

Dal secolo del gene al secolo dell'organismo:

Introduzione a nuove prospettive teoriche¹

Maël Montévil², Giuseppe Longo³, Carlos Sonnenschein⁴, Ana Soto⁴

Sunto

Le dinamiche di un organismo articolano continuamente la capacità di creare novità e stabilità, o in altri termini combinano plasticità e robustezza. Nel presente testo presentiamo e articoliamo brevemente i tre principi, da noi recentemente proposti, per una teoria degli organismi: 1) lo stato di default, proliferazione con variazione e motilità; 2) il principio di variazione; 3) il principio di organizzazione. Questi principi implicano una profonda differenza tra gli osservabili biologici e la loro natura teorica rispetto ai quadri delle teorie fisiche. Questo cambiamento radicale apre la possibilità di ancorare la modellizzazione matematica a principi propriamente biologici.

1 M. Montévil, G. Longo & A. Soto. « Du siècle du gène à celui de l'organisme : introduction à de nouvelles perspectives théoriques ». In : Sciences de la vie, sciences de l'information. Sous la dir. de T. Gaudin, D. Lacroix, M.-C. Maurel et al. Paris : ISTE-Editions., 2017.

2 Institut de Recherche et d'Innovation, Centre Pompidou, et Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques (IHPST) - UMR 8590, Paris.

3 Centre Cavaillès, République des Savoirs, CNRS USR3608, Collège de France et École Normale Supérieure, Paris, France et Department of Integrative Physiology and Pathobiology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA USA.

4 School of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA USA et Centre Cavaillès, République des Savoirs, CNRS USR3608, Collège de France et École Normale Supérieure, Paris, France.

1. Introduzione

Il primo decennio di questo nuovo millennio è stato soprannominato l'era post-genomica. Il suo arrivo è stato salutato con favore dall'establishment delle scienze biologiche e dell'industria farmaceutica che difendeva l'idea, eccessivamente ottimistica, secondo cui le nuove tecnologie e gli approcci riduzionisti, genocentrici, che hanno caratterizzato la seconda metà del XX secolo avrebbero presto (promessa già sentita più volte) condotto al pieno sviluppo della medicina personalizzata e di precisione, curato il cancro e molto altro. Infatti, la retorica e le promesse non sono cambiate da quando il presidente Nixon ebbe a dichiarare, nel 1971, la «guerra contro il cancro», nonostante i magri risultati di questa impresa dai costi immensi – da vincersi entro il 1976, bicentenario della rivoluzione americana. L'ultima versione di questo progetto, proposta dal presidente Obama e volta a curare il cancro «una volta per tutte» (entro il 2015, si era promesso nel 2001, data della decodifica del primo genoma umano, [LON 18]), è stata accolta da numerose critiche riguardanti il costo del progetto, il suo impatto presumibilmente minimo sulla prevenzione e sulle politiche di sanità pubblica, le disuguaglianze di accesso cui condurranno il costo delle terapie personalizzate e soprattutto le sue dubbie possibilità di successo [INT 16; BRE 16; BAY 15, JOY 16]. Tuttavia, i critici della posizione filosofica su cui si basa il modello genocentrico in biologia, che ha dominato i programmi della ricerca biomedica durante gli ultimi settant'anni, devono ancora proporre un quadro teorico alternativo che sia coerente ed efficace sotto il profilo operativo.

Anche se i nostri lavori dedicati alla costituzione di una teoria degli organismi sono per lo più estranei a questi enormi e ingombranti progetti, riteniamo che il contenuto di questi lavori fornisca un'analisi critica e affronti i limiti della prospettiva riduzionista egemone, ricca di metafore e povera di elaborazioni teoriche. In profonda polemica con questa egemonia, in un numero speciale di "Progress in Biophysics and molecular biology" (PBMB), apparso nel 2016 e curato da Ana Soto, Giuseppe Longo e Denis Noble, abbiamo pubblicato vari risultati del nostro gruppo di ricerca, rivolti all'elaborazione di una teoria degli organismi. Quel numero analizza il ruolo delle teorie scientifiche, non solo nella loro funzione epistemica volta a fornire strumenti d'intelligibilità, ma anche in quanto strumenti pratici che orientano i modi di fare ricerca e i modi di costruzione dell'oggettività sia nei modelli sperimentali sia in quelli matematici. Inoltre, ed è ciò che riteniamo più importante, gli articoli del numero di PBMB evidenziano diversi principi fondamentali che crediamo possano contribuire alla costruzione di una teoria generale degli organismi.

A partire da Aristotele, il concetto di una tensione verso uno scopo, o teleologia, è stato utile per comprendere una delle caratteristiche principali degli organismi, ossia lo «scopo» di mantenersi in vita. Un esempio ne è dato dall'esemplare di capra studiata da [SLI 42a, SLI 42b]. Questo animale è nato con una paralisi delle zampe anteriori e ha imparato velocemente a muoversi saltando sulle zampe posteriori. Questo adattamento comportamentale ha portato a cambiamenti morfologici ulteriori nelle ossa delle zampe posteriori e del bacino, nonché nei muscoli pelvici [WES 05]. Due millenni dopo Aristotele, un altro grande filosofo, E. Kant, ha lavorato sulla differenza tra la conoscenza dell'inerte e quella del vivente. Per quanto riguarda il pensiero teleologico, Kant ha posto l'attenzione sui legami tra l'organismo e le sue parti e sulla causalità circolare implicata da queste relazioni. Kant descrive il giudizio teleologico come un "principio organizzatore" (regolatore) che permette di comprendere l'oggetto biologico postulandone l'unità (essendo questo oggetto causa ed effetto di se stesso) come condizione preliminare rispetto a ogni descrizione individuale delle sue parti. A seguito di Kant, la teleologia è stata adottata come euristica dai teleomeccanicisti [LEN 82]; secondo Blumenbach, la *Bildungstrieb* (la forza vitale) era un agente teleologico la cui causa, come quella della gravitazione newtoniana, si situava oltre le capacità della Ragione. Tuttavia, le conseguenze di questo principio organizzatore, come quelle della gravitazione, potevano essere sottoposte all'indagine scientifica [LEN 80]. Così, la teleologia fu un concetto particolarmente proficuo per lo sviluppo di varie discipline biologiche tra la fine del XVIII e il XIX secolo.

Diversi storici, filosofi e biologi hanno descritto i cambiamenti globali nella pratica e nella concettualizzazione dei fenomeni biologici che hanno avuto luogo nel XX secolo [MAY 96; GIL 00]. Uno di essi, Lenny Moss, descrive «la svolta filogenetica» come un cambiamento nella percezione dell'organismo: «il teatro dell'adattamento è passato dalle storie di vita individuali, cioè l'ontogenesi, a quello di popolazioni di più generazioni, cioè la filogenesi». La svolta filogenetica di Moss impone una scelta «[...] tra una teoria della vita che colloca l'agentività finalizzata all'acquisizione di forme adeguate al livello dell'ontogenesi, cioè in una certa teoria dell'epigenesi, alla teoria opposta che espelle dall'organismo tutti i tipi di agentività adattiva e la sposta verso una forza esterna – o come Daniel Dennett [DEN 95] preferisce dire, un algoritmo chiamato 'selezione naturale'» [mos 03]. A causa di questo cambiamento, l'agentività, la normatività e l'individuazione, finora considerate le principali caratteristiche della vita, sono quasi scomparse dal linguaggio della biologia. Da allora, le cellule e gli organismi sono divenuti dei beneficiari passivi di un programma. Di conseguenza, è poco sorprendente che la biologia attuale sia munita di una teoria dell'evoluzione, ma non di una teoria degli organismi: la prima non farebbe che costruire e fissare il programma genetico che descrive e norma completamente l'ontogenesi.

