

Biodiversità nel Corpo Fisico Umano.

Le nuove frontiere della Metagenomica e del Quorum Sensing.

Massimo Pregnotato

QuantumBiolab- Dipartimento di Chimica Farmaceutica – Viale Taramelli 12, Università degli Studi di Pavia,

27100 Pavia – Italy - maxp@quantumbionet.org

*Conferenza presentata a: “Biodiversità nella scienza e nell’arte”
Firenze 10 marzo 2010 - Palazzo Strozzi, Sede Vieusseux, Sala Ferri*

L’essere umano

L’essere umano è un sistema complesso riconosciuto da molte culture come costituito da più componenti. Oltre al corpo fisico, universalmente riconosciuto, le altre componenti generalmente accettate sono quella emozionale, mentale e spirituale. In altri casi si distingue l’anima dallo spirito, tuttavia nella storia mondiale dai Vedanta agli Egizi fino a gruppi esoterici più moderni le suddivisioni delle parti dell’uomo sono molto spesso sovrapponibili.

Il corpo fisico umano

Un corpo fisico umano medio è costituito da circa 10^{13} (10,000,000,000,000 o circa dieci trilioni) di cellule. I microorganismi che risiedono nel corpo umano adulto sono stimati intorno a 10^{14} cellule, il che equivale a dire che il 90% del nostro corpo non è umano. Ovviamente le cellule umane continuano a contribuire per la maggior parte del nostro peso corporeo in quanto essendo i batteri residenti costituiti da cellule molto più piccole di quelle umane il loro peso collettivo è solo di circa 900 grammi.

L’essere umano è intimamente connesso con le comunità batteriche che ci circondano e ci danno supporto. Infatti molti processi umani di base, dipendono dai trilioni di microbi che iniziano a colonizzare il nostro corpo subito dopo la nascita. La grande maggioranza di essi non è pericolosa anzi, provvede ad alcune funzioni essenziali come aiutarci nella digestione del cibo, nell’abbattimento di tossine e nella lotta contro svariate malattie provocate da altri microbi invasori.

Oltre ai menzionati microrganismi, nel nostro corpo risiedono trilioni di virus, solitamente non riconosciuti come forme di vita indipendenti ma come strutture non umane in grado di utilizzare i macchinari umani per riprodurre se stessi.

Nel 2002, il premio Nobel Joshua Lederberg ha coniato il termine “Superorganism” per descrivere l’insieme di cellule umane e non umane che occupano lo spazio del nostro corpo fisico. Una sua dichiarazione recita: *“La velocità dell’evoluzione dei microbi non ha paragoni con quella dei mammiferi, essendo anche un miliardo di volte maggiore. Un anno nella vita dei batteri è pari all’intera durata dell’evoluzione dei mammiferi”*. Questo fenomeno apre la porta a tutta una serie di importanti considerazioni sull’evoluzione dell’uomo e sulla sua componente genomica.

Microbioma

Il microbioma è definito come la collezione completa dei microbi (batteri, funghi, virus ecc) che coesistono naturalmente nel corpo umano. Lo studio del microbioma umano può condurre a nuovi concetti e linee guida di valore nel campo della nutrizione umana, nella scoperta di nuovi farmaci e nella medicina preventiva. Tali studi possono accrescere enormemente la nostra comprensione di malattie complesse quali l’obesità, il cancro e le malattie immunitarie come ad esempio l’asma.

A tal fine il National Institutes of Health Americano ha lanciato il progetto denominato “The Human microbiome project (HMP)” allo scopo di identificare e caratterizzare i microrganismi associati ad un corpo sano e quelli presenti in un corpo malato. Si tratta di un progetto quinquennale ben strutturato e con un budget totale di 115 milioni di dollari. Il fine ultimo di questo progetto e di altri simili è quello di testare se cambiamenti nel microbioma umano sono associati a stati di salute o di malattia nell’uomo.

