

VIRUS & CO: NON TUTTO IL MALE VIEN PER NUOCERE

C'è chi ne ha la fobia, ritenendoli in grado solo di arrecare danno, chi pensa che tutto sommato la scienza disponga ormai di tutti gli strumenti necessari a neutralizzarne qualsiasi tipo, presente e futuro. In generale comunque, la logica che passa è quella "sterilizzante". Eppure se non ci fossero...

Struttura disegnata al computer del virus dell'influenza. Le "punte" bianche servono al virus per attaccarsi ai recettori presenti sulla superficie delle cellule del tessuto respiratorio.

Il fatto che ciascuno di noi si trovi a contatto, in ogni momento della giornata, con un numero incredibilmente elevato di cosiddetti microrganismi è un dato che non sconvolge più nessuno. Nonostante l'idea non ci entusiasmi, dovremmo esserci più o meno abituati (almeno in teoria) al fatto di dover tollerare la presenza di una serie piuttosto diversificata di invisibili coinquilini. I vocaboli virus e batterio sono ormai diventati di uso comune ma questo non basta a garantirci una confidenza sufficiente con queste oscure "presenze" quotidiane. In realtà, il nostro atteggiamento nei confronti del "micro" è, in tutta one-

stà, come minimo di diffidenza, probabilmente a causa del fatto che ci accorgiamo di una presenza estranea preferenzialmente nel momento in cui questa ci arreca un danno; mi riferisco nella fattispecie alle numerose infezioni di tipo virale o batterico cui siamo continuamente soggetti nel corso della nostra vita. Al contrario, tendiamo a sottovalutare tutta una serie di effetti positivi che si ripercuotono su di noi a seguito della maggioranza dei nostri incontri col microcosmo. La parola microcosmo d'altronde non identifica in maniera univoca una serie di organismi o, più genericamente, di entità; vale pertanto la pena di specifi-

care che, oltre a virus e batteri, rientrano nella lista dei microrganismi anche i miceti (funghi e muffe), i protozoi (organismi unicellulari non appartenenti al mondo procariotico bensì a quello eucariotico) ed altri organismi procariotici al di fuori dei batteri. Sono tutti organismi costituiti da un'unica cellula, eccezion fatta per il virus, che è un caso unico nel suo genere, al quale va riservato un discorso a parte. Le cellule si distinguono fondamentalmente in procariotiche ed eucariotiche in base, in primo luogo, alla presenza o meno di un nucleo al loro interno. Il batterio è il maggiore rappresentan-

te del mondo procariotico: non presenta cioè, al contrario della cellula eucariotica, il proprio materiale genetico racchiuso in una struttura definita - il nucleo - ma sparso all'interno della cellula stessa, ciò denotando le origini più ancestrali di questo tipo cellulare. La principale caratteristica distintiva delle due tipologie di cellula, presenza o meno del nucleo, è direttamente espressa nella radice greca dei loro rispettivi nomi: procariota da *pro karyon*, "prima del nucleo", ed eucariota da *eu karyon* "vero nucleo". Noi tutti, in quanto animali, siamo esseri pluricellulari costituiti da cellule eucariotiche e lo stesso vale per le piante; sono invece eucarioti unicellulari alcuni funghi (categoria che comprende anche i lieviti), le muffe e i protozoi.

COS'È UN VIRUS

Il virus si sottrae ad una classificazione scientifica unanimemente accettata, ponendo anzi in dubbio la possibilità di una definizione univoca di "vita".

Principalmente su virus e batteri si focalizza l'attenzione in tema di possibili percorsi evolutivi del vivente e di indagine delle interazioni uomo-microrganismi. Sui



virus inoltre, si è concentrato un dibattito tuttora aperto sul concetto stesso di vita: quali sono le caratteristiche minime di un organismo vivente perché lo si possa definire tale? Un virus consta essenzialmente di materiale genetico (DNA o RNA) racchiuso all'interno di una capsula proteica di rivestimento, la sua struttura pertanto non è paragonabile a quella di una cellula. È un parassita endocellulare obbligato, ossia per poter realizzare il suo scopo primario, replicarsi, deve infettare una cellula, sia essa di tipo eucariotico (ad esempio di un uomo) o procariotico (un batterio). Durante l'infezione, il virus penetra all'interno di una cellula ospite, ne sfrutta i sistemi di biosintesi per replicare svariate volte il proprio materiale genetico e produrre le relative capsule proteiche. Un esercito di virus di nuova generazione si autoassembla ed è così pronto a fuoriuscire dall'ospite, causando in genere la distruzione (lisi), per dare avvio a nuovi cicli di infezione. Per alcuni studiosi il virus riproducendosi, seppur non in maniera autonoma, compie quella che è l'attività fondamentale che caratterizza un essere vivente, per cui lo si potrebbe ritenere la minima forma di vita conosciuta. Questa visione però non è affatto universalmente riconosciuta in ambito scientifico, a causa del fatto che un virus di per sé non ha la possibilità di propagarsi, né di compiere alcuna azione, finché si trova al di

Rappresentazione grafica del virus della epatite C. Malattia del fegato. Il virus possiede una capsula (blu) dalla quale si dipartono molecole proteiche (arancione) che lo aiutano ad attaccarsi alla sua cellula bersaglio. La capsula contiene il materiale genetico del virus. Per la epatite C non esiste ancora un vaccino.



