LORENZO A. PINNA

LA SELEZIONE NATURALE: LE CERTEZZE SPERIMENTALI*

Io stimo più il trovar un vero, benché di cosa leggiera, che'l disputar lungamente delle massime questioni senza conseguir verità nissuna.

Questa celebre annotazione di Galileo (considerata un po' il manifesto degli scienziati riduzionisti) in qualche modo sintetizza i due argomenti trattati in questa tornata – l'EVOLUZIONE DELLE SPECIE e la SELEZIONE NATURALE – dei quali il primo rientra ancora nella categoria delle «massime questioni», di cui si può discutere approfonditamente ma non pretendere di raggiungere conclusioni incontrovertibili, mentre il secondo, la selezione naturale, non voglio dire usando il provocatorio linguaggio di Galileo che sia futile («leggiero»), ma certamente è un fenomeno del quale oggi esistono prove tangibili.

Se però ci riportiamo ai tempi di Darwin – circa 150 anni fa – le conoscenze biologiche erano ancora così rudimentali, e soprattutto i metodi d'indagine biochimici così inadeguati (per non dire inesistenti!), che anche la selezione naturale rientrava tra le ipotesi, le sagaci intuizioni non ancora dimostrabili.

Paradossalmente inoltre, mentre oggi si tende a considerare la selezione naturale propedeutica all'evoluzione – strumentale ad essa –, leggendo l'*Origine delle specie* si ha la netta impressione che nella mente di Darwin l'idea primigenia sia stata l'evoluzione delle specie e che solo successivamente, nel tentativo di escogitare un meccanismo plausibile per essa, Darwin, influenzato anche da altri illustri contemporanei, intuì che questo poteva essere la SELEZIONE. Ispirato – lui ed i suoi colleghi – non da quella naturale che Darwin si limitò a postulare, profetizzandone l'esattezza, ma da quella artificiale, da millenni empiricamente praticata dall'uomo, dagli allevatori in particolare e dagli agricoltori, con le tecniche degli «incroci mirati». A costoro, con felice intuizione, Darwin sostituì la natura, una natura più matrigna che madre ove si consideri la "spietatezza" – in un'ot-

* Comunicazione letta il 16 aprile 2009 nell'Odeo Olimpico.

tica antropocentrica e moraleggiante – degli strumenti adoperati: l'ostilità dell'ambiente, la scarsità delle risorse (qui emerge l'influenza di Malthus sulle teorie di Darwin), la competizione feroce tra specie diverse e tra individui della stessa specie.

Sia nella sua intuizione primaria, l'evoluzione delle specie – suggerita a Darwin non solo dall'acutezza delle sue osservazioni naturalistiche, ma anche dalla sua profonda ed umana religiosità di stampo anglosassone, quel religioso buonsenso che ritroviamo in san Tommaso Moro, cui appare disdicevole ed ottuso pretendere che il Creatore si sia dovuto occupare di ogni minuto dettaglio, intento a riempire con innumerevoli specie ogni angolo del creato! – sia nel proporre che una selezione naturale fosse stata lo strumento preposto all'evoluzione delle specie, Darwin dette una prova straordinaria della sua dote più rimarchevole: lo spirito di osservazione critico, mentre non poté certo escogitare – i tempi non erano maturi – metodi sperimentali per convalidare le sue teorie.

Anche Galileo fu un valido osservatore – benché talora un po' superficiale e frettoloso... –, ma la sua vera gloria fu un'altra: l'invenzione del metodo sperimentale, già applicabile ai suoi tempi allo studio di molti fenomeni fisici, ma non ancora utilizzabile, neppure ai tempi di Darwin, per indagare nell'ambito delle scienze biologiche.

Ciò si riflette in un altro paradosso: dopo Darwin per decenni i maggiori "darwinisti", in primis i suoi amici Lyell e Huxley, cercarono di consolidare il concetto di evoluzione delle specie facendo a meno della selezione naturale, nella quale sotto sotto non credevano, o non la ritenevano idonea a dimostrare la teoria dell'evoluzione. Fu solo verso la metà del secolo scorso che la selezione naturale fu "rivalutata" dai "neo-darwinisti"e nei decenni successivi gli enormi progressi della biochimica, della genetica e della biologia molecolare fornirono le prove che la selezione naturale non è una teoria ma un fatto, un accadimento continuo e dimostrabile.

