

2

Alessandro Fatica

# EPIGENETICA

Il complesso mondo  
della regolazione genica



Alessandro Fatica

# EPIGENETICA

Il complesso mondo  
della regolazione genica

3ª ristampa, maggio 2019

© copyright 2017 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di maggio 2019  
da EuroLit, Roma

Progetto grafico di Ulderico Iorillo e Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge  
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)  
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume  
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,  
anche per uso interno o didattico.

# Indice

- 05 Prefazione
- 07 Introduzione
- 09 **PARTE PRIMA Epigenetica**
- 10 Il DNA contiene l'informazione ereditaria delle nostre cellule
- 16 Espressione genica: come trasformare le note in suono
- 20 Che cos'è l'epigenetica?
- 24 Com'è regolata l'epigenetica?
- 24 La metilazione della citosina: quando serve spegnere il DNA
- 28 Le modifiche della cromatina
- 30 RNA non codificanti: da DNA spazzatura a regolatori genici
- 31 L'unione fa la forza, l'esempio dell'inattivazione del cromosoma X
- 33 Piccoli RNA non-codificanti: i difensori del genoma
- 35 Epigenetica ed eredità
- 39 Quello che mangi può cambiare l'epigenoma dei tuoi figli
- 40 Epigenetica e malattie, quando la cellula stona
- 42 In conclusione
- 45 **PARTE SECONDA I magnifici cinque**
- 59 Glossario



## Prefazione

Nel trattato *De morbo sacro* Ippocrate ammoniva quei medici che ritenevano che l'epilessia fosse inviata dagli dei. "È la vostra ignoranza che vi fa dire ciò", affermava, e invitava la gente a diffidare di maghi e ciarlatani che propagandavano nelle piazze improbabili rimedi. Ippocrate segue di poco tempo Talete, il filosofo e scienziato di Mileto che dichiarò l'importanza di chiedersi di cosa è fatto il mondo e come funziona.

Da allora s'impara a "conoscere" con le regole della scienza: è vero quello che è dimostrato e confermato da altri e successive ricerche possono integrare e migliorare quello che oggi riteniamo verità scientifica. Non stancarsi mai di essere "curiosi" di ciò che accade intorno a noi è importante ancora di più oggi, nel nostro mondo globalizzato, in cui la comunicazione corre veloce ed è sempre più difficile distinguere una notizia vera da una *fake*.

L'importanza del metodo della scienza e della conoscenza scientifica tra i giovani è il filo conduttore che unisce tra loro gli 11 volumi che compongono la collana "I ragazzi di Pasteur", realizzata dalla Fondazione IBSA per la ricerca scientifica in collaborazione con l'Istituto Pasteur Italia.

Ogni volume affronta un argomento di grande attualità – il possibile utilizzo delle cellule staminali, le nuove frontiere aperte dall'epigenetica, immunità e vaccini, il tanto discusso concetto di razza – con un approccio nuovo e originale. Tenendo conto delle specificità comunicazionali dei più giovani, il progetto ha infatti individuato nel "fumetto" uno strumento espressivo efficace per visualizzare e comunicare concetti complessi in modo semplice e comprensibile.

I volumi sono così costituiti da due parti: nella prima un docente universitario affronta un argomento di particolare interesse scientifico, presentando le informazioni in modo completo e coerente con l'utilizzo di un linguaggio chiaro ancorché specialistico; nella seconda un fumetto "racconta" visivamente il tema trattato nella prima parte. La realizzazione del fumetto si deve ai professionisti della Scuola Romana dei Fumetti, celebre officina dei più famosi disegnatori italiani, ma la sceneggiatura – e questa è un'ulteriore originalità del progetto – è ideata e scritta da studenti delle scuole medie, selezionate in diverse regioni italiane e nella Svizzera italiana.

Il nostro auspicio è che la lettura di questi volumi susciti interesse non solo per gli argomenti trattati, perché di grande attualità, ma anche per il metodo che traspare (medicina basata sulle evidenze scientifiche), utile palestra per acquisire una coscienza critica da parte del cittadino di domani.

**Luigi Frati**

Presidente  
Istituto Pasteur Italia

**Silvia Misiti**

Direttore IBSA Foundation  
for scientific research

## *Introduzione*

Oggigiorno è facile trovare, non solo nelle riviste accademiche ma anche in articoli scientifici di giornali a diffusione popolare, la parola “epigenetica”. Che cosa è l’epigenetica? Perché è così importante?

Cercheremo di rispondere a queste domande, raccontando in maniera semplice, ma scientificamente rigorosa, la sua importanza nel regolare l’espressione dei nostri geni e i meccanismi che sono alla base di questa regolazione. Vedremo come l’epigenetica sia coinvolta nello sviluppo di un organismo e come protegga il patrimonio genetico presente nelle nostre cellule riproduttive.

Tutti sanno che l’ambiente influenza notevolmente la crescita e lo sviluppo di un bambino, ma ci viene anche insegnato che il nostro DNA ci rende quello che siamo. Cosa conta di più? Ciò che è scritto nel nostro DNA o come ci comportiamo durante la vita?

L’epigenetica fonde queste due linee di pensiero, apparentemente contraddittorie, per spiegare come i fattori ambientali provochino modifiche fisiche al DNA e alle sue strutture associate, dando luogo a funzioni alterate.

Racconteremo, quindi, come alcune delle esperienze dei genitori, positive o negative che siano, possano passare alle generazioni future. Tutti sanno, ad esempio, che una cattiva alimentazione, una vita sedentaria o lo stress producono effetti negativi sulla salute, ma molti ignorano che lo stile di vita dei genitori potrebbe ripercuotersi anche sulla salute dei figli.

Scopriremo, inoltre, che l’epigenetica ha un ruolo di primo piano in molte malattie umane, come ad esempio il cancro. Conoscere bene i suoi meccanismi apre la strada, quindi, a nuove, future, terapie.

L'epigenetica, in conclusione, è un fenomeno con effetti di vasta portata su molti aspetti della nostra vita, passata e futura, e il suo studio ha un enorme potenziale per la tutela della salute dell'uomo.

La scienza non deve essere necessariamente noiosa o difficile; può essere compresa e apprezzata anche attraverso aspetti ludici e creativi. Ci auguriamo perciò di stimolare la curiosità dei giovani lettori e far nascere l'interesse per questa affascinante materia.

Chissà! Magari, sempre grazie all'epigenetica, la lettura di questo libro riuscirà a produrre effetti duraturi nelle generazioni successive!

**Alessandro Fatica**

**PARTE PRIMA** 

Epigenetica



## Il DNA contiene l'informazione ereditaria delle nostre cellule

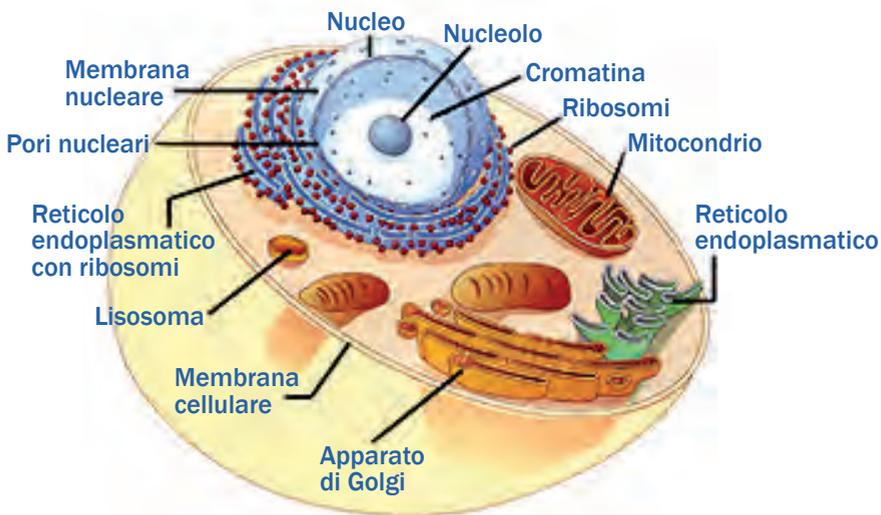
Le cellule del nostro organismo hanno una struttura ben definita; sono circondate da una barriera semipermeabile, la **membrana plasmatica**, e sono costituite dal **citoplasma**, che contiene gli organelli citoplasmatici (mitocondri, lisosomi, ribosomi, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi eccetera), importanti per le funzioni della cellula, e dal **nucleo** dove risiede il materiale genetico, cioè l'**acido desossiribonucleico (DNA)**  *figura 1*.

Il DNA contiene **tutte le informazioni** che determinano le caratteristiche di un individuo: l'altezza, il colore dei capelli, la forma del naso, il gruppo sanguigno eccetera.

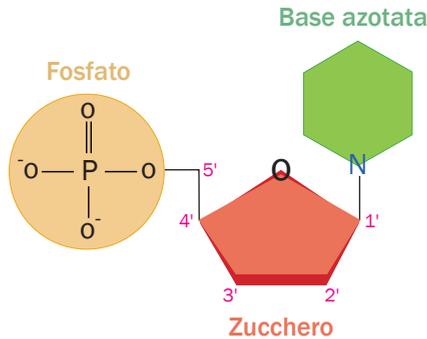
Dobbiamo immaginare il DNA come un libro di migliaia di pagine in cui sono scritte tutte le **informazioni per far funzionare in modo corretto tutte le cellule del nostro corpo**.



*Figura 1.* Rappresentazione schematica di una cellula



 *Figura 2.* Il nucleotide



In questo libro, però, l'alfabeto è costituito solo da 4 lettere, i **nucleotidi**. Ogni nucleotide è costituito da 3 unità: uno **zucchero** (desossiribosio), un **fosfato** e una **base azotata**  *figura 2*.

Ci sono 4 tipi fondamentali di **basi azotate** che compongono il DNA: **adenina**, **citosina**, **guanina** e **timina** (comunemente abbreviate in **A**, **C**, **G** e **T**), che distinguono i 4 nucleotidi (le nostre 4 lettere dell'alfabeto).

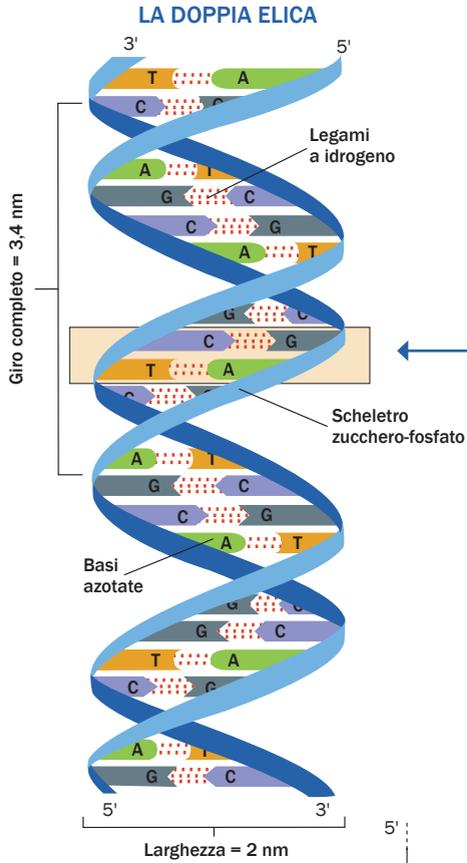
Nel DNA i nucleotidi formano due lunghe catene che si avvolgono creando una struttura simile a una scala a chiocciola chiamata **doppia elica**  *figura 3*. Gli zuccheri e i fosfati formano la ringhiera, mentre i gradini sono costituiti dall'interazione — che avviene attraverso **legami a idrogeno** — tra le basi azotate delle due catene. In questo modo, ogni nucleotide della catena forma dei legami con un nucleotide della catena opposta.

L'interazione tra le basi segue delle regole ben precise, perché l'adenina si appaia solo con la timina e la guanina solo con la citosina  *figura 3*. Le due catene, di conseguenza, sono perfettamente complementari.

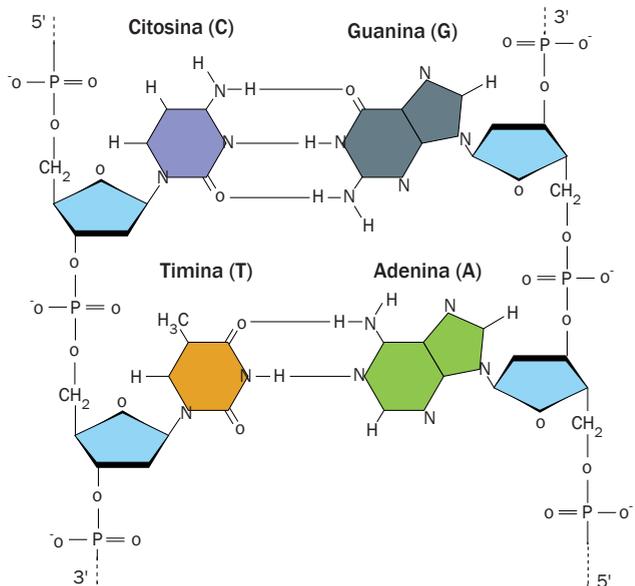
L'insieme del DNA contenuto in una cellula di un organismo vivente è detto **genoma**. Il **genoma umano** è formato da **46 filamenti** chiamati **cromosomi**: 22 coppie di cromosomi, detti **autosomi**, e una coppia di **cromosomi sessuali**  *figura 4*.



