

Speciale N° 32: atti dal simposio  
"Nuovi orizzonti di una scienza in divenire"

## EREDITÀ BIOLOGICA: OLTRE IL DNA

di Giorgio Dieci\*

*Dopo un sintetico excursus sulla trasmissione dei caratteri, da Virchow alla Sintesi Moderna, sottolineando la visione genocentrica alla base di queste teorie, l'autore illustra i principi chiave dell'epigenetica, teoria ormai ampiamente documentata in tutte le specie viventi.*

*Una visione «rivoluzionaria», perché l'eredità epigenetica, ossia la «trasmissione a generazioni successive di cellule o organismi di variazioni fenotipiche che non traggono origine da variazioni nella sequenza in basi del DNA», sancisce il fatto che nelle cellule (anche nei gameti) possano esistere diversi modi di disporre dello stesso corredo di istruzioni genomiche.*

*Così, l'eredità epigenetica cellulare e l'eredità epigenetica transgenerazionale, ultimamente riferibili alle interazioni tra molecole o tra processi metabolici, testimoniano ancora una volta la meravigliosa complessità del mondo vivente.*

\* Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale. Università degli Studi di Parma

La vita è una storia drammatica che procede ininterrotta da miliardi di anni. Ogni vivente è radicato in questa storia con tutto ciò che è, da essa trae forma e materia, e nello stesso tempo contribuisce al suo svolgersi verso sbocchi futuri non prevedibili.

La famosa espressione di Rudolf Virchow (1821-1902), *Omnis cellula e cellula*, sancì, in pieno XIX secolo, che tutti gli esseri viventi sono formati da una o più cellule e che ognuna di esse deriva da una cellula preesistente. Anche nel caso degli organismi pluricellulari più grandi e complessi, le molte migliaia di miliardi di cellule che li costituiscono sono tutte riconducibili a una singola cellula originaria, a sua volta generata a partire da cellule preesistenti (prodotte attraverso la linea germinale di organismi pluricellulari della stessa specie).

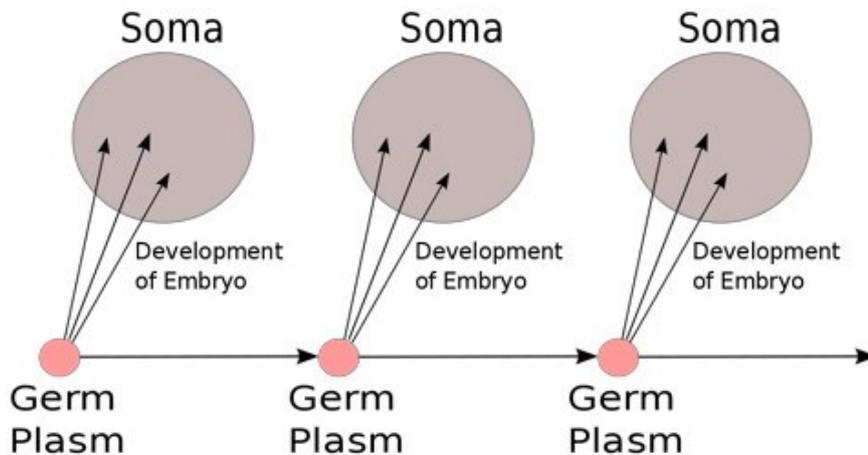
Non ci si stupirà mai abbastanza dei modi in cui le innumerevoli diramazioni della storia dei viventi hanno innervato la massa morta del mondo radicandola nel terreno di un senso, né dei percorsi attraverso i quali ognuno di noi è diventato quello che è a partire da una singola cellula del diametro di un decimo di millimetro. «Il concetto di embrione è qualcosa di sbalorditivo.

Come embrione, ti sei dovuto costruire a partire da una singola cellula. Hai dovuto respirare prima di avere dei polmoni, digerire prima di avere un intestino, costruire ossa quando eri molle, e formare insieme ordinati di neuroni prima di sapere come si pensa.

Una delle differenze cruciali fra te e una macchina è che a una macchina non è mai chiesto di funzionare fino a quando non sia stata costruita. Ogni organismo pluricellulare deve funzionare anche mentre costruisce se stesso.»<sup>1</sup>

Negli organismi pluricellulari, l'eredità biologica è ciò che garantisce la continuità storica sia fra cellule che concorrono a costituire lo stesso organismo sia fra le diverse generazioni di organismi della stessa specie. In questo secondo caso la continuità è garantita dalle cellule della linea germinale. Tale idea fondamentale fu introdotta da August Weismann (1834-1914) il quale, alla fine del XIX secolo, sostenne che solo la sostanza ereditaria delle cellule germinali è ereditabile e che le cellule di tutte le altre parti del corpo dei genitori (riunite sotto il termine generico di *soma*) non contribuiscono all'eredità biologica<sup>2</sup>.





