

I paradigmi genetico ed epigenetico a confronto

Franco Giorgi

giorgif@biomed.unipi.it

Abstract

The complexity of development and inheritance mechanisms reduces the role of functional explanation in biology. After analyzing Mayr's position on genetic information and teleological explanation in Biology, the aim of this paper is to compare genetic and epigenetic paradigms in order to examine the different patterns of biological research, with regard to organisms' development and inheritance. The complexity resulting from this study will lead us to revalue a causal interpretation of these processes.

Keywords: Complexity, biological explanation, genetics, epigenetics

Introduzione

Secondo Mayr, la teleonomia evolutivistica è giustificata e spiegata dall'esistenza di un programma di istruzioni codificate nel DNA, ritenute sufficienti per instaurare e mantenere sia i processi evolutivi, quanto quelli di sviluppo. Nella seguente trattazione si intende mettere in discussione tale posizione, alla luce dei recenti sviluppi della genetica e della parallela esplorazione dei sistemi di eredità epigenetica. Tale analisi metterà in luce una complessità strutturale e funzionale degli esseri viventi che non può essere spiegata in maniera teleonomica. Gli studi che qui di seguito verranno presi in esame mostreranno che, per quanto possa essere alto il contenuto informativo del DNA, esso resta privo di significato al di fuori delle strutture cellulari, l'unico contesto in cui esso può essere letto. Ne consegue che qualunque valore possa essere attribuito all'esistenza di un programma di codificazione, esso non dovrà essere ricercato nella struttura del DNA in quanto tale, ma nel rapporto che sussiste tra la sintassi di codificazione e la dinamica della sua espressione materiale nel dominio spazio-temporale della sintesi proteica.

Nella prima parte saranno ricostruite le posizioni di Mayr e lo sviluppo della teoria dell'informazione genetica, mostrando, parallelamente, come tale posizione trovi una sua naturale interpretazione negli schemi della spiegazione funzionale. Verranno successivamente messi a confronto e valutati criticamente i paradigmi genetico ed epigenetico, per mostrare sia i punti di forza delle due linee di ricerca, quanto le lacune di un'analisi che intendesse privilegiare una delle due a discapito dell'altra. Saranno messe in discussione le rigide distinzioni imposte dal paradigma genetico, come quella fra l'evoluzione, intesa come processo esclusivamente selettivo, e lo sviluppo, inteso semplicemente come istruttivo. Emergerà infine la necessità di spiegare causalmente la vasta gamma di processi coinvolti nello sviluppo e nella trasmissione ereditaria.



Il Processo Evolutivo

L'idea che gli organismi viventi possano evolvere nel tempo è antica quanto lo stesso pensiero filosofico, ma è soltanto con la pubblicazione della teoria della selezione naturale (Darwin, 1859) che l'insorgenza e la propagazione dei cambiamenti evolutivi negli organismi viventi possono essere finalmente giustificati in modo scientificamente attendibile. Dal punto di vista epistemologico la teoria darwiniana comporta una netta separazione tra organismo e ambiente, ragion per cui soltanto gli organismi che siano risultati più adatti al vaglio selettivo possono persistere e quindi riprodursi (Ho, 1998). Nell'attuale concezione neo-darwiniana, vengono pertanto a compendiarsi due modelli esplicativi apparentemente molto diversi sul piano concettuale: la teoria della selezione naturale e le così dette leggi di Mendel secondo cui i caratteri parentali sono trasmessi alla discendenza seguendo il processo di segregazione gametica (Huxley, 1942). Paradossalmente, mentre l'*explanandum* della teoria di Darwin è incentrato sulla variazione che gli organismi viventi subiscono nel corso del tempo, l'*explanandum* delle leggi della segregazione riguarda invece le modalità con cui i caratteri ereditari sono trasmessi invariati da una generazione all'altra (Margulis, 1995).

Nel corso degli anni sono state sollevate numerose critiche alla teoria neo-darwiniana. Prima fra tutte quella di non essere vagliabile sperimentalmente perché essenzialmente intrisa di singolarità storiche. Questa conclusione, per quanto negativa, ha una ragion d'essere più che valida. La natura stessa del meccanismo di selezione è tale per cui le varianti sono selezionate in relazione agli effetti che producono o alle funzioni che contribuiscono a mantenere nel sistema di appartenenza. Ma la stessa selezione è ceca nei confronti di quelle strutture o tratti del sistema biologico che sostengono le funzioni selezionate. Infatti, soltanto le caratteristiche fenotipiche vanno soggette al vaglio ambientale. Possono dunque aversi funzioni equivalenti realizzate da strutture diverse, come pure strutture omologhe che realizzano funzioni diverse (Rosenberg, 2001).

Oltre che intrisa di singolarità storiche, la biologia evoluzionistica pone altri limiti alla spiegazione funzionale. Com'è noto, una spiegazione funzionale individua la relazione esistente fra la terna x, y, z , dove la funzione z spiega il ruolo di un organo x e della relativa funzione y in un sistema biologico. Ma limite della spiegazione funzionale in chiave evoluzionistico-selettiva è relativo al fatto di non poter dar conto dell'origine causale di un certo tratto, ma di poterne soltanto giustificare l'affermazione e la persistenza in condizioni che ne favoriscono l'adattamento funzionale (Millikan, 1989; Neander, 1991). Se la funzione è infatti da correlarsi con gli effetti che l'organo, o il processo in osservazione, sono in grado di produrre, il problema che rimane irrisolto è riguarda il non poter attribuire alcun ruolo causale a quelle strutture che non abbiano ancora acquisito una funzione. Lo stesso problema si pone quando si voglia giustificare la persistenza di quelle strutture vestigiali per le quali siano venute meno certe prerogative funzionali. Entrambe queste condizioni testimoniano l'obiettivo difficoltà di giustificare funzionalmente l'esistenza di strutture che sono ancora in corso di diversificazione. Da quanto detto si evince la difficoltà di giustificare il fatto che una funzione si sia affermata a prescindere da quella che è una prerogativa fondamentale del



mondo vivente: la dimensione storica. È intuitivo che l'interposizione di un tempo storico tra le presunte cause iniziali di un certo tratto e il suo espletamento funzionale renda problematica, sia la comprensione dei meccanismi attraverso cui i cambiamenti sono avvenuti, sia la ricostruzione del percorso intrapreso per la realizzazione di quei cambiamenti.

