

# Macchine biologiche: dai mulini alle molecole

MARCO PICCOLINO, ANDREA MORIONDO

## Sviluppo e ricorsi nella scienza

L'immagine dello sviluppo scientifico che ci viene suggerita da una certa divulgazione e anche da una storiografia sommaria e poco attenta alla complessità dei fenomeni è quella di un progresso lineare e necessariamente evolutivo. Il percorso della scienza è invece di solito articolato e a volte francamente tortuoso. Nel corso dei secoli le idee e le discipline scientifiche nascono e si sviluppano secondo linee irregolari ed intricate, come i bacini dei grandi fiumi, con apporti a volte inattesi ed imprevedibili, a volte seguendo cammini paralleli, a volte arricchendosi per interscambi reciproci. L'immagine del letto del fiume come metafora del percorso storico della scienza, proposta circa un secolo fa da Giuseppe Vailati, è stata ripresa recentemente da Piero Villaggio, in un interessante saggio sullo sviluppo della meccanica a partire da Galileo, la *sorgente* di tanta parte della scienza moderna (Vailati, 1899; Villaggio, 1999; cfr. Vailati, 1957). Villaggio, sottolinea in particolare come, nel corso del loro complesso procedere, alcune delle diramazioni del "fiume" della scienza sembrino destinate ad inaridirsi o a scomparire, quasi che sprofondassero nel sottosuolo, per poi riemergere, in qualche caso a distanza di secoli, per spiegare fatti sperimentali nuovi, o per servire in contesti diversi ed apparentemente slegati dalle tematiche iniziali.

Nella complessità del percorso storico della scienza vi è dunque anche la possibilità di un ritorno più o meno ciclico di alcune delle idee e delle teorie, e, quando questo accade, è certamente interessante ed utile, sia per lo scienziato che per lo storico, analizzare come, nel riemergere a volte a notevole distanza di tempo, idee e teorie assumano connotazioni e valenze nuove, per la complessa dialettica del processo di sviluppo e maturazione a cui sono andate incontro nel corso del tempo. In questo articolo prenderemo in considerazione lo sviluppo storico del concetto di macchina applicato all'interpretazione della fisiologia degli organismi viventi a partire dalla rivoluzione scientifica del Seicento. Porremo particolare attenzione a valutare in che misura le "macchine molecolari", che sono al centro dell'interesse della biologia moderna, costituiscano una evoluzione più o meno attesa e "prevedibile" di quelle "minute macchine" che avevano rappresentato il manifesto della rivoluzione scientifica nelle scienze della vita del Seicento; e in che misura invece le macchine moderne presentino caratteristiche del tutto diverse da quelle di quelle antiche macchine.

## Macchine molecolari e minute macchine

La biologia moderna è dominata dal concetto di macchina molecolare e sopramolecolare (**Inserto 1**). Tra i numerosi esempi di queste macchine microscopiche

### Inserto 1

#### LE MACCHINE BIOLOGICHE MODERNE

Grazie al concorso delle moderne tecniche di indagine (biologia molecolare, cristallografia ad alta risoluzione, metodi biofisici, registrazioni elettriche da singoli canali ionici) gli studi moderni hanno rivelato l'importanza delle macchine molecolari e sopramolecolari e di altre strutture molecolari altamente organizzate responsabili dei complessi processi fisico-chimici dai quali dipende la vita. Vi è ormai una varietà di macchine molecolari di cui si inizia a conoscere in dettaglio la struttura. Tra queste ricordiamo in particolare:

- Il sistema fotosintetico
- Il sistema responsabile della sintesi di ATP e del movimento dei flagelli nei batteri.
- L'apparato responsabile della replicazione del DNA e delle diverse tappe della sintesi proteica.
- La cascata enzimatica della fototrasduzione
- Il sistema integrato di membrana basato su pompe e canali ionici, che producono gradienti elettrochimici ai due lati della membrana plasmatica delle cellule eccitabili e convertono poi questi gradienti in segnali elettrici.
- Macchine che convertono energia chimica in energia meccanica durante la contrazione muscolare e in altri tipi di movimento negli eucarioti.
- Cicli e networks metabolici altamente integrati, sistemi implicati nel riconoscimento degli antigeni e nella produzione di anticorpi, sistemi integrati di ormoni, messaggeri extra ed intracellulari implicati in molteplici vie di controllo.

piche, dalle dimensioni e prestazioni ancora non eguagliate dai congegni costruiti dall'uomo, c'è il flagello dei batteri, e la struttura ad essa analoga che nei mitocondri è responsabile della sintesi dell'ATP (adenosin-trifosfato, la molecola energetica per eccellenza), un vero motore "meccanico" dalle dimensioni molecolari. Vi è il canale ionico della membrana plasmatica, una molecola proteica in grado di aprire e chiudere la "porta" di accesso ad un poro acquoso situato nella sua parte centrale, attraverso il quale passano gli ioni, e dunque le correnti elettriche di membrana che permettono alle cellule nervose di generare gli impulsi elettrici responsabili del fluire dell'informazione nei nervi periferici e nei circuiti centrali del sistema nervoso. L'amplificazione dei segnali elettrici resa possibile dal funzionamento di queste minuscole macchine mecano-elettriche è di circa centomila volte e non è stato ancora possibile all'uomo, pur sotto la forte spinta alla miniaturizzazione che caratterizza la moderna tecnologia, sviluppare componenti elettronici di dimensioni e prestazioni analoghe.

Tra le macchine molecolari (e sopramolecolari) più interessanti della biologia moderna vi sono quei complessi dispositivi che con straordinaria efficienza e ridotto numero di errori permettono la replicazione del DNA e la sintesi delle proteine. E vi è il sarcomero, la struttura molecolare fondamentale del processo della contrazione nel muscolo, macchina meccanica per eccellenza (notiamo qui *en passant* che "meccanica" e "macchina" hanno una origine comune che risale al greco *mechane* che aveva dato in latino, *machina* per la mediazione del greco dorico che si parlava a Taranto dove *mechane* si diceva *machana*, cfr. Bodei, 1999).

Se il concetto di macchina molecolare (o altrimenti microscopica) domina la biologia moderna, un concetto per molti versi analogo è stato fondamentale per la nascita, quasi quattro secoli or sono, delle moderne scienze della vita. Gli scienziati che sull'onda della rivoluzione galileiana studiavano gli esseri viventi assumevano infatti che il funzionamento dell'organismo fosse basato su macchine il cui comportamento poteva essere spiegato facendo riferimento a leggi analoghe a quelle che operavano nelle macchine costruite dall'uomo. Nel Seicento il concetto di macchina era utilizzato non solo per spiegare quelle funzioni che in modo più ovvio riflettevano le operazioni di dispositivi meccanici (come il movimento delle ossa e delle articolazioni e l'azione dei muscoli, e dunque la locomozione, il volo degli uccelli), ma anche altri processi - come la digestione, la sensazione, le fermentazioni e la produzione del sangue - in cui l'aspetto meccanico era meno evidente (cfr. Adelman, 1966; Belloni 1967; Piccolino, 1999). Per rendere ragione di queste operazioni più delicate dell'economia animale, si riteneva che le macchine del corpo potessero essere costituite di componenti minu-

ti di grandezza tale da risultare invisibili all'occhio nudo. Questo atteggiamento derivava in parte dal ricorrere, nelle concezioni fisiche dell'epoca, dell'idea che l'Universo è composto di atomi. Nella scienza greca questa idea era stata sviluppata soprattutto da Democrito, e nella cultura romana essa era stata elemento interpretativo fondamentale del *De rerum natura* di Lucrezio.

