiformi infettive. Altra sigla impiegabile per identificare la forma proteica alterata e infettiva è PrP^{Sen}, che evidenzia la sensibilità di tale proteina alle proteasi, enzimi in grado di degradare in generale moltissime proteine, ma che si dimostrano assolutamente inefficaci nel digerire la forma proteica fisiologica.

⁷Nella chimica in generale e particolarmente in quella organica, data la complessità talvolta notevole delle molecole, lo stato energetico di queste ultime è importantissima per poterne valutare la stabilità: minore sarà lo stato energetico di una determinata conformazione spaziale e maggiore sarà la sua stabilità.

⁸Sebbene i primi casi fossero avvenuti alla metà degli anni '90 in Inghilterra, il primo caso diagnosticato di morbo di Creutzfeldt-Jacob (nvCJD – nuova variante malattia di Creutzfeldt-Jacob), legato al consumo alimentare di carne bovina infetta, risale al 1986. Era soltanto il 12 gennaio del 2001 quando l'Italia sentì parlare per la prima volta del “morbo della mucca pazza”, dopo la macellazione della “vacca 103” della cascina Malpensata di Pontevico: fonte dell'infezione era stata una partita di farine animali provenienti dall'Inghilterra attraverso i canali di vendita ufficiali e controllati. In Italia, alla fine sono stati registrati ben 145 focolai epidemici, dei quali 46 in Lombardia e 15 nel bresciano; il Paese più colpito è stata l'Inghilterra, dove si è registrato il 96% dei 190.000 focolai riscontrati nel mondo dopo la prima diagnosi.

Bibliografia

1. Borgese L (2025). *Epidemie: le cause remote*. Generis Publishing
2. Darwin C (1859). *On the origin of the species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. London, John Murray, Albemarle Street
3. Dawkins R (1976). *The selfish gene*. Oxford University Press
4. M. Eigen, P. Schuster, *The Hypercycle – A Principle of Natural Self-Organization*, Berlin 1979. EIGEN, WINKLER 1975
5. Dawkins R (1986). *The Blind Watchmaker: Why the Evidence of Evolution Reveals a Universe without Design*. Norton & Company, Inc
6. Margulis L, Bermudes D (1985). *Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell symbiosis theory*. *Symbiosis*. 1:101-24. PMID: 11543608
7. Baum DA, Baum B (2014). *An inside-out origin for the eukaryotic cell*. *BMC Biol* 12:76. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0076-2>
8. Prusiner SB (1998). *Prions*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(23): 13363-83. doi: 10.1073/pnas.95.23.13363

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers.

Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2025