

Linx » Linx Magazine » epigenoma

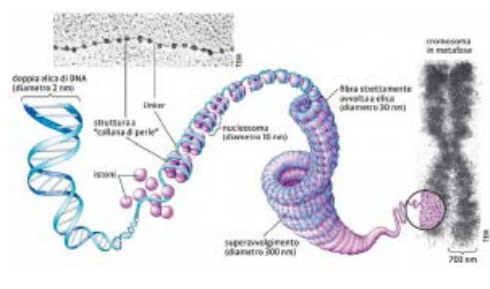
## Il codice sopra il codice

17 Mar. 2010 | categoria [N.06 - Aprile 2010](#), [biologia](#) | [Leggi tutto](#) | [Nessun commento](#)

**Il DNA non è tutto: la sequenza della doppia elica non basta a “dettare” le caratteristiche di cellule e organismi. Per capire esattamente perché siamo come siamo bisogna chiamare in causa l'epigenetica, nuova e potente frontiera della ricerca biologica.**

di *Davide Corona e Maria Cristina Onorati*

Il libro della vita: così è stato spesso definito il genoma umano, soprattutto dopo la conclusione, all'inizio di questo secolo, del suo sequenziamento. Una definizione certo suggestiva, ma non del tutto pertinente. Se è vero che, proprio come un libro, il nostro



genoma contiene informazioni, è anche vero che la sua sequenza è, per l'appunto, “solo” una sequenza: una successione di “lettere” praticamente impossibile da decifrare in assenza di una corretta punteggiatura. Provate a immaginare una versione

della Divina Commedia priva di punteggiatura e di spazi tra le parole: la lettura sarebbe difficilissima! Allo stesso modo, per leggere le informazioni contenute nella sequenza del genoma umano occorre una punteggiatura: qualcosa che, fuor di metafora, dica alla cellula quali geni devono essere espressi, per quanto tempo e in quale momento della sua vita. Qualcosa che stia “sopra” ai geni, e ne regoli il funzionamento. Questa attività viene svolta da particolari cambiamenti chimici detti epigenetici, in grado di alterare l'espressione dei geni, senza modificare la sequenza nucleotidica del DNA. La branca della biologia che si occupa dello studio di queste modifiche si chiama *epigenetica*, e da qualche anno a questa parte sta attraendo una quantità crescente di ricercatori (e di investimenti).

### Una questione di accessibilità

Come sappiamo da tempo, il DNA degli eucarioti è altamente compattato e organizzato nel nucleo in una struttura dinamica chiamata cromatina. Nei cromosomi, la cromatina è a sua volta organizzata in domini attivi (eucromatina) e domini prevalentemente inattivi (eterocromatina). La cromatina, insomma, non ha una funzione unicamente strutturale, ma contribuisce a modulare l'espressione genica, permettendo o impedendo l'accesso al DNA di tutti quei fattori proteici che si occupano della sua trascrizione, ma anche della duplicazione, riparazione o ricombinazione. Nelle regioni inattive, la cromatina è molto condensata e questi fattori non riescono a raggiungere il DNA, mentre in quelle attive è più “rilassata” e quindi più accessibile.

Le cellule eucariote hanno evoluto due meccanismi principali che permettono di regolare l'accessibilità al genoma: reazioni a carico di specifici nucleotidi del DNA che, indirettamente, rimodellano la cromatina e modifiche della struttura degli istoni, le proteine a cui il DNA è legato nei cromosomi. Ebbene, è proprio la combinazione di questi due meccanismi a costituire il cosiddetto “codice epigenetico”, responsabile del profilo di espressione del nostro genoma. In altre parole, è questo codice a stabilire, tramite particolari reazioni chimiche, se un certo gene o gruppo di geni può, in un certo momento e in un certo tipo cellulare, essere trascritto oppure no. Grazie a questo codice

### N.06 - Aprile 2010

[Leggi e scarica l'intero numero](#)[La scienza come avventura](#)[Laura Genoni racconta](#)[Oltre Darwin. Verso una nuova forma di evoluzione](#)[Il codice sopra il codice](#)[Sempre aperto, ingresso gratuito](#)[La fisica del karate](#)[I problemi che aiutano a imparare](#)[Davanti allo schermo, dietro alla telecamera](#)[Per fare scienza ci vuole storia. E filosofia](#)[Largo al cervello, anche a scuola](#)[Imparare al museo della scienza](#)[Apollo 13](#)[La scienza è maschio o femmina?](#)

Seleziona un Numero

Seleziona una Categoria

### Tag cloud

ambiente astronomia batteri biodiversità biologia biologia molecolare cambiamenti climatici cellule staminali cervello chimica Darwin didattica divulgazione scientifica ecologia economia evoluzione evoluzionismo fisica genetica geologia inquiry-based learning internet matematica nanotecnologie neuroscienze ricerca riscaldamento globale robotica scienza al cinema videogiochi



le varie cellule di un organismo possono avere fenotipi differenti, nonostante abbiano lo stesso patrimonio genetico.