Molte sono le ragioni del ricorrere nel Seicento della concezione "atomistica" dell'Universo, che venne sostenuta in particolare dal filosofo e scienziato francese Pierre Gassendi. In proposito fu certamente rilevante la scoperta della moltitudine dei corpi celesti che Galileo aveva annunciato nel *Sidereus Nuncius* nel 1610: *La Galassia infatti non è altro che un ammasso di innumerabili stelle disseminate a mucchi; che in qualunque parte di essa si diriga il cannocchiale, subito si offre alla vista un grandissimo numero di stelle, parecchie delle quali si vedono abbastanza grandi e molto distinte, mentre la moltitudine delle più piccole è affatto inesplorabile.*

Alla frammentazione e dispersione del macrocosmo dell'antica astronomia, resa possibile dal nuovo "occhiale" galileiano (il telescopio), faceva riscontro, a livello del microcosmo animale, la dimostrazione dell'esistenza nella compagine dei tessuti animali di una miriade di strutture minute, dimostrazione resa possibile dal "microscopio" (come Giovanni Faber, archiatra pontificio e accademico dei Lincei, aveva chiamato l'occhiale per "spiare le cose da vicino" che Galileo aveva donato all'istituzione fondata da Federico Cesi). Marcello Malpighi, uno dei più grandi esponenti del rinnovamento della scienze della vita del Seicento, così esprime l'idea delle "minute macchine" che improntò la concezione della anatomia e della fisiologia dell'epoca:

*Per compiere le sue meravigliose operazioni negli animali e nelle piante, la Natura si è compiaciuta di costruire i loro corpi organizzati con un grandissimo numero di macchine, che sono di necessità fatte di parti estremamente minute così conformate e situate, da formare un organo meraviglioso, la cui composizione è di solito invisibile ad occhio nudo, senza l'ausilio del microscopio.* (Malpighi, 1697)

### **L'avvento delle macchine**

Per lungo tempo il progresso scientifico nel campo delle scienze della vita e della medicina era stato basato in larga misura sull'elaborazione delle teorie dell'età classica, che datavano dall'epoca di Ippocrate, Aristotele e Galeno. Nel Seicento l'interesse per gli studi sperimentali esplose perché, come era accaduto in astronomia, nuove ricerche mettevano in dubbio l'infallibilità degli antichi. Già nel *De Fabrica corporis humani*, un'opera pubblicata per una singolare coincidenza nel 1543, l'anno della pubblicazione *De Revolutionibus orbium caelestium* di Copernico, Andrea Vesalio metteva in evidenza la presenza di numerosi errori nell'opera di



Fig. 1. Marcello Malpighi (Dal ritratto inviato da Malpighi stesso alla Royal Society di Londra). Malpighi (1628-1694), uno dei più importanti scienziati del Seicento, fu tra i primi a concepire il funzionamento degli organismi animali sulla base di una serie di minute “macchine organiche”. Egli iniziò l’anatomia microscopica e diede contributi importanti all’anatomia comparata, alla botanica e alla entomologia. Tra le sue scoperte più importanti è da annoverare la dimostrazione della struttura alveolare del polmone, l’individuazione della struttura secretiva del rene (i “glomeruli” di Malpighi) e, soprattutto, la dimostrazione dell’esistenza dei capillari (che egli intravide per la prima volta nel polmone di rana). La scoperta dei capillari concludeva idealmente la scoperta della circolazione del sangue di Harvey il quale aveva supposto che il sangue portato dalle arterie verso i tessuti tornasse poi attraverso le vene, senza aver però individuato le vie del passaggio artero-venoso.

Galeno. Ma le fondamenta della medicina classica furono scosse in modo importante dalla dimostrazione della circolazione del sangue data da William Harvey nel 1628, una scoperta che metteva in crisi tutto l’impianto della fisiologia di Galeno basata sulla dottrina degli umori e sull’idea che il sangue, prodotto nel fegato a seguito di una trasformazione degli alimenti assorbiti analoga a una lenta cottura (“concozione”) fosse portato dai vasi sanguigni verso i tessuti irrigandoli con un movimento bidirezionale di va e vieni. [vedi **Inserto 2**]

Sull’onda della rivoluzione scientifica promossa da Galileo, una rottura fondamentale con le concezioni antiche si realizza con l’idea che le funzioni dell’organismo possano essere spiegate con leggi simili a quelle che sono alla base del funzionamento delle macchine costruite dall’uomo. Questa idea è elaborata su basi filosofiche da Cartesio, e sviluppata in un programma scientifico soprattutto ad opera di Giovanni Alfonso Borelli e Marcello Malpighi (Cartesio, 1662; Borelli, 1680-81; Malpighi, 1686). Galileo stesso nei *Discorsi sulle due nuove scienze*, opera fondamentale scritta negli anni del forzato ritiro ad Arcetri dopo la condanna dell’Inquisizione, aveva mostrato l’applicabilità della “nuova scienza”, la meccanica, anche agli organismi viventi ed aveva in programma di scrivere opere di fisiologia animale (Galileo, 1638).

Sulla base delle nuove concezioni non sarà più necessario far ricorso a teorie di tipo metafisico per spiegare le funzioni dell’organismo. Come la nuova astronomia e la nuova fisica, la fisiologia potrà diventare una vera scienza -una investigazione che combini lo studio sperimentale con l’applicazione delle “leggi della matematica e della geometria” alle macchine del corpo.

