

SARS-CoV2 e Poli(A)polimerasi: Selezione naturale o umana?

Premessa

Per afferrare meglio il fulcro del discorso è doverosa una piccola introduzione sulla selezione naturale e come essa possa influenzare l'evoluzione di una qualsiasi forma di vita. Partiamo con un esempio pratico: perché la giraffa è il mammifero con il collo più lungo o perché l'elefante possiede la proboscide? Occupiamoci del primo caso. Conciliando subito centinaia di anni inerenti disquisizioni in merito, cominciamo con il dire che l'ipotesi abbracciata e confermata dalla scienza è riconducibile a due fattori fondamentali: cambiamento dei **fattori ambientali** indispensabili per la vita e la possibilità di mutazione della forma di vita stessa, ovvero la **capacità adattativa**. Mi spiego meglio. La giraffa ha un'altezza media di 5 metri, questo lo definiamo fattore innato attuale. D'altra parte le foglie di cui si nutre sono, fra le varie altezze, anche a quella ovviamente raggiungibile dalla giraffa stessa; questo si ricollega al fattore ambientale citato prima, che deve per forza di cose essere compatibile con il fattore innato, ovvero la giraffa deve avere i mezzi per nutrirsi. Tuttavia non sempre è stato così. Gli antenati della giraffa, come il sivaterio oppure la cantumerice, esistiti 15 – 20 milioni di anni fa, avevano, dati fossili alla mano, un'altezza ben minore. Ipotizziamo ora che in un relativo arco di tempo ci sia stato un significativo cambiamento del fattore ambientale riguardante la posizione del nutrimento di queste specie, ovvero per svariate cause il cibo non fosse più alla stessa altezza, ma fossero rimasti, solo alberi di acacia, uno dei nutrimenti attuali delle giraffe ai giorni nostri, la cui altezza è ben maggiore dei semplici arbusti. Essendo la giraffa ed i suoi antenati specie erbivore, si prospettano assai poche alternative. La più comune potrebbe essere una migrazione, per quanto possibile, oppure la permanenza di alcuni esemplari in zone dove il cibo fosse rimasto alla loro portata. E' il caso dell'okapi, l'altra specie vivente rimasta della famiglia giraffidae, che infatti si nutre di foglie e boccioli delle foreste. Poniamo però, come altra ipotesi, che ci sia stata una giraffa con la terza vertebra cervicale più slanciata (si è studiato dai fossili infatti che l'allungamento del collo della giraffa abbia avuto come partenza la sopraccitata vertebra C3), abbastanza grande da permetterle di raggiungere parte delle foglie collocate più in alto. Nella successiva progenie della specie, tutte le nuove giraffe conservanti il collo più lungo avrebbero avuto cibo facile, mentre quelle nate con collo più corto, non potendosi nutrire, sarebbero state destinate a morire. Senza andare troppo nel tecnico (si parla di dominanza, ovvero geni dominanti e geni recessivi) possiamo parlare di un tratto ereditario dominante (ovvero che ha maggiore probabilità di manifestarsi nella progenie successiva), oppure di un tratto ereditario recessivo (ovvero con minore probabilità di manifestarsi nella progenie successiva). Poiché il fattore ambientale imponeva alle sole giraffe con il collo lungo di sopravvivere, appare ovvio che siano rimaste in vita solamente quelle con il gene delle vertebre cervicali allungate dominante, portando quindi la specie a perpetrare l'allungamento, fino ad arrivare alle dimensioni attuali. Sebbene non si sappia con esattezza se, per tutte le altre specie della famiglia giraffidae, l'altezza degli alberi sia stata l'unica causa che le ha condotte all'estinzione, sicuramente è un elemento che ha comunque giocato un ruolo fondamentale su tutte le specie erbivore terrestri presenti in quelle regioni.

Tutto ciò in teoria può sembrare facile e di semplice attuazione. ma in realtà non è così. Ogni minimo fattore mutazionale deve comunque sottostare alle imprescindibili leggi fisiche e chimiche che regolano il nostro universo: ecco per cui l'aver vertebre cervicali con una lunghezza complessiva di 2 metri verso l'alto comporta la necessità vascolare di spingere il sangue fino alla testa con maggiore efficienza, quindi un cuore che pompi il sangue con più pressione rispetto agli altri mammiferi. Se ne deduce che non è la sola mutazione del collo ad aver contribuito alla sopravvivenza, ma tutto l'insieme evolutivo, ovvero l'intero patrimonio genetico, che è strettamente interdipendente. Se la giraffa non avesse un cuore con una lunghezza media di 60 centimetri ed un peso di circa 10 chili non le arriverebbe sangue neppure fino alla metà del collo, allo stesso modo un sistema di capillari a reticolo impedisce che quando la stessa chini la sua testa a terra possa ricevere un eccessivo afflusso sanguigno, e così per ogni altro tratto somatico (e quindi genetico), dalle zampe, alla lingua, alle corna, e così via.

