

## EDITORIALE

### ***Al di là dei geni***

*Essenziale nel gioco dell'evoluzione è la variabilità genetica tra individui e nel tempo è possibile misurare i cambiamenti medi morfologici o comportamentali di una popolazione. Si tratta di una potenzialità dovuta all'interazione tra l'organismo ed il proprio ambiente. Lo sviluppo invece di un vivente è l'insieme dei processi attraverso i quali si costruisce l'organismo. Una perturbazione ambientale, che può essere uno stimolo, per esempio, per un animale è un fenomeno contingente relativo allo stato dell'animale in quel momento della sua vita, "si ha a che fare con due livelli di indagine diversi, quello dell'individuo nell'ontogenesi e quello delle popolazioni nella filogenesi. Sia lo sviluppo che l'evoluzione sono processi storici che avvengono nel tempo e nello spazio, ma in tempi e spazi diversi, pur accoppiati in qualche modo, in quanto, come si esprimono Maturana e Varela (1984), l'evoluzione non sarebbe che la deriva filogenetica dei processi ontogenetici." ( Felicità Scapini: Ambiente e individuo: un rapporto dialettico, in *Le Scienze Naturali nella Scuola*, n. 19, 2002 – Loffredo, Napoli).*

*È sorta da alcuni anni la necessità di integrare i due percorsi per una lettura più completa e soddisfacente degli esseri viventi. Ha preso forma, pertanto, la biologia evoluzionistica dello sviluppo: EVO-DEVO da evolutionary developmental biology. È un programma di ricerca che si propone di comprendere le forme dei viventi nel loro incessante divenire e di studiare l'intervento dei geni durante lo sviluppo e la loro importanza nella formazione degli organi. Abbiamo appreso che "la vita si basa su strategie esplorative in cui ci sono generatori di variabilità ad ogni livello di organizzazione: nelle cellule, nelle popolazioni, negli ecosistemi, nella Biosfera." (Buratti Marcello, *Biologia e spirito del tempo* (In *Le Scienze Naturali nella Scuola*, *Atti del Convegno di Torino*, N. speciale, 2004). È dunque importante estendere la ricerca evoluzionistica all'inizio della vita.*

*La conoscenza del genoma umano e di altre specie animali e vegetali ci hanno fornito altri elementi di comprensione del fenomeno vita. Il genoma umano, costituito da tre miliardi di basi azotate e considerato, fino agli anni '80, costituito da 100.000 geni, è risultato molto più complesso. Innanzi tutto il ridimensionamento del numero di geni: ne sono stati individuati circa 22.000/25.000) e poi l'esistenza di altri strati molecolari di DNA intergenico (75%) non codificante, ma che tuttavia si replica – oltre all'RNA, che corregge le informazioni trascritte, alle proteine, che codificano esse stesse informazioni come i prioni – contro un 25% di DNA genico e cioè solo 670 milioni di basi (il DNA totale sarebbe formato da 3200 milioni di basi), di cui solo 40 milioni, cioè l'1,1/1,4% codifica per proteine (Barbiero Giuseppe, *Un'altra Biologia è possibile*, in *Le Scienze Naturali nella Scuola*, *Atti del Convegno di Torino*, N. speciale, 2004). Il DNA totale è costituito in gran parte da pseudogeni o introni, cioè da strutture che non codificano direttamente, ma partecipano all'espressione del gene funzionale loro affine.*

*Inoltre, i biologi si aspettavano di trovare differenze sostanziali tra il genoma umano e quello degli animali e differenze genetiche significative tra i vari animali dalla grande varietà di forme, che popolano la Terra, ma non è così. Vengono indicati 20.000 geni più o meno per gli animali, uomo compreso (Sean B. Carroll, Benjamin Prud'homme e Nicolas Gompel, *Evoluzione e regolazione*, *Le Scienze*, luglio, 2008). Le notevoli differenze tra le forme corporee corrispondono ad insiemi di geni assai simili.*

