



## DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

# La nutrigenomica

La capacità di adattamento all'ambiente è un fattore che conferisce a chi lo possiede indubbi vantaggi. Le specie, le razze e gli individui che posseggono, intrinsecamente, questa qualità hanno maggiori possibilità di avere una vita, anche riproduttiva, più lunga. Nei milioni di anni di selezione naturale specie e individui sono stati modellati geneticamente dall'ambiente in cui hanno vissuto avendo un vantaggio quelli dotati della maggiore flessibilità perché l'ambiente non è mai costante. Un ambiente inteso come luogo in cui si vive può avere momenti di estrema variabilità con escursioni termiche anche elevatissime, periodi di abbondanza e penuria di cibo anche estremi, etc.

L'uomo si è affermato su questo pianeta anche per la sua spiccata capacità di adattamento e sopravvivenza in condizioni climatiche, nutrizionali e sociali le più diverse.

La sola evoluzione non spiega però tante delle condizioni che osserviamo sia nella vita dell'uomo che della nostra vacca da latte. I cloni ne sono la massima espressione.

Due cloni, quindi due sé stessi, se messi a vivere in condizioni ambientali diverse avranno performance produttive, riproduttive e sanitarie anche molto diverse tra loro. Anche il loro aspetto potrebbe essere diverso nel tempo. Senza arrivare all'esempio esasperato della clonazione basta osservare come individui geneticamente molto simili, come lo sono le vacche selezionate presenti nei nostri allevamenti, hanno prestazioni anche molto diverse tra di loro. È il dilemma quotidiano e il profondo limite di quella che veniva un tempo definita "medicina di massa": capire perché medesime condizioni di management, nutrizione, ambiente e

sanità determinino negli individui performance così diverse.

Tutti ci domandiamo perché in un grande allevamento alcune malattie metaboliche o alcuni disordini riproduttivi colpiscano solo alcuni soggetti apparentemente simili agli altri. Fintanto che gli allevamenti erano piccoli e l'attenzione dell'allevatore e del veterinario era solo per i singoli animali nessuno si poneva il problema. Oggi, con il crescere delle dimensioni delle aziende da latte, si cerca il più possibile di individuare i fattori rischio collettivi per poi rimuoverli, evitando semplicistiche e infruttuose generalizzazioni. La vita cerca di preservare il più possibile l'individualità dell'individuo per avere sempre la possibilità di far nascere chi è ancora più adatto ad un determinato ambiente. Nel contempo la capacità di adattamento è uno dei fattori evolutivamente più premiante sia per la specie e sia per l'individuo. Tutto ciò però non spiega molte cose anche se la biologia evolutiva è una scienza consolidata e adottata universalmente dalla ricerca biomedica. **Il polimorfismo genetico, specialmente quello dei singoli nucleotidi (SNP), è il maggiore responsabile della variabilità fenotipica.** Nell'uomo il gran numero di SNP presenti nel genoma, circa 60.000, si trova all'interno di sequenze codificanti proteine.

Anche chi non è propriamente un "addetto ai lavori" percepisce che non è solo la selezione genetica a condizionare i fenotipi, ossia l'espressione dei geni. La necessità pratica di applicare la conoscenza alle condizioni quotidiane d'allevamento può semplificare la vita ma può anche far cronicizzare molti problemi. La gestione tradizionale della nutrizione porta alla semplificazione che

l'apporto dei nutrienti ad un animale, o meglio ad insieme di animali, serve a soddisfare dei fabbisogni. E' come un *do ut des*. Spesso succede che al medesimo piano alimentare le bovine non reagiscono tutte allo stesso modo o che alcuni pregiudizi non danno risultati convincenti. I due paradigmi che la fertilità si giova dell'energia della razione mentre soffre degli eccessi proteici resistono solo in una gestione superficiale dei problemi. La corsa al rilancio energetico della razione delle vacche fresche non ha nei fatti né fine né risultati apparenti. Alcuni di noi intuiscono che i **paradigmi tradizionali della nutrizione non siano più in grado di accompagnare con successo l'espressione fenotipica della produzione, della salute e della fertilità.** L'avvento e l'impressionante sviluppo della genetica molecolare ha acceso un po' di luce su questo complesso argomento. Dopo il sequenziamento del genoma, dapprima umano e poi di molti animali, si conosce il Dna e i suoi geni. Nell'uomo, ad esempio, sono stati individuati 30.000 geni che sintetizzano ben 100.000 proteine diverse. Di molti di questi geni oggi si conosce la funzione ossia quale proteina sintetizzano e in quale condizioni. Il gene è un frammento di Dna che codifica una determinata proteina. Il Dna si trova nel nucleo delle cellule avvolto su un grappolo di proteine chiamate istoni che a loro volta sono "impacchettate" nei cromosomi. L'insieme delle proteine e del Dna si chiama cromatina. Questo impacchettamento regola l'attività dei geni. Quando un gene si rende necessario la parte di Dna relativa si srotola in modo da renderla accessibile alla trascrizione da parte dell'mRNA. Se un segmento di cromatina è addensato o rilasciato dipende dalla marcatura epigenetica ossia da "etichette" chimiche attaccate agli istoni.