### **Etichette adesive per cromosomi**

Se volessimo spiegare con una metafora quello che accade, potremmo pensare al corredo cromosomico come a un tavolo d'ufficio ricoperto da un'enorme quantità di documenti, tanti da non sapere da che parte cominciare a lavorare. Per procedere potrebbe essere utile appiccicare a ciascuno un'etichetta adesiva, che indichi che cosa deve essere fatto con quel documento e con quale priorità. Ecco: le etichette corrispondono alle modifiche epigenetiche che vengono "depositate" sulle varie porzioni di cromatina per dire alla cellula che cosa deve farne in un dato momento. Così, per esempio, una certa modifica può voler dire che una sequenza di DNA è stata danneggiata e deve essere riparata. Un'altra modifica può significare che il tale gene che prima era spento ora deve essere acceso (o viceversa). Un'altra ancora può indicare che un certo tratto di DNA si deve duplicare e così via. Insomma: ogni processo che utilizza il DNA come substrato (duplicazione, trascrizione ecc.) ha bisogno di indicazioni epigenetiche per essere portato avanti. È una rivoluzione concettuale enorme, secondo la quale esiste un nuovo codice (quello epigenetico) che regola un codice già noto (quello genetico).

### **Pochi atomi, e cambia tutto**

Tra le modifiche epigenetiche più importanti c'è sicuramente la metilazione del DNA, cioè l'aggiunta di gruppi chimici metile (-CH<sub>3</sub>) a residui di citosina della sequenza nucleotidica.

In particolare, si è osservato che la metilazione di specifici residui all'interno dei promotori dei geni ne determina il silenziamento (cioè i geni non vengono trascritti), perché causa un rimodellamento della cromatina che impedisce l'accesso ai fattori di trascrizione. Di fatto, la metilazione può regolare sia l'accensione sia lo spegnimento dei geni, a seconda di quanti gruppi metile vengono aggiunti in una certa porzione di DNA. Quindi, errori nella metilazione del DNA possono comportare errori nell'espressione genica: situazioni di ipometilazione possono provocare l'accensione di geni potenzialmente dannosi, mentre l'ipermetilazione può determinare lo spegnimento di geni molto importanti per la stabilità della cellula, come i geni oncosoppressori (codificanti per proteine che inibiscono la divisione cellulare) o quelli coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA. Non è un caso che alterazioni di questo tipo si riscontrino di frequente in diverse forme tumorali.

### **Enzimi antagonisti**

Altre modifiche genetiche di particolare rilevanza riguardano gli istoni, che possono essere modificati da due classi di enzimi con attività antagonista. Le acetilasi aggiungono agli istoni gruppi chimici acetile (si parla infatti di acetilazione), mentre le deacetilasi li rimuovono (deacetilazione). Le acetilasi agiscono come attivatori di trascrizione: una volta che sono stati acetilati, infatti, gli istoni tendono ad allentare il loro legame con il DNA, rendendolo più accessibile ai fattori di trascrizione. Al contrario, le deacetilasi agiscono come inibitori di trascrizione, perché la deacetilazione fa sì che gli istoni si leghino più strettamente al DNA, rendendolo meno accessibile. Anche in questo caso, mutazioni a carico dei geni codificanti per acetilasi e deacetilasi possono essere associate a malattie più o meno gravi.

In generale, tra le malattie che hanno, almeno in parte, una causa epigenetica, si possono citare, oltre ai tumori, alcune sindromi caratterizzate da ritardo mentale, come la sindrome dell'X fragile, la sindrome di Rett o quella di Angelmann.