Per tener conto di questa dimensione storica e nel tentativo di ricondurre l'interpretazione funzionale a un ambito scientifico, Mayr (1982) ha suggerito di articolare lo studio degli organismi viventi in due campi distinti: la biologia delle cause prossime e quella delle cause remote. È evidente che il primo approccio è di natura fisiologica e come tale porta a giustificare la funzione nei termini della stabilità del sistema cui la funzione contribuisce. Il secondo è invece più propriamente storico e può pertanto fornire una giustificazione causale soltanto in relazione al processo di selezione. Il livello fisiologico è spesso riconducibile ad un'analisi sperimentale che ne permette la ripetibilità entro tempi facilmente accessibili allo scienziato, e come tale, va soggetto ai criteri di controllabilità propri delle scienze pure. Al contrario, la biologia evoluzionistica presuppone tempi talmente lunghi per cui ogni ricostruzione dei percorsi causali compiuti dal sistema in osservazione non può che essere fatta *a posteriori*. Data inoltre la complessità dei fenomeni in gioco è preclusa ogni possibilità concreta di prevederne, anche in linea di principio, lo sviluppo futuro. Secondo Mayr (1988) l'ipotesi delle cause remote può essere concettualmente sostenuta solo se correlata causalmente con l'esistenza di un programma di sviluppo. Sarebbe il possesso di un programma a conferire agli organismi viventi la capacità di evolvere nel tempo e di diversificarsi strutturalmente in virtù dell'insorgenza casuale di eventi mutazionali. Niente di equivalente esisterebbe nel mondo inanimato, eccezion fatta per le macchine prodotte dall'uomo.

Secondo questa linea di pensiero, il processo evolutivo costruirebbe un percorso storico svolgendo nel tempo un programma preconstituito d'istruzioni geniche. Per quanto comunemente accettata dalla comunità scientifica questa interpretazione sottende però l'assunzione che sia sufficiente definire il contenuto informativo delle sequenze nucleotidiche per dare un resoconto esaustivo del programma genico. Così facendo si prescinde dalla necessità di definire l'origine del programma, e di stabilire quanti e quali organuli siano coinvolti nel processo di codificazione dell'informazione. Come sarà chiarito più avanti, per i neo-darwinisti d'ispirazione genetica le istruzioni geniche sono necessarie e sufficienti per instaurare e mantenere i processi evolutivi e di sviluppo. Nel paradigma epigenetico invece le istruzioni geniche sono considerate necessarie, ma non sufficienti per codificare l'informazione generata nel corso dello sviluppo. Istruzioni di natura non-genetica sarebbero presenti anche negli organuli citoplasmatici, nelle membrane cellulari e negli endosimbionti, che sono ugualmente tramandati in forma invariata da una generazione all'altra.

Prima di affrontare il confronto tra i paradigmi genetico ed epigenetico e verificare la pertinenza di ognuna delle due interpretazioni a fornire modelli esplicativi per la biologia evoluzionistica, è necessario esaminare criticamente i concetti d'informazione e di programma. In questo articolo cercherò pertanto di argomentare che non è sufficiente definire un programma per conferirgli un ruolo causale. Per raggiungere questo obiettivo sarà necessario definirne il ruolo in relazione alla quantità di informazione per cui codifica e all'efficacia con cui realizza i relativi prodotti.



Nella teoria di Shannon e Weaver (1949), la quantità d'informazione trasmessa in un messaggio è misurata dalla riduzione dell'incertezza (Krippendorff, 1986). In ogni messaggio, la quantità di informazione trasmissibile è correlata con la probabilità con cui degli elementi di un codice possono essere inclusi in assenza di vincoli di successione (Collier, 1986). Ne consegue che un messaggio è tanto più informativo quanto più casuale è la successione con cui gli elementi del codice sono trasmessi. In altre parole, è la mancanza di vincoli di successione che rende improbabile, e conseguentemente tanto più informativo, il messaggio. Tuttavia, la teoria dell'informazione ignora completamente il problema se un messaggio sia dotato di significato o meno. L'aspetto dell'informazione di cui si tiene principalmente conto in questa teoria è la novità del messaggio, soprattutto se questa è intesa in relazione all'aspettativa del ricevente. Il problema che emerge da queste considerazioni è se la teoria di Shannon consenta di interpretare adeguatamente il concetto di informazione quando applicato ai programmi genici nei sistemi biologici. In realtà nella concezione shannoniana sono considerati soltanto gli aspetti sintattici e combinatori di un messaggio, mentre per comprendere che cosa sia un programma di codificazione genetica sarebbe necessario esaminarne anche aspetti semantici (Gitt, 1996).

Ovviamente parlare degli aspetti sintattici e semantici nel settore linguistico non solleva alcun problema di principio, fintanto che si assume, più o meno implicitamente, che facciano riferimento a un soggetto umano capace di stati mentali ed intenzionali. Tuttavia i codici naturali sono molto più numerosi di quelli stipulati convenzionalmente dagli esseri umani, potendone esistere anche nel campo molecolare, cellulare e comportamentale a prescindere dalla presenza di agenti cognitivi (Barbieri, 2001a). Per rispondere al ruolo funzionale per cui sono stati stipulati, e indipendentemente dal fatto se siano naturali o culturali, tutti i codici devono conformarsi a vincoli di natura sintattica e semantica. Queste argomentazioni sollevano il problema se sia filosoficamente possibile mantenere concettualmente distinti informazione e significato anche quando riferiti alla struttura dell'acido deossiribonucleico (DNA) ed al ruolo che questa molecola svolge come programma di codificazione in entrambi i processi di sviluppo e di evoluzione. Come è noto gli acidi nucleici comprendono soltanto 4 basi: due puriniche (**A, G**) e due pirimidiniche (**C, T**). Nel corso della replicazione, i nucleotidi che comprendono queste basi si legano covalentemente gli uni agli altri tra l'ortofosfato in posizione 5' del deossi-ribosio di un nucleotide e l'ossidrilico in posizione 3' del deossi-ribosio di un nucleotide precedente. Da ciò segue che le basi nucleotidiche non sono legate direttamente le une alle altre, ma solo in via mediata da ponti fosfodiesterici. Ciò implica che (1) *non esistono vincoli di successione tra le basi nucleotidiche*; e che (2) *uno stesso sistema enzimatico è in grado di legare covalentemente tutti i nucleotidi indipendentemente dalle basi che contengono*. Entrambi queste condizioni contribuiscono a conferire al DNA la massima possibilità combinatoria, perché comprensiva di elementi ugualmente probabili di uno stesso codice. L'esistenza di legami diretti tra le basi avrebbe inevitabilmente introdotto vincoli nella successione nucleotidica, contribuendo a diminuirne il contenuto informativo.

In effetti vincoli di complementarità sono presenti nel DNA, ma questi hanno la sola funzione di mantenere appaiati i due filamenti della stessa doppia elica. Le basi nucleotidiche di due filamenti sono vincolate direttamente le une alle altre in funzione del numero di anelli eterociclici



di cui sono composte e del numero di legami a ponte a idrogeno che possono formare. L'insieme di questi vincoli sfocia nelle famose regole di Chargaff (Ayala and Kiger, 1980), secondo le quali $A \equiv T$ e $C \equiv G$. Mentre è la totale casualità della successione nucleotidica nel singolo filamento a garantire il massimo contenuto informativo al DNA, è la presenza dei vincoli di complementarità tra i filamenti antiparalleli della doppia elica che lo mantiene geneticamente invariato nel tempo. In conclusione, l'informazione del DNA è codificata per mezzo di una sequenza nucleotidica lineare a successione casuale. Per quanto alto possa essere questo contenuto informativo è di fatto impossibile attribuirgli un valore causale come programma in quanto privo di "significato" al di fuori del contesto in cui può essere trascritto funzionalmente, e questo contesto non può che essere la cellula stessa.

