

Ordine gratuito, morfogenesi autonoma e complessità semantica

Mirko Di Bernardo
Dipartimento di Ricerche Filosofiche,
Università di Roma Tor Vergata
e-mail: diber.mirko@gmail.com

1. Gratuità dei processi cellulari e sistemi di regolazione genica
2. Reti geniche e modelli NK
3. Ordine dinamico e ontogenesi
4. *Meaningful Complexity* e selezione naturale

SOMMARIO. Questo lavoro costituisce un tentativo di rivisitare i sistemi monodiani di regolazione genica e la fondamentale nozione di gratuità dei processi cellulari, quei processi vale a dire da cui scaturisce la morfologia di ogni organismo vivente, alla luce dei nuovi scenari aperti dallo studio del significato in biologia. Una legge potenziale universale, infatti, potrebbe emergere come la chiave di volta interpretativa dei sistemi adattativi complessi. Con tale spirito, quindi, l'articolo mostra come Kauffman, utilizzando il linguaggio della Dinamica per interpretare i fenomeni biologici, inventa un modello matematico (plausibile da un punto di vista biologico) capace di inserire il mistero dell'ontogenesi in un quadro teorico più ampio, in cui la biologia si trova improvvisamente in "dialogo" con altri saperi come per esempio la matematica, la fisica, la teoria del caos, l'informatica e la teoria dei sistemi. Tali considerazioni ci permettono, inoltre, di inferire che l'ipotesi del biochimico americano secondo cui i tipi cellulari sono attrattori dinamici è ancora attendibile. Infine, a partire dalle investigazioni scientifiche e dalle esplorazioni metodologiche di Kauffman, l'articolo mette in luce il fatto che oggi la nuova sfida della teoria della complessità consiste nell'ambizioso progetto di elaborare una teoria dell'informazione a carattere semantico (in cui la complessità semantica svolge un ruolo selettivo) capace di interpretare il misterioso linguaggio della vita, nonché il

complesso rapporto che sussiste, in ambito evolutivo, fra i processi profondi di auto-organizzazione e la selezione naturale.

PAROLE CHIAVE: teoria della complessità, auto-organizzazione, omeostasi, morfogenesi autonoma, ordine dinamico, teoria dell'informazione semantica, selezione naturale.

1. Gratuità dei processi cellulari e sistemi di regolazione genica

Tutti gli organismi vivi, dalle singole cellule ai pluricellulari, possono produrre i propri componenti, in qualche modo possono auto-costruirsi.

Lo sviluppo embrionale è un esempio sorprendente di questa potenzialità. È un processo continuo di crescita e differenziamento nel quale i singoli eventi sono disposti a cascata a partire dal primo evento fondante: la fecondazione. Con questo termine si indica l'ingresso dello spermatozoo nell'uovo seguito, nell'immediato, dall'attivazione citoplasmatica e, dopo alcune ore, dalla fusione/riorganizzazione dei due nuclei, quello maschile e quello femminile. La comparsa di una cellula totalmente nuova a seguito della fusione delle due cellule sessuali può essere considerata come un caso particolare di endo-simbiosi, il meccanismo cellulare grazie al quale, nel corso dell'evoluzione, sono comparse le novità più significative. A seguito della fusione dello spermatozoo e dell'uovo avviene una tale riorganizzazione molecolare che l'individuo cellulare che ne deriva (lo zigote) risulta totalmente nuovo.

Nei mammiferi, e quindi anche nell'uomo, la riorganizzazione è accompagnata anche dall'entrata in gioco di nuove molecole, ma vi sono molte specie in cui questo non accade e la novità nasce esclusivamente dal cambiamento di organizzazione di molecole già esistenti. A essere nuovo è l'assetto organizzato e non le singole molecole. È nuova la forma che compare e che, una volta completata dal patrimonio genetico, si manterrà identica in tutte le cellule dell'embrione fino alla morula, ovvero una piccola massa di cellule staminali. A differenza della fecondazione, però, in questo caso la forma non cambia, ma viene conservata e i costituenti materiali coinvolti non sono molecole ma cellule.

Se la morula viene divisa in due parti, ognuna di esse può proseguire normalmente il proprio sviluppo embrionale e dar luogo a un organismo completo (i gemelli monovulari). La forma della morula di partenza è una sferetta con cellule esterne e cellule interne. Ed è la stessa forma che si deve necessariamente conservare nelle due morule figlie perché possano proseguire la cresci-

ta; è invece ininfluyente il fatto che siano costituite da un numero dimezzato di cellule.

Dopo la fecondazione, quindi, come abbiamo accennato, lo zigote umano subisce una rapida divisione cellulare che conduce verso la formazione di 8-16 blastomeri. Tali cellule migrano nelle tube di Falloppio ed entrano nell'utero. Durante la migrazione, inoltre, la massa cellulare si incava e forma una sfera chiamata "blastocisti". Circa una settimana dopo la fecondazione, la blastocisti si spinge in profondità nella parete dell'utero, dando inizio così alla fase dell'annidamento. Durante tale fase, dunque, le cellule esterne che avvolgono la blastocisti si aprono la via formando un primo abbozzo di placenta.

Già a questo stadio primitivo, pertanto, assistiamo ai due processi fondamentali dello sviluppo: il differenziamento cellulare e la morfogenesi. Nelle prime fasi dell'ontogenesi le cellule embrionali sono totipotenti, poi man mano che lo sviluppo procede, alcuni geni si disattivano, mentre altri rimangono attivi: le cellule si differenziano e non riescono più a tornare indietro. Stando così le cose, quindi, lo zigote rappresenta contemporaneamente sia una cellula singola che una singola specie cellulare la quale, in un secondo tempo, durante il corso dei circa cinquanta eventi di divisione cellulare che separano lo zigote dal neonato, darà vita a una moltitudine di tipi cellulari differenti. Sulla base di recenti calcoli (si veda Alberts *et al.* 2002), sono stati individuati nel corpo umano almeno duecentosessantacinque tipi diversi di cellule, tutte specializzate per esplicare funzioni specifiche nei tessuti e negli organi. Il differenziamento inizia con la formazione prima di due, poi di tre strati distinti: finissimi strati di cellule sovrapposte chiamati "foglietti embrionali". Questi tre foglietti contengono in sé il futuro sviluppo di tutti gli organi. Il primo strato, l'ectoderma (dal greco *ectòs*, "fuori"), fabbricherà le parti più esterne come la pelle, i peli, le unghie, ma anche il sistema nervoso e gli organi di senso. Il secondo strato, il mesoderma (da *mésos*, "medio"), fornirà l'impalcatura di sostegno come le ossa e i muscoli, ma anche il sangue e l'apparato urogenitale. Il terzo strato, l'endoderma (da *éndon*, "dentro"), produrrà gli organi interni per l'alimentazione e la respirazione (stomaco, fegato, polmoni).

Stando così le cose, quindi, il differenziamento cellulare consiste nell'aumento della varietà di specie cellulari, mentre la sua coordinazione in tessuti organizzati e organi è definita "morfogenesi". Come può dunque una singola cellula dare luogo alla complessità di un essere umano? Quali sono i meccanismi che regolano questa auto-organizzazione misteriosa? L'ordine naturale di cui risulta possibile fare esperienza quotidianamente è il frutto di milioni di anni di inesplicabili e improbabili incidenti, oppure insieme alla selezione naturale vi è anche un'altra forza che contribuisce a creare le stupefacenti architet-

ture della biosfera? In altre parole, esiste il caso puro nella natura? E, nell'eventualità in cui la risposta fosse affermativa, quale sarebbe, allora, il ruolo giocato dalla *randomness* nei processi evolutivi? Infine, come è possibile delineare oggi il rapporto esistente fra ordine e caos?

Nelle ricerche del 1953 Monod aveva chiarito come gli esseri viventi siano strutture derivanti dall'interazione di composti chimici che costituiscono il risultato di principi connessi necessariamente alla struttura della materia. Dal punto di vista chimico, gli organismi viventi sono caratterizzati fondamentalmente da meccanismi di regolazione. Un meccanismo di regolazione particolare fu scoperto da Monod negli anni sessanta: si trattava del meccanismo relativo all'azione degli enzimi allosterici grazie ai quali, a partire da quel momento, sarebbe stato possibile spiegare non solo le inibizioni da prodotto finale delle sequenze delle reazioni di biosintesi nei batteri o negli altri organismi, ma anche i rapidi ed efficienti controlli delle attività enzimatiche nei punti cruciali del metabolismo in generale. Dietro a tutto ciò vi era l'idea secondo cui l'attività di un enzima potesse essere regolata da interazioni chimiche diverse da quelle dirette che intercorrono tra enzima e substrato. Monod, Changeux e Jacob, dunque, nel rivoluzionario articolo del 1963 dal titolo "Allosteric Proteins and Cellular Control System", così scrivono:

L'attività biologica di molte proteine è controllata da specifici metaboliti che non interagiscono direttamente con i substrati o con i prodotti delle reazioni. L'effetto di questi agenti regolatori sembra scaturire esclusivamente da un'alterazione conformazionale (transizione allosterica) indotta nella proteina quando quest'ultima si lega con l'agente. Si suppone che questo meccanismo giochi un ruolo essenziale nella regolazione dell'attività metabolica e forse anche nel controllo specifico della sintesi della proteina. [...] Sembrerebbe, in altre parole, che alcune proteine, agendo in determinati passaggi metabolici, siano elettivamente dotate di specifiche funzioni di regolazione e coordinazione; attraverso l'azione di queste proteine, una data reazione biochimica alla fine viene controllata da un metabolita che si comporta apparentemente come un segnale fisiologico piuttosto che come un componente chimicamente necessario della reazione stessa (Monod *et al.* 1963, p. 306).

Questa idea costituiva la generalizzazione di un meccanismo già riconosciuto da Jacob e Monod a livello degli acidi nucleici la cui struttura, come quella delle proteine, dà luogo a funzioni complesse. A livello del metabolismo cellulare, inoltre, se pure a ogni stadio l'enzima a esso deputato esegue il suo

compito in modo impeccabile, la somma di tutte le attività si concluderebbe inevitabilmente nel caos se esse non fossero subordinate le une alle altre per formare un sistema coerente. È noto che negli animali esistono sistemi capaci di garantire, su vasta scala, la coordinazione dell'attività dell'organismo come, per esempio, nel sistema endocrino e nel sistema nervoso, i quali assicurano la coordinazione tra cellule. Le operazioni cibernetiche elementari, dunque, sono garantite da proteine specializzate il cui compito è quello di integrare e individuare l'informazione chimica.

Si presuppone che queste proteine possiedano due, o almeno due, siti ricettori non sovrapponibili e stereospecificamente differenti. Uno di questi, il sito attivo, lega il substrato ed è responsabile dell'attività biologica della proteina. L'altro, o sito allosterico, è complementare alla struttura di un altro metabolita, l'effettore allosterico, che si lega specificamente e reversibilmente. La formazione del complesso effettore dell'enzima allosterico non attiva una reazione che coinvolge l'effettore stesso: si suppone che esso apporti una discreta alterazione reversibile della struttura molecolare della transizione allosterica o della proteina, che modifica le proprietà del sito attivo, cambiando uno o più dei parametri cinetici che caratterizzano l'attività biologica della proteina (ivi, p. 307).

Gli enzimi allosterici, dunque, secondo Monod, “rappresentano un'unità funzionale chimica e, insieme, un elemento mediatore di interazioni regolatrici” (1970, p. 69). Essi, infatti, costituiscono una classe particolare in virtù delle proprietà che li distinguono dagli enzimi classici: come questi ultimi, essi riconoscono, associandovisi, un substrato specifico e attivano la sua conversione in prodotti; tuttavia, in più, riconoscono elettivamente uno o molteplici altri composti la cui associazione con la proteina ha l'effetto di modificare (aumentare o inibire) la sua attività nei confronti del substrato.

Sulla base di un complesso di fatti sperimentali, dunque, il biologo francese postula che le interazioni allosteriche siano dovute a transizioni discrete della struttura molecolare della proteina stessa. Alcune proteine, quindi, presentano due o più stati strutturali; la transizione allosterica per cui la molecola passa reversibilmente da uno stato all'altro modifica le proprietà di riconoscimento stereospecifiche della proteina in virtù delle diverse strutture steriche dei due stati.

Gli enzimi allosterici non sono quasi mai soggetti a una sola modalità di regolazione poiché, in linea di massima, essi dipendono contemporaneamente da parecchi effettori allosterici che possono essere antagonisti oppure cooperati-

vi. In tal senso, allora, situazione frequente è una regolazione ternaria che comprende: *a*) l'attivazione da parte del substrato e l'inibizione da parte del prodotto finale della sequenza di reazioni; e *b*) l'attivazione in parallelo da parte di un metabolita appartenente alla stessa famiglia del prodotto finale.

L'enzima riconosce simultaneamente i tre effettori, misura le loro contrazioni relative e, in ogni istante, la sua attività rappresenta la somma di queste tre informazioni. Per esempio, nello stato *R* la proteina potrà associarsi a un ligando α , ma non ad un ligando β che sarà riconosciuto (contrariamente ad α) dallo stato *T*. La presenza di uno dei due ligandi farà sì che uno dei due stati si stabilizzerà alle spese dell'altro; poiché, inoltre, le loro rispettive associazioni con la proteina si escludono a vicenda, α e β saranno antagonisti. Si prenda ora un terzo ligando γ (per esempio il substrato) che si associa esclusivamente con la forma *R* in un sito della molecola diverso da quello in cui si fissa α . Monod fa constatare che α e γ coopereranno alla stabilizzazione della proteina nello stato attivo, mentre il ligando β agirà da inibitore.

Da questo schema proposto da Monod, dunque, si evince un fatto di fondamentale importanza per il prosieguo di tutta la presente trattazione: le interazioni cooperative o antagoniste dei tre ligandi avvengono del tutto indirettamente; tra essi, infatti, non esistono interazioni, che si verificano solo fra la proteina e ciascun ligando preso separatamente.

Un'ipotesi implicita assolutamente essenziale, sebbene negativa, in questa descrizione è che un effettore allosterico, dal momento che si lega in un sito del tutto distinto dal sito attivo e dal momento che esso non partecipa, a nessuno stadio, nella reazione attivata dalla proteina, non deve possedere nessuna particolare reazione chimica o metabolica con il substrato stesso. Si considera quindi che la specificità di qualsiasi effetto allosterico e la sua attuale manifestazione debba risultare esclusivamente dalla costrizione specifica della molecola della proteina stessa, permettendole di subire una particolare e discreta alterazione conformazionale reversibile, innescata dalla legatura dell'effettore allosterico. L'assenza di qualsiasi analogia chimica obbligatoria che sia inerente o di qualsiasi reattività tra substrato ed effettore allosterico sembra essere un fatto di estrema importanza biologica [...]. In aggiunta sono evidentemente essenziali, per dare una definizione propria di effettori allosterici e distinguerli dall'azione dei coenzimi, dei substrati secondari o analoghi di substrati i quali reagiscono tutti con il substrato o con il sostituto e quindi devono possedere qualche relazione strutturale con esso o qualche reattività chimica verso di esso. Detto ciò, non si dovrebbe escludere la possibilità che l'azione di certi coenzimi o di altri effettori dell'enzima

possano coinvolgere degli effettori allosterici in aggiunta al loro ruolo classico come reattori transitori o trasportatori (*ibidem*).

Dal modello che Monod viene a tracciare, pertanto, una nozione di fondamentale importanza viene ben presto a emergere: la nozione di *gratuità*, cioè quella relazione arbitraria (di struttura e di reattività) dal punto di vista chimico tra il substrato di un enzima allosterico e i ligandi che attivano o inibiscono la sua attività. Già nell'articolo del 1961 dal titolo "General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation", Jacob e Monod, esaminando i meccanismi di regolazione cellulare, avevano messo in luce il fatto che nella regolazione per mediazione di una proteina allosterica, sorprendentemente, tutto è possibile:

Questa discussione ci suggerisce una possibilità particolarmente interessante. Cioè che, non essendoci ancora una volta nessuna correlazione obbligatoria tra substrati specifici e inibitori di enzimi allosterici, l'effetto non deve essere limitato all'inibizione del prodotto finale. Questa, infatti, è la ragione principale per evitare il termine *inibizione del prodotto finale* in una discussione generale di questo meccanismo (Monod e Jacob 1961, p. 391).

Stando così le cose, quindi, è soprattutto l'individuazione del concetto di *gratuità*, ovvero di "indipendenza chimica tra la funzione stessa e la natura dei segnali chimici a cui è subordinata", che caratterizza l'impostazione concettuale della ricerca monodiana; le istruzioni biologiche, infatti, costituiscono essenzialmente un messaggio, non sono cioè legate a un rapporto di necessità chimica con le molecole che le "interpretano". Con gli stessi componenti elementari del DNA si possono comporre i messaggi più diversi e proteine simili possono compiere azioni molto diverse negli opportuni contesti. I sistemi di regolazione dirigono l'attività delle cellule facendone così un'unità funzionale:

Tra il substrato di un enzima allosterico e i ligandi che attivano o inibiscono la sua attività non esiste alcuna relazione, chimicamente necessaria, di struttura o di reattività. La specificità delle interazioni è indipendente, in definitiva, dalla struttura dei ligandi: essa è determinata per intero da quella della proteina nei suoi diversi stati, struttura a sua volta liberamente e arbitrariamente dettata da quella di un gene. Ne deriva – ed è questo il punto fondamentale – che in fatto di regolazione per mediazione di una proteina allosterica tutto è possibile. [...] Il principio operativo delle interazioni allosteriche autorizza dunque una completa li-

bertà nella scelta delle subordinazioni che, sfuggendo a qualsiasi vincolo chimico, saranno in grado di obbedire meglio ai soli vincoli fisiologici, grazie ai quali verranno selezionati secondo la maggior coerenza e efficacia che conferiranno alla cellula o all'organismo. In definitiva è la gratuità stessa di questi sistemi che, aprendo all'evoluzione molecolare un campo di esplorazioni e di esperimenti praticamente infinito, le ha permesso di costruire l'immensa rete di interconnessioni cibernetiche che fanno di un organismo un'unità funzionale autonoma, le cui prestazioni sembrano trascendere le leggi della chimica, se non addirittura sfuggire ad esse (Monod 1970, p. 74).