*Sappiamo da una cinquantina di anni che le mutazioni genetiche portano a cambiamenti nella forma corporea, ma ora si sta cercando di conoscere quali sono quelle variazioni che rendono una specie diversa dall'altra e "si stanno trovando meccanismi – interruttori genetici – che non codificano per alcuna proteina, ma regolano il quando e il dove vengono usati i geni. Nei genomi "ci sono centinaia di migliaia di interruttori genetici ancora da scoprire e studiare" Meno del 10% dei geni è deputata a definire la forma del corpo di un animale e le proteine coinvolte nello sviluppo del corpo del topo come dell'elefante, dello scimpanzè come dell'uomo e della*

*Drosophila*, sono ancora più simili delle altre adibite ad altri compiti. Sembra paradossale il fatto che “il topo e l’elefante assumano ciascuno la propria forma mediante uno stesso insieme di proteine di costruzione del corpo fra loro assai simili dal punto di vista funzionale. Lo stesso vale per gli esseri umani e i loro più stretti parenti: la maggior parte delle nostre proteine differisce da quelle degli scimpanzè soltanto per uno o due amminoacidi fra le centinaia di cui è fatta ciascuna di esse” (Le Scienze, 2008, idem c. s.) e il 29 % delle nostre proteine ha esattamente le stesse sequenze..

Gli Autori sopra indicati hanno scoperto che alcune sequenze del DNA non codificante partecipano alla regolazione dell’espressione dei geni e sono esse in tanti casi la chiave dell’evoluzione. Molti geni non seguono la via normale della trascrizione in mRNA e poi in proteine, ma sono espressi solo in determinati organi o apparati o cellule.

Le sequenze del DNA non codificante che hanno il compito di “accendere” o “spegnere” i geni nel momento giusto e nel posto giusto, sono gli “interruttori” genetici, identificati con il nome di enhancer (intensificatore). I fattori di trascrizione sono dati da alcune proteine che si legano al DNA in un modo che corrisponde alla sua specifica sequenza e costituiscono l’altra parte dell’interruttore. Dall’unione del fattore di trascrizione all’enhancer nel nucleo di una cellula dipende l’accensione o meno di un gene. Il procedimento è il seguente: un fattore di trascrizione (proteina) si lega ad un sito di legame compreso nella sequenza enhancer (segmento del DNA situato spesso in vicinanza di un gene), si forma un complesso che funziona come un interruttore di accensione, che dà il via all’enzima polimerasi affinché cominci a trascrivere una copia di RNA di quel gene.

Ogni gene possiede almeno un enhancer, che non è riconoscibile se non per via sperimentale, mentre i geni delle regioni codificanti sono identificabili facilmente nel codice genetico. Gli enhancer possono trovarsi prima o dopo un gene o anche a migliaia di nucleotidi di distanza da essi ed hanno una lunghezza di alcune centinaia di coppie di basi. Alcuni geni hanno diversi enhancer distinti e sono quelli che codificano per proteine che determinano la forma anatomica. Ogni enhancer regola espressioni molteplici del gene in maniera indipendente nelle diverse parti del corpo e più volte in diversi momenti della vita dell’organismo secondo un sistema modulare. Molti esperimenti eseguiti sul moscerino della frutta hanno confermato queste interpretazioni, soprattutto attraverso la presenza o meno di macchie e strisce nere legate alla proteina yellow. “Le implicazioni evolucionistiche della regolazione modulare dei geni che determinano la forma del corpo sono profonde: in teoria, le mutazioni degli enhancer consentirebbero la modifica selettiva di singoli tratti del corpo senza cambiamenti dei geni o delle proteine. In questi ultimi anni sono emerse prove dirette che l’evoluzione di varie parti del corpo e di vari aspetti della sua organizzazione (gli Autori si riferiscono alla *Drosophila melanogaster*) è avvenuta proprio in questo modo.” (Le Scienze, 2008, idem c. s.).

I cambiamenti che avvengono in queste sequenze hanno un ruolo cruciale nell’evoluzione dell’anatomia e ci offrono la possibilità di capire come si sono evolute le forme del regno animale, anche se le mutazioni delle sequenze regolatrici non sono l’unico modo di procedere dell’evoluzione.