La codificazione sintattica e l'espressione semantica dell'informazione possono essere poste in rapporto con il duplice ruolo svolto dal DNA nel corso del ciclo cellulare: (1) *la replicazione semiconservativa* e (2) *la trascrizione*. Il DNA si replica semiconservativamente per essere trasmesso invariato di generazione in generazione. È invece trascritto per essere espresso nell'ambito della stessa generazione. Il DNA è quindi funzionalmente passivo quando è copiato nella fase replicativa, e funzionalmente attivo quando è espresso nel corso della trascrizione (Rocha, 2001). Mentre in un caso le sequenze nucleotidiche sono mutate, ricombinate e disseminate nella discendenza, nel secondo sono soltanto trascritte e tradotte sino a generare macromolecole tridimensionali di natura proteica. È quindi possibile sostenere che nella fase replicativa il DNA subisce soltanto modificazioni d'ordine sintattico, mentre nella fase espressiva diviene semanticamente attivo in quanto innesca un processo, la sintesi proteica appunto, il cui prodotto è ciò che il DNA denota.

In base a quanto discusso è possibile concludere che è nella casualità della sequenza nucleotidica, in ragione della equiprobabilità delle basi nucleotidiche, che risiede il contenuto informativo del DNA, ed è nella relazione con gli stessi prodotti per cui codifica in fase espressiva che il DNA svolge un ruolo funzionale. Ciò sta a significare che, se c'è un valore semantico da attribuire al DNA, questo non è da ricercarsi nella struttura in quanto tale, ma nella relazione che lo lega al contesto nel quale è espresso in fase di traduzione. In conclusione quindi, ciò che la relazione DNA-proteine suggerisce è che il ruolo causale da attribuire al programma di informazione, come inizialmente suggerito da Mayr (1988), è da ricercare nel rapporto che sussiste tra la sintassi di codificazione e la dinamica della sua espressione nel dominio spazio-temporale della sintesi proteica (Pattee, 1995).

Dopo aver considerato gli aspetti più salienti della sintesi neo-darwiniana moderna possiamo adesso esaminare quanti e quali modelli esplicativi la teoria può offrire per interpretare la rilevanza causale dei processi evolutivi ed embriogenetici. Per spiegare questi processi non è sufficiente ridescriverli alla luce delle conoscenze di biologia molecolare. Se così facessimo non faremmo altro che interpretarli come se appartenessero a domini diversi della conoscenza. Al contrario, per fornire una visione unificante dei rapporti che intercorrono tra evoluzione ed embriogenesi, sarà necessario re-esaminarli riducendo al minimo il numero di modelli esplicativi (Kitcher, 1981). In quest'ottica cercheremo in primo luogo di analizzare i paradigmi genetico ed epigenetico separatamente, e in secondo luogo valuteremo la potenzialità



esplicativa di ognuno dei due paradigmi nel render conto dell'effettiva complessità e diversità dei fenomeni evolutivi e di sviluppo.

Il Paradigma Genetico

Il modello esplicativo del paradigma genetico è fondato sul centrismo genico (*gene-centered*). Secondo questo modello, l'adattamento di una popolazione è spiegato dalla capacità dell'ambiente di selezionare i caratteri ereditari favorevoli e del patrimonio genico di mutare casualmente. In questa concezione, viene implicitamente assunto che i geni siano tali da (1) *determinare i relativi caratteri in modo diretto e additivo* ed (2) *essere tramandati in forma invariata da una generazione all'altra, a eccezione di eventi mutazionali casuali*.

L'assunzione che i geni possano determinare i relativi caratteri fenotipici in modo diretto presuppone che stiano in rapporto uno ad uno con le proteine per le quali codificano. In effetti questa aspettativa è fondata sulle esperienze di *Tatum e Beadle* in *Neurospora* secondo cui esiste un solo gene per ogni enzima presente nella cellula (Zubay, 1987). Numerose evidenze sperimentali, prima fra tutte, la recente stima di circa 30,000 geni del progetto del genoma umano (Human Genome Project, 2001), dimostrano invece che la diversità proteica supera di gran lunga quella semplicemente derivabile dalle conoscenze genomiche (Davison and Burke, 2001). Inoltre, i meccanismi di *splicing* alternativo, le modificazioni post-trascrizionali dei neo-trascritti e quelle post-traduzionali delle proteine nascenti consentono ad uno stesso gene strutturale di produrre numerose varianti proteiche a seconda del contesto cellulare o ormonale in cui è fatto esprimere (Black, 1998). Se i geni agissero in modo additivo come assunto dal centrismo genetico l'integrazione genomica dovrebbe essere intesa come una conseguenza dell'ambiente in cui gli stessi geni sono stati casualmente selezionati (Sterelny and Kitcher, 1988), piuttosto che una condizione necessaria, per quanto non sufficiente, perché possano esprimersi in modo temporalmente coordinato. In altre parole, si riduce ad effetto ciò che, in virtù della complessità delle interazioni geniche, dovrebbe invece essere inteso come "causa" della stessa possibilità di esprimere in modo coordinato l'informazione codificata (Pepper, 2002). Assumere che i geni agiscano in modo diretto ed additivo, equivale quindi ad attribuire un ruolo causale soltanto al genotipo e a ridurre il relativo fenotipo a puro e semplice contenitore per l'espressione genica. In questo contesto, la selezione genotipica si giustificerebbe perché soltanto i geni possono svolgere il ruolo di replicatori e non altre unità come i genomi, gli organismi e le specie. In questa visione "egoista" i geni costruirebbero perciò gli organismi unicamente come veicoli per la propria replicazione e, in quanto tali, sarebbero gli unici ad andare soggetti al vaglio selettivo (Dawkins, 1999). Tutto ciò comporta il totale disconoscimento della natura e della complessità delle interazioni che sussistono tra genoma e ambiente e l'attribuzione al solo gene dello status di innovatore perché unico, tra le tante strutture cellulari, a potersi autoreplicare (Maynard Smith e Szathmáry, 2001). In altre parole, gli organismi si riproducono perché contengono molecole che si replicano. Da questo punto di vista, la riproduzione a livello organismico viene quindi a coincidere con la replicazione a livello molecolare. In realtà, attribuendo valore funzionale alla sola replicazione, si assume come attivo il processo di copiatura del DNA che è invece da ritenersi passivo e si



attribuisce ai soli errori di copiatura la possibilità di introdurre novità nel patrimonio genico di una specie.

