



DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

**Meccanismi molecolari che hanno portato alla perdita della coda
nei primati antropomorfi e nell'uomo**

**Moleculouar mechanisms that led to tail loss in anthropomorphic
primates and humans**

**Tesi di laurea di:
DEL BUONO POMPEO**

Sessione autunnale

**Docente referente:
Vincenzo Caputo Barucchi**

Anno accademico 2023/2024

Riassunto

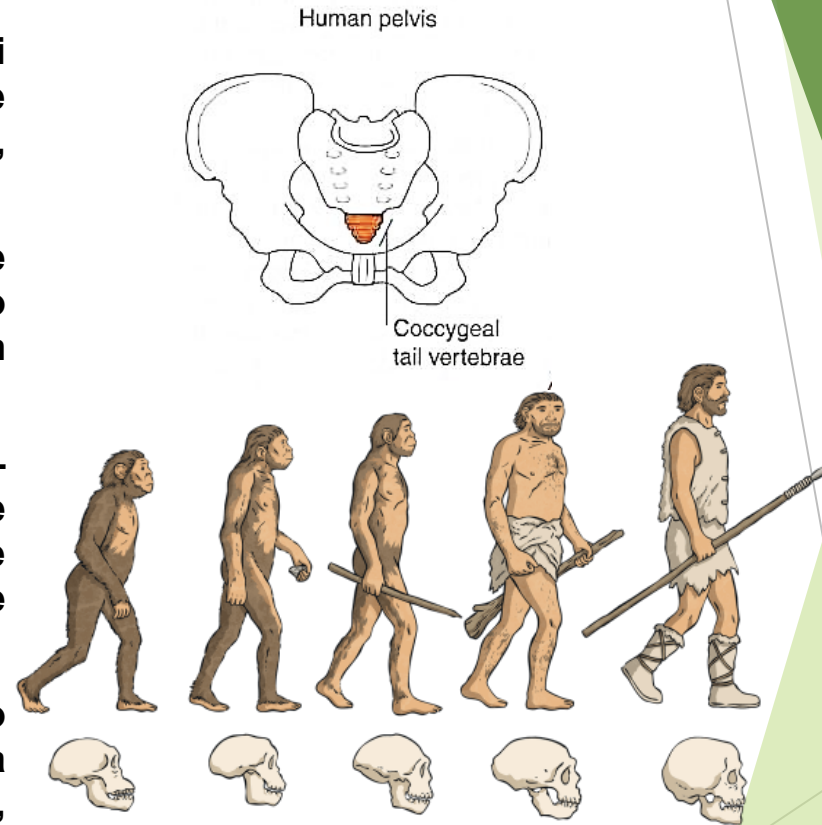
Meccanismi molecolari che hanno portato alla perdita della coda nei primati antropomorfi e nell'uomo

Ancora oggi, a 150 anni dall'origine dell'uomo di Darwin, c'è chi fa fatica ad accettare le nostre origini animali e la collocazione tassonomica dell'uomo all'interno dei Primati (Caputo Barucchi, 2022).

