
**EVOLUZIONE TRA DIDATTICA E RICERCA:
EVO-DEVO, OVVERO NUOVI MATERIALI PER LA CONOSCENZA
DEI MECCANISMI EVOLUTIVI¹**

ROBERT VIGNALI

Dipartimento di Biologia, Università di Pisa

Nel 2009 si è celebrato il 200° anniversario della nascita di Charles Darwin e il 150° della pubblicazione de “L’origine delle specie”. Già Darwin aveva sottolineato l’importanza che lo studio dello sviluppo embrionale avrebbe dato alla comprensione dell’evoluzione morfologica. L’interesse dei biologi evolucionisti per lo sviluppo è tutto sommato facilmente intuibile: è durante lo sviluppo che si crea la forma, la morfologia, di un organismo, e se questa si modifica con l’evoluzione e la modificazione è ereditabile, ciò avviene per una modificazione dei programmi genetici (quindi ereditabili) necessari per sviluppo di questa morfologia.

Per constatare come questo sia possibile è sufficiente ad esempio confrontare lo sviluppo dell’arto anteriore nel topo e nel pipistrello. Il primo si sviluppa in un arto relativamente corto, con dita libere; il secondo in un arto molto più esteso, con dita lunghissime che sostengono una membrana, il patagio, che consente l’adattamento al volo. Eppure nelle prime fasi dello sviluppo, essi sono simili, ed anche nell’embrione di topolino si osserva una membrana interdigitale che viene successivamente “erosa” per fenomeni di morte cellulare; questa invece non si realizza nel pipistrello, dove la membrana viene mantenuta, si estende enormemente e contribuisce al patagio. Oggi è possibile capire i meccanismi, anche molecolari, con cui questo si realizza, studiando ad esempio lo sviluppo della zampa del pollo e confrontandolo con quello dell’anatra. Nel pollo la morte cellulare, programmata geneticamente, “erode” la membrana interdigitale, mentre nell’anatra essa non si realizza, e quindi l’animale adulto si ritroverà con le zampe palmate. Che cosa innesca la morte cellulare e perché nell’anatra la morte non avviene? Oggi sappiamo che una molecola innesca il processo di apoptosi (morte cellulare programmata) ed è la BMP4 (Bone Morphogenetic Protein 4), prodotta nella regione adiacente; questa molecola viene in realtà rilasciata anche nella zampa dell’anatra, solo che le cellule della regione interdigitale vengono protette dalla morte cellulare da un “antidoto”, ovvero un’altra molecola, la proteina gremlin; questa viene prodotta durante lo sviluppo della zampa dell’anatra, ma non durante quello di pollo. Tuttavia, con un intervento sperimentale, è possibile far sviluppare la membrana anche sulla zampa del pollo, proteggendo così le sue cellule dalla

1 Lezione tenuta il 15 novembre 2012 presso l’IIS “A. Poliziano”, Montepulciano (SI).

morte programmata. Questo si può ottenere tramite l'applicazione, tra le dita in sviluppo, di una sferetta imbevuta della molecola gremlin, che viene così rilasciata nel tessuto circostante: questo esperimento dimostra che anche il pollo ha la potenzialità di formare la membrana, ma che il programma genetico che dirige lo sviluppo della zampa dell'anatra è stato modificato rispetto a quello del pollo e di altri uccelli. Questo esempio mette in luce la natura sperimentale della biologia dello sviluppo e la possibilità di ottenere conoscenze sulle modalità con cui si possono realizzare modificazioni morfologiche, utilizzando il metodo scientifico d'indagine sperimentale. Tale concetto è espresso chiaramente da Buffon, uno dei primi che in epoca illuministica considerò possibile una modificazione e diversificazione delle specie (usò i termini di degenerazione, differenziazione):

È per mezzo di esperimenti fini, ragionati e seguiti, che si forza la natura per scoprirne il segreto; tutti gli altri metodi non hanno mai funzionato... Le raccolte di esperimenti e di osservazioni sono quindi gli unici libri che possono aumentare le nostre conoscenze (Buffon, nella sua prefazione a *Vegetable Statics* di Stephen Hales, 1727)

Se il più noto rappresentante dell'evoluzionismo francese è stato Lamarck, un altro personaggio importante da mettere in luce, è Etienne Geoffroy de Saint-Hilaire:

Il mondo esterno è estremamente potente nel modificare le forme dei corpi organizzati...queste [modificazioni] sono ereditate ed influenzano tutto il resto dell'organizzazione dell'animale, dato che se queste modificazioni portano ad un effetto deleterio, l'animale che le presenta muore ed è rimpiazzato da altri di una qualche forma diversa, una forma cambiata in modo da essere adattata al nuovo ambiente (*Sur le degré d'influence du monde ambiant pour modifier les formes animales*, 1833).