## Inserto 2

### LA DOTTRINA DEGLI UMORI

Sebbene l’anatomia fosse una parte importante della scienza classica, le conoscenze anatomiche avevano un rilievo relativamente modesto nelle concezioni fisiologiche che erano alla base dell’antica medicina. La dottrina che prevalse fino alla rivoluzione scientifica era basata sui quattro umori (sangue, bile gialla -o collera- bile nera o melancolia e flegma – o pituita) che erano in rapporto con i quattro elementi fuoco, aria, terra, acqua e con le quattro qualità fondamentali (definite dalle coppie in opposizione, caldo-freddo, e secco-umido) e sotto il controllo di influenze esterne (atmosferiche, stagionali, astrali). Lo stato di salute sarebbe in rapporto con un equilibrio (o buon temperamento, dal latino *temperare*, mescolare) degli umori elementari; dall’eccesso o difetto di questi deriverebbero squilibri, disordini e le malattie. Per esempio un eccesso di bile nera renderebbe l’individuo di temperamento o umore (in senso moderno) malinconico (melancolia è proprio la translitterazione dei termini greci usati per indicare la bile nera), un eccesso di bile gialla lo renderebbe collerico e così via. La dottrina degli umori favoriva poco gli studi anatomici e in particolare non stimolava l’interesse per lo studio della struttura interna degli organi. Molti di questi, come il fegato e il polmone, erano in effetti considerati come costituiti da sangue effuso e appreso (da cui il termine “parenchima” ancora usato in medicina per indicare la compagine degli organi), e quindi ritenuti privi di una reale struttura interna. Da questo punto di vista la dimostrazione della struttura alveolare del polmone fornita da Malpighi nel 1661 segnò una rottura fondamentale nelle nuove scienze della vita rispetto alla medicina di Ippocrate e di Galeno.

Un risultato di questo nuovo atteggiamento scientifico fu che i nuovi scienziati (i *novatores*) cominciarono ad interessarsi meno alle cause ultime dei fenomeni vitali, come è espresso in modo efficace in un bel passaggio tratto dagli *Opera posthuma* di Malpighi:

*So ch'è ineffabile il modo, con che l'anima nostra si serve del corpo nell'operare; è però certo che nelle operazioni della vegetazione, del senso, e del moto l'anima è necessitata ad operare conforme la machina, alla quale è applicata, in quella guisa, che un orologio, o molino egualmente è mosso da un pendolo di piombo, o sasso, o da un bruto, o da un Uomo; anzi se un Angelo lo movesse, faria la stessa mozione con variazione di siti, come fanno li bruti. Sicchè non sapendo io il modo dell'operazione dell'Angelo mà la struttura esatta del molino, intenderei detto moto, azione, e sconcertandosi il molino cercarei di riparar le rote, o la composizione guasta, tralasciando l'indagare il modo dell'operare dell'Angelo movente.* (Malpighi, 1697)

Per conoscere come opera una macchina se ne deve indagare la struttura. L'idea di "macchine organiche" stimolò gli studi anatomici, sia la classica anatomia macroscopica, che la nuova "anatomia sottile", basata sull'uso del microscopio e di tecniche che in parte precorrono i metodi istologici dei secoli successivi. Non stupisce quindi che le basi della moderna anatomia microscopica degli animali e delle piante emergano proprio nel Seicento, ad opera di Malpighi e di molti altri (Stenone, 1662; Croone, 1664; Mayow 1674; Leeuwenhoek, 1722; Swammerdam, 1737). Come era accaduto con le osservazioni astronomiche di Galileo, la nuova attitudine non fu però dovuta solo alla disponibilità di nuove tecniche, ma anche ad un clima culturale rinnovato che stimolava l'attenzione verso la lettura diretta del "libro dell'Universo" e metteva in crisi la tradizionale fiducia verso gli antichi autori e il "mondo di carta" del sapere libresco che ad essi rimandava come unica fonte della conoscenza umana.

In un programma di ricerca dai confini eccezionalmente ampi, che spaziava dall'anatomia umana all'anatomia comparata, dalla botanica all'embriologia, all'anatomia patologica, alla parassitologia, Malpighi iniziò a svelare, con l'uso del microscopio, la struttura delle macchine che costituivano gli organismi viventi. Egli scoprì i capillari sanguigni, mise in evidenza la struttura alveolare del polmone, scoprì i glomeruli renali (glomeruli del Malpighi), descrisse i corpuscoli sensoriali della cute e delle mucose mettendone in evidenza l'innervazione, diede contributi fondamentali alla conoscenza della struttura del fegato, della milza e di molte ghiandole del corpo. Studiò l'anatomia microscopica del baco della seta in un'opera, *De bombyce*, che viene a ragione considerata come la fondazione della moderna entomologia, descrivendo i diversi stadi dello sviluppo (larva, crisalide, farfalla) attraverso il quale la Natura

costruisce la meravigliosa macchina animale in grado di produrre i fili della seta, ed identificò i condotti respiratori (le famose tracheae) e i vasi pulsanti del sistema circolatorio. Malpighi fece scoperte fondamentali nel campo dell'embriologia descrivendo lo sviluppo del pulcino nell'uovo incubato, identificando tra l'altro l'area vascolare e il seno terminale, il tubo cardiaco e gli archi aortici, i somiti, le pliche e i tubi neurali, le vescicole ottiche e le vescicole cerebrali. (Cfr. Adelman, 1966; Belloni 1967; Piccolino, 1999).

### **Declino e caduta**

Il clima cambia nel Settecento con il diminuire dell'interesse per l'anatomia microscopica. Questo fu dovuto in parte all'insuccesso del programma scientifico basato su concezioni puramente meccaniche delle funzioni del corpo che aveva dominato il secolo precedente. Sebbene infatti nel Seicento fossero state fatte importanti scoperte, come per esempio quella dei capillari e degli alveoli polmonari, la possibilità di spiegare i processi della vita sulle semplici leggi della meccanica si rivelò infatti di limitato successo. Fu così largamente abbandonata l'idea della macchine meccaniche, e l'interesse si spostò verso nuove forze -in particolare l'elettricità e le "forze" della chimica- che dominarono la filosofia naturale del secolo dei lumi. L'elettricità presentava notevoli motivi di attrazione per spiegare i processi vitali, perché gli stimoli elettrici si rivelavano in grado di provocare movimenti in arti paralizzati e in preparazioni animali. Era inoltre possibile supporre che l'elettricità fosse alla base della conduzione nervosa, a causa della facile e veloce propagazione del "fluido elettrico", che sembrava corrispondere al rapido flusso della sensazione e dei comandi motori lungo i nervi. (Galvani, 1791)

### **Sensibilità e irritabilità**

A metà circa del Settecento, un nuovo avanzamento concettuale pose le basi per lo sviluppo successivo di una nuova concezione delle macchine organiche. Questo avanzamento derivò dall'idea di "irritabilità", sviluppata dal fisiologo svizzero Albrecht von Haller (Haller, 1753). Sulla base di una lunga serie di esperimenti, Haller concluse che la "sensibilità" (la capacità cioè di percepire uno stimolo) e la "irritabilità", la capacità di reagire ad uno stimolo con una contrazione, fossero proprietà differenti dei tessuti viventi, e specifiche l'una dei nervi (la sensibilità) e l'altra dei muscoli (l'irritabilità).