Produzione di vaccino ricombinante con metodi di ingegneria genetica. Il vaccino della epatite B di tipo tradizionale contiene l'intero virus, che potrebbe diventare attivo e infettare i pazienti. Un vaccino ricombinante contiene un pezzo del DNA del virus inserito in un altro organismo, come un batterio. La proteina virale viene prodotta dal batterio e purificata per essere usata come vaccino. Dato che il vaccino contiene solo la proteina e non l'intero virus, non vi è rischio che questo possa divenire attivo.

fuori di una struttura cellulare alla quale "appoggiarsi". È questa ad esempio l'opinione dello scienziato premio Nobel Christian De Dève, che afferma: "secondo il senso comune è vita tutto ciò che cresce e si riproduce: i batteri, i funghi, le piante, gli animali sono vita. Dal punto di vista molecolare invece è vita tutto ciò che è capace di replicarsi autonomamente. Pertanto, secondo questa definizione, i virus non sono esseri viventi perché incapaci di riprodursi e di crescere al di fuori della cellula ospite. Sono dei parassiti della vita altrui".

Quale che sia l'interpretazione più corretta, se mai si possa giungere a definirne una in maniera incontrovertibile, è forse di maggior interesse provare a capire quale sia stato il ruolo che queste strutture hanno giocato nel corso dell'evoluzione e quale influenza eventualmente continuino ad avere su di essa.



UN PO' DI STORIA

Non è stato semplice accorgersi dell'esistenza dei virus; entità di dimensioni talmente ridotte da non poter essere osservate direttamente, se non a 50 anni dalla loro scoperta. Le conoscenze oggi acquisite hanno indotto l'uomo a cercare delle alleanze con questi microrganismi.

La parola virus deriva dal latino e significa "veleno". Il termine cominciò ad essere utilizzato alla fine del XIX secolo, per indicare i microrganismi patogeni più piccoli dei batteri, invisibili al microscopio ottico. Le dimensioni dei virus infatti sono dell'ordine dei nanometri, in un range che va dai 20 ai 400 (un nanometro equivale a un milionesimo di millimetro). L'esistenza dei virus fu accertata nel 1892, dallo scienziato russo Dmitrij Josipovic Ivanovsky, nel tentativo di isolare l'agente patogeno responsabile di una malattia che colpisce le piante di tabacco. All'inizio lo studioso pensava di dover isolare dei batteri, quindi trattò i succhi infetti estratti da una pianta malata con filtri a maglie sottilissime, in grado di catturarli. Rimase molto stupito quando si rese conto che il liquido che aveva attraversato il filtro era ancora in grado di infettare il tabacco: l'agente responsabile della malattia doveva essere molto più piccolo di un batterio. Le microscopiche particelle da lui rintracciate indi-

CELLULE: UNA, NESSUNA, CENTOMILA

La cellula è considerata la minima unità vivente. Una membrana fosfolipidica la separa dall'ambiente esterno e ne racchiude la matrice fondamentale, il citoplasma, all'interno del quale si trovano diversi organuli specializzati in una o più funzioni ed il corredo genetico cellulare.

Una cellula può costituire di per sé un organismo vivente, in grado di sopravvivere in maniera autonoma. Essa può stabilire un'associazione con altri microrganismi suoi simili nel caso delle cosiddette "colonie", nell'ambito delle quali comunque ciascuna unità cellulare mantiene la propria indipendenza. Negli organismi pluricellulari, costituiti da un numero di cellule che può arrivare a diversi miliardi, l'unità cellulare è invece parte di un sistema più complesso, al di fuori del quale non è in grado di sopravvivere.

La distinzione fondamentale quando si parla di cellule è quella che le divide in procariotiche ed eucariotiche: un organismo pluricellulare è necessariamente un eucariota (costituito cioè unicamente da cellule di tipo eucariotico). Non è invece vero il contrario: un organismo unicellulare può essere sia un procariota che un eucariota.

La cellula procariotica è fra i due tipi quella con origini più ancestrali, in essa la struttura nucleare non esiste, il DNA si trova sparso all'interno della matrice cellulare, il citoplasma, anziché all'interno di un compartimento definito. Il batterio è il procariota per eccellenza.

Il nucleo è invece la struttura distintiva fondamentale di una cellula eucariotica, in cui si riscontra la presenza di numerose altre strutture a funzione di separazione, come ad esempio il mitocondrio, all'interno del quale ha luogo la respirazione cellulare. La cellula eucariotica rappresenta un'unità più complessa rispetto alla procariotica, dalla quale sembra comunque essersi originata, a seguito di una mutua associazione tra più batteri, avvenuta almeno un miliardo di anni fa. Nulla ha invece a che fare con una cellula il virus, il quale ne sfrutta però gli apparati, non essendo in grado di propagarsi al di fuori di essa.

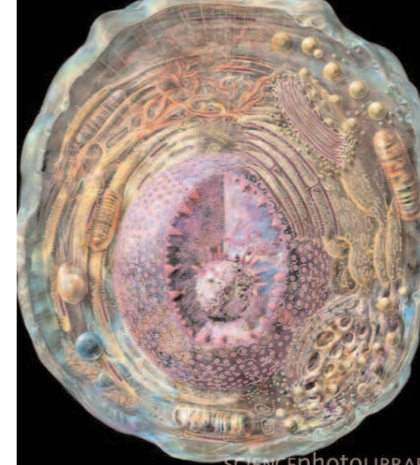
Disegno in sezione di una cellula vegetale. Le caratteristiche che distinguono una cellula vegetale da una animale sono la parete cellulare (gialla) e i cloroplasti (ovali verdi in circolo nella cellula). Anche il largo vacuolo centrale contrasta con i numerosi piccoli vacuoli delle cellule animali. Il nucleo (rosa) è disegnato aperto per mostrare il nucleolo, e si trova sia nelle cellule vegetali che animali, come pure i mitocondri (che generano l'energia necessaria alla cellula e sono i piccoli ovali arancio).



rettamente rappresentavano il virus del mosaico del tabacco. Il termine virus fu attribuito a queste particelle infettive nel 1898, dal botanico olandese Martinus Willem Beijerinck. Successivamente fu rilevata anche nei batteri la presenza di virus, che vennero definiti batteriofagi.

