

# Un passepartout per srotolare il Dna

*Una indagine scientifica svela i meccanismi fondamentali con cui si