A dispetto della forte influenza dei teleomeccanicisti, il loro punto di vista non è stato accettato universalmente; infatti, due correnti contrapposte sono emerse nel pensiero biologico. La loro principale differenza consisteva nell'ipotesi che il vivente si esprima attraverso singolarità che richiedono una prospettiva diversa rispetto a quella adottata in meccanica. Estendendosi al XX secolo, il dibattito tra queste due posizioni è proseguito nella forma di una polarizzazione tra riduzionisti e organicisti, anche se i primi si sono spostati da una visione del mondo meccanico ad un punto di vista ispirato alle teorie matematiche dell'informazione [LON 12]. Infatti, l'introduzione del concetto di «programma» [PER 16, LON 12] è stata

vista come lo strumento teorico mediante cui sbarazzarsi del concetto di teleologia [MAY 96]. Al contempo, il largo e trasversale diffondersi di concetti vaghi e metaforici - in primis il concetto di gene, cambiato cinque volte nel XX secolo [FOX-K 00], oggi quanto mai instabile - assieme all'imporsi di una potente strumentazione tecnica concepiti e utilizzata a partire da un approccio riduzionista, rende confusa la distanza tra queste due correnti (vedi [PER 16, LON 12]). Allo stato attuale delle cose, anche i biologi che si considerano organicisti utilizzano per lo più la lingua onnipotente della biologia molecolare, una lingua che conferisce il potere causale alle molecole, e in particolare ai geni. Al giorno d'oggi, la principale differenza tra riduzionisti e organicisti si riduce alla consapevolezza, da parte di questi ultimi, nella pratica del riduzionismo analitico, corrono il rischio di distruggere i fenomeni stessi che ambiscono comprendere.

La scelta degli osservabili pertinenti è infatti uno degli aspetti salienti di ogni costruzione teorica [LON 16]. La fisica, il cui metodo è spesso considerato come un riferimento, ha saputo proporre quadri teorici molto diversi a causa di «semplici» cambiamenti di scala: quantico, relativista ... idrodinamico. Scale ed osservabili molto diversi sono analizzati da teorie concettualmente e matematicamente diverse, se non incompatibili [CHI 15]. Il problema di definire gli osservabili pertinenti della biologia, la ricerca di forme di oggettivazione appropriate alla specificità del vivente e ai suoi modi di espressione, accompagna tutta la sua storia. Se già i naturalisti del XVIII secolo si erano cimentati con la grande varietà di forme viventi, di fenotipi, è attorno alla nascita della biologia che si costituisce una vera e propria teoria dell'organismo. Nel contempo ed al fianco di quest'ultima, la teoria dell'evoluzione darwiniana promuove il passaggio epistemologico dall'*histoire naturelle* ad un'analisi delle specie, delle loro differenze e variazioni, a partire dalle loro dinamiche storiche singolari.

Nella seconda metà del XX secolo, l'irruzione di un inedito oggetto di conoscenza, l'informazione trasmessa ed elaborata, ha offerto delle nuove possibilità all'invenzione scientifica. Oggigiorno, un flusso invisibile, muovendosi alla velocità degli elettroni o dei fotoni, modifica ogni cosa, organizza il mondo, indipendentemente dalla sua realizzazione materiale (il software e il segnale sono analizzati indipendentemente dall'hardware che consente l'elaborazione e la trasmissione). A partire da Morse, ancor più con Turing e la sua macchina a stati discreti, i segnali vengono trasmessi o elaborati da e come sequenze discrete di segni. Ora, «un cristallo aperiodico», come il DNA, non potrebbe avere questa funzione di codificazione dell'eredità? La bella congettura di Schrödinger del 1944 sarà devastante. Pur bella in sé, infatti, perché originale e audace all'epoca della sua prima formulazione, questa ipotesi interpretativa prevede che strutture tridimensionali possano essere codificate in una sola dimensione!

Le codifiche esistenti, come quelli di Morse, o di Gödel o Turing, negli anni '30, avevano codificato sequenze di segni attraverso altri segni, o attraverso numeri, niente di più. Probabilmente nessuno aveva ancora pensato di poter utilizzare questa possente proprietà del discreto matematico: si possono codificare spazi discreti di qualsiasi dimensione finita in una sola dimensione. Schrödinger comprende inoltre la forza, le implicazioni e i limiti della sua congettura, osservando che, se fosse vera, la conoscenza completa della chimica e della struttura dei cromosomi ci avrebbero un giorno messo nella posizione del "demone di Laplace", al quale la conoscenza della determinazione garantisce la prevedibilità (per Laplace, la fisica classica è predittibile, ipotesi dimostrata falsa da Poincaré alla fine del XIX secolo). Del resto Turing aveva già riconosciuto la natura laplaciana della sua macchina logica e, con grande lucidità, sarà ripreso da Monod: «la cellula è una macchina cartesiana», regolata da «un'algebra booleana, come i computer» [MON 70] - i computer sono deterministici e prevedibili, malgrado alcuni possibili eventi aleatori, del "rumore", nei computer concreti, molto rari e controllabili [LON 10]. Ed ecco che l'informazione biologica si trova proiettata nelle molecole, viste come strutture discrete, atomistiche, del vivente; diventano allora il luogo di riduzione ultima di ogni forma di conoscenza biologica e, ancor più, di un determinismo radicale (laplaciano). La loro interazione esatta, stereospecifica, garantirà la trasmissione e l'elaborazione dell'informazione: «l'evoluzione è dovuta al rumore» [MON 70]. L'informazione è quindi un flusso logico-formale indipendente dall'hardware, cioè dalla materialità del biologico, il cui corpo fisico diventa semplicemente il veicolo dell'informazione genetica [GOU 02]. Inoltre, come dicevamo, l'informazione digitale è indipendente anche dalle dimensioni dello spazio, è implementata in una sola dimensione. Nelle

macchine digitali questo è necessario per avere la 'macchina universale di Turing', vale a dire i sistemi operativi e i compilatori: sono codificati linearmente, come i programmi. Per diventare un programma operativo dell'ontogenesi, l'algebra booleana genetica ha bisogno di questo universo unidimensionale in cui i corpi biologici, le loro interazioni fisiche, dimensionali, e la loro materialità, per esempio nella morfogenesi, non hanno alcun ruolo. Siamo di fronte ad una metafisica di un dualismo e de-materializzazione estremi, da far impallidire Descartes, e propri alle straordinarie macchine alfabetico-numeriche che abbiamo inventato.