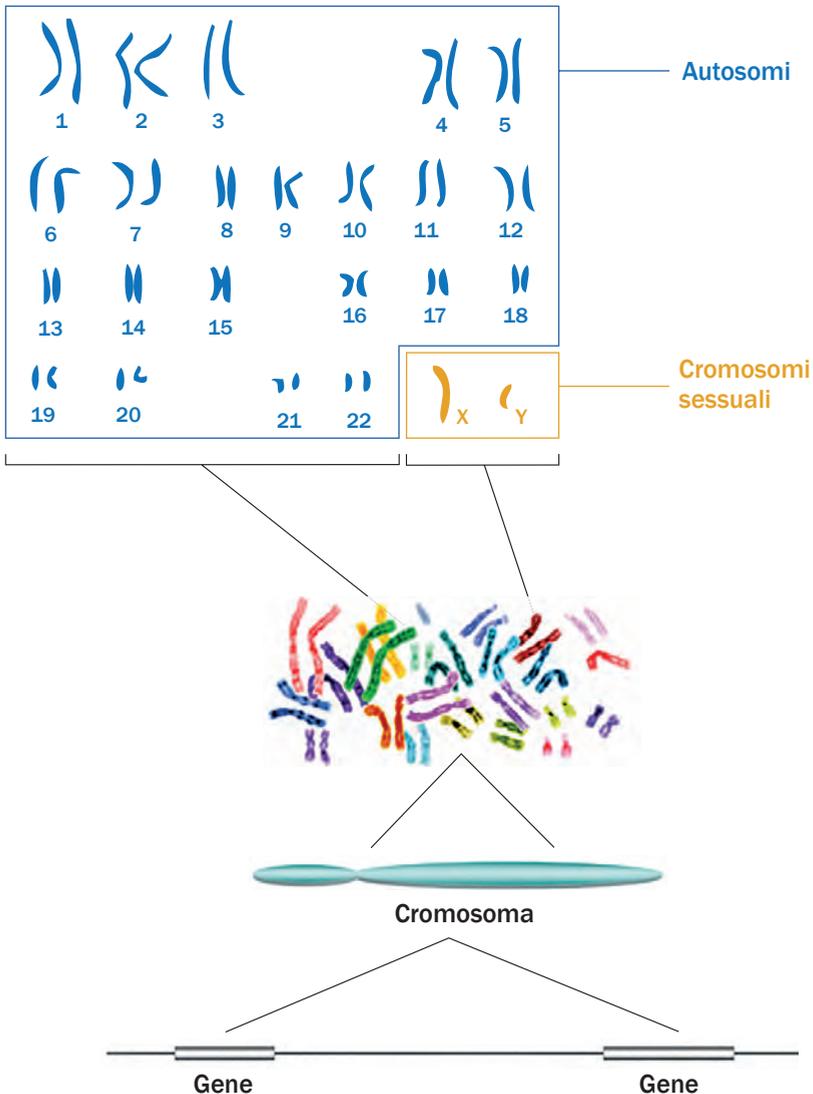
Figura 3. La struttura del DNA



### LE BASI AZOTATE

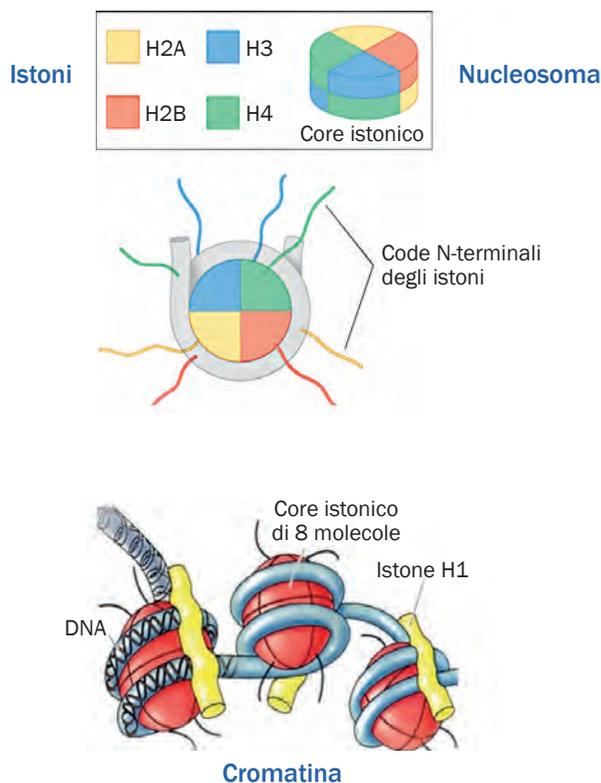


 **Figura 4.** Il genoma umano



Così come le lettere dell'alfabeto si combinano insieme per formare le parole, all'interno dei cromosomi i nucleotidi sono combinati in sequenze per formare i **geni**, le unità dell'informazione ereditaria degli esseri viventi. Il genoma umano, nell'insieme, è composto di circa **tre miliardi di nucleotidi**.

 **Figura 5.** Il nucleosoma e la cromatina



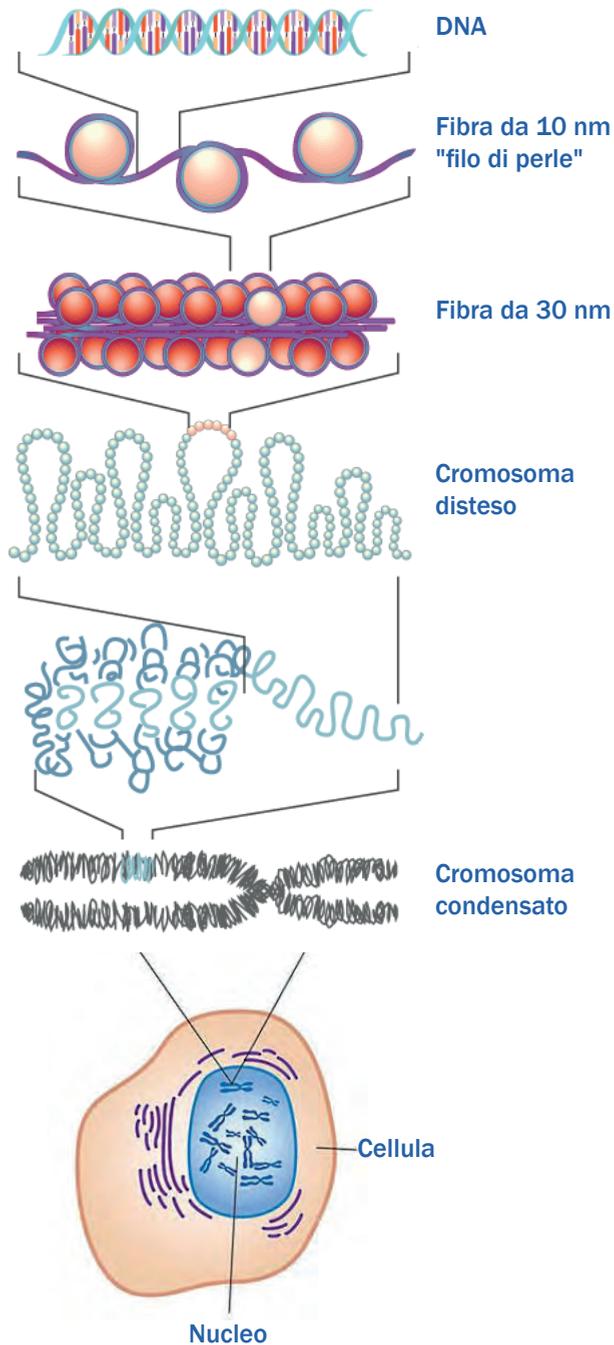
Se si mettessero i filamenti uno di seguito all'altro il nostro DNA raggiungerebbe una lunghezza di ben 2 metri! Per entrare nel **nucleo** delle cellule umane — che sono di soli 5-10  $\mu\text{m}$  (cioè 5-10 milionesimi di metro) di diametro —, il DNA deve quindi essere ripiegato e impacchettato decine di migliaia di volte in strutture chiamate **nucleosomi**: è il processo di **condensazione**.

I nucleosomi sono costituiti da specifiche proteine, gli **istoni**, che insieme al DNA e ad altre proteine presenti nel nucleo della cellula costituiscono la **cromatina**  *figure 5 e 6*.

Il livello di condensazione della cromatina varia durante il ciclo vitale della cellula e gioca un ruolo molto importante nell'espressione genica.



**Figura 6.** Le fasi della condensazione della cromatina all'interno del nucleo





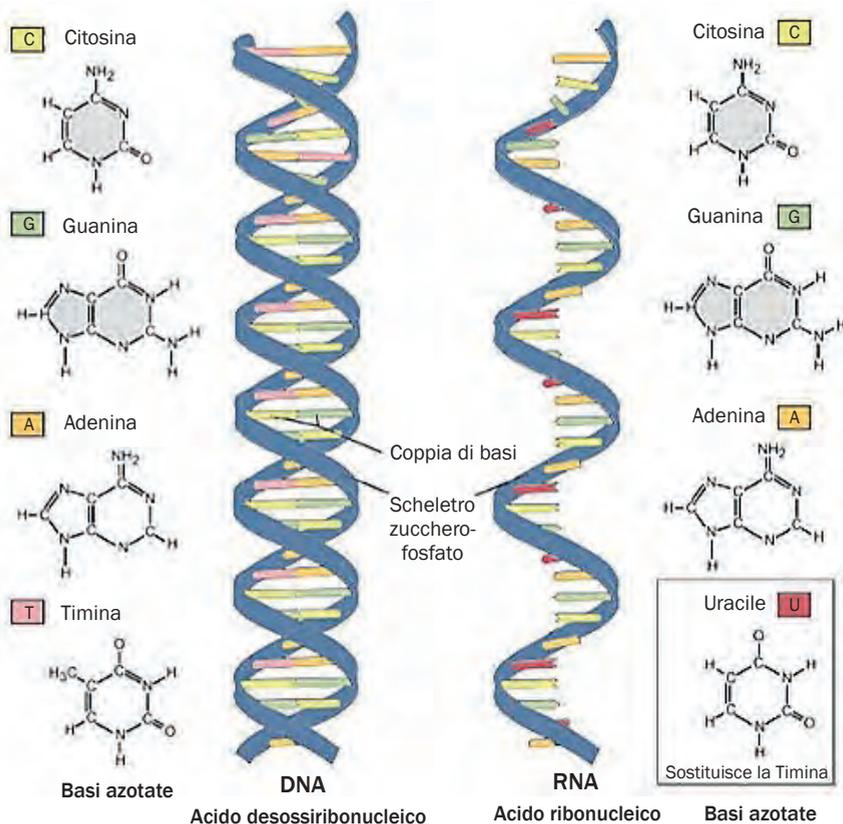
## Espressione genica: come trasformare le note in suono

L'espressione genica è il processo mediante il quale le istruzioni nel nostro DNA sono convertite in un prodotto funzionale, che contribuirà a determinare le caratteristiche specifiche del nostro corpo.

Immaginiamo ora che il nostro DNA contenga, invece di lettere, note musicali, e che i geni siano quindi degli spartiti musicali. L'espressione genica, che in questo caso rappresenterebbe i suoni, non solo permette di produrre il suono (come un interruttore on/off), ma agisce come una manopola che controlla il volume per modulare finemente il livello del



Figura 7. Le molecole di DNA e RNA

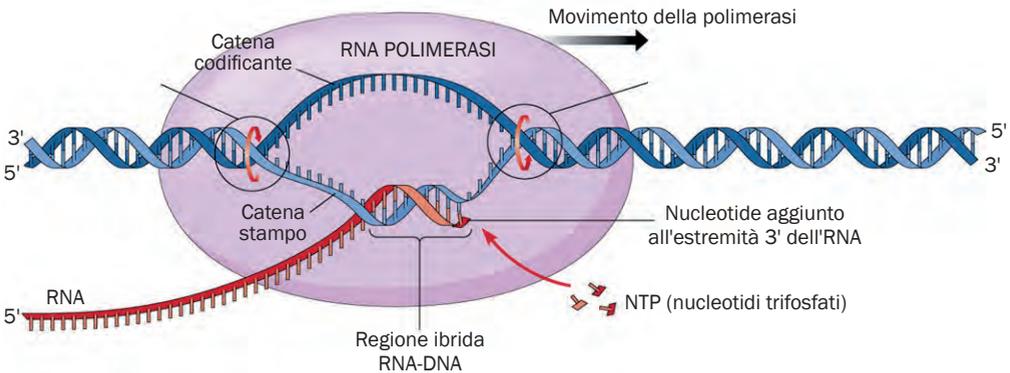


suono prodotto. Affinché lo spartito scritto nel DNA produca dei suoni è necessario passare attraverso un secondo tipo di acido nucleico presente nella nostra cellula: l'**RNA**, ossia l'**acido ribonucleico**  *figura 7*.

Nel **processo di trascrizione**, una delle due catene di DNA è copiata in una molecola di RNA da una proteina chiamata **RNA polimerasi**  *figura 8*. L'RNA è molto simile al DNA, ma è formato da un'unica catena di nucleotidi e contiene uno zucchero leggermente differente, il **ribosio**, e al posto della timina ha un'altra base, l'**uracile**, con le stesse proprietà di appaiamento.

Che tipo di spartiti sono presenti nel genoma? Esistono due classi distinte di geni: i **geni codificanti** e i **geni non codificanti**  *tabella 1*.

 *Figura 8*. Il processo di trascrizione

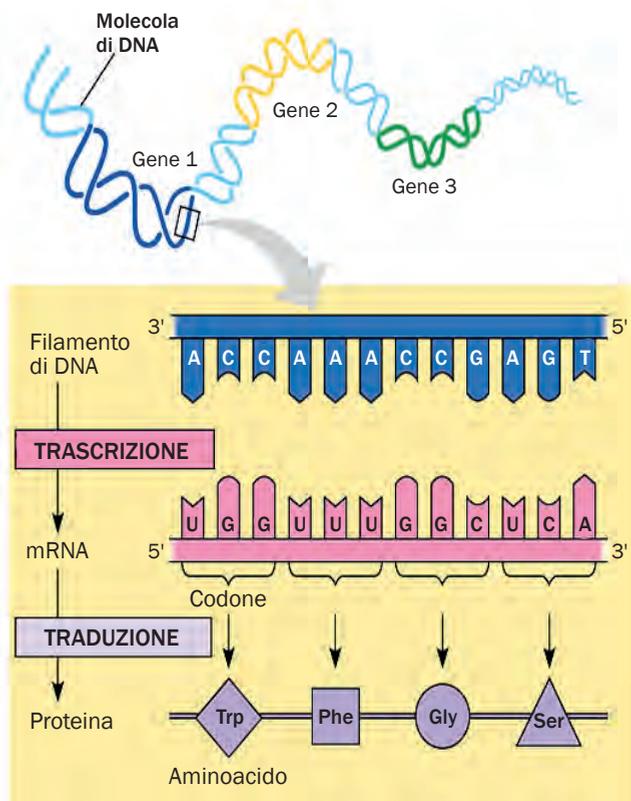


 *Tabella 1*. Geni presenti nel genoma umano

Geni codificanti	19.815
Geni per lunghi RNA non codificanti	15.941
Geni per piccoli RNA non codificanti	9.882

 **Figura 9.** L'informazione scritta nei geni codificanti sotto forma di nucleotidi viene tradotta in una sequenza di aminoacidi nelle proteine

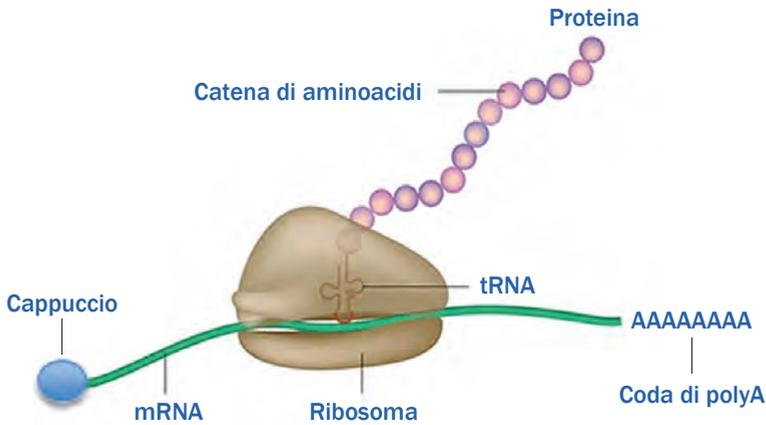
---



I **geni codificanti** trascritti in RNA si chiamano **RNA messaggeri (mRNA)** e sono utilizzati dalle cellule per produrre le proteine, molecole complesse composte da sequenze di aminoacidi. La sequenza dei nucleotidi all'interno del DNA, e quindi nell'mRNA, determina – attraverso un processo molto complesso, detto **traduzione** (o sintesi proteica) – la sequenza di aminoacidi all'interno della proteina  **figura 9**. La traduzione degli mRNA avviene nei **ribosomi**, strutture specializzate, formate da un particolare tipo di RNA (l'RNA ribosomiale) e da proteine  **figura 10**. I ribosomi funzionano come delle piccole fabbriche all'interno della nostra cellula e sono presenti in milioni di unità.



Figura 10. La traduzione dell'mRNA



Il **DNA umano** contiene circa **20.000 geni codificanti** che occupano approssimativamente l'1,5% della lunghezza totale del nostro DNA. I corrispondenti mRNA rappresentano solo una piccolissima percentuale di tutti gli RNA presenti nelle nostre cellule (meno del 2%). L'mRNA è trascritto in una forma immatura, il **pre-mRNA** (o trascritto primario). Prima di essere utilizzato per la produzione della proteina corrispondente, deve essere modificato in un processo detto **maturazione dell'mRNA**  figura 11.