Finora sono state analizzate le trasformazioni delle molecole di piccole dimensioni e la mobilitazione del potenziale chimico; quando tali prestazioni si analizzano in scala molecolare, quindi, appaiono, agli occhi di Monod, completamente interpretabili in termini di interazioni chimiche specifiche liberamente scelte e organizzate da proteine regolatrici: "È proprio nella struttura di queste molecole che si deve individuare la fonte ultima dell'autonomia o, più esattamente, dell'autodeterminazione che caratterizza gli esseri viventi nelle loro prestazioni" (*ibidem*). L'analisi delle interazioni allosteriche dimostra, dunque, come una sola molecola proteica si rivela già capace non solo di attivare elettivamente una reazione, ma di regolare la propria attività in funzione di molteplici informazioni chimiche. Risulta evidente allora che le prestazioni teleonomiche non sono proprietà esclusive dei sistemi complessi il cui ordine trova il proprio fondamento ultimo nella stupefacente armonia di interazioni chimiche libere:

La struttura e la reattività *sui generis* di un effettore allosterico sono importanti per l'interpretazione dei suoi effetti. Non vi rimane nessun reale paradosso chimico, una volta ammesso che un effetto allosterico è indiretto, che viene mediato interamente dalla proteina e che è dovuto a una specifica transizione della sua struttura. Comunque la gratuità, chimicamente parlando, di certi effetti allosterici appare quasi scioccante a prima vista, ma è questa stessa arbitrarietà che conferisce a tali effetti un significato fisiologico unico e l'interpretazione biologica dell'apparente paradosso diviene ovvia. La struttura specifica di ogni proteina dell'enzima, ovviamente, è un mero prodotto di selezione, necessariamente limitato, tuttavia, dalla struttura e dalle proprietà chimiche dei veri reagenti. [...] Una proteina allosterica regolatrice quindi deve essere considerata come un prodotto specializzato dell'ingegneria selettiva, che permette a una interazione indiretta, positiva o negativa, di avere luogo tra metaboliti che altrimenti non interagirebbero o addirittura non po-

trebbero reagire in alcun modo, eventualmente conducendo una particolare reazione sotto il controllo di un composto estraneo o indifferente. In questo modo è possibile comprendere come si possa essere stabilita, attraverso la selezione di adeguate strutture di proteine allosteriche, qualsiasi connessione di controllo fisiologicamente utile tra qualsiasi percorso in una cellula o qualsiasi tessuto in un organismo. È quasi superfluo precisare che il funzionamento chimico integrato di una cellula richiede l'esistenza di simili sistemi di controllo. Il punto importante della presente discussione è che questi circuiti di controllo non avrebbero potuto operare, vale a dire non sarebbero potuti evolvere, se i loro meccanismi elementari fossero stati limitati a interazioni chimiche dirette [...] tra percorsi differenti. Utilizzando alcune proteine non solo come catalizzatori o trasportatori ma come ricevitori molecolari e traduttori di segnali chimici, si ottiene la libertà da legami chimici che altrimenti sarebbero insuperabili, permettendo alla selezione di sviluppare e interconnettere il circuito immensamente complesso degli organismi viventi. È in questo senso che le reazioni allosteriche devono essere riconosciute come i componenti più caratteristici ed essenziali dei sistemi di controllo cellulare (Monod *et al.* 1963, p. 325).

Alla luce di tutto ciò, dunque, appare chiaro come la chimica cellulare comprenda anche un altro livello di sintesi: quello della sintesi delle macromolecole, ovvero degli acidi nucleici e delle proteine (le quali includono gli stessi enzimi). Anche a questo livello, infatti, esistono alcuni sistemi regolatori il cui studio però, afferma Monod, è molto più arduo di quello relativo agli enzimi allosterici.

Sulla base della fondamentale nozione di gratuità dei processi cellulari, quindi, lo studioso francese porta avanti le fondamentali ricerche concernenti i geni regolatori per le quali, nel 1965, gli viene assegnato il Premio Nobel per la medicina e la fisiologia insieme a François Jacob e André Lwoff. Tali ricerche forniscono, ancora oggi, le basi concettuali per interpretare il differenziamento cellulare e l'ontogenesi. La principale scoperta che portò alla comprensione delle procedure che presiedono, a livello biologico, al controllo genico, avvenne però negli anni cinquanta, con l'analisi genetica dettagliata operata da Jacob e Monod dell'azione degli enzimi del metabolismo del lattosio nel batterio *Escherichia coli*; tale scoperta condusse quindi, nel 1961, alla formulazione al livello del modello dell'operone per la regolazione genica.

L'informazione strutturale scritta come una sequenza di deossiribonucleotidi in un gene viene prima trascritta in una sequenza ribonucleotidica: il messaggero. Il messaggero si aggancia a un ribosoma, dove ha

luogo la trascrizione in una sequenza polipeptidica, gli aminoacidi vengono trasferiti dall'aminoacido S-RNA e posizionati lungo la sequenza da un appropriato accoppiamento di base tra messaggero e S-RNA. Questo sistema è controllato al livello della sintesi del messaggero da agenti specifici, i repressori, che sono in grado di riconoscere e legare loci genetici elettivamente certi chiamati "operatori", i quali fungono apparentemente da punti di iniziazione esclusivi per la prima trascrizione. Il segmento di DNA, la cui trascrizione è dunque coordinata da un dato operatore, può coinvolgere uno o più geni (cistroni); esso costituisce un'unità di espressione genetica chiamata "operone". La sintesi della proteina (o delle proteine) è pertanto governata dal repressore omologo che, a sua volta, viene sintetizzato sotto il controllo di uno speciale gene regolatore. Nella maggior parte dei casi, se non in tutti, l'attività del repressore, e cioè presumibilmente la sua abilità di legare il corrispondente operatore, è controllata da piccoli composti molecolari specifici che si comportano o da effettori positivi (attivando il repressore e bloccando in questo modo il messaggero e la sintesi della proteina) o da effettori negativi (inibendo il repressore e inducendo così la sintesi del messaggero e della proteina/proteine). Gli effettori positivi del repressore sono chiamati "co-repressori". Gli effettori negativi del repressore sono chiamati "induttori" (ivi, p. 325).

Il biologo francese, dunque, fornisce il primo esempio di un sistema di regolazione della trascrizione genetica attraverso lo studio concernente il controllo di espressione del gene dell'operone Lac (operone del lattosio). Come abbiamo dinanzi mostrato attraverso le parole di Jacob e Monod, l'operone è un'unità genetica del DNA che controlla la sintesi dello mRNA, nella sua composizione rientrano uno o più geni strutturali adiacenti che codificano la produzione di proteine e un gene operatore. Anche se il sistema sperimentale usato dai due scienziati era il batterio comune dell'*Escherichia coli*, i concetti di fondo della regolazione cellulare da loro scoperti sono validi per tutti gli organismi. Il "sistema lattosio" regola la sintesi di tre proteine nel batterio *Escherichia coli*: la galattosidopermeasi, che consente ai galattosidi di penetrare e di accumularsi all'interno delle cellule la cui membrana, in assenza di questa proteina, risulta essere impermeabile a tali zuccheri; una seconda proteina che idrolizza i β -galattosidi; ed infine una terza proteina che ha un'importanza minore. I componenti del sistema regolatore, come abbiamo accennato, sono il gene regolatore (G_R), la proteina repressore (R), il segmento operatore del DNA (O), il segmento promotore del DNA (p) e una molecola di galattoside induttore (β -g). Il gene regolatore coordina la sintesi della proteina repressore, la quale riconosce il segmento operatore e vi si associa formando così un composto stabile.

In questo stato la sintesi dell'mRNA viene bloccata a causa dell'impedimento molecolare. Il repressore, pur riconoscendo anche i β -galattosidi, vi si associa in modo stabile solo "allo stato libero"; pertanto, in presenza di β -galattosidi, "il complesso operatore-repressore si dissocia consentendo la sintesi del messaggero e, quindi, delle proteine" (Monod 1970, p. 71). Le due interazioni del repressore sono non covalenti e reversibili e l'induttore non è modificato dall'associazione con il repressore.

La logica di questo sistema è pertanto di un'estrema semplicità: il repressore inattiva la trascrizione ed è, a sua volta, inattivato dall'induttore. Da questa duplice negazione deriva un effetto positivo, cioè un'affermazione. La logica di questa negazione della negazione non è dialettica: non sfocia in una proposizione nuova ma nella reiterazione di quella originale, inscritta nella struttura del DNA in conformità al codice genetico. La logica dei sistemi biologici di regolazione dunque non obbedisce alla logica di Hegel ma all'algebra di Boole, alla stessa stregua di quella dei calcolatori (ivi, p. 73).

Secondo Monod, quindi, risulta possibile fornire un modello cibernetico del processo di strutturazione di una proteina globulare a partire dalla formazione stocastica delle sequenze polipeptidiche, un processo, cioè, la cui sorgente (emissione) è chiaramente casuale, in particolare markoviana, e di tipo sostanzialmente stazionario. La misura dell'incertezza relativa alla sorgente, dunque, è una misura di incertezza essenziale indipendente dalla nostra ignoranza; esistono, cioè, eventi per cui, sulla base dei dati presenti, è logicamente impossibile determinare una formula nella quale siano implicate le descrizioni di stato future.

Agli occhi del biologo francese, pertanto, ciò può avvenire a due livelli che sono quello della sorgente or ora accennata e quello delle mutazioni. Nel primo caso l'incertezza essenziale va intesa in senso relativo: abbiamo a che fare, infatti, con una funzione di probabilità M che assegna, sul piano logico, valori equiprobabili a tutte le descrizioni di stato e che corrisponde, sotto certi aspetti, a un automa 0-Limitato (si veda Carsetti 1972). A livello delle mutazioni, invece, abbiamo a che fare con un'incertezza intesa in senso assoluto attraverso l'intervento dello schema teorico della fisica quantistica che non possiamo approfondire in questa sede. I passi successivi della costruzione di Monod, inoltre, consistono nell'individuazione delle funzioni catalitiche, delle funzioni regolatrici e delle funzioni epigenetiche; lo studio di tali funzioni, infatti, permette allo studioso di passare dal livello delle proteine a quello della cellula: le funzioni catalitiche corrispondono molto bene alle funzioni selettive (funzioni conosciute in cibernetica come CPM), le funzioni regolatrici a tut-

ti i processi classici di retroazione e controllo, e infine le funzioni epigenetiche all'esecuzione del programma in un dato contesto ambientale.

Ciò che, a nostro giudizio, è importante rilevare in questa sede consiste nel fatto che tutte queste funzioni vanno inquadrare nell'ambito delle sorgenti stazionarie, per cui la formulazione di un modello integrato non è più lasciata all'inventiva del singolo, bensì viene determinata strettamente per passi successivi a partire dalle strutture iniziali. È questo il caso del modello del programma genetico ideato da Jacob e Monod per "interpretare" le dinamiche dello sviluppo.¹ Si può, pertanto, affermare, secondo i due scienziati, che immediatamente dopo il concepimento esiste in essenza il programma completo di sviluppo di un nuovo essere vivente e che questo programma è singolare e discriminante per ogni organismo. In ogni divisione cellulare si produce una replica esatta del genoma e degli altri componenti cellulari. Tutte le cellule degli esseri pluricellulari, quindi anche quelle dell'uomo, ricevono una copia identica dell'insieme di geni che c'è nella cellula originale unica. Alla luce di tutto ciò, dunque, Monod così scrive: "Nella misura in cui tutte le strutture e prestazioni dell'organismo sono la risultante delle strutture e delle attività delle proteine che lo costituiscono, si deve considerare tale organismo l'espressione epigenetica ultima del messaggio genetico stesso" (ivi, p. 202).

Se è chiaro quanto detto finora, allora non ha senso discutere su quando ha inizio la vita. Dal punto di vista genetico si constata che questo accade nel momento stesso della fecondazione: l'unico momento nel quale c'è un prima e un dopo rispetto all'identità genetica (Jacob e Monod 1961a, 1961b). Nel concepimento si costituisce un programma completo, diverso da quello dei genitori e capace di rivelarsi nel corso dello sviluppo dell'organismo pluricellulare in questione.² In questo spirito, quindi, proseguiamo la nostra disamina facendo innanzitutto riferimento alla proposta teorica di Kauffman sui processi di auto-organizzazione e di complessità emergente, espressa prima nel testo fondativo *The Origins of Order* (1993) e poi nel più "poetico" *A casa nell'universo* (1995).

2. Reti genetiche e modelli NK

Fin dagli anni settanta Kauffman era convinto del fatto che la fonte della biodiversità non poteva essere esclusivamente la selezione naturale: doveva es-

¹ Per un approfondimento di questo tema si veda Di Bernardo (2007a).

² Per approfondire la questione relativa ai limiti della nozione monodiana di programma genetico si vedano Atlan (1985) e Di Bernardo (2007b).

serci, infatti, qualcos'altro alla base del meraviglioso ordine della biosfera: "In qualche modo volevo riuscire a dimostrare che l'ordine è presente fin dall'inizio, senza dover essere costruito, né prodotto dall'evoluzione. Speravo di riuscire a dimostrare che l'ordine in un sistema regolatore di geni è naturale, quasi inevitabile. Doveva essere gratuito e spontaneo" (Kauffman 1995, pp. 40-41). Se tale ragionamento era corretto, allora la misteriosa auto-organizzazione della vita doveva essere l'altra faccia della selezione naturale. Stando così le cose, quindi, se da un lato i dettagli genetici specifici di ogni determinato organismo erano il prodotto di mutazioni casuali e della selezione naturale in perfetto accordo con la teoria di Darwin, dall'altro l'organizzarsi della vita, quindi l'ordine, doveva essere qualcosa di più profondo ed essenziale. In quegli anni quindi, agli occhi del giovane studioso, l'ordine costituiva una risposta al mistero dell'esistenza umana, ovverossia era in grado di spiegare la nostra condizione di creature viventi e pensanti in un universo apparentemente governato dalla casualità, dal caos e dalla cieca legge naturale.

A giudizio di Kauffman, dunque, l'ordine ci insegna che noi potremmo essere anche molto di più di un prodotto accidentale della natura. In effetti, secondo lui, Darwin aveva ragione nel sostenere che gli uomini e tutti gli altri sono senza dubbio eredi di quattro miliardi di anni di casualità nelle mutazioni, nelle catastrofi e nelle lotte per la sopravvivenza e non certo frutto di un intervento divino. Comunque, ci teneva a precisare che la selezione darwiniana non spiegava tutto. Darwin non sapeva nulla dell'auto-organizzazione, dei continui tentativi della materia di disporsi in strutture sempre più complesse, anche in presenza delle incessanti forze di dissoluzione descritte dal secondo principio della termodinamica; né tanto meno sapeva che le energie dell'ordine e dell'auto-organizzazione si riscontrano tanto nel crearsi dei sistemi viventi quanto nel formarsi dei fiocchi di neve o delle celle di convezione in una pentola di brodo bollente. Alla luce di tutto ciò, dunque, la storia della vita, a giudizio di Kauffman, era certamente la storia di eventi accidentali e casuali, ma anche quella dell'ordine: un tipo di creatività profonda, interna, intessuta della trama stessa della natura. Come era possibile, dunque, coniugare in seno alla teoria dell'evoluzione le mutazioni casuali e la selezione naturale così come pensate da Darwin con l'emergenza dell'ordine e l'auto-organizzazione che affondano le loro radici in un olismo irriducibile, nato non dal misticismo, ma dalla necessità matematica?

Per comprendere in che modo l'auto-organizzazione possa essere un motore dell'evoluzione, appare necessario soffermarsi sui sistemi complessi. Negli ultimi venticinque anni in tutti i settori delle scienze naturali e sociali si è manifestato un enorme interesse per tali sistemi, tuttavia questi studi sono anco-

ra così recenti che non esiste neppure una definizione di complessità che abbia validità generale. Ciò nonostante, alcune proprietà dei sistemi complessi stanno cominciando a chiarirsi. Il caos deterministico ha la capacità di generare aleatorietà: per effetto del caos, infatti, alcuni sistemi dinamici non lineari inizialmente ordinati possono con il tempo divenire affatto disorganizzati. Condizioni iniziali molto simili possono condurre a esiti diversissimi. In meteorologia, per esempio, il caos è esemplificato dal cosiddetto “effetto farfalla”: una farfalla che batte le ali a Rio de Janeiro può alterare il tempo a Chicago.