Haller riconosceva di non poter determinare il meccanismo che era alla base dell'irritabilità, ma suggeriva che essa dipendeva da un costituente essenziale del tessuto vivente (il "glutine"). Egli distingueva nettamente l'irritabilità -una proprietà vitale- dall'elasticità, che era una caratteristica puramente fisica dei corpi e non legata ai

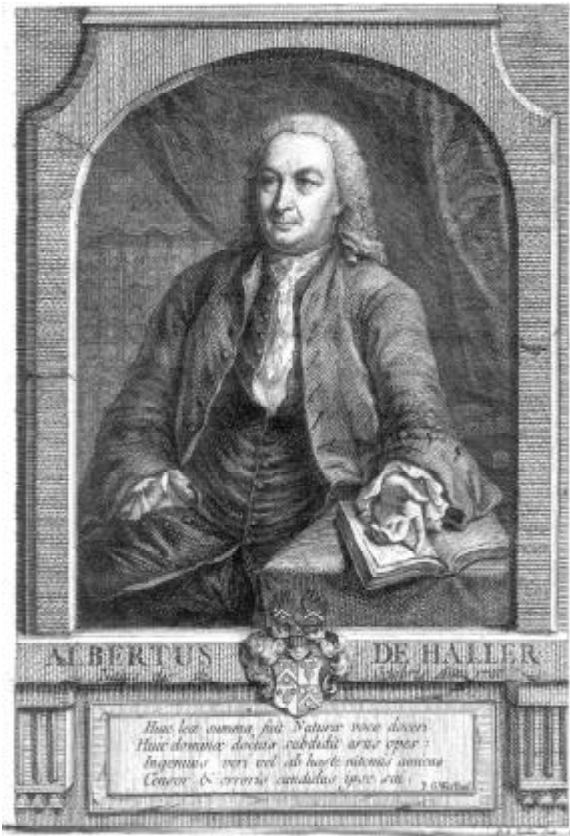


Fig. 2 Albrecht von Haller (Dalla prima edizione dei suoi *Elementa physiologiae*). Haller (1707-1778) fu una delle personalità più importanti della cultura scientifica del Settecento. Di origine svizzera insegnò per molti anni all'Università di Göttingen in Germania. Si interessò di anatomia, fisiologia, botanica e di molti altri aspetti della filosofia naturale del Settecento. Diede alle stampe una mole impressionante di trattati e di opere scientifiche di diverso genere, e si dedicò anche alla letteratura e alla poesia.

processi vitali. Differenti tipi di stimoli (chimici, meccanici, elettrici) erano in grado di stimolare l'irritabilità muscolare, che in condizioni normali era eccitata dall'azione dei nervi. Haller riteneva però che l'influenza dei nervi non fosse la causa reale della contrazione muscolare: essa agiva invece solo come fattore stimolante (o eccitante) che attivava l'irritabilità intrinseca dei muscoli.

Le idee di Haller si diffusero a tutta l'Europa, causando accese discussioni e dividendo i fisiologi in "halleriani" e "anti-halleriani". (Fabri, 1757; Cالدani, 1757; Laghi, 1757). I primi affermavano che l'irritabilità giocava nell'ambito del mondo animato lo stesso ruolo che l'idea newtoniana di gravità giocava nell'universo fisico. In effetti, la riluttanza di Haller nel proporre una spiegazione del meccanismo dell'irritabilità corrispondeva in qualche modo all'avversione di Newton a proporre ipotesi circa il meccanismo della gravità. Il punto saliente che emergeva da queste discussioni era che la risposta di un organismo ad uno stimolo non è una pura conseguenza fisica dello stimolo, ma riflette

l'organizzazione interna del tessuto vivente. In altre parole la risposta allo stimolo (nel caso specifico dell'irritabilità, la contrazione muscolare) rappresenta ciò che l'organismo è preparato a fare ("programmato" diremmo con linguaggio moderno). L'energia della risposta è intrinseca all'organismo, e non proviene dall'energia esterna dello stimolo, che può essere molto piccola, se messa in relazione all'effetto fisiologico che lo stimolo mette in azione. Questa sproporzione tra energia dello stimolo e della risposta era stata sviluppata in particolare modo da Felice Fontana, uno dei principali seguaci di Haller in Italia, che ne dava una rappresentazione efficace facendo riferimento all'azione detonante della scintilla sulla polvere esplosiva.

*La forza contrattile del muscolo può sorpassare quella della sua causa irritante. E' in questo modo che una piccola scintilla accende una grande massa di polvere esplosiva, di cui lo sforzo sarà prodigioso. Questa scintilla non avrebbe mosso un ciottolo, mentre l'aria trattenuta in una infinità di grani di polvere, sviluppando la sua forza elastica, rovescia le rocce. La scintilla non è la causa di questo enorme sforzo, che sorpassa di molto la sua forza; essa non è che la causa eccitante, che risveglia nella polvere la forza di un agente, che è in essa racchiuso.* (Fontana 1760). Utilizzando un linguaggio moderno potremmo dire che, nell'ambito del paradigma dell'irritabilità, ciò che fluisce dal nervo al muscolo non è un'energia (o una forza) ma una "informazione", un segnale.

Nella prima metà dell'Ottocento considerazioni in qualche modo analoghe a quelle elaborate dagli halleriani portarono il grande fisiologo tedesco Johannes Müller a sviluppare la dottrina delle "energie nervose specifiche", secondo cui la sensazione indotta dalla stimolazione di una struttura sensoriale non dipende dalle caratteristiche dello stimolo, ma dal tipo di struttura sensoriale eccitata (stimolando l'occhio con la luce, con uno stimolo elettrico, con un'azione meccanica o con un stimolo chimico otterremo sempre una sensazione luminosa. Müller, 1826).

### Le macchine rivisitate

Uno sviluppo delle idee di Haller fu anche in qualche modo alla base della nascita di un'altra fondamentale concezione fisiologica, quella di "mezzo interno" (*milieu intérieur*) elaborata da Claude Bernard, uno dei più grandi scienziati francesi dell'Ottocento (Bernard, 1865). Nel suo tentativo di stabilire la medicina e la fisiologia come vere scienze, basate sulle leggi della fisica e della chimica, Bernard prese in particolare considerazione quelle proprietà della materia vivente che sembravano eludere i principi della fisico-chimica, quali per esempio la relativa indipendenza degli organismi dalle condizioni del "mezzo esterno" (*milieu cosmique*). Egli attribuì queste caratteristiche alla complessità organizzativa degli organismi animali, e fece spesso riferimento al corpo o ai suoi componenti come a macchine, sebbene

le macchine biologiche fossero per lui più dispositivi operazionali che strutturali. Bernard scoprì infatti la capacità del fegato di sintetizzare glucosio non perché avesse studiato la struttura di questo organo, ma perché egli si era servito dell'analisi chimica per seguire il destino dello zucchero che passava attraverso il fegato. Abbiamo così un esempio dello studio delle macchine dell'organismo tra Settecento e Ottocento, con l'enfasi posta non tanto sulla conoscenza delle minute strutture responsabili delle azioni fisiologiche, quanto piuttosto sullo studio delle loro operazioni. In parte questo era dovuto alla mancanza di conoscenze fondamentali riguardo all'organizzazione generale dei tessuti viventi. La teoria cellulare si sviluppò solo nel periodo 1838-1839 per opera di Matthias Schleiden e Theodor Schwann (Schleiden, 1838; Schwann 1839) e molto tempo dovrà ancora passare prima che si arrivi a conoscere le leggi della genetica, a stabilire l'esistenza e la struttura delle membrane cellulari, le funzioni di proteine ed enzimi e l'esistenza di ormoni e di altri messaggeri chimici. In assenza di conoscenze e di strutture concettuali adeguate, ogni tentativo di stabilire un rapporto tra le strutture microscopiche visualizzabili nei tessuti animali e il loro funzionamento era necessariamente votato al fallimento.