Oltre ai problemi concettuali generati dalla svolta filogenetica e dalla rivoluzione informazionale della biologia molecolare, in particolare la smaterializzazione e l'unidimensionalità, l'importanza dell'informazione digitale e la disponibilità di enormi banche di dati ha persino indotto alcuni a ritenere che il metodo scientifico sia obsoleto [AND 08]. Le analisi dei Big Data molecolari (ad esempio i trascrittomi – cioè le sequenze di nucleotidi che regolerebbero, secondo un concatenamento lineare e unidirezionale, l'espressione genica nella sintesi dell'RNA – dovrebbero consentire di fare a meno della comprensione, permettendo la previsione e l'azione (le terapie, tipicamente) attraverso la sola analisi delle correlazioni. Osserviamo tuttavia che queste analisi sono epistemologicamente subordinate a una specifica prospettiva teorica, in particolare mediante la scelta di ciò che si osserva, si misura e si trasforma in dato numerico. Così la trascrittomica, qualunque sia la dimensione del database, è cieca nei confronti della distribuzione delle forze meccaniche, così importanti per la morfogenesi, o dei campi elettrici, cruciali per il cuore e il sistema nervoso (si veda poi [CAL 16] per una critica matematica di questi abusi dei Big Data).

Seguendo altre vie, la prospettiva proposta nel corso di questo articolo e del numero citato di PBMB, ritorna a sottolineare la materialità radicale del biologico, fatto di questa chimica dal DNA alle proteine e non altra ed in cui le dimensioni spaziali degli organismi sono irriducibili, almeno quanto in fisica, dove le dimensioni dei processi trattati sono cruciali. Si mira così a riaffermare il metodo scientifico piuttosto che opporvisi: la scelta del livello fenomenale, della sua dimensionalità e materialità, della misura ... deve essere esplicitata, espressa dalla teoria. Così, l'obiettivo dei nostri lavori è di proporre dei principi generali per la costruzione di una teoria degli organismi, principi che potrebbero aiutare a smarcarsi dagli ostacoli derivanti dai punti di vista riduzionisti e/o basati sulla nozione di informazione proliferati nel XX secolo, e ad aggirare la scelta imposta dalla Sintesi moderna tra filogenesi e approccio organicista. Cominciamo, seguendo Darwin, con la scelta degli organismi come osservabili pertinenti, e dalla cellula, per la quale proponiamo un'ipotesi esplicita. Pensiamo così di individuare dei principi teorici che riteniamo solidi, suggeriti dall'osservazione e dall'esperienza, da corroborare o falsificare, passo passo, nel lavoro di investigazione scientifica.

Sulla base della tradizione organicistica e della teoria dell'evoluzione darwiniana, proponiamo tre principi per elaborare una teoria degli organismi: 1) lo stato di default delle cellule, definito come "proliferazione con variazione e motilità", sulla base della teoria cellulare [SOT 16]; 2) il principio di organizzazione, nella linea di Kant e di una certa biologia teorica [MOS 16], e 3) il principio di variazione [MON 16a], in continuità con i lavori di Darwin. Inoltre, il nostro numero speciale fornisce esempi di come questi principi possano guidare la ricerca biologica sulla morfogenesi [MON 16b] e il cancro [SON 16], la specialità scientifica di C. Sonnenschein e A. Soto, co-autori del volume. Nel presente articolo cerchiamo di riassumere i nodi salienti di questo numero.

2. Posizioni filosofiche

Ribadiamo innanzitutto che, contrariamente alla biologia evolutiva, la biologia degli organismi non possiede ancora una teoria globale ampiamente accettata. Per questa ragione, sarebbe molto utile che i tecnici rendessero espliciti i principi, i postulati e i concetti che sottendono il loro lavoro di ricerca; vale a dire, in breve, le loro posizioni filosofiche. Dal punto di vista organicistico qui sviluppato, gli oggetti biologici sono caratterizzati dall'ammettere la coesistenza simultanea di aspetti contraddittori, come dimostra la loro

variazione e stabilità, la separazione incompleta tra interno ed esterno (topologia) e tra prima e dopo (il tempo). Quest'ultimo caso porta alle nozioni di presente esteso, di memoria e di anticipazione [MIQ 16; LON 11b]. Dal punto di vista termodinamico, gli organismi sono sistemi aperti che canalizzano i flussi di materia e di energia attraverso e al fine di mantenere i loro metabolismi.

I vincoli interni di un tale oggetto sono sempre perturbati da vincoli esterni; per capire cosa succede nel sistema, dobbiamo accedere simultaneamente ai livelli multipli in cui questo sistema è integrato [STE 97]. La cellula nel suo insieme è integrata in un sistema più complesso, il tessuto, l'organismo, in cui non avrà lo stesso comportamento rispetto a quando viene collocata in una classica coltura in vitro. In un **cardiomiocita (cellula del cuore)**, ad esempio, le proteine che canalizzano gli ioni (calcio, potassio) trasportano correnti che modificano la tensione della cellula, e a sua volta la tensione della cellula cambia i canali ionici [NOB 06]. Così questi elementi modificano il comportamento del cuore e il cuore modifica il comportamento dei suoi componenti, ma i componenti ed il cuore sono a loro volta integrati in una struttura multicellulare più elevata, l'organismo. Ciò significa che il funzionamento di tale sistema non è mai definito unicamente dalle sue condizioni iniziali. L'oggetto biologico è storico e si manifesta attraverso continui cambiamenti, dalla fecondazione alla morte. L'oggetto biologico è sempre *in fieri*, incessantemente rimodellato e rimodellantesi nel corso della sua vita.

Pertanto, il modo in cui un organismo costituisce la sua traiettoria storica non è una conseguenza della sua descrizione iniziale. Al contrario, se assunto nel suo comportamento effettivo, l'organismo produce continuamente e concretamente la novità (qualitativa e strutturale) [MON 16a]. In tal senso riteniamo che la nozione di emergenza, intesa qui come l'apparizione di nuovi osservabili nel corso tempo, non sia una semplice proprietà epistemica, bensì possieda un significato ontologico e teorico: è intrinseca alla teoria [SOT 08].

3. Dall'inerte al vivente

Le teorie fisiche si basano su strutture matematiche stabili, basate su regolarità e in particolare su simmetrie teoriche: in primis, i principi di conservazione (energia, momento ...) sono simmetrie [BAIL 06, LON 14]. L'oggetto fisico è definito e compreso dalle trasformazioni matematiche che lasciano invarianti le proprietà pertinenti. Queste operazioni permettono una descrizione stabile dello "spazio delle fasi"; tale spazio è oggettivato come lo spazio che permette la determinazione teorica e che specifica la traiettoria dell'oggetto (generalmente resa intelligibile mediante principi di ottimizzazione). Insomma, gli oggetti fisici sono generici e le loro traiettorie sono specifiche (sono unicamente specificate da criteri di ottimo - minimo/massimo), in uno spazio dato a priori di osservabili e parametri (delle fasi) [BAIL 06, LON 16, MON 16a].