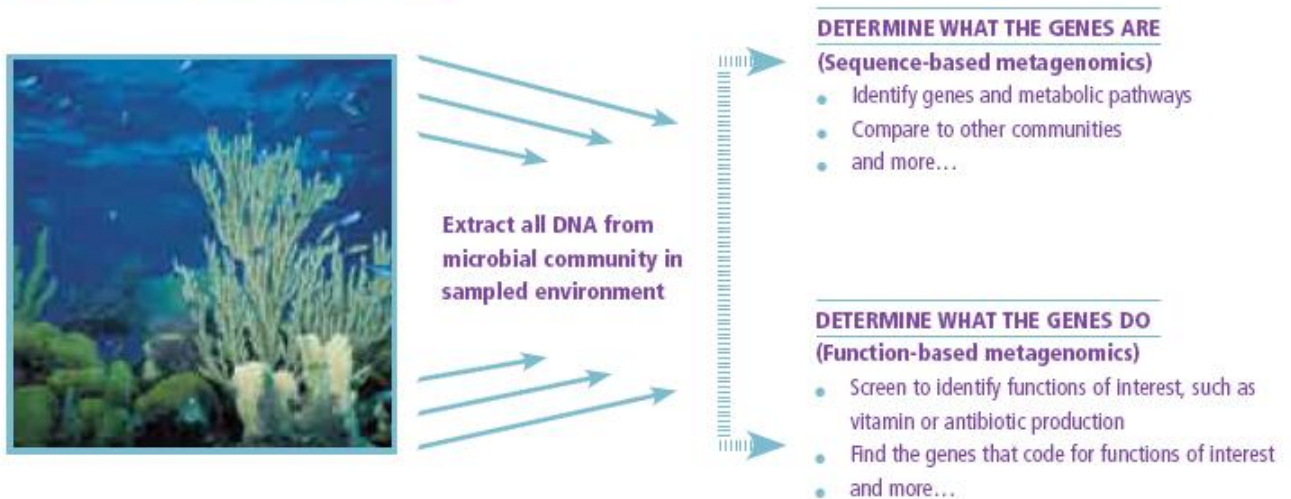
In Europa il progetto METAHIT ('Metagenomics of the human intestinal tract') è stato finanziato con 11,4 milioni di euro attraverso il tema 'Salute' del Settimo programma quadro (7° PQ). Il progetto quadriennale è partito nel 2008 e riunisce 14 partner provenienti da Cina, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito.

Nello studio in questione, i ricercatori METAHIT hanno analizzato il DNA microbico trovato nei campioni di feci prelevati da 124 adulti europei. Tra i partecipanti allo studio - provenienti da Danimarca e Spagna - vi erano persone di peso normale, in sovrappeso e obese. Alcune soffrivano anche di malattie infiammatorie intestinali (MII). Nel corso della loro ricerca, il team ha sequenziato 576,7 gigabase di materiale genetico, più di qualsiasi altro studio fino ad oggi. La serie di geni microbici comprende 3,3 milioni di geni, cosa che la rende 150 volte più grande del genoma umano. Oltre il 99% delle specie microbiche nei campioni è risultato essere composto da batteri; sono state individuate 1.150 specie, molte delle quali nuove per la scienza. Ogni individuo presentava almeno 160 specie di microbi nelle sue viscere, e i ricercatori sono rimasti sorpresi di scoprire che le comunità microbiche intestinali riscontrate nei campioni erano abbastanza simili tra loro (Junjie Qin et al, 2010).

Metagenomica

La metagenomica è un campo emergente in cui la potenza dell'analisi del genoma (analisi del DNA di un organismo) è applicata ad intere comunità di microbi, sorpassando la necessità di isolare e coltivare le singole specie batteriche. Nel suo approccio e metodo, la metagenomica trascende il genoma individuale e permette allo scienziato di studiare tutto il genoma di una comunità nel suo insieme. Comparando comunità batteriche in persone di età, origine e stato di salute diversi, i ricercatori sperano di trovare come specifici microorganismi possono prevenire o accrescere il rischio di certe malattie o come possono essere manipolati per aumentare lo stato di salute. Il genoma delle comunità microbiche che vivono nel corpo umano (microbioma) contiene circa 100 volte più geni rispetto a quelli del genoma umano. In altre parole il "metagenoma umano", il set di tutti i genomi contenuti nel nostro corpo, è circa 100 volte più esteso del "genoma umano" finora considerato.

THE METAGENOMICS PROCESS



Sociomicrobiologia: comunità multicellulari procariotiche

I batteri possono organizzarsi in comunità in cui i singoli individui comunicano tra loro e coordinano l'espressione genica e quindi il comportamento della comunità batterica nel suo complesso. Questo fenomeno è stato denominato "*sociomicrobiologia*" da E.P. Greenberg.

Il *quorum sensing* è la regolazione dell'espressione genica in risposta alle fluttuazioni della densità di popolazione mediante la percezione di una concentrazione soglia di molecole-segnale extracellulari. Nelle comunità di batteri, singole cellule si differenziano e svolgono specifiche funzioni, con eventuale suddivisione dei compiti. I biofilm sono la forma predominante di vita batterica nell'ambiente e nel corpo umano sano e malato. Sono comunità sessili, organizzate, racchiuse in una matrice e si sviluppano su superfici e in ambienti acquosi e umidi. Il vantaggio della crescita su superfici rispetto alla crescita in soluzione è che in questo modo la concentrazione locale dei nutrienti è più alta.