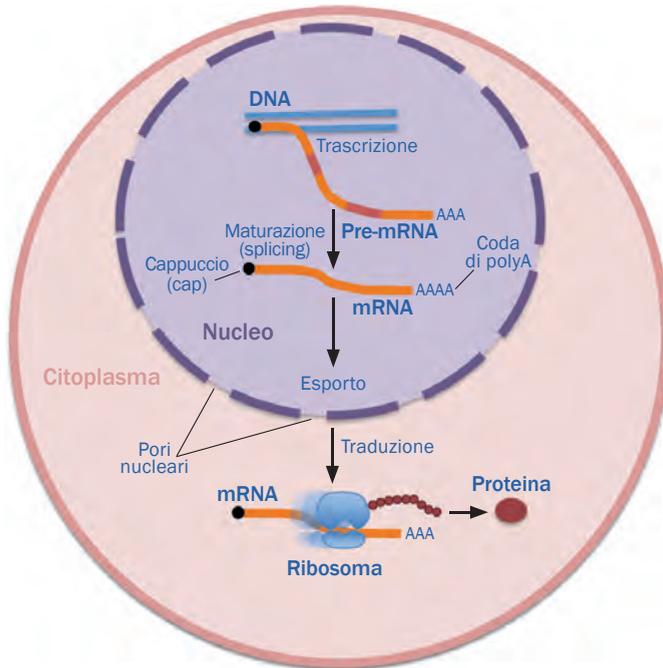
In aggiunta ai geni codificanti proteine, il genoma umano contiene decine di migliaia di geni che sono trascritti in una miriade di RNA con funzioni diverse: i geni non codificanti.

Questi RNA, chiamati **RNA non codificanti (ncRNA)**, non fungono direttamente da stampo per la sintesi delle proteine, ma svolgono un ruolo importante nell'espressione dei geni codificanti. Alcuni ncRNA, come l'RNA ribosomiale (rRNA) e l'RNA transfer (tRNA), sono stati scoperti insieme all'mRNA nei primi anni Cinquanta. I ncRNA sono molto abbondanti nella cellula (80-90% dell'RNA totale), dove svolgono un ruolo importantissimo nel processo di traduzione.

Intorno al 2000 sono stati identificati delle nuove classi di ncRNA con funzione regolativa. A seconda delle loro dimensioni sono suddivisi in



*Figura 11.* Il processo di espressione genica nella cellula eucariotica



**lunghi ncRNA** (lncRNA), con lunghezza maggiore di 200 nucleotidi e **piccoli ncRNA**, con lunghezza minore di 20 nucleotidi. Alcuni di questi RNA svolgono un ruolo molto importante nel regolare l'espressione genica agendo sulla manopola del volume per controllare il livello del suono.

In una cellula, come abbiamo visto, sono presenti decine di migliaia di spartiti. I vari suoni prodotti devono però essere coordinati per far sì che dai vari spartiti scritti nei nostri geni si produca una melodia e non un rumore assordante. Ed è qui che entra in gioco l'epigenetica.

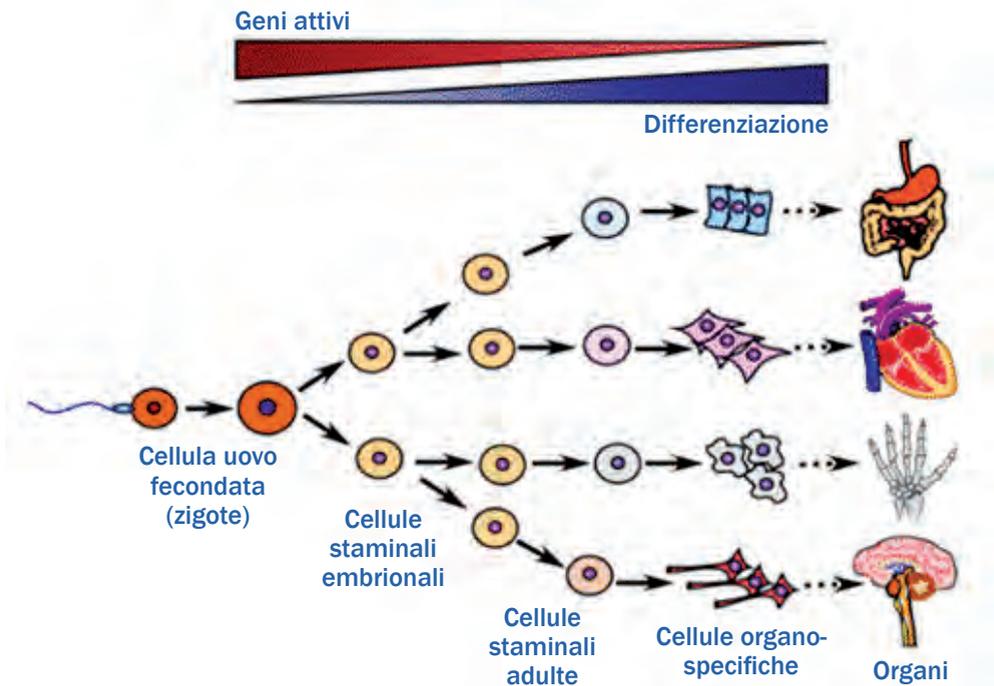


## *Che cos'è l'epigenetica?*

Le cellule di un organismo contengono tutte lo stesso identico DNA, ma non tutte esprimono i geni allo stesso modo, non tutte cioè suonano la stessa melodia.

Nel nostro organismo, i diversi tessuti che costituiscono gli organi hanno cellule mature (cellule differenziate), che sono morfologicamente e funzionalmente molto diverse tra di loro (come, ad esempio, un neurone e un globulo rosso), anche se originano tutte da un'unica cellula uovo fecondata (lo **zigote**)  *figura 12*.

 *Figura 12*. Il processo di sviluppo e differenziamento cellulare

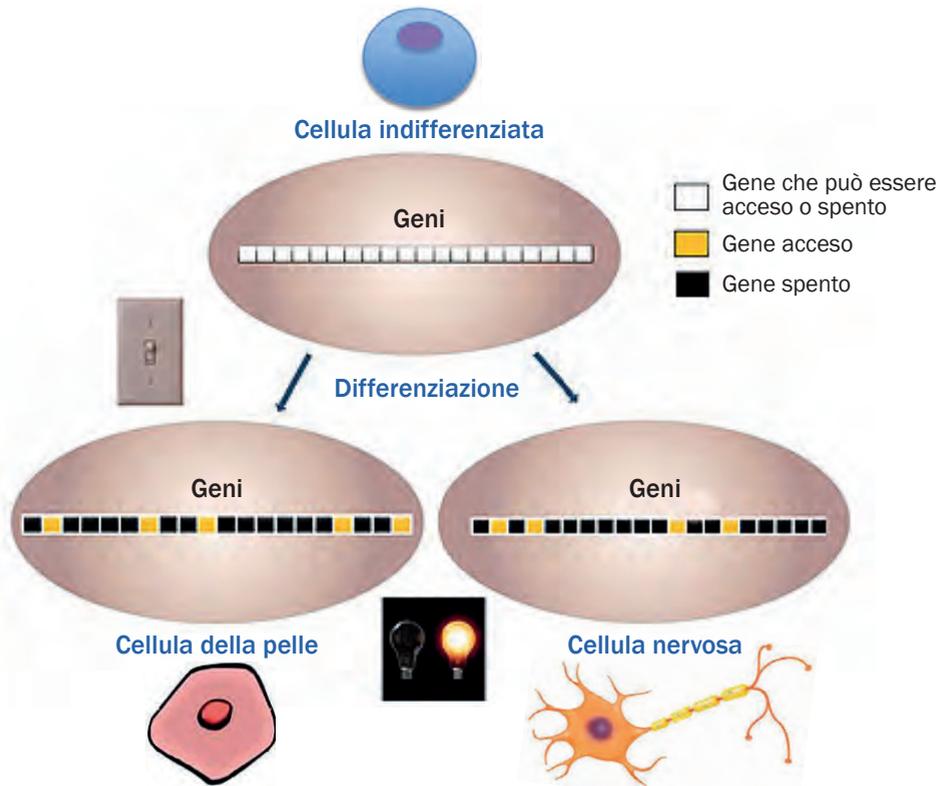


In una cellula differenziata, solo il 10-20% dei geni è attivo (cioè è trascritto in RNA); il resto è inattivo. Questo vuol dire che, nei diversi tipi cellulari, alcuni geni devono essere accesi mentre altri devono essere spenti in modo differenziale  *figura 13*.

Tornando all'esempio musicale, dobbiamo immaginare le cellule come dei cori polifonici, composti da migliaia di cantanti, diretti dall'**e-pigenetica** ("qualcosa che sta al di sopra dell'eredità familiare"; dal greco *epi*: "sopra" e *genetikòs*: "relativo alla nascita"). La differenza



*Figura 13.* Il processo di accensione e spegnimento genico durante il differenziamento cellulare



con un coro polifonico è che i direttori sono tanti e lavorano a fianco a fianco per ottenere la giusta melodia. Lo spartito può essere lo stesso, ma i direttori possono scegliere chi far cantare e chi, invece, far rimanere in silenzio.

Il termine “epigenetica” è stato introdotto nel 1942 dal biologo Conrad Waddington per descrivere l’eredità di una caratteristica acquisita in una popolazione in risposta a uno stimolo ambientale. Oggi l’epigenetica, nel suo uso corrente, è lo studio dei cambiamenti nell’espressione genica (geni attivi contro inattivi), che non comporta modifiche alla sequenza di DNA ma alla cromatina. In pratica, l’epigenetica studia i cambiamenti nel **fenotipo** non dovuti a cambiamenti nel **genotipo**.

Le **modifiche**, chiamate **epigenetiche**, possono essere ereditabili, quindi stabili e trasmesse alle generazioni future, ma l'aspetto più rilevante è che sono dinamiche e cambiano velocemente in risposta agli stimoli ambientali. Quasi ogni aspetto della vita cellulare è influenzato dall'epigenetica e, per questo, è uno dei più importanti campi della biologia moderna.

Il profilo delle modifiche epigenetiche di una cellula, che dicono ai geni se essere accesi o spenti, è la somma dei segnali che essa ha ricevuto durante la vita e che agiscono come una sorta di memoria cellulare. Le modifiche epigenetiche registrano le esperienze della cellula sul DNA, contribuendo a regolare l'espressione genica.

Durante lo **sviluppo embrionale**, decine di segnali ricevuti per giorni, settimane e mesi causano cambiamenti nell'espressione genica: ogni segnale spegne alcuni geni e ne attiva altri, indirizzando la cellula verso il suo destino finale: può diventare una cellula della pelle, del sangue, del cervello eccetera, ciascuna con un'identità distinta e una funzione specializzata. In molti tessuti che costituiscono il nostro organismo, ad esempio la pelle o il sangue, c'è un grande ricambio cellulare con cellule giovani che vanno a sostituire quelle vecchie.

Le cellule mature (differenziate) sono prodotte dalle **cellule staminali** presenti nel nostro corpo attraverso un processo indicato come **differenziamento cellulare**. Nel corso di questo processo, il controllo dell'espressione genica che utilizza l'epigenetica (**controllo epigenetico**) svolge un ruolo molto importante che continua anche nelle cellule già differenziate.

Il cambiamento epigenetico è un evento normale e naturale che può essere influenzato, in modo positivo o negativo, da diversi fattori, tra cui l'età, l'ambiente e lo stile di vita.

I segnali che riceviamo dall'**ambiente**, infatti, modulano finemente le funzioni cellulari attraverso cambiamenti dell'espressione genica.

**Come sono regolati i geni durante lo sviluppo di un organismo?**

Ad esempio, segnali ambientali come la dieta e lo stress possono innescare cambiamenti epigenetici e alterare, di conseguenza, l'espressione genica cambiando il "suono" delle nostre cellule fino a farlo diventare "rumore". Normalmente, le variazioni dello stato epigenetico di una cellula (**epigenoma**) ci permettono di adattarci ai cambiamenti del mondo intorno a noi e di imparare dalle nostre esperienze. In alcuni casi, però, il cambiamento epigenetico può avere effetti dannosi sulle cellule e provocare gravi malattie, tra cui il cancro.



## *Com'è regolata l'epigenetica?*

Almeno tre sistemi sono considerati elementi chiave per avviare e sostenere il cambiamento epigenetico:

- la metilazione del DNA;
- le modifiche della cromatina;
- gli RNA non codificanti.

Questi sistemi lavorano spesso in maniera cooperativa, agendo insieme per accendere o spegnere geni specifici in un determinato momento o tipo cellulare. Sono quindi i nostri direttori del coro. Dalla loro azione dipenderà il tipo di musica suonata dalle nostre cellule.



## *La metilazione della citosina: quando serve spegnere il DNA*

La metilazione del DNA è la modifica epigenetica più studiata. La metilazione più abbondante nel DNA è l'aggiunta di un **gruppo metile** al nucleotide citosina, in particolare nelle regioni del DNA, dette **promotori**, dove inizia la trascrizione del gene a cui dovrà legarsi l'RNA polimerasi per iniziare la trascrizione.

La metilazione del DNA è diretta da proteine specifiche dette **DNA metilasi** o **DNA metiltrasferasi** (abbreviate in DNMT). Questa modifica epigenetica è associata alla repressione trascrizionale di un gene; quindi, quando è presente, impedisce il legame della RNA polimerasi al DNA, la produzione dell'RNA corrispondente e di conseguenza l'espressione del gene (gene inattivo). Esistono, tuttavia, enzimi che sono in grado di rimuovere il gruppo metilico e riportare il gene in uno stato attivo. Quindi, anche la metilazione del DNA, come tutte le modifiche epigenetiche, è reversibile.

Lo stato di metilazione del DNA varia a seconda del tipo cellulare e cambia nel corso del differenziamento e durante lo sviluppo embrionale. Una corretta metilazione del DNA è essenziale per la vita: i topi di laboratorio a cui sono stati abbassati i livelli di metilazione attraverso la rimozione dei geni che codificano per le DNMT muoiono durante lo sviluppo embrionale.

Una caratteristica molto importante della metilazione del DNA è che deve essere cancellata nell'uovo fecondato per permettergli di accendere tutti i geni richiesti per produrre i diversi tipi cellulari che andranno a formare l'organismo. In quest'unica cellula tutte le voci del coro devono essere disponibili per suonare le diverse melodie delle cellule del nostro corpo. Alcune metilazioni del DNA non sono però rimosse e vengono ereditate nelle generazioni successive. Questo fenomeno, definito **imprinting genomico**, è impiegato per segnalare la provenienza parentale del gene.



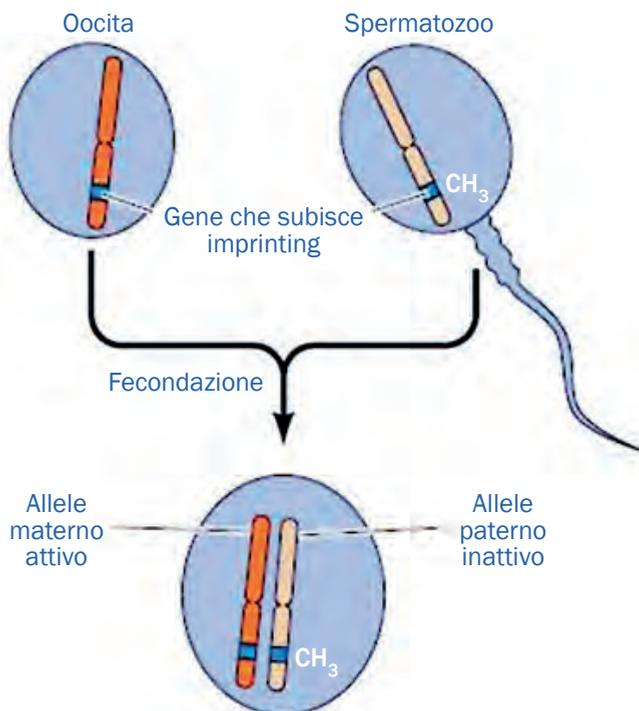
**Che cos'è  
l'imprinting  
genomico?**

Normalmente, si hanno due copie funzionali di ogni gene, dette **alleli**: una deriva dalla madre e una dal padre ed entrambe le copie possono esprimersi durante lo sviluppo embrionale. Questo non succede nei geni che subiscono imprinting, il quale non altera la sequenza del gene ma solo la sua espressione.