*Rappresentazione schematica della teoria di Weismann. La trasmissione ereditaria coinvolge solo le cellule della linea germinale (Germ Plasm), senza nessun input ereditabile proveniente dal soma. Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/>*

La distinzione *germe-soma* e il confinamento al *germe* delle capacità di trasmissione ereditaria sono alla base del concetto di barriera di Weismann, la cui implicazione più importante è l'impossibilità di trasmissione ereditaria di alterazioni a carico del soma, e quindi la sostanziale esclusione dell'idea che ogni individuo di una specie possa trasmettere alla progenie caratteri acquisiti durante la propria esistenza<sup>3</sup>.

#### **La continuità della vita è una continuità cellulare**

La storia della vita sulla Terra si connota quindi come il multiforme estendersi temporale, lungo miliardi di anni, di una memoria organica resa possibile da una ininterrotta catena di trasmissioni ereditarie.

Nella costituzione mediante eredità mitotica di ogni nuova cellula di un organismo pluricellulare, così come nell'avvio di ogni nuova generazione di organismo pluricellulare a partire da una singola cellula, che cosa viene ereditato? E che cosa, di ciò che viene ereditato, è fondamentale per determinare l'identità della nuova cellula/organismo?

Sono certo che di fronte a queste domande ognuno, per una risposta immediata, penserà (giustificatamente) al DNA genomico come fondamento molecolare dell'ereditarietà, alla sua mutabilità come fondamento dell'introduzione di variazioni ereditabili e quindi dell'evoluzione come tratto essenziale della storia dei viventi, all'equivalenza genomica di tutte le cellule discendenti dallo stesso uovo fecondato come elemento fondativo dell'unità nella molteplicità.

In ultima analisi, la nostra risposta immediata è modellata sulla visione canonica «genocentrica» dell'eredità secondo la cosiddetta Sintesi Moderna in cui, secondo uno schema che ricalca la separazione germe-soma di Weismann, i geni della linea germinale costituiscono la sola informazione significativa trasmessa fra generazioni e, per ogni individuo, le caratteristiche del soma (fenotipo) discendono deterministicamente dalle informazioni genetiche veicolate attraverso la linea germinale (genotipo)<sup>4</sup>.

Tuttavia, lasciando spazio a una riflessione più ampia su tutti i fattori in gioco, è relativamente facile essere richiamati al fatto che, nell'ininterrotta storia della vita, ogni evento di eredità biologica è un evento *cellulare*, al cui centro vi sono cellule che modellano se stesse sulla base di cellule preesistenti.

La continuità della vita è una continuità innanzitutto cellulare. L'assetto morfofunzionale di ogni cellula è determinato dall'insieme dei suoi costituenti molecolari che include, oltre alla sequenza del DNA e al suo contenuto di istruzioni, anche l'arrangiamento spaziale del DNA stesso, i diversi organelli e sistemi di membrane, le miriadi di diverse specie proteiche coinvolte in un fittissimo *network* di interazioni reciproche, le grandi e piccole molecole di zuccheri, lipidi, metaboliti in continua interconversione, i diversi