E' il suo concetto di unità di tipo ("In termini filosofici esiste un solo animale", sembra che abbia una volta asserito), che vedremo rivalutato negli ultimi anni anche grazie ed evidenze molecolari, anche se su quest'idea fu sconfitto dal più autorevole (ed accademicamente autoritario) Cuvier.

Ed arriviamo quindi all'evoluzionismo britannico e a Darwin e Wallace, che assieme nel 1858 stilano la prima comunicazione "ufficiale" del principio della selezione naturale nel contesto di specie in evoluzione. In una lettera a Hooker (1844), Darwin già scriveva "Sono quasi convinto, contrariamente alle opinioni da cui ero partito, che le specie non sono (è come confessare un delitto) immutabili". Perché per Darwin è così sconvolgente, come confessare un delitto? Darwin si rende subito conto che quanto vale per le specie viventi è immediatamente trasponibile all'uomo: è una vera rivoluzione, non solo biologica, ma anche culturale e filosofica, nello stesso modo di concepire l'uomo. Dopo "L'origine delle specie" la nostra immagine non sarà più la stessa: non più al disopra della natura, ma nella natura. Qualche anno più tardi Darwin pubblica infatti "L'origine dell'uomo". Oggi sappiamo che molto è stato fatto per ricostruire le nostre origini; la storia evolutiva dell'uomo è ormai una delle più documentate. Ma a quel tempo si trattava di un rovesciamento totale della concezione dell'uomo, una vera

rivoluzione culturale. E sì che Darwin non aveva affatto l'indole del rivoluzionario, ma era una persona mite e calma. Chi invece era sicuramente in prima linea nel difendere le conclusioni evoluzionistiche era Thomas Henry Huxley, che come Darwin, era conscio dell'importanza dello studio dello sviluppo animale per la comprensione dei meccanismi che sottintendono alla evoluzione morfologica: "L'evoluzione non è una speculazione, ma un fatto, e si realizza per epigenesi" "Una teoria della costruzione dei corpi (epigenesi) deve complementare la teoria del cambiamento (selezione naturale). Questo è il modo per ottenere grandi cambiamenti nell'anatomia".

Tuttavia, circa un secolo più tardi ancora non era stata proposta alcuna teoria che spiegasse come i corpi degli animali venissero costruiti. E pensare che alla fine dell'Ottocento, Bateson, che per primo coniò il termine genetica, si era occupato di raccogliere e catalogare tutta una serie di forme aberranti di organismi, caratterizzate dalla presenza di "malformazioni" morfologiche (rane con vertebre in più o in meno, oppure con vertebre dall'identità diversa dal normale; insetti con zampe al posto delle antenne); in questo modo, Bateson sperava di poter decifrare e comprendere la base della variabilità morfologica. Tuttavia fu costretto a concludere che

L'unico modo in cui possiamo sperare di raggiungere la verità è attraverso l'organizzazione di esperimenti sistematici di accoppiamento, un tipo di ricerca che forse richiede una dose di pazienza e di risorse maggiore di qualsiasi altro tipo di investigazione biologica. Presto o tardi questa indagine sarà intrapresa, e allora inizieremo a capire" (*Materials for the study of variation*, 1894).