Quorum sensing: la comunicazione nel mondo dei batteri

I batteri possono comunicare tra di loro utilizzando un linguaggio fatto di sostanze chimiche. I batteri hanno evoluto dei sistemi per “contarsi” ed esprimere determinati geni solo quando la loro popolazione raggiunge una determinata dimensione, ovvero un “quorum”. Questo fenomeno consente a tutte le cellule di una popolazione microbica di regolare, in modo coordinato, l’espressione di una serie di geni in funzione della densità della popolazione stessa. Si attua mediante la produzione, secrezione e percezione di molecole segnale specifiche.

Nel caso dei batteri Gram-negativi è utilizzato un sistema LuxI / LuxR (bioluminescenza) dove la molecola segnale (autoinduttore) è omoserina lattone acilato (acylated-HSL) sintetizzato dall’enzima LuxI. La diffusione del segnale avviene per libera diffusione attraverso la membrana cellulare e la percezione del segnale e risposta sono mediati dalla proteina LuxR, recettore per acylated-HSL nel citoplasma, e attivatore dell’espressione genica.

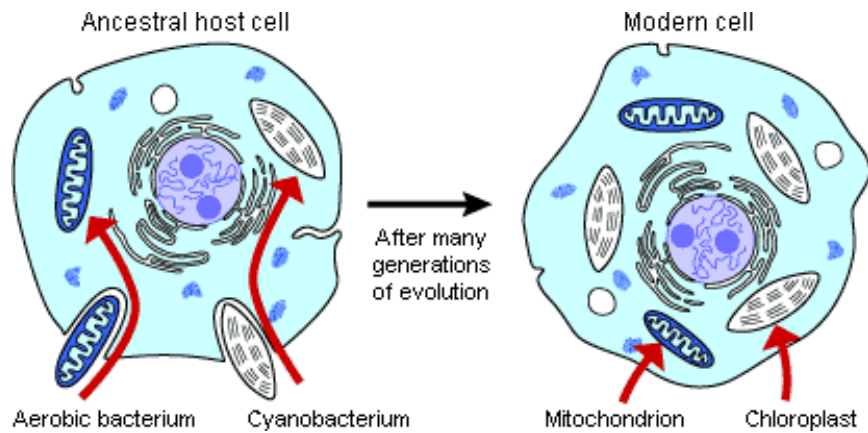
Nel caso dei batteri Gram-positivi è utilizzato un sistema ComD / ComE (competenza) dove la molecola segnale (autoinduttore) è un peptide. La diffusione del segnale avviene per secrezione mediante un trasportatore dedicato, contenente una ATP-binding cassette (ABC transporter) e la percezione del segnale e risposta sono mediati da proteine ComD / ComE, sistema a due componenti, chinasi sensore di membrana più effettore citoplasmatico, con cascata di fosforilazioni.

Il quorum sensing negli ecosistemi batterici prevede anche la comunicazione tra generi e regni diversi. La lettura di segnali emessi da altre specie (segnale comune) permette la cooperazione / simbiosi tra specie diverse e la misura della popolazione microbica complessiva nell’ambiente.

E’ interessante notare che l’interferenza con il quorum sensing da parte di eucarioti o di procarioti come meccanismo antibatterico è attuato mediante l’inattivazione delle molecole segnale ed è stato evidenziato tra batteri diversi che occupano la stessa nicchia ecologica e tra ceppi diversi della stessa specie batterica. Un simile fenomeno potrebbe esistere anche nella relazione ospite (animale o pianta) e parassita o simbiote.

Endosimbiosi

L’evoluzionista Lynn Margulis ha ipotizzato che uno dei principali eventi organizzativi nella storia dell’evoluzione della vita, coinvolge la fusione di due o più linee evolutive attraverso la simbiosi. Secondo la Margulis i mitocondri, contorti organelli che generano l’energia richiesta per il metabolismo, assomigliano notevolmente ai batteri. Analogamente le alghe e le cellule delle piante hanno un secondo set di organelli noti come cloroplasti che utilizzano per condurre la fotosintesi. Essi catturano l’energia proveniente dai raggi solari e la utilizzano per dirigere le reazioni biochimiche inclusa la reazione tra biossido di carbonio e acqua per produrre materia organica. Anche i cloroplasti come i mitocondri assomigliano ai batteri. Si pensa che entrambi questi organelli possano essere l’evoluzione di batteri simbiotici derivanti dai cianobatteri, microorganismi in grado di sfruttare la luce e molto diffusi negli oceani e nelle acque dolci.