ioni la cui concentrazione influenza profondamente le attività cellulari. Tutte queste specie chimiche concorrono a determinare l'individualità della cellula stessa, producono continuamente la sua individuazione rispetto all'indifferenziato, concorrono a quel processo di autoformazione continua o *autopoiesi* che è carattere distintivo necessario di ogni sistema vivente<sup>5</sup>. Il solo corredo genetico, il DNA genomico considerato di per sé e fuori dal contesto cellulare, non è in grado di avviare e dirigere quel processo di generazione continua di forma e di ordine individualizzante in cui ogni cellula consiste. Tutto il contenuto di informazione della sequenza del DNA genomico e con essa delle diverse specie di molecole di RNA (tutte comunque derivanti da copiatura di tratti di sequenza del DNA genomico) è in realtà l'apparato che, istruendo la sintesi controllata di ogni proteina nella cellula, crea le condizioni per il mantenimento nel tempo dell'assetto morfo-funzionale della cellula stessa, nonché per le sue variazioni controllate. Ma tale assetto viene originariamente acquisito da uno «stampo» costituito dalla cellula progenitrice nella sua interezza. In questo senso, ogni cellula porta un contenuto di informazione ricchissimo ed eterogeneo, scritto sì nella sequenza del suo DNA, ma anche nella sua peculiare composizione e organizzazione tridimensionale di specie chimiche, nella costituzione e forma del suo stesso corpo organico<sup>6</sup>. Pensando alla riproduzione di organismi unicellulari e alla trasmissione ereditaria che questa implica (così come alla duplicazione mitotica di cellule somatiche in un organismo pluricellulare) non è difficile immaginare i modi di una eredità cellulare indipendente dal DNA, poiché vi è un trasferimento diretto di molecole e strutture macromolecolari dalla cellula madre alle cellule figlie, le quali letteralmente prendono corpo dalla cellula madre. Nel caso, invece, della riproduzione sessuata di organismi pluricellulari, tutta la sostanza ereditaria deve essere contenuta all'interno di singole cellule, i gameti, dalla cui fusione avrà origine un nuovo individuo della generazione successiva. Il passaggio attraverso il collo di bottiglia rappresentato da singole cellule è molto severo. Il DNA genomico lo supera molto agevolmente, tanto da apparire come l'unica sostanza ereditaria degna di tale nome. A supporto di questa idea, il processo meiotico di generazione dei gameti è proprio incentrato su eventi straordinari di riassortimento e ripartizione del materiale genetico che risulta comprensibile solo alla luce della centralità del DNA genomico nelle proprietà riproduttive degli organismi. Tuttavia, anche nella costituzione delle cellule gametiche vi è molto altro, oltre al DNA genomico: e anche questo «altro» concorrerà alla generazione, per fusione dei gameti, della singola cellula da cui il nuovo organismo si svilupperà.

### Eredità epigenetica

Alla luce di queste premesse, che mi auguro predispongano ad apprezzare la molteplicità di fattori che possono contribuire all'eredità biologica, è possibile ora introdurre il concetto di eredità epigenetica. Come recentemente sottolineato da Eva Jablonka (1952-...), il termine «epigenetica» può avere un senso largo, secondo una originaria definizione di Conrad Hal Waddington (1905-1975), nel quale denota «il ramo della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e i loro prodotti che pongono in essere il fenotipo» e un senso più stretto, attualmente prevalente, legato soprattutto ai fenomeni di memoria ed eredità cellulare, secondo il quale l'epigenetica è lo studio dei «processi che portano a cambiamenti nello stato di un organismo che persistono in assenza dell'*input* che originariamente li ha prodotti»<sup>7</sup>. Jablonka precisa inoltre che «eredità epigenetica» (*epigenetic inheritance*) non è un sinonimo di epigenetica, ma si riferisce a una componente di questa. In particolare, essa si riferisce alla «trasmissione a generazioni successive di cellule o organismi di variazioni fenotipiche che non traggono origine da variazioni nella sequenza in basi del DNA.»<sup>8</sup> Tale trasmissione può senz'altro avvenire durante la divisione cellulare mitotica, e riguardare così soltanto cellule figlie derivanti da una cellula madre (eredità epigenetica cellulare); oppure può interessare i gameti nel contesto della riproduzione sessuata (eredità epigenetica transgenerazionale gametica). Con riferimento a quest'ultimo caso, la trasmissione di variazioni del fenotipo implica che la barriera di Weismann venga in qualche modo superata: i gameti devono poter acquisire dal *soma* principi materiali, diversi dalla sequenza del DNA, in grado di condizionare il fenotipo di individui della generazione successiva.

Per completare il quadro dell'eredità epigenetica transgenerazionale occorre aggiungere che quest'ultima può essere anche non gametica, in quanto basata su una trasmissione di informazione «da soma a soma» mediante il comportamento, la costruzione di nicchie (*ecological inheritance*) o addirittura, nell'uomo, il linguaggio. Nonostante la grande importanza di tali modalità di trasmissione<sup>9</sup>, in questo articolo la discussione non andrà oltre l'eredità epigenetica gametica, il cui studio è più direttamente riconducibile agli approcci e ai metodi della biologia sperimentale nelle sue declinazioni molecolari.

### **Eredità epigenetica cellulare**

È utile inizialmente considerare in un certo dettaglio i modi dell'eredità epigenetica cellulare, osservabili in atto nelle divisioni cellulari mitotiche di organismi pluricellulari oppure nella riproduzione asessuata mitotica di organismi unicellulari.