In biologia, invece, supponiamo l'instabilità delle simmetrie teoriche, le quali sono suscettibili di cambiare nel corso del tempo, ad esempio quando uno zigote si sviluppa in un animale adulto, attraverso una cascata di rotture di simmetria, l'embriogenesi: ogni riproduzione cellulare è una rottura di simmetrie - le due cellule non sono identiche e, nelle fasi iniziali, possono anche differenziarsi in tessuti diversi. Gli oggetti biologici, gli organismi, sono specifici e, di conseguenza, non sono intercambiabili: la loro storia di "cascate" di cambiamenti li specifica, li individua. Le loro traiettorie invece sono **generiche**: non sono specificate dallo spazio delle fasi, sono dei possibili [BAIL 06, LON 14]. Questa è una dualità fondamentale rispetto alla genericità degli oggetti fisici e la specificità (l'ottimalità) delle loro traiettorie. Gli oggetti/osservabili biologici, organismi e fenotipi, sono il risultato di una storia prodotta da una cascata di cambiamenti di simmetria che modificano continuamente le loro regolarità, anche quando tale trasformazione è minima. Essi danno prova di variabilità, di contestualità e di storicità [MON 16] e, a differenza degli oggetti inerti, sono degli agenti, sono sempre attivi (motilità in senso ampio). Inoltre, gli organismi non solo sono in grado di creare le proprie "regole", ma hanno anche la capacità di cambiarle [MIQ 16, CAN 91, MOS 16, MON 16]. Su queste basi si sostiene il nostro principio di variazione [MON 16].

4. La teoria cellulare: un punto di partenza verso una teoria degli organismi

Nel ripercorrere la storia della teoria cellulare nel XVIII secolo, Canguilhem distingue due aspetti principali concernenti ciascuno una questione fondamentale: i) la composizione degli organismi che vede la cellula come l'elemento portante di «tutte le caratteristiche della vita», e ii) la genesi degli organismi. Canguilhem attribuisce a Virchow l'idea di associare questi due elementi teorici [CAN 08]. Il secondo elemento della teoria, la genesi degli organismi, si applica, beninteso, sia agli organismi unicellulari che a quelli pluricellulari. Inoltre, a partire dalla costituzione della teoria cellulare, si considera che l'uovo dal quale gli organismi pluricellulari si sviluppano è una cellula il cui comportamento può essere spiegato dalla divisione di tale cellula in cellule figlie mediante proliferazione cellulare. A questo proposito, la cellula era, secondo Claude Bernard, "un atomo vitale": «in ogni analisi in profondità di un fenomeno fisiologico, si arriva sempre allo stesso punto, lo stesso agente irriducibile elementare, l'elemento organizzato, la cellula» (Claude Bernard Revue Scientifique, 26 settembre 1874 – citato da [CAN 08]).

A partire da questa posizione dominante alla fine del XIX secolo, la teoria è sopravvissuta al confronto con diversi quesiti, come ad esempio il problema di riconoscere ai syncytia – cellule multinucleate prodotte dalla fusione di due o più cellule – caratteristiche compatibili con la struttura cellulare di un multicellulare, da un punto di vista anatomico o funzionale. Un altro problema dibattuto a partire dai lavori di Virchow verte sul riconoscimento alle cellule dello statuto di individui. Nel caso degli organismi unicellulari non c'è alcun problema ad affermare che la cellula e l'organismo siano un'unità e che essi siano dunque degli individui. Ciò nonostante, attribuire l'individualità alle cellule negli organismi multicellulari, supplementare rispetto a quella dell'organismo che le contiene, ha posto dei problemi che hanno condotto alcuni a rigettare la teoria cellulare. Dal nostro punto di vista, è il concetto d'intreccio e interazione tra livelli che offre una prospettiva utile a comprendere la relazione tra organismo e cellula: lo zigote è allo stesso tempo una cellula e un organismo, e ad ogni divisione cellulare nel corso dello sviluppo, questi due livelli d'individuazione diventano più evidenti, conservando sempre la natura di organismo all'embrione. In altri termini, possiamo adottare la filosofia di Simondon e guardare l'individuazione come un processo piuttosto che vedere l'individuo come un oggetto [MIQ 16].

All'epoca della sua formulazione e ancora oggi, la teoria cellulare svolge un ruolo connettivo tra oggetti e concetti della biologia evoluzionista e quelli della biologia degli organismi; essa fornisce un'intellegibilità del legame tra l'individuo e la sua discendenza nel quale la cellula stessa è un veicolo di eredità. In questa prospettiva teorica, la cellula è un luogo irriducibile di agentività – in particolare di riproduzione con variazione e motilità.

5. I principi fondatori: dall'intreccio all'integrazione?

5.1 Genealogia dei tre principi proposti: lo stato di default, il principio di organizzazione e il principio di variazione.

Ciascuno di questi principi, per ciò che attiene al nostro lavoro, possiede una storia che precede la costituzione del gruppo «Organism». Lo stato di default, riproduzione e motilità, è stato inizialmente proposto da Soto e Sonnenschein [SOT 91] ed si fonda su un lavoro sperimentale effettuato a partire dai primi anni 1970 riguardante lo studio del ruolo degli estrogeni nella proliferazione delle loro cellule bersaglio. Lo stato di default, un principio che cerca di attenersi alla stretta materialità della vita, è basato sull'idea che la cellula sia un organismo e sia all'origine di tutti gli organismi. Il lavoro congiunto di Longo, Montévil, Sonnenschein e Soto ha portato all'integrazione del principio di variazione nello stato di proliferazione e di motilità per default: ogni divisione cellulare genera variazione [LON 15b]. I lavori di

Miquel, Soto e Sonnenschein hanno anche ugualmente affrontato il costituirsi di nuovi osservabili, la centralità dei concetti di emergenza, causalità discendente, intreccio di livelli [SOT 08].

Il principio di variazione può essere attribuito all'analisi di Bailly, Longo e Montévil sulle differenze tra gli oggetti fisici e gli oggetti biologici e sulla nozione di *criticità estesa* [LON 11a, LON 16], ad alcuni lavori di Kauffman [KAU 02] e, naturalmente, all'idea darwiniana di riproduzione con modificazione². Il principio di variazione afferma che un organismo è sempre soggetto a possibili cambiamenti qualitativi, potenzialmente imprevedibili e rilevanti per il suo funzionamento. Questi cambiamenti incessanti descritti dal principio di variazione portano a rilevare una grande differenza tra le teorie dell'inerte e quelle del vivente. L'altro aspetto centrale del vivente, cioè la stabilità, deve allora essere affrontato da un principio proprio, poiché nel campo biologico non abbiamo a disposizione la medesima validità assiomatica delle ipotesi fondamentali della fisica (le leggi nelle loro forme matematiche). Il principio che svolge questo ruolo, secondo noi, è il principio di organizzazione.

Il principio di organizzazione deriva da lavori precedenti in biologia teorica, come quelli sulle nozioni di autopoiesi [VAR 74], di chiusura [ROS 91] e di cicli lavoro-vincoli [KAU 02], che sono stati reinterpretati da Montévil e Mossio come *chiusura tra vincoli* [MON 15, MOS 16]. Il principio organizzativo prevede che i sistemi biologici realizzino la chiusura, ovvero che i vincoli biologicamente rilevanti (per l'organismo) siano interdipendenti. Nel nostro quadro, il principio di organizzazione è la fonte fondamentale della stabilità biologica. La nozione di chiusura tra vincoli permette di tematizzare l'ottenimento e la preservazione di una relativa stabilità organizzativa pur nel costante cambiamento, ed è stato tradizionalmente applicato ai processi intracellulari. Mossio e altri concettualizzano il vincolo come ciò che permette la conservazione nel tempo del processo vincolato [MOS 16]; questo concetto apre la possibilità di una fondazione teorica della matematizzazione nel campo della biologia degli organismi senza perdere di vista l'organismo stesso. Abbiamo utilizzato questa nozione per la modellizzazione della morfogenesi delle ghiandole mammarie, partendo dallo stato di default cellulare e dai vincoli che si esercitano su quest'ultimo modificandone le dinamiche [MON 16].