Tuttavia, pur essendo molto affascinante, il caos costituisce solo un aspetto del comportamento dei sistemi complessi. Esiste, infatti, anche un concetto per nulla intuitivo che Kauffman (1991), in un articolo dove vengono anticipate alcune nozioni fondamentali presenti in *The Origins of Order*, allora ancora in stampa, definisce con il termine *anticaos*, ovvero quel fenomeno secondo cui alcuni sistemi molto disordinati cristallizzano spontaneamente in uno stato altamente ordinato. Ogni sistema complesso presenta caratteristiche che si possono chiamare “locali” perché descrivono il modo in cui i singoli elementi del sistema sono collegati tra loro e il modo in cui possono interagire reciprocamente. Pertanto, dato un insieme qualsiasi di caratteristiche locali, si può costruire un ampio gruppo (o famiglia) costituito da tutti i sistemi complessi compatibili con quelle caratteristiche. Mediante una “meccanica statistica di nuovo tipo”, quindi, secondo Kauffman, si possono identificare le caratteristiche medie dei diversi sistemi della famiglia: i singoli sistemi della famiglia possono essere diversissimi, ciò nonostante le strutture e i comportamenti statisticamente tipici costituiscono la base migliore per prevedere le proprietà di ogni dato sistema.

Il primo passo compiuto in tal senso, allora, consiste nell’idealizzare il comportamento di ciascun elemento del sistema (di ciascun gene nel caso del genoma), assimilandolo a una semplice variabile binaria (attiva o inattiva). Per studiare il comportamento di migliaia di elementi fra loro accoppiati, quindi, Kauffman ricorre alle reti booleane stocastiche, ovvero al modello matematico di reti in cui ogni elemento di un insieme N di elementi ha due possibili stati e riceve K^3 segnali dagli altri elementi. Il *comportamento dinamico* di ciascuna variabile, che essa sia attiva (1) o inattiva (0) nel momento successivo, è governato da una *regola di commutazione logica* o *funzione booleana*⁴ che specifica l’attività della variabile regolata nell’istante seguente. Poiché ciascun

³ Dove K sta per il numero di variabili di segnali che regolano un dato elemento binario.

⁴ Nell’algebra di Boole tra gli elementi si possono compiere le operazioni binarie di congiunzione (E), di disgiunzione debole (O) e di disgiunzione esclusiva (O ESCLUSIVA). Se

elemento può essere attivo o inattivo, il numero di combinazioni dei K segnali è semplicemente 2^K . Per ciascuna di queste combinazioni una determinata funzione booleana deve specificare se l'elemento che è stato regolato è attivo o inattivo. Dal momento che esistono due opzioni per ogni combinazione di stati di K segnali, il numero complessivo delle funzioni booleane F di K segnali è $F = 2^{2^K}$. Il numero di possibili funzioni booleane, quindi, aumenta con la stessa rapidità con cui aumenta K (Kauffman 1993, p. 188). Se una rete non riceve segnali dall'esterno del sistema viene considerata autonoma e il suo comportamento dipende unicamente da se stessa. Tale rete viene individuata scegliendo, per ogni elemento binario, quali elementi K fungeranno come suoi segnali regolatori e assegnando a ogni elemento binario una delle possibili funzioni booleane di K segnali. I modelli matematici dei sistemi biologici che Kauffman esamina in *The Origins of Order*, dunque, vengono definiti “reti booleane NK autonome stocastiche”. Queste ultime contengono N elementi, ciascuno dei quali ha K ingressi; a ogni elemento vengono assegnati a caso sia gli ingressi, sia una delle possibili funzioni booleane. Assegnando valori a N e a K , dunque, è possibile definire una famiglia di reti aventi le medesime caratteristiche locali; una rete stocastica è una rete scelta a caso in questa famiglia. La figura 1a alla pagina successiva mostra una rete booleana autonoma formata da tre elementi. Ognuno riceve segnali dagli altri due. L'elemento 1 è regolato dalla funzione E mentre gli elementi 2 e 3 sono regolati dalla funzione O. Il grande biochimico ci tiene a sottolineare come la classe più semplice di reti booleane sia simultanea, e ciò significa che tutti gli elementi aggiornano le loro attività a ogni istante. Così, ogni elemento esamina le attività dei suoi segnali K , consulta la sua funzione booleana e assume il successivo stato di attività prescritto. Tutto questo è riassunto da Kauffman nella figura 1b (alla pagina successiva) dove vengono riscritte le regole booleane. Ognuna delle 2^3 possibili combinazioni di attività dei tre elementi corrisponde a uno stato dell'intera rete: “Ogni stato ad un certo punto fa sì che tutti gli elementi valutino i valori dei propri segnali regolatori e che in un preciso momento assumano la giusta attività successiva. Su una successione di momenti, il sistema

si opera tra due elementi A e B entrambi veri, il valore della funzione di congiunzione tra di essi sarà anch'esso vero (affinché la funzione di congiunzione sia vera, tutti gli oggetti della funzione devono essere veri). Nell'operazione di disgiunzione debole, se A è vero e B è falso, allora la funzione è vera (almeno uno degli elementi deve essere vero). Nel caso dell'operazione di disgiunzione esclusiva abbiamo che la funzione assume valore vero se uno degli elementi A e B è vero, mentre assume valore falso se A e B sono entrambi veri o falsi. Kauffman utilizza le regole booleane sostituendo però alla variabile binaria “vero”/“falso” quella di “attivo”/“inattivo”.

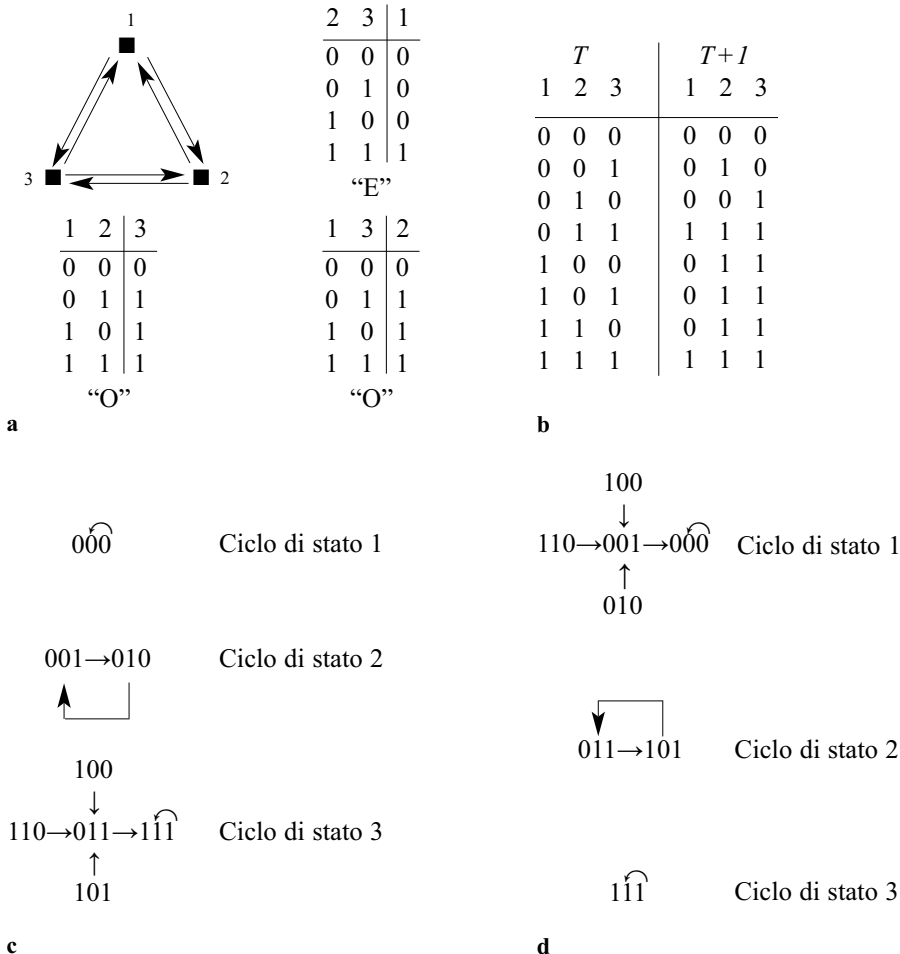


FIG. 1: Un diagramma booleano. (a) Diagramma di collegamento in una rete booleana con tre elementi binari, ognuno dei quali invia segnali agli altri due. (b) Regole booleane di (a) riscritte per mostrare, per tutti i $2^3 = 8$ stati al tempo T, le attività assunte da ogni elemento al tempo successivo, T+1. Leggendo da sinistra a destra, questa figura mostra lo stato successivo per ogni stato di partenza. (c) Il grafico dello stato di transizione, o “campo di comportamento”, dell’automata rete booleana di (a) e (b), ottenuto mostrando stati di transizione verso stati successivi connessi da frecce. (d) Gli effetti di un cambiamento della regola dell’elemento 2 da O a E (tratto da Kauffman 1995).

passa attraverso una successione di stati chiama traiettoria” (ivi, p. 190; si veda la figura 1c). La caratteristica fondamentale di una rete booleana stocastica è che essa possiede un numero finito di stati, pertanto il sistema prima o poi deve tornare in uno stato che ha già assunto. Ebbene, dato il suo comportamento deterministico, il sistema ripeterà la stessa successione di stati che ha percorso in precedenza, continuando così a ripassare indefinitamente per lo stesso ciclo di stati. Questi cicli vengono definiti “attrattori dinamici” della rete:

Traiettorie differenti possono convergere verso un singolo stato che non cambia nel tempo – ovvero uno stato stabile – raggiungendolo in un limite di tempo infinito. Inoltre lo stato stabile è un attrattore zero-dimensionale, o puntiforme, e il suo bacino d’attrazione è un intero volume di stati che risiedono sulle traiettorie che fluttuano verso quell’attrattore. [...] L’idea dei bacini d’attrazione e degli attrattori di stato stabile puntiformi è essenzialmente paragonabile ad una regione montuosa con colline, rilievi, valli, laghi, ed un sistema di drenaggio delle acque. I laghi corrispondono ad attrattori puntiformi; i bacini di drenaggio, ai bacini d’attrazione. Così come una regione montuosa può avere molti laghi e bacini di drenaggio, allo stesso modo un sistema dinamico può avere molti attrattori, ciascuno dei quali drena il proprio bacino. Pertanto viene naturale concepire lo spazio di stato come ripartito in bacini di attrazione disgiunti. Quando viene rilasciato da uno stato iniziale, il sistema dinamico si trova su una traiettoria che giace su di un solo bacino, ed il sistema fluttua verso l’attrattore di quel bacino (ivi, p. 176).

Questa restrizione sta a significare che ogni bacino disgiunto conduce a un unico attrattore e quindi che i diversi attrattori costituiscono il numero totale dei comportamenti a lungo termine e alternativi del sistema. Generalmente un attrattore è definito come una serie di punti o stati nello spazio di stato in cui delle traiettorie, entro un certo volume di spazio di stato, convergono asintoticamente nel tempo (ivi, p. 178). Tuttavia, oltre a semplici stati stabili, i sistemi dinamici continui possono ammettere anche attrattori più complessi. Tra le diverse classi di attrattori complessi individuate da Kauffman quella degli attrattori strani o caotici, scoperta da Lorenz nel 1963 e successivamente rivisitata da Ruelle (1979) e da Mayer-Kress (1986) costituisce, senza dubbio, il cuore del modello matematico di reti autonome stocastiche che stiamo descrivendo.

Tali attrattori si differenziano dai cicli limite e dagli stati stabili essenzialmente per due proprietà. La prima riguarda la divergenza delle traiettorie sull’attrattore. Se, infatti, il sistema viene rilasciato da due punti sull’attrattore, che sono arbitrariamente vicini l’uno all’altro, le traiettorie che susseguono ri-

mangono sulla superficie dell'attrattore, ma divergono l'una dall'altra. Dopo aver fluttuato per un tempo sufficiente sull'attrattore, le due traiettorie possono poi trovarsi in una posizione arbitrariamente molto distante su di esso. La seconda proprietà concerne la bassa dimensionalità che può essere assunta anche in uno spazio di stato alto-dimensionale. Pertanto, un sistema può avere cento variabili, ma il flusso può essere ristretto a un attrattore strano a due dimensioni, una superficie ripiegata che si richiude su se stessa in quello spazio 100-dimensionale. Dal punto di vista dell'intero spazio di stato l'attrattore è in effetti un oggetto molto piccolo, il sistema è "in scatolato" in uno spazio di stato ridotto, nonostante il suo comportamento all'interno di quel piccolo volume sia caotico (nel senso di elevata sensibilità alle condizioni iniziali) (Kauffman 1993, p. 179).

Questo, agli occhi di Kauffman, costituisce un punto molto importante da rimarcare poiché il comportamento di un tale sistema che presenta un caos basso-dimensionale è molto più ordinato rispetto al comportamento di un sistema che vaga attraverso grandi tratti di spazio di stato su attrattori alto-dimensionali.⁵ Nei testi successivi, però, lo studioso americano mostrerà come neanche i frattali siano modellazioni teoriche adeguate in grado di "interpretare" matematicamente la realtà profonda di quello strano fenomeno emergente che d'abitudine indichiamo con il termine "vita" (Kauffman 2000, pp. 170-183; 2008, p. 111; si veda anche Di Bernardo, di prossima pubblicazione). In accordo con l'ultimo Kauffman, dunque, a nostro giudizio, l'essenza della vita implica una complessità che resta mistero; non essendo tuttavia possibile approfondire ora queste considerazioni, appare opportuno ritornare ad analizzare le reti booleane stocastiche.

I cicli di stato delle reti hanno, come abbiamo già mostrato, lunghezza variabile fra 1 e 2^N . Nel caso di lunghezza massima del ciclo, il sistema passerà per tutte le posizioni possibili, fino a ritornare al punto di partenza, ovvero alla condizione iniziale. Così, lasciata a se stessa, una rete finisce prima o poi in uno dei suoi attrattori e vi rimane; tuttavia, se viene di nuovo perturbata, la sua traiettoria può cambiare. La semplice rete booleana descritta nella figura 1a ha tre attrattori (Kauffman 1993, p. 190; si veda anche la figura 1c). Kauffman discute due tipi di perturbazioni: le perturbazioni minime e le perturbazioni strutturali. Una perturbazione minima in una rete booleana consiste nel capo-

⁵ La dimensionalità di un attrattore strano spesso non è un intero. La definizione di dimensione dipende da come cambia la densità di punti sull'attrattore con un raggio in tutte le cento dimensioni, che sia lontano da qualsiasi punto arbitrario sull'attrattore stesso. Per un ulteriore approfondimento di questo tema si veda Mandelbrot (1977).

volgimento transitorio dell'attività di un elemento allo stato opposto (figura 1c). Il capovolgimento transitorio di qualsiasi elemento allo stato attivo fa in modo che il sistema si sposti in uno dei due bacini d'attrazione rimanenti. Ne consegue che questo attrattore è stabile a tutte le possibili perturbazioni minime. A volte, però, basta alterare l'attività anche di un solo elemento per scatenare nei regimi di comportamento una valanga di cambiamenti. Tali cambiamenti (mutazioni) sono danni che si possono propagare nella rete in varia misura. Una perturbazione strutturale, invece, secondo Kauffman, costituisce un'alterazione permanente dei collegamenti o delle funzioni booleane della rete. Queste perturbazioni includono lo scambio degli ingressi di due elementi o la trasformazione della funzione O di un elemento in funzione E (figura 1d). Come le perturbazioni minime, anche quelle strutturali possono causare danni e le reti hanno nei loro confronti gradi diversi di stabilità.

In *The Origins of Order*, capolavoro del 1993, Kauffman, integrando alcuni risultati di ricerche portate avanti a partire dagli anni settanta con le geniali intuizioni relative alla transizione di fase e al margine del caos risalenti alla metà degli anni ottanta, offre alla biologia teorica un nuovo paradigma in grado di coniugare in seno alla teoria dell'evoluzione le mutazioni casuali e la selezione naturale con l'emergenza dell'ordine e l'auto-organizzazione che affondano le loro radici in un olismo irriducibile nato da una precisa necessità a carattere matematico. Nel suo volume, infatti, presenta i risultati di circa trent'anni di lavoro. Egli esamina specificatamente i seguenti casi: $K = N$, $K = 1$ e $K = 2$. Nel primo caso ogni elemento riceve i segnali da tutti gli altri elementi, incluso se stesso. Poiché una rete stocastica $K = N$ ha il massimo disordine, il successore di ciascuno stato è del tutto casuale: la rete, infatti, assume un comportamento caotico. Un indice del disordine di questi sistemi è che al crescere del numero degli elementi la lunghezza dei cicli di stato aumenta con legge esponenziale. Anche se ogni transizione di stato avvenisse in un microsecondo, ci vorrebbe un tempo miliardi di volte più lungo della vita dell'universo affinché questa rete percorra tutto il suo attrattore. Le reti $K = N$ manifestano inoltre una sensibilità massima alle condizioni iniziali. Pertanto, variazioni anche minime di solito causano danni (alterazioni negli schemi di attività) cospicui e quasi sempre immediati. Questi aspetti caotici del comportamento e della struttura non riguardano solo le reti $K = N$, ma continuano a manifestarsi anche quando K decresce fino al valore di tre circa. Nel secondo caso si tratta di reti casuali in cui ogni elemento riceve solo un input. In tali reti non succede niente di rilevante poiché esse cadono velocemente in cicli di stato molto brevi al punto che spesso consistono in un solo stato. Nel terzo caso, invece, lo scenario è completamente diverso: nelle reti $K = 2$, infatti, tanto

il numero di cicli diversi quanto la loro lunghezza media si riducono fino a un valore circa pari alla radice quadrata del numero di elementi. I cicli di questi sistemi, dunque, sono stabili rispetto a quasi tutte le perturbazioni minime, mentre le perturbazioni strutturali alterano solo di poco il loro comportamento dinamico. Pertanto, nelle reti stocastiche con due soli ingressi per elemento, ciascun attrattore è stabile rispetto a quasi tutte le perturbazioni minime e la maggior parte delle mutazioni altera solo di poco gli attrattori. Il regime di rete ordinata è quindi caratterizzato da un comportamento omeostatico: dopo una perturbazione le reti tornano di norma al loro attrattore di partenza. Alla luce di quanto detto sinora, dunque, Kauffman scrive: “L’ordine spontaneo che abbiamo appena scoperto nelle reti $K = 2$ e le loro generalizzazioni descritte sotto sottolineano una speranza concreta di spiegare buona parte dell’ordine che si è visto nel comportamento coordinato e ordinato dei sistemi regolatori genetici che sottolineano a loro volta l’ontogenesi in assenza di selezione” (1993, p. 202).