Pensando ai 200 e più diversi tipi cellulari riscontrabili nell'uomo adulto (molti altri tipi cellulari compaiono per breve tempo durante lo sviluppo embrionale), è evidente che siamo di fronte, sulla scala cellulare, a diversi fenotipi trasmissibili a generazioni successive in presenza di identiche sequenze di DNA genomico.

La chiave della diversità ereditabile di popolazioni cellulari geneticamente identiche è chiaramente extra-genomica, epigenetica. Si potrebbe dire con formula semplice che «il DNA propone, la cellula dispone»<sup>10</sup>, dove il termine «cellula» include tutte le attività che, presenti all'interno della cellula anche a seguito di interazioni di questa con il suo ambiente, possono influenzare l'espressione dei geni contenuti nella sequenza del DNA genomico, e quindi la velocità di sintesi dei corrispondenti prodotti genici: proteine innanzitutto, ma anche RNA non tradotti di diversa funzione<sup>11</sup>.

Lo sviluppo e il differenziamento degli organismi pluricellulari offrono innumerevoli esempi di come a uno stesso genoma possano corrispondere molti diversi «epigenomi», ovvero molti diversi modi di disporre dello stesso corredo di istruzioni genomiche.

Particolarmente significativo è il caso delle cellule staminali, dalla cui mitosi possono generarsi, per divisione asimmetrica, due cellule figlie una delle quali mantiene il carattere di «staminalità», ovvero la capacità di differenziarsi in più tipi cellulari, l'altra acquisisce un nuovo assetto *committed* che la pre-orienta a un particolare destino differenziativo.

Sono molti i fattori extra-genomici che concorrono a determinare il modo in cui una cellula (staminale o no) dispone (o disporrà in seguito) del suo genoma, o più genericamente il modo in cui una cellula viene conformata sulla base (sullo «stampo») di una cellula preesistente. Quali di essi possono essere tramite di eredità epigenetica cellulare, e come?

Si è sempre più chiarito negli ultimi anni che cambiamenti nello stato di una cellula, persistenti per più generazioni cellulari in assenza dell'*input* che originariamente li ha prodotti, possono essere basati su due tipologie di elementi ereditabili diversi dalla sequenza del DNA.

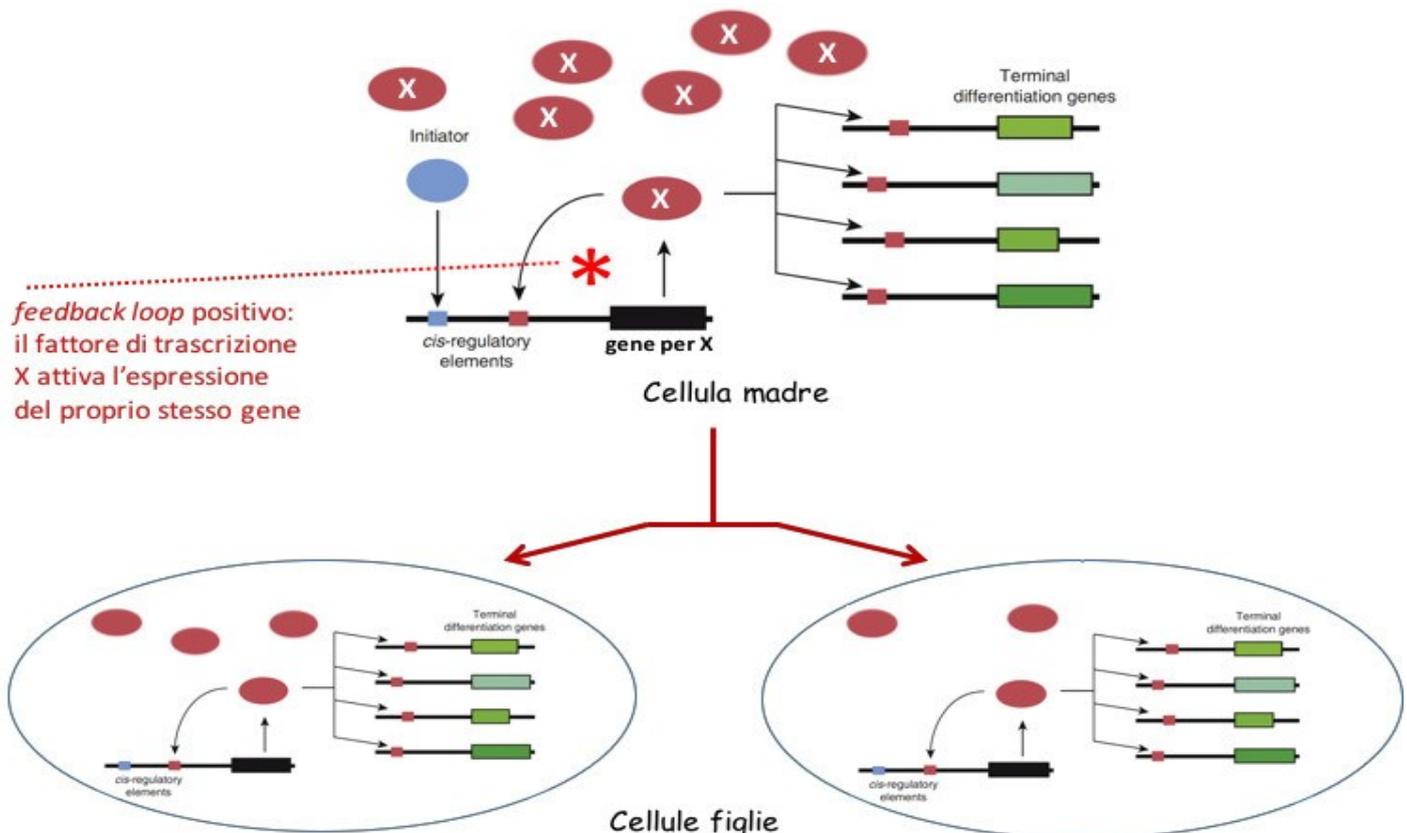
Nella prima tipologia possono essere raggruppati elementi che condizionano l'espressione del genoma, in particolare: i) *feedback loop* di regolazione genica; ii) metilazione del DNA; iii) assetto cromatinico; iv) RNA ad azione regolativa.