Come era già accaduto per la scoperta della particella virale da parte di Ivanovsky, anche nel 1933 si ebbe un esempio di come l'incentivo che permette di dare una svolta ad una situazione di stallo delle conoscenze acquisite possa essere legato ad interessi di tipo economico. Per quanto riguarda la scoperta della particella virale fu l'interesse commerciale verso la pianta del tabacco a guidare la ricerca, mentre nel 1933 i finanziamenti per lo studio che portò a comprendere in via definitiva la base virale (e non batterica) dell'influenza, con l'isolamento del primo virus influenzale, vennero dalle potenti lobby londinesi dei cacciatori e degli animalisti, entrambe preoccupate dall'effetto del cimurro sui loro cuccioli.

Nel 1946 il biochimico statunitense Wendell Meredith Stanley ottenne il premio Nobel per la chimica a seguito dei suoi studi sui virus, con cui dimostrò, grazie alla tecnica della cristallizzazione, che il virus del mosaico del tabacco era formato esclusivamente da materiale genetico e da un rivestimento proteico. Negli stessi anni, l'invenzione della microscopia elettronica permise finalmente la visualizzazione dei virus. Durante gli anni Cinquanta, sfruttando le nuove metodologie di coltivazione delle cellule in vitro, furono scoperti molti nuovi ceppi di virus e negli anni Sessanta e Settanta vennero definite le caratteristiche fisiche e chimiche della maggior parte di questi.



Disegno in sezione di una cellula animale. La membrana cellulare (verde) contiene gli orfanelli interni, che includono il nucleo, che contiene a sua volta il "nucleolus" (la sfera). Il nucleo contiene il DNA che controlla la sintesi delle proteine. L'energia viene generata dai mitocondri (i cilindri dei quali uno è al centro in basso).

Molti degli studi che si concentrano oggi sui virus, al di fuori di quelli volti a combattere le patologie da essi causate, hanno come obiettivo quello di stabilire delle relazioni positive con alcuni di essi, o di migliorare quelle già esistenti, visti gli esiti incoraggianti che questo tipo di approccio ha mostrato finora. I campi di applicazione riguardano ad esempio la "lotta biologica", uno strumento rivelatosi efficace, oltre che di grande significato, nel tentativo di arginare i danni derivanti dal massiccio uso di antiparassitari in agricoltura. L'idea è quella di colpire selettivamente, con un virus ad hoc, il parassita della pianta, salvaguardando così la coltivazione ed evitando contemporaneamente di inquinare l'ambiente. Altro settore nel quale l'alleanza coi virus sta dando risultati interessanti è quello biotecnologico. In questo caso si sfrutta a nostro vantaggio la capacità del virus di costringere la cellula a leggere la propria informazione genetica e ad eseguirne le istruzioni. Se il genoma di un virus batterico viene modificato, introducendovi ad esempio la sequenza genica codificante per una molecola indispensabile alla cura di una malattia dell'uomo, si possono ottenere colture batteriche infettate dal nostro virus modificato, in grado di produrre la molecola ad un costo decisamente basso. Insomma, tenersi stretti gli amici, ma ancora di più i nemici, come

recita il detto, sembra in questo caso una mossa intelligente, anche perché se da tre miliardi di anni i virus prosperano in ogni angolo del pianeta non sarà proprio un caso.

TRUCCHI DA VIRUS

Spesso si è portati a credere che la complessità di una struttura ne determini maggiori capacità di risposta in caso di difficoltà: il virus ci dimostra che non sempre è così.

Molti di noi hanno sperimentato sulla propria pelle come un virus sappia far fronte alle situazioni avverse senza soccombere, basti pensare al fastidioso herpes labiale (di origine virale) dal quale, una volta conosciuto, difficilmente riusciremo a liberarci in maniera definitiva. Questo accade grazie ad una variazione sul tema della classica modalità infettiva, che molti virus mettono in atto ad esempio quando "si sentono minacciati" dal nostro sistema immunitario o dall'azione di un farmaco. Il materiale genetico virale si inserisce all'interno del DNA della cellula ospite, divenendone parte integrante; lo stato patologico scompare ma il virus permane in uno stato latente (in cui viene detto provirus) pronto a riattivarsi nel mo-

mento in cui le condizioni esterne glielo consentiranno, un indebolimento del sistema immunitario dell'ospite, nel nostro esempio.

La versatilità della struttura virale ha fornito lo spunto per la formulazione di diverse teorie sulla sua origine evolutiva, sulla cui attendibilità non si hanno al momento dati a sufficienza. Il materiale genetico di cui è principalmente costituito un virus potrebbe essere il risultato di una progressiva perdita di strutture da parte di un organismo parassita o, in alternativa, di un processo di "distacco" di porzioni del genoma di un organismo, divenute in grado di muoversi in maniera autonoma da un ospite all'altro, parassitandolo. Sta di fatto che, ricombinandosi continuamente coi genomi degli ospiti in cui si integra, e coi genomi di suoi simili coinfectanti la stessa cellula, un virus ha la possibilità di evolvere continuamente la propria informazione genetica, rispondendo prontamente e nella maniera più varia possibile ai mutamenti ambientali cui inevitabilmente deve far fronte.

BATTERI E COMMERCII

La scoperta dei batteri precedette di circa 200 anni quella dei virus e coincise con l'invenzione della microscopia ottica. Ma l'interesse verso questi microrganismi crebbe quando si intuirono le molteplici influenze che essi esercitano sulle nostre attività.