È, quindi, possibile domandarsi quali leggi permettono lo stupefacente ordine gratuito che si osserva nelle reti $K = 2$. La risposta, agli occhi di Kauffman, sembra risiedere nel fatto che tali reti sviluppano una maglia connessa, o nucleo congelato, di elementi. ognuno dei quali congela o nello stato 1 o nello stato 0. Il nucleo congelato crea dei muri di attraversamento, o filtrazione, che rompono il sistema in isole funzionalmente isolate di elementi non congelati i quali vengono separati dai muri di elementi congelati che impediscono ai primi di influenzarsi reciprocamente. La formazione di tali isole da un nucleo congelato filtrante sembra essere una condizione di ordine sufficiente nelle reti booleane. Il regime di confine in cui un nucleo congelato inizia a filtrare e in cui la regione non congelata comincia a rompersi in isole non congelate è la fase di transizione fra ordine e caos. Tutti i risultati ottenuti sinora indicano che una misteriosa fase limite separa le reti che si trovano in un regime ordinato (dove si forma un raggruppamento gigante congelato di elementi la cui attività è 1 o 0) da quelle che mostrano dinamiche caotiche in cui gli elementi fissi nell’attività 1 o 0 si riducono a piccolissime isole distanti tra loro. Proprio in mezzo vicino alla transizione di fase, proprio ai confini del caos, possono verificarsi i comportamenti più complessi, comportamenti, vale a dire, abbastanza ordinati da assicurare una stabilità, ma al contempo pieni di flessibilità e sorprese. Questo è veramente ciò che Kauffman intende per *complessità*:

L’idea centrale è che, se una rete è profonda nella fase di congelamento, allora non potrà verificarsi una grande computazione al suo interno. Nella fase caotica la dinamica è troppo disordinata per essere utile. Pic-

coli cambiamenti in un punto qualsiasi causano un danno alla maggior parte degli altri elementi del sistema. Al confine tra ordine e caos, invece, il regime congelato si scioglie e le isole non congelate, isolate funzionalmente, sono in lieve contatto mutevole l'una con l'altra. Sembra plausibile che il comportamento più complesso possa avvenire in questa regione di confine (ivi, p. 219).

Ai margini del caos emergono comportamenti dinamici interessanti. In corrispondenza di questa transizione di fase esisterebbero isole non congelate grandi e piccole. Le perturbazioni minime causano numerose valanghe piccole e poche valanghe grandi. I vari siti della rete possono pertanto comunicare tra loro (influenzare vicendevolmente il proprio comportamento) secondo una distribuzione che manifesta un andamento a potenza: i siti vicini comunicano spesso tramite molte piccole valanghe di danni, mentre i siti lontani comunicano più di rado tramite poche grandi valanghe. Inoltre, i sistemi in bilico tra ordine e caos possono ricoprire un ruolo fondamentale anche per quanto riguarda l'evoluzione poiché sembrano avere la migliore capacità di evolversi. Le mutazioni e la selezione naturale, così come divise da Darwin, possono migliorare un sistema biologico tramite l'accumulo di successive modificazioni secondarie nello stesso modo in cui con i rabberciamenti si può migliorare una tecnologia.

3. Ordine dinamico e ontogenesi

Riassumendo brevemente il modello del circuito genetico così come delineato da Jacob e Monod, abbiamo che la proteina repressore si lega al sito dell'operatore usando un sito specifico sulla proteina repressore. La molecola di allolattosio (derivato metabolico del lattosio) si lega a un secondo sito sulla proteina repressore. Il legame della molecola di allolattosio cambia la forma della proteina repressore, modificando la forma del suo primo sito, e quindi riduce l'affinità della proteina repressore con il segmento operatore del DNA. A questo punto l'allolattosio, legandosi a un secondo sito sul repressore, lo estrae dall'operatore permettendo altresì la sintesi della β -galattosidasi (gene che metabolizza il lattosio). Tuttavia, poiché l'allolattosio agisce mediante il sito allosterico della proteina repressore, ciò implica che la forma della molecola di allolattosio non abbia alcuna connessione con le conseguenze finali delle sue azioni, ovvero con la capacità di regolare l'attività dei geni. In questo caso, dunque, il substrato e l'inibitore competitivo hanno caratteristiche molecolari simili; nonostante ciò, l'allolattosio, poiché agisce sul sito alloste-

rico del repressore, può essere usato altrettanto bene come segnale per controllare la trascrizione di un gene che codifica, per esempio, l'actina, la miosina ecc.:

La forma della molecola controllore non deve avere necessariamente un legame con il prodotto finale del processo così controllato. Come entrambi gli autori hanno fatto notare, l'azione che si esplica mediante altri siti implica una libertà profonda da un punto di vista molecolare per creare circuiti genetici di logica arbitraria e complessa (Kauffman 1995, p. 136).

Jacob e Monod, quindi, hanno mostrato che i geni possono attivarsi e disattivarsi a vicenda e che i circuiti genetici possono avere configurazioni alternative di attività genica le quali costituiscono i diversi tipi di cellule di un organismo. Quale è dunque la struttura di una simile rete genetica? Quali regole misteriose governano il comportamento dei geni e dei loro prodotti nelle reti che controllano l'ontogenesi?

Abbiamo visto nel paragrafo precedente come Kauffman risponda a tali domande con i modelli di reti booleane. Ora lo stesso concetto è applicabile ai circuiti di regolazione genetica elaborati da Jacob e Monod. Kauffman, infatti, in *A casa nell'universo. Le leggi del caos e della complessità* "interpreta" i sistemi genetici di regolazione come reti booleane:

Possiamo immaginare il gene strutturale per la beta-galattosidasi attivo o inattivo, trascritto o non trascritto. Possiamo immaginare la proteina repressore legata o no al sito dell'operatore, cioè accesa o spenta. Possiamo immaginare l'allolattosio legato o no al secondo sito della proteina repressore. Sebbene questa sia sicuramente una semplificazione, possiamo comunque estenderla a reti di geni e di loro prodotti che interagiscono reciprocamente in enormi reti di circuiti di regolazione. [...] In questo contesto la proteina repressore è un segnale molecolare diretto verso l'operatore, mentre lo stesso operatore è un segnale di regolazione diretto verso l'attività del gene della beta-galattosidasi. Le funzioni, o regole, booleane [...] indicano le combinazioni di segnali molecolari che attivano o inibiscono l'attività di un dato gene. Per esempio, l'operatore è controllato sia dal repressore che dall'allolattosio. L'operatore è legato dal repressore, a meno che l'allolattosio si leghi al repressore ed estrometta il repressore dall'operatore. Così l'operatore è controllato dalla funzione booleana NON SE. Il gene che produce la betagalattosidasi è inattivo, ma solo se l'allolattosio non è presente (ivi, p. 140; si veda la figura 2).

Come abbiamo visto in precedenza, i modelli di reti booleane con N geni possono trovarsi in uno dei 2^N stati in cui una combinazione differente di geni viene attivata o disattivata. Mentre i geni seguono le regole booleane e si attivano o disattivano a seconda delle indicazioni dei segnali molecolari che ricevono, tale rete segue una traiettoria nel suo spazio di stato, una traiettoria che alla fine converge verso un attrattore di ciclo di stato attorno al quale il sistema girerà da quel momento in avanti. Stando così le cose, dunque, Kauffman sostiene che grandi reti di geni possono mostrare spontaneamente l'ordine necessario per l'ontogenesi. Egli, infatti, individua nei piccoli attrattori da cui scaturisce un ordine immenso la fonte ultima dell'ordine dell'ontogenesi, un ordine gratuito che viene regolato dalle leggi dell'auto-organizzazione e che solo in un secondo tempo subisce l'intervento dalla selezione naturale:

Jacob e Monod hanno suggerito che i comportamenti alternativi stabili del loro circuito genetico – gene 1 attivo e gene 2 inattivo; gene 1 inattivo e gene 2 attivo – potevano essere i differenti tipi di cellule di una rete genomica. Io suggerisco che ogni buco nero attrattore di un ciclo di stato nell'immenso spazio di stato di una rete genomica sia un tipo cellulare differente. Una rete che consiste anche solo di un modesto numero di geni può esplorare potenzialmente un enorme spazio di stato. Ma se ho ragione, una manciata di attrattori la spinge in poche direzioni. A seconda di quale sia il ciclo di stato attorno a cui la rete sta orbitando, verranno attivati o disattivati differenti geni, e quindi verranno prodotte proteine diverse. La rete genomica si comporterà come un tipo differente di cellula (ivi, p. 142).

A partire da questa ipotesi, dunque, secondo lo studioso statunitense, si possono fare molte previsioni, poiché in questo nuovo quadro concettuale diverse caratteristiche dei sistemi genomici e dell'ontogenesi sembrano trovare la giusta collocazione. Dall'uomo all'idra i geni insieme all'RNA e ai prodotti proteici risultano essere collegati in reti interconnesse di interazioni regolatrici, reti di regolazione genomica, il cui comportamento collettivo coordina lo sviluppo dallo zigote all'adulto. Noi possediamo circa duecentosessantacinque tipi di cellule diverse, un moscerino della frutta ha circa quindicimila geni strutturali e forse sessanta tipi di cellule e così via. Quali sono, dunque, i principi misteriosi che stanno alla base dell'ordine spontaneo dell'ontogenesi?

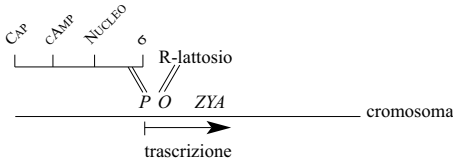
Kauffman, esaminando i circuiti genetici dei batteri e degli organismi superiori, mette in luce tre proprietà che caratterizzano le reti genomiche. La prima si riferisce ai meccanismi di regolazione cellulare, ovvero ogni gene o altra variabile molecolare viene regolato direttamente da un numero piuttosto

piccolo di segnali molecolari. Per esempio, l'operatore del lattosio viene regolato da due segnali molecolari: l'allolattosio e la proteina repressore. La seconda riguarda le regole booleane che descrivono le attività dei geni. In particolare abbiamo che regole che descrivono le attività di geni differenti differiscono l'una dall'altra. Per esempio, l'operone del lattosio viene "de-represso" dal lattosio secondo la regola booleana del NON SE. Altri geni vengono attivati da segnali molecolari secondo le regole booleane O o E, o seguono regole più complesse. Infine la terza proprietà concerne un particolare sottogruppo di funzioni booleane: le funzioni di canalizzazione. Considerando i geni come variabili binarie (attivi o inattivi per quanto riguarda la trascrizione e presenti assenti per quanto concerne i loro segnali di controllo) e utilizzando la semplificazione delle funzioni booleane introdotta nel paragrafo precedente, geni noti vengono regolati da funzioni di canalizzazione, ovvero regole booleane che hanno la semplice proprietà per cui almeno uno dei segnali molecolari ha un valore, che potrebbe essere 1 o 0, che da solo può determinare completamente la risposta del gene regolato.

La funzione O è un esempio di funzione canalizzante. Un elemento regolato da questa funzione è attivo al momento successivo se il suo primo o il suo secondo input o entrambi sono attivi nell'attimo precedente. Se il primo input è attivo, allora siamo sicuri che l'elemento regolato sarà attivo nell'istante successivo indipendentemente dall'attività del secondo segnale. Quasi tutti i geni regolati che si trovano nei virus, nei batteri e negli organismi superiori di cui abbiamo conoscenza sono governati, nella semplificazione booleana, da funzioni booleane canalizzanti. Nel caso dell'operone Lac, per esempio, secondo Kauffman, il sito operatore è governato dalla funzione booleana canalizzante NOT IF⁶. Se il repressore è assente, allora il sito operatore è sicuramente libero, a prescindere dalla presenza o dall'assenza dell'allolattosio. Anche se l'allolattosio è presente, l'operatore è sicuramente libero, indipendentemente dalla presenza o dall'assenza della proteina repressore. Questo accade perché l'allolattosio si lega al sito allosterico sul repressore, estromettendolo dal sito operatore (ivi, p. 145). Il biochimico americano sottolinea come, sorprendentemente, quasi tutte le reti di regolazione genomica che possiedono queste tre proprietà esibiscono, sotto certi aspetti, la maggior parte dell'ordine presente nella biosfera.

Nel paragrafo precedente abbiamo visto che le reti booleane costruite casualmente si comportano seguendo tre regimi: caotico, ordinato e complesso

⁶ La funzione booleana NON SE specifica l'attività dell'operatore nel momento successivo, dati ognuno dei quattro possibili stati dei segnali di regolazione (si veda la figura 2).



ALLOLATTOSIO	REPRESSORE	OPERATORE
0	0	0
0	1	1
1	0	0
1	1	0

“NON SE”

CAP	cAMP	NUCLEO	SIGMA	PROMOTORE
0	0	0	0	0
0	0	0	1	0
0	0	1	0	0
0	0	1	1	0
0	1	0	0	0
0	1	0	1	0
0	1	1	0	0
0	1	1	1	0
1	0	0	0	0
1	0	0	1	0
1	0	1	0	0
1	0	1	1	0
1	1	0	0	0
1	1	0	1	0
1	1	1	0	0
1	1	1	1	1

“E”

P	Op	ZYA
0	0	0
0	1	0
1	0	1
1	1	0

b

a

FIG. 2: Circuiti genetici. (a) La tavola superiore rappresenta l'operone del lattosio nel batterio E. coli. Z, Y e A sono geni strutturali; O è il sito operatore, P è il sito promotore ed R la proteina repressore che si lega all'operatore e blocca la trascrizione, a meno che essa stessa non sia legata dal lattosio o dall'allolattosio. Il promotore è regolato da quattro fattori molecolari: l'AMP ciclico, il nucleo dello RNA polimerasi, il fattore sigma e la CAP. Tutti e quattro i fattori devono essere presenti perché la trascrizione abbia inizio. La seconda tavola mostra una funzione booleana che descrive la regolazione dell'operatore mediante il repressore e l'allolattosio. Per il sito dell'operatore, 0 = libero, 1 = legato. Per il repressore e il lattosio, 0 = assente, 1 = presente. La funzione booleana NON SE specifica l'attività dell'operatore nel momento successivo, dati ognuno dei quattro possibili stati dei segnali di regolazione. La terza tavola mostra la regolazione del promotore in base ai suoi quattro segnali molecolari. La funzione booleana è la funzione E di quattro variabili. (b) L'ultima tavola mostra la funzione booleana per la trascrizione dei geni strutturali nell'operone del lattosio. La trascrizione richiede che il promotore sia legato e attivo (1) e che l'operatore sia libero (0); questa è la funzione booleana NON SE (tratto da Kauffman 1993).

al confine con il caos. Per garantire che la maggior parte dei sistemi si trovino nel regime ordinato bastano due costrizioni, ovvero occorre che ogni elemento binario riceva $K = 2$ o meno segnali. Oppure, se la rete ha meno di $K = 2$ segnali per nodo, certe tendenze delle regole booleane espresse dal parametro P possono essere modificate per ottenere l'ordine richiesto. La maggior parte delle funzioni booleane con un gran numero di segnali non sono canalizzate. Kauffman fa l'esempio della funzione della disgiunzione esclusiva con due input: l'attività dei segnali 1 o 0 da soli non è sufficiente per garantire l'attività del gene regolato:

Probabilmente non è casuale che i geni regolati, e la maggior parte degli altri processi biochimici, sembrano governati da funzioni canalizzanti, perché le funzioni canalizzanti sono rare tra le possibili funzioni booleane, e diventano sempre più rare all'aumentare del numero dei segnali, K . Ma sono semplici da costruire chimicamente. Perciò l'abbondanza di funzioni canalizzanti riflette sia la selezione di una rara specie di regola booleana che una semplicità chimica. In entrambi i casi l'abbondanza di funzioni canalizzanti sembra essere molto importante per il comportamento ordinato dei sistemi genomici regolatori (ivi, p. 146).