La seconda tipologia di fattori di eredità epigenetica, decisamente meno esplorata, comprende determinanti di eredità strutturale/proteica senza interessamento del genoma, in particolare: v) prioni e proteine *prion-like*; vi) elementi di organizzazione strutturale della cellula.

Un esempio semplice di *feedback loop* di regolazione genica è dato da un attivatore trascrizionale (cioè una proteina in grado di «accendere» uno specifico sottoinsieme di geni), che chiameremo fattore X, il quale, una volta prodotto in una cellula a seguito di uno stimolo, attiva la trascrizione di un set di geni richiesti per l'acquisizione e il mantenimento di un certo stato differenziato, fra cui il proprio stesso gene.

Il circuito autoregolativo positivo fa sì che, se il fattore X è presente a una certa concentrazione, garantisca la propria stessa sintesi e, in successive generazioni

cellulari, la sua sintesi e la sua azione vengono mantenute, e con esse lo stato differenziato corrispondente. È evidente che tale stato, dipendente dal fattore X, può essere mantenuto anche in assenza dello stimolo che ha originariamente portato alla sintesi del fattore X.



*Feedback loop di regolazione genica come elemento di eredità epigenetica cellulare. Il fattore di trascrizione X, inizialmente sintetizzato grazie all'attivazione del suo gene da parte di un fattore iniziatore (initiator), attiva l'espressione del proprio stesso gene, nonché la trascrizione di geni (terminal differentiation genes) da cui dipende il mantenimento dello stato differenziato. A seguito di duplicazione cellulare, il fattore X risulta distribuito nelle due cellule figlie, in ognuna delle quali ripristina il profilo di espressione genica e quindi il fenotipo della cellula madre anche in assenza del fattore iniziatore. Adattato da Ptashne, M (2013) Proc Natl Acad Sci USA 110:7101.*

La metilazione del DNA interessa in particolare le basi citosina dei due filamenti complementari di DNA quando citosina è seguita da guanina: in questo caso il dinucleotide CpG su un filamento è appaiato a CpG sull'altro filamento del DNA attraverso la formazione di due coppie di basi complementari G::C. La metilazione dei due filamenti di DNA a livello di questi siti produce, se ci si trova nelle regioni di controllo della trascrizione dei geni, effetti di repressione della trascrizione.

Quando, in vista della divisione cellulare, il DNA genomico di una cellula si duplica, la duplicazione semiconservativa di tratti metilati di DNA produce due molecole di DNA metilate su uno solo dei due filamenti (DNA emimetilato).

Esiste tuttavia un enzima, chiamato metilasi di mantenimento che, associandosi specificamente a DNA emimetilato, promuove la metilazione della citosina corrispondente sul filamento complementare, ricostituendo lo stato pienamente metilato. Se uno stato cellulare dipende dalla presenza di un particolare profilo di metilazione del DNA, grazie a questo sistema tale stato può essere mantenuto in generazioni cellulari successive.