5.2 Come organizzare questi principi in un insieme coerente?

Il nostro lavoro teorico riguarda allo stesso tempo organismi unicellulari e pluricellulari. Analogamente alla strategia adottata da Darwin per la filogenesi, sembra prudente mettere da parte la pretesa di includere nell'analisi la transizione dal mondo prebiotico a quello biotico. Perciò proponiamo piuttosto di ancorare i nostri principi nel mondo biotico e preferiamo limitarci ad un atteggiamento agnostico quanto al sapere se i principi che proponiamo per studiare gli organismi possano essere rilevanti per il mondo abiotico. Un'ipotetica struttura chimica capace d'instaurare una chiusura non definisce, per questo solo motivo, un organismo: una molecola capace di auto-replicazione non è un organismo capace di riproduzione. In questo senso ci pare opportuno operare una distinzione tra il tempo dei processi (fisici) e quello storico, propriamente biologico [LON 17].

I tre principi che proponiamo sono irriducibili l'uno all'altro e nessuno di essi può essere interpretato come una condizione di possibilità degli altri due, almeno in questa prima analisi concernente la loro articolazione.

2

Il concetto di *criticità estesa* parte dalla fisica delle transizioni di fase, che riguarda l'emergenza puntuale di un nuovo oggetto, come nel caso della transizione tra vapore acqueo e cristalli di neve. Le transizioni di fase si verificano in un punto, ad esempio la «temperatura critica». Questo punto, matematicamente, segna il passaggio da una simmetria all'altra, da un oggetto macroscopico o da una struttura all'altra. Le transizioni critiche estese, invece, riguardano un intervallo non generico, come la durata di vita di un organismo. In questo ambito va riconosciuto come l'organismo subisca continue transizioni critiche, nelle quali cambiano simultaneamente sia gli oggetti sia le simmetrie. L'organismo e i suoi componenti sono costantemente ricostruiti attraverso variazioni: la riproduzione cellulare somatica ne è il motore principale, in una permanente (estesa) transizione critica.

5.2.1 Il ruolo dello stato di default

Lo stato di default biologico (proliferazione con variazioni e motilità), esprime l'agentività biologica e propone una struttura causale. La nostra proposta sullo stato di default intende ridefinire ciò che richiede una spiegazione e dunque una causa teorica. Il nostro esempio preferito è il principio di inerzia di Galileo: deriva dall'osservazione, spinta al limite (non lo si vede in natura, neppure sul piano inclinato di Galileo), è al cuore della rivoluzione scientifica in fisica. Lo stato di default non richiede tale causa, ma al contrario ciò che richiede una spiegazione è la deviazione dallo stato di default: gravitazione e frizioni, oggetto dell'analisi galileiana, quiescenza, variazione limitata, mancanza di mobilità, in biologia, vedi [SOT 16]. Questa nozione di causa teorica deve essere distinta dalla nozione di causa differenziale, secondo la quale una differenza introdotta nel sistema, come un prodotto cancerogeno, conduce ad una differenza nel comportamento del sistema. Al fine di passare da una causa differenziale a una causa teorica, è necessario capire come la causa differenziale modifichi i vincoli e le sollecitazioni del sistema [LON 16]. Assieme alle sollecitazioni fisiche, è necessario considerare le sollecitazioni chimiche che influiscono sulla morfogenesi, come quelle indotte dal collagene, dai fosfolipidi o dal DNA. Tenendo ferma, ancora una volta, la capacità di un organismo nel produrre differenza generando nuovi vincoli.

5.2.2 Il ruolo dei vincoli

I vincoli biologici e le loro azioni sono oggetti chiave per la ricerca biologica nell'ambito di una teoria degli organismi. Tutti i principi proposti in questo numero sono strettamente legati alla nozione di vincolo, e reciprocamente questa nozione è modellata dai principi fondatori proposti.

Lo stato di default è radicato nella teoria cellulare assieme alla nozione di cellula come agente. I vincoli sono oggetti molto più semplici delle cellule, e capire l'azione dei vincoli sulle cellule richiede un principio specifico: i vincoli agiscono allontanando le cellule dallo stato di default. Stabilire uno stato di default per le cellule ci permette di affrontare l'azione dei vincoli sulle cellule, che è quello di ridurre, vincolare o canalizzare la loro capacità di proliferazione e di spostamento. Questo approccio permette di superare l'uso metaforico e antropocentrico della nozione di segnale e programma, pur riconoscendo l'agentività delle cellule. Le cellule non sono oggetti passivi, come le pietre, sulle quali bisogna agire affinché facciano qualcosa (proliferare/spezzarsi o spostarsi): in condizioni minimali di viabilità, si riproducono con variazione e si muovono [SOT 16].

Il principio organizzativo porta a mettere in evidenza il ruolo dei vincoli rispetto all'organismo, e quindi a valutare se un determinato vincolo è funzionale, cioè se partecipa o meno alla chiusura. I vincoli di un organismo sono allo stesso tempo prodotti da altri vincoli che a loro volta producono altri vincoli. In virtù dell'interdipendenza dell'organismo e delle sue parti, non è mai sufficiente analizzare un determinato vincolo o un determinato insieme di vincoli in modo isolato³.

Il principio di variazione si manifesta nello stato di default, dato che ogni divisione cellulare genera due cellule simili ma leggermente diverse. Il principio di variazione si applica anche ai livelli sovra-cellulari, seguendo la prospettiva darwiniana e la sua nozione di discendenza con modificazione sui diversi piani della morfogenesi. Il principio di variazione stabilisce inoltre che i vincoli non devono essere considerati come invarianti filogenetici o ontogenetici, ma che, al contrario, sono anch'essi soggetti a variazioni. Ad esempio, un processo morfogenetico descritto come un insieme di vincoli in biofisica non è necessariamente

3

Ad esempio, un'analisi dei vincoli che agiscono sullo stato di default permette di comprendere la morfogenesi ghiandolare in un modello 3D di ghiandola mammaria, a livello tissulare [MON 16]. Tuttavia, ulteriori vincoli a livello tissulare e la regolazione da parte dell'organismo attraverso gli ormoni, sono ulteriori elementi evidenti e necessari per un'analisi biologica completa. Si dovranno perciò prendere in considerazione vincoli supplementari per comprendere l'organizzazione biologica globale nella quale il fenomeno studiato, la morfogenesi delle ghiandole mammarie nel nostro caso, è radicato.

conservato in un percorso filogenetico, ma piuttosto sarà generalmente modificato sia a livello individuale sia al livello dei gruppi, ad esempio in un particolare ceppo. La trasformazione è quindi intrinseca e inseparabile dalla nozione di vincolo biologico, rientrando nella sua stessa definizione.