Se il gene è concepito in modo diretto e additivo è gioco forza che in una visione *gene-centered* non si possano prevedere meccanismi di feedback tra genotipo e ambiente. Questa concezione è da correlarsi con il presupposto fondamentale di una vera e propria barriera tra la linee germinale e somatica. Ne consegue che niente di ciò che è sperimentato dal fenotipo può essere trasferito al genotipo ed essere trasmesso inalterato attraverso le generazioni. Si noti tuttavia che le evidenze a sostegno della teoria di Weissman si fondano sull'osservazione che le cellule germinali segregano precocemente nel corso dell'embriogenesi (Illmensee *et al.*, 1976), mentre in realtà la possibilità che la barriera somato-germinale possa essere superata è dimostrata sia dalla persistenza intergenerazionale di endosimbionti nei follicoli ovarici di molte specie di insetti (Giorgi and Nordin, 1994), sia dal trasferimento endocitotico di retrovirus espressi dalle cellule follicolari di *Drosophila melanogaster* (Leblanc *et al.*, 2000). In conclusione, questi dati dimostrano che il processo di trasformazione genica è molto più complesso di quanto il paradigma genetico della mutazione puntiforme lasci presupporre. Il concetto di gene sul quale il paradigma è tuttora fondato equivale a quello di unità indivisibile della trasmissione ereditaria della prima accezione mendeliana. In realtà, equiparando il gene a un tratto di DNA equivalente a un'unità di espressione, sia pure comprensiva di elementi regolatori e strutturali (Portin, 1993; Morange, 1998), se ne disconosce l'evolubilità, cioè la capacità di generare fenotipi ereditabili in virtù di strategie che siano esplorative di nuovi adattamenti e al tempo stesso riducano i vincoli che si frappongono al cambiamento (Kirschner and Gerhart, 1998).

il paradigma epigenetico

Il termine epigenesi (*epi-* al di sopra, *genesis-* origine) è stato impiegato sin dall'antichità a denotare la generazione *ex-novo* di nuove individualità. In questa accezione l'individuo in sviluppo è considerato nel suo stesso divenire attraverso cambiamenti graduali delle parti di cui è composto. Epigenesi si contrappone quindi a preformismo. Nell'impossibilità di concepire l'idea stessa di embrione in divenire, il preformista assume che una forma miniaturizzata preesista secondo una regressione *ad infinitum* di *homunculi*. In questa concezione, sviluppo e crescita vengono pertanto a coincidere. In epoche più recenti al termine di epigenesi è venuto gradualmente a sostituirsi quello di epigenetica, soprattutto ad opera di *Conrad H. Waddington* (1905-1975). Se intesa nella sua accezione più ampia di biologia dello sviluppo, l'epigenetica designa non soltanto una forma in divenire, ma anche e soprattutto la possibilità che l'informazione espressa nel corso dello sviluppo non risulti semplicemente da un'espressione genica programmata, ma si generi in funzione della molteplicità delle strutture e delle interazioni realizzate a partire dall'uovo fecondato. Così intesa, la visione epigenetica coinvolge molto di più di quanto non emerga dal semplice studio di quei cambiamenti ereditabili della funzione genica che avvengono in assenza di variazioni mutazionali (van Speybroeck *et al.*, 2002).



La concezione epigenetica pone in discussione tutte le asserzioni della concezione *gene-centered* del neo-darwinismo, dimostrandone non tanto la falsità, quanto la limitatezza. Non sono infatti le eccezioni al modello evolutivo darwiniano che invalidano il paradigma genetico, quanto l'idea stessa che sia limitante fondare l'intera interpretazione evolutiva sull'equazione riproduzione = replicazione. Così facendo si assume implicitamente che l'unica possibilità di introdurre cambiamenti innovativi nell'evoluzione sia in via genetica, e che possa avvenire soltanto tramite variazioni causali del processo di replicazione. Si disconosce il ruolo svolto da altre strutture cellulari, e si assume implicitamente che un organismo in sviluppo altro non faccia che esprimere istruzioni geniche pre-costituite. Da questo punto di vista il processo evolutivo viene concepito come selettivo, mentre allo sviluppo embrionale rimane solamente un ruolo istruttivo (Jablonka and Lamb, 1998). Tutto lo scopo del paradigma epigenetico è proprio quello di dimostrare che anche lo sviluppo può essere selettivo per cui parte delle innovazioni introdotte nel patrimonio genetico di una specie sono di fatto vagliate ed espresse nella periodo embrionale.

La continuità intergenerazionale non è mantenuta soltanto attraverso il trasferimento genico. C'è un'intera cellula, comprensiva di citoplasma e genoma nucleare, che è trasferita da una generazione all'altra. Con essa un organismo non eredita soltanto copia del patrimonio genico parentale, ma anche un insieme di organuli e membrane. Un uovo fecondato non è quindi soltanto un veicolo di trasmissione genica, ma è esso stesso luogo di espressione dell'informazione codificata e luogo entro cui il potenziale ricombinatorio delle sequenze nucleotidiche viene dotato di significato, perché posto in condizioni di esprimersi sotto forma di neo-trascritti e proteine. In altre parole, l'uovo funge da contesto nel quale il messaggio genico può diventare significativo.

Il contenuto genico di un nucleo zigotico è tale per cui soltanto l'ovoplasma è in grado di poterne "leggere" l'informazione e renderla così significativa. In presenza di un solo nucleo somatico, lo stesso ovoplasma è incapace di dare inizio allo sviluppo embrionale, se non dopo riprogrammazione. Ugualmente, un nucleo zigotico trapiantato in un citoplasma somatico è destinato all'insuccesso. Molto spesso si dimentica di rimarcare quanti tentativi di trapianto nucleare siano stati effettuati per ottenere una sola clonazione con esito positivo. Per esempio, la nascita di Dolly è stata ottenuta tramite 277 esperimenti di trapianto nucleare. Di questi, 247 si sono impiantati nell'utero materno, ma soltanto 29 hanno iniziato a svilupparsi e solo uno ha completato lo sviluppo (Beardsley, 1997).

I sostenitori della clonazione potrebbero certamente argomentare che il successo di un caso su 277 testimonia comunque la validità dell'esperimento di trapianto nucleare. Tuttavia, sostenere questa tesi equivale a giustificare gli esperimenti di trapianto nucleare soltanto nell'ottica delle potenziali applicazioni biotecnologiche (Ho, 2001). In un senso più strettamente scientifico gli esperimenti di trapianto nucleare dimostrano la capacità del genoma nucleare di mantenersi inalterato nel corso del processo di differenziamento cellulare, e quella del citoplasma ovulare di riprogrammare il genoma differenziato a seguito del trapianto nucleare (Gurdon and Byrne, 2003). Dal punto di vista epigenetico entrambi queste caratteristiche dimostrano la possibilità per uno stesso contenuto genico di realizzare funzioni diverse a seconda del contesto citoplasmatico nel quale è fatto esprimere. Ciò che questi



esperimenti non dimostrano invece se le caratteristiche differenziali espresse nel corso dello sviluppo embrionale, possano essere tramandate ereditariamente. Valutata dall'interno del paradigma genetico questa possibilità è categoricamente esclusa, in quanto in questa ottica le caratteristiche fenotipiche possono essere espresse soltanto dalla linea cellulare somatica e rimanere così ristrette alla stessa generazione. Come tali, non sono ereditabili. Nella prospettiva epigenetica invece, è concepibile che le caratteristiche fenotipiche embrionali così espresse possano lasciare un'impronta ereditaria e quindi essere tramandate alla discendenza.