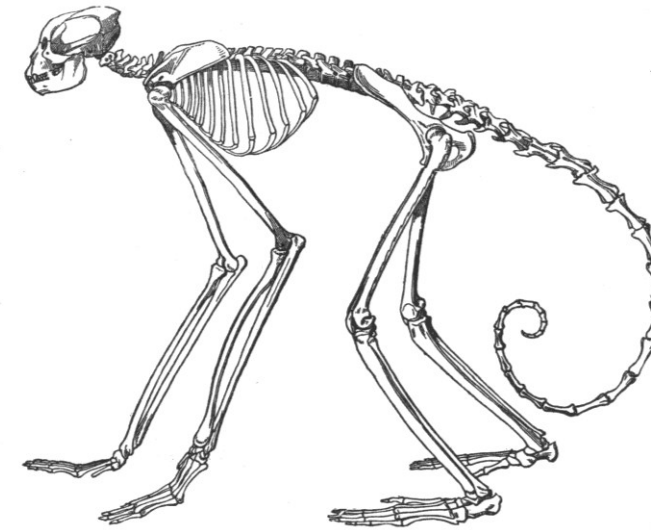
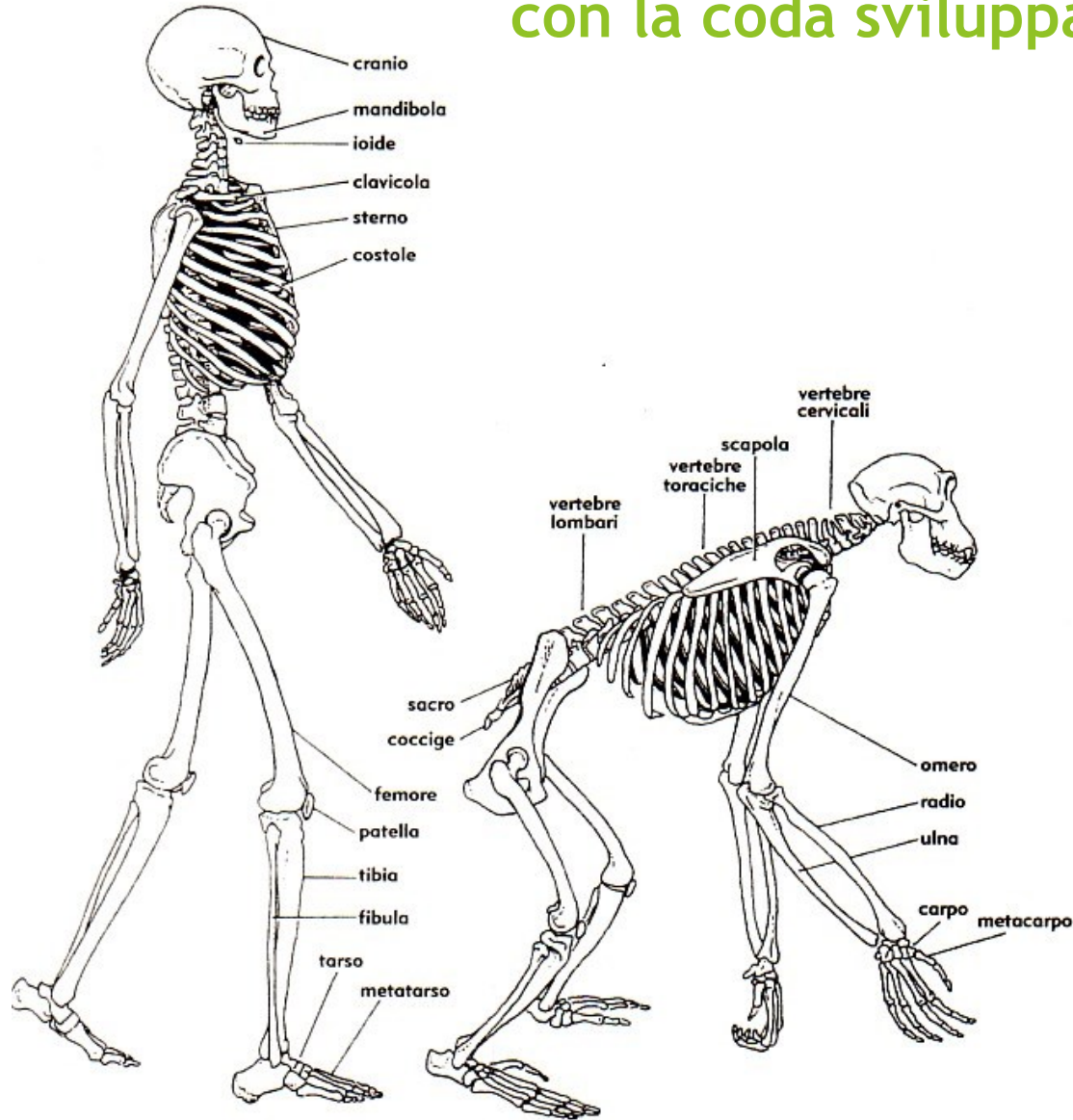
Infatti a partire da Fedro ed Esopo, le scimmie sono descritte come un'imbarazzante parodia dell'umanità e a qualcuno sembra tutt'ora una vera e propria «deminutio» avere radici in comune con loro.

Lo stesso Linneo, fondatore della tassonomia in un'epoca pre-evoluzionistica, fu costretto dalle schiaccianti evidenze morfologiche a collocare *Homo sapiens* all'interno dell'ordine che include anche le scimmie, pur nobilitandolo con il termine «Primates» che significa «i più importanti fra tutti gli animali».