### **Biochimici della prima generazione**

Un'altra ragione del venir meno dell'interesse per la minuta organizzazione delle strutture del corpo era la crescente importanza assunta dalla chimica, a partire dal Settecento, nello studio dei fenomeni vitali. Di grande rilievo furono nella seconda metà del secolo le scoperte fatte da Antoine-Laurent Lavoisier, Pierre-Simon de Laplace e da Lazzaro Spallanzani, secondo cui un processo analogo alla combustione si verifica nei tessuti viventi (Lavoisier e Laplace, 1780; Spallanzani, 1807; cfr. Keilin, 1966). Nel secolo successivo divenne sempre più evidente che molte funzioni degli organismi viventi dipendono da reazioni chimiche. Le reazioni chimiche tipiche si svolgono normalmente in ambiente liquido ed avvengono di solito tra particelle che si muovono per diffusione e collidono in modo casuale l'una con l'altra. Questo portava a supporre che nell'ambito dell'organismo le reazioni chimiche richiedessero la presenza di un mezzo liquido e non dipendessero in modo particolare dalla presenza di strutture definite. Non è forse un caso che Claude Bernard sviluppasse l'idea di *milieu intérieur* proprio all'epoca in cui si accentuò l'interesse dei biologi per la chimica.

L'attenzione cominciò allora a focalizzarsi sulle reazioni chimiche dalle quali poteva derivare l'energia necessaria ai processi vitali. In un interessante volume pubblicato nel 1980, *Reflections on muscle*, lo scienziato inglese Andrew Huxley sottolinea come il relativo disinteresse per i dettagli strutturali dei processi biologici spiegati

almeno in parte perché nella seconda metà dell'Ottocento ricevette poca attenzione l'osservazione fatta dallo scienziato tedesco Theodor Engelmann, delle caratteristiche e della riduzione delle dimensioni delle striature delle fibre muscolari che si verificano nel corso della contrazione (Engelmann, 1880). Fu solo attorno al 1950 che la riscoperta di simili variazioni strutturali portò a stabilire che la contrazione è dovuta allo scorrimento l'uno sull'altro, dei filamenti (di actina e di miosina) che compongono la struttura elementare del muscolo e che con la loro disposizione ordinata danno luogo all'aspetto striato a bande tipico del tessuto muscolare. Nell'Ottocento molti scienziati avevano poco interesse e fiducia nei risultati delle osservazioni microscopiche e preferivano pensare alla contrazione muscolare come alla conseguenza dell'accorciamento di molecole filamentose, che avveniva a spese di un processo chimico simile a quelli che venivano allora identificati nelle fermentazioni. I biochimici di prima generazione erano più interessati a "disgregare" le strutture cellulari e subcellulari per sottoporle alle analisi chimiche, piuttosto che ad aggiustare le loro tecniche perché potessero corrispondere alla complessità strutturale dei materiali biologici. (Needham, 1971; Huxley, 1980)

Da un altro punto di vista bisogna però riconoscere che un approccio biochimico, combinato con lo studio fisiologico e clinico, fu fondamentale per lo sviluppo tra Otto e Novecento del concetto di "ormone" (il termine fu introdotto da Bayliss e Starling nel 1905). Divenne poi chiaro che gli ormoni sono indispensabili, insieme alle reazioni nervose, nel regolare e mantenere la stabilità del milieu interno. Questo portò Walter Cannon a proporre nel 1925 il concetto di "omeostasi". Attraverso lo studio degli ormoni e di altri messaggeri chimici divenne chiaro che, oltre ad essere implicate in processi metabolici e in altre azioni chimiche, le molecole possono essere responsabili del trasporto di informazione nei sistemi biologici.

Dalla chimica emerse anche l'idea di catalisi. Ci si rese conto che i materiali biologici potevano contenere catalizzatori specifici e ad elevata efficienza, che nel 1877 vennero indicati come "enzimi" da Willy Kühne. Gli studi degli enzimi e di altre proteine, e poi di altre grosse molecole come per esempio gli acidi nucleici, fu in effetti alla base del riemergere dell'interesse per le "minute macchine" nella biologia del ventesimo secolo. (Cfr. Alberts et al., 2002)

### **Macchine moderne**

Divenne in seguito sempre più evidente che il funzionamento degli enzimi dipende non solo dalla loro composizione chimica elementare, ma anche dalla configurazione spaziale dei loro componenti. Efficaci interazioni tra enzimi, substrati e cofattori dipendono

infatti dalla disposizione spaziale degli elementi che interagiscono. Questa constatazione portò all'accendersi dell'interesse per la struttura delle molecole complesse. Si scoprì in seguito che la funzione di enzimi e di altre molecole biologiche poteva essere regolata attraverso specifici meccanismi di controllo. Per esempio, nel 1963, Jacques Monod, Jean Pierre Changeux e François Jacob introdussero il concetto di regolazione "allosterica", secondo cui l'andamento di una reazione enzimatica può essere modulato da segnali chimici che agiscono su siti diversi dal sito catalitico dell'enzima. Questa concezione ha poi fornito uno schema di riferimento per interpretare meccanismi basati su molecole e sistemi diversi da quelli tipicamente enzimatici: per esempio le reazioni tra ligando e recettore e una grande varietà di azioni modulatorie.

Un importante progresso in questo campo è stato il riconoscimento che importanti complessi recettoriali sono associati a sistemi a "secondo messaggero" attraverso proteine specializzate (le cosiddette "proteine-G"), e che in questi sistemi si realizza un importante flusso di informazione. (Sutherland, 1972; Rodbell, 1992). L'informazione è portata da messaggeri specifici, che agiscono su recettori in grado di riconoscerli e di attivare risposte definite. Attraverso questo complesso flusso di informazione, differenti meccanismi possono essere organizzati in sistemi più complessi, e questo porta allo sviluppo di processi altamente integrati ed efficienti.