Il numero di funzioni booleane possibili con un numero K di segnali differenti, come abbiamo visto, è 2^{2^K} . Se consideriamo il caso $K = 2$ input abbiamo che, a parte la funzione della disgiunzione esclusiva e della sua complementare SE E SOLO SE, quattordici delle sedici funzioni booleane risultano essere canalizzanti. Diversamente, per $K = 4$ input solo il 5 % è canalizzante. Da ciò, dunque, si evince facilmente che il numero dei segnali K e quello delle corrispondenti funzioni canalizzanti sono inversamente proporzionali. Le funzioni canalizzanti sono semplici da costruire da un punto di vista molecolare. Si consideri, per esempio, un enzima con due segnali, esso risulterà attivato se uno dei due input sarà attivo. Per realizzare un enzima che rappresenti la funzione canalizzante O, quindi, basta creare un enzima con un solo sito allosterico: il legame di uno dei due input molecolari al sito altera la conformazione dell'enzima e lo attiva. Per realizzare un enzima che rappresenti la funzione non canalizzante della disgiunzione esclusiva, invece, servirebbero due distinti siti allosterici. Il legame del suo input molecolare (effettore) a uno solo dei due siti, dovrebbe alterare l'enzima per permettere l'attività. Il legame simultaneo a entrambi i siti allosterici, o a nessuno dei due, infatti, non dovrebbe consentire la medesima modificazione che attiva l'enzima. In linea di principio, dunque, secondo Kauffman, questa "macchina chimica" è certamente possibile da ottenere, tuttavia senza ombra di dubbio appare molto più complicata della funzione O; pertan-

to, risulta molto più semplice “costruire” una “macchina molecolare” che realizza le funzioni canalizzanti piuttosto che quelle non canalizzanti:

L'importanza dell'evidente semplicità chimica delle funzioni canalizzanti è la seguente: grandi reti di elementi binari governate principalmente da funzioni canalizzanti si collocano spontaneamente in un regime ordinato. Un'enorme quantità di ordine gratuito è disponibile per l'ulteriore scrematura della selezione. Se le funzioni canalizzanti nelle cellule sono abbondanti perché sono chimicamente semplici, allora la stessa semplicità chimica è sufficiente per produrre un ordine spontaneo su larga scala (ivi, p. 147).

Ebbene, in questo ambito di discorso, ciò che interessa rilevare è, però, che quest'ordine spontaneo risulta cruciale per comprendere il comportamento del genoma: “Il dogma centrale della biologia dello sviluppo afferma solo che specie cellulari differenti rappresentano differenti configurazioni di attività dello stesso sistema genomico” (*ibidem*). Tali considerazioni, tuttavia, non ci aiutano molto, poiché il genoma umano presenta un numero di combinazioni di attività genica talmente grande che, pur utilizzando la semplificazione del modello di reti binarie (attivo-inattivo) il quale non prende in considerazione né i diversi gradi di espressione dei geni né i differenti livelli di attività degli enzimi, le cellule non avrebbero la possibilità di esplorare un simile campo di configurazioni nell'intera esistenza di tutte le creature possibili. A questo punto, dunque, secondo Kauffman, si impongono alcune considerazioni di ordine generale e metodologico:

Il mistero incomincia a diradarsi se consideriamo la possibilità che, a causa della maniera in cui sono costruite, le reti genomiche si posizionino nel regime ordinato. Invece di vagabondare per tutta la mappa, queste reti vengono attratte da una manciata di attrattori, buchi neri nello spazio di stato genomico. Una cellula nell'orbita di un particolare attrattore esprimerà certi geni e proteine che la faranno comportare in un certo modo. La stessa cellula, orbitante attorno ad un attrattore differente, esprimerà altri geni e proteine. Così la nostra ipotesi afferma che le diverse specie cellulari sono attrattori nel repertorio della rete genomica. In questo quadro molte delle proprietà conosciute dell'ontogenesi trovano un loro posto. Ogni tipo cellulare deve essere confinato in una frazione infinitesimale delle configurazioni possibili dell'attività genica. Proprio questo comportamento sorge spontaneo nel regime ordinato (ivi, p. 148).

Applicando il modello NK al genoma umano, quindi, Kauffman mostra come la lunghezza degli attrattori dei cicli di stato cresca con la radice quadrata del

numero dei geni. Il grande studioso statunitense, dunque, tenta di spiegare perché i centomila geni dell'*Homo sapiens*⁷ dirigono il differenziamento di soli duecentocinquantesi tipi cellulari quando, a livello teorico, sono possibili 10^{30000} diversi tipi di attività. Variando il valore di K fino a farlo diventare uguale a 2 (ogni elemento della rete è connesso con altri due elementi), infatti, il numero dei cicli di stato è uguale alla radice quadrata di N , ovvero a 317, che è approssimativamente il numero dei tipi cellulari degli organismi umani. I piccoli attrattori del regime ordinato, dunque, costituiscono l'ordine gratuito.

Il tempo previsto necessario perché cellule compiano un ciclo attorno ai propri attrattori è completamente plausibile da un punto di vista biologico. Ci vuole un tempo nell'ordine da uno a dieci minuti per attivare o disattivare un gene. Di conseguenza il tempo per compiere un'orbita attorno al ciclo di stato dovrebbe variare da 317 a 3170 minuti, o da circa cinque a cinquanta ore – proprio all'interno del campo di comportamenti della cellula! In effetti il ciclo più ovvio cui una cellula va incontro è il ciclo di divisione cellulare. Nei batteri in fase di crescita rapida, il ciclo cellulare impiega circa venti minuti. Vi sono cellule che rivestono l'intestino in un'area chiamata cripte di Leberkuhn che compiono un ciclo ogni otto ore; altre cellule del nostro corpo compiono un ciclo in circa cinquanta ore. Così se i tipi di cellule corrispondono ad attrattori di cicli di stato, allora un ciclo cellulare può essere visto come una cellula che attraversa la lunghezza del suo ciclo di stato. E la scala di tempo per attraversare l'attrattore è la scala di tempo reale del ciclo cellulare. Una rete genetica con due segnali per gene ($K = 2$), o una rete piena di funzioni canalizzanti, non solo esibisce un ordine spontaneo, ma un ordine simile a quello riscontrato nelle cellule reali. [...] Perfino reti con $K = 4$ o $K = 5$, che si trovano già ampiamente in un regime caotico, hanno dei cicli di stato estremamente lunghi. Qui consideriamo delle reti genomiche costruite in maniera completamente casuale, soggette solo a costrizioni note presenti nelle reti genomiche reali, e troviamo dei tempi di ciclo approssimativamente esatti da un punto di vista biologico (ivi, p. 149).

Kauffman nel suo volume mostra come, in organismi che vanno dai batteri al lievito fino agli esseri umani, la lunghezza dei cicli cellulari aumenta con la radice quadrata \sqrt{N} del numero dei geni: la durata media del ciclo cellulare, infat-

⁷ I dati forniti da Kauffman nel testo del 1995 sono imprecisi: oggi, infatti, sappiamo che il genoma umano è costituito da circa trentamila geni e che i tipi cellulari umani attualmente conosciuti sono duecentosessantacinque.

ti, varia all'incirca come la radice quadrata del numero dei geni presenti nell'organismo. Tale grafo, inoltre, permette al biochimico di inferire che,

come predetto anche dal nostro modello, la distribuzione attorno alla media è fortemente asimmetrica poiché la maggior parte delle cellule, a diversi gradi di complessità genomica, possiede un breve ciclo cellulare, mentre poche di esse esibiscono un ciclo lungo. La stessa distribuzione asimmetrica viene riscontrata nel modello delle reti genomiche con $K = 2$ input per gene. [...] Anche se è stata fatta una grande quantità di lavoro sul ciclo cellulare, non ne sappiamo comunque abbastanza per riscontrare qualcosa di più di una notevole corrispondenza statistica tra la teoria e le osservazioni (ivi, p. 150).

Kauffman, inoltre, mette in evidenza un'altra corrispondenza significativa. Si tratta del rapporto fra il logaritmo del numero dei tipi cellulari in organismi di molti *phyla* diversi e il logaritmo del DNA contenuto in ogni cellula. Sulla base di risultati accumulati in diversi anni di lavoro si evince la linearità di tale rapporto: il numero dei tipi cellulari, infatti, aumenta secondo la radice quadrata del DNA contenuto nella cellula. Pertanto, assumendo che il numero di geni strutturali e regolatori sia proporzionale al DNA contenuto in ogni cellula, lo studioso statunitense conclude che il numero di tipi di cellule aumenterà in funzione della radice quadrata del numero dei geni (secondo il grafo, inoltre, il numero dei geni aumenta dai batteri agli esseri umani). Se, come sostiene Kauffman, un tipo cellulare è un attrattore di ciclo di stato, allora dovremmo essere in grado di prevedere il numero di tipi cellulari come una funzione del numero dei geni presenti nell'organismo. Con $K = 2$ input per gene, e più generalmente con delle reti canalizzanti, il numero medio di attrattori di ciclo di stato è solo approssimativamente la radice quadrata del numero dei geni. Se questa teoria è corretta, dovremmo essere in grado di prevedere la relazione fra il numero di geni e il numero di tipi cellulari che dovrebbero aumentare proporzionalmente alla radice quadrata del primo valore.

Con il numero di geni sull'asse delle x e il numero di tipi cellulari sull'asse delle y , i dati mostrati da Kauffman in diversi grafi sembrano confermare questa previsione: il numero dei tipi cellulari aumenta, in effetti, all'incirca in funzione della radice quadrata del numero dei geni. Nel 2004, tuttavia, l'International Human Genome Sequencing Consortium, il consorzio pubblico che tutt'ora sta lavorando sulla mappatura del genoma umano, ha rimarcato il fatto che nell'*Homo sapiens* il numero dei geni codificanti per le proteine è approssimativamente compreso fra venticinque e trentamila. Tali ricerche hanno messo in luce, inoltre, come nella scala evolutiva la complessità biologica de-

gli organismi non sia proporzionale al numero dei geni. Tuttavia, è bene precisare il fatto che, nonostante gli erronei dati numerici, il modello delle reti geniche elaborato da Kauffman, a seguito di adeguati accorgimenti, rimane comunque valido. Per continuare a “interpretare” il differenziamento cellulare attraverso il linguaggio dei sistemi dinamici, ovvero analizzando lo spazio delle fasi, si potrebbe pensare, infatti, di modificare il modello NK riducendo il valore di N ($25000 < N < 30000$) e aumentando il valore K per poter osservare, altresì, nel sistema, un comportamento che dia luogo a un numero di attrattori che approssimi il numero di tipi cellulari umani. Questo dato, comunque, mostra che, considerando il comportamento del sistema genomico nello spazio delle fasi, quando ogni gene è connesso con più di due altri geni ($K > 2$), il genoma umano non si pone più nella transizione di fase, ai confini con il caos, ma si stabilizza nella zona caotica dello spazio in cui cicli di stato diventano estremamente lunghi.

Come abbiamo già accennato nei paragrafi precedenti, per cogliere il comportamento ordinato nelle reti in cui $K > 2$, Kauffman introduce la variabile P , che denota l’omogeneità interna della rete booleana. Con tale termine si indica la disposizione degli elementi della rete ad assumere lo stesso valore (per esempio, in una rete di quattro segnali in cui l’elemento considerato assume, su sedici possibili stati, quindici valori identici, il valore diventa: $P = 15/16 = 0,9375$). Quando il valore P tende ad aumentare, allora la rete, anche se $K > 2$, può mostrare comportamenti ordinati. A ogni modo, come lo studioso statunitense ha mostrato in alcuni articoli recenti (Kauffman 2004a; Ribeiro e Kauffman 2007), anche quando nella rete $K \geq 5$ il sistema mostra un’elevata sensibilità alle condizioni iniziali, nel senso che delle piccole differenze iniziali crescono con il tempo nell’attività del modello, la sensibilità degli attrattori alle perturbazioni appare comunque modesta. Nonostante tali accorgimenti, però, i dati forniti dallo Human Genome Sequencing Consortium sembrano comunque smentire le leggi di elevamento a potenza da lui ipotizzate con tanto entusiasmo in particolare nei testi del 1993 e del 1995. Egli, tuttavia, in uno dei suoi più rilevanti articoli pubblicati di recente, così si esprime:

Le nostre intuizioni a proposito dei requisiti per l’ordine si sono rivelate semplicemente errate. I risultati che mettono a confronto questa legge di scala della radice quadrata con il comportamento periodico delle cellule, nonché le durate dei cicli cellulari negli organismi come funzione del loro DNA per cellula, appaiono interessanti. Il periodo del ciclo cellulare medio è all’incirca una funzione della radice quadrata del DNA totale. L’avvertimento naturalmente è che molto di quel DNA è DNA spazzatura. Pertanto, la legge di scala, rispetto alle regioni codificanti e

ai siti *cis*, è più ripida, ma probabilmente non come quella esponenziale. Ciò indica che le cellule sono, appunto, nel regime ordinato. Come è noto, è stato recentemente mostrato (Gibbs 2003) che parte del DNA spazzatura può codificare per l'RNA il quale gioca un ruolo regolatore, così il numero complessivo dei geni può essere di gran lunga maggiore rispetto al numero dei geni strutturali. La vera legge di scala della durata del ciclo cellulare come funzione del numero complessivo dei geni, fin qui, può essere di gran lunga più lenta rispetto al caso in cui si utilizzassero geni strutturali. Un insieme proprio dovrebbe prevedere la vera legge di potenza, ed anche la distribuzione del ciclo cellulare attorno alla mediana. [...] Questa caratteristica attualmente non è del tutto testabile poiché non conosciamo il numero complessivo dei geni nelle cellule (2004a, p. 588).

Analizzando il genoma umano, dunque, ci si è accorti che rispetto ai geni codificanti (geni strutturali) condivisi quasi totalmente con lo scimpanzé, nell'uomo aumentano i geni funzionali e in particolare il DNA spazzatura, ovvero il numero di regioni non codificanti (introni). Alcuni studiosi (Gibbs 2003) hanno mostrato che il numero elevato di proteine prodotte nelle cellule umane e la maggiore complessità che caratterizza i nostri sistemi dipendono proprio dal DNA spazzatura che nella nuova visione sistemica diviene fondamentale. Gli esoni, infatti, costituiscono meno del 2% del nostro genoma, mentre gli introni ne rappresentano circa il 25%. Fin dal momento della loro scoperta, nel 1978, gli introni sono stati considerati DNA spazzatura (insieme alla restante parte di DNA che non contiene geni). Recentemente, invece, il completamento delle sequenze genomiche di altri organismi (cane, scimpanzé, topo) ha consentito di confrontarle con quella umana (genomica comparativa). Le sequenze che hanno una funzione vengono conservate, ovvero si modificano poco tra i diversi organismi durante il processo evolutivo. Le sequenze degli esoni, che servono a codificare proteine, sono risultate infatti molto simili nelle diverse specie. Le sequenze degli introni non rappresentano spazzatura, ma contengono informazioni importanti per il funzionamento dei nostri 30000 geni. Non è infatti tanto il numero di geni, quanto il modo in cui il loro funzionamento è regolato a rendere l'uomo uomo, il cane cane e lo scimpanzé scimpanzé.

Se, per esempio, confrontiamo il genoma di *Drosophila melanogaster* con quello di *Caenorhabditis elegans*, notiamo che il primo (14000 esoni) ha meno geni del secondo (19000 esoni), pur essendo apparentemente più complesso; tuttavia, l'apparente paradosso è facilmente risolvibile nel momento in cui esaminiamo il DNA non codificante: il moscerino della frutta infatti ha di media 10000 introni, contro i 5000 del verme. Stando così le cose, quindi, Alberts

et al. (2002) sostengono che, sebbene il kit di costruzione molecolare abbia poche tipologie di parti, le istruzioni di assemblaggio, come specificato dalla sequenza regolatrice nel DNA non codificante, sembrano comunque essere più voluminose. In questo contesto, allora, le leggi di elevamento a potenza ipotizzate da Kauffman potrebbero ancora essere valide qualora venissero inseriti nella variabile N geni funzionali, introni e altri metaboliti. In continuità con tale prospettiva, infatti, anche la corrispondenza tra il logaritmo del numero di tipi cellulari in organismi di molti *phyla* diversi e il logaritmo del DNA contenuto in ogni cellula può essere rivisitata mantenendo in vita, altresì, l'ipotesi secondo cui i tipi cellulari corrispondono ad attrattori alternativi di reti booleane costruite casualmente:

Esiste una legge di scala per il numero degli attrattori di ciclo di stato come funzione di N che sia in grado di prevedere correttamente le relazioni esponenziali tra il numero di tipi cellulari di un organismo e il numero dei suoi geni (magari includendo la possibilità di RNA spazzatura che giochi un ruolo regolatore)? Nel mio lavoro precedente, ho trovato l'evidenza numerica che, per una rete $K = 2$, il numero di attrattori aumenta in funzione della radice quadrata del numero, N , di geni. Questo risultato si è recentemente dimostrato errato. Ho preso a campione spazi di stato molto ampi e ho lasciato piccoli bacini d'attrazione. Per le reti piccole esiste l'evidenza numerica che la legge di scala è lineare per reti $K = 2$, che come è risaputo, si trovano nella fase di transizione tra ordine e caos. Più recentemente, Socolar ed io abbiamo trovato la prova che per le reti $K = 2$ la proporzionalità esponenziale è più veloce che lineare, ma è più lenta che profonda nel regime ordinato. Questo fatto, se riscontrato, sta a significare che non possiamo prevedere la legge di scala per il numero di tipi di cellule come una funzione del numero dei geni senza sapere dove, e se, si trovino le cellule nel regime ordinato e quale sia il numero di geni. D'altra parte, l'insieme corretto, le reti booleane casuali, le reti ad invarianza di scala, le reti del piccolo mondo, le reti medusa, o altre, dovrebbero essere in grado di rispettare la legge di scala appena osservata, se la posizione nel regime ordinato viene misurata [...] e se si conosce il numero di geni (2004b, p. 585).

