

Menoma: il filo rosso della biodiversità

Prolusione del Socio corrispondente LORENZO SILENGO
per la cerimonia inaugurale dell'anno accademico 2003-2004

Le differenti forme di vita attualmente presenti caratterizzano le diverse nicchie ecologiche e, all'interno di ciascuna specie, la biodiversità si manifesta nella variabilità dei fenotipi degli organismi che osserviamo.

Questa variabilità è indispensabile per affermarsi in un ambiente che continuamente cambia ed i meccanismi che la determinano sono noti.

Con la possibilità di analizzare il materiale genetico, con la tecnologia disponibile che permette il trasferimento genico e quindi la costruzione di organismi transgenici ed infine con la sequenza completa di molti genomi si può affrontare lo studio dell'evoluzione in modo preciso e con risultati che ci fanno comprendere come l'attuale costituzione genica delle diverse specie sia derivata.

Se osserviamo i risultati della comparazione della sequenza del genoma del topo e dell'uomo vediamo che il 99% dei geni hanno un corrispondente nelle due specie. Solo l'1% dei geni sono peculiari per ciascuna specie e questo mette in risalto che la differenza evidente a tutti tra un uomo e un topo si deve ricercare nella regolazione dell'espressione genica e nell'interazione dei diversi fattori caratterizzano l'attività delle singole cellule dei diversi tessuti.

Se osserviamo in generale i risultati che derivano dall'analisi del genoma umano vediamo che la massima differenza tra due individui all'interno di una qualsiasi popolazione è dello 0.1%. Questa è anche la massima differenza che troviamo se confrontiamo due individui appartenenti a due popolazioni che vivono in ambienti molto distanti e che, per i tratti somatici, noi potremmo facilmente distinguere.

Nonostante questa oggettiva conservazione del materiale genetico ne osserviamo un continuo cambiamento, che si può quantificare in una media di 100 mutazioni puntiformi, tra il materiale genetico di un genitore e quello trasmesso a un figlio. Questo costante cambiamento è la base dell'evoluzione e fornisce la plasticità su cui lavora la selezione attraverso l'ambiente. Dal momento che l'ambiente varia anche in modo molto rilevante nelle diverse nicchie biologiche troviamo specie molto diverse con caratteristiche fenotipiche particolari e facilmente identificabili. Quello che si è imparato dalla Biologia e

dalla Genetica molecolare è che possiamo osservare e seguire un legame costituito da omologie più o meno estese che unisce tutte le specie viventi. Ci sono funzioni che sono rimaste identiche in specie che si sono separate, nel loro cammino evolutivo, centinaia di milioni di anni fa. Un esempio è costituito dall'istone H4, proteina che fa parte del complesso che organizza il materiale genetico in modo ordinato nel nucleo delle cellule. Se paragoniamo la sequenza della proteina H4 estratta dalle piante con quella estratta dai mammiferi, organismi che hanno una evoluzione indipendente da 700 milioni di anni, troviamo un grado di omologia del 99%. Questo è il risultato non del fatto che non si sono verificati cambiamenti ma è la conseguenza della considerazione che nessun cambiamento ha avuto un effetto migliorativo e quindi il mutante non ha potuto affermarsi.

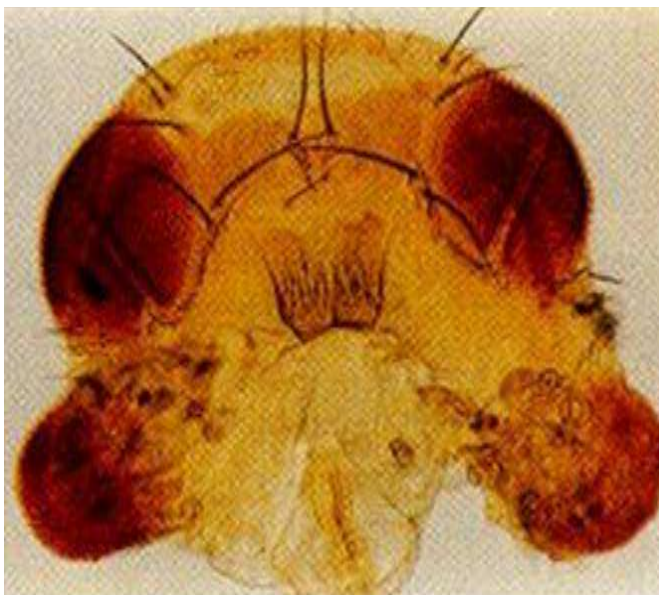


Fig. 1. Occhi composti di *Drosophila* formati su parti della bocca dove il DNA del gene *Pax6* è espresso nei dischi imaginali delle antenne.

I sistemi nei quali possiamo meglio vedere il mantenimento di un filo costante di omologia tra le diverse specie, sono quelli deputati a tracciare il piano di sviluppo degli organismi. Il sistema di base è costituito dai geni omeotici. Questi codificano per fattori che regolano l'espressione genica e che in precisi momenti dello sviluppo sono capaci di indirizzare le cellule in cui sono attivati verso uno specifico quadro differenziativi. Lo studio di questi geni è stato un argomento affascinante per la Biologia e negli ultimi anni parte del complesso

sistema è stato chiarito. Conosciamo la disposizione di questi specifici geni sui cromosomi e di molti è noto lo specifico ruolo nello sviluppo.