Portando l'attenzione dal parassita per eccellenza, il virus, ad uno dei suoi ospiti microscopici,



il batterio, si apre uno scenario altrettanto vario ed affascinante, seppur completamente diverso. I batteri sono senza dubbio i più noti rappresentanti del mondo procariotico, fu Anton Van Leeuwenhoek, mercante olandese, a "presentarli" a noi europei intorno alla fine del 1600. Il commerciante giunse ad acquisire un'ottima conoscenza in fatto di lenti, attraverso cui si diletò nell'osservazione di qualunque cosa stuzzicasse la sua curiosità. Il suo interesse lo portò a realizzare veri e propri strumenti di microscopia, semplici ma di ottima fattura, tramite cui fu in grado di visualizzare strutture cellulari di varia natura, alcune delle quali di tipo batterico. In quest'ultimo caso il diametro cellulare è per lo più compreso tra 1 e 10 micron (1 micron equivale a 1 millesimo di millimetro).

A quell'epoca però non si giunse a correlare delle patologie ai microrganismi che Van Leeuwenhoek vide e descrisse, per cui non si ebbe probabilmente l'incentivo necessario all'approfondimento di studi di tipo microbiologico. Fu necessario attendere ancora oltre 150 anni perché gli esperimenti del chimico e biologo francese Louis Pasteur, incidentalmente nell'ambito di studi promossi da produttori vinicoli e di birra, dessero la necessaria importanza alla nascente scienza microbiologica. Spinto dalle richieste dei commercianti, preoccupati per il problema dell'inacidimento degli

*La crescita del pane che avviene durante la cottura è dovuta alla presenza del lievito, un fungo monocellulare (il *saccharomyces cerevisiae*) che fa fermentare lo zucchero producendo anidride carbonica. Il gas produce a sua volta molte bolle nell'impasto, conferendo al pane il suo aspetto spugnoso.*

alcolici durante e dopo la produzione, Pasteur focalizzò l'attenzione sulle differenze, valutabili solo al microscopio, esistenti tra le botti in cui il mosto si trasformava effettivamente in vino e quelle che invece, terminata la maturazione, contenevano inspiegabilmente del mero aceto. Ciò che lo studioso scoprì fu il ruolo principe assunto da diverse tipologie di microrganismi, sia nella produzione stessa delle bevande che nell'eventuale deterioramento delle stesse, in virtù delle loro capacità fermentanti. A quell'epoca la fermentazione si riteneva un fenomeno puramente chimico, non associato a



La produzione della birra prevede l'uso di malto (orzo germinato) insaporito con luppolo, cui viene aggiunto un lievito (fungo monocellulare) per fermentarlo, ottenendo di trasformare lo zucchero in alcool. Nel processo viene rilasciata anidride carbonica, che rende frizzante la bevanda.

VIRUS DELL'INFLUENZA AVIARIA: BANDO ALLE FACILI PREVISIONI

Non è la prima volta che i volatili sono culla di influenze potenzialmente pericolose per l'uomo: l'attuale influenza aviaria, dovuta alla patogenicità del virus H5N1*, è solo il più recente esempio di come un agente patogeno virale, in origine atto ad infettare una certa tipologia di organismo animale, riesca in seguito a trasferirsi all'uomo. Un evento di quest'ordine può verificarsi in quei casi in cui si stabilisca un'interazione molto stretta tra l'ospite primario e l'essere umano, come avviene all'interno degli allevamenti, specialmente in quei contesti in cui risultino essere assai scarse le misure di contenimento dei contatti allevatore-animale. Il problema diventa però di una certa gravità laddove si verificano le condizioni che determinano il passaggio ad uno stadio successivo del processo, ossia nel momento in cui il virus patogeno, che attualmente può essere trasmesso solo da un animale all'altro o all'uomo stesso, si renda in grado di trasmettersi da uomo a uomo. Se il virus andasse incontro ad un'evoluzione della propria informazione genetica tale da consentirgli di propagarsi in maniera rapida ed efficace all'interno della specie umana, ci troveremmo di fronte ad una possibile pandemia (termine che indica una manifestazione epidemica della malattia su larghissima scala), eventualità alla quale saremmo impreparati a reagire con la necessaria tempestività. Al momento non vi è ragione di credere che una persona affetta da influenza aviaria sia in grado di contagiare i suoi simili. Sono infatti stati registrati solo sporadici casi di possibile contagio tra umani, esclusivamente in ambito familiare, ove non è escludibile l'esposizione ad una medesima fonte di infezione.

Vi sono due vie tramite cui il virus può evolvere il suo patrimonio genetico, divenendo in grado di trasmettersi da uomo a uomo:

1. per ricombinazione tra il materiale genetico del virus aviario e quello di un virus influenzale umano, nel momento in cui lo stesso individuo sia stato infettato da entrambi
2. attraverso una mutazione adattativa, processo graduale che rende il virus, infezione dopo infezione, progressivamente atto alla trasmissione da un uomo all'altro.

Quest'ultima via potrebbe rappresentare quella per noi più minacciosa. Se è vero infatti che le conseguenze immediate del primo processo sono presumibilmente più drammatiche sia in termini di numero di contagi che di rapidità di diffusione della patologia, il secondo scenario può produrre effetti più a lungo raggio. È interessante, a questo proposito, esaminare i risultati di un recente studio, illustrati sulla rivista "Science" di ottobre. La ricerca è stata condotta su materiale genetico estratto dai tessuti di una vittima della "spagnola", appellativo tristemente noto per la pandemia influenzale del 1918-19, ed ha rivelato che la patogenicità del virus di allora fu il risultato di un processo di mutazione adattativa. Pandemie di entità ben più modesta, verificatesi nel '57 e nel '68, furono invece causate da virus che avevano acquisito, per ricombinazione, porzioni del materiale genetico di un virus umano.