Il concetto di flusso di informazione è stato fondamentale anche per uno dei progressi più importanti della biologia del ventesimo secolo - il riconoscimento dei meccanismi molecolari responsabili della trasmissione dell'informazione genetica e della sintesi delle proteine. Questi meccanismi implicano la codifica dell'informazione genetica da parte degli acidi nucleici; la trasmissione di questa informazione attraverso dispositivi molecolari complessi che operano a velocità elevate e con un numero minimo di errori; la trascrizione di questa informazione e la sua traduzione in sequenze ammino-acidiche; ed infine l'*editing* post-translazionale di queste sequenze. (Alberts, 1998) Sebbene a questi livelli siano in gioco reazioni di tipo essenzialmente chimico, è difficile però rappresentare quello che avviene facendo riferimento a processi chimici classici dovuti all'incontro di reagenti che diffondono senza restrizioni in ambiente liquido. In effetti è difficile supporre che i compartimenti cellulari e subcellulari possano essere considerati come tipici ambienti liquidi.

L'idea di struttura torna così ad essere fondamentale per le operazioni delle molecole biologiche. Consideriamo per esempio l'importanza della struttura tridimensionale delle molecole, la disposizione spaziale delle proteine in operazioni sequenziali, l'organizzazio-

ne, in uno stesso processo, di proteine differenti in rapporti definiti rispetto alla membrana plasmatica o alle membrane degli organelli subcellulari. Data l'importanza che torna ad assumere l'aspetto strutturale, i dispositivi molecolari della moderna biologia meritano senza dubbio il nome di "macchine molecolari e sopramolecolari" (o, in certi casi, per la loro complessità ed integrazione in complessi interagenti, addirittura il nome di "industrie molecolari"). (Mitchell, 1967; Mitchell, P. & Moyle, 1967; Alberts, 1998)

### **Macchine antiche e macchine moderne**

Da un certo punto di vista la scoperta di queste straordinarie macchine biologiche sembra realizzare il sogno degli scienziati del Seicento - un sogno che aveva portato Malpighi a supporre, più di tre secoli fa che *un giorno sarebbero state scoperte macchine non solo a noi sconosciute, ma addirittura inimmaginabili da parte della nostra mente*. Se poi consideriamo che una struttura molecolare fondamentale simile è alla base della sintesi di ATP nei mitocondri e del movimento dei flagelli dei batteri, potremmo forse dire che le macchine moderne corrispondono a quel piano di uniformità della natura che Malpighi aveva in mente quando scriveva:

*Nelle sue cose poi la Natura opera per necessità sempre uniforme [... ] Sebbene possano apparire disperate, le cose della Natura non sono così disconnesse l'una dall'altra che non si possa osservare una concatenazione ed uniformità nell'operare.*

C'è però a ben guardare una differenza fondamentale tra le macchine a cui facevano riferimento gli scienziati del Seicento per interpretare il funzionamento dell'organismo animale, e le macchine della moderna biologia. Nella metafora degli antichi scienziati le "minute macchine" che costituivano l'organismo animale erano composte:

*... di corde, di filamenti, di travi, di leve, di tele, di fluidi scorrenti, di cisterne, di canali, di feltri, di crivelli, di somiglianti machine.* (Malpighi, 1697)

A parte i "fluidi scorrenti", tra i componenti delle antiche macchine vi era in gioco esclusivamente un flusso di forze, di energie, non di informazione, come avviene nelle moderne macchine biologiche. Facendo riferimento alle macchine fisiche del loro tempo, gli scienziati del Seicento non concepivano, e non potevano farlo, che nelle minute macchine del corpo operassero azioni di controllo, di regolazioni a feed-back, e tutti quei complessi meccanismi dipendenti da un complesso flusso di informazione che sono essenziali per il funzionamento delle macchine scoperte dai biologi moderni. E' in questo senso, e molto più che per i dettagli delle strutture, o per l'intervento dominante di forze chimiche ed elettriche piuttosto che meccaniche, che le macchine moderne differiscono dalle minute macchine del corpo concepite dagli scienziati del Seicento.

L'importanza del flusso di informazione nella fisiologia degli organismi viventi rappresenta un vero salto paradigmatico rispetto alle concezioni di quegli studiosi che nel Seicento si proponevano un rinnovamento rivoluzionario delle scienze della vita. Il concetto di informazione è stato acquisito molto lentamente nella storia culturale dell'uomo, ed in ambito biologico questo ha portato a difficoltà interpretative apparentemente insormontabili.

Ai nostri tempi, dominati come siamo dal concetto di informazione, possono sembrarci del tutto inconcepibili le teorie che sono state avanzate tra Seicento e Settecento per rendere ragione della trasmissione dei caratteri ereditari. (cfr. p.e. Malpighi, 1673; Swammerdam, 1737; Bonnet, 1762) Per spiegare le evidenti somiglianze tra figli e genitori si era giunti ad immaginare che nelle cellule seminali dell'uno o dell'altro dei genitori fosse contenuto un minuscolo embrione, e che il processo dello sviluppo rappresentasse solo una crescita di questo individuo preformato. Di questa concezione "preformista" esistevano due varianti, quella maschile (o "animalculista") secondo cui il nuovo essere era contenuto nei "vermicelli spermatici" dell'uomo e quella femminile ("ovista") che faceva intervenire invece le uova materne. A parte la difficoltà di spiegare poi come il nuovo essere potesse somigliare sia al padre che alla madre, questa teoria aveva come conseguenza l'astrusa (per noi) possibilità dell'*emboitement* (o "in scatolamento"), secondo cui negli spermatozoi di Adamo (o nelle uova di Eva) era contenuto *in nuce* tutto il genere umano: il minuscolo embrione preformato avrebbe dovuto infatti avere nei suoi spermatozoi (o nelle sue uova) un altro embrione il

quale, a sua volta avrebbe avuto nelle sue cellule seminali un altro essere sempre più minuscolo e così via. Queste apparenti assurdità nascevano in larga misura, come abbiamo detto, dalla mancanza di una chiara nozione del concetto di informazione. Era difficile per gli antichi scienziati concepire come si potesse specificare la forma di un organo, il colore degli occhi o della pelle, e le tante caratteristiche di un organismo vivente senza utilizzare un materiale biologico che già contenesse in modo evidente quelle caratteristiche (seppure in una dimensione microscopica).

Alcuni dei dispositivi molecolari della biologia moderna, come ad esempio il microscopico motore responsabile della sintesi dell'ATP possono somigliare dal punto di vista visivo alle macchine che ispirarono la rivoluzione scientifica nell'ambito delle scienze della vita più di tre secoli fa (Boyer, 1997). D'altra parte anche in questa macchina che sembra ricordarci le macchine meccaniche degli antichi scienziati, il flusso di informazione gioca un ruolo rilevante nei processi che controllano e regolano in modo altamente efficiente le diverse tappe metaboliche che culminano nella sintesi dell'ATP.