L'uovo è molto di più di un contenitore di geni. A renderlo strutturalmente complesso è la distribuzione eterogenea di membrane e di organuli che nell'insieme contribuiscono a polarizzarlo. L'asse antero-posteriore di un uovo è infatti definito nel corso dell'ovogenesi ad opera di proteine e neo-trascritti di origine materna. Questi si distribuiscono eterogeneamente nell'ovoplasma in virtù di ancoraggi selettivi con il citoscheletro ovulare (Martin *et al.* 2003). L'esistenza di asimmetrie ovariali sotto forma di polarizzazioni antero-posteriori o apico-basali è condizione necessaria e sufficiente perché l'embrione possa esprimere correttamente il potenziale genico di cui è dotato. Dal momento che queste asimmetrie sono pre-determinate in via materna, una visione strettamente genetica ne attribuirebbe la causa ai soli geni della madre (Dollar *et al.*, 2002). Secondo il paradigma epigenetico invece la causa andrebbe ricercata anche in tutti quei fattori, siano essi membrane, organuli o elementi del citoscheletro che, a seguito di un'espressione genica materna, vengono ad essere distribuiti eterogeneamente nell'ovoplasma, o divengano essi stessi causa di una distribuzione differenziale dei neo-trascritti materni. Per esempio, è noto che i follicoli ovarici di molti insetti contengono endosimbionti di natura batterica. Dopo aver proliferato in molti tessuti somatici, i batteri si trasferiscono endocitoticamente nell'ovocita garantendosi così una trasmissibilità ereditaria (Giorgi e Nordin, 1994). L'osservazione che esemplari privati artificialmente di endosimbionti arrestano precocemente lo sviluppo embrionale testimonia la reciproca dipendenza che intercorre tra i metabolismi dell'ospite e dei batteri. Infatti, la presenza di batteri garantisce all'uovo la fornitura di un sistema enzimatico atto alla proteolisi delle riserve vitelliniche, mentre l'uovo sostiene il metabolismo batterico attraverso i prodotti derivanti da questa degradazione (Giorgi *et al.*, 1997). In termini esclusivamente genetici, la simbiosi potrebbe essere attribuita ad una complessa espressione genica che consenta agli endosimbionti di interagire con i tessuti dell'ospite. Quest'interpretazione ovviamente toglie agli endosimbionti il ruolo di fattori ereditari e, ancora una volta, attribuisce la persistenza della simbiosi ai soli geni. Ma se così fosse, bisognerebbe anche ammettere che ciascuno dei simbiosi, batteri ed ospite, abbia dovuto avere i geni necessari all'interazione ancor prima di realizzare la simbiosi. Nella prospettiva epigenetica invece il fenomeno endosimbiotico viene visto come co-evolutivo nel senso che una crescente pressione selettiva tra i simbiosi ha reso la loro interazione "robusta", tale cioè da stabilizzarne il rapporto ed esaltarne sempre più la reciproca dipendenza. Da questo punto di vista anche gli endosimbionti possono essere considerati ereditari, e come tali, capaci di esplorare nuove risorse quando posti in condizioni di stress metabolico (Drake *et al.*, 1998; Lynch *et al.*, 1999).

Le differenze che intercorrono tra le interpretazioni genetica ed epigenetica possono essere esemplificate dal confronto con la teoria dell'informazione. In questo contesto, l'informazione



recepita da un ricevitore è funzione tanto dello stato della rispettiva sorgente, quanto del canale di connessione. Ne consegue che la distinzione tra canale e sorgente è, in un certo senso, lasciata alla libera scelta dell'operatore. Mantenendo costanti le condizioni del canale è possibile conoscere lo stato della sorgente, come pure è possibile conoscere le condizioni del canale quando quelle del ricevitore sono mantenute costanti (Griffiths e Gray, 1994). Da questo punto di vista interpretare l'endosimbiosi batterica in termini esclusivamente genetici equivale ad attribuire ai geni il ruolo di sorgente, assumendo che il canale debba essere necessariamente costante. Al contrario, l'interpretazione epigenetica sottolinea l'importanza delle condizioni metaboliche dei simbionti e soprattutto le loro reciproche interazioni come contesto all'interno del quale l'espressione genica di entrambi può venir dotata di senso. In conclusione, ci sono molte strutture e processi delle uova alle quali l'interpretazione epigenetica riconosce il ruolo di potenziali fattori ereditari. Interpretarle in chiave esclusivamente genetica equivarrebbe a disconoscerne l'importanza in relazione alle condizioni che sono permissive per un'espressione genica appropriata. Tuttavia l'epigenetica non contribuisce soltanto a riconsiderare lo sviluppo e l'evoluzione in termini interattivi, ma ridefinisce anche la natura della stessa unità di selezione in entrambi i processi (Oyama et al., 2001). Nella visione *gene-centered* del paradigma genetico la selezione ambientale è vista agire direttamente sul genotipo, ragion per cui è il gene stesso a svolgere il ruolo di unità di selezione. Se la proposta epigenetica si limitasse ad annoverare tra i fattori ereditari, non solo i geni, ma anche altri elementi strutturali delle uova fecondate, non potrebbe certamente proporsi come nuovo paradigma, ma al più potrebbe semplicemente aspirare ad un'estensione del concetto di genetica. Al contrario nella visione epigenetica, l'unità di selezione è definita in relazione a un intero ciclo vitale che è comprensivo sia della sua potenzialità evolutiva che dei processi di sviluppo (Griffiths and Gray, 2003).

Attribuire all'intero ciclo vitale il ruolo di unità di selezione fa venir meno la distinzione tra selettivo ed istruttivo applicato al binomio evoluzione e sviluppo. Non più ciò che è scelto selettivamente nel corso dell'evoluzione è applicato istruttivamente all'embrione in sviluppo. I due processi divengono così intrinsecamente dipendenti uno dall'altro per cui solo ciò che è compatibile con il modello di sviluppo può essere selezionato fenotipicamente ed essere quindi assimilato nel genoma. In secondo luogo, lo stesso genotipo non è più funzionalmente equivalente alla sommatoria dei geni selezionati singolarmente, ma è al contrario, un'unità genomica integrata capace di esprimere strategie adattative diverse per ogni stadio di sviluppo. Infine, l'idea stessa di ambiente deve essere ampliata oltre la semplice concezione di luogo come *habitat* e includere invece quella di luogo come *Umwelt*. L'ambiente in quanto *habitat* pone a vaglio soltanto le capacità dell'individuo adulto a procacciarsi competitivamente le risorse energetiche. L'ambiente come *Umwelt* invece è il mondo semiotico dell'organismo in sviluppo, che viene per ciò stesso a comprendere tutti quegli stimoli percepiti come significativi per la sua sopravvivenza (Barbieri, 2001b). Presa nel suo significato più ampio quest'idea di ambiente porta inevitabilmente a ritenere il rapporto che intercorre tra genotipo e fenotipo non più univoco. Uno stesso genotipo non codifica soltanto per la forma fenotipica adulta, ma per tutta la serie di cambiamenti attraverso cui l'embrione



passa nel corso dello sviluppo. Se questo è vero, ne consegue che il vaglio adattativo da parte dell'Umwelt embrionale non avviene soltanto a sviluppo ultimato, ma stadio per stadio (Nolfi and Parisi, 1995). Da qui l'idea che l'embrione non possa fungere da puro e semplice contenitore per lo svolgimento di un'informazione pre-costituita, ma debba, al contrario, condizionare il processo evolutivo in funzione della compatibilità dei vari stadi con l'intera successione di sviluppo.