La notizia poco confortante che affiora da questo stesso studio è data dalle somiglianze osservate confrontando la sequenza genetica del virus della spagnola con quella dell'attuale virus aviario H5N1, per cui sorgono forti dubbi in merito al fatto che H5N1 stia evolvendo per ricombinazione, quanto piuttosto attraverso mutazione adattativa. Attualmente sono allo studio dei vaccini per l'uomo contro alcuni ceppi letali di H5N1, per quanto, a prescindere dal loro grado di efficacia, in caso di rischio pandemia non costituirebbero la soluzione al problema dal momento che ci troveremmo di fronte ad un ceppo virale nuovo. Secondo gli esperti sarebbero necessari almeno sei mesi per la formulazione di un vaccino specifico che comunque, a causa degli elevati costi di produzione, sarebbe accessibile solo ad una quota assai modesta della popolazione mondiale. Si tratterebbe di far fronte all'emergenza attraverso vaccini antinfluenzali non specifici e farmaci antivirali (entrambi contro infezioni da virus di tipo A). Il problema ovviamente riguarderebbe più da vicino quelle aree del pianeta in cui, oltre alla scarsità delle risorse economiche, sussiste l'impossibilità di attuare le fondamentali procedure di contenimento del rischio di contagio.

A prescindere da ogni possibile previsione, e dalla sua fondatezza o meno, l'unico dato certo che abbiamo è rappresentato dal numero di casi di influenza aviaria nell'uomo, comunicati dalla World Health Organisation (l'agenzia per la salute delle Nazioni Unite). Durante il periodo 2004/2005, in tutto il mondo i contagi da virus H5N1 al 22 dicembre sono stati 141, di cui 73 mortali.



La Alert and Response Operation Room nella sede di Ginevra della World Health Organization. La WHO è l'agenzia delle Nazioni Unite specializzata per la salute. È stata fondata il 7 aprile 1948 e il suo obiettivo è di consentire a tutte le popolazioni di avere il più alto livello possibile di salute. WHO è governata da 192 Stati Membri attraverso la World Health Assembly, il cui compito principale consiste nell'approvare il programma della WHO e il suo budget per il biennio successivo, oltre che prendere le decisioni politiche più importanti.

Flora intestinale, probiotici, fermenti, sono tutti termini che fanno riferimento allo stesso ambito: quello del nostro apparato digerente e in particolar modo del suo tratto finale: l'intestino. Sembra che mantenere all'interno del tratto gastrointestinale l'adeguata composizione batterica delle circa quattrocento differenti specie presenti sia fondamentale per rafforzare le nostre naturali difese contro l'invasione di organismi patogeni. Non solo, ciò potrebbe consentirci di prevenire o limitare una serie molto eterogenea di disturbi che vanno dalle infezioni alle allergie alle gastriti ed ulcere, passando per la diarrea e l'intolleranza al lattosio.

I principali responsabili degli effetti di una flora batterica "sana" sono i lattobacilli ed i bifidobatteri, rappresentati da un certo numero di specie diverse.

Alla nascita, la colonizzazione del tratto intestinale dovrebbe avvenire in grossa misura ad opera dei batteri presenti nel latte materno, che si stanziavano aderendo alle pareti intestinali, occupando spazio vitale che altrimenti sarebbe oggetto di conquista da parte di organismi patogeni. Per tutto il corso della vita fattori diversi, quali cattiva alimentazione, uso di antibiotici, indebolimento temporaneo del sistema immunitario ma anche più imponderabili stress e stanchezza tenderanno a spostare l'equilibrio della flora batterica a favore dei batteri patogeni, che possono arrivare a prendere il sopravvento, con conseguenze dipendenti dal tipo di patogeno che riesce a prevalere. È in queste circostanze che, al fine di ricostituire la barriera protettiva data dallo strato batterico sulla nostra superficie intestinale, possono essere d'aiuto i cosiddetti alimenti probiotici (come alcuni yogurt o integratori alimentari in forma di capsule). Perché li si possa definire tali questi cibi devono contenere, in numero sufficientemente elevato, microrganismi probiotici vivi ed attivi, che siano normali componenti della flora intestinale dell'uomo in condizione di salute. È necessario inoltre che i batteri siano in grado di raggiungere la sede di interesse e colonizzarla, superando gli ostacoli dati ad esempio dal livello di acidità dello stomaco e dalla composizione delle secrezioni biliari.

Fra i batteri "amici" che popolano le nostre vie digerenti occupa una posizione di primo piano il *Lactobacillus acidophilus*, che colonizza l'intestino tenue facilitando il processo digestivo e un'efficace assimilazione dei cibi. Un esempio della sua azione può interessare coloro che hanno difficoltà nella digestione dei prodotti caseari, in quanto questo lattobacillo fornisce l'enzima lattasi, di cui queste persone sono carenti. L'*acidophilus*, assieme a diverse specie di bifidobatteri, interviene nella scomposizione ed assimilazione del colesterolo presente nel sangue, nella produzione e assimilazione delle vitamine del gruppo B, nonché nella sintesi di sostanze antibiotiche ed antivirali quali ad esempio l'*acidophilina*, considerata fra i più potenti antibiotici naturali. Grazie a quest'ultima caratteristica, il *Lactobacillus acidophilus* sembra poter svolgere un ruolo importante nel combattere herpes e candidosi. Altra azione comune sia all'*acidophilus* che ai bifidobatteri è quella antitumorale: pare infatti che questi microrganismi siano in grado di eliminare o disattivare determinate sostanze chimiche presenti negli alimenti, ad esempio i nitriti usati come conservanti e additivi, che una volta ingerite vengono altrimenti trasformate in molecole cancerogene, le nitrosammine nell'esempio citato.