Facendo riferimento alla metafora malpighiana dell'"Angelo e del mulino", una conclusione "ottimistica" che potremmo forse trarre da quello che abbiamo detto finora, è che, studiando i complessi meccanismi di questi ingranaggi molecolari, lo scienziato moderno ha iniziato a comprendere in che modo, attraverso il controllo del flusso di segnali che circolano attraverso la rete di elementi interagenti, l'Angelo regola la complessa macchina che è alla base del funzionamento del "mulino vivente".

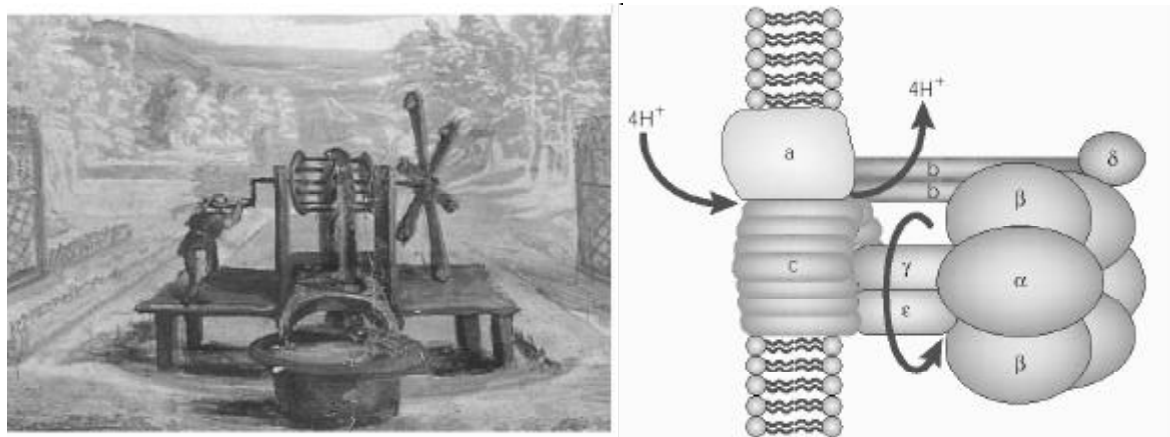


Fig. 3. La metafora della macchina applicata agli organismi viventi. Sono messe a confronto un'antica macchina idraulica e il motore molecolare responsabile della sintesi dell'ATP (ATP sintasi rotatoria). Entrambe le macchine sono reversibili con piccoli riaggiustamenti. Nella macchina molecolare, l'energia elettrochimica dovuta al gradiente di ioni idrogeno produce il movimento rotatorio che determina poi la sintesi dell'ATP, ma la macchina può anche produrre un gradiente elettrochimico a partire da un eccesso di ATP. L'antica macchina idraulica, che utilizza la forza dell'uomo per sollevare l'acqua, potrebbe produrre energia meccanica utile all'uomo sfruttando il flusso di acqua, diventando così un mulino ad acqua. L'immagine dell'antica macchina è tratta dallo *Stanzino delle matematiche* del Museo degli Uffizi, mentre lo schema della ATP sintasi è tratta da un articolo pubblicato nel 1999 sulla rivista *Nature* da Rastogi e Girvin.



Vi è anche una conclusione diversa e meno trionfale forse. Con lo spostamento di interesse che si è avuto nella biologia moderna verso gli studi di genetica e biologia molecolare, e con il conseguente predominio del concetto di informazione, è possibile che nel prossimo futuro si assista a un nuovo venir meno dell'attenzione per le strutture biologiche e anche per il modo del loro funzionamento. La sequenziamento completa del genoma nell'uomo e in altre specie animali ha in effetti fornito una quantità enorme di informazione biologica, la cui decifrazione può essere estremamente utile per la conoscenza della fisiologia e della patologia degli organismi viventi. Questo richiede però che le conoscenze che emergono dalla nuova genomica siano integrate con i risultati di altri approcci investigativi, altrimenti si rischia che la biologia moderna si isterisca nella ricerca del luogo genico responsabile di un carattere ereditario, di una malattia, di una caratteristica più o meno elusiva del comportamento umano, senza che ci ponga poi il problema di come l'informazione genica si traduce in strutture, in processi fisiologici e patologici, in comportamenti, in che modo interagiscano fattori genetici e fattori acquisiti; senza che si rifletta sui limiti del condizionamento genetico. Rischiamo altrimenti, come già altre volte è accaduto, che l'acquisizione di nuove prospettive intellettuali e tecniche in un settore della Scienza, si traduca, paradossalmente, in un arretramento dello sviluppo scientifico globale. Già nel secolo scorso D'Ascy Thompson metteva l'accento sul pericolo costituito dalla tendenza a spiegare tutto in biologia, sull'onda del darwinismo, facendo ricorso in modo semplicistico alle "variazioni casuali" e alla "sopravvivenza del più adatto", trascurando le ricerche sulle "cause reali e fisiche" dei fenomeni (Thompson, 1942).

Nel clima della trionfante genomica, non vorremmo ora, diciamo, che appaia su NATURE o su SCIENCE la notizia che qualche brillante biologo moderno ha identificato, analizzando il DNA di Dante o Galileo, i loci genici responsabili della scrittura della *Divina Commedia* o dei *Massimi Sistemi*.

### Ringraziamenti

Questo articolo nasce dalla rielaborazione di uno scritto precedente pubblicato nel 2000 su una rivista inglese al quale aveva dato un contributo importante con le sue stimolanti discussioni Antonino Cattaneo della Scuola Internazionale di Studi Avanzati (S.I.S.S.A.) di Trieste, e inoltre Livia Iannucci della Biblioteca G. Moruzzi dell'Università di Pisa per le ricerche bibliografiche di materiale storico. Alcuni dei temi affrontati richiamano in parte quelli di una serie di due articoli sull'opera di Marcello Malpighi pubblicati nel 1999 su NATURALMENTE.