L'insieme delle variabili che condizionano e costringono quindi le forme di vita ad adattarsi per sopravvivere viene definito **selezione naturale**. Potremmo analizzare ogni singolo gene di ogni singola pianta o animale per stupirci (neppure più di tanto, date le premesse) di come la sua presenza non sia casuale, ma dettata appunto da milioni di anni e miliardi di cicli riproduttivi che hanno fatto sopravvivere ogni forma di vita fino ai giorni attuali, in una continua lotta fra mutazione dei fattori ambientali e capacità adattativa della specie. Se introducessimo ad esempio artificialmente una mutazione in un qualsiasi essere vivente, questa innanzitutto si dovrà confrontare con la condizione di salute dell'essere stesso (se porta a malattie o insufficienze potrebbe rivelarsi mortale), in più se il gene che porta tale mutazione fosse di per se stesso superfluo, ovvero non fosse privilegiato nella selezione naturale, potrebbe con molta probabilità divenire recessivo o andare perduto.

Veniamo al dunque

Il ciclo riproduttivo di un virus è assai più veloce di quello di un essere vivente complesso: questo non è causato solo dalla frequenza delle riproduzioni, ma anche dal numero delle stesse che il virus esegue in parallelo, dato che le cellule infettate sono migliaia per volta. Tuttavia restano i capisaldi delle argomentazioni precedenti, ovvero da una parte l'ambiente in cui il virus si deve interfacciare per propagarsi e riprodursi, dall'altra la sua capacità adattiva allo stesso.

Nel caso specifico del CoVid-19 si è notato che, nel suo ciclo evolutivo attuale, pur producendo variazioni come è giusto che sia per ogni forma organica che si riproduce, le mutazioni non sono così significative rispetto ad altri virus (HIV in primis), specie se si considera che si stima che più di un terzo della popolazione mondiale sia stata contagiata, ed essendo un virus che si replica in tempi stimati fra minuti ed ore. Se si moltiplicano tali tempi per tutte la popolazione mondiale contagiata, le varianti significative che fino ad ora si sono generate sono relativamente modeste. Altro fattore a prova di ciò è che i vaccini fino ad oggi prodotti, pur essendo basati sul ceppo originario del virus risalente al 2019, dimostrano comunque una buona efficacia generica verso tutte le varianti fino ad ora conosciute.

In tutto questo c'è però una "anomalia" che si è evidenziata, assai più veloce rispetto alla normale mutazione della sequenza originale o delle successive varianti: la serie di adenine con cui terminava il genoma nel 2019 si è affievolita rapidamente, tanto da non esistere più in alcuni ceppi. Detto in parole povere la parte finale del virus si sta perdendo velocemente e (cosa più importante) non è necessaria alla sopravvivenza o replicazione del virus stesso: stiamo parlando della Poli(A)polimerasi.

Cosa è la poli(A)polimerasi ed a cosa serve?

Nella fine dei codoni o della parte finale del genoma è normale che in “n” sequenze riproduttive se ne perda una (piccola) parte, dando quindi errori di replicazione e rendendo inservibile l'RNA messaggero e quindi il risultante DNA in generale. E' di fatto quello che determina il nostro stesso invecchiamento. Ovviamente il genoma umano è immensamente più grande e complesso rispetto alle poche migliaia o decine di migliaia di basi di cui un virus è composto e risulterebbe inappropriato qualsiasi paragone diretto. Ebbene, le adenine finali, essendo sostanzialmente superflue alla sintesi proteica (leggasi “la sequenza ne può fare a meno”), rappresentano uno “scudo” che man mano che viene perso fa conservare intatto il restante genoma. Nella selezione naturale si può spontaneamente generare una tale sequenza alla fine di determinati codoni o nella coda del genoma stesso, in quanto aiuta alla sopravvivenza del ceppo virale. Tuttavia, tornando al CoVid, la cosa strana è che tutti i nuovi ceppi abbiano perso in meno di un anno la sopraccitata sequenza, fatto quanto mai singolare. In più i virus RNA in generale non hanno necessariamente bisogno di tale sequenza per riprodursi correttamente: difatti errori di duplicazioni sono normali in questo tipo di virus e la loro forza nel sopravvivere non risiede nell'esattezza della copia, ma nell'alto numero delle stesse che, statisticamente parlando, produrranno anche copie valide.