L'alimentazione è oggi, quantomeno per il mondo occidentale, certamente il primo fattore che pregiudica la possibilità di trarre beneficio dai microrganismi nostri ospiti. È infatti la stessa dieta cui la maggior parte di noi si sottopone a determinare le condizioni per l'impoverimento della microflora intestinale, a causa dell'eccessiva assunzione di grassi e cibi raffinati a scapito di un soddisfacente apporto di fibre, indispensabili per un buon transito intestinale e per il metabolismo della flora batterica stessa.

Batterio Lactobacillus. Questo batterio è uno dei principali costituenti della flora intestinale, importante per fermentare il glucosio in acido lattico. Per questa ragione esso è usato estensivamente nell'industria alimentare. Questo batterio può essere però anche causa di danni ai denti. Se la dieta contiene troppo zucchero, l'eccesso di acido lattico prodotto può danneggiare lo smalto dei denti.



forme di vita, mentre oggi sappiamo che si tratta di un processo tramite cui gli zuccheri assunti come nutrimento da determinati microrganismi vengono scissi in molecole più semplici, come alcool e anidride carbonica nel caso in esame. Si può pertanto

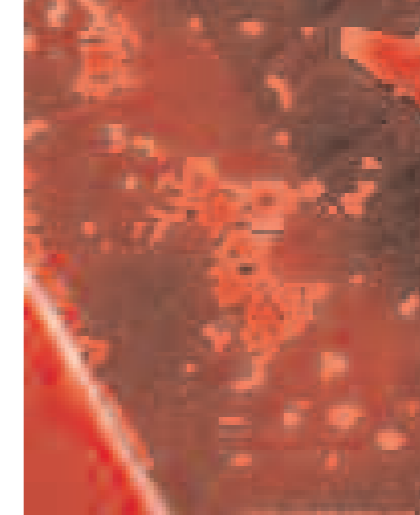
immaginare quale portata ebbe la dimostrazione scientifica che alcuni microrganismi fossero responsabili della produzione della birra e del vino mentre altri ne potessero causare l'acidimento. Pasteur fu l'ideatore del processo noto come "pastorizzazione", che

consente di eliminare i microrganismi nocivi eventualmente presenti in un alimento e di conservarlo relativamente a lungo portando il liquido ad una temperatura di 60-70 °C per un tempo massimo di alcuni minuti, prima dell'imbottigliamento.

MORTE DEL "PRINCIPIO VITALE"

Come Pasteur mette nel sacco la teoria della "generazione spontanea".

Visto l'ambito dei suoi studi, Pasteur si trovò inevitabilmente di fronte alla spinosa questione riguardante la veridicità o meno della teoria della "generazione spontanea", secondo la quale forme di vita semplici possono originarsi da materia inanimata, a patto che questa venga a trovarsi nelle opportune condizioni (di temperatura e di presenza di aria, ad esempio). Sarebbe fin troppo facile, oggi, tacciare di misticismo gli scienziati del tempo che presentarono e difesero questa versione delle cose. Pasteur ha l'onore di essere riuscito a confutarla in via definitiva, una via scientifica; egli ha però dimostrato una "realtà" che fino a quel momento non aveva ragione di essere concepita, se non a mezzo di un atto di fede. Il celebre esperimento condotto da Pasteur è semplice ma molto ingegnoso. Esso risolse i dubbi, sorti in occasione di passati esperimenti effettuati da altri con intento analogo al suo, sul fatto che l'eventuale "principio vitale" presente nella materia inanimata potesse essere distrutto dall'elevata temperatura o dalla mancanza di aria. In palloni di vetro appositamente progettati, muniti di un collo ad S ("palloni a collo di cigno") con un orifizio terminale, viene posta e fatta bollire per oltre un'ora una sostanza nutritiva. La pressione negativa che si sviluppa all'interno del pallone a causa del riscaldamento richiama aria contaminata dall'esterno; i microrganismi però, una volta a contatto con la sostanza, muoiono per l'eccessiva temperatura. Una volta spenta la fiamma la sostanza nutritiva si mantenne limpida per



Microfotografia al microscopio a scansione di cellule di un lievito presente nella produzione del vino (quello fotografato è il Saccharomyces cerevisiae). Il sapore del vino dipende fra l'altro dal tipo di uva usata, dal terreno, dal tempo atmosferico, ma anche dal tipo di frutto e/o che viene aggiunto successivamente. E' il lievito a far fermentare il vino fino ad un buon grado alcolico.

diversi mesi, mentre si notò la presenza di microrganismi sul tratto finale del collo (vicino all'apertura). Oltre ad aver trovato un modo per lasciare una via d'accesso all'aria, ostacolando nel contempo l'entrata dei microrganismi, Pasteur dimostrò che il calore non comprometteva l'eventuale capacità di un "principio attivo" di generare la vita, in quanto rompendo alla base il collo del pallone dopo alcune ore di riscaldamento e ponendo così il liquido a contatto diretto con l'aria, questo si intorbida nel giro di poche ore per la presenza di microrganismi.

DAL VINO AL VACCINO

L'associazione tra talune patologie infettive e determinati batteri fu il risultato della brillante intuizione di Louis Pasteur. Egli diede così una svolta alla comprensione dei meccanismi di immunizzazione, tramite cui si riuscirono a fronteggiare malattie altrimenti mortali.

Eppure probabilmente il merito maggiore di Pasteur non è stato quello di aver svelato l'esistenza di un mondo microscopico, già da altri osservato in precedenza, o di aver fugato ogni dubbio sulla sua origine. Riuscire ad andare oltre la semplice constatazione di fatti, intuendo che alcuni microbi potevano essere causa di morte

per l'uomo, diede a Pasteur la possibilità di dare una spiegazione a numerose malattie mortali. Rileviamo nelle sue stesse parole l'esatta intuizione: "Allorquando si vede la birra e il vino soggiacere a profonde alterazioni per aver ospitato esseri microscopici che, invisibilmente o fortuitamente vi si sono insediati, e che in seguito si sviluppano, come non essere ossessionati dal pensiero che fatti dello stesso ordine possono e debbono presentarsi talvolta presso l'uomo e gli animali?".