Un gene è sottoposto a imprinting materno quando è inibita selettivamente l'espressione dell'allele materno ed è espresso solo l'allele



Figura 14. L'imprinting genomico nelle cellule sessuali



paterno. Viceversa, nell'imprinting paterno è represso l'allele di origine paterna e viene quindi espressa solo la copia materna del gene

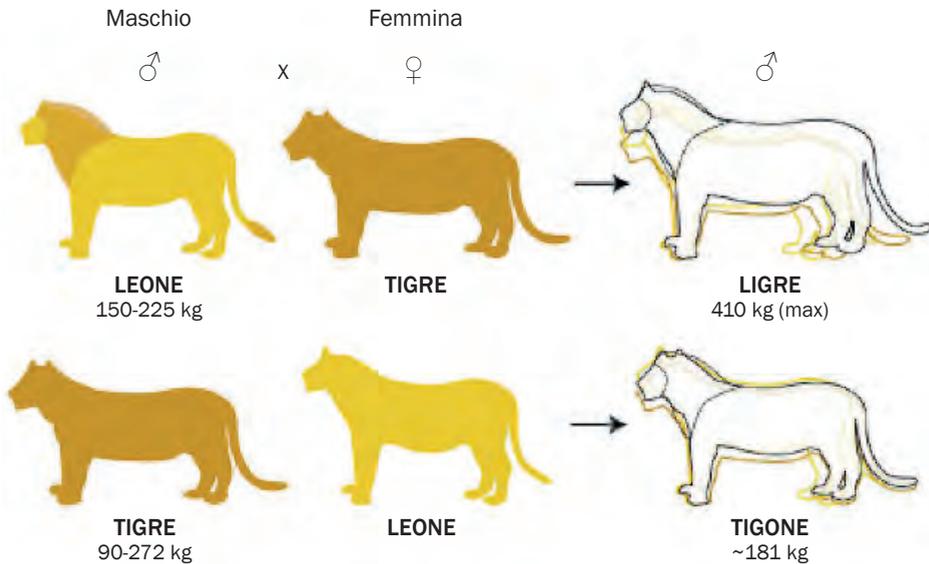


figura 14.

Facciamo un esempio: leoni e tigri normalmente non si incrociano in natura, ma lo possono fare in cattività, producendo una prole ibrida che ha un aspetto diverso a seconda di chi è la madre. Un leone maschio e una tigre femmina producono la **ligre** che con la sua lunghezza di oltre 3,5 m e un peso doppio rispetto a quello dei genitori, fa sembrare tigri e leoni dei gattini. Se invece ad accoppiarsi sono una tigre maschio e un leone femmina, l'incrocio che ne risulta, ovvero un **tigone**, è un animale molto più piccolo  figure 15 e 16. Perché i ligri sono così grandi e i tigonini così piccoli? Perché, se si accoppiano una tigre e un leone, è importante quale dei due sia il padre e quale la madre?



**Figura 15.** L'effetto dell'imprinting genomico sull'accoppiamento tra tigri e leoni



**Figura 16.** Ligre e tigone



**LIGRE**

**TIGONE**

La differenza in termini di dimensioni e aspetto tra ligre e tigone è dovuta in parte al diverso imprinting dei genitori: alcuni geni sono espressi, infatti, se ereditati dal padre, altri se ereditati dalla madre. Nell'uomo questo meccanismo di **silenziamento epigenetico** riguarda

un centinaio di geni, non molti, ma con ruoli rilevanti nel differenziamento e nello sviluppo embrionale. Ne consegue che un errato imprinting genomico può generare **malattie genetiche** molto gravi, caratterizzate da sviluppo ritardato e disabilità mentali.

### Perché esiste l'imprinting?

I geni che subiscono l'imprinting influenzano la crescita fetale e ciò avviene potenzialmente in modo antagonistico: i geni espressi dal padre aumentano la crescita, mentre quelli espressi dalla madre si sono evoluti in modo da contenere la crescita fetale. Da questa osservazione è nata una teoria secondo cui l'imprinting nella madre contribuisce a conservare energie per sé e gli altri figli in modo da aumentare le capacità riproduttive, mentre l'imprinting nel padre formerebbe una prole più forte ma nello stesso tempo più dispendiosa di energia.

Perché allora i geni paterni vogliono che i figli siano più grandi? Perché, in generale, i più grandi hanno maggiori possibilità di sopravvivere. Ovviamente i geni non sono dotati di una volontà propria, ma semplicemente quelli che favoriscono la sopravvivenza vengono trasmessi in genere più spesso degli altri. Quel che è sicuro è che la guerra dei sessi comincia già nello zigote!



## *Le modifiche della cromatina*

Analogamente al DNA, gli istoni possono essere modificati con l'aggiunta di gruppi chimici agli aminoacidi che li compongono, in particolare in una delle loro estremità (le code istoniche). A oggi, sono state identificate più di 100 modifiche istoniche che sono in grado di modulare diversi processi biologici quali l'**attivazione** e l'**inattivazione dei geni**, il **riparo del DNA** o la **duplicazione dei cromosomi**.

Alcune modifiche istoniche svolgono un ruolo molto importante nell'espressione genica e possono sia attivare sia reprimere la trascrizione impedendo, ad esempio, l'accessibilità del DNA all'RNA

polimerasi o agendo come siti di ancoraggio per i **fattori trascrizionali**, proteine che possono facilitare o impedire l'attività della RNA polimerasi stessa.

Inoltre, molte delle modifiche istoniche sono anche collegate allo stato di condensazione della cromatina, che naturalmente si ripercuote sull'attività trascrizionale. Una cromatina condensata, l'eterocromatina, è meno accessibile all'RNA polimerasi, mentre una cromatina rilassata, l'eucromatina, è più accessibile e, quindi, può essere trascritta più facilmente  *figura 17*.

Analogamente alla metilazione del DNA, anche le modifiche istoniche sono reversibili. Esistono cioè proteine che sono in grado di rimuovere le modifiche dalle code istoniche e possono, quindi, modulare sia positivamente sia negativamente l'espressione di migliaia di geni a seconda della modifica e dell'aminoacido che viene modificato. Hanno, quindi, un grosso impatto sull'espressione genica globale di una cellula: se impazziscono, come vedremo in seguito, possono facilmente trasformare il suono in rumore.

Come può una semplice e piccola modificazione chimica fare una differenza così importante nell'espressione di un gene? Nelle cellule

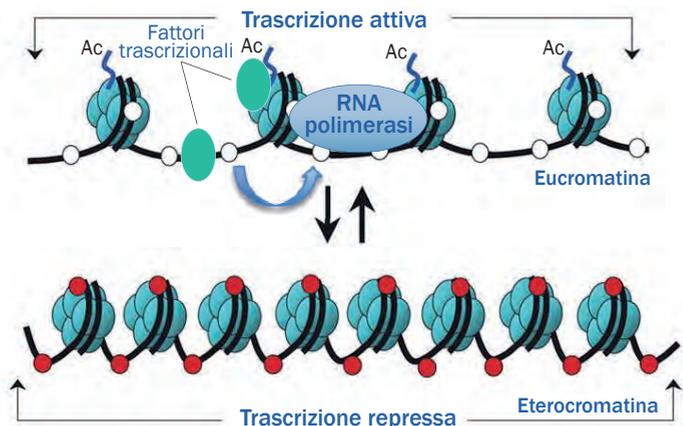
 *Figura 17*. Modifiche della cromatina e trascrizione

**Gene attivo**

- Cromatina attiva (rilassata)
- Citosine non metilate (cerchi bianchi)
- Istoni acetilati

**Gene inattivo**

- Cromatina silente (condensata)
- Citosine metilate (cerchi rossi)
- Istoni deacetilati



vi sono delle proteine deputate a legare selettivamente, quindi a leggere, una specifica modificazione istonica e a tradurla in un segnale attivante o inibitorio. Inoltre, una caratteristica importante delle modifiche epigenetiche è che spesso agiscono in modo cooperativo nella regolazione dell'espressione di un gene.

Ciò comporta, ad esempio, che una modifica repressiva possa richiamare altri complessi in grado di aggiungere altre modifiche repressive, in modo da rafforzare e amplificare l'effetto inattivante sull'espressione genica. Questo è proprio quello che succede nell'imprinting genomico dove la metilazione del DNA può indurre sia una modifica degli istoni repressiva sia una condensazione della cromatina.

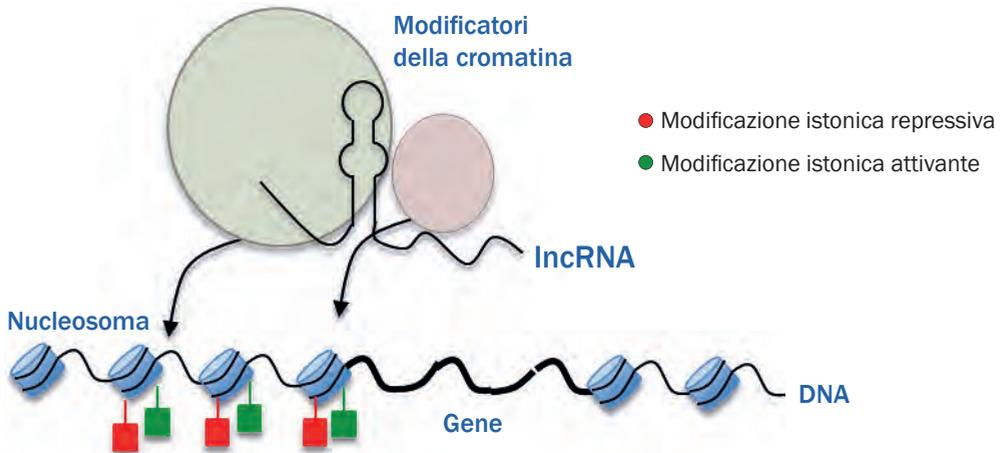
Oltre a essere modificata, la cromatina può essere anche "rimodellata" attraverso proteine che sono in grado di spostare o rimuovere i nucleosomi da alcune porzioni del DNA. La presenza di istoni sul promotore di un gene rende meno accessibile il DNA al legame dell'RNA polimerasi e ai fattori trascrizionali. La rimozione dei nucleosomi dal promotore si traduce, quindi, in un gene più attivo; viceversa, l'aggiunta di nucleosomi produce un'inibizione della sua espressione.



### *RNA non codificanti: da DNA spazzatura a regolatori genici*

Come abbiamo visto, il genoma contiene numerosi geni non codificanti che sono trascritti in RNA non codificanti. Alcuni esemplari di questa classe di RNA sono stati identificati come importanti regolatori epigenetici. In particolare, alcuni lunghi RNA non codificanti (lncRNA) sono stati individuati come guide dei complessi di modificazione istonica coinvolti nell'imprinting genomico. Questi lncRNA coprono le regioni del DNA che subiscono imprinting, richiamando e guidando i complessi di modificazione della cromatina.

 **Figura 18.** Il modello di azione dei lncRNA come guida dei complessi di modificazione della cromatina



Oggi si conoscono molti lncRNA che regolano in maniera simile l'espressione genica a livello epigenetico su molti geni. Spesso, questi lncRNA funzionano come impalcature che richiamano su una stessa regione del DNA diversi complessi proteici, coordinando quindi l'azione dei modificatori epigenetici  *figura 18.*

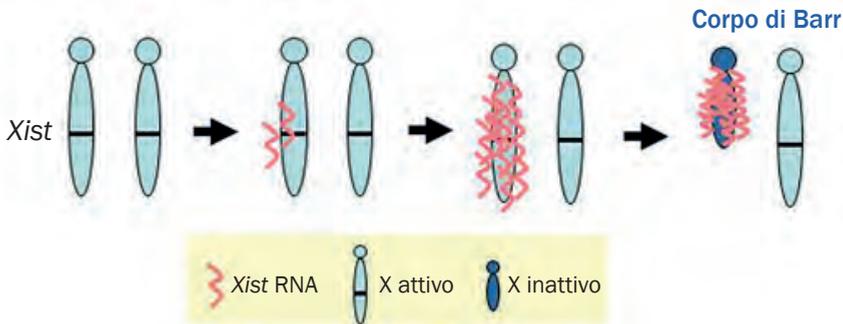
Il numero dei lncRNA identificati a oggi si avvicina a quello dei geni codificanti ma, di molti non si conosce ancora la funzione. Per diverso tempo le regioni del DNA che producono lncRNA sono state considerate inutili e chiamate **DNA spazzatura** ed esiste, tuttora, un acceso dibattito nella comunità scientifica sulla percentuale di lncRNA funzionali. L'unica soluzione per risolvere questa controversia scientifica è continuare la ricerca su queste molecole.



## *L'unione fa la forza, l'esempio dell'inattivazione del cromosoma X*

A differenza del cromosoma Y maschile, che contiene geni coinvolti esclusivamente nella determinazione dei caratteri sessuali, il

 **Figura 19.** L'inattivazione del cromosoma X



cromosoma X femminile contiene oltre 1.000 geni che sono essenziali per il corretto sviluppo dell'organismo e la vitalità cellulare. Tuttavia, le femmine portano due copie del cromosoma X; hanno quindi una doppia dose, potenzialmente tossica, di geni portati dal cromosoma X aggiuntivo. Per correggere questo squilibrio, le femmine dei mammiferi hanno evoluto un meccanismo di **compensazione del dosaggio**, che utilizza tutti i sistemi di silenziamento epigenetico che abbiamo descritto.

Un ruolo fondamentale nel processo d'inattivazione del cromosoma X è svolto proprio da un lungo RNA non codificante chiamato **Xist**

 **figura 19.**

Diverse centinaia di copie di questa molecola si attaccano a uno dei due cromosomi X innescando una serie di cambiamenti epigenetici – modifiche istoniche, metilazione del DNA, condensazione della cromatina – che reprimono in modo irreversibile l'espressione dei geni presenti sul cromosoma X.

Il cromosoma X inattivato, chiamato **corpo di Barr** (dal suo scopritore Murray Barr), è visibile al microscopio come un cromosoma molto condensato e trascrizionalmente inattivo. Questo meccanismo fornisce un ottimo esempio di come l'azione dei modificatori epigenetici

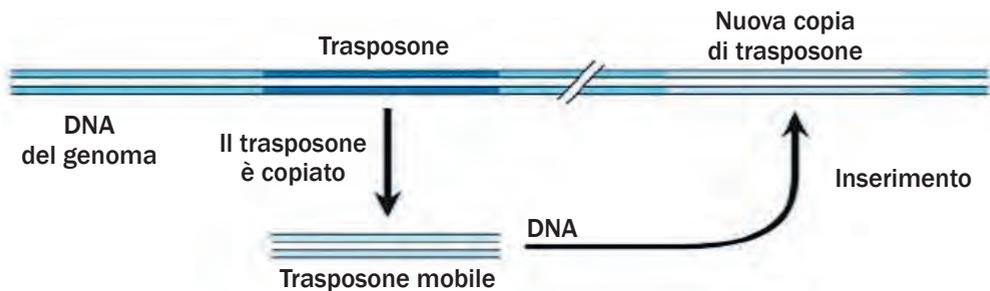
sia strettamente connessa e come l'insieme delle modifiche possa potenziare enormemente l'azione repressiva.