Sino ad ora sono stati considerati soltanto gli aspetti teorici e i rispettivi domini di applicabilità dei paradigmi genetico ed epigenetico. Rimane pertanto da verificare in che misura le potenzialità epigenetiche esplorate nel corso dello sviluppo embrionale possono condizionare il processo evolutivo instaurando in esso condizioni di ereditabilità. In altre parole, si tratta di verificare se esistano o meno meccanismi che rendono trasmissibili i cambiamenti epigenetici, cioè a dire se le condizioni che modificano le strutture cellulari e nucleari in modo epigenetico possono essere trasmesse invariate da una generazione all'altra, anche in assenza di cambiamenti del DNA nucleare.

Oltre a un patrimonio genico parentale ricombinato, lo zigote contiene anche una serie di organuli citoplasmatici – inclusi gli endosimbionti – che sono ereditati secondo leggi non-mendeliane. Ciò sta a significare che organuli come i mitocondri ed i cloroplasti sono trasferiti da una generazione all'altra senza che il loro trasferimento comporti, o avvenga in sincronia con, la replicazione dell'intero assetto genico nucleare. Mentre il DNA è ripartito equamente in virtù di un meccanismo di replicazione semiconservativa (Holmes, 2002), gli organuli citoplasmatici sono distribuiti alle cellule figlie secondo una ripartizione puramente stocastica. Il fatto che i mitocondri risultino equamente distribuiti nella discendenza è dovuto quindi non tanto alla natura del meccanismo di replicazione, quanto alla casualità della loro ripartizione nel corso della divisione mitotica. Se questo è vero per le cellule somatiche, c'è allora da attendersi che il numero e la composizione allelica dei mitocondri presenti in uno zigote non dipendano dalla loro potenzialità replicativa, quanto dal ruolo svolto dai gameti parentali nel processo di fecondazione. Di norma, soltanto i mitocondri materni sono trattiene nello zigote, mentre quelli paterni non hanno accesso all'ovoplasma o, se lo hanno, sono gradualmente perduti nel corso dello sviluppo. La presenza di mitocondri di derivazione esclusivamente materna genera pertanto un tipo di eredità citoplasmatica uniparentale priva di fenomeni di ricombinazione, in cui i geni possono perpetuarsi soltanto in forma clonale (Birsky, 1995). Da un punto di vista epigenetico questo significa che i mitocondri materni contribuiscono, per lo meno in parte, a generare un "contesto" zigotico adeguato per un'espressione genica differenziale del patrimonio nucleare. Detto in altri termini, è possibile che la composizione organulare di un assetto pluricellulare sia tale da condizionare selettivamente l'espressione nucleare, come d'altra parte può essere vero anche l'inverso che sia l'espressione genica nucleare a selezionare la composizione organulare più adatta.

Il termine di organulo citoplasmatico non fa esclusivo riferimento a mitocondri e cloroplasti, che sono gli unici ad essere dotati di un proprio patrimonio genico. In questo senso, qualunque ruolo fosse loro ascritto sarebbe pur sempre spiegabile come evento mutazionale casuale, secondo quanto previsto dal paradigma genetico. Altri organuli sono ripartiti stocasticamente nella discendenza cellulare, pur non avendo alcun contenuto genico in proprio. Tutto questo



suggerisce che la trasmissione inter-generazionale degli organuli citoplasmatici può avvenire anche in assenza di un'informazione codificata in forma genica. Per esempio, l'apparato di Golgi raggiunge questo obiettivo attraverso la persistenza in forma vescicolare nel corso della divisione mitotica (Jokitalo *et al.* 2001). Quest'osservazione è particolarmente importante nella prospettiva epigenetica perché testimonia che, in mancanza di un sistema di codificazione adeguato, la persistenza degli organuli attraverso le generazioni è affidata alla continuità strutturale di alcune parti costitutive. Le vescicole di origine golgiana che persistono durante la mitosi possono infatti fungere da centri di nucleazione per la formazione di un intero apparato di Golgi con l'inizio della generazione cellulare successiva.

La scoperta delle paramutazioni ha sostanzialmente modificato la concezione secondo cui il gene debba essere inteso come unità invariante nel tempo e strutturalmente indivisibile, dimostrando che gli alleli possono anche interagire attraverso meccanismi che ne riducono l'espressione e rendono questa riduzione permanente nonché trasmissibile ereditariamente (Chandler *et al.*, 2000). Le modificazioni paramutazionali, a differenza di quelle mutagene, non comportano alcuna modifica della sequenza nucleotidica del gene. Non sono quindi genetiche, ma epigenetiche, perché il gene non è modificato nel contenuto informativo, bensì nella stessa potenzialità espressiva. Il fatto che questa modifica possa essere resa permanente ed ereditabile implica che i geni sono trasferiti da una generazione all'altra con una potenzialità espressiva pre-determinata. Volendo ricondurre l'interpretazione delle paramutazioni ad un ambito esclusivamente genetico, si dovrebbe assumere che l'espressività genica è funzione esclusiva dell'interazione che intercorre tra geni regolatori e strutturali. Se così facessimo tuttavia disconosceremmo la natura delle modifiche strutturali che presiedono al controllo dell'espressività genica. Tra queste si annoverano cambiamenti a carico della cromatina, degli istoni nucleosomici, nonché di molti altri fattori che possono essere di natura esclusivamente ambientale. Tutti questi fattori, sia quelli endogeni che quelli esogeni, modificano l'espressione genica rendendo i relativi promotori più o meno accessibili alle proteine trascrizionali, ma non alterano in alcun modo la sequenza nucleotidica dei geni.

I rapporti di dominanza e recessività che intercorrono tra forme alleliche diverse sono stati messi in discussione dalla scoperta di un ulteriore meccanismo di regolazione genica: *l'imprinting genetico* (Cattanach and Jones, 1994). In questo caso le differenze funzionali che intercorrono tra gli alleli sono da imputare alla diversa origine parentale. Alla base di questo meccanismo sta la metilazione di una delle basi nucleotidiche, la citosina, la cui funzione è quella di inattivarne selettivamente la trascrizione. Che in ogni specie animale esistano differenze morfologiche e funzionali tra i due sessi è cosa ovvia, e altrettanto ovvio è che tutte quante dipendano dall'assetto cromosomico dell'organismo ricevente. In altre parole, i geni dei cromosomi sessuali si esprimono in modo diverso a seconda del sesso in cui sono segregati nella discendenza. Nel caso dell'imprinting genetico invece i geni metilati in via parentale sono condizionati a esprimersi o a inattivarsi a seconda del sesso del genitore da cui derivano. Non dipendono quindi dal sesso della generazione successiva, ma da quello della generazione precedente. Tuttavia, essendo l'imprinting genetico un meccanismo reversibile, l'inattivazione di un certo allele rimane invariata se la discendenza è dello stesso sesso, mentre cambia se la discendenza è di sesso opposto. Attuandosi nel corso della gametogenesi, l'imprinting genetico