Nel corso del '700 l'Europa, scossa da ripetute epidemie di vaiolo, tentò di fronteggiare la situazione attraverso la somministrazione al paziente a rischio di infezione, o in determinati casi già infetto, del pus prelevato da pazienti affetti da una forma lieve della malattia (la cosiddetta "vaiolizzazione"). Il medico inglese Edward Jenner negli ultimi anni del '700 diede il suo contributo determinante alla pratica di immunizzazione, osservando che utilizzando pus proveniente da una vacca anziché dall'uomo, si abbattava il tasso di mortalità post-vaiolizzazione altrimenti piuttosto elevato. Ai tempi di Pasteur dunque il metodo della vaccinazione stava prendendo piede in Europa (sembra che in Oriente fosse in uso già da diversi secoli) ed egli fu in grado di spiegarne il fondamento attribuendo la responsabilità di numerose patologie quali ad esempio il carbonchio o l'idrofobia (rabbia) a determinati microrganismi patogeni. La strada era ormai spianata. Si cercò

di creare le condizioni idonee per far prosperare in ambienti circoscritti all'interno dei laboratori i batteri "ad uso e studio" degli scienziati. Si cimentò con successo Robert Koch, tedesco, che riuscì ad isolare il batterio responsabile della tubercolosi. Ma "l'ingrediente" ancora mancante per poter ottenere delle colture batteriche durevoli fu suggerito da una donna, Fanny Angelina Eilshemius, che altri non era se non l'assistente dell'assistente dell'emerito dottor Koch. Si trattava di un solidificante naturale estratto dalle alghe, l'agar-agar, utilizzato in Asia nella preparazione di alimenti. Oltre a fornire tutti i nutrienti necessari per le colture, l'agar-agar ne consentiva il mantenimento a lungo termine grazie alla sua consistenza solida anche a temperature ambientali elevate. Da allora in poi le piastre batteriche (e non solo) sono costituite da agar-agar, impareggiabile terreno di crescita.

HANNO FATTO TUTTO LORO

Nei tre miliardi e mezzo di anni che hanno preceduto la nostra comparsa su questo pianeta (l'uomo si affaccia sulla scena solo qualche milione di anni fa), i batteri hanno avuto tutto il tempo di ambientarsi sulla Terra, colonizzando qualsiasi ambiente con cui venissero in contatto e modificandone nel contempo le caratteristiche, continuando ad evolversi anche in funzione delle variazioni ambientali da essi stessi determinate.

Durante le prime fasi dell'evoluzione i batteri conobbero un'atmosfera priva di ossigeno, si avvalsero di un metabolismo di tipo eterotrofo (letteralmente "che si nutre di altri"), basa-



Struttura interna di una tipica cellula batterica. La parete cellulare (arancio e marrone) contiene la membrana citoplasmatica (bianca). Molti flagelli coprono la superficie della parete cellulare; la loro azione simile a fruste mermette al batterio di spostarsi. Entro il citoplasma il nucleo è rappresentato dalla massa rossa a sinistra. I ribosomi (blu) sono coinvolti nell'assemblaggio delle proteine.

to cioè sull'utilizzo delle abbondanti sostanze organiche presenti nell'ambiente come fonte di nutrienti, anziché di uno autotrofo ("che si nutre da sé") che permette il nutrimento utilizzando l'energia della luce solare o quella presente nei legami chimici di composti inorganici.

Il problema sorse quando la domanda di sostanza organica crebbe oltre le disponibilità, per cui probabilmente alcuni ceppi batterici riuscirono nella brillante mossa di convertirsi ad una modalità di vita autotrofa, mettendo in atto la chemiosintesi e la fotosintesi. Ciò consentì a questi "pionieri" di sintetizzarsi autonomamente le sostanze nutritive, sottraendosi ai meccanismi competitivi generatisi a causa della scarsità di risorse ambientali.

La chemiosintesi sfrutta, per la costruzione di nutrienti, l'energia presente nei legami chimici di molecole inorganiche quali solfuro di idrogeno, generando come prodotti secondari zolfo e acqua. Furono invece i progenitori dei moderni cianobatteri ad operare la fotosintesi, ricavando energia dalla luce solare e liberando nell'atmosfera ossigeno come prodotto secondario della sintesi. Superandoli in termini di resa energetica, questi organismi costrinsero i chemiosintetizzanti di vecchia generazione ad una ritirata strategica laddove è tuttora possibile rintracciarli: nelle profondità degli abissi, al

riparo dall'azione per loro tossica dell'ossigeno.

Solo un miliardo di anni fa la percentuale di questo gas raggiunse, in conseguenza del successo della fotosintesi, un valore tale (1/100 dell'attuale) per cui costituì un vantaggio l'evoluzione del processo di respirazione cellulare aerobica. L'utilizzo dell'ossigeno consente alla cellula di operare la combustione completa delle sostanze nutritive, con una resa energetica molto maggiore di quanto avviene attraverso la semplice fermentazione, i cui prodotti finali sono molecole ancora ricche di energia, che rimane inutilizzata.

NELLE NOSTRE CELLULE TRACCE DI BATTERI

Molto probabilmente la complessità delle cellule eucariotiche, quindi anche delle cellule che compongono il nostro corpo, è il risultato di un'unione simbiotica tra batteri.