Marco Piccolino, Andrea Moriondo

### Bibliografia

- H. B. Adelman *Marcello Malpighi and the evolution of embryology* - 5 Voll., Cornell, Ithaca, 1966
- B. Alberts *The cell as a collection of protein machines: preparing the next generation of molecular biologists* CELL 92, pp. 291-294, 1998
- B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter *Molecular Biology of the Cell* Garland, New York, 2002
- L. Belloni *Opere scelte di Marcello Malpighi* UTET, Torino, 1967
- C. Bernard *Introduction a l'étude de la Médecine expérimentale*, Baillière, Paris, 1865
- R. Bodei *Galileo e la meccanica*. In *Principio di Secol Novo* a cura di L. A. Radicati di Brozolo, Cassa di Risparmio, Pisa, pp. 205-227, 1999
- C. Bonnet *Considérations sur les corps organisés* Rey, Amsterdam, 1762
- G. A. Borelli *De motu animalium* 2 Voll., Bernabò, Romae, 1680-1681
- P. D. Boyer *The ATP synthase - a splendid molecular machine* ANNU. REV. BIOCHEM. 66, pp. 717-749, 1997
- L. M. A. Caldani *Sull'insensibilità e irritabilità di alcune parti degli animali*. In A. Haller *Sulla insensibilità ed irritabilità halleriana. Opuscoli di vari autori raccolti da Giacinto Bartolomeo Fabbrì*, Per Girolamo Corciolani ed Eredi Colli, a S. Tommaso d'Aquino, Bologna, pp. 269-336, 1757
- M. A. Caldani *Sur l'insensibilité et irritabilité de quelques parties des animaux*. In: *Memoires sur les parties sensibles et irritables du corps animal* (Vol. III), Sigismon D'Arnay, Lausanne, pp. 1-156, 1760
- W. B. Cannon *Organization for Physiological Homeostatics* PHYSIOL. REV. 9, pp. 399-431, 1925
- R. Cartesio *De Homine*, Leffen & Moyardum, Leyden, 1662
- N. Copernico *De revolutionibus orbium celestium* Apud Ioh. Petreium, Norinberga, 1543
- W. Croone *De Ratione Motus Musculorum* Hayes, London, 1664
- T. W. Engelmann *Mikrometrische Untersuchungen an contrahirten Muskelfasern* ARCH. GES. PHYSIOL. 23, pp. 571-590, 1880
- G. B. Fabri *Sulla insensibilità ed irritabilità halleriana. Opuscoli di vari autori raccolti da Giacinto Bartolomeo Fabri* (4 voll.), Girolamo Corciolani ed Eredi Colli, Bologna, 1757
- F. Fontana *Dissertation épistolaire adressée au R. P. Urbain Tosetti*. In: A. Haller *Mémoires sur les parties sensibles et irritables du corps animal* (Vol. III), Sigismon D'Arnay, Lausanne, pp. 157-243, 1760
- G. Galilei *Sidereus nuncius*, Apud Baglionum, Venetiis, 1610
- G. Galilei *Discorsi e dimostrazioni matematiche intorno a due nuove scienze*, Elzeviri, Leida, 1638
- L. Galvani *De viribus electricitatis in motu musculari commentarius* BON. SCI. ART. INST. ACAD. COMM., 7, pp. 363-418, 1791
- A. Haller *De partibus corporis humani sensibilibus et irritabilibus*. COMM. SOC. REG. SCIENT. GOTTINGENSIS 2, pp. 114-158, 1753
- A. Haller *Elementa physiologiae corporis humani* Bousquet, Lausanne, 1757
- W. Harvey *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* Fitzeri, Francofurti, 1628
- A. F. Huxley *Reflections on Muscle* Liverpool University Press, Liverpool, 1980
- D. Keilin *The history of cell respiration and cytochrome* Cambridge University Press, Cambridge, 1966
- W. Verh. Kühne *Ueber da Verhalten Verschiedener Organisirter und Sog. Ungeformter Fermente* NATURHIST.- MEDIC. VEREINS HEIDELB. 1, pp. 190-193, 1877

- T. Laghi *De sensitivitate atque irritabilitate halleriana. Sermo alter* In: G. B. Fabri *Sulla insensibilità ed irritabilità halleriana. Opuscoli di vari autori raccolti da Giacinto Bartolomeo Fabri* (Vol. I), G. Corciolani ed Eredi Colli, a S. Tommaso D'Aquino, Bologna, pp. 326-345, 1757
- A. L. Lavoisier, P. S. Laplace *De la combustion et de la respiration* In: *Oeuvres de Lavoisier* Vol. I, Imprimerie Royale pp. 528-530, 1780 (ristampa 1864)
- A. Leeuwenhoek *Opera Omnia* Leida, Delft, 1722
- M. Malpighi *Dissertatio Epistolica de Formatione Pulli in Ovo*, Martyn, London, 1673
- M. Malpighi *Dissertatio epistolica de Bombyce*, Martyn & Allestry, Londini, 1669
- M. Malpighi *Opera omnia*, Scott & Wells, Londini, 1686
- M. Malpighi *Opera postuma*, Churchill, Londini, 1697
- J. Mayow *Tractatus Quinque Medico-Physici*, Theatro Sheldoniano, Oxonii, 1674
- P. Mitchell *Proton-translocation phosphorylation in mitochondria, chloroplasts and bacteria: natural fuel cells and solar cells* FED. PROC., 26 1370-1379, 1967
- P. Mitchell & J. Moyle *Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation* NATURE 213, pp. 137-139, 1967
- J. Monod, J. P. Changeux & F. Jacob *Allosteric proteins and cellular control systems* J. MOL. BIOL. 6, pp. 306-329, 1963
- J. Müller *Handbuch der Physiologie des Menschen*, Hölscher, Coblenz, 1844
- D. M. Needham *Machina Carnis*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971
- M. Piccolino *Marcello Malpighi and the difficult birth of modern life sciences* Endeavour, 23, pp. 175-179, 1999
- V. K. Rastogi & M. E. Girvin *Structural changes linked to proton translocation by subunit c of the ATP synthase* NATURE 402, pp. 263-268, 1999
- M. Rodbell *The role of GTP-binding proteins in signal transduction: from the sublimely simple to the conceptually complex* CURR. TOP. CELL REGUL., 32, pp. 1-47, 1992
- M. J. Schleiden *Beiträge zur Phytogenesis* ARCH. ANAT. PHYSIOL. WISS. MED., 13, pp. 137-176, 1838
- T. Schwann *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung und dem Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen* Reimer, Berlin, 1839
- L. Spallanzani *Rapports de l'air avec les êtres organisés* Paschoud, Genève, 1807
- N. Stenone *Observationes anatomicae* J. Chouët, Lugduni, 1662
- E. W. Sutherland *Studies on the mechanism of hormone action*. SCIENCE 177, pp. 401-408, 1972
- J. Swammerdam *Bybel der natuur* Severinus, Amsterdam, 1737
- D. W. Thompson *On growth and form* II ed. Cambridge University press, Cambridge, 1942 Ed. italiana *Crescita e forma* Bollati Boringhieri, 2001
- G. Vailati *Alcune osservazioni sulle questioni di parole nella storia della scienza e della cultura*, Fratelli Bocca, Torino, 1899
- G. Vailati *Il metodo della filosofia, Saggi scelti* Laterza, 1957
- A. Vesalio *Andreae Vesalii de humani corporis fabrica libri septem ex officina Joannis Oporini*, Basilea, 1543
- P. Villaggio *Galileo fondatore della teoria meccanica della forma* In *Principio di Secol Novo* a cura di L. A. Radicati di Brozolo, Cassa di Risparmio, Pisa, pp. 229-249, 1999