6. Conclusioni: Matematica e biologia nella teoria degli organismi

6.1 Quadro generale

Le teorie scientifiche propongono dei principi organizzatori dei fenomeni pertinenti e costruiscono l'oggettività inquadrando modelli, osservazioni ed esperienze. Numerosi concetti e strutture matematiche provengono dall'analisi dei fenomeni fisici; queste innovazioni matematiche, a loro volta, hanno contribuito profondamente a organizzare e rinnovare i concetti fisici. Un esempio classico è l'invenzione da parte di Newton del calcolo infinitesimale, motivato da un'analisi del movimento dei corpi basato sulle nozioni di velocità ed accelerazione. Il calcolo infinitesimale rende questi concetti rigorosi e matematicamente intelligibili dando al movimento una nuova oggettività matematica. La geometria di Riemann, motivata dall'analisi geometrica della gravitazione di Newton, è stata inventata nel XIX secolo ed utilizzata più tardi da Einstein, nel XX secolo, per la fisica della Relatività. A loro volta, il delta di Dirac, l'integrale di Feynman, o teorie completamente nuove come le teorie di gauge sono state motivate dalla fisica quantistica e, come negli esempi precedenti, queste invenzioni matematiche apportano nuova luce sui fenomeni fisici. Questi non sono che alcuni esempi di una sinergia creativa tra queste discipline. Come mai, allora, non accade lo stesso in biologia? Non conosciamo infatti concetti e strutture matematiche nuove proposte dall'analisi biomatematica, per ora.

Simmetrie e leggi di conservazione sono delle nozioni interdipendenti che hanno un ruolo fondamentale tanto in matematica quanto in fisica; tali nozioni si legano strettamente alla comune genericità degli oggetti, matematici e fisici, e alla specificità (unicità e ottimalità matematica) delle traiettorie fisiche. In biologia, al contrario, la variazione è al cuore della teoria dell'evoluzione e della teoria degli organismi che abbiamo abbozzato e che abbiamo intenzione di sviluppare ulteriormente. Queste teorie non possono prescindere dalla specificità (storicità, individuazione) dell'oggetto biologico, così come dalla **genericità delle traiettorie evolutive in quanto possibili non predeterminati né orientati da alcuna traiettoria ottimale. [LON 14; LON 17].**

Le conseguenze del principio di variazione, e la complessità concettuale che vi è associata nella sua interazione con quello di stabilità, spiegano perché la biologia non abbia ancora ispirato i matematici a creare delle strutture che aprirebbero la possibilità di formalizzare i concetti biologici, come invece è avvenuto di sovente, lo dicevamo, nel caso della fisica. Nonostante ciò, sottolineare le differenze tra gli oggetti inerti e viventi apre la strada a una migliore comprensione degli sforzi necessari al raggiungimento di un tale, ancora lontano, obiettivo: lo sviluppo di una biologia matematica che abbia un ruolo simile a quello che le matematiche hanno giocato in fisica, ma distinta dalle matematiche applicate alla fisica o provenienti da essa che restano attualmente utilizzate per modellizzare i fenomeni biologici **[LON 15]. La fisica, si diceva, al semplice cambiar di sguardo teorico, di livello o scala fenomenale, ha saputo cambiar teoria ed inventare matematica, da Newton a Heisenberg o, più recentemente, da Feynman a Connes.**

Gli oggetti biologici, insistiamo, sono degli agenti capaci di creare le loro proprie norme; essi armonizzano in permanenza la loro capacità di creare novità e la loro stabilità. Postulare i tre principi enunciati precedentemente crediamo possa aprire la strada a una migliore comprensione della morfogenesi e della carcinogenesi [MON 16, SON 16]. Questi principi inducono a una considerazione specifica e profondamente diversa degli osservabili biologici, così come della loro determinazione e conoscenza, in rapporto ai quadri teorici delle teorie fisiche. Questo cambiamento radicale rende possibile ancorare la modellizzazione matematica su dei principi propriamente biologici⁴.

L'analisi delle differenze tra la fisica della materia inerte e la biologia del vivente ci ha quindi condotto a proporre tre principi che offrono una prospettiva che speriamo affidabile per la necessaria costruzione di una teoria degli organismi. Oltre a questo effetto teorico, questi principi fondatori sono stati utili per inquadrare le esperienze e la modellizzazione matematica [MON 16B].

6.2 Applicazioni e conseguenze pratiche ed etiche

Si è già accennato all'analisi originale della morfogenesi (ghiandole mammarie) che segue dal nostro quadro teorico. Tale ricerca mira alla costruzione di un quadro più ampio per l'eziologia del cancro, attività multi-decennale di C. Sonnenschein ed A. Soto, cui altri del gruppo "Organisms" e coautori del numero speciale di "Progress in Biophysics and molecular biology" (PBMB) del 2016 si sono uniti. In breve, il *default state* delle cellule, anche in un organismo (somatiche), è la riproduzione con variazione e la motilità. L'organismo ed il tessuto vincolano in modo differenziale tale stato: dalle cellule del cuore, fra le più vincolate – al tessuto cardiaco in primo luogo – e le meno proliferanti *in situ* (le cellule cardiache in una cultura neutra si riproducono normalmente), a quelle dell'intestino, molto attive nel riprodursi, variare e muoversi, ma pure sempre "sotto controllo". Il cancro è il fallimento di tale stato di controllo differenziale e differenziato della riproduzione – i tumori al cuore sono rarissimi od inesistenti, tanto i vincoli sono stringenti. Esso deriva, per lo più, dal fallimento dell'interazione triangolare cellula-organismo-ecosistema. I cancerogeni interferiscono con la struttura tissulare (come l'amianto, i cui filamenti tagliano connessioni cellulari, collagene, membrane..., ma il quale, ridotto in polvere, non è mutagenico!), il sistema endocrino (i perturbatori endocrini) od altri componenti del sistema di vincoli/controllo organici della riproduzione cellulare. Così, nonostante si possa ammettere, in taluni casi poco frequenti, un promotore a dominanza genetica, anche un convinto assertore del tutto genetico nell'etiologia del cancro ha riconosciuto che "most carcinogens are not mutagenic" [WEI 14]: la maggior parte delle mutazioni sono "followers", non "drivers" del tumore, aggiunge. I cancerogeni risultano quasi sempre dalla interazione organismo-ecosistema, ovvero da fattori ambientali, pur annoverandosi, ovviamente, casi di tumori di pura origine genetica o persino ereditaria, come la modesta percentuale di tumori del seno associati ai famigerati oncogeni BRCA1 e 2, i quali, al più, aumentano le probabilità di un tumore (per quanto ogni calcolo di probabilità risulti azzardato nel campo del vivente) e che, sempre più, si trovano in donne sane. Ovviamente, la riduzione del controllo della proliferazione aumenta in modo considerevole la variabilità cellulare, dunque le mutazioni del DNA, donde "myriad mutations afflicting individual cancer cell genomes" [WEI 14], sebbene siano possibili "tumors without mutations" [VER 14], nei quali il cambiamento si situa prevalentemente sul piano epigenetico, come del resto avviene costantemente [HEA 16]. L'accento dunque, per noi, si sposta dalla ricerca della "magic bullet" genetica che avrebbe ri-programmato il DNA e sconfitto definitivamente il cancro, promessa da molti decenni e sempre a breve scadenza (nel 1971, come abbiamo visto, con la War on Cancer di Nixon, era promessa entro il 1976; nel 2001, con la decodifica del genoma umano, era promessa entro il 2015; per non parlare delle decine di altri immensi "bombastic programs" fra i due), al problema dei perturbatori endocrini e di altri fattori ecosistemici, di come renderli scientificamente osservabili e dei possibili modi di contrastarli, in senso sia preventivo sia curativo [SOT 10]⁵.