Per sommi capi alla base delle selezione stanno due concetti, entrambi dimostrabili ed inoppugnabili: i) la **MUTABILITÀ accidentale del genoma**, e quindi delle caratteristiche degli organismi viventi, e ii) la capacità dell'**ambiente** di determinare il destino di queste mutazioni, eliminando quelle dannose e favorendo quelle eventualmente vantaggiose.

Come l'originale di un antico manoscritto per successive trascrizioni e traduzioni, per quanto eseguite in buona fede nel più fedele dei modi, subisce inevitabilmente delle alterazioni, generando versioni, o «codici» significativamente diversi su cui si accapigliano i filologi, lo stesso accade con i geni, gli schemi progettuali delle proteine, teoricamente tramandati inalterati di generazione in generazione nel-

le stessa specie con meccanismi di trascrizione e di traduzione il più fedeli possibile.

In realtà – concentriamoci su un singolo gene, rappresentato nella figura 1 come una pallina – in seguito ad errori di trascrizione e di traduzione, cui possono contribuire fattori esterni, genericamente definiti agenti mutageni, e nonostante esistano complicatissimi meccanismi di controllo degli errori e scarto dei prodotti malriusciti, fino alla decisione estrema di suicidarsi da parte della cellula che si accorge di aver fatto troppi errori non rimediabili («apoptosi»), nonostante tutto ciò, svariate mutazioni possono sopravvivere, rappresentate nella figura 1 da geni di forma diversa dalla pallina originale.

Solo quando questi geni mutati si sono manifestati, esprimendo proteine diverse cui corrispondono organismi anch'essi con proprietà diverse, può intervenire l'ambiente, operando la sua selezione: gli organismi con i geni "svantaggiosi" verranno gradualmente soppressi nella concorrenza con gli altri, mentre quelli nei quali la mutazione abbia eventualmente apportato un carattere vantaggioso verranno favoriti e finiranno con il prevalere. Si noti la relatività del concetto stesso di "vantaggioso" e quindi del processo di selezione: una mutazione vantaggiosa in un certo ambiente – poniamo in un ambiente arido perché consente una minore dispersione idrica – non lo sarà o addirittura sarà svantaggiosa in un altro ambiente, dove per esempio l'acqua è in eccesso.

Nel caso della **selezione artificiale** le mutazioni sono quelle già viste: accadono accidentalmente e naturalmente. Ma, come si vede nella figura 1, a decidere quali sono vantaggiose non è l'ambiente, bensì l'uomo, che conserva ed incrocia tra loro solo gli organismi con i caratteri voluti, e così sta facendo da millenni. Per semplicità qui si è immaginato che la mutazione selezionata in natura (il quadratino) sia la stessa che interessa all'uomo, ma di solito non è così: le due "logiche" sono ben diverse, come abbiamo cercato di mostrare in una tornata di un paio di anni fa. Un frutto spinoso può venire selezionato in natura perché poco appetibile agli animali selvatici che lo distruggerebbero prima che i semi siano maturi; al contrario l'uomo tenderà a scartarlo, cercando casomai di recuperare il gene originale, "senza spine", per migliorarne le caratteristiche organolettiche.

Per far questo oggi l'uomo, che conosce il genoma e le basi molecolari che determinano le proprietà di una proteina, può seguire una scorciatoia, facendo a meno delle mutazioni spontanee, e modificando direttamente il gene nella maniera voluta: se vuole, può ottenere questo quadratino, il gene "vantaggioso", con un solo passaggio: il prodotto sarà identico a quelli ottenuti mediante selezione