Alla luce di tutto ciò, dunque, queste considerazioni ci permettono di inferire che l'ipotesi secondo cui i tipi cellulari sono attrattori dinamici è ancora attendibile; Kauffman, quindi, utilizzando il linguaggio della Dinamica per interpretare i fenomeni biologici, inventa un modello matematico (plausibile da un punto di vista biologico) capace di inserire il mistero dell'ontogenesi in un quadro teorico più ampio, in cui la biologia si trova improvvisamente in "dia-

logo” con altri saperi, come per esempio la matematica, la fisica, la teoria del caos, l’informatica e la teoria dei sistemi. Ebbene, in questo contesto, attraverso la teoria delle reti booleane costruite casualmente, lo studioso statunitense risponde in modo definitivo all’esigenza originaria del Theoretical Biology Club (rappresentata dalla linea di ricerca iniziata da Waddington con gli studi relativi alla canalizzazione ed all’assimilazione genetica) di costruire un nuovo paradigma organicistico non vitalista dello sviluppo in cui la biologia si dotasse di quel potere di spiegazione logica e matematica che avevano sempre avuto le scienze fisiche.⁸ Con tale spirito, quindi, Kauffman, donando un codice matematico e un nuovo metodo di approccio alla biologia, offre, nello stesso tempo, un modello efficace anche per quanto concerne la spiegazione dell’omeostasi:

L’omeostasi, la tendenza dei tipi cellulari a rimanere uguali nonostante le perturbazioni, è essenziale per la vita. Prendiamo una rete booleana con migliaia di variabili e lasciamo che si stabilizzi attorno ad un attrattore di ciclo di stato. Di quando in quando cambiamo l’attività di un singolo gene nel modello. Dopo quasi tutte queste perturbazioni, il sistema ritorna al ciclo di stato dal quale è stato spostato. Questa è precisamente l’omeostasi, ed è gratuita nel regime ordinato. Ma l’omeostasi non può essere completa. Se lo zigote si differenzia per vie divergenti in tipi cellulari intermedi, che a loro volta si differenziano nei tipi cellulari definitivi del neonato o dell’adulto, allora di quando in quando una perturbazione dovrà spingere una cellula in un nuovo bacino di attrazione che scorre verso un nuovo attrattore – cioè in un nuovo percorso di sviluppo che la porterà a diventare un nuovo tipo cellulare. Allo stadio iniziale dell’embrione, per esempio, è risaputo che le cellule dello stato germinativo dell’ectoderma, che stanno per differenziarsi in cellule della pelle, possono essere stimolate da un messaggio molecolare che le fa saltare in un nuovo schema di differenziazione, in cui diventeranno cellule nervose. Allo stesso tempo, sappiamo del lavoro di circa cent’anni che ogni tipo cellulare può essere spinto a cambiare solo lungo percorsi adiacenti. Negli embrioni allo stato iniziale le cellule dell’ectoderma possono trasformarsi da cellule epidermiche a neuroni, ma non possono diventare le cellule che foderano lo stomaco e che secernono acido cloridrico (1995, p. 152).

Lo zigote di tutti gli organismi pluricellulari si divide e avvia le cellule figlie verso percorsi divergenti con alcune possibilità a ogni bivio (rappresentabile

⁸ Per un ulteriore approfondimento si veda Continenza (1987).

in un grafico come una biforcazione) per creare la diversità finale dei tipi cellulari. In linea di principio, dunque, il modello di sistemi genomici nel regime ordinato proposto da Kauffman, effettivamente, esibisce in modo gratuito le proprietà ora accennate:

Per la maggior parte delle perturbazioni, un sistema genomico influenzato da un attrattore esibirà un ritorno omeostatico allo stesso attrattore. I tipi cellulari sono fondamentalmente stabili. Ma in seguito ad alcune perturbazioni, il sistema viene catturato da un attrattore differente, così la differenziazione avviene in maniera naturale. E l'altra proprietà critica è questa: a partire da qualsiasi singolo attrattore, è possibile subire delle transizioni solo verso alcuni attrattori vicini, e da questi altre perturbazioni conducono il sistema ad ulteriori attrattori. Ogni lago è vicino solo a pochi altri laghi. Una cellula dell'ectoderma può essere spinta facilmente in un attrattore in cui dovrà formare una cellula della retina, ma le cellule dell'ectoderma non possono essere spinte facilmente nel sistema in cui si formano le cellule intestinali. Senza un'ulteriore selezione, le reti genomiche nel regime ordinato mostrano spontaneamente una proprietà fondamentale che ha caratterizzato l'ontogenesi per forse un miliardo di anni: le cellule si differenziano lungo percorsi divergenti che partono dallo zigote, per produrre i molti tipi cellulari dell'adulto (ivi, p. 153).

Ci si trova così di fronte a un bivio: dato cioè che l'omeostasi è la caratteristica fondamentale dell'ontogenesi, allora o ammettiamo che la selezione ha "lottato" per un miliardo di anni al fine di mantenere intatta tale caratteristica, che quindi viene condivisa da tutti gli organismi pluricellulari in virtù della discendenza comune, oppure dobbiamo ammettere con Kauffman che il differenziamento lungo percorsi divergenti è una peculiarità inserita così profondamente nelle reti genomiche canalizzanti che questo aspetto profondo dell'ontogenesi "appare come espressione dell'ordine gratuito indipendentemente dal successivo vaglio della selezione". Se quest'ultima ipotesi è giusta, allora "la selezione non è l'unica fonte di ordine nell'ontogenesi". A tale riguardo, inoltre, lo studioso statunitense fornisce ulteriori prove:

Ricordiamo che nel regime ordinato, un componente rosso di geni congelato, sia nello stato attivo che inattivo, forma un raggruppamento gigante che si propaga attraverso la rete genomica, lasciandosi dietro delle isole verdi di geni funzionalmente isolati, che si accendono e si spengono in configurazioni complesse. Se il sistema genomico è davvero in un regime ordinato, allora dovrebbero comparire questo componente

congelato e le isole lampeggianti. Se così fosse, allora una grande percentuale dei geni dovrebbe trovarsi nello stesso stato di attività in tutti i tipi cellulari del corpo. Essi dovrebbero corrispondere al componente congelato che investe tutta la rete. In effetti, si ritiene che circa il 70% dei geni costituiscano un nucleo comune, attivi simultaneamente in tutti i tipi cellulari dell'organismo di un mammifero. Numeri simili valgono anche per le piante. Questo nucleo comune fa parte di un componente congelato (ivi, p. 154).

Tale discorso implica, quindi, che solo una frazione dei geni determina le differenze esistenti fra le cellule. Per esempio, in una pianta con ventimila geni le differenze nell'espressione genica fra tipi cellulari diversi è, sulla base di recenti calcoli, circa il cinque per cento. Questo valore, secondo Kauffman, è molto vicino alla frazione prevista sulla base del numero di geni presunti nelle isole lampeggianti non congelate in uno stato fisso. Infine, nel regime ordinato la perturbazione dell'attività di un singolo gene si propaga solo a una piccola frazione dei geni dell'intera rete: nessun gene, infatti, dovrebbe essere in grado di innescare una valanga di alterazioni (effetto farfalla) che si propagano a cascata fra gli altri geni.

Le considerazioni dinanzi accennate, dunque, agli occhi dello studioso statunitense, rappresentano degli indizi che avvalorano la tesi secondo cui la selezione non è l'unica fonte di ordine nell'ontogenesi; tesi, quest'ultima, che egli ha sostenuto, con sfumature diverse, fin da quando era uno studente di medicina. All'inizio degli anni sessanta, quando cominciò a occuparsi degli insiemi auto-catalitici e dei suoi modelli di reti del genoma, infatti, il giovane Kauffman credeva davvero che la vita fosse plasmata quasi del tutto dall'auto-organizzazione e che la selezione naturale fosse solo una manifestazione secondaria: nulla lo dimostrava meglio dello sviluppo dell'embrione, dove i geni interagenti si organizzavano in diverse configurazioni corrispondenti a vari tipi di cellule e dove le cellule interagenti si organizzavano a formare i differenti tessuti. Così il grande studioso si concentrò sulla possibilità di conciliare l'auto-organizzazione e la selezione naturale. All'inizio pensò al problema in termini di una "lotta": i due fattori, infatti, agivano da antagonisti finché non raggiungevano uno stato di equilibrio in cui la selezione non poteva più modificare gli organismi. Quest'immagine accompagnò Kauffman fino alla metà degli anni ottanta, quando arrivò al Santa Fe Institute e, dopo aver conosciuto Langton, cominciò a studiare il margine del caos. Langton fece capire al nuovo collega che il margine del caos era una regione speciale a sé, ovvero sia il luogo in cui si potevano trovare sistemi con comportamenti complessi simili a quelli della vita (Langton 1986). Da quel momento Kauffman, studiando fe-

nomeni complessi come, per esempio, semplici molecole lipidiche che vanno alla deriva nell'acqua e si raggruppano poi in bolle simili a cellule, l'ordine gratuito in reti che collegano decine e decine di migliaia di variabili, oppure il potenziale della strutturazione della vita in gruppi di molecole reagenti, si accorse che dietro a tali fenomeni si nascondeva in realtà una misteriosa combinazione di selezione naturale e auto-organizzazione, un connubio che presto divenne il cuore teorico di riferimento della linea di ricerca trentennale volta all'individuazione, in seno alla biologia teorica, di leggi in grado di governare il caos e la complessità.⁹

Egli, infatti, capì che l'auto-organizzazione non è la forza più potente in biologia poiché i sistemi viventi, come abbiamo visto, non sono profondamente radicati nel regime ordinato, bensì sono molto vicini alla transizione di fase al margine del caos dove i fenomeni sono più sciolti e fluidi. A questo punto, dunque, agli occhi dello studioso, il problema concernente il rapporto tra selezione e auto-organizzazione assunse una meravigliosa chiarezza: la selezione naturale non è l'antagonista dell'auto-organizzazione poiché è più simile a una legge del moto, ovvero a una forza che spinge di continuo sistemi emergenti (auto-organizzanti) verso il margine del caos. In seguito Kauffman, attraverso la simulazione informatica di reti di lampadine interconnesse, cercò di verificare se, nelle reti genetiche, l'evoluzione conduca tipi reali di cellule verso il margine del caos. Un piccolo numero di simulazioni riuscite non dimostra niente di per sé, ma bastò a convincere lo studioso del fatto che stesse camminando verso la direzione giusta. Così, tale idea divenne il fulcro-teorico di tutta la sua attività di ricerca presso il Santa Fe Institute, un cammino i cui risultati, come abbiamo mostrato nei paragrafi precedenti, sarebbero stati descritti in modo sistematico solo a metà degli anni novanta, in particolare nel testo del 1995 dove lo studioso, ormai famoso, non può esimersi, verso la fine del capitolo dedicato al mistero dell'ontogenesi, dal ricordare al lettore la sua convinzione iniziale, con la quale, a questo punto, ci pare opportuno concludere il presente paragrafo:

Nel 1964, quando iniziai i miei studi di medicina, avevo un sogno di cui non conosco le origini. A quel tempo mi ero da poco accostato alla biologia, ed ero poco addentro alle sue meraviglie in cui si intrecciano contingenza storica, selezione, progetto, casualità e prodigio. Penso che come giovane scienziato non potevo ancora iniziare a capire la potenza

⁹ Il primo a chiedersi se la selezione possa spingere le reti booleane per l'elaborazione parallela ai margini del caos è stato Packard; in tal senso, di fondamentale importanza fu per Kauffman la lettura di Packard (1988).

della selezione naturale, la cui sottigliezza mi è apparsa sempre più straordinaria nel corso dei tre decenni successivi. Ma il sogno, scaturito da chissà quale origine sconosciuta, c'è sempre. Se i biologi hanno ignorato l'auto-organizzazione, non è perché l'auto-organizzazione non fosse profonda e pervasiva. Ma è perché noi biologi dobbiamo ancora capire come ragionare sui sistemi governati simultaneamente da due sorgenti d'ordine. E tuttavia chi [...] potrebbe non essere attraversato da un pensiero cruciale? Se mai riusciremo a ottenere una teoria finale nella biologia, dovremo di sicuro capire la mescolanza dell'auto-organizzazione e della selezione. Dovremo affrontare il fatto di essere espressioni naturali di un ordine più profondo. E alla fine scopriremo nel nostro mito della creazione che dopo tutto eravamo attesi (1995, p. 154).

4. *Meaningful Complexity* e selezione naturale

Alla luce di quanto detto sin qui, la storia della vita, a giudizio di Kauffman, è certamente la storia di eventi accidentali e casuali, ma anche quella dell'ordine: di qui la necessità di postulare un tipo di creatività profonda, interna, intessuta della trama stessa della natura. Lo studio delle reti booleane mostra che tali reti sono modelli logico-matematici (anche se limitati) di una ampia classe di sistemi dinamici non lineari. Gli attrattori di queste reti possono simulare il naturale oggetto di interesse. Da un punto di vista biologico, come abbiamo mostrato in precedenza, è possibile ipotizzare che questi attrattori corrispondano ai tipi cellulari, mentre da un punto di vista conoscitivo risulta possibile interpretare tali attrattori come la naturale classificazione che la rete fa del mondo esterno. Queste scoperte rappresentano un prudente allargamento dei risultati ottenuti nel campo della termodinamica di non-equilibrio.

In particolare è importante precisare, a questo proposito, che tale allargamento riguarda, prima di tutto, la natura e la dinamica dei processi di differenziamento, il collegamento, in prospettiva, che esiste tra questi ultimi processi e la successiva formazione di particolari bacini di attrazione. Come abbiamo visto nel paragrafo precedente, nonostante gli erronei dati numerici relativi al numero dei geni umani, l'ipotesi di Kauffman secondo cui i tipi cellulari sono attrattori dinamici è tutt'ora valida. Kauffman, pur avendo segnato (mediante l'applicazione delle reti booleane stocastiche alla biologia) il cammino delle ricerche nell'ambito della complessità biologica dagli anni settanta fino a oggi, e nonostante i numerosi e originali sentieri esplorati nell'ultimo decennio (la teoria dell'agente autonomo, il concetto di cicli di lavoro termodinamico, la rivisitazione del concetto di significato secondo Peirce e la teoria

dell'informazione istruttiva)¹⁰, a differenza di alcuni scienziati che hanno posto l'accento dei loro studi sulla possibilità di costruire una teoria semantica dell'informazione biologica, ovvero una rinnovata teoria algoritmica dell'informazione basata su di una logica intensionale e sul riferimento a strumenti matematici innovativi, rimane, per alcuni aspetti, ancorato a un modello matematico (basato su una logica estensionale), che permane, a livello formale, quello presentato con tanta cura e lungimiranza nell'articolo del 1970 e a cui, ancora oggi, si fa continuo riferimento in tanti centri di ricerca nel mondo (si veda Kauffman 1970).

Questo lavoro, dunque, attraverso le esplorazioni scientifiche e le investigazioni metodologiche di Kauffman, con nessuna pretesa di esaustività, costituisce comunque una sorta di cammino lungo i sentieri evolutivi della complessità biologica, un cammino, vale a dire, che si propone di esaminare i vari modelli interpretativi, via via elaborati da diversi studiosi, al fine di sondare le presunte “colonne d’Ercole della biologia contemporanea”, ovvero le misteriose procedure dell’auto-organizzazione. Ecco allora che le modellazioni matematiche (i processi di Markov e l’algebra di Boole) che consentivano al primo Kauffman di interpretare l’evoluzione dei sistemi dinamici e i processi stocastici dell’espressione genica non sono più sufficienti:

I sistemi dinamici di cui stiamo parlando possono essere definiti, sotto certe condizioni, in uno spazio discreto in cui l’evoluzione si mostra come un processo markoviano. In realtà lo spazio di stato di sistemi che danno luogo a una dinamica caotica è essenzialmente continuo. A questo livello le deviazioni dalla media non possono essere viste come eventi localizzati. Ciò nonostante, in molti casi la dinamica caotica può essere presentata nella forma di una catena di Markov utilizzando strumenti ben fondati offerti dalla classica teoria dell’informazione. Ciò comporta un passaggio dall’entropia fisica all’entropia informazionale. Inoltre, dobbiamo sottolineare che la considerazione dei processi di Markov e degli automi di Markov riguarda anche la descrizione del comportamento dinamico di sistemi caratterizzati dalla presenza di un reticolo di componenti booleani identici, che interagiscono localmente nello spazio e alla presenza di specifici fenomeni di soglia. A livello di tali reti, alcuni pattern computazionali globalmente emergenti possono venire configurandosi come una funzione del tempo ecc. Questo fatto ben noto si basa sull’esistenza di particolari attrattori della rete dinamica dissipativa. A seconda dello stimolo iniziale il sistema finirà in diffe-

¹⁰ Per un approfondimento di tali tematiche si vedano Kauffman (2000) e (2008).

renti bacini d'attrazione. I processi di Markov, in questo senso, giocano un ruolo importante nell'interfaccia tra la fisica del non-equilibrio e i modelli teorici della rete genetica, vale a dire, nell'interfaccia tra ordine fisico e ordine cognitivo come sostengono gli studi classici nel campo della cibernetica e dell'intelligenza artificiale. [...] Queste proprietà compaiono in almeno quattro modi distinti: auto-catalisi, auto-assemblaggio, auto-organizzazione, auto-rappresentazione. Determinante in ogni manifestazione di questo tipo è il flusso di energia, il flusso di energia intrinseca (secondo la distinzione di Maxwell tra *intrinsic energy* e *exergy*). Una delle caratteristiche principali che distinguono queste tipologie di sistemi è il fatto che per loro non esiste alcuna soluzione in forma chiusa. Il loro comportamento si può prevedere quantitativamente solo se si simula la dinamica. Se ora spostiamo la nostra attenzione sull'ordine biologico e prendiamo in considerazione il funzionamento del DNA, costatiamo facilmente che, per quanto riguarda l'ordine fisico, le attività regolatrici e i processi di differenziazione giocano un ruolo cruciale in questo particolare tipo di sistema. Non siamo più di fronte a un semplice automa stocastico di Markov, bensì ci troviamo dinanzi a un automa cellulare complesso che è in grado di canalizzare il flusso di energia in modo tale da permettere alle potenzialità nascoste nello stesso flusso di essere rivelate progressivamente in una maniera differenziata (Carsetti 1993, pp. 112-114).