### **Dimmi che cosa mangia tua nonna...**

Negli ultimi anni vari lavori di diversi gruppi di ricerca hanno mostrato il coinvolgimento di modifiche epigenetiche in numerosi fenomeni biologici. La determinazione del sesso nelle api, per esempio, viene influenzata dall'alimentazione, che riesce a modulare l'espressione genica alterando schemi specifici di metilazione del DNA. Nei topi, invece, l'alimentazione materna durante la gravidanza sembra influenzare sia il colore del mantello sia la predisposizione ad alcune malattie (come l'obesità) dei topolini neonati. Nel 1998 l'équipe del biologo Craig Cooney, allora al National center for toxicological research di Jefferson, in Arkansas, provò a somministrare a un gruppo di topoline gravide quantità differenti di sostanze in grado di promuovere la metilazione del DNA, come zinco, acido folico e l'amminoacido metionina. Le topoline avevano un mantello dalla colorazione particolare, tendente al marrone. Alla nascita, i neonati presentavano un mantello variabile dal giallo al marrone in base alla quantità di integratori ricevuti. E pochi

anni fa, al Victor Chang Cardiac Research Institute di Sydney, in Australia, Jennifer Cropley e colleghi si sono spinti oltre, dimostrando che, sempre nei topi, l'alimentazione materna in gravidanza non influenza solo il colore del mantello dei figli ma anche quello dei nipoti.

### Epigenetica e comportamento

Anche il comportamento può essere influenzato a livello epigenetico; si è visto infatti che topolini privati delle cure materne rispondono in maniera diversa allo stress (rispetto ai fratellini accuditi dalla mamma) a causa di modifiche epigenetiche in geni che regolano questo tipo di risposte, per esempio i geni che portano alla produzione del cortisolo, l'ormone dello stress.

Altri fenomeni regolati a livello epigenetico sono i ritmi circadiani, che si ripetono con regolarità ogni 24 ore circa, come il ritmo di sonno e veglia presente in tutti gli animali, inclusi gli esseri umani. Varie attività biologiche, dalla produzione di ormoni alla rigenerazione cellulare, all'attività cerebrale sono collegate a questi cicli giornalieri. Di recente, si è visto che un'acetilasi istonica è fondamentale per una corretta regolazione dei ritmi circadiani. E sembra che persino la dipendenza da droghe coinvolga la regolazione epigenetica: alcuni risultati sperimentali indicano che specifici schemi di modifiche epigenetiche sarebbero responsabili della suscettibilità a stupefacenti quali la cocaina. Questo implica che, conoscendo esattamente di quali modifiche si tratta, si potrebbe affrontare il problema della dipendenza in modo specifico e individualizzato.

### Prospettive terapeutiche

Rispetto ai cambiamenti genetici, che riguardano la sequenza del DNA, quelli epigenetici tendono a essere acquisiti nel tempo in seguito all'accumulo di determinate modifiche chimiche. Tra le grandi questioni ancora aperte nel mondo della ricerca c'è la comprensione di come vengano regolate queste modifiche e soprattutto di come vengano ereditate. In ogni caso, è già evidente che le modifiche epigenetiche rappresentano ottimi bersagli farmacologici, perché reversibili in quanto catalizzate da enzimi o fattori che possono essere variamente modulati. In altre parole, l'aggiunta o la rimozione di particolari modifiche potrebbero essere modulate in maniera molto controllata agendo specificamente sugli enzimi che le regolano. Il fatto che numerose malattie umane, compreso il cancro, abbiano cause epigenetiche, ha incoraggiato lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche che potrebbero essere definite come "terapie epigenetiche". Sono state identificate diverse sostanze in grado di interferire con la metilazione del DNA o le modifiche istoniche e alcune sono già entrate in sperimentazione clinica e hanno superato le fasi preliminari di analisi. Per citare un esempio, inibitori "prototipi" come il 5-aza-CR (5-azacitidina) e il 5-aza-CdR (5-aza-2'-deossicitidina), che ad alte dosi sono citotossici, a basse dosi sembrano efficaci nel trattamento di alcune leucemie. Anche inibitori delle deacetilasi istoniche sono inseriti in sperimentazioni cliniche per linfomi e leucemie, in alcuni casi già con risultati confortanti.

### La parola agli scienziati

Che cosa dicono dell'epigenetica i ricercatori che effettivamente se ne occupano? Ecco qualche definizione tratta dal sito [www.epigenome.eu](http://www.epigenome.eu).