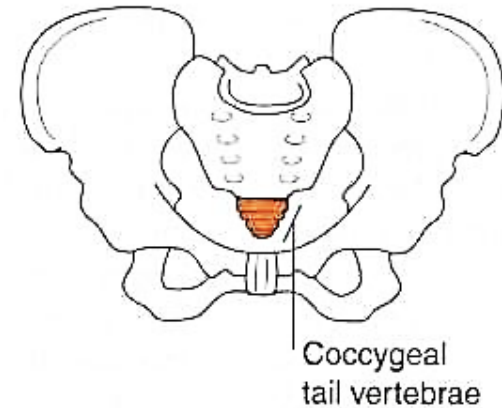
Alle evidenze morfologiche e anatomiche, oggi si aggiungono quelle molecolari, che dimostrano le basi genetiche della perdita della coda nel clade degli Ominoidei (uomini, scimpanzè, gorilla, oranghi e gibboni) attraverso l'inserimento di sequenze Alu nel gene *TBXT*, con l'effetto di trasformare le vertebre caudali in una regione coccigea rudimentale (Xia et al., 2024).



Confronto fra lo scheletro degli Ominoidei (Uomo e Scimpanzé) con una regione coccigea e quello di una scimmia con la coda sviluppata

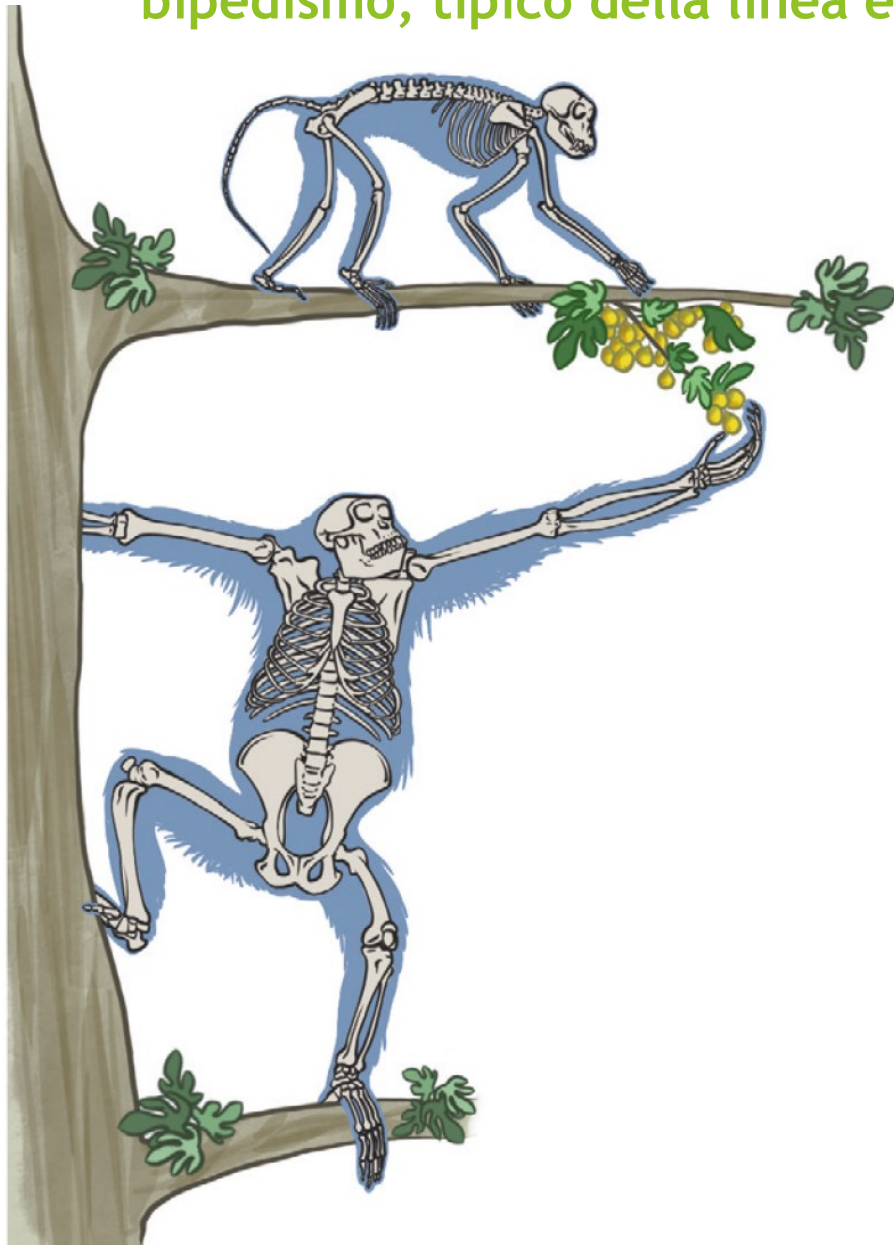


Human pelvis



La mancanza di una coda, sostituita dal coccige, favorisce una postura con il busto eretto sugli arti posteriori (B), preadattamento per il bipedismo, tipico della linea evolutiva umana (C).