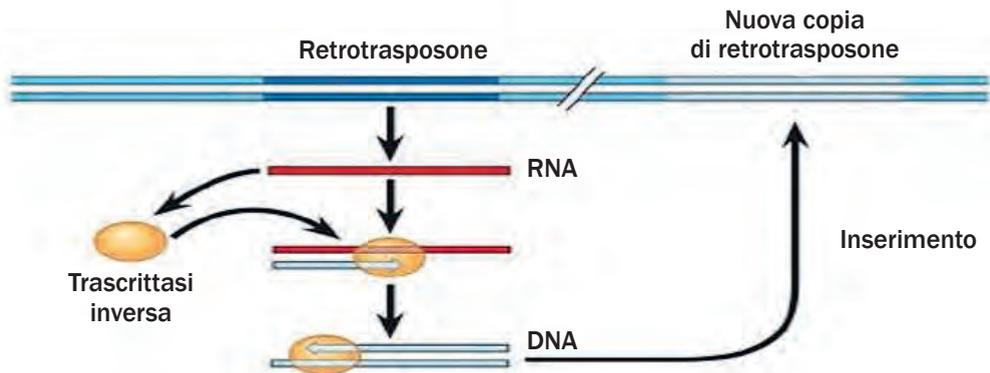
## Piccoli RNA non-codificanti: i difensori del genoma

I genomi di molti organismi viventi, dai batteri alle piante fino all'uomo, contengono al loro interno delle sequenze di DNA, i **trasposoni**, che sono capaci di spostarsi da una posizione all'altra del genoma e sono considerati dei parassiti genetici  *figura 20*. Muovendosi in modo casuale con meccanismi di tipo "copia e incolla", i traspo-

 *Figura 20*. Il movimento dei trasposoni nel genoma



Movimento del trasposone (meccanismo "copia e incolla")



Movimento del retrotrasposone

soni possono inserirsi all'interno o in prossimità di geni codificanti e produrre **mutazioni** nella sequenza di DNA. Il loro movimento, quindi, può influenzare in maniera significativa l'espressione genica.

Una grandissima porzione del genoma umano, circa il 40%, deriva proprio dal movimento dei trasposoni avvenuto nel corso dell'evoluzione. Se, da un lato, è stato ipotizzato che i trasposoni abbiano avuto un'importante funzione evolutiva come fonte di aumento della **variabilità genetica**, dall'altro, molti organismi hanno dovuto

sviluppare sistemi di difesa per limitare il movimento dei trasposoni e salvaguardare l'integrità del genoma.

Fortunatamente, meno dello 0,05% dei trasposoni del nostro genoma è ancora attivo nelle nostre cellule, ma deve comunque essere controllato. Anche in questo caso, entra in gioco l'epigenetica.

In modo del tutto simile ai geni, molti trasposoni per

muoversi devono essere prima trascritti in una molecola

di RNA. In molti organismi, quindi, la difesa dei trasposoni

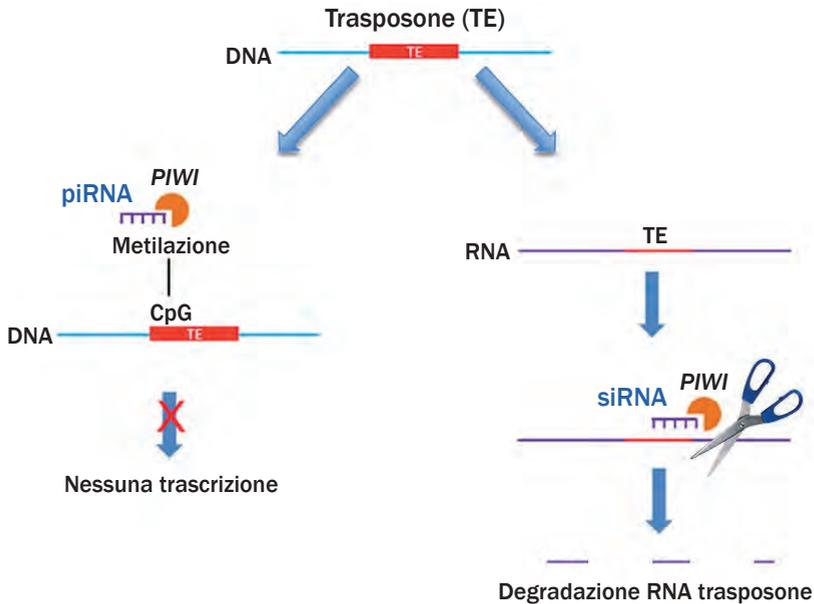
avviene a livello epigenetico andando a metilare il DNA o gli istoni dei trasposoni per inattivarne la trascrizione. Negli animali, è molto importante proteggere dai trasposoni le cellule germinali, uova e spermatozoi, la cui missione è trasmettere il DNA alla generazione successiva. Queste cellule, quindi, hanno sviluppato un sistema di difesa molecolare che è gestito da un esercito di piccoli RNA non codificanti, di soli 20-25 nucleotidi, chiamati **RNA interagenti con Piwi** (piRNA), che guida le metiltransferasi sul DNA del trasposone inducendo un'inattivazione epigenetica della sua espressione.

Nel nematode *Caenorhabditis elegans*, un piccolo verme cilindrico utilizzato come organismo modello in biologia, troviamo un ulteriore meccanismo di difesa che utilizza sempre dei piccoli RNA di circa 20 nucleotidi chiamati **piccoli RNA interferenti (siRNA)**. Questi piccoli RNA sono prodotti dal trasposone stesso ma, invece di intervenire epigeneticamente sul genoma, vanno direttamente a distruggere l'RNA

**L'epigenetica  
è importante  
per proteggere  
i nostri geni?**



Figura 21. I meccanismi di silenziamento dei trasposoni



dei trasposoni portandoci sopra una proteina in grado di tagliare l'RNA  figura 21. Il tutto funziona grazie alla perfetta complementarità tra la sequenza del siRNA e quella del trasposone. Questo meccanismo, definito **interferenza dell'RNA** (RNAi), è conservato in moltissimi organismi eucarioti, compreso l'uomo, e gli scienziati hanno imparato a utilizzarlo per distruggere specifiche sequenze di RNA nelle cellule. Oggi è possibile sintetizzare sequenze artificiali di RNA interferenti che, inserite nella cellula, possono distruggere qualsiasi RNA si voglia inattivare.



## Epigenetica ed eredità

Alla maggior parte di noi è stato insegnato che i nostri tratti sono codificati nel DNA che passa dai genitori ai figli attraverso l'unione del DNA contenuto nelle uova e negli spermatozoi. Secondo la **teoria**

**evoluzionistica di Darwin**, il genoma cambia molto lentamente, attraverso i processi di mutazione casuale e ci vogliono molte generazioni affinché un tratto genetico diventi comune in una popolazione.

Durante l'evoluzione di un organismo, gli individui più adatti a sopravvivere in un determinato ambiente trasmettono i loro geni, e quindi i loro caratteri, ai figli in un processo noto come **selezione naturale**. I segnali ambientali, tuttavia, possono indurre cambiamenti epigenetici che vengono trasmessi alle generazioni successive in maniera indipendente da questo processo e che va sotto il nome di **eredità epigenetica**. Come abbiamo già detto, l'eredità epigenetica è dovuta alla modifica della cromatina e agli RNA non codificanti.

Un esempio ben noto lo ritroviamo nel già citato *Caenorhabditis elegans*. È stato dimostrato che, in questo animale, l'eredità epigenetica passa, ancora una volta, attraverso la produzione di piccole molecole di RNA non codificanti. Ad esempio, se si sottopone il verme a un'infezione virale, questo produce dei piccoli RNA interferenti che sono in grado di tagliare il genoma del virus. Sebbene i piccoli RNA interferenti siano stati derivati dal virus esogeno, questi possono essere ereditati in maniera indipendente dal virus che li ha prodotti nelle generazioni successive.

Inoltre, è stato dimostrato che il silenziamento può persistere per più di 50 generazioni, dando alla progenie una protezione duratura contro l'infezione virale.

Studi recenti ci dicono che i piccoli RNA interferenti possono essere prodotti anche in seguito a cambiamenti dell'ambiente di crescita del verme, ad esempio un terreno privo di nutrienti. Analogamente all'esempio precedente, questi piccoli RNA, prodotti da condizioni naturali, sono trasmessi alle generazioni seguenti dove vanno a modificare l'espressione di geni coinvolti nella nutrizione e nel metabolismo dell'animale. Come risultato, si ottengono dei vermi più longevi

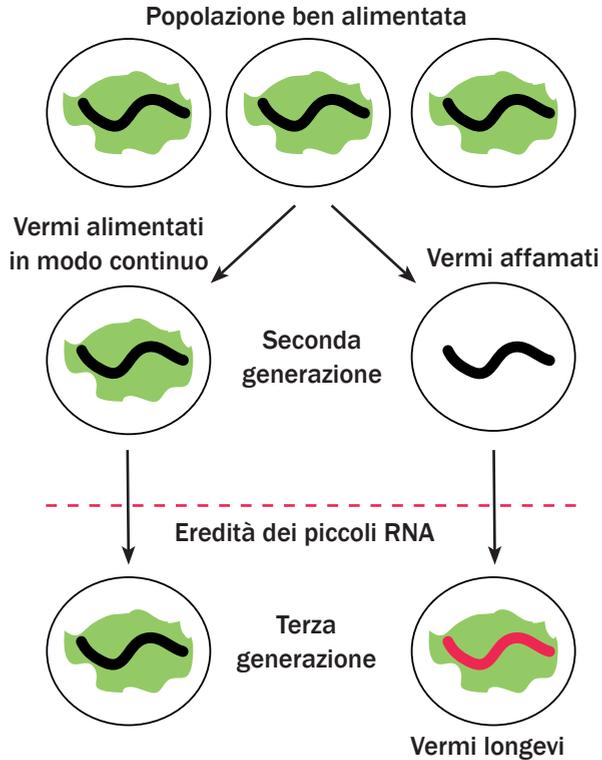
**Come fa  
l'ambiente a  
modificare un  
organismo?**



figura 22.



Figura 22. L'eredità epigenetica nel *C. elegans*



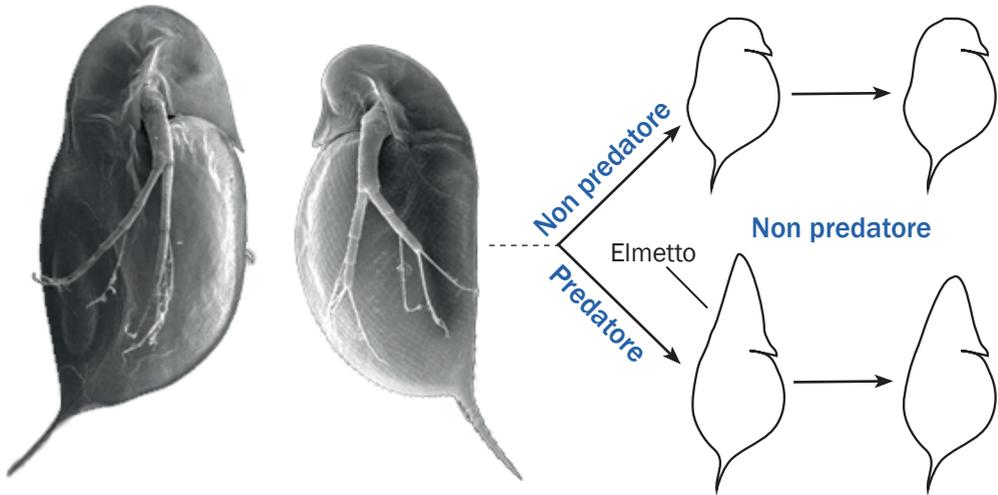
L'eredità epigenetica può essere anche mediata direttamente da modifiche che riguardano il DNA o gli istoni. In questo caso, la modifica indotta dal cambiamento esterno compare nella cellula germinale dell'adulto ed è poi trasmessa alla progenie successiva attraverso il processo di fecondazione.

Un esempio di questo fenomeno lo troviamo nelle femmine di dafnia, un minuscolo crostaceo noto come "pulce d'acqua". Questi piccoli animali rispondono ai segnali chimici dei loro predatori aumentando le dimensioni degli "elmetti", estensioni dell'esoscheletro che proteggono maggiormente gli animali.

Le progenie delle dafnie con elmetto nascono con l'elmetto potenziato, anche in assenza di un segnale del predatore. Questo effetto



Figura 23. L'eredità epigenetica nella pulce d'acqua



continua nelle generazioni successive ma, in assenza di un nuovo segnale, l'elmetto diventerà sempre più piccolo  figura 23.

L'eredità epigenetica aggiunge un'altra dimensione al quadro moderno dell'evoluzione. L'epigenoma, infatti, può cambiare rapidamente in risposta ai segnali provenienti dall'ambiente e in molti individui possono verificarsi più cambiamenti epigenetici in una sola volta. Attraverso l'eredità epigenetica, alcune delle esperienze dei genitori possono passare alle generazioni future.

Allo stesso tempo, l'epigenoma rimane flessibile mentre le condizioni ambientali continuano a cambiare. L'eredità epigenetica, quindi, può consentire a un organismo di regolare continuamente la sua espressione genica per adattarsi all'ambiente, senza cambiare il suo codice del DNA.

Qualcosa di simile fu teorizzato, nel lontano XVIII secolo, dal naturalista Jean-Baptiste de Lamarck, che assegnava una notevole importanza al ruolo attivo degli organismi nel modificarsi in risposta agli stimoli ambientali.

Famoso è l'esempio delle giraffe: all'inizio, secondo Lamarck, sarebbero esistite solo giraffe con il collo corto che, a causa dello sforzo per raggiungere i rami più alti, avrebbero sviluppato collo e zampe che sarebbero diventate progressivamente più lunghe e sarebbero state trasmesse alla generazione successiva. Nonostante la teoria di Lamarck si sia dimostrata infondata dal punto di vista evoluzionistico, non lo è dal punto di vista dell'eredità epigenetica dove, come abbiamo appena visto, succede qualcosa di molto simile.



## *Quello che mangi può cambiare l'epigenoma dei tuoi figli*

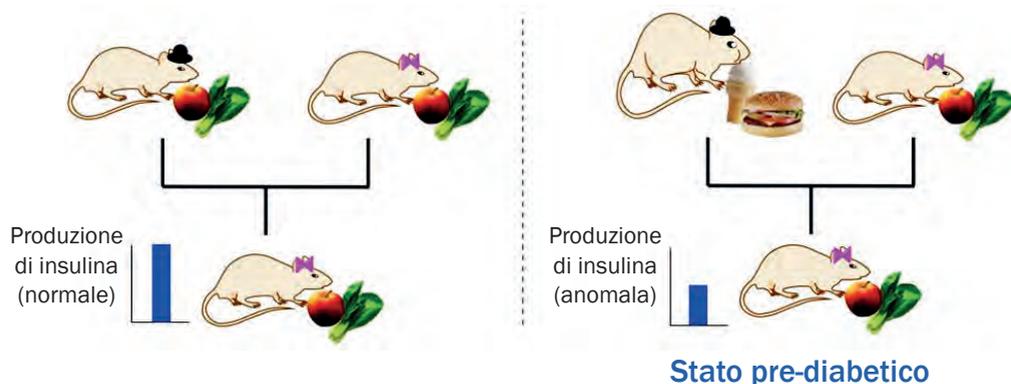
Tutti sanno che una cattiva alimentazione e una vita sedentaria producono effetti negativi sulla salute. Non tutti sanno però che tali effetti potrebbero trasmettersi ai figli!