Molti sono gli esempi di enhancer che hanno modificato l’espressione di un determinato gene senza modificare il gene stesso e la proteina corrispondente. I geni che sono deputati alla costruzione e alla forma del corpo regolano molteplici tratti di DNA e sono detti geni “pleiotropici” Una mutazione in questi può produrre vasti cambiamenti, mentre una mutazione in una sequenza regolatrice modifica selettivamente una parte limitata del corpo, per cui essa rappresenta il percorso più probabile di fronte ad un gene che svolge diversi ruoli ed uno solo appare selettivamente modificato.

Le mutazioni susseguitesi nel tempo hanno modificato i genomi, che man mano si sono diversificati nelle innumerevoli forme dei viventi. Le parti comuni in genomi diversi indicano quelle

zone che non sono state soggette a mutazioni. È possibile, pertanto, confrontando i genomi notare le parti che si differenziano, che sono quelle che sono state soggette a mutazioni da quelle che si sono conservate invariate e che si ritrovano in altri genomi. Si può così, confrontando i genomi, ricostruire l'archivio dell'evoluzione.

Un gruppo di ricercatori dell'Istituto di biologia molecolare e cellulare di Singapore e di J. Craig Venter Institute di Rockville, nel Maryland, ha dimostrato che dopo circa 500 milioni di anni di evoluzione gli squali condividono con l'uomo circa 5000 elementi localizzati nelle regioni non codificanti prossime ai geni, che sembrano essere degli enhancer. È notevole il fatto che la maggior parte di questi elementi conservati sia situata in prossimità dei geni che contribuiscono alla costruzione del corpo, il che riflette il fatto che noi e gli squali condividiamo l'architettura corporea generale di vertebrati.

Le difficoltà di identificazione degli enhancer nel genoma umano sono ancora maggiori che negli altri animali, per cui finora non è stato possibile la loro scoperta se non solo per alcuni casi.

Un esempio di evoluzione recente degli enhancer dimostrata per la specie umana proviene dall'adattamento di alcune popolazioni dell'Africa occidentale ad un ambiente in cui la malaria è endemica. Uno dei gruppi sanguigni minori, che si accompagnano ai gruppi A, B, 0, è stato definito dalla situazione di una proteina chiamata Duffy, presente sulla membrana dei globuli rossi. Essa fa parte del recettore che il Plasmodium vivax usa per infettare i globuli rossi. Quasi tutta la popolazione dell'Africa occidentale non ha questa proteina sui globuli rossi, per cui è resistente all'infezione della malaria. La proteina Duffy non è scomparsa del tutto dal loro corpo, essa è presente nelle cellule della milza, dei reni e del cervello. (Sean B. Carroll et alii, *Le Scienze*, 2008)

L'evoluzione ha costruito in milioni e milioni di anni un finissimo equilibrio dinamico basato sulla comunicazione tra i vari componenti, proteine strutturali, DNA, RNA, geni, enhancer, ecc., le cui formulazioni sono correlate e possono, quindi, riconoscersi ed agire di concerto.

Il procedere degli studi e l'avanzamento delle conoscenze a livello molecolare hanno completamente trasformato la biologia, traghettandola da scienza dal campo largamente descrittivo in una scienza impostata su solide basi nella genetica e nella biochimica. La biologia molecolare sta mettendo a fuoco l'azione di geni e proteine nella funzionalità cellulare e nel cambiamento evolutivo, unificando l'aspetto evoluzionistico con quello genetico e con quello che vedeva nella cellula l'unità di base dei viventi. I loro aspetti paralleli non erano evidenti, ma la moderna biologia li ha progressivamente avvicinati. Poi bisognerà passare dall'analisi dei processi elementari a quella della proprietà dei sistemi complessi delle cellule, di interi organismi dell'interazione di gruppi di organismi.

Quanto più spinta e particellata è la ricerca sulla biologia e sulla Natura in generale, tanto più si sente il bisogno del macroscopico, per non perdersi dietro le sorprendenti scoperte della genetica molecolare. C'è bisogno di Darwin per conservare lo spirito naturalistico dell'osservazione della realtà nel suo insieme, anche se talvolta essa è ingannevole, come è avvenuto nel caso dello studio sui genomi, c'è bisogno del pensiero olistico per comprendere come l'estremamente piccolo e dettagliato si rispecchia poi nella realtà che non dobbiamo perdere di vista.

**Sofia Sica**