Secondo Paolo Manzelli, *“la teoria “endo-simbiotica” non limita alla competizione l’evoluzione dei sistemi ma mette in viva luce il mutualismo d’azione cooperativa, tra differenti DNA conviventi nella stessa cellula eucariotica, collaborazione che ha permesso di attuare la via metabolica basata sull’assunzione di ossigeno mediante il processo di respirazione nelle forme viventi. La scienza non e’ neutrale, non e’ infatti un puro caso che venne socialmente accettata la teoria di Darwin agli inizi dello sviluppo della società industriale, proprio in quanto per Darwin il motore dell’evoluzione e’ la selezione naturale che venne storicamente accettata quasi fosse il “corollario” della teoria economica vincente nella società industriale fondata sulla competizione delle imprese. Similmente la teoria delle cooperazione “endo-simbiotica” pone oggi una sfida non solo ai concetti dell’evoluzione in biologia, ma si propone storicamente come una nuova modalità di intendere lo sviluppo sociale ed economico nel passaggio tra la società industriale e la futura società della conoscenza condivisa.”*

I batteri comunicano e vivono in democrazia.

In un recente studio apparso su Nature, Nico Boon e Daniele Daffonchio dimostrano che l’organizzazione fondata sull’uguaglianza fa funzionare meglio le comunità di microbi. Grazie alla presente crisi globale della biodiversità, le relazioni stabilità-biodiversità e gli effetti della biodiversità sul funzionamento dell’ecosistema, sono diventati argomenti di primaria importanza in ecologia. La biodiversità è un termine complesso che include gli aspetti tassonomici, funzionali e temporali della diversità negli organismi ed i parametri di misura più importanti sono la *“richness”* (numero di specie) e la *“evenness”* (abbondanza relativa di specie). La maggior parte degli studi di biodiversità ha finora considerato la *richness* come parametro predominante, tuttavia viene ora dimostrato come nel microcosmo dei microbi la *evenness* iniziale della comunità sia un fattore chiave per preservare la stabilità funzionale di un ecosistema. Grazie a manipolazioni sperimentali della *richness* e *evenness* iniziali di un microcosmo costituito da comunità di batteri denitrificanti, è stato scoperto che la stabilità dell’ecosistema denitrificante sottoposto a stress salino era fortemente influenzato dalla *evenness* iniziale della comunità. Pertanto, quando le comunità sono ampiamente *uneven* (caratterizzate da scarsità relativa di specie) o vi è una estrema dominanza di una di poche specie, vi è minore resistenza agli stress ambientali e un peggior funzionamento complessivo. Questa influenza dell’*evenness* sui processi degli ecosistemi in ambienti naturali o umanizzati costituisce uno dei principali cambi concettuali in biologia e non solo.

Un altro lavoro recente di Lars Peter Nielsen dimostra che alcuni batteri marini sono in grado di effettuare un trasferimento elettronico extracellulare usando accettori e donatori di elettroni senza altri contatti diretti tra le cellule. Questo è il primo caso dimostrato in natura di comunicazione elettrica tra cellule microbiche separate ed apre una nuova dimensione nella nostra comprensione della biogeochimica e della microbiologia in ecologia.

La morte dell'individualismo

Il pensiero simbolico e la trasmissione sociale dei comportamenti sono fundamentalmente attività cooperative che difficilmente possono prender piede tra individui non cooperanti, se ne deduce che la selezione tra i gruppi favorisce le forme di cooperazione mentale oltre a quelle di cooperazione fisica.

Secondo Michael Tomasello alcune caratteristiche come la natura comunicativa dei nostri occhi, la nostra capacità di indicare e la consapevolezza degli altri sono forme di cooperazione che emergono nell'uomo sin dalla prima infanzia.

Secondo Jonathan Haidt la morale aggrega le persone in squadre che cercano la vittoria, non la verità e chiude i cuori e le menti di gruppi contrapposti in quanto rende la cooperazione possibile solo all'interno del gruppo.