Ad esempio, alcuni alimenti aumentano la produzione di gruppi metile favorendo la metilazione del DNA. Di conseguenza, ciò che mangiamo può influenzare lo stato epigenetico delle nostre cellule, quindi cambiare l'espressione genica ed essere ereditato dalla nostra progenie.

Cuccioli di ratto che ricevono dalle madri un elevato o uno scarso nutrimento sviluppano differenze epigenetiche che influenzeranno, nel corso della vita, la loro risposta allo stress. Quando le cucciolle femmine diventano a loro volta madri, quelle che hanno ricevuto cure migliori saranno madri che nutrono meglio la prole. Al contrario, quelle che hanno avuto scarse cure parentali diventeranno madri con peggiori capacità di nutrire la prole. Il comportamento alimentare, quindi, trasmette informazioni epigenetiche alla prole, senza passare attraverso mutazioni nel DNA delle cellule riproduttive.

Inoltre, se nutriamo i ratti con una dieta molto ricca di zuccheri, inducendo uno stato prediabatico, otterremo una progenie con difetti nel metabolismo dello zucchero  figura 24.

 **Figura 24.** L'eredità epigenetica nel ratto



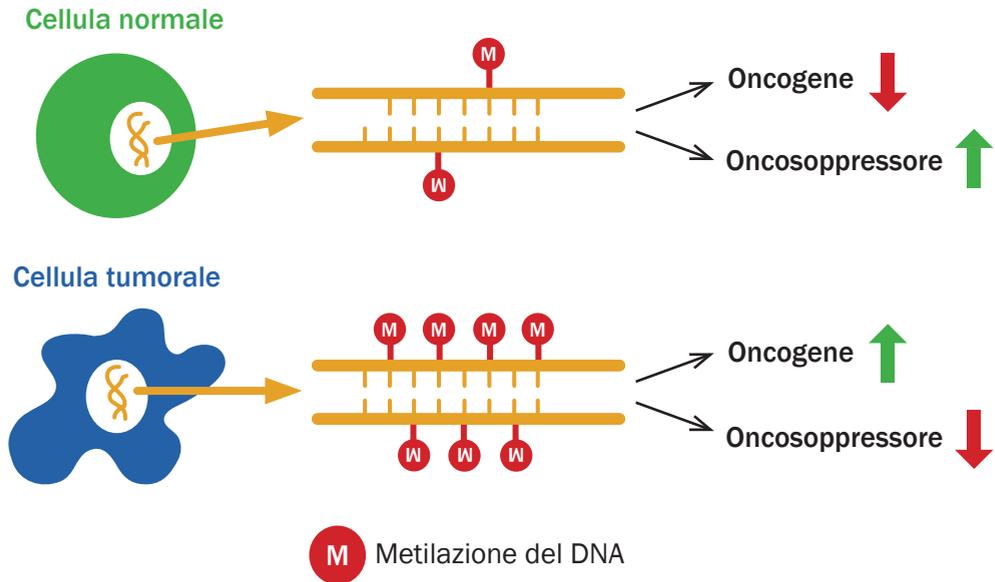
Anche in questo caso, la dieta scorretta induce delle modifiche nel DNA del genitore che verranno trasmesse e mantenute nella progenie. Qualcosa di simile è stato osservato anche nell'uomo: padri obesi subiscono delle modificazioni epigenetiche nel DNA dei loro spermatozoi che producono difetti metabolici e aumentano il rischio di obesità nei figli. Una corretta alimentazione e uno stile di vita sano, quindi, non porteranno solo benefici a noi stessi ma anche alle generazioni future.



## *Epigenetica e malattie, quando la cellula stona*

Il **tumore** è una delle prime malattie umana a essere stata collegata all'epigenetica. I primi studi epigenetici in tessuti tumorali umani hanno rivelato che i geni delle cellule di alcuni tumori, tra cui quello del colon retto, presentavano una minore metilazione (ipometilazione) del DNA rispetto ai tessuti normali. Andando ad analizzare altri tipi di tumore si è visto che anche una maggiore metilazione (ipermetilazione) può correlare con uno stato tumorale.

 **Figura 25.** La metilazione del DNA e il cancro



Questo fenomeno, apparentemente contraddittorio, può essere spiegato dal fatto che bassi livelli di metilazione del DNA possono causare l'accensione anormale di geni protumorali, detti **oncogeni**, mentre l'ipermetilazione del DNA può contribuire allo spegnimento di geni soppressori del tumore, gli **oncosoppressori**, con un risultato simile al precedente  *figura 25*.

Questi studi pionieristici hanno dimostrato che un accumulo di errori epigenetici dovuti a un'aberrante metilazione del DNA può alterare l'espressione genica e contribuire a trasformare una cellula normale in una **cellula tumorale**. In queste cellule, quindi, il suono viene trasformato in rumore. Similmente alla metilazione del DNA, uno squilibrio nel grado di acetilazione degli istoni è stato associato con l'insorgenza e la progressione di alcuni tumori. Inoltre, molte mutazioni che contribuiscono all'insorgenza del tumore riguardano proprio proteine coinvolte nella modifica della cromatina. Molti dei farmaci antitumorali in via di sviluppo sono degli inibitori di queste proteine. Il loro utilizzo,

quindi, serve a ristabilire il corretto equilibrio epigenetico nelle cellule tumorali. In pratica si cerca di ritrasformare il rumore in suono.

Oltre al tumore, sono state identificate numerose mutazioni specifiche nei geni che mediano le modifiche epigenetiche e che sono responsabili di diverse malattie genetiche. Ad esempio nella sindrome di Rett, una rara patologia neurologica che colpisce in prevalenza soggetti di sesso femminile e comporta un ridotto sviluppo del cervello e gravi disabilità mentali, le mutazioni nel gene che codifica per la proteina che lega il DNA metilato (MECP2), causano anomalie nell'espressione genica durante il primo anno di vita. Analogamente, la sindrome ATR-X (sindrome da ritardo mentale legato al cromosoma X) comprende gravi difetti di sviluppo a causa della perdita di ATRX, una proteina coinvolta nel mantenimento del DNA condensato durante la compensazione del dosaggio.

Queste malattie sono un esempio di come mutazioni in regolatori epigenetici possono produrre profonde alterazioni di geni necessari per il corretto sviluppo fisico e neurologico.

In pratica, negli esempi che abbiamo appena visto, è come se uno dei direttori del nostro coro cellulare impazzisse e dirigesse, al posto di un'intonata melodia, un insieme di voci stonate.



## *In conclusione*

Grazie alla curiosità incessante dei ricercatori di tutto il mondo, l'epigenetica ha mandato in pensione la biologia classica e sta riscrivendo le regole sull'identità cellulare, l'eredità e la malattia. Ha rappresentato una vera e propria rivoluzione per la biologia, ma serviranno ancora molti anni di studi per capire tutte le possibili implicazioni di un fenomeno così complesso.

Grazie agli studi in questo campo, cambieremo il nostro modo di vedere le cose, offriremo risposte a problemi d'interesse generale e

forniremo nuove armi contro le malattie. Si spera, infine, che capendo in pieno il meccanismo di azione dei “direttori epigenetici” saremo in grado di influenzare il tipo di melodia che le cellule suonano e, quando serve, riuscire a impedir loro di stonare.

Infine, le parole di Albert Einstein:

*La cosa importante è non smettere mai di domandare. La curiosità ha il suo motivo di esistere. Non si può fare altro che restare stupiti quando si contemplan i misteri dell'eternità, della vita, della struttura meravigliosa della realtà. È sufficiente se si cerca di comprendere soltanto un poco di questo mistero tutti i giorni. Non perdere mai una sacra curiosità.*



**PARTE SECONDA** 

*I magnifici cinque*

## Testi

A cura degli alunni della classe terza B della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo Statale "Via Volsinio" di Roma

Matteo Brancia

Martina Ferro

Federico Lupo

Vittorio D'Angelantonio

Valentina Franci

Flavia Pascali

Massimo Di Maggio

Maddalena Galli

Matteo Pietrantoni

Francesca Fasulo

Gabriele Lavatori

Carolina Pioletti

Elena Fatica

Francesca Loy

Matteo Tuzi

Con il coordinamento della professoressa Francesca Granata  
(docente di Matematica e Scienze)

Istituto Comprensivo Statale "Via Volsinio" di Roma

[rmic8d900r@istruzione.it](mailto:rmic8d900r@istruzione.it)

[www.istitutoviavolsinio.it](http://www.istitutoviavolsinio.it)

Dirigente scolastico: Dott.ssa Loredana Teodoro

## Disegni

Realizzazione, per la Scuola Romana dei Fumetti, di Fabio Redaelli e Alessandro Telve.

# I MAGNIFICI CINQUE

BUONGIORNO,  
PROFESSORSSA GRANATA,  
BUONGIORNO RAGAZZI...

MI CHIAMO  
ALESSANDRO FATICA  
E SONO QUI PER PARLARVI  
DI EPIGENETICA...

ROMA, SCUOLA STATALE ESOPPO,  
CLASSE TERZA B...

...OVVERO DEI CAMBIAMENTI NEL  
**FENOTIPO** NON DOVUTI AI  
CAMBIAMENTI NEL **GENOTIPO!**

...NIENTE PAURA RAGAZZI... SIGNIFICA SOLO  
CHE IL COMPORTAMENTO E L'AMBIENTE IN CUI  
VIVIAMO POSSONO MODIFICARE IN PARTE  
LE NOSTRE **CELLULE**...

...PERCHÉ LE **CELLULE** DI UN ORGANISMO  
CONTENGONO TUTTE LO STESSO **DNA**, CIOÈ  
HANNO LO STESSO **GENOTIPO**, MA NON  
TUTTE ESPRIMONO I **GENI** ALLO  
STESSO MODO...

...NON TUTTE CIOÈ SUONANO LA STESSA  
MELODIA... PERCIÒ DOBBIAMO IMMAGINARE  
LE CELLULE COME DEI CORI POLIFONICI  
COMPOSTI DA MIGLIAIA DI CANTANTI,  
DIRETTI DALL'**EPIGENETICA**...

LA DIFFERENZA CON UN CORO È CHE I DIRETTORI SONO TANTI E LAVORANO INSIEME PER OTTENERE LA GIUSTA MELODIA... LO SPARTITO È LO STESSO MA I DIRETTORI POSSONO SCEGLIERE CHI FAR CANTARE...



...E CHI DEVE RIMANERE IN SILENZIO... PROPRIO COME IN UNA GARA TIPO X-FACTOR...

MI PIACEREBBE PROPRIO ASSEGNARE UN PREMIO A UNO DEI MIEI QUATTRO COLLABORATORI... LI OSSERVERÒ ALL'OPERA E POI DECIDERÒ A CHI...



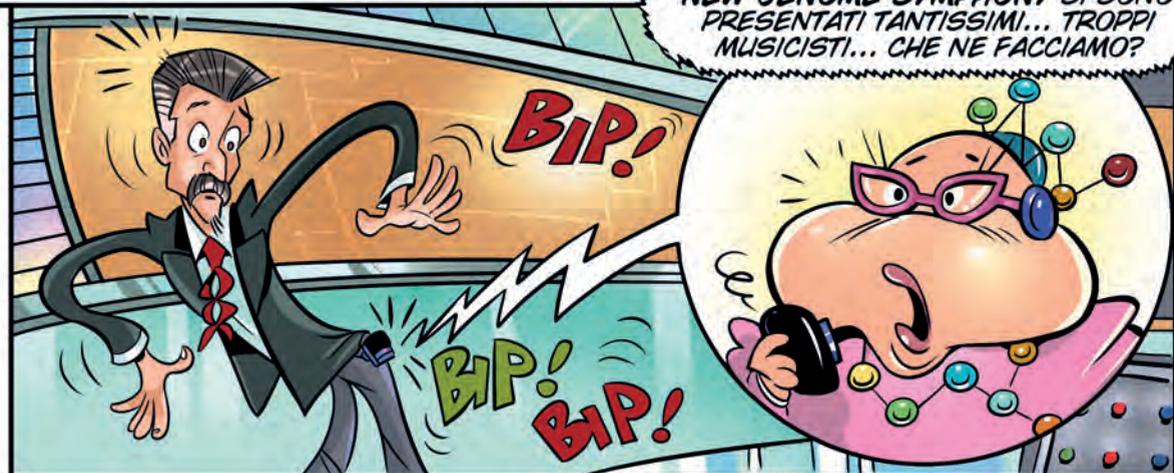
**PERSONAGGI E INTERPRETI**  
DI ENNEA - DNA  
PTWI - piccoli RNA non codificanti, silenziano i trasposoni  
Sig.na METILY - Metiltransferasi, proteina, silenzia i geni  
XIST - RNA non codificante, inattiva il cromosoma X  
Sig. LINC - RNA non codificante, regolatore epigenetico

IL GIORNO DOPO DI ENNEA OSSERVA NON VISTO I SUOI COLLABORATORI...



MA PROPRIO IN QUEL MOMENTO LA SUA  
SEGRETARIA LO CHIAMA AL CERCAPERSONE...

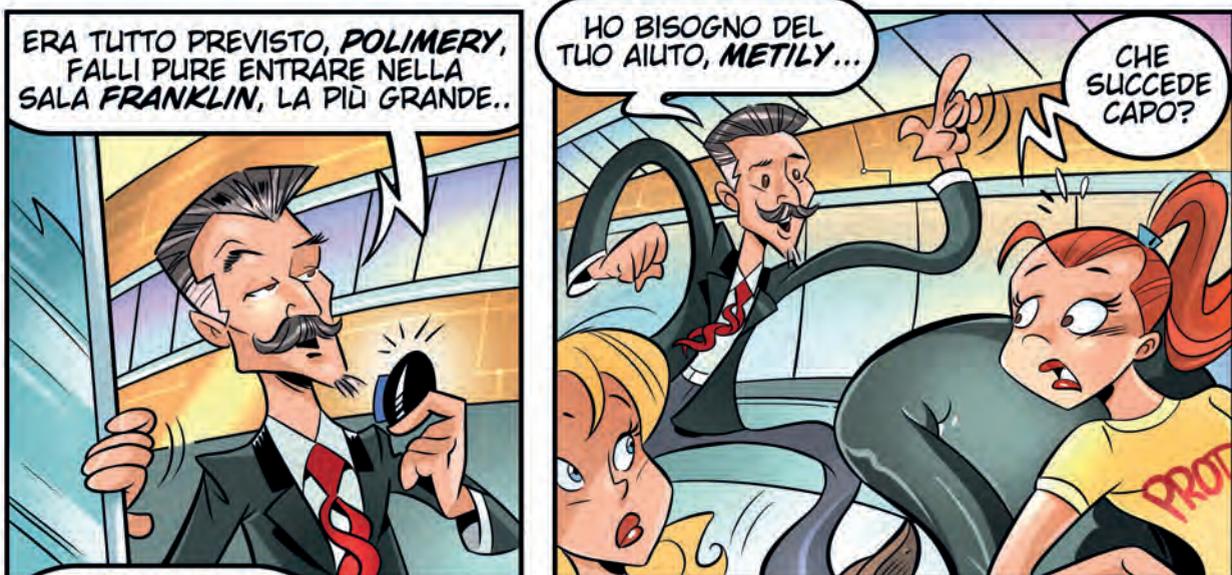
SIGNOR DI ENNEA, PER IL PROGETTO  
NEW GENOME SYMPHONY SI SONO  
PRESENTATI TANTISSIMI... TROPPI  
MUSICISTI... CHE NE FACCIAMO?