Il DNA genomico esiste nel nucleo delle cellule eucariotiche sotto forma di cromatina, ovvero strettamente associato a proteine (in particolare i cosiddetti istoni) che ne determinano la compattazione e ne controllano l'accessibilità in modo estremamente fine: ogni singolo gene è caratterizzato da un particolare assetto della cromatina (a sua volta influenzato da attivatori e repressori della trascrizione) che lo rende più o meno accessibile al macchinario che catalizza la sintesi di RNA, e quindi più o meno espresso.

Anche particolari assetti della cromatina, dipendenti per esempio dalla presenza di modificazioni chimiche degli istoni che condensano (chiudono) o decondensano (aprono) la cromatina, possono essere ricostruiti in occasione della duplicazione del DNA -che di per sé tenderebbe a cancellarli- grazie al fatto che gli enzimi in grado di introdurre le modificazioni istoniche (per esempio metilazione o acetilazione) vengono in genere richiamati sulla cromatina proprio dagli stessi tipi di modificazione che essi introducono.

Se uno stato cellulare dipende dalla presenza di particolari profili di modificazione istonica, grazie a questo sistema tale stato può essere mantenuto in generazioni cellulari successive. Va sottolineato anche che metilazione del DNA e modificazioni istoniche si influenzano reciprocamente, il che può permettere il potenziamento reciproco di questi due fattori di eredità epigenetica.

Recentemente è stato riconosciuto il ruolo importante di piccoli RNA ad azione regolativa nella metilazione sito-specifica del DNA. Nelle piante in particolare è stato messo in luce un complesso sistema di metilazione RNA-dipendente del DNA, in cui piccoli RNA diffusibili sono in grado di mantenere la propria stessa sintesi e di guidare la metilazione di regioni di DNA che presentano sequenze ad essi complementari<sup>12</sup>.

Si può immaginare come la trasmissione ereditaria di tali RNA possa permettere per più generazioni cellulari la ricostruzione di profili di metilazione del DNA e quindi dei corrispondenti profili di apertura/chiusura della cromatina e attivazione/repressione genica.

Ciò che accomuna i fattori di eredità epigenetica finora discussi è la capacità di mediare la ricostruzione di stati parentali dipendenti da particolari profili di espressione genica. Vi sono però, come sopra ricordato, anche fattori di eredità epigenetica la cui azione non implica direttamente un interessamento del genoma.

Una classe affascinante e ancora largamente inesplorata di tali fattori è rappresentata dai prioni e dalle proteine *prion-like*, ovvero da una classe di macromolecole proteiche che possono esistere in almeno due stati conformazionali alternativi relativamente stabili, definiti stato nativo e stato prionico, ai quali possono corrispondere diverse attività e quindi diversi fenotipi cellulari. Le proteine nello stato conformazionale prionico tendono a polimerizzare in aggregati, anche di grandi dimensioni, i quali possono essere parzialmente disassemblati in aggregati di minori dimensioni.

Questi ultimi possono agire da «semi» che favoriscono il passaggio alla conformazione prionica di altre molecole in conformazione nativa: lo stato conformazionale prionico può quindi fungere da stampo per la propria stessa propagazione, ed essere veicolo di eredità epigenetica *protein-only*, non direttamente vincolata alla perpetuazione di stati genomici<sup>13</sup>.

I prioni non sono le uniche strutture proteiche capaci di agire da stampo per la costruzione di strutture identiche a sé (*self-templating*). Da molto tempo è noto, per esempio, che il centrosoma, un grosso complesso multiproteico che funge da centro di organizzazione dei microtubuli del citoscheletro cellulare, è costituito da due sottocomplessi, denominati centrioli, che sono fra di loro uguali e perpendicolari.

A ogni ciclo cellulare, in preparazione alla divisione della cellula madre in due cellule figlie, si assiste a una duplicazione del centrosoma. A ridosso e sullo stampo di ognuno dei due centrioli si assemblano perpendicolarmente nuovi pro-centrioli che giungono a maturazione prima della mitosi. In mitosi i due nuovi centrosomi si separano, in modo che ognuna delle due nuove cellule ne riceva una copia.

Ogni nuovo centrosoma è costituito da un centriolo preesistente e da uno di nuova sintesi: come quella del DNA, la duplicazione del centrosoma è semiconservativa! Un'organizzazione strutturale simile a quella dei centrosomi si riscontra nei cosiddetti corpi basali di strutture della superficie cellulare quali le ciglia.