Solo circa 100 anni dopo è stato possibile "iniziare a capire", grazie agli studi sulla genetica molecolare dello sviluppo condotti sulla *Drosophila melanogaster*, il comune moscerino dell'aceto. Grazie a questi studi, sappiamo oggi che la costruzione del corpo di un animale viene realizzata attraverso il dispiegamento di un programma genetico nel quale una serie di geni regolatori (e i loro prodotti) giocano un ruolo chiave. Quando alcuni di questi non funzionano, o funzionano in modo alterato (per effetto di mutazioni), si altera il piano costruttivo dell'organismo e compaiono, ad esempio, moscerini con zampe al posto delle antenne, o con due paia di ali anziché un paio di ali. Una volta identificati questi geni, si è scoperto che molti di questi sono conservati in tutti gli organismi animali, dove pure controllano la costruzione del piano corporeo. Ad esempio, i geni che controllano l'identità delle strutture lungo l'asse anteroposteriore (i geni *Hox*) fanno essenzialmente questa stessa cosa sia nel moscerino che nei vertebrati (come noi umani), e per questo sono stati indicati come una vera e propria stele di Rosetta, nel senso che hanno consentito di iniziare a decifrare lo sviluppo, non solo della *Drosophila*, ma anche degli altri organismi animali. Anche noi vertebrati in realtà abbiamo dei segmenti che vengono creati durante il nostro sviluppo (i somiti), che preludono alle nostre vertebre: mutazioni di alcuni geni *Hox* producono, in modo simile a quello che accade nella *Drosophila*, cambiamenti nell'identità di una o più vertebre. Come si è scoperto successivamente, non solo i geni *Hox*, ma praticamente tutti i geni che regolano lo sviluppo,

sono ampiamente conservati. Quindi i geni, cioè gli attrezzi necessari per costruire il corpo animale, sono largamente gli stessi nei vari tipi di organismi.

Ma se tutto è così conservato, come si spiega la variazione morfologica? Si tratta essenzialmente di un problema di regolazione genica, di un diverso utilizzo dei geni, cioè degli attrezzi per la costruzione del corpo animale. In un certo senso è come se con gli attrezzi di un'officina dovessimo costruire un'auto; con gli stessi attrezzi potremmo costruire un'Isotta Fraschini, una Cinquecento, o una Ferrari, a seconda di quale progetto seguiamo. Oggi possiamo cercare di capire come le modificazioni della regolazione genica (e quindi del modo di utilizzare gli attrezzi) abbiano cambiato il piano costruttivo base dei vertebrati, per generare ad esempio un pesce, con numerose vertebre e senza arti, ma pinne, oppure una rana, con poche vertebre e arti da tetrapode, oppure un serpente, con corpo allungatissimo formato anche da più di 300 vertebre, ma privo di arti. Quest'ultimo esempio è un caso particolarmente eclatante; serpenti e lucertole sono strettamente imparentati, ma mentre le lucertole hanno vertebre cervicali, toraciche (fornite di coste), lombari, sacrali (fuse nella pelvi) e caudali, i serpenti hanno vertebre che, fino alla regione cloacale hanno la tipica morfologia toracica e sono fornite di coste. I geni *Hox* stabiliscono le identità antero-posteriori, ed in effetti è stato osservato che i confini tra le varie regioni (cervicale, toracica etc.) sono segnati, in tutti i vertebrati, dagli stessi geni *Hox*; ad esempio *Hoxc6* segna il confine tra la regione cervicale e quella toracica. Nei serpenti, ed in particolare è stato studiato il pitone, geni *Hox* come *Hoxc6* e *Hoxc8*, tipici delle regioni toraciche, hanno espanso la loro zona di espressione lungo l'asse antero-posteriore, trasformando vertebre cervicali e vertebre lombari in tipiche vertebre toraciche, spazzando via lo spazio per il cinto scapolare, mentre quello pelvico si riduce, ed in altre specie di serpenti scompare del tutto. Quindi possiamo ritenere che le modificazioni nella regolazione dell'espressione (e cioè dell'attività) di questi geni abbiano completamente trasformato la struttura corporea del serpente rispetto alla lucertola. Per dimostrare questo sui serpenti bisognerebbe riportare "indietro" (cioè più posteriormente), l'espressione dei geni *Hoxc6* e *Hoxc8*. Attualmente non è possibile realizzare questo esperimento nel serpente, in quanto non è stata messa a punto la procedura, ma è concettualmente pensabile. Il risultato atteso sarebbe di ottenere nuovamente vertebre cervicali nella parte anteriore del corpo del serpente e così riportare indietro l'evoluzione. Benché questo particolare esperimento non sia attualmente realizzabile nel serpente, esperimenti realizzati sul topo dimostrano indirettamente che le cose assai probabilmente sono andate così; infatti, nei topolini, spostando in avanti l'attività dei geni *Hox* "toracici" si causa la comparsa di piccole coste sulle loro vertebre cervicali. Esperimenti che in un certo senso riportano indietro l'evoluzione sono stati tuttavia effettivamente realizzati nel topo. In uno di questi, modificando il funzionamento di un gene chiave, gli abbozzi somitici che normalmente costituiscono la regione occipitale del cranio, ed assimilati ad esso durante l'evoluzione, vengono "estratti" dalla regione occipitale e vanno invece a formare pezzi simili a vertebre davanti alla prima vertebra cervicale, l'atlante. Quindi, l'antico programma di sviluppo che prevedeva la formazione di vertebre appare