Da Prigogine a Kauffman, quindi, a nostro giudizio, è possibile scorgere una linea di ricerca coerente basata sull'individuazione di principi che caratterizzano la dinamica caotica e, da un punto di vista più generale, la natura dello stato intermedio (il cristallo aperiodico di cui parlava Schrödinger). Questi principi fanno riferimento essenzialmente, in accordo con lo schema del neodarwinismo, all'esistenza di una precisa dialettica tra mutazione, selezione e differenziamento. Tali studiosi, infatti, con le loro ricerche, senza dubbio offrono una prima caratterizzazione di questo tipo di dialettica utilizzando, in modo creativo, gli strumenti messi a disposizione dalla contemporanea teoria della complessità. A questo punto, però, risulta possibile chiedersi: anche se questo schema è parzialmente corretto, è anche vero? In altre parole, è possibile spiegare l'intera complessità dei processi di auto-organizzazione all'interno di un contesto generale markoviano anche se allargato in virtù delle considerazioni relative ai ruoli giocati dalla selezione naturale e dai processi di differenziamento cellulare?

Come osserva correttamente Atlan, in un sistema naturale che si auto-organizza (un sistema biologico) la finalità non viene stabilita dall'e-

sterno. Ciò che si auto-organizza è la funzione stessa con il suo significato. L'origine del significato nell'organizzazione del sistema è una proprietà emergente. Inoltre, l'origine del significato è strettamente connessa a precise opzioni di osservazione. Se progettiamo di costruire una rete cellulare complessa per stimolare le attività di un cervello dobbiamo tenere conto della capacità, per conto di questa rete, di osservare il significato nel mondo e il "significato" che scaturisce in se stesso. Il comportamento della rete, in altre parole, possiede un significato non solo nel senso che essa risulterà autonoma, ma anche in quello secondo cui essa risulterà osservata e intenzionalmente connessa a una produzione continua di possibili nuove interpretazioni. Così, per fare in modo che una fonte di informazione possa mostrare un comportamento autonomo di auto-organizzazione, dobbiamo aggiungere ai processi di mutazione, di selezione e di differenziamento, or ora accennati, particolari capacità di osservazione, di auto-osservazione, di simulazione e di interpretazione. Il problema può essere spiegato come segue: adesso siamo finalmente in grado di modellare il comportamento di reti cellulari capaci di evolvere e di differenziarsi in un modo semplice, utilizzando gli strumenti offerti dalla contemporanea teoria della complessità. A quali strumenti concettuali dobbiamo ricorrere per essere in grado di modellare il processo di auto-generazione del significato? [...] Da un punto di vista oggettivo dobbiamo osservare, prima di tutto, che la frontiera tra ordine e caos sembra poter offrire strumenti molto più sofisticati alla selezione. In particolare essa è in grado di offrire, invece di mutazioni puntiformi, una variabilità articolata capace di guidare l'ambiente a rivelare se stesso e a manifestare potenzialità nascoste che vivono progressivamente a un livello profondo. [...] In riferimento a questo particolare "paesaggio" i vincoli imposti dalle pressioni selettive a livello della dinamica dell'automa cellulare dissipativo possono permettere, in realtà, una canalizzazione più complessa del flusso informazionale in input. [...] Le pressioni selettive, che plasmano la complessità variata, la quale permette l'emergenza di nuove correlazioni stabili e di nuovi vincoli, costituiscono la condizione necessaria per l'emergere di nuove forme di ordine. Nuovi principi generativi saranno canalizzati. Ci sarà, di conseguenza, la possibilità di incapsulare questi principi nella materia. Questo fatto, a sua volta, permetterà il generarsi di nuove forme di invarianza e di dissipazione. [...] In quest'ottica, da un punto di vista biologico, il genoma, non più considerato come un puro sistema di replicazione bensì come un sistema che si auto-organizza volto all'espressione e al rinnovamento del tipo di replicazione creativa della fonte, sembra articolare la propria attività di costruzione seguendo stadi di sviluppo precisi e differenziati. La sua produzione di complessità variata (come viene ottenuta lungo la realizzazione del processo di *embodi-*

ment al livello fenotipico, ovvero lungo la realizzazione di specifiche strutture dissipative che possiedono un carattere non replicativo) viene plasmata e vincolata, successivamente, da pressioni selettive secondo procedure specifiche e secondo particolari disposizioni di reti di vincoli (ivi, pp. 116-118).

Mediante lo sviluppo del processo di incarnazione or ora delineato il genoma determina, pertanto, la costruzione progressiva di uno specifico canale per un'ulteriore espressione parziale del contenuto informativo profondo e della rivelazione di nuove forme di incomprimibilità. Così, il nuovo ordine che possibilmente sorge in conseguenza di questo tipo di rivelazione si iscriverà all'interno e al di sopra della vecchia struttura, ovvero sia all'interno e al di sopra delle "fibre" biochimiche dell'ultimo ordine rivelato. In tal senso, allora, secondo Carsetti, risulta lecito inferire che, in base alle considerazioni or ora richiamate, è impossibile, in linea di principio, ricreare attraverso la semplice simulazione informatica la vita reale:

L'uomo può solamente fare di se stesso uno strumento al fine di determinare, utilizzando modelli di simulazione adatti, un'espressione del *bios* più profonda e differente. L'informazione profonda di cui stiamo parlando non è una struttura particolare o un ordine o un insieme di correlazioni. È il luogo (il *locus* d'azione) dei principi generativi, dei flussi informativi profondi. Questi flussi diventano un ordine solo quando riescono a esprimersi funzionalmente come uno specifico atto di sintesi all'interno della cornice rappresentata dai vincoli determinati a loro volta dalla realizzazione progressiva di un adeguato canale di auto-organizzazione. In altre parole, questo tipo di sintesi può aver luogo solamente in riferimento, prima di tutto, alla dialettica riguardante il collegamento che esiste tra la produzione di complessità variata e l'attività di selezione. La reale manifestazione di questa dialettica, di questa dinamica interattiva, si mostra come un processo di generazione di informazione, un processo che si articola attraverso la successiva apparizione di forme specifiche di ordine e coerenza e di specifici attrattori (ivi, p. 119).

Ebbene, lo studioso italiano sottolinea come sia precisamente la capacità autonoma, a livello del canale (del processo di incarnazione), di articolare secondo queste forme nel modo corretto, sfruttando, passo dopo passo, i sentieri adeguati, e di riflettere lo schema generale di questi stessi sentieri (per costruire anche un adeguato programma di simulazione), che può, finalmente, aprire la strada alla rivelazione dei proto-programmi viventi inespressi nei

flussi di informazione e alla trasformazione di principi generativi in specifiche proprietà in grado di generare l'informazione intrinseca ai sistemi dinamici:

In questo modo la fonte di informazione profonda, una volta incapsulata nell'iscrizione (una volta incapsulata, cioè, nella materia come una struttura biologica replicativa), continua a "dettare" la rappresentazione successiva dei pattern e dei vincoli che caratterizzano questa stessa iscrizione durante la realizzazione progressiva, a livello di superficie, delle attività dissipative. Dopo il completamento del processo di incarnazione (e durante il suo sviluppo), il sistema, grazie a specifiche procedure riflessive (e anche grazie ad altri strumenti di analisi), procede, dunque, a delineare in termini schematici un recupero dell'intero processo. Se questo tipo di recupero riesce a estrarre e a generare il "significato" riguardante l'iscrizione, ovvero a ricostruire la "memoria" nelle forme adatte, avremo come risultato un potenziale innesco per tutti quei processi funzionali che condurranno forse alla chiusura definitiva del processo di incapsulamento e, allo stesso tempo, al possibile dispiegamento di nuovi programmi di sintesi e di azione che vivono a livello profondo (*ibidem*).

Attualmente, dunque, la sorgente dell'informazione, per giungere a una forma di espressione stabile, deve incapsulare se stessa in specifiche proprietà generative. Tali proprietà, afferma Carsetti, devono risultare iscritte nella materia fisica del sistema in modo da dare luogo alla possibilità di generare, in maniera ripetitiva e autonoma, la complessità variata, prodotto delle proprietà stesse.

Ciò risulterà possibile solo nella misura in cui i principi generativi verranno ad essere storizzati nella materia per quanto concerne l'arco formale della loro realizzazione effettiva. Sarà, in questo senso, necessario che l'azione esterna di tali principi venga letta e riconosciuta dal sistema così come essa è venuta realizzandosi al suo interno (nella metamorfosi ad esso relativa), in modo tale che il sistema stesso possa, infine, delineare, per così dire, in negativo una rappresentazione, sul piano formale, della azione operata dai principi stessi. [...] Tale rappresentazione riprodurrà all'interno del sistema i moduli della canalizzazione realizzatasi e potrà, quindi, essere applicata direttamente, tramite trasformazioni specifiche operate entro i confini del sistema, afflussi informativi puri o misti, non necessariamente cioè contraddistinti dalla presenza articolata e funzionale dei moduli suddetti. Si realizza, in tal modo, un processo di assimilazione mediata ed indiretta attraverso la

quale, tramite la ricostruzione operata dell'azione dei nuclei informativi esterni, il sistema giunge a storizzare, in maniera oggettiva, l'informazione necessaria per rendere stabile ed autonomo il meccanismo di formazione della complessità variata. Per modulare, in una parola, l'autonomia delle proprietà generatrici secondo condizioni di oggettività. [...] Trasformando, processi in proprietà, operando una assimilazione precisa di principi generativi esterni, il sistema ha la possibilità non solo di offrire, in modo stabile ed autonomo, complessità variata ai flussi informativi profondi, ma ha anche la possibilità di generare dall'interno, tramite processi di riorganizzazione continua, una esplorazione sempre più ampia dei percorsi della variabilità possibile; di iniziare, cioè, a delineare quella che, a livelli di massima complessità, si rivelerà come una precisa e mirata azione di coagulo (ottenuta per mezzo della costruzione di rappresentazioni astratte) per il manifestarsi di sempre nuovi aspetti della informazione di profondità (Carsetti 1989, pp. 94-95).

Alla luce di tutto ciò, dunque, in questo quadro teorico, appare chiaramente come per realizzare l'antico progetto del Theoretical Biology Club legato alla costruzione di una biologia teorica indipendente dalla fisica e dalla chimica, non bastino gli accorgimenti, le rimodulazioni e il disegno astratto relativi a una meccanica statistica a carattere rinnovato così come individuati e perseguiti da Kauffman in *The Origins of Order* e più volte rivisitati nei suoi testi successivi. Per costruire a livello biologico una meccanica statistica concernente geni e macromolecole (in azione) occorre fare i conti sino in fondo con l'informazione profonda, un'informazione, vale a dire, non misurabile tramite il ricorso agli strumenti offerti dalla tradizionale teoria dell'informazione di Shannon basata su di una matematica troppo semplice e quindi "incompatibile" con la complessità dei fenomeni vitali. Occorre, in altre parole, definire, come abbiamo accennato sopra, i principi di una nuova teoria dell'informazione algoritmica (cioè di una nuova teoria della complessità), non esclusivamente ancorata a una base proposizionale, bensì articolata al livello di una dimensione logica a carattere predicativo e stratificato. Una tale teoria della complessità dovrebbe essere in grado, fra l'altro, di mostrarci come sia possibile parlare, senza contraddizione alcuna, di non esistenza di algoritmi finiti in relazione a problemi che pure risultano ben posti in termini di unicità e di esistenza (la non esistenza è un dato di partenza ineliminabile così come, sul versante fisico, in accordo con Prigogine, è un dato primitivo l'esistenza di una *randomness* che trova il suo fondamento nella dinamica). Ebbene, tutto ciò implica anche l'elaborazione di una semantica intensionale ed iperintensionale per i processi ri-

correnti di auto-organizzazione, nonché la costruzione di modelli di simulazione di automi dotati di basi intensionali e di funzioni riflessive e interpretative. In tal senso, la prima tappa di un progetto così vasto dovrebbe, a nostro giudizio, far riferimento, almeno da un punto di vista astratto, ai tentativi in atto di delineare nuovi principi concettuali atti a definire un *background* logico adeguato per una corretta semantica dei processi.

Possiamo facilmente intuire che i suddetti tentativi finora si sono concentrati sulla sperimentale definizione di (almeno) due nuovi concetti centrali: il concetto di verità considerata non come invarianza, ma come emergenza, e il concetto di modello che si auto-organizza. Per quanto riguarda il primo concetto non abbiamo più a che fare con una nozione di verità considerata come una semplice forma di propagazione invariante della verità all'interno di un *setting* logico monotonic. La verità ora sembra essere definibile solo in riferimento alle procedure non-monotoniche, alle strutture del secondo ordine, alle azioni di sistemi accoppiati, all'esistenza di funzioni intensionali specifiche. In questo senso, l'emergenza della verità sembra essere collegata in modo specifico ai processi di rivelazione e di articolazione della fonte d'informazione originaria. Per ciò che concerne questo particolare contesto non sembra possibile, per esempio, parlare della verità in modo corretto, senza effettuare preliminarmente una distinzione tra informazione di superficie e informazione profonda. Tuttavia, ciò che meglio caratterizza, in poche parole, quella particolare rivoluzione di paradigma nell'ambito della semantica scientifica del nostro secolo rappresentata da un vero delinarsi di una adeguata semantica dei processi, è forse (se facciamo un riferimento essenziale agli aspetti dinamici della nozione di significato) il concetto generale di modello che si auto-organizza. Da un punto di vista semantico, la prima metà del Novecento è stata caratterizzata dalla costruzione teorica, da Russel a Tarski e Henkin, di una particolare nozione di modello (semantico): una nozione secondo la quale un modello appare essenzialmente vincolato a relazioni atomiche individuali, insiemi e forme logiche invarianti. Una proprietà unaria in questo contesto è rappresentata da una classe di individui; una relazione binaria, invece, è rappresentata da tutte le possibili coppie ordinate di individui atomici che soddisfino quella particolare relazione e così via. In questo modo, parlando in termini generali, un modello $M = \{ S, V \}$ per una logica del primo ordine (senza uguaglianza) consiste in un dominio non-vuoto S (il dominio di interpretazione) insieme a una funzione V che assegna a ogni simbolo di funzione di posto n una funzione da S^n a S e a ogni simbolo di predicato di posto n una relazione di posto n su S (Carsetti 1996, pp. 103-104).

Nella logica classica, come tutti sanno, i modelli sono normalmente invarianti (modelli standard). Tuttavia, come è evidente, il mondo può cambiare. Quando si pensa a un cambiamento in un modello in genere si pensa a un cambiamento negli attributi degli individui del modello oppure a un cambiamento nel suo dominio. Ciò malgrado, un modello può mutare anche in conseguenza dell'intervento dell'osservatore sulla struttura ultima del modello, nonché del pieno sviluppo di alcuni e ben precisi meccanismi di auto-organizzazione interna. Ecco, dunque, il delinearci del fondamentale passaggio dai modelli standard a quelli non-standard.

Questo passaggio rappresenta davvero uno dei possibili percorsi che possono condurci a una prima idea di un concetto ancora più generale: il concetto di modello che si auto-organizza. Quando entriamo nel regno di un modello che si auto-organizza non siamo più legati solo all'esistenza di individui e di forme logiche invarianti: siamo, al contrario, legati in prima istanza, all'articolazione di generatori specifici e di attributi complessi, all'esistenza di attrattori particolari, chiusure operazionali, flussi ricorrenti di informazione e, in generale, a una architettura a più strati di schemi che si auto-organizzano. Inoltre, un modello che si auto-organizza sembra essere necessariamente confinato all'interno dei limiti di un sistema accoppiato: strettamente connesso, cioè, all'effettiva articolazione di ben definiti processi auto-referenziali e (in prospettiva) di osservazione. Al livello di un modello che si auto-organizza siamo in presenza di processi specifici di partizione funzionale e di contrazione vincolata, che governano l'apparenza, a livello di superficie, di attributi complessi, individui e mondi. In questo nuovo contesto teorico, i concetti tradizionali di soddisfazione, verità invariante e conseguenza semantica saranno necessariamente soggetti a precise trasformazioni secondo specifiche tecniche logiche non-standard (ivi, pp. 104-105).

Il nucleo teorico di questo nuovo concetto è rappresentato dall'intuizione secondo cui il terreno della semantica non è costituito da domini di individui atomici, bensì da flussi di informazione, ovvero da processi generativi e ricorrenti. Questi processi determinano (secondo una dimensione verticale) una precisa gerarchia di livelli caratterizzata in modo intensionale.

Il passaggio da un livello a un altro è soggetto a trasformazioni algebriche dinamiche governate dall'azione di vincoli specifici che dipendono dalle differenti tipologie di livello; è il coinvolgimento di questi processi che costituisce, per esempio, al primo livello, quelle particolari unità funzionali rappresentate dagli attributi complessi. Ed è, precisamente,

con riferimento a questi particolari tipi di costituzione logica che gli individui-oggetti di dominio possono poi iniziare ad articolare la propria esistenza. I flussi di informazione, in questo senso, stanno alla base della “vita” reale degli individui. Essi rappresentano le vere “fibre” della struttura del modello dinamico. Pertanto, gli individui-oggetti non sembrano essere entità atomiche o primarie (a livello logico), bensì il risultato finale dell’effettiva articolazione di alcuni processi specifici, in particolare di un processo di generazione interiore e di un processo reale di partizione (funzionale). In questo modo possiamo vedere che al livello dei processi semantici entrano in gioco il Tempo e il flusso di informazione. In particolare, da un punto di vista tecnico, a entrare in gioco sono delle specifiche determinazioni del Tempo (ivi, p. 105).