Un altro obiettivo delle ricerche perseguite è l'integrazione dei principi darwiniani con quelli propri dell'organismo. Il "default state" ne è un esempio. L'analisi del tempo proprio del vivente ne è un altro. Una

riguardante l'oggetto modellizzato e cerca di render conto della sua struttura causale. In questo senso, sono necessari dei principi biologici per andare al di là dell'imitazione. Per esempio, il modello di morfogenesi dei canali lattiferi è basata sullo stato di default e i vincoli generati dalle cellule epiteliali [MON 16b]. Identificando i vincoli sullo stato di default, le spiegazioni biomeccaniche multi-livello divengono legittime per lo meno al pari di quelle orientate al livello molecolare.

sintesi, che sviluppa (e si differenzia da) la ricchezza delle teorie del tempo in fisica, la si trova in [LON 19]. In breve, il tempo ha un ruolo di “operatore” (è costitutivo) in biologia, mentre l’energia (o la massa) sono parametri – **il duale di quel che accade in fisica**, quantistica in particolare⁶. **Questo permette di concepire diversamente** il ruolo del cambiamento dello spazio dei (fenotipi) possibili nel tempo evolutivo [LON 17] e nei ritmi interni degli organismi, **i quali vanno dunque nettamente differenziati** dalle frequenze fisiche [LON 14]. Questa differenziazione è decisiva, in particolare, per capire alcune conseguenze dei cambiamenti climatici in corso, quali, ad esempio, lo sfasamento del fine-tuning evolutivo fra i ritmi, biologici, degli insetti impollinatori e le frequenze, fisiche, circadiane e stagionali, delle angiosperme [LON 19].

La de-naturalizzazione del vivente, egemone in biologia dell’organismo, centrata sulle nozioni, vaghe e derivate dal senso comune, di informazione e programma per macchine digitali, od **a partire dalla sovrapposizione di tecniche, modelli e campi semantici appartenenti a regioni epistemologiche che richiederebbero, al contrario, attente distinzioni** – fuorvia da troppo tempo l’analisi scientifica. Il Dogma Centrale della Biologia Molecolare (l’informazione si propaga in modo unidirezionale e completo dal DNA-programma alle proteine – ed ai fenotipi) **è ancora oggi un presupposto teorico fondamentale per la produzione e promozione di OGM**, suoi figli diretti, malgrado i gravissimi effetti sull’*humus* ed il microbioma [CAS 05], oltre a guidare, come detto, la ricerca sul cancro, malgrado palesi evidenze contrarie [BAK 15, ADJ 17, BRO 17]. Con evocazioni a stento metaforiche, prive di riferimenti rigorosi alle belle teorie dell’informazione digitale (elaborazione e trasmissione) [LON 12], si impone **un** paradigma dualista (il software ben distinto dall’hardware) e finalista (il programma genetico), forte solo del ruolo economico immenso che hanno assunto queste nozioni, contro ogni evidenza empirica. Visto che le cinque massime aziende mondiali, per capitalizzazione borsistica, vendono solo informazione o macchine per elaborarla – cosa altro è allora il mondo se non un immenso intreccio di informazioni digitali? Inoltre, i Big Data raccolti su ogni “-omics” (genomics, proteomics, metabolomics, ...) vengono proposti per rimpiazzare la conoscenza teorica e ... sono commerciabili: sono pure quantità, facilmente monetizzabili, entrano nel mercato. È ben difficile vincere tale mito od ideologia, così solidamente sostenuti. Solo un impegno teorico capace di correlare queste monomanie, abusi scienziati contro la scienza, ed il ruolo politico-economico di immensi progetti di ricerca “information oriented” può aiutare una nuova scienza dell’organismo. Quest’ultima non può che essere immersa nella storicità e nella specificità della vicenda evolutiva, **in modo da fornire ulteriori strumenti** per capire anche i cambiamenti ecosistemici in corso.

7. Bibliografia

[AND 08] ANDERSON, C.. « The end of theory: The data deluge makes the scientific method obsolete. » WIRED, 2008.

[ADJ 17] Adjiri, A.. DNA Mutations May Not Be the Cause of Cancer, *Oncol Therapy*; 5(1): 85–101, 2017.

[BAK 15] Baker S.. A cancer theory kerfuffle can lead to new lines of research. *J. Natl. Cancer Inst.* 107, dju405, 2015.

[BAIL 06] BAILLY, F., LONGO, G.. Mathématiques et sciences de la nature. La singularité physique du vivant. Hermann, Paris, 2006.

[BAY 15] BAYER, R., GALEA, S. « Public health in the precision-medicine era. » *N. Engl. J. Med.* 373, 499-501. 2015.

[BRE 16] BREIVIK, J. « We won't cure cancer. » *New York Times* <http://www.nytimes.com/2016/05/27/opinion/obamas-pointless-cancer-moonshot.html>. May 27 2016.