Lo sviluppo della tecnologia ha permesso di chiarire l'evoluzione di alcuni sistemi su cui molto si era discusso e che sembravano essersi affermati nelle diverse specie non attraverso un processo evolutivo continuo ma con la comparsa indipendente di sistemi diversi. L'apparato visivo, per esempio, è stato oggetto di studio per moltissimi anni ma solo recentemente abbiamo acquisito gli strumenti per dimostrare che nei metazoi ha una origine monofiletica e non polifiletica.

A questo proposito possiamo considerare il gene Pax6, che è stato isolato nel topo e nell'uomo dove la sua alterazione provoca ANIRIDIA. Questo gene è espresso nei primi stadi della morfogenesi dell'occhio dando origine alla retina, alla RETINA PIGMENTATA e all'ectoderma che formerà più avanti la lente e la cornea. È inoltre espresso nell'epitelio nasale, in specifiche regioni del cervello e del midollo spinale. Il prodotto del gene umano e murino sono identici mentre esiste una alta omologia con quello di drosofila. Quando è stato identificato il gene in Drosophila si è scoperto che una anomalia dell'occhio dell'insetto, già descritta nel 1915 è causata da una alterazione di questo gene. Una sua espressione ectopica ha recentemente permesso di fare crescere occhi soprannumerari nella Drosophila sulle zampe, sulle ali e sulle antenne; analisi elettrofisiologiche hanno dimostrato che sono funzionanti (Fig. 1).

Lo stesso esperimento fatto utilizzando il gene Pax6 di topo ci permette di rispondere alla domanda se i geni delle due specie sono in grado di svolgere la stessa funzione. Il risultato ha dimostrato che si ha comparsa di occhi composti ectopici nella Drosophila (Fig. 2) e di conseguenza Pax6 ha una funzione universale nella regolazione genica responsabile della formazione dell'occhio. Abbiamo descritto due sistemi che si rivolgono allo sviluppo di organi con caratteristiche precise e simili in specie molto distanti tra loro.

Dall'analisi del genoma si evidenzia anche l'evoluzione di sistemi che era difficile ipotizzare. Mi riferisco alle proteine CHORD, caratterizzate da un dominio ripetuto con un alto contenuto di Cisteine e Istidine, che sono molto conservate nel corso dell'evoluzione tra il mondo vegetale e quello animale.

La loro funzione nei vegetali (*Arabidopsis*) è di scatenare i meccanismi di immunità naturale che portano all'apoptosi le cellule attaccate da virus e patogeni in genere. Mentre nel regno vegetale esiste un unico gene CHORD, nel mondo animale esistono due geni scoperti solo recentemente ed il loro ruolo è ancora in gran parte sconosciuto. Uno dei due geni è espresso in modo specifico nel muscolo e nel cuore e controlla la risposta ipertrofica dei cardiomiociti allo stress meccanico mentre l'altro gene ha espressione ubiquitaria. L'ipotesi più accreditata è che queste proteine possano controllare la risposta cellulare allo stress indotto da stimoli più diversi, patogeni, stress meccanico, stress da mutazioni o termico.

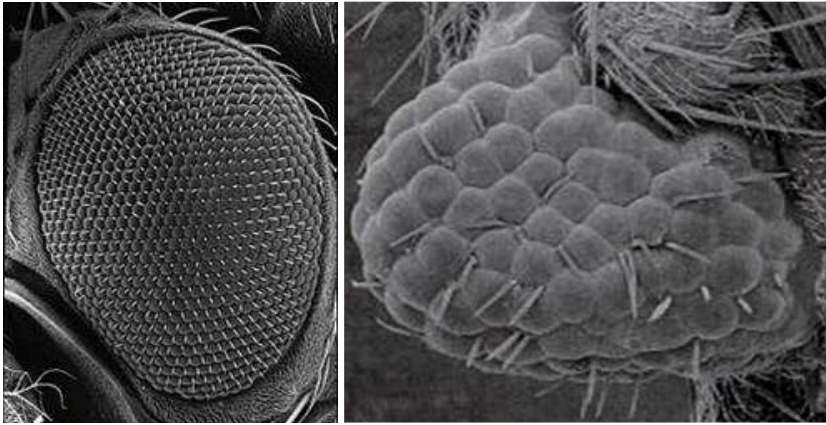


Fig. 2. A. Occhio composito di *Drosophila*.

Fig. 2. B. Occhio composito sulla zampa di *Drosophila* dove è espresso il cDNA di Pax6 di topo.

Le indicazioni che abbiamo fino ad ora ricavato ci hanno fatto capire alcune cose sull'anatomia dei genomi che ci fa intravedere barlumi del funzionamento dei sistemi. La vera sfida consiste nell'attribuire le funzioni scritte nel 95% del materiale genetico a cui fino ad ora non si è attribuito nessun compito. Soprattutto sarà rilevante conoscere la complessa interazione dei sistemi genici e dei loro prodotti. Solo allora forse potremo capire perché, pur avendo genomi così simili, un uomo e un topo si sviluppano così diversamente.