In molte specie di Parameci è presente un fitto e ordinato *pattern* corticale di ciglia, con le ciglia tutte orientate allo stesso modo, che viene trasmesso alle cellule figlie in occasione della divisione mitotica. Perché questo avvenga, si ha un processo complessivo di duplicazione del *pattern* corticale in cui la duplicazione di ogni unità corticale dipende dalla duplicazione del corpo basale, la quale avviene in modo analogo alla duplicazione dei centrioli.

Se, per cause naturali o per manipolazione sperimentale, compare una fila di ciglia a orientamento invertito, la presenza della fila invertita viene mantenuta per molte generazioni, sulla base della trasmissione fedele di una informazione non basata sul DNA, ma puramente strutturale. Plausibilmente questo tipo di eredità/memoria strutturale, tanto spettacolare quanto poco noto e studiato, riguarda molto altro oltre alle ciglia dei Parameci<sup>14</sup>.

**Eredità epigenetica transgenerazionale gametica**

Come già sottolineato, il verificarsi di una eredità epigenetica transgenerazionale gametica, in particolare se questa viene invocata in relazione alla trasmissione ereditaria di caratteri acquisiti, implica che la barriera di Weismann venga in qualche modo superata: i gameti devono poter acquisire dal soma principi materiali, diversi dalla sequenza del DNA, in grado di condizionare il fenotipo di individui della generazione successiva<sup>15</sup>. Che tale tipo di trasmissione possa verificarsi è ormai conoscenza consolidata e gli elementi molecolari che la rendono possibile non sono diversi da quelli che rendono possibile l'eredità epigenetica cellulare.

Il primo esempio di variazione epigenetica responsabile di un fenotipo trasmissibile per più generazioni venne fornito dalla straordinaria scoperta, fatta circa vent'anni fa, che la variante «pelorica» della pianta *Linaria vulgaris* deve la sua alterata simmetria fiorale unicamente a una alterata metilazione del DNA in corrispondenza del gene *Lcyc*, con conseguenze sui livelli di espressione del gene stesso<sup>16</sup>.

Come già ricordato, nelle piante la metilazione del DNA può essere guidata da piccoli RNA, ed è noto che questi si possono muovere da un organo all'altro delle piante attraverso il sistema vascolare. Con queste premesse è possibile immaginare uno scenario in cui piccoli RNA diventano veicoli, nella direzione *soma-to-germline*, di informazione che può essere trasmessa alla generazione successiva.

Studi recenti hanno fornito esempi convincenti di eredità epigenetica transgenerazionale basata su piccoli RNA nel nematode *Caenorhabditis elegans*. In questo verme è stato mostrato che RNA a doppio filamento espressi nei neuroni possono essere esportati nelle cellule della linea germinale e causare così uno stato di silenziamento genico trasmesso per più generazioni. In un altro studio si è addirittura dimostrato che un cambiamento nei profili di espressione genica indotto in *C. elegans* da shock termico può essere trasmesso per almeno 14 generazioni successive non esposte allo stimolo iniziale e che questo fenomeno è associato al mantenimento di un particolare assetto cromatinico riprodotto nei gameti a ogni generazione<sup>17</sup>.

Altri studi recenti hanno mostrato la possibilità di eredità epigenetica transgenerazionale anche nei mammiferi. Per esempio, nel topo è stata dimostrata la trasmissione per via gametica, lungo due generazioni, di un tratto comportamentale acquisito la cui presenza correla con un particolare profilo di metilazione del DNA. Nel caso dei mammiferi, tuttavia, resta da capire come una modificazione epigenetica quale la metilazione del DNA possa essere trasmessa da una generazione alla successiva, dato che negli embrioni la metilazione originaria del DNA dei gameti viene quasi interamente rimossa e durante lo sviluppo embrionale le cellule destinate a divenire gameti vanno incontro ad altri cambiamenti radicali dei profili di metilazione del DNA<sup>18</sup>.

Nell'ambito dei mammiferi, infine, il caso dell'uomo riveste un carattere del tutto particolare. Nell'uomo, infatti, più che in ogni altro organismo, è probabile che «la trasmissione transgenerazionale della cultura mediante comunicazione, imitazione, insegnamento e apprendimento ecceda gli effetti dell'eredità epigenetica e la nostra capacità di rilevarla come fenomeno. Mentre l'eredità culturale ha certamente avuto un ruolo adattativo nell'evoluzione della nostra specie, l'evidenza di una eredità epigenetica transgenerazionale è da considerarsi non (ancora) conclusiva.»<sup>19</sup>.