In tutte le cellule eucariotiche (nucleate, apparse circa due miliardi di anni dopo i procarioti) un organello citoplasmatico caratteristico, detto mitocondrio, è sede della respirazione. Lo studio del mitocondrio ha fornito un'inaspettata chiave interpretativa del percorso evolutivo che ha portato alla comparsa della cellula eucariota, come spiega Lynn Margulis nella sua affascinante e ormai ampiamente accreditata teoria endosimbiotica. L'ipotesi illustra il processo di evoluzione dell'eucariota a partire da un'associazione simbiotica tra procarioti.

La teoria trae spunto dalle forti somi-



*Lo yogurt è latte fermentato, in cui il lattosio viene trasformato in acido lattico grazie all'azione del batterio *Lactobacillus bulgaricus*. Per conferire allo Yogurt la sua consistenza viene invece usato lo *Streptococcus thermophilus*. Lo Yogurt può essere preparato in modo da divenire un alimento probiotico (ovvero che aiuta la vita, termine opposto ad antibiotico) cioè tale da favorire la regolarità del nostro intestino, ove in luogo di quelli appena citati siano impiegati i batteri *Bifido bacterium bifidum* e *Lactobacillus acidophilus*.*

glianze osservate tra un mitocondrio e un batterio. Tanto per cominciare, questo organulo ha la caratteristica di essere dotato di un proprio corredo genetico. Ciò lo accumuna, tra le strutture cellulari esterne al nucleo, solamente al cloroplasto, organello sede della fotosintesi nelle cellule vegetali. Il DNA mitocondriale assomiglia per molti aspetti a quello di un batterio più che a quello contenuto nel nucleo della cellula eucariotica di cui fa parte e lo stesso vale per gli apparati di trascrizione dell'acido nucleico e di traduzione delle proteine mitocondriali. Inoltre, al momento della divisione cellulare il mitocondrio, che a sua volta si divide, adotta modalità molto simili a quelle di un batterio che stia compiendo la medesima azione. L'insieme di questi dati ha portato a pensare che cellule procariotiche potessero essere state ingerite da linee di cellule che si sarebbero poi evolute in eucarioti. All'origine il mitocondrio sarebbe stato esso stesso una cellula procariotica in grado di effettuare la respirazione cellulare, casualmente endocitata da una cellula che non era in grado di attuarla (anaerobica). L'organismo anaerobico si sarebbe trovato così ad ospitare uno in grado di adottare una strategia energetica (la respirazione cellulare) molto più conveniente della propria; a sua volta l'aerobo non avrebbe avuto più necessità di procurarsi i nutrienti dall'ambiente, ricavando energia da quelli forniti dal suo ospite. Un processo graduale di adattamento reciproco avrebbe portato alla trasformazione del simbionte in mitocondrio e il nuovo tipo di cellula così originatosi avrebbe dato vita alla linea cellulare

eucariotica.

Secondo un principio analogo, una successiva associazione simbiotica avrebbe portato alla comparsa del cloroplasto mediante l'endocitosi di un batterio fotosintetico da parte di un eucariota non fotosintetico.

A CIASCUNO LE SUE RESPONSABILITÀ

È un dato di fatto che i microrganismi sono per noi fonte anche di indiscussi benefici.

È altresì assodato che l'uomo, agendo incautamente, è stato artefice della perdita di preziosi presidi medici contro microrganismi patogeni.

Sono aspetti sui quali varrebbe la pena riflettere.

Anche in tema di batteri, in analogia con quanto osservato a proposito dei virus, adopererei cautela nel diffidare a priori dall'eccessiva promiscuità nelle relazioni. Basti pensare, tanto per citare un esempio fra i più significativi, all'ampia gamma di specie di nostri graditi ospiti a livello intestinale (i cosiddetti "probiotici"); guai infatti a dover rinunciare ai loro servizi, la nostra salute ne risentirebbe pesantemente non essendo noi assolutamente in grado di supplire alla loro mancanza.

Se è vero che sono reali almeno alcuni dei motivi alla base della diffusa tendenza a percepire il contatto con i batteri come una minaccia, è

altrettanto vero che scarsa è l'attenzione riservata alla comprensione di quelle interazioni con essi che si rivelano proficue. Come scarsa è stata per troppo tempo la rilevanza data al fenomeno di abuso di antibiotici in ambito medico e zootecnologico a scopo di protezione preventiva (e non di cura) e come stimolanti della crescita. Tale operato è stato causa dell'ormai noto processo di diffusione della resistenza da parte dei batteri a questi medicinali, con ovvie ripercussioni sul loro uso terapeutico. Solo dopo alcuni decenni di una politica miope di prescrizione "a tappeto" ci si è resi conto della pesantezza dei suoi effetti collaterali. Come abbiamo già avuto modo di osservare, i microrganismi sono piuttosto abili nell'architettare sistemi di risposta in caso di necessità: una volta che, attraverso una mutazione fortuita, un batterio acquisisce l'informazione genetica atta a preservarlo dall'azione letale di un certo antibiotico (diventando così "resistente"), l'intera comunità ne trae beneficio grazie ad un sistema di "messa in condivisione" della sequenza genetica utile. Vale a dire che non solo la discendenza del microrganismo divenuto resistente acquisirà per ovvi motivi di parentela il gene in questione ma questo si trasmetterà anche in maniera trasversale dal microrganismo fonte ai suoi simili (anche di specie diverse) divenendo in tempi brevi parte integrante del patrimonio genetico collettivo.

Il massiccio impiego di antibiotici da parte dell'uomo ha largamente favorito questo processo, tanto che oggi siamo costretti ad investire sempre più risorse nella ricerca spasmodica di nuovi e più efficaci farmaci antibatterici attraverso i quali continuare a cimentarci in una competizione che, oltre a vederci inevitabilmente sconfitti, non valorizza certo la nostra posizione di "esseri pensanti".