A

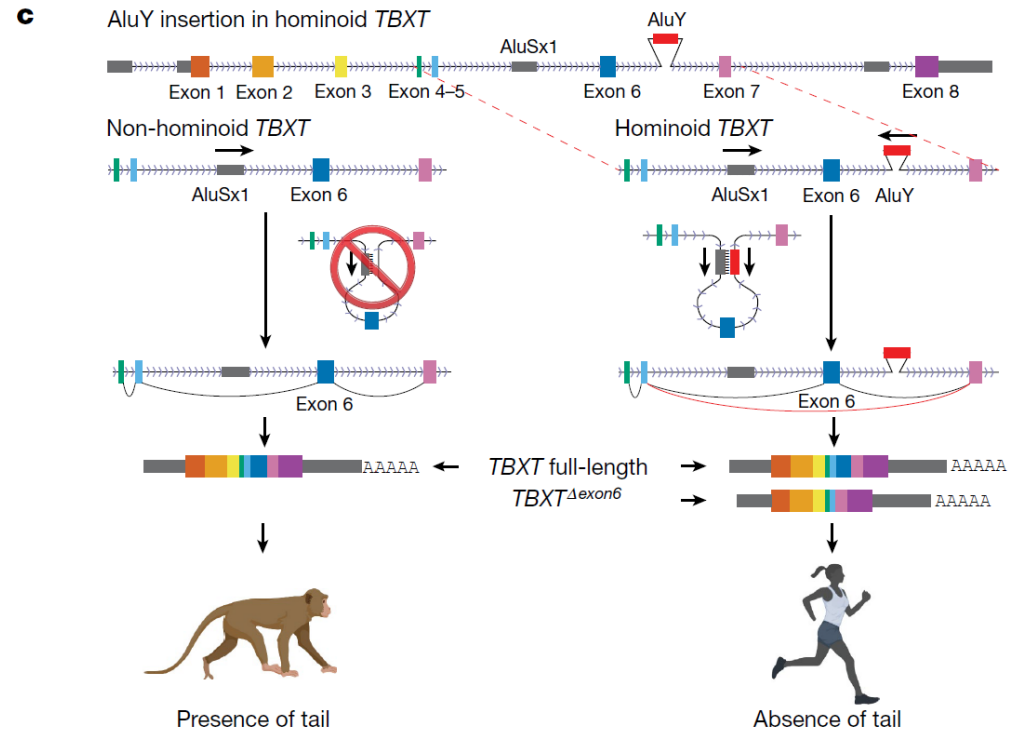
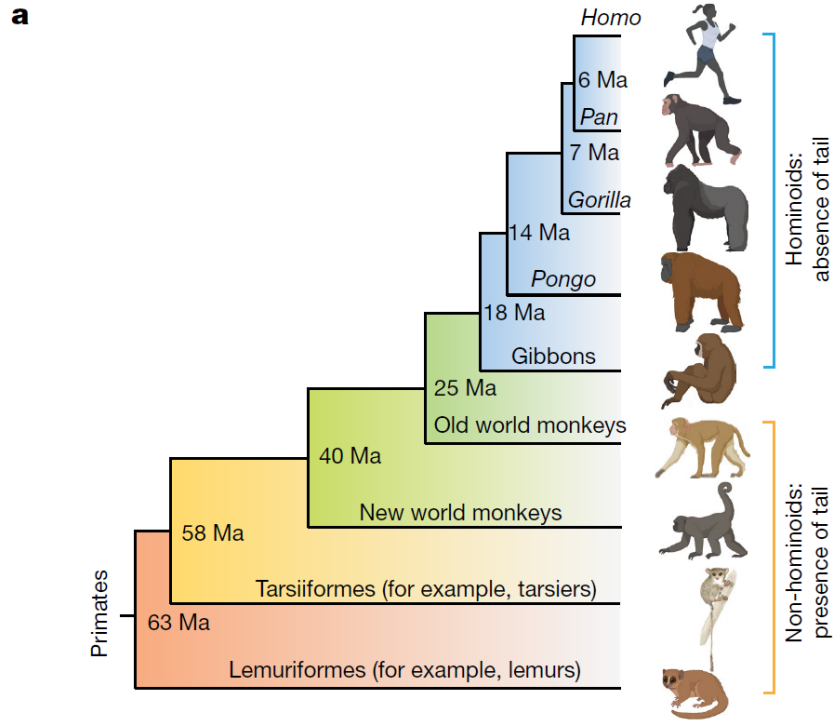