Peter Richerson e Robert Boyd, pionieri dello studio moderno dell'evoluzione culturale, definiscono i gruppi umani “*superorganismi grezzi*”, certamente unità cooperative, ma non nella stessa stregua di organi o alveari. Per “*istituzioni sociali*” si intendono le leggi, le regole informali e le convenzioni che danno una struttura robusta alle interazioni sociali all'interno di una popolazione. Tali istituzioni non sono in genere progettate consapevolmente, sono ereditabili a livello della popolazione, sono spesso ma non sempre a beneficio del gruppo e sono spesso segnate simbolicamente. Concettualizzare le *istituzioni sociali* come uno dei possibili equilibri culturali permette una semplice spiegazione delle loro proprietà. L'evoluzione delle istituzioni è guidata sia da decisioni deliberate che intuitive degli individui e delle collettività. Le componenti innate della psicologia umana si sono coevolute in risposta ad una evoluzione culturale dell'ambiente istituzionale e riflettono una tendenza pro-sociale di scelte che si fanno sulle forme istituzionali. Questa linea di pensiero ha vaste implicazioni e va contro quell'individualismo che ha dominato il panorama intellettuale nell'ultimo mezzo secolo. Ciò lascia pochi dubbi sul fatto che il cambiamento culturale sia un processo evolutivo multilivello in cui la selezione di gruppo raramente può essere ignorata.

Da questa e altre analisi sorgono linee di pensiero come quella di Alberto Olivero per cui:

“il biovitalismo definisce una nuova dimensione etica del piacere dell'esistenza cercando di ricreare costantemente quegli stati d'animo illuminati che normalmente sono confinati ai momenti nei quali si esprimono l'amore o l'amicizia. Se quei rari momenti, acceleratori di vita, che esaltano la nostra esistenza si trasferiscono più frequentemente nel nostro vivere quotidiano tutta la società ne trarrà vantaggio, oltre ovviamente al dilatarsi della nostra gioia personale.”

Conclusione

Forse noi umani siamo la proprietà emergente dalle interazioni tra differenti forme di vita che sono contenute nell'involucro del nostro corpo fisico. Quando tutto funziona bene, il DNA di questi organismi può essere incorporato nel genoma umano, come è avvenuto con i mitocondri, in altri casi gli organismi stessi possono aumentare l'efficienza con cui metabolizziamo gli alimenti, possono rafforzare il nostro sistema immunitario e persino influenzare il nostro umore.

Questi effetti conferiscono vantaggio riproduttivo agli ospiti garantendo così la sopravvivenza e la propagazione delle cellule non-umane.

Sembra probabile che la nostra salute non dipenda solo dal genoma umano e dal nostro ambiente, ma anche dal genoma esteso fornito dal nostro metabioma.

Tutto questo richiederà nuovi modi di pensare noi stessi, i nostri ospiti non-umani e il funzionamento del superorganismo che è la combinazione tra noi e loro.

Così come la cooperazione guida l'evoluzione dei superorganismi microbici anche nel caso dei superorganismi umani si potrà avere un vantaggio da forme cooperative interindividuali come dimostrato dalle più recenti linee di pensiero e culturali.

Bibliografia

Joshua Lederberg (February 19, 2009) *Genetic Recombination in Bacteria: A Discovery Account*, Annual Reviews (Kindle Edition)

Junjie Qin et al (March 4, 2010) "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing" *Nature*, **464**, 59-67

Gibbs, K. A., M. L. Urbanowski, and E. P. Greenberg (2008) "Genetic determinants of self identity and social recognition in bacteria." *Science* **321**, 256-9.

Margulis, Lynn (1998) *Symbiotic Planet : A New Look at Evolution*, Basic Books

Lieven Wittebolle, Massimo Marzorati, Lieven Clement, Annalisa Balloi, Daniele Daffonchio, Kim Heylen, Paul De Vos, Willy Verstraete & Nico Boon (April 2, 2009) "Initial community evenness favours functionality under selective stress" *Nature* **458**, 623-626

Nielsen, L.P., Risgaard-Petersen, N., Fossing, H., Christensen, P.B., Sayama, M. (February 25, 2010) 'Electric currents couple spatially separated biogeochemical processes in marine sediment', *Nature*, **463**, 1071-1074

Tomasello, M. (2009). *Why We Cooperate*. MIT Press.

Haidt, Jonathan (2005). *The Happiness Hypothesis: Finding Modern Truth in Ancient Wisdom*. Basic Books.

R. Boyd and P. J. Richerson. Gene-Culture Coevolution and the Evolution of Social Institutions, In: *Better than Conscious? Decision Making, the Human Mind, and Implications for Institutions*. C. Engel and W. Singer eds, MIT Press, Cambridge. Pp 305-324, 2008.