ERA TUTTO PREVISTO, **POLIMERY**,  
FALLI PURE ENTRARE NELLA  
SALA **FRANKLIN**, LA PIÙ GRANDE..

HO BISOGNO DEL  
TUO AIUTO, **METILY**...

CHE  
SUCCEDA  
CAPO?

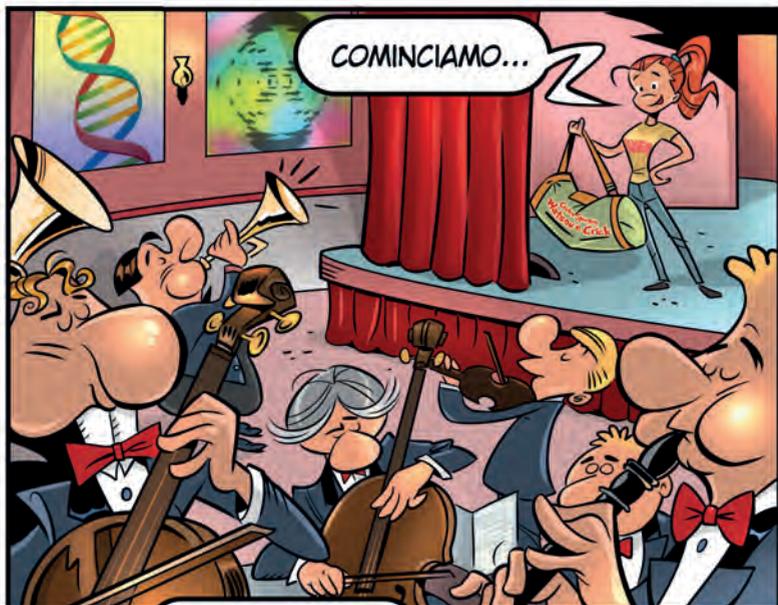


TI RICORDI  
DEL PROGETTO  
DI CUI TI PARLAVO?...  
SI SONO PRESENTATI  
IN MIGLIAIA!

LA SOLITA **SELEZIONE**  
PRIMA DI OGNI PROGETTO?  
A DISPOSIZIONE!

ADORO  
SELEZIONARE  
**GENI**  
MUSICALI!!





UFF... QUESTI **TRASPOSONI**... SEMPRE NEI MOMENTI MENO OPPORTUNI! LO SMALTO SI DEVE ANCORA ASCIUGARE E QUESTO ARTICOLO È COSÌ INTERESSANTE!



ARRIVO IMMEDIATAMENTE!



RAGAZZI... IO ESCO!

FINALMENTE! COSÌ SI FA...



DI LÌ A POCO...

PRONTA A ENTRARE IN AZIONE!



NON VI PREOCCUPATE, CI PENSAMO NOI.  
TROVEREMO IL **TRASPOSONE**  
TROMBETTISTA NASCOSTO...



DA QUANDO IN QUA  
LE TENDE HANNO  
LE **SCARPE?**



**TROVATO!!**  
SEI IN TRAPPOLA  
ORMAI...



CI PENSERÀ METILY  
A **SILENZIARTI!**

OH NO!



QUANTO MI DIVERTO CON  
QUESTI **TRASPOSONI!**



IL GIORNO SEGUENTE...

ALTRO CHE SPAZZATURA...  
QUESTI FILI SONO BUONI...



LIFF... NON RIESCO MAI  
A FARE UN PO' D'ORDINE...

ANCHE PER QUESTO  
I MIEI SUPERIORI  
NON CAPISCONO BENE  
COSA FACCIA...



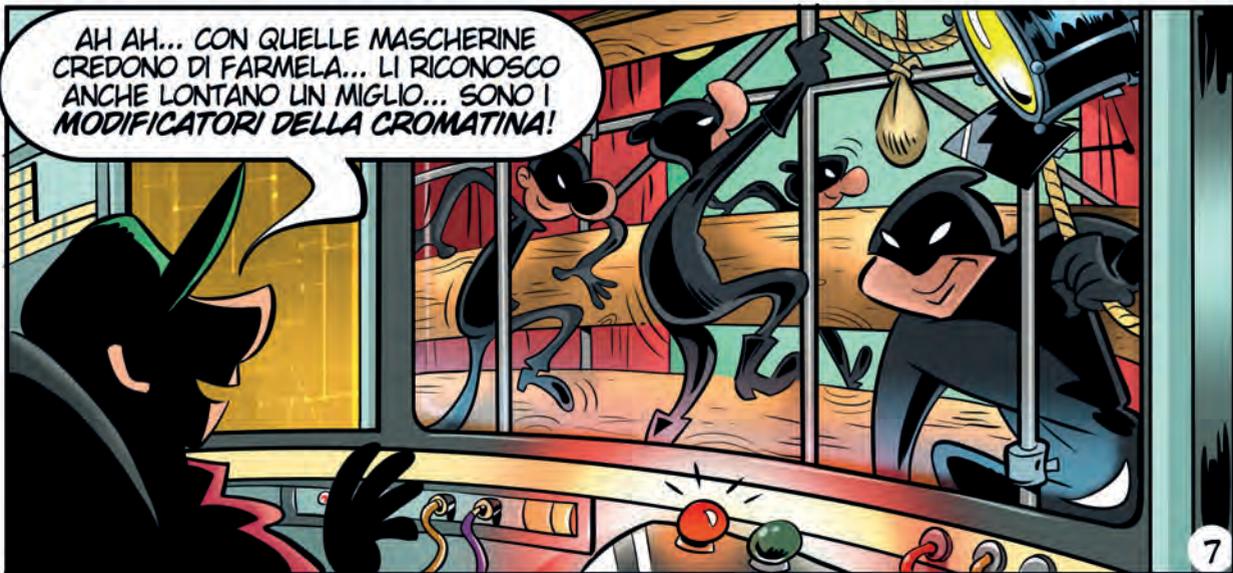
VEDIAMO SE RIESCO  
A RISOLVERE  
IL PROBLEMA DA QUI...



CLICK!



AH AH... CON QUELLE MASCHERINE  
CREDONO DI FARMELA... LI RICONOSCO  
ANCHE LONTANO UN MIGLIO... SONO I  
MODIFICATORI DELLA CROMATINA!



DOBBIAMO FARE IL PIÙ VELOCE POSSIBILE... PRIMA CHE CI SCOPRANO!

DISATTIVIAMO IL CENTRO DI CONTROLLO PRINCIPALE PER SPEGNERE TUTTE LE LUCI!...

VOGLIONO SEMPRE FARE DI TESTA LORO... SO IO QUANDO È IL CASO CHE DEBBANO ENTRARE IN AZIONE O NO! E ORA È NO!



I GIOCHI SONO FINITI! QUANDO CAPIRETE CHE QUI LE DECISIONI LE PRENDO IO!



SI RICHIEDE INTERVENTO IMMEDIATO DEI MODIFICATORI DELLA CROMATINA PER ATTIVARE IMPIANTO LUCI SALA MENDEL!



LIEH GUAGLIO'... I AMME... CA SI SPENGHENE 'E LLUCI 'U SPETTACOLE DI STASERA È JÀ FORNUTE! \*



\* RAGAZZI ANDIAMO CHE SE SPENGO NO LE LUCI LO SPETTACOLO DI QUESTA SERA È GIÀ FINITO!

VUJJE DOVETE DARE RETTA A LINC... È ISSO CHE DECIDE QUANNE APPICCIÀ O QUANNE STUTÀ... SI VUJJE LIBBIDITE, PURE NOI CE RIPUSAMME...\*



MEGLIO DI COSÌ NON SI POTEVA FARE...

BRAVO LINC!



\* VOI DOVETE DARE RETTA A LINC, È LLI CHE DECIDE QUANDO ACCENDERE E QUANDO SPEGNERE... SE VOI LIBBIDITE PURE NOI CI RIPOSIAMO...

ALCUNI GIORNI DOPO...

IL SOLITO XIST... SEMPRE IN RITARDO... SE NON FOSSE IL MIGLIOR CRITICO DI VOCI CORALI...



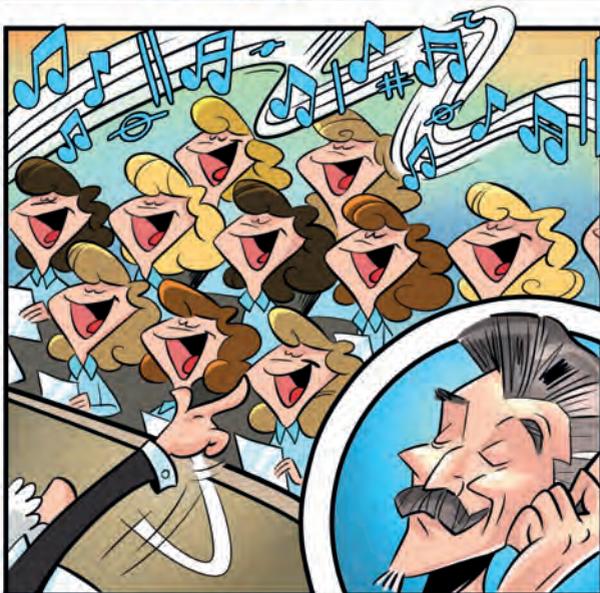
SONO TUTTI GIÀ IN PAUSA PRANZO...

BENE... COSÌ POTRÒ CONCENTRARMICI MEGLIO...



MAH, DUE CORI FEMMINILI... QUESTA COSA PROPRIO NON MI CONVINCE... VEDIAMOLI ALLE PROVE...







DOBBIAMO ATTUARE UNA COMPENSAZIONE DEL DOSAGGIO...



ANDIAMO!... HO BISOGNO DI TUTTI VOI! METILY... PRENDI TUTTO CIÒ CHE TI SERVE...

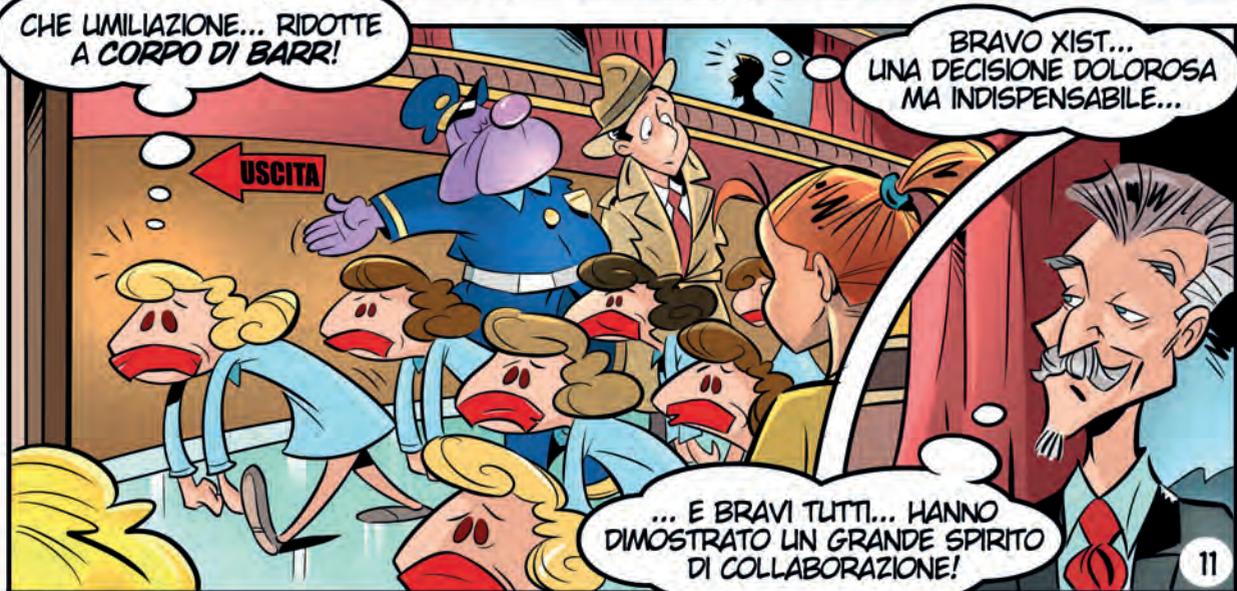
LINC... CHIAMA I TUOI COLLABORATORI!



SPIACENTE, MA SONO COSTRETTO A FAR CANTARE UN CORO SOLO... DIVERSAMENTE LO SPETTACOLO SAREBBE DISASTROSO!



METILY... PROCEDI!



CHE UMILIAZIONE... RIDOTTE A CORPO DI BARRI!

BRAVO XIST... UNA DECISIONE DOLOROSA MA INDISPENSABILE...

... E BRAVI TUTTI... HANNO DIMOSTRATO UN GRANDE SPIRITO DI COLLABORAZIONE!

TRASPOSONI SILENZIATI... MODIFICATORI DELLA CROMATINA  
DISATTIVATI... SCELTA DEL CORO FATTA... CHE GIORNATA...

... CASA  
DOLCE CASA...

NUCLEO

CITOPLASMA

A COSA PENSI  
PAPÀ?

A DARE UN PREMIO AL MIGLIOR  
COLLABORATORE... MA SAREBBE  
UN ERRORE... SONO TUTTI  
BRAVISSIMI...

... E LO SONO PERCHÉ  
L'UNIONE FA LA FORZA!

QUESTA LA TERRÒ IO... IN FIN  
DEI CONTI, SE SONO COSÌ BRAVI...  
DIPENDE DA ME!

1° Premio

... COSÌ QUESTA STORIA HA UN LIETO FINE... MA RICORDATE CHE LE MODIFICHE  
EPIGENETICHE POSSONO CAMBIARE VELOCEMENTE IN RISPOSTA ALL'AMBIENTE  
ED ESSERE TRASMESSE ALLE GENERAZIONI FUTURE.

CLAP!

CLAP! CLAP!  
CLAP! CLAP!

... COMPORTAMENTI SBAGLIATI  
POSSONO QUINDI PROVOCARE  
CAMBIAMENTI EPIGENETICI NEGATIVI  
CHE VERRANNO IMMEDIATAMENTE  
TRASMESSI AI NOSTRI FIGLI!

FINE



## **Adipocita**

Cellula del tessuto connettivo deputata a sintetizzare, accumulare e cedere grasso (lipidi).

## **Allele**

Le due o più forme alternative dello stesso gene che si trovano nella stessa posizione su ciascun cromosoma omologo. Per uno stesso gene, gli organismi possono essere omozigoti se i due alleli sono geneticamente identici o eterozigoti se sono diversi.

## **Aminoacido**

Composti organici che si combinano per formare proteine. Nelle proteine esistono 20 aminoacidi diversi che vengono combinati per formare un numero potenzialmente infinito di proteine.

## **Autosoma**

Cromosoma che non contiene informazioni genetiche specifiche alla caratterizzazione sessuale dell'individuo. Si tratta di un cromosoma solitamente presente in duplice copia negli individui di entrambi i sessi.

## **Bromodominio**

Dominio strutturale delle proteine che riconosce e lega alcuni aminoacidi acetilati degli istoni.