B



C) Impronte fossili di australopiteco, primo Ominide a postura tipicamente eretta

INSERIMENTO DI UNA SEQUENZA ALUY NEL GENE *TBXT*: QUI NIENTE CODA



Article

On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes

nature

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07095-8>

Received: 14 September 2021

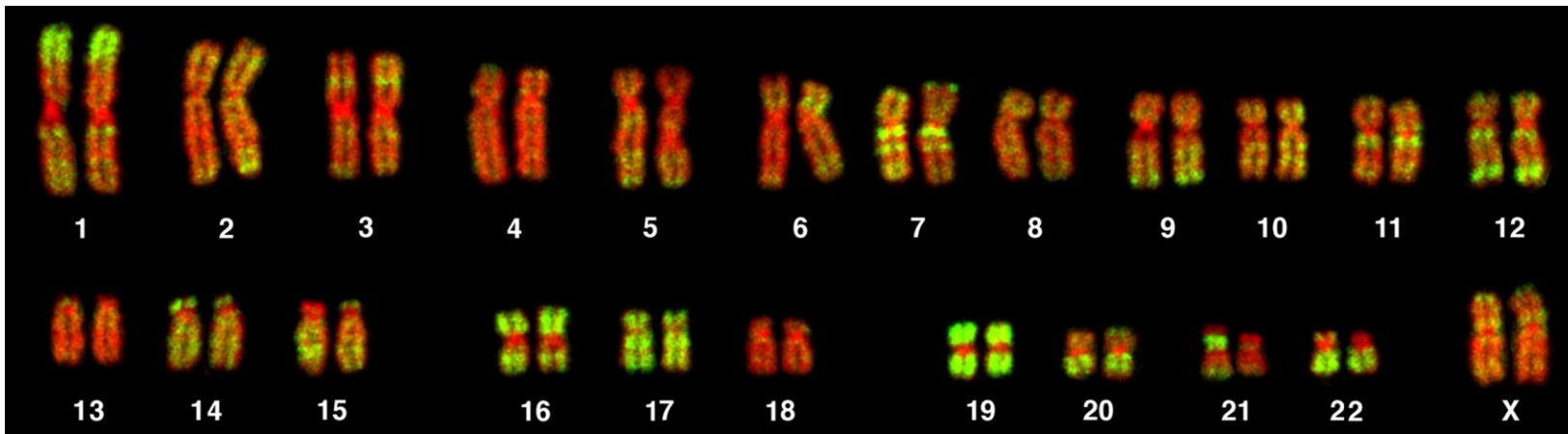
Accepted: 19 January 2024

Published online: 28 February 2024

Bo Xia^{1,2,3,4}, Weimin Zhang^{2,10}, Guisheng Zhao^{1,2,10}, Xinru Zhang^{3,5,10}, Jiangshan Bai⁸, Ran Brosh⁷, Aleksandra Wudzinska², Emily Huang², Hannah Ashe², Gwen Ellis², Maayan Pour^{1,2}, Yu Zhao², Camila Coelho², Yinan Zhu², Alexander Miller⁶, Jeremy S. Dasen⁶, Matthew T. Maurano^{2,7}, Sang Y. Kim⁷, Jef D. Boeke^{2,8,9} & Itai Yanai^{1,2,8}

Le sequenze Alu, sono elementi trasponibili (retrotrasposoni) diffusi nel genoma umano

- Le sequenze Alu (dal nome dell'endonucleasi estratta da *Arthrobacter luteus* e utilizzata per isolare questo elemento genomico) misurano in media circa 300 paia di basi e sono quindi classificate come *short interspersed element* (SINE).
- Si stima che le sequenze Alu presenti nel genoma umano siano più di un milione e che quindi rappresentino il 10.7% del genoma umano totale.