**Jörn Walter, Università di Saarland (Germania):** *mi rifaccio metaforicamente al computer paragonando il disco rigido al DNA e i programmi all'epigenoma. È possibile accedere a determinate informazioni memorizzate sul disco rigido del computer attraverso i programmi, ma ci sono aree protette da password e altre ad accesso libero. Direi che stiamo indagando sul perché alcune aree sono protette da password e altre sono libere.*

**Denise Barlow, Università di Vienna:** *l'epigenetica consiste in tutte quelle cose occulte e meravigliose che la genetica non è in grado di spiegare.*

**Bryan Turner, Università di Birmingham:** *il DNA non è altro che un nastro su cui sono registrate informazioni, inutile senza un apparecchio che consenta di leggerlo. L'epigenetica è il lettore di nastri.*

**Thomas Jenuwein, direttore del Max Planck Institute of Immunobiology di Friburgo:** *la differenza tra genetica ed epigenetica può essere paragonata alla differenza che passa tra leggere e scrivere un libro. Una volta scritto il libro, il testo (i geni o le informazioni memorizzate nel DNA) sarà identico in tutte le copie distribuite al pubblico. Ogni lettore potrà tuttavia interpretare la trama in modo leggermente diverso, provare emozioni diverse e attendersi sviluppi diversi man mano che affronta i vari capitoli. Analogamente, l'epigenetica permette interpretazioni diverse di un modello fisso (il libro o il codice genetico) e può dare luogo a diverse letture, a seconda delle condizioni variabili con cui il*

*modello viene interrogato.*

## Costruire la mappa dell'epigenoma

C'è chi lo ha chiamato l'LHC della biologia, con riferimento al più grande acceleratore di particelle del mondo, in funzione a Ginevra. Stiamo parlando dell'International Human Epigenome Consortium (IHEC), inaugurato ufficialmente lo scorso febbraio a partire da un'idea sviluppata già alcuni anni fa. L'obiettivo di questo consorzio internazionale è decisamente ambizioso: produrre una mappa dettagliata di tutti gli schemi di metilazione possibili per tutti i geni umani dei principali tessuti. Il paragone con LHC non riguarda ovviamente costi e impegni (pur trattandosi di un'impresa eccezionale, richiederà comunque una minima parte degli investimenti necessari per l'acceleratore di particelle), ma piuttosto la natura degli obiettivi. Come LHC punta a scoprire particelle subatomiche fondamentali, in grado di confermare la validità del modello standard della materia, così l'IHEC punta a identificare quelle modifiche fondamentali dalle quali dipende l'espressione dei nostri geni e, quindi, in ultima analisi, la nostra natura. V.M.

### Per approfondire

- R. Holliday, Epigenetics. *A Historical overview*, in "Epigenetics", 2006, vol. 1 pp. 76-80. Scaricabile online all'indirizzo [www.landesbioscience.com/journals/epigenetics/article/2762](http://www.landesbioscience.com/journals/epigenetics/article/2762)

### In rete!

- **Divulgare l'epigenoma** Sito scientifico divulgativo del consorzio europeo L'epigenoma, ricco di approfondimenti e curiosità. [www.epigenome.eu](http://www.epigenome.eu)
- **Insegnare e imparare l'epigenetica** Siti gemelli del Genetic science learning center dell'Università dello Utah dedicati espressamente a docenti e a studenti. <http://learn.genetics.utah.edu> <http://teach.genetics.utah.edu>

### Download

- [Scarica l'articolo completo in formato pdf](#)
- [Scarica la SCHEDA DIDATTICA in formato pdf](#)

### Gli autori

**Maria Cristina Onorati** è biologa e lavora come postdoc nel laboratorio di Davide Corona, a Palermo. Ha svolto un dottorato di ricerca in genetica e biologia molecolare all'Università di Roma La Sapienza.

**Davide Corona** biologo, dopo un dottorato al Laboratorio europeo di biologia molecolare di Heidelberg, in Germania, e un postdoc all'Università di Santa Cruz, in California, è diventato ricercatore dell'Istituto Telethon Dulbecco, presso il Dipartimento di biologia cellulare e dello sviluppo dell'Università di Palermo. Nel 2009 ha ricevuto il Riconoscimento per la ricerca scientifica in Sicilia dall'Osservatorio per lo sviluppo e la legalità Giuseppe La Franca di Partinico.

   Condividi

Tags: [epigenetica](#), [epigenoma](#)

[↑ torna su](#)

[Facebook](#) [Twitter](#) [Youtube](#)

Tutti i diritti riservati © 2008-2015, Pearson Italia S.p.A. P.I. 07415430011. [Privacy policy](#)