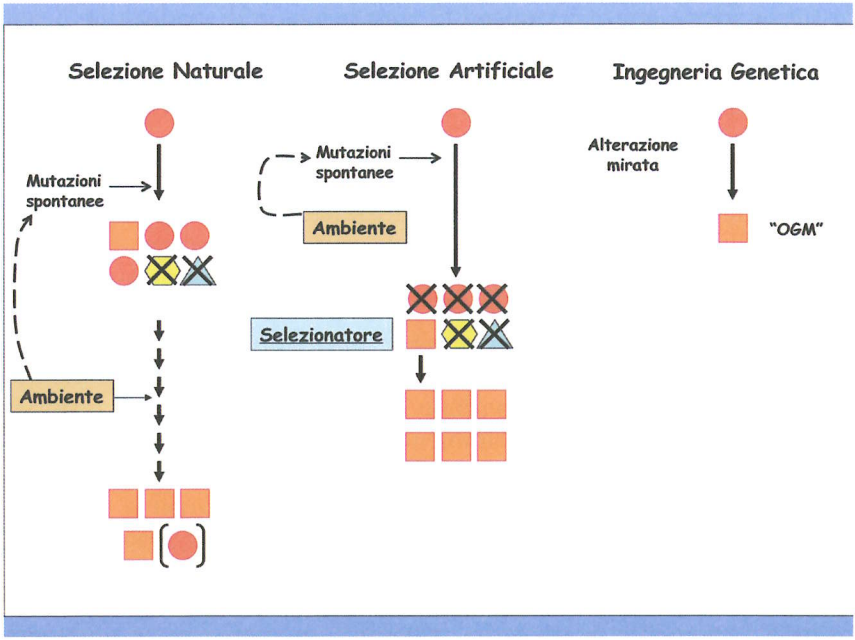

Fig. 1. Rappresentazione schematica dei meccanismi che possono generare una mutazione, mediante selezione naturale, selezione artificiale o manipolazione genica. Nel primo caso la selezione è operata dall'ambiente, nel secondo dall'uomo mediante incroci mirati, nel terzo dall'uomo che interviene direttamente sul gene di interesse. Il gene originario (*wild type*) che subisce la mutazione è indicato con un cerchio, quello mutato da un quadrato. Le altre figure geometriche rappresentano mutazioni casuali destinate a scomparire in quanto sfavorite dalla selezione.

naturale o artificiale, anche se avrà un nome impopolare: OGM, organismo geneticamente modificato.

Verranno di seguito esaminati due ambiti nei quali il meccanismo di selezione naturale si è potuto dimostrare con relativa facilità: le **farmaco-resistenze** che compaiono a carico di micro-organismi patogeni o di cloni cellulari che si riproducono velocemente, rendendo così facile osservare la comparsa e l'affermarsi delle mutazioni "vantaggiose" in tempi brevi; ed alcune **malattie genetiche** per le quali esiste una copiosa messe di dati epidemiologici oltre che storico-geografici, biochimici e genetici a favore della tesi che queste mutazioni dannose negli organismi omozigoti siano sopravvissute e si siano diffuse perché agli organismi eterozigoti («portatori sani» della patologia) conferiscono dei vantaggi che ne hanno favorito la selezione.

Come esempio di farmaco-resistenza verrà illustrato il caso di cloni di cellule tumorali responsabili di una forma di leucemia (CML, leucemia mieloide cronica) la cui basi molecolari consistono nella mutazione di un enzima (la tirosina chinasi ABL) che di conseguenza diventa eccessivamente attivo. Lo sviluppo di un inibitore specifico di questo enzima ha consentito di ottenere un farmaco (noto come *Glivec* o *Imatinib*) capace di curare questa leucemia a tempo indeterminato come una qualsiasi malattia metabolica (per esempio la gotta con l'allopurinolo o il diabete con la metformina) e con enorme successo. Tuttavia alcuni pazienti dopo un certo periodo di tempo sviluppano una resistenza che li rende incurabili. Si è visto che ciò è dovuto al fatto che la presenza del farmaco favorisce la selezione di un'altra mutazione, di per sé non patologica, ma che rende la molecola dell'enzima refrattaria al farmaco stesso e le cellule cancerose che contengono questa mutazione meno vulnerabili.

Il caso meglio studiato di una malattia genetica la cui diffusione è dovuta a selezione naturale è quello dell'anemia falciforme e più in generale delle talassemie provocate da mutazioni dell'emoglobina che ne compromettono la funzionalità come trasportatore dell'ossigeno nei tessuti.

La diffusione delle talassemie in determinate aree geografiche è dovuta al fatto che i portatori sani della mutazione (eterozigoti) sono refrattari all'agente della malaria, fattore questo che ha finito con il favorire selettivamente le mutazioni talassemiche in quegli ambienti in cui la malaria è particolarmente diffusa. Anche nel caso della fibrosi cistica, dovuta alla più frequente tra le mutazioni causative di una malattia genetica (riscontrabile nel 4% della popolazione di origine europea) esistono forti indizi che sia stata favorita dalla selezione naturale. Sono disponibili in proposito solidi argomenti storico-geografici ed epidemiologici, mentre le basi biochimiche sono ancora oggetto di studio e di dibattito.