Ho voluto concludere con quest'ultima considerazione, tratta da un recente e autorevole commentario, perché credo che essa aiuti da un lato a recuperare una posizione di genuino scetticismo metodologico (essenziale per il pensiero scientifico) in un contesto sociale fin troppo dominato dalla paura di effetti materiali a lungo termine di ogni tipo di esposizione ambientale, dall'altro a collocare l'uomo, la sua storia evolutiva e il suo destino in una visione che tenga conto di tutto ciò che caratterizza l'uomo e, in particolare, di ciò che lo differenzia rispetto a tutte le altre specie viventi.

Giorgio Dieci

(Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale. Università degli Studi di Parma)

[Vai allo Speciale dedicato al Simposio](#)

[Vai alle presentazioni dei relatori del Simposio](#)

**Note**

- <sup>1</sup> Scott F. Gilbert and Michael J. Barresi (2018). "Developmental biology", *Oxford University Press*.
- <sup>2</sup> Per una trattazione succinta e ben documentata, v. Zou, Yawen, "The Germ-Plasm: a Theory of Heredity (1893), by August Weismann". *Embryo Project Encyclopedia* (2015-01-26). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/8284>.
- <sup>3</sup> Nel corso della storia e fino ai giorni nostri, l'idea dell'eredità dei caratteri acquisiti è stata associata al nome del naturalista francese Jean-Baptiste de Lamarck. Questi sostenne in effetti tale idea, ma non la rivendicò come sua: la trattò anzi come un'idea normale e corrente, la cui ovvietà non aveva bisogno di conferme. V. Burkhardt RW Jr. (2013) "Lamarck, evolution and the inheritance of acquired characters". *Genetics* 194:793-805.
- <sup>4</sup> Per una recente discussione, v. Danchin, E. *et al.* (2018). "Epigenetically facilitated mutational assimilation: epigenetics as a hub within the inclusive evolutionary synthesis". *Biological Reviews*, in corso di stampa. doi: 10.1111/brv.12453.
- <sup>5</sup> Per una discussione della teoria dell'autopoiesi formulata da H. Maturana e F. Varela, cfr.: Thompson E. (2007) "*Mind in life: biology, phenomenology and the sciences of the mind*". Harvard University Press, Cambridge, MA, 2007 (In particolare cap. 5. *Autopoiesis: the organization of the living*).
- <sup>6</sup> Cfr. Jose. AM (2018) "Replicating and cycling stores of information perpetuate life". *Bioessays* 40:e1700161.
- <sup>7</sup> Jablonka, E (2017) "The evolutionary implications of epigenetic inheritance". *Interface Focus* 7:20160135.
- <sup>8</sup> *Ibidem*.
- <sup>9</sup> Per una trattazione dettagliata di queste forme di eredità, v. Jablonka, E & Lamb, M "Evolution in four dimensions", revised edition. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2014.
- <sup>10</sup> Jose. AM, *art. cit.*
- <sup>11</sup> Per una discussione dei diversi sistemi di regolazione genica, v. Dieci, G (2014). *Genomi ed epigenomi: dove è scritto il programma della vita?* in *Emmeciquadro-Speciale n° 14-Simposio 2014: Le frontiere e i confini della Scienza*
- <sup>12</sup> Bond, DM & Baulcombe, DC (2014) "Small RNAs and heritable epigenetic variation in plants". *Trends Cell Biol* 24:100-107.
- <sup>13</sup> Harvey *et al* (2018) "Protein-based inheritance: epigenetics beyond the chromosome". *Mol Cell* 69:195-202.
- <sup>14</sup> Beisson, J (2008) "Preformed cell structure and heredity". *Prion* 2:1-8.
- <sup>15</sup> Naturalmente, nel caso di organismi unicellulari, la situazione è più semplice in quanto non esiste la separazione soma-germe a cui si riferisce la barriera di Weismann.
- <sup>16</sup> Cubas *et al* (1999) "An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry". *Nature* 401:157-161.
- <sup>17</sup> Rechavi, O & Lev, I (2017) "Principles of transgenerational small RNA inheritance in *Caenorhabditis elegans*". *Curr Biol* 27:R720-R730.
- <sup>18</sup> Hughes, V (2014) "The sins of the father". *Nature* 507:22-24.
- <sup>19</sup> Horsthemke, B (2018) "A critical v