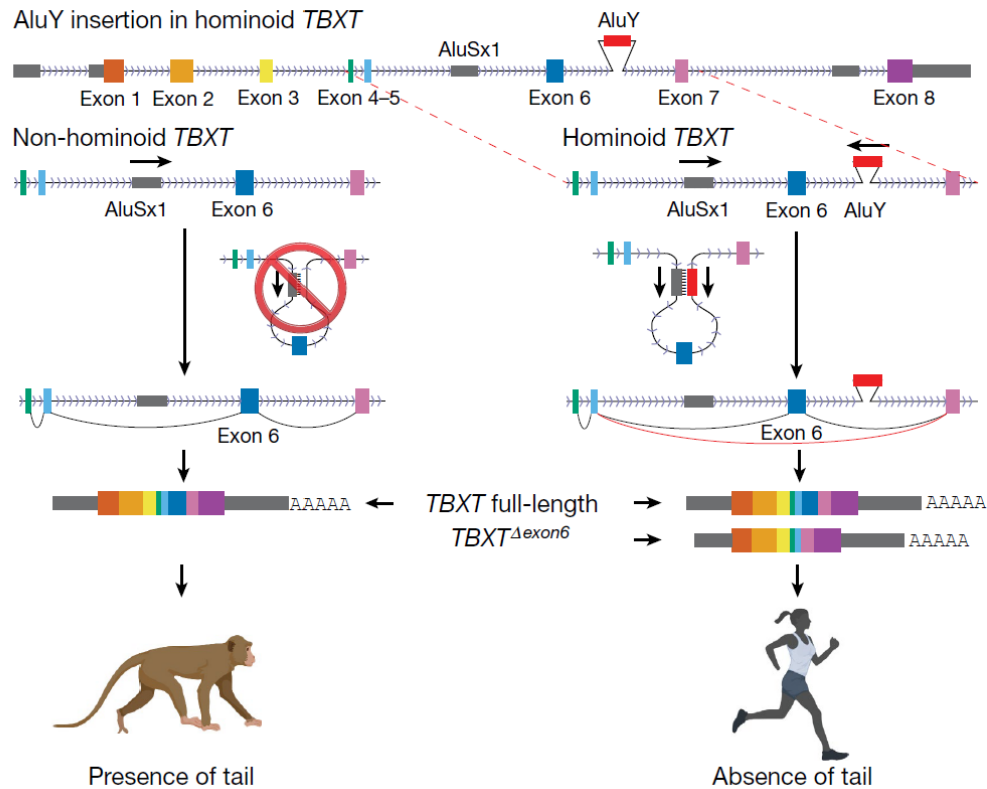
Cariotipo di un linfocita umano femminile (46, XX). I cromosomi sono stati ibridati con una sonda Alu che evidenzia sotto forma di bande fluorescenti (in verde) le regioni cromosomiche ricche di questi elementi.

Le sequenze AluY, un cluster Alu ancora attivo nella specie umana

- **AluY è un un sotto-insieme che include gli unici elementi Alu ancora attivi, cioè in grado di effettuare una trasposizione.**
- **Le inserzioni Alu talvolta possono rivelarsi dannose e causare disordini ereditari.**
- **Infatti, se queste alterazioni avvengono in zone funzionali del DNA come la parte codificante di un gene o il suo promotore, può risultare alterata la sequenza di una proteina o il livello di espressione di un gene.**
- **Il primo studio di una ricombinazione mediata da Alu in grado di provocare una predisposizione ereditabile al cancro risale al 1995 e riguarda un caso di cancro del colon-retto.**

INSERIMENTO DI UNA SEQUENZA ALUY NEL GENE *TBXT*: QUI NIENTE CODA

- L'inserzione di *AluY* nell'esone 6 del gene *TBXT*, coinvolto nello sviluppo delle vertebre caudali, provoca una alterazione post-trascrizionale dello splicing che inibisce il normale sviluppo della coda nei Primati antropomorfi e nell'uomo.



ALTERAZIONE SPERIMENTALE DEL GENE MURINO *TBXT*: QUI NIENTE CODA

- Eliminando l'esone 6 nel gene *TBXT* in embrioni di topo (tramite tecnica CRISPR/Cas9) o
- inserendo le sequenze ALUY umane nel gene *TBXT* del topo si ottengono
- fenotipi con code brevi o assenti.
- Il sistema CRISPR/Cas9 si basa sull'impiego della proteina Cas9, una sorta di forbice molecolare in grado di tagliare un DNA bersaglio, che può essere programmata per effettuare specifiche modifiche al genoma di una cellula animale, umana o vegetale.