è a carico delle sole cellule germinali. Se alcuni dei geni germinali sono condizionati dal sesso di origine, l'imprinting rappresenta una memoria dell'espressività genica da tramandarsi da una generazione all'altra, senza che la relativa sequenza nucleotidica sia modificata. Quali ruoli svolgano i meccanismi di imprinting nello sviluppo e nell'evoluzione è tuttora molto dibattuto. C'è però una certezza: (1) che gli alleli parentali non sono identici e (2) che un organismo necessita degli alleli di entrambi i genitori per svilupparsi correttamente. Sulla base di queste osservazioni, è allora plausibile che i geni paterni possano avere un effetto stimolante sulla crescita fetale, mentre quelli materni possano aver la funzione opposta di limitarla, nel tentativo, probabilmente, di rendere lo sviluppo embrionale compatibile con i vincoli posti dal rapporto placentare (Tilghman, 2000). In conclusione, esistono sufficienti evidenze sperimentali a sostegno dell'idea che anche i meccanismi epigenetici possano garantire la trasmissione ereditaria di certi caratteri parentali. Mentre l'eredità genetica attiene al trasferimento dell'informazione, invariata o mutata che sia, la trasmissione epigenetica è deputata al controllo della sua espressività trascrizionale. In una visione *gene-centered* il controllo dell'espressione genica differenziale sarebbe considerato di pertinenza fenotipica, e quindi ininfluenza ai fini ereditari. Lo studio dei meccanismi epigenetici consente invece di comprendere come il controllo dell'espressività genica possa essere ereditato in via gametica, e possa per questo diventare oggetto di selezione.

Conclusione

L'obiettivo ultimo di un'impresa scientifica è di spiegare i fenomeni in osservazione derivandone la descrizione dal minor numero possibile di assunzioni iniziali (Kitcher, 1981). In tal modo, fenomeni che risultino apparentemente diversi sul piano dell'esperienza diretta possono essere spiegati in riferimento agli stessi modelli esplicativi e secondo paradigmi sempre più ampi. L'unificazione che è così raggiunta può rivelare l'esistenza di connessioni impreviste, o imprevedibili, tra alcuni dei fenomeni precedentemente attribuiti a reami diversi della conoscenza. Nel presente articolo abbiamo voluto verificare se fenomeni come l'evoluzione e lo sviluppo embrionale possano essere spiegati secondo uno stesso principio di unificazione. A tale scopo sono stati posti a confronto il paradigma del centrismo genetico, su cui la moderna sintesi neo-darwiniana si fonda, e l'analisi dei meccanismi epigenetici di natura ereditaria. Come è stato ampiamente discusso, in una visione *gene-centered*, le innovazioni introdotte selettivamente nel patrimonio genetico agiscono istruttivamente nello sviluppo. Conseguentemente soltanto il genotipo è selezionato, mentre il relativo fenotipo è determinato in base ad un rapporto meccanicistico tra DNA e proteine. In sostanza, le cause remote di fenomeni quali l'evoluzione e lo sviluppo debbono essere ricercate nell'esistenza di un programma di natura esclusivamente genetica.

Il paradigma epigenetico contende tutte queste asserzioni, sostenendo che una genomica funzionale debba fondarsi non su un programma genetico, ma su un programma di sviluppo. Nel programma genetico è compendiato soltanto il concetto d'informazione, mentre nel programma di sviluppo questa informazione diventa significativa (Keller, 2000). Se il programma fosse inteso in termini esclusivamente genetici, sarebbe impossibile distinguere tra geni come sorgenti d'informazione e geni come entità su cui il programma stesso agisce.



Per non ridurre il concetto di gene a pura e semplice istruzione pre-esistente nel DNA, è stato proposto di articolare il programma di sviluppo in modo da comprendere tutte quelle strutture dell'uovo fecondato che, come i geni, sono trasmesse inalterate da una generazione all'altra (Keller, 1999). È comprensibile che proposte di questo tipo abbiano suscitato reazioni contrastanti nella stessa comunità scientifica. Per alcuni il significato di gene dovrebbe articolarsi in due concetti distinti: quello di gene preformista (Gene-P) capace di predeterminare il fenotipo e quello di gene dello sviluppo (Gene-D) per sostenere l'idea di un'espressione genica differenziale (Moss, 2002). Per altri, la denuncia dei limiti del centrismo genico non ne invalida in principi riduzionistici, ma anzi testimonia la necessità che il riduzionismo debba essere praticato a livelli ancora più spinti per risolvere quelle ambiguità su cui l'epigenetica fonda la propria critica (Carroll, 2001).

Fortunatamente il confronto tra centrismo genetico ed epigenesi non deve necessariamente risolversi con la legittimazione di uno dei due paradigmi. Entrambi i modelli esplicativi sono legittimati dall'attuale ricerca bio-molecolare, per quanto differiscano per il livello di organizzazione cui sono riferiti. Mentre è da rifiutare l'idea di un determinismo genetico secondo cui *noi siamo i nostri geni*, non possiamo che accettare il principio che noi non *saremmo senza i nostri geni* (Morange, 2002a). Infine, anche in una prospettiva storica, il confronto tra i due paradigmi non avrebbe potuto risolversi tra modelli esplicativi alternativi. L'epigenesi infatti non avrebbe avuto alcuna possibilità di evolversi concettualmente di per sé, se non in opposizione al centralismo genetico di cui ha sottolineato i limiti esplicativi e le inevitabili semplificazioni (Morange, 2002b).

Franco Giorgi

Bibliografia

1. Ayala, J.F. and Kiger, J.A. Jr. (1980). *Modern Genetics*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Menlo Park. California.
2. Barbieri, M. (2001a). *The Organic Codes. The birth of semantic biology*. Pequod, Ancona.
3. Barbieri, M. (2001b). *Has biosemiotics come of age?* Review of Semiotica 134: 1- 4.
4. Beardsley, T. (1997). *A Clone in Sheep's Clothing A sheep cloned from adult cells opens vast scientific possibilities and ethical dilemmas*. Scientific American March 03
5. Birky, C.W. Jr. (1995). *Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes: mechanism and evolution*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 11131-11338.
6. Black, D.L. (1998). *Splicing in the inner ear: a familiar tune but what are the instruments?* Neuron, 20, 165-168.
7. Carroll, S.B. (2001). *Genetics : Communication breakdown?* Science 291: 1264-1265.
8. Cattanach, B.M. and Jones, J. (1994). *Genetic imprinting in the mouse: implications for gene regulation*. J. Inherit. Metab. Dis. 17:403-20.
9. Chandler, V.L., Eggleston, W.B. and Dorweiler, J.E. (2000). *Paramutation in Maize*. Plant. Mol. Biol. 43: 121-145.