- [BRO 17] Brock A. and Huang S. Precision Oncology: Between Vaguely Right and Precisely Wrong. *Cancer Research* DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0448, December, 2017.
- [CAL 16] CALUDE, C.S., LONGO, G. « The Deluge of Spurious Correlations in Big Data. » *Found Sci.* 1-18, mars 2016.
- [CAN 91] CANGUILHEM, G. *The Normal and the Pathological*. Zone Books, New York. 1991.
- [CAN 08] CANGUILHEM, G. *Knowledge of Life*. Fordham University Press, New York. 2008.
- [CAS 05] Castaldini, M. et al. « Impact of Bt Corn on Rhizospheric and Soil Eubacterial Communities and on Beneficial Mycorrhizal Symbiosis in Experimental Microcosms », *Applied and environment. Microbiology*, 71: 6719-29, 2005.
- [CHI 15] CHIBBARO S., RONDONI L., VULPIANI A. *Reductionism, Emergence and Levels of Reality*, Springer, Berlin, 2015.
- [DEN 95] DENNETT, D.C. *Darwin's Dangerous Idea*. Simon & Schuster, New York, NY. 1995.
- [FOX-K 00] FOX-KELLER, E. 2000. *The century of the gene*, Harvard U. P..
- [GIL 00] GILBERT, S.F., SARKAR, S. « Embracing complexity: Organicism for the 21st century. » *Developmental Dynamics* 219, 1-9. 2000.
- [GOU 02] GOUYON P.H., HENRY J.-P., ARNOUD J. *Gene Avatars, The Neo-Darwinian Theory of Evolution*, Kluwer. 2002.
- [HEA 16] Heard E., Cours au Collège de France, 2015-16, <https://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/course-2015-2016.htm>
- [INT 16] INTERLANDI, J. « The paradox of precision medicine. » *Sci. Am.* 314, 24. 2016.
- [JOY 16] JOYNER, M.J., PANETH, N., Ioannidis, J.P. « What happens when underperforming big ideas in research become entrenched? » *Journal of the American Medical Association*. 2016.
- [KAU 02] KAUFFMAN, S. *Investigations*. Oxford University Press, New York. 2002.
- [LEN 80] LENOIR, T. « Kant, Blumenbach and vital materialism in german biology. » *Isis* 256, 77-108. 1980.
- [LEN 82] LENOIR, T. *The Strategy of Life: Teleology and Mechanics in Nineteenth-Century Biology*. D. Reidel Publishing, Dordrecht, Holland. 1982.
- [LON 17] LONGO, G. « How Future Depends on Past and on Rare Events in Systems of Life », *Foundations of Science*, 1-32, 2017: Italian preliminary version in *Paradigmi*, n. speciale XXXIII Maggio-Agosto Gagliasso, G., Sterpetti, F., (Eds.), Rome: Franco Angeli. 2015a.
- [LON 18] LONGO, G. « Information and Causality: Mathematical Reflections on Cancer Biology. » In *Organisms. Journal of Biological Sciences*, vol 2, n.1, 2018.
- [LON 18a] LONGO, G.. « Letter to Alan Turing ». In *Theory, Culture and Society*, Special Issue on Transversal Posthumanities. Füller, Braidotti (eds), 2018.
- [LON 19] LONGO, G.. « [Confusing biological twins and atomic clocks. Today's ecological relevance of Bergson-Einstein debate on time](#) ». Conference on "What is time? Einstein and Bergson 100 years later", April 4-6, 2019 (proceedings in preparation, Campo, Ronchi eds).

- [LON 10] LONGO G., PALAMIDESSI C., PAUL T. « Some bridging results and challenges in classical, quantum and computational randomness » .In *Randomness through Computation*, H. Zenil (ed), World Sci., 2010.
- [LON 12] LONGO, G., MIQUEL, P.-A., SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M. « Is information a proper observable for biological organization? » *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 109, 108-14. 2012.
- [LON 11A] LONGO, G., MONTÉVIL, M. « From physics to biology by extending criticality and symmetry breakings. » *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 106, 340-347. 2011a.
- [LON 11B] LONGO, G., MONTÉVIL, M. « Protention and retention in biological systems. » *Theory in Biosciences* 130, 107-117. 2011b.
- [LON 14] LONGO, G., MONTÉVIL, M. *Perspectives on Organisms: Biological Time, Symmetries and Singularities*. Springer, Berlin. 2014.
- [LON 15B] LONGO, G., MONTÉVIL, M., SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M. « In search of principles for a theory of organisms » *J. Biosci.* 40, 955-968. 2015b.
- [LON 16] LONGO, G., SOTO, A.M. « Why do we need theories? », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 4 July 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.005>. 2016.
- [MAY 96] MAYR, E. *This Is Biology*. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1996.
- [MIQ 16] MIQUEL, P.-A., HWANG, S.-Y. « From physical to biological individuation, » *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 16 July 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.002>. 2016.
- [MON 70] MONOD, J. *Le Hasard et la Nécessité*. PUF, Paris. 1970.
- [MON 15] MONTÉVIL, M., MOSSIO, M. « Biological organisation as closure of constraints ». *J. Theor. Biol.* 372, 179-191. 2015.
- [MON 16A] MONTÉVIL, M., MOSSIO, M., POCHEVILLE, A. \& LONGO, G.. « Theoretical principles for biology: Variation », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 13 August 2016, [url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.005}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.005). 2016
- [MON 16B] MONTÉVIL, M., SPERONI, L., SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M. « Modeling mammary organogenesis from biological first principles: Cells and their physical constraints », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 18 August 2016, [url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.004}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.004). 2016.
- [MOS 03] MOSS, L. 2003. *What Genes Can't Do*. MIT Press, Cambridge, MA.
- [MOS 16] MOSSIO, M., MONTÉVIL, M., LONGO, G. « Theoretical principles for biology: Organization », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 10 August 2016, [url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.005}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.005). 2016.
- [NOB 06] NOBLE, D. *The Music of Life: Biology beyond the Genome*. Oxford University Press, Oxford. 2006.
- [PER 16] PERRET, N. \& LONGO, G. « Reductionist perspectives and the notion of information », *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Available online 22 July 2016, [url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.003}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.003). 2016.
- [ROS 91] ROSEN, R. *Life Itself: A Comprehensive Inquiry into the Nature, Origin, and Fabrication of Life*. Columbia University Press, New York. 1991.

- [SLI 42A] SLIJPER, E.J. « Biologic-anatomical investigations on the bipedal gait and upright posture in mammals, with special reference to a little goat, born without forelegs » I. Proc. Konink. Ned. Akad. Wet. 45, 288-295. 1942a.
- [SLI 42B] SLIJPER, E.J. « Biologic-anatomical investigations on the bipedal gait and upright posture in mammals, with special reference to a little goat, born without forelegs II. » Proc. Konink. Ned. Akad. Wet. 45, 407-415. 1942b.
- [SON 16] SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M., « Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms ». Progress in Biophysics and Molecular Biology, [\url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004). Available online 3 August 2016.
- [SOT 16] SOTO, A.M., LONGO, G., MONTÉVIL, M., SONNENSCHNEIN, C. « The biological default state of cell proliferation with variation and motility, a fundamental principle for a theory of organisms », Progress in Biophysics and Molecular Biology, Available online 2 July 2016, [\url{http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.006}](http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.06.006). 2016.
- [SOT 91] SOTO, A.M., SONNENSCHNEIN, C. « Regulation of cell proliferation: the negative control perspective. » Ann. NY Acad. Sci. 628, 412-418. 1991.
- [SOT 08] SOTO, A.M., SONNENSCHNEIN, C., MIQUEL, P.-A. « On physicalism and Downward Causation in Developmental and Cancer Biology. » Acta Biotheoretica 56, 257-274. 2008.
- [SOT 10] SOTO, A.M., SONNENSCHNEIN, C. « Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. » *Nat Rev Endocrinol*, Jul;6(7):363-70, 2010.
- [STE 97] STENGERS, I. Cosmopolitiques vol. VI; La Vie et l'Artifice. La Découverte, Paris. 1997.
- [TUR 50] TURING, A.M. « Computing machinery and intelligence. » Mind 59, 433-460. 1950.
- [TUR 52] TURING, A.M. « The chemical basis of Morphogenesis. » Philos Trans R Soc London [Biol] 237, 37-72. 1952.
- [VAR 74] VARELA, F.G., MATURANA, H.R., URIBE, R. « Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. » Biosystems 5, 187-196. 1974.
- [VER 14] Versteeg, R 2014. Tumors outside the mutation box, *Nature*, vol. 1.
- [WEI 14] Weinberg, R. 2014. Coming Full Circle - from endless complexity to simplicity and back again. *Cell* 157, March 27.
- [WES 05] WEST-EBERHARD, M.J. « Phenotypic accommodation: adaptive innovation due to developmental plasticity. » J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol. 304, 610-618. 2005.