## **Cappuccio**

Il cappuccio dell'RNA (*cap* in inglese) è un nucleotide speciale che viene aggiunto sull'estremità 5' degli RNA trascritti dall'RNA polimerasi II negli eucarioti. Il processo del cosiddetto *capping* avviene nel nucleo durante la trascrizione ed è molto importante per la produzione di RNA messaggero maturo. Il *cap* assicura la stabilità dell'RNA e stimola il processo di traduzione dell'mRNA.

## **Cellula tumorale**

Cellula che accumula mutazioni che producono una crescita incontrollata. Sia le cellule di un tumore benigno sia quelle di un tumore

maligno proliferano in maniera abnorme, ma solo le prime, in seguito a ulteriori modifiche genetiche, tendono a migrare dall'organo di appartenenza per andare a colonizzare altre zone dell'organismo (cellule metastatiche).

### **Cellula staminale**

Cellula non differenziata che presenta due principali caratteristiche funzionali: la capacità di generare una cellula indifferenziata esattamente uguale alla cellula madre (autorinnovamento); la capacità di differenziarsi in tipi cellulari specializzati.

### **Citoplasma**

Componente della cellula racchiusa dalla membrana cellulare esterna e che, negli eucarioti, contiene il nucleo. Al suo interno si trovano i ribosomi, le macchine molecolari che producono le proteine, gli organelli cellulari, quali i mitocondri, l'apparato di Golgi, il reticolo endoplasmatico e molti altri corpuscoli cellulari.

### **Coda di polyA**

Lunga sequenza di adenine (200 nei mammiferi) che viene aggiunta nel nucleo alla fine degli mRNA. A tale sequenza è associata una proteina, la PABP (proteina che lega il poliA), ogni 20 adenine circa, che svolge un duplice ruolo: proteggere l'mRNA e stimolare la sua traduzione.

### **Compensazione del dosaggio**

Meccanismo che impedisce che un organismo di sesso omogametico, ossia dotato di cromosomi sessuali XX, disponga di un corredo genico doppio.

### **Cromatina**

È costituita da DNA e proteine, principalmente istoni. A essa sono associati anche gli RNA in trascrizione e le proteine coinvolte nella trascrizione e maturazione dell'RNA. Ha struttura filamentosa e durante la divisione cellulare (mitosi) si condensa a formare i cromosomi.

### **Cromodominio**

Dominio strutturale delle proteine che riconosce e lega alcuni aminoacidi metilati degli istoni.

## **Cromosomi sessuali**

In molti animali, compresi gli esseri umani, il sesso è determinato da una coppia di cromosomi sessuali. I cromosomi sessuali delle femmine di mammifero sono costituiti da una coppia di cromosomi X; i maschi, invece, hanno un solo cromosoma X accompagnato da un altro cromosoma sessuale che non si trova nelle femmine: il cromosoma Y. Maschi e femmine possono pertanto essere indicati rispettivamente come XY e XX.

## **Duplicazione dei cromosomi**

Ogni volta che una cellula si divide, l'intero genoma deve essere duplicato per poter essere trasmesso alla progenie. Il meccanismo della duplicazione dei cromosomi è molto complesso e richiede l'intervento di numerose proteine.

## **Esoscheletro**

Struttura esterna, più o meno rigida, che fa da protezione al corpo di alcuni animali invertebrati.

## **Fattore trascrizionale**

Proteina che riconosce e lega piccole sequenze di DNA ed è in grado di regolare l'attività dell'RNA polimerasi. Si parla di *attivatore trascrizionale* quando la proteina promuove la trascrizione; di *repressore trascrizionale* quando la trascrizione è inibita.

## **Fenotipo**

L'insieme di tutte le caratteristiche manifestate da un organismo vivente, quindi la sua morfologia, il suo sviluppo e le sue proprietà biochimiche e fisiologiche.

## **Gene**

Sequenza di acido nucleico (DNA o, più raramente, RNA in alcuni virus) che porta l'informazione per produrre un particolare prodotto genico. Sono geni tutti i segmenti del genoma suscettibili di essere trascritti.

## **Genetica**

Dal greco *ghenetikós*, "relativo alla nascita", *ghénesis*, "genesì, origine", è la branca della biologia che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità genetica negli organismi viventi.

## **Genoma**

L'insieme completo delle sequenze che costituiscono il materiale genetico di un organismo.

## **Genotipo**

L'insieme di tutti i geni che compongono il DNA di un organismo.

## **Gruppo acetile (o acetile)**

L'acetile (spesso abbreviato come Ac) è un gruppo funzionale composto dalla parte acilica dell'acido acetico, avente formula  $\text{-COCH}_3$ .

## **Gruppo metile (o gruppo metilico)**

Il metile è un gruppo funzionale costituito da un atomo di carbonio legato a tre atomi di idrogeno, avente formula  $\text{-CH}_3$ .

## **Istoni**

Piccole proteine contenenti un'alta percentuale di aminoacidi basici, quindi con carica positiva, che facilitano il legame alla molecola di DNA carica negativamente. Esistono cinque classi principali di istoni, H1, H2A, H2B, H3 e H4, altamente conservate nell'evoluzione.

## **Legame a idrogeno**

Particolare tipo di interazione dipolare che si forma ogni volta che un atomo di idrogeno, legato a un atomo fortemente elettronegativo (capace di attrarre elettroni), interagisce simultaneamente con un altro atomo molto elettronegativo che abbia una coppia di elettroni libera, come l'ossigeno o l'azoto.

## **Malattia genetica**

Malattia causata da alterazioni del patrimonio genetico delle cellule, quali possono essere rappresentate da mutazioni a carico di uno o più geni, o da alterazioni nel numero o nella struttura dei cromosomi.

## **Metilasi o metiltrasferasi**

Enzima (*vedi* proteina) appartenente alla classe delle transferasi, in grado di trasferire un gruppo metile da una molecola donatrice a un accettore.

## **Modifiche epigenetiche**

Modifiche chimiche, a carico delle componenti principali della cromatina (DNA e istoni), che non coinvolgono cambiamenti nella sequenza

dei nucleotidi o della proteina. Tali modifiche regolano l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame sul DNA e regolano in modo diretto lo stato di attivazione funzionale dei geni.

### **Mutazione del DNA**

Cambiamento nella sequenza nucleotidica del DNA di una cellula. Le mutazioni del DNA vengono trasmesse alle cellule figlie durante il processo di divisione cellulare.

### **Nucleo**

Struttura esclusiva delle cellule eucariotiche, contiene le informazioni genetiche sotto forma di DNA lineari ed è la sede della sintesi e maturazione dell'RNA. La membrana nucleare, formata da un doppio strato lipidico, separa il nucleo dal citoplasma, il luogo dove avviene la sintesi proteica.

### **Nucleosoma**

Subunità strutturale fondamentale della cromatina, è formato da un nucleo di 8 proteine istoniche, due coppie ciascuno degli istoni H2A, H2B, H3 e H4, intorno al quale si avvolge il DNA. L'istone H1 è esterno alla particella ma serve per compattare ulteriormente la cromatina.

### **Oncogeni**

Geni che controllano la crescita cellulare stimolando la cellula a dividersi.

### **Oncosoppressori**

Geni che intervengono per rallentare la crescita cellulare e riparare i danni nel DNA e riducono, quindi, il rischio che una cellula sana dia origine a un tumore.

### **Piccolo RNA interferente**

Gli siRNA (inglese, *short interfering RNA*) sono piccole molecole di RNA di circa 21 nucleotidi, a doppio filamento, in grado di avviare il meccanismo cellulare dell'interferenza RNA. Sono infatti in grado di guidare un complesso proteico, definito RNA interference silencing complex (RISC), attraverso una complementarità perfetta con l'mRNA e avviare la degradazione dell'mRNA bersaglio.

### **Poro nucleare**

Complesso proteico che attraversa la doppia membrana nucleare, dalla forma assimilabile a un cilindro, attraverso cui avviene il trasporto delle molecole tra nucleo e citoplasma.

### **Promotore**

Regione di DNA alla quale si lega l'RNA polimerasi per iniziare la trascrizione di un gene.

### **Proteine**

Macromolecola biologica costituita da catene di aminoacidi, dette anche polipeptidi. Mentre gli acidi nucleici trasportano l'informazione genetica all'interno delle cellule, le proteine eseguono i compiti diretti da tale informazione. Le funzioni delle proteine sono innumerevoli: componenti strutturali di cellule e tessuti, trasporto e accumulo di molecole, trasmissione di informazioni tra cellule e difesa contro le infezioni. Alcune proteine, gli enzimi, sono in grado di catalizzare le reazioni chimiche nei sistemi biologici. Queste ultime svolgono un ruolo vitale nelle attività della cellula.

### **Ribosoma**

Particelle cellulari costituite da RNA ribosomiale e proteine. I ribosomi dirigono le fasi del processo di sintesi delle proteine coordinando l'interazione tra RNA messaggero, RNA transfer e altri cofattori proteici. A livello dei ribosomi l'informazione contenuta nella sequenza nucleotidica è tradotta in una specifica sequenza aminoacidica.

### **Riparo del DNA**

Processo che opera costantemente nelle cellule per proteggere il genoma da danni e mutazioni.

### **RNA polimerasi**

Enzima che sintetizza l'RNA utilizzando uno stampo di DNA (processo di trascrizione). Negli eucarioti sono presenti tre classi principali di RNA polimerasi: 1. RNA polimerasi I, che trascrive gli RNA ribosomiali 28S, 18S e 5.8S; 2. RNA polimerasi II, che trascrive gli RNA messaggeri e alcune classi di RNA non codificanti (tra cui lncRNA, snRNA, snoRNA e microRNA); 3. RNA polimerasi III, che trascrive alcune classi di RNA non codificanti, quali l'RNA transfer e l'RNA ribosomiale 5S. Tutte le RNA polimerasi sono complessi multiproteici, cioè costituiti da molte proteine.

### **Selezione naturale**

Meccanismo evolutivo proposto dal naturalista britannico Charles Darwin nel 1859 nell'ambito della sua teoria dell'evoluzione. Darwin, osservando le differenze fra specie affini viventi nelle diverse isole dell'Arcipelago delle Galápagos, si convinse che la lenta modificazione delle specie era dovuta principalmente alla selezione naturale: sopravvivono e si riproducono, cioè, gli individui meglio adattati all'ambiente.

### **Spermatozoo**

Cellula germinale, o sessuale, maschile degli animali che si riproducono per via sessuata. Contiene un corredo cromosomico aploide. Nel processo di fecondazione si unisce all'uovo per formare lo zigote, la prima cellula diploide dalla quale si svilupperà l'intero organismo.

### **Splicing (montaggio)**

Processo mediante il quale il pre-mRNA viene modificato per la rimozione di alcuni tratti di sequenze non codificanti chiamate introni; i tratti restanti che includono le sequenze per la codifica delle proteine sono chiamati esoni. A volte le informazioni portate dall'mRNA possono essere "montate" in modi diversi, permettendo a un singolo gene di codificare per diverse proteine. Questo processo è chiamato *splicing* alternativo. Lo *splicing* del pre-mRNA è praticato di solito da un complesso RNA-proteine chiamato *spliceosome*.

### **Stato prediabetico e diabete mellito**

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata dall'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue. Responsabile di questa condizione è un difetto nella produzione o nella funzionalità dell'insulina, un ormone secreto a livello del pancreas e indispensabile per il metabolismo degli zuccheri. Il diabete di tipo 2 rappresenta la forma di diabete più comune e colpisce principalmente i soggetti obesi o sovrappeso a partire dai 40 anni. In molti casi l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 è preceduta da una fase di prediabete, caratterizzata da livelli di glucosio nel sangue superiori alla norma, ma non così elevati da determinare un diabete conclamato e da elevati livelli di insulina circolante.

## **Sviluppo embrionale**

Processo attraverso il quale la cellula uovo fecondata (zigote) dà origine al nuovo individuo, attraverso processi di divisione, differenziamento e accrescimento.

## **Traduzione**

Processo con cui una sequenza di nucleotidi è convertita nella successione di aminoacidi formanti una proteina. Alla sintesi proteica prendono parte attiva l'mRNA, il tRNA e il ribosoma, costituito a sua volta da rRNA e proteine. L'mRNA copia l'informazione contenuta nel DNA e la trasporta dal nucleo al citoplasma; il tRNA e i ribosomi traducono il messaggio scritto sull'mRNA in una sequenza di aminoacidi. Durante la sintesi proteica l'informazione genetica passa dal DNA all'RNA e dall'RNA alle proteine.

## **Tumore**

Malattia caratterizzata da una massa anomala di cellule che si forma in seguito alla proliferazione incontrollata delle cellule di un tessuto del corpo. Nel tumore maligno, detto anche cancro, le cellule tumorali possono migrare verso altre parti del nostro organismo, vicine o distanti dal sito di origine.

## **Uovo**

Cellula germinale, o sessuale, femminile degli animali che si riproducono per via sessuata. Contiene un corredo cromosomico aploide. Nel processo di fecondazione si unisce al gamete maschile per formare lo zigote, la prima cellula diploide dalla quale si svilupperà l'intero organismo.

## **Variabilità genetica**

Gli organismi che si riproducono per via sessuale sono geneticamente unici grazie alla variabilità genetica, per cui i figli ereditano dai genitori nuove combinazioni di geni e si determinano differenze genetiche tra gli organismi. La variabilità genetica è dovuta principalmente alle mutazioni e ai processi di ricombinazione genetica. Le mutazioni, in particolare, portano alla formazione di nuovi alleli; la ricombinazione li rimescola creando nuove combinazioni alleliche nelle generazioni successive. Le mutazioni possono verificarsi in ogni momento della vita dell'organismo, ma saranno trasmesse (e quindi contribuiranno

alla variabilità) solo se interessano le cellule della linea germinale o i gameti.

### **Virus**

Entità biologica elementare costituita da acidi nucleici (DNA o RNA) e proteine con caratteristiche di parassita obbligato, in quanto si replica esclusivamente all'interno delle cellule viventi di altri organismi.

### **Zigote**

Cellula uovo fecondata, cioè una cellula diploide (che possiede due complementi di cromosomi omologhi) prodotta dalla fusione dei due gameti aploidi (cioè con un solo complemento di cromosomi omologhi), quello maschile e quello femminile, durante la riproduzione sessuale. È prodotto solo dagli organismi multicellulari, ossia organismi in cui esiste una distinzione tra cellule somatiche (diploidi) e cellule germinali (aploidi). La fusione dei due gameti aploidi genera una cellula diploide, il cui nucleo contiene tutto il materiale ereditario dell'individuo neoformato: metà di origine paterna proveniente dal gamete maschile, metà di origine materna proveniente dal gamete femminile.



## *Una collana per imparare la scienza divertendosi!*

Che cosa è l'epigenetica? È vero che controlla moltissimi aspetti della nostra vita?

La scienza ci insegna che il nostro DNA ci rende quello che siamo, ma sappiamo anche che l'ambiente influenza notevolmente la crescita e lo sviluppo di un organismo. Conta di più, allora, ciò che è scritto nel DNA o come ci comportiamo?

Questi fattori sono entrambi importanti spiega Alessandro Fatica, guidando i giovani lettori alla scoperta del ruolo importantissimo svolto dall'epigenetica: la trasmissione delle esperienze dei genitori alle generazioni future.

**Alessandro Fatica**, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “Charles Darwin”, Sapienza Università di Roma.

*All'interno il fumetto:*

*I magnifici cinque.*

Testi a cura degli alunni della classe terza B della Scuola secondaria di I grado dell'Istituto Comprensivo Statale “Via Volsinio” di Roma.

Disegni realizzati, per la Scuola Romana dei Fumetti, da Fabio Redaelli e Alessandro Telve.