ancora in grado di funzionare nel modo ancestrale, anche se è stato modificato per la costruzione la regione posteriore (occipitale) del cranio.

In modo analogo, forme antiche di insetti avevano appendici “alari” sul primo segmento toracico e sui segmenti addominali. La perdita di funzione, per mutazione, dei geni omeotici che controllano il destino dei segmenti posteriori (*Ubx* e *Abd-A*) comporta la comparsa di dischi imaginali per le ali anche sui segmenti addominali, dimostrando che la potenzialità di sviluppare ali esiste anche su questi segmenti e ponendo in luce la persistenza di un programma genetico per la loro formazione: tracce di un vecchio programma di sviluppo oggi non più utilizzato negli insetti. Quindi, anche nel DNA di *Drosophila*, è rimasta traccia di antichi programmi genetici che sono stati modificati durante l’evoluzione a favore di nuovi programmi per lo sviluppo del piano costruttivo odierno. Quale migliore prova dell’evoluzione?

La potenzialità di formare ali su segmenti diversi dai due che le portano normalmente quindi esiste; ed in effetti, in un gruppo affine alle nostre cicale, questa potenzialità viene “sfruttata”: la famiglia dei Rincoti Membracidi è caratterizzata dallo sviluppo, sul primo segmento toracico normalmente privo di ali, di un paio di ali criptico modificato in ogni sorta di bizzarre appendici.

Etienne Geoffroy de Saint Hilaire, propose che ci fosse stata un’inversione dell’asse dorso-ventrale tra vertebrati e artropodi, e che quindi queste due linee filetiche sarebbero riconducibili ad un comune tipo ancestrale (per il quale è stato oggi proposto il nome di Urbilaterio). Su questo, e sul suo concetto di unità di tipo, fu severamente sconfitto da Cuvier, ma oggi geni che vengono riconosciuti omologhi sono attivi in modo esattamente opposto nell’asse dorso-ventrale negli artropodi rispetto ai vertebrati: negli artropodi *short gastrulation* è attivo sul lato ventrale (dove promuove lo sviluppo ventrale), mentre il suo corrispondente, *chordin*, nei vertebrati è attivo sul lato dorsale (dove promuove le strutture dorsali); in modo opposto sono espressi *decapentaplegic* in *Drosophila* e il suo omologo *bmp4* nei vertebrati. Questa situazione rende merito a Geoffroy e dimostra, una volta di più, che lo studio delle modalità genetico-molecolari che regolano lo sviluppo degli organismi animali contribuisce a chiarire relazioni altrimenti nebulose tra le varie forme viventi. Quindi, in conclusione non siamo così diversi, anche nel modo in cui veniamo costruiti, da una mosca, o da un comune antenato urbilaterio.

Nel 2001, il sequenziamento del genoma umano fu salutato come un grande passo per la comprensione di come il nostro DNA controlla tutti gli aspetti del funzionamento della specie umana, incluse molte possibili patologie. Oggi le tecniche di sequenziamento del DNA stanno rendendo possibile la decifrazione dei genomi di un gran numero di specie, incluse quelle specie chiave di particolare significato dal punto di vista evolutivo; la conoscenza di questi genomi promette di essere ancora più interessante e importante della stessa conoscenza del genoma umano, ai fini della comprensione di che cosa rende differenti le specie animali e vegetali, e della decifrazione di che cosa ci rende al tempo stesso diversi, benché simili, ai nostri cugini animali.

BIBLIOGRAFIA

- Scott Gilbert, *Developmental Biology*, Sinauer (Trad. Italiana, *Biologia dello sviluppo*, Zanichelli).
- Carroll, Grenier, Weatherbee, *From DNA to diversity*, Blackwell (Trad. Italiana, *Dal DNA alla diversità*, Zanichelli).