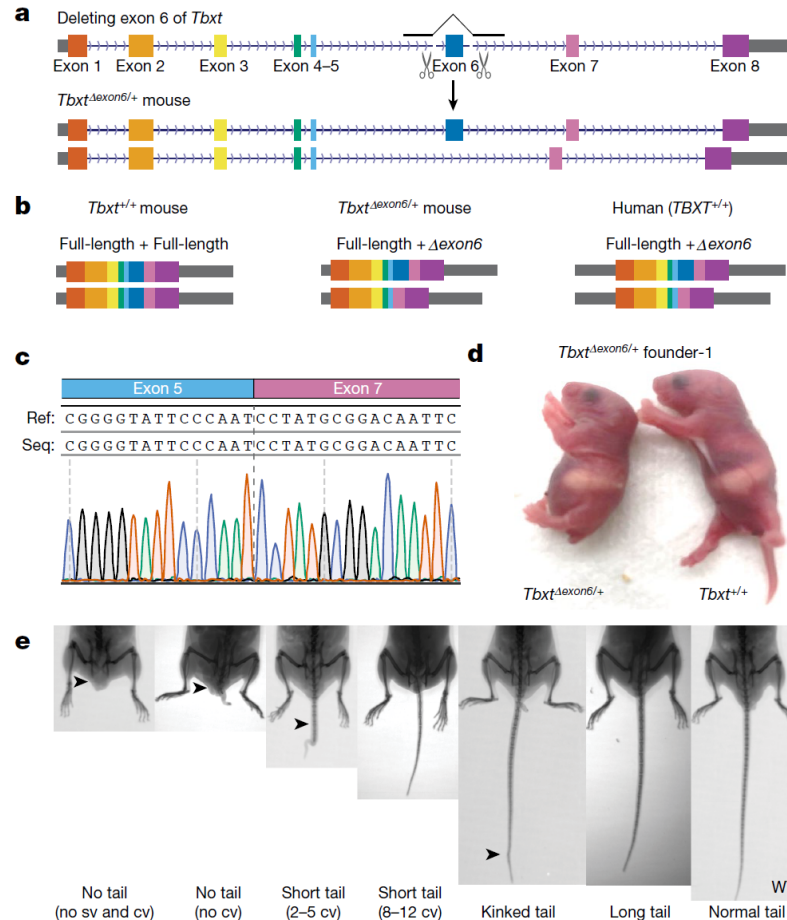


Fig. 3 | The *TBXT*^{Δexon6} isoform is sufficient to induce tail-loss phenotype.

Conclusioni:

- ▶ Questi risultati permettono di ipotizzare come i nostri antenati Ominoidei abbiano evoluto la perdita della coda. In questo scenario, l'inserimento di AluY ha indotto l'accorciamento o la perdita parziale della coda nei primo antenato ominoide.
- ▶ Tuttavia, anche se l'inserimento di AluY ha provocato la perdita della coda negli Ominoidei, ulteriori cambiamenti genetici potrebbero aver agito per stabilizzare il fenotipo privo di coda. Tali possibili varianti specifiche degli Ominoidei nei geni correlati allo sviluppo della coda potrebbero essere preesistite nel genoma ancestrale o essersi evolute dopo l'inserimento di AluY. Un simile insieme di eventi genetici suggerisce che una modifica all'elemento AluY negli ominoidi moderni difficilmente favorirebbe la ricomparsa della coda.
- ▶ Inoltre, la perdita o la riduzione della coda si è verificata indipendentemente più volte nel corso dell'evoluzione dei Primati, compresi i Lori (Lorisidae), i mandrilli (*Mandrillus*) e alcune specie di macachi (*Macaca*).
- ▶ Man mano che diventano disponibili le sequenze del genoma di un numero crescente di Primati, sarà interessante studiare gli aspetti dell'evoluzione convergente coinvolti nei diversi meccanismi genetici che hanno provocato la perdita della coda.



Bibliografia:

- **Caputo Barucchi V., 2022. Il vertebrato che è in noi. Anatomia comparata ed evoluzione del corpo umano. UTET, Torino.**
- **Bo Xia et al., 2024. On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes. Nature, Vol. 626 (29 February 2024), pp. 1042-1048**