Per fare qualche esempio ciò che si è evidenziato dalla comparazione a 32 campioni è la progressiva attenuazione della sequenza poli(A)polimerasi, presente appunto nella parte terminale del genoma RNA. Difatti la codifica del primo ceppo identificato a WuHan (contenente 29903 basi azotate) nel dicembre 2019 termina con la serie ACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA. La sequenza è di fatto abbreviata nella successiva sequenza isolata in Francia a metà del 2020 (derivata dal ceppo di WuHan senza particolari altre mutazioni) che termina con la serie ACAAAAAAAAAA, mentre non è addirittura presente in alcuni ceppi cronologicamente successivi, come la sequenza isolata in India nei primi mesi del 2021 (la quale inizia fra l'altro a contenere altre mutazioni rispetto al ceppo originario cinese) e che termina con la serie ATTTAGTAGTGCTATCCCATGT.

Analizzando invece il vaccino Pfizer la sequenza finale si presenta con una poli-adenizzazione appositamente collocata alla fine del genoma (proprio per le ragioni precedentemente espresse), contenente nel mezzo un linker di 10 nucleotidi GCAΨAΨGACΨ, difatti ecco la relativa codifica:
GAGCΨAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAΨAΨGACΨAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AA

Una piccola precisazione riguardante la lettera Psi nella sequenza. Questa sta per Metil-Pseudo-Uridina (nome chimico completo N1-Methylpseudouridine) ed è un composto sostitutivo dell'uridina, a sua volta sostitutivo dell'uracile che sempre a sua volta sostituisce la timina nell'RNA. Esso è un componente naturale dell'RNA di trasporto (tRNA) ed il motivo per cui è stato messo al posto dell'uracile è perché attiva in minima parte il sistema immunitario innato (che eliminerebbe il vaccino prima di far generare al corpo i Linfociti-T specifici a contrastare la proteina Spike), favorendo appunto la successiva sintesi proteica attraverso la quale saranno prodotte proteine Spike, che saranno quindi usate come riferimento dal sistema immunitario qualora dovesse essere attaccato dalle Spike del CoVid durante un'ipotetica infezione successiva.

Conclusioni

Senza escludere alcuna alternativa, la poli-adenizzazione nei ceppi del CoVid potrebbe essere anche naturale ed anche se, lo stesso Bat-CoVid (ovvero il CoVid isolato nei pipistrelli della regione cinese di Wuhan, ormai divenuti famosi in quanto presunti responsabili del passaggio della malattia all'uomo) ne ha in forma minore rispetto al primo ceppo isolato umano, potrebbe sempre ipotizzarsi un processo spontaneo, ovvero non si può eliminare l'ipotesi che si sia creata nel salto di specie. Tuttavia perché nel ceppo dei sopraccitati mammiferi placentati è ancora presente ed in quello umano no?

Le risposte potrebbero essere tante: mutazioni minori, minore diffusione, ecc.

Tuttavia per ogni adenina di troppo rimane sempre il lecito dubbio se non fosse stato più semplice aggiungerla a mano. Infatti, di per se stesso, modificare un virus è ovviamente più semplice rispetto ad un organismo completo, ovvero l'agire artificialmente con la sua sequenza genomica e quindi con le sue basi azotate, grazie alle tecnologie ed apparecchiature attuali, è alla portata di qualsiasi ente governativo. Pratica che rientra nella branca dell'ingegneria genetica, i cui scopi ovviamente possono essere sia umanitari (creazione di vaccini) che bellici (armi biologiche).

In questo caso, ovvero nell'ipotesi di un ingegnerizzazione del virus del CoVid da parte dell'uomo, ecco che si torna quindi al discorso iniziale: le modifiche, non essendo calcolate per integrarsi con le innumerevoli variabili riproduttive e fattori ambientali naturali, tendono spontaneamente ad estinguersi, come potrebbe appunto essere andata persa la poli-adenizzazione nell'ultimo anno.

Ovviamente resta sempre un'ipotesi.

Adeninicamente vostro... Mike Yoshi