

Il mosaico dei genomi

di [Vittorio Sgaramella](#)

Pubblicato il 07/09/2009

Non solo siamo, come tutti gli organismi, colonie di cellule specializzate, ma siamo anche mosaici di genomi differenti. Sta vacillando così uno degli ultimi dogmi della biologia molecolare, secondo il quale ogni cellula somatica di un organismo è dotata dello stesso repertorio di geni che si è costituito con lo zigote, mentre la differenziazione è frutto della espressione differenziata di quell'unico genoma. Con questo cambiamento di prospettiva viene meno anche uno degli ultimi capisaldi della "unità dell'individuo", quello genetico, dopo che la filosofia e le neuroscienze hanno messo in discussione l'unità dell'io cosciente, ormai considerato come una illusione. *di*

Il genoma è l'insieme delle sequenze di DNA presenti in una cellula vivente. Si parla di genoma di specie, organismi, cellule: il primo è un'astrazione, come il disegno di un corpo in un atlante anatomico; il secondo dovrebbe descrivere la sequenza del DNA di ognuno di noi; il terzo indica la dotazione genetica di una nostra singola cellula. I genomi pubblicati attorno al 2000 erano sequenze "operativamente complete" dei DNA di cellule del sangue forniti da più individui, mescolati per una malintesa riservatezza e decifrati come si poteva. Insieme originano il genoma di "riferimento" di Homo sapiens. I genomi più recenti riguardano precisi individui (due famosi genomisti, Watson e Venter; e alcuni anonimi), ma rischiano d'essere ancora delle astrazioni: non sappiamo quanto le cellule analizzate rappresentino la genetica dei soggetti (abbiamo ~200 tipi di cellule diverse per forma, funzione) e la sua stabilità nello sviluppo (il ricambio delle cellule dell'embrione richiede giorni; del cervello, anni). Sarebbe più utile un'istantanea del genoma d'una singola cellula ad un determinato stadio di sviluppo: ma il DNA contenuto in una cellula è insufficiente, per cui dobbiamo usarne migliaia, sperando che siano genomicamente omogenee.

Sulla variabilità dei genomi somatici di un singolo individuo riparte così un dibattito iniziato cent'anni fa: ci si chiedeva se alla base delle differenze tra i nostri tessuti ci fossero genomi diversi oppure genomi identici usati in modi diversi. Alla fine prevalse l'identità: questa favorì il trionfo del "dogma centrale della biologia": l'informazione genetica fluisce dal DNA all'RNA e da questo alle proteine, i percorsi inversi sono proibiti, per cui il DNA, invariabile a meno di mutazioni rare e casuali, domina le transazioni cellulari. Prese così le mosse l'inquietante caccia al clone: in realtà un 1% di successi osannati come la "seconda creazione" oscuravano un 99% di fallimenti di varia natura, a volte fraudolenta. Oggi si stenta a credere che mentre i primi sono stati sbandierati a lungo come prova della stabilità dei genomi somatici rispetto allo zigote, totipotente per definizione, ancora si glissa sul monito dei secondi: la maggioranza dei genomi somatici nel corso dello sviluppo subisce riorganizzazioni strutturali sempre più estese e quindi sempre più cospicue riduzioni funzionali. L'impatto sulla clonabilità non era sfuggito agli operatori più avveduti, tra cui il Jackson Lab, gruppo leader nella produzione di animali da laboratorio: fu tra i pionieri della clonazione e tra i primi a dissociarsene. Anche la teoria dava segnali coerenti: da un lato il numero di divisioni cellulari (mitosi) richieste per il nostro sviluppo completo supera il milione di miliardi, troppi perché ne escano genomi tutti identici; dall'altro i nostri geni sono ~22.000, un terzo di quelli di un protozoo: qualcosa che arricchisca la nostra dotazione genica ci vuole e la variabilità dei genomi somatici sembra fatta apposta, come nella difesa immunitaria e in altre funzioni che ci relazionano con l'esterno (olfatto?). Intanto s'erano scoperti retrovirus, trasposoni, pseudogeni: tutti elementi a RNA che diventano DNA e s'integrano nel genoma in modo vario e casuale. La loro scoperta abrogò non solo il "dogma centrale", ma anche, in sordina, quello dell'invariabilità del genoma somatico. Il quadro è confermato da recenti analisi cromosomiche delle cellule di embrioni

precoci: emerge un'alta variabilità genomica, probabile risultato di un'incessante esplorazione, per la quale la specie *H. sapiens* paga con l'~80% delle fecondazioni, abortite all'insaputa della madre. Ma il vantaggio nell'evoluzione e nello sviluppo potrebbe essere non meno cospicuo: ~30% dei neuroni presentano riorganizzazioni cromosomiche, dalle quali vengono selezionate le più funzionali nello sviluppo fisiopatologico e nell'evoluzione.

A tanti indizi sulla variabilità del genoma somatico aggiunge infine concretezza il sequenziamento del DNA, ora capace di sfornare in parallelo migliaia di sequenze al giorno e di svelarne i più sottili aspetti "epigenetici". I buchi nelle sequenze che a centinaia ancora frustrano i vari Progetti Genomi forse sono conseguenza di variazioni nel numero di copie di segmenti diverse da tessuto a tessuto. Nell'uomo riguardano all'incirca un decimo del DNA e sfruttano meccanismi riconducibili alla riparazione del DNA.

Ma se davvero siamo dei mosaici genomici, sorgono alcune domande. Tra i miei tanti genomi, quale mi rappresenta meglio? La sequenza che svela "chi" sono ai giudici, può anche mostrare "come" sono agli psicobiologi? Quale genoma posso clonare per recuperare quell'informazione che a suo tempo mi ha formato, ma che intanto invecchia con me? Quali cellule del mio soma riesco a far tornare staminali per rigenerarmi senza scatenare neoplasie? Forse è il caso d'estendere al DNA del nucleo cellulare quel principio che quasi un secolo fa Heisenberg applicò alle particelle elementari del nucleo atomico: per lo stesso genoma non è possibile distinguere sequenza e funzioni. Intanto, sensibilità e ambiguità di questi dati sconsigliano di metterli in rete e di venderne nei supermercati ingannevoli kit fai-da-te.

Tutte queste considerazioni giustificano l'elezione della variabilità somatica del genoma umano a "breakthrough del 2007" da parte della rivista *Science* e rendono impellente la messa a punto di progetti di ricerca dedicati al suo studio comparato nelle cellule somatiche vegetali, animali e umane.