10. Collier, J. (1986). *Entropy in evolution*. Biology and Philosophy 1: 5-24.
11. Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. Murray, London.
12. Davison, D. B. and [Burke](#) J. F. (2001). *Brute force estimation of the number of human genes using EST clustering as a measure*. [IBM Journal of Research and Development](#) 45: 439-448
13. [Dawkins](#), R. (1999). *The Extended Phenotype. The Long Reach of the Gene*. Oxford University Press, Oxford.
14. Dollar, G., Struckhoff, E., Michaud, J. and Cohen, R. S. (2002). *Rab11 polarization of the Drosophila oocyte: a novel link between membrane trafficking, microtubule organization, and oskar mRNA localization and translation*. Development 129: 517-526
15. Drake, J.W., Charlesworth, B., Charlesworth, D. and Crow, J. F. (1998). *Rates of Spontaneous Mutation*. Genetics 148: 1667-1686
16. Giorgi, F., and Nordin, J. H. (1994). *Structure of yolk granules in oocytes and eggs of Blattella germanica and their interaction with vitellophages and endosymbiotic bacteria during granule degradation*. J. Insect Physiol. 40, 1077-1092.
17. Giorgi, F., Yin, L., Cecchetti, A. & Nordin, J.H. (1997). *Yolk utilization in Blattella germanica is sustained by a vitellin-processing pro-protease of maternal origin*. Tissue Cell 29: 293-303.
18. Gitt, W. (1996). *Information, Science and Biology*. Technical Journal 10: 181-187
19. Griffiths, P.E. and Gray, R.D. (1994). *Developmental systems and evolutionary explanation*. Journal of Philosophy XCI (6): 277-304.
20. Griffiths, P.E. and Gray, R.D. (2003). *The developmental system perspective: Organism-environment systems as units of development and evolution. The Evolutionary Biology of Complex Phenotypes*. M. Pigliucci & K. Preston, eds. Oxford University Press.
21. Gurdon, J.B. and Byrne, J. A. (2003). *The first half-century of nuclear transplantation*. PNAS 100, 8048-8052
22. Ho, M.-W. (1998). *Evolution*. In : Comparative psychology, a handbook . Greenberg, G. and Haraway, M.M. eds. Garland Publishing, London.
23. Ho, M.-W. (2001). *Ingegneria genetica. Le biotecnologie tra scienza e business*. DeriveApprodi, Roma.
24. Holmes, F.L. (2002). *Meselson, Stahl, and the replication of DNA. A history of "the most beautiful experiment in biology"* Yale University Press.
25. Huxley, J. (1942). *Evolution – the modern synthesis*. Baker, J.R. ed. George Allan & Unwin Ltd, London.
26. Illmensee, K., Mahowald, A. P. and Loomis, M. R. (1976). *The ontogeny of germ plasm during oogenesis in Drosophila*. Dev. Biol. 49: 40-65.
27. Jablonka, E. and Lamb, M. J. (1998). *Bridges between Development and Evolution*. Biology and Philosophy 13 (1): 119-124.
28. Jokitalo, E. Cabrera-Poch, N., Warren, G. and Shima, D.T. (2001). *Golgi clusters and vesicles mediate mitotic inheritance independently of the endoplasmic reticulum*. J. Cell Biol. 154, 317-330.
29. Keller, E. F. (1999). *Elusive locus of control in biological development: Genetic versus developmental program*. J. Exptl. Zool., 285, 283-290.



30. Keller, E.F. (2000). *The Century of the Gene*. Harvard University Press, Cambridge.
31. Kischner, M. and Gerhart, J. (1998) *Evolvability*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 8420-8427.
32. Kitcher, P. (1981), *Explanatory Unification*. Philosophy of Science 48, 507-531.
33. Krippendorf, K. (1986). [A Dictionary of Cybernetics](#). Norfolk VA: The American Society for Cybernetics
34. [Leblanc P, Desset S, Giorgi F, Taddei AR, Fausto AM, Mazzini M, Dastugue B, Vaury C.](#) (2000). *Life cycle of an endogenous retrovirus, ZAM, in Drosophila melanogaster*. J Virol. 74(22):10658-69.
35. Lynch, M., Blanchard, J., Houle, D., Kibota, T., Schultz, S., Vassilieva, L. and Willis, J. (1999). Spontaneous deleterious mutation. Evolution 53: 645-663.
36. Margulis, L. (1995). *Gaia è un osso duro*. In: La terza cultura. Oltre la rivoluzione scientifica. Brockman, J. ed. Garzanti Editore.
37. Martin, S. G., Leclerc, V., Smith-Litière K. and Johnston, D. St. (2003). *The identification of novel genes required for Drosophila antero-posterior axis formation in a germline clone screen using GFP-Staufen*. Development 130, 4201-4215
38. Maynard Smith, J. and Szathmáry, Ę. (2001). *Le origini della vita. Dalle molecole organiche alla nascita del linguaggio*. Biblioteca Einaudi. Torino.
39. Mayr, E. (1982). *The Growth of Biological Thought*. Cambridge, Massachusetts. Harvard University Press.
40. Mayr, E. (1988). *Toward a new Philosophy of Biology. Observations of an evolutionist*. Harvard University Press Cambridge Massachusetts.
41. Millikan, R.G. (1989). *In defense of proper functions*. Philosophy of Science 56: 288-302.
42. Morange, M. (1998). *A history of Molecular Biology*. Harvard University Press. Cambridge MA
43. Morange, M. (2002a). *The misunderstood gene*. Harvard University Press
44. Morange, M. (2002b). *The relationship between genetics and epigenetics. A historical point of view*. Annals of New York Academy of Sciences 981, 50-60.
45. Moss, L. (2002). *What genes can't do*. MIT Press. Boston.
46. Neander, K. (1991). *The teleological notion of function*. Australasian Journal of Philosophy 69, 454-468.
47. Nolfi S. and Parisi, D. (1995). *Evolving artificial neural networks that develop in time*. In: Moran, A. Moreno, J.J. Merelo & P. Chacon (eds.). Advances in Artificial Life. Berlin: Springer
48. [Oyama, S., Griffiths, P. E., Gray, R.D.](#), (2001). *Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution*. Cambridge, MA: MIT Press.
49. Pattee, H. H. (1995). *Evolving self-reference: matter, symbols and semantic closure*. In: Communication and Cognition – Artificial intelligence. Self-reference in Biological and Cognitive systems. 12, 9-27.
50. Pepper, J.W. (2002). *The evolution of evolvability in genetic linkage patterns*. BioSystems 69, 115 – 126.
51. Portin, P. (1993). *The concept of the gene: Short history and present status*. Quart. Rev. Biol., 68, 173-223.



52. Rocha, L.M. (2001). *Evolution with material symbol systems*. Biosystems 60, 95-121
53. Rosenberg A. (2001). *Biology and its Philosophy*. In: Philosophy of Science: Contemporary Readings. [Balashov, Y. and Rosenberg, A. eds., Routledge London.](#)
54. Shannon, C.E. and Weaver, W. (1949). *The mathematical theory of communication*. Illinois University Press. Urbana.
55. Sterenly, K. and Kitcher, P. (1988). *The return of the gene*. J. Philosophy 85, 339-361.
56. Tilghman, S.M. (2000). *Parental Imprinting: A Genetic Battle of the Sexes*. Centennial Lectures on Science and Society. The Rockefeller University.
57. van Speybroeck, L., van de Vijver, G. and de Waele, D. (2002). *From epigenesis to epigenetics : the genome in context*. New York Academy of Sciences, New York.
58. Zubay, G. (1987). *Genetics*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Menlo Park, California.