Eccoci, dunque, ancora una volta di fronte ad alcune delle geniali intuizioni di Prigogine. Secondo lo studioso russo, infatti, per spiegare l’irreversibilità (e stocasticità) si devono considerare gli stati con una rottura di simmetria temporale propagata mediante leggi che sono esse stesse dovute a una rottura di simmetria. La rottura di simmetria temporale, quindi, in questo contesto, rappresenta uno strumento essenziale per sviluppare un nuovo livello di comprensione nel quale la razionalità non viene più identificata con l’idea di certezza. Allo stesso modo, dunque, risulta possibile affermare che nella semantica dei processi si assiste alla progressiva introduzione di concetti correlati a particolari condizioni di rotture di simmetria che si danno a livello logico e informativo: di qui la necessità, per esempio, del ricorso al concetto di partizione, al concetto di modello auto-organizzantesi e così via. Ebbene, mediante questa introduzione è attualmente possibile penetrare in territori nuovi della semantica, in un terreno, vale a dire, che appare strettamente determinato dal progressivo ampliamento di processi evolutivi.

Ma come abbiamo appena sottolineato, al livello della semantica dei processi così come a livello di una teoria dell’informazione multidimensionale, non siamo più limitati dentro i confini di semplici strutture markoviane. Questo fatto costituisce una vera linea di demarcazione rispetto all’apparato formale sviluppato da Nicolis e da Prigogine a livello della loro esplorazione delle basi teoriche della teoria della complessità. Nel quadro di riferimento della semantica dei processi dobbiamo, in realtà, ricorrere al delineamento di nuovi e più complessi spazi di informazione, di nuove misure di complessità in grado di articolare non solo a livello proposizionale (come, per esempio, l’entropia di Shannon), ma anche a livello del primo ordine e a livello del secondo ordine. È solo in riferimento a questi spazi di informazione più complessi che i

suddetti processi di partizione funzionale e di auto-organizzazione dinamica risulteranno definibili secondo un preciso *setting* matematico (ivi, p. 106).

In quest'ottica, allora, in accordo con Prigogine e Carsetti, non abbiamo a che fare solo con due diverse concezioni del tempo, vale a dire, il tempo come ripetizione (invarianza) e il tempo come disgregazione (dissoluzione), bensì ci troviamo dinanzi a un terzo concetto di tempo in grado, cioè, di superare questo dualismo: il tempo come costruzione, una costruzione che appare ai nostri occhi, simultaneamente, come creazione e come ritrovamento, anche se questa stessa costruzione passa attraverso stati specifici di invarianza e di degradazione.

Il tempo appare, dunque, strettamente legato all'intensionalità e allo sviluppo di un tessuto gerarchico di processi ricorrenti. Questo tessuto si presenta, al contempo, come creazione e rivelazione. Come la creazione continua di nuove forme di autonomia e, contemporaneamente, come la rivelazione continua di nuovi livelli di potere generativo. Ciò appare a noi come una emergenza incessante di significati sempre nuovi, una emergenza che plasma, in modo consecutivo e successivo, le determinazioni del Tempo. Quelle particolari determinazioni (o schemi, in termini kantiani) che forgiavano, secondo precisi modelli matematici, la variegata e vincolata espressione del linguaggio della Vita (ivi, p. 106).

Va sottolineato, inoltre, come a livello evolutivo non ci si trovi normalmente dinanzi a fenomeni stocastici puri, bensì, come si è detto, a fenomeni legati ai meccanismi del caos deterministico. La complessità variata, in altre parole, appare essere il risultato dell'azione di proprietà produttive dell'informazione semantica intrinseche ai sistemi dinamici. Queste proprietà possono, tuttavia, giungere a realizzarsi e a esprimersi, in modo compiuto, solo attraverso un collegamento costante con l'azione selettiva propria di principi generativi, di flussi (o nuclei) informativi specifici, che vivono nella realtà esterna al sistema (una realtà con la quale il sistema stesso risulta accoppiato), nonché attraverso il manifestarsi pieno, all'interno dello stesso sistema, di "un processo di corporificazione in atto degli spazi originari della virtualità pura". In altri termini, secondo Carsetti l'articolazione piena dei nuclei informativi esterni risulterà possibile solo nella misura in cui il sistema si rivelerà in grado di offrire a tali nuclei l'opportunità reale di declinarsi secondo specifici labirinti del possibile, sia secondo una dimensione naturale diretta, sia secondo una articolazione guidata sulla base della utilizzazione di particolari trasformazioni. Nel-

la misura in cui, in altre parole, da un punto di vista astratto, le configurazioni offerte risulteranno capaci di agire come esca e come coagulo adatti per specifici processi di canalizzazione dell'informazione proveniente dall'ambiente esterno (si veda Carsetti 2005, pp. 91-92):

Rispetto ad un quadro teorico siffatto, il problema reale non è quello di individuare di volta in volta i differenti possibili compromessi tra fluttuazioni, da un lato, e processi di stabilizzazione, dall'altro; il problema reale è quello di “seguire” i contorni reali dell'evoluzione propria della dinamica generativa e produttiva in atto in modo da poter innescare, sul piano effettivo, un reale dispiegamento della informazione di profondità. In tal senso, la costruzione di nuovi algoritmi atti a delineare l'invenzione di ulteriori modelli cognitivi si porrà come uno dei passaggi essenziali per il realizzarsi di una intelligibilità migliore della complessità propria dei sistemi viventi e, al tempo stesso, per una più ricca articolazione delle potenzialità evolutive loro proprie. I processi di auto-organizzazione dovrebbero essere considerati, innanzitutto, come una sorta di “arco” a carattere teleonomico in grado di comporre insieme *meaningful complexity*, da un lato e selezione per eliminazione, dall'altro. L'invarianza vera (come vita e come generazione) può esistere solo nel quadro di una morfogenesi autonoma in atto e viceversa. È l'opera di invenzione (e di generazione nella invarianza, in una invarianza che non è semplice ripetizione e che si costituisce ogni volta tramite un rinnovamento ed un ritrovamento che si danno a livello profondo) congiunta al radicamento del significato che determina l'evoluzione, i salti e gli equilibri punteggiati, le condizioni relative al delinarsi successivo di sempre nuove modalità di espressione da parte del vivente. In questo quadro, la selezione da parte del significato può mostrarsi autonoma nella misura, innanzitutto, in cui si rivela capace di “modulare” l'irruzione continua di nuovi apparati generativi. Essa non è, allora, legata al solo gioco dei possibili, al farsi canale per il caso puro, bensì al farsi canale per l'iscrizione del *file* nell'*humus* del significato in vista di un rinnovamento e di un ritrovamento della creatività originaria. È il rivelarsi autonomo, nell'invenzione, di nuova incomprimibilità possibile che, in effetti, determina l'emergere di una creatività semantica nuova, tramite anche il racconto relativo alla sua opera-costruzione. È in questo senso che le procedure del riferimento, se *successful*, possono giungere a modulare la canalizzazione e a porsi, così, come base per il nascere stesso di nuova invarianza (tramite il percorso della morfogenesi). Non si tratta di scoprire nuovi “territori”, ma di farsi matrice ed arco per il loro scaturire autonomo. Non c'è un processo casuale autonomo già in essere (cosa in sé) ed una attività di selezione e sintesi tramite “ritaglio” possi-

bile, tramite, in particolare, il ricorso a procedure del riferimento intese come modalità di semplice irreggimentazione. Le procedure, in realtà, sono funzionali alla costruzione di nuova incomprimibilità: il significato dà la possibilità di realizzare un ancoraggio olistico; è, esattamente, ciò che permette al categoriale di affiorare come “arborizzazione”. È in questo modo che si può assicurare l’esistenza di un tempo della invenzione ma non della semplice ripetizione, di un tempo, segnatamente, del rinnovamento e del ritrovamento che si rivela continuamente come possibile a misura dell’opera. Perché ciò possa darsi le procedure del riferimento debbono porsi, pertanto, come arco tra due ben differenti attività selettive, tra invarianza (a cui corrisponde il massimo della variabilità potenziale) da un lato, e morfogenesi autonoma, dall’altro. Esse potranno, tuttavia, nutrire l’incomprimibilità nuova solo ove si dia un reale processo di annidamento dello spazio originario della virtualità pura. Non è il ritaglio, allora, che conta, ma il racconto ed il raccordo ben riusciti. È l’iscrizione operante che permette lo scaturire di nuova incomprimibilità che necessariamente mi bypassa. Potrò, quindi, giungere a vedere per principi una incomprimibilità nuova che perviene a manifestarsi come fusione in atto di nuclei emergenti della creatività nell’unità del significato operante. La nuova invenzione che nasce dà, in effetti, luogo al sorgere ed all’aprirsi degli occhi di una mente: posso vedere in quanto mente perché nuovo significato giunge ad articolarsi e ad annidarsi mio tramite (e solo nella misura in cui ciò avviene). Ecco una Vita che si realizza come attività cognitiva, che giunge ad articolarsi come molteplicità di monadi-menti capaci di porsi come osservatori nel mondo e del mondo, come molteplicità, vale a dire, di “oggetti strani” in grado, appunto in quanto tali, di osservare un mondo (*Natura Naturata*) che risulta a sua volta popolato di osservatori nonché di eventi che risultano ad essi necessariamente correlati (ivi, pp. 102-104).

Questa nuova visione sistemica inscindibilmente legata allo studio del significato, dunque, costituisce, tra l’altro, uno degli attuali tentativi di rispondere alla domanda di Schrödinger, una domanda, che ha inquietato ed entusiasmato al tempo stesso l’essere umano fin dall’alba della nostra civiltà: basti pensare alle ricerche scientifiche di Anassimandro. Lungo il corso di questo lavoro abbiamo avuto la possibilità di mostrare, sulla scorta dell’opinione di illustri studiosi, come per fare, oggi, i conti seriamente con la domanda “Che cos’è la vita?”, si sia costretti a non rinchiudersi nella pura biologia e ad aprirsi, quindi, ad altri saperi, alcuni classici come la fisica, la chimica e la matematica, e altri, invece, più recenti come, per esempio, la scienza dell’informazione, la bioinformatica e la scienza del caos deterministico. Nonostante i passi da gi-

gante compiuti dalla scienza da trent'anni a questa parte siamo, tuttavia, ancora molto lontani da una risposta adeguata a questa domanda: a tutt'oggi, infatti, non esiste una risposta a carattere compiuto, esistono al contrario fasci correlati di ipotesi, agglomerati di ardite congetture in grado di trasformare lo studio scientifico della vita in un'interrogazione. Alla luce di tutto ciò, dunque, a nostro giudizio, nonostante il raggiungimento di sorprendenti risultati e l'apertura di nuovi orizzonti di ricerca prima impensabili, la scienza contemporanea si trova davanti all'impossibilità concreta di poter rispondere in maniera definitiva alla domanda riguardante l'essenza ultima della vita: la complessità che la pervade resta, pertanto, intrisa di mistero. Lungi dal farci cadere in una condizione di sconforto, quest'affermazione, tuttavia apre nuovi orizzonti al nostro sguardo e ci invita a raccogliere le nostre forze per un balzo in avanti ancora più articolato e profondo. Per concludere, quindi, possiamo affermare che tramite la nascita del nuovo paradigma scientifico legato alla scienza della complessità, oggi l'affascinante questione concernente l'essenza della vita ci addita la necessità di fare riferimento a una circolarità nuova in grado di avvicinare una filosofia che scopre sempre più in profondità il ruolo di analisi per quel che riguarda le grandi domande relative al senso della vita a una scienza che a sua volta gradatamente giunge a divenire consapevole della necessità di non smarrire mai, lungo il corso della ricerca, i profondi interrogativi concernenti il significato¹¹.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K. e WALTER, P. (2002): *Molecular Biology of the Cell*, IV ed., New York: Garland Science.
- ATLAN, H. (1985): "Complessità, disordine e auto-creazione del significato", trad. it. in G. Bocchi e M. Ceruti (a cura di), *La sfida della complessità*, Milano: Mondadori, 2007, pp. 134-154.
- CARSETTI, A. (1972): "Modelli cibernetici e biologia molecolare", in *Problemi filosofici della biologia*, Bologna: CNR, pp. 5-16.
- (1989): "Teoria della complessità e modelli della conoscenza", *La Nuova Critica*, 9-10, pp. 61-103.

¹¹ Per un approfondimento circa l'esame effettivo delle nuove misure d'informazione relative al "codice semantico" dei sistemi biologici e in particolare della mente umana, quali esse sono state divise, nel corso di questi ultimissimi anni, si vedano: Carsetti (di prossima pubblicazione) e Carsetti (a cura di) (2010).

- (1993): “Meaning and Complexity: the Role of Non-Standard Models”, *La Nuova Critica*, 22, pp. 57-86.
- (1996): “Chaos, Natural Order and Molecular Semantics”, *La Nuova Critica*, 27-28, pp. 83-107.
- (2005): “Entropia, morfogenesi autonoma e sistemi cognitivi”, *La Nuova Critica*, 45-46, pp. 59-105.
- *Epistemic Complexity and Knowledge Construction*, Berlin: Springer, di prossima pubblicazione.
- (2010) (a cura di): *Causality, Meaningful Complexity and Embodied Cognition*, Berlin: Springer, 2010.
- CONTINENZA, B. (1987): “Il Theoretical Biology Club e la fallacia del riduzionismo”, *Metamorfosi*, 6, pp. 169-210.
- DI BERNARDO, M. (2007a): *Per una rivisitazione della dottrina monodiana della morfogenesi autonoma alla luce dei nuovi scenari aperti dalla post-genomica*, Roma: Aracne.
- (2007b): “La Genomica funzionale: la crisi della concezione del DNA come programma genetico”, *Dialegesthai*, 9, <http://mondodomani.org/dialegesthai>.
- (2010): “Che cos'è la vita? Complessità e significato in biologia”, *Información Filosófica*, 13, pp. 1-12.
- *I sentieri evolutivi della complessità biologica nell'opera di S. A. Kauffman*, Milano: Mimesis, di prossima pubblicazione.
- GIBBS, W. W. (2003): “Unseen Genome: Gems among the Junk”, *Scientific American*, 289, 5, pp. 46-53.
- JACOB, F., e MONOD, J. (1961a): “On the Regulation of Gene Activity”, *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 26, pp. 193-211.
- (1961b): “Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins”, *Journal of Molecular Biology*, 3, pp. 318-356.
- KAUFFMAN, S. A. (1970): “Behaviour of Randomly Constructed Genetic Net: Binary Element Nets”, in C. H. Waddington (a cura di), *Towards a Theoretical Biology*, Chicago: Aldine Publishing, pp. 18-36.
- (1991): “Antichaos and Adaptation”, *Scientific American*, 265, pp. 64-70 (trad. it. “Anticaos ed evoluzione biologica”, *Le Scienze*, 47, 1991, pp. 82-91).
- (1993): *The Origins of Order. Self-Organization and Selection in Evolution*, New York: Oxford University Press.
- (1995): *At Home in the Universe. The Search of the Laws of Self-Organization and Complexity*, New York: Oxford University Press (trad. it. *A casa nell'universo. Le leggi del caos e della complessità*, Roma: Editori Riuniti, 2001).
- (2000): *Investigations*, New York: Oxford University Press (trad. it. *Esplorazioni evolutive*, Torino: Einaudi, 2005).

- (2004a): “A Proposal for Using the Ensemble Approach to Understand Genetic Regulatory Networks”, *Theoretical Biology*, 230, 4, pp. 581-590.
- (2004b): “The Ensemble Approach to Understand Genetic Regulatory Networks”, *Physica, A* 340, pp. 733-740.
- (2008): *Reinventing the Sacred. A New View of Science, Reason and Religion*, New York: Basic Books (trad.it. *Reinventare il sacro. Una nuova concezione della scienza, della ragione e della religione*, Torino: Codice Edizioni, 2010).
- LANGTON, C. G. (1986): “Studying Artificial Life with Cellular Automata”, *Physica*, 22D, pp. 120-149
- MAYER-KRESS, G. (a cura di) (1986): *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems: Quantification of Complex Behavior*, Berlin: Springer.
- MANDELBROT, B. (1977): *The Fractal Geometry of Nature*, San Francisco: Freeman.
- MONOD, J. (1970): *Le hasard et la necessite: essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*, Paris: Seuil (trad. it. *Il caso e la necessità*, Milano: Mondadori).
- MONOD, J., e JACOB, F. (1961): “General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation”, *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 26, pp. 306-329.
- MONOD, J., CHANGEUX, J., e JACOB, F. (1963): “Allosteric Proteins and Cellular Control System”, *Journal of Molecular Biology*, 6, pp. 306-329.
- PACKARD, N. (1988): “Adaptation to the Edge of Chaos”, in J. A. S. Kelso, A. J. Mandell e M. F. Schlesinger (a cura di), *Dynamic Patterns in Complex Systems*, Singapore: World Scientific, pp. 293-301.
- RIBEIRO, A., e KAUFFMAN, S.A. (2007): “Noisy Attractors and Ergodic Sets in Models of Gene Regulatory Networks”, *Journal of Theoretical Biology*, 247, 4, pp. 743-755.
- RUELLE, D. (1979): “Sensitive Dependence on Initial Condition and Turbulent Behavior of Dynamical Systems”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 316, pp. 408-416.