Queste altro non sono che enzimi di scrittura o cancellazione del codice genetico. L'istone acetil-transferasi attacca un gruppo acetile a una proteina istonica mentre la deacetilasi rimuove questa marcatura. Gli istoni molto acetilati attirano i lettori del Dna. **L'epigenetica** è quella scienza che studia come **l'ambiente altera il comportamento dei geni, senza modificare l'informazione che contiene**. Tali modifiche "marcano" i geni senza mutarli modificando il loro grado d'attività in un tempo variabile, fino a tutta la vita. Pertanto la variabilità genetica degli individui è spiegabile bene dai **polimorfismi** (SNP e CNP) e dalle **varianti strutturali**. Tale variabilità genetica è però "strutturale" ossia il Dna dei vari individui è diverso, anche per poco. Le variazioni epigenetiche dei singoli individui o delle popolazioni che vivono nel medesimo ambiente condizionano l'espressione o meglio la trascrizione del Dna. Sono pertanto in grado di condizionare sia quantitativamente che qualitativamente la produzione delle proteine.

Con il sequenziamento anche del genoma bovino e con l'evoluzione della genomica con le sue branche specialistiche della **trascrittomica**, **proteomica** e **metabolomica** i genetisti molecolari e i bioinformatici stanno catalogando quali proteine vengono codificate dai singoli geni o da raggruppamenti di essi. Ossia dopo aver mappato il genoma si sta compilando una lista delle proteine che vengono codificate, sia da chi e sia da dove.

Oggi si conosce per organi importanti come il fegato bovino dove, nel Dna, e da quali geni, vengono codificate proteine ed enzimi importanti per il metabolismo come quelli coinvolti nella detossificazione, la gluconeogenesi, la sintesi del colesterolo, etc. Inoltre si riesce anche a misurare la variazione dell'espressione genica nel corso della vita produttiva della bovina come il passaggio tra l'asciutta e la lattazione e la ripresa dell'attività ovarica. Sappiamo che durante questo periodo una complessa interazione ormonale in continuo divenire condiziona fortemente produ-

zione, fertilità e salute della bovina. A determinare una maggiore o minore produzione di ormoni e di enzimi è la regolazione della decodificazione di specifiche porzioni di Dna ossia di mRNA. Gli assetti ormonali e metabolici della bovina nella fase di transizione e durante il picco di lattazione sono predisposti essenzialmente per cogliere la maggiore produzione di latte, di grasso e di proteine. Questa condizione è stata ricercata dall'uomo con la selezione artificiale e perfettamente raggiunta, ma il prezzo da pagare in termini di fertilità, salute e longevità produttiva è troppo elevato.

Gli sforzi di preparare razioni o adottare additivi per evitare questi gravi "effetti collaterali" si rivelano spesso inconcludenti e fuorvianti. **L'accumularsi delle conoscenze sulla epigenetica potrebbero invece dare un contributo sostanziale alla convivenza di alte performance produttive con quelle funzionali**. In particolare la **nutrigenomica** potrebbe dare le informazioni necessarie per cambiare radicalmente l'approccio nutrizionale da un "apporto nutrienti per soddisfare un fabbisogno" a "con i nutrienti posso condizionare, positivamente o negativamente, l'espressione dei geni". All'interno degli alimenti utilizzabili per la nutrizione della bovina da latte c'è un'immensabile gamma di nutrienti. Per alcuni di questi si conoscono da tempo le capacità di modulare specifiche funzioni biochimiche.

Conosciamo il ruolo di alcuni aminoacidi essenziali sulla secrezione epatica dell'IGF system o sulla produzione pancreatica dell'insulina. Come si conosce il ruolo di alcuni acidi grassi insaturi a lunga catena a livello di recettori come i PPAR nel modulare le risposte dell'insulina o altre funzioni biochimiche importanti. Conoscenze si hanno anche sul ruolo delle vitamine e di alcuni oligoelementi nel modulare le attività biochimiche.

Con la trascrittomica, la proteomica e la metabolomica si riuscirà a comprendere come **con singoli nutrienti si possa modulare il meccanismo "on-off" del-**

**l'espressione di determinati geni**. L'evolvemento delle conoscenze ci potrà aiutare a capire concetti molto astratti come l'energia e di come essa possa diventare effettivamente ATP. Come per tutte le scienze nuove lo sforzo maggiore e non fare confusione nella fase iniziale.

La nutrigenomica si occupa di come i nutrienti, o gruppi di essi, conosciuti e quelli che si scopriranno nel futuro possano attivare o disattivare l'espressione dei geni. Questa scienza non si occupa invece delle sostanze naturali ad attività "farmacologica" presenti negli alimenti che ricadono nella competenza della fitoterapia e quindi della farmacologia.

La gamma dei regimi alimentari che vengono utilizzati nel mondo per nutrire le poche razze da latte è di fatto molto ristretto.

I pochissimi centri di ricerca che pubblicano i fabbisogni e l'esigua biodiversità degli alimenti utilizzati imprime un'impronta epigenetica molto simile in ogni parte del pianeta. La nutrizione e gli alimenti danno alla bovina delle informazioni sull'ambiente molto precise sia a breve che a medio e lungo termine. Molti sono i dubbi che la genomica prima e l'epigenetica dopo ci stanno ponendo. Ma non potrebbero essere le "granitiche" attuali conoscenze o meglio gli odierni paradigmi della nutrizione **a non essere più adeguati alla gestione delle diete delle vacche da latte?** Potrebbero essere alcuni paradigmi nutrizionali sbagliati a condizionare negativamente caratteri a bassissima ereditabilità come la fertilità o la resistenza alle malattie? Al di là di questi dubbi rimane comunque la certezza che un allevamento se pur omogeneo è comunque un insieme d'individui che esprime il proprio genotipo con modalità molto diverse. La nutrizione e le tecniche d'allevamento vincenti non potranno mai prescindere da questo, per cui accanto ai così detti protocolli è sempre necessario che ci sia un allevatore, uno zootecnico e un veterinario presente nella sua sensibilità critica e con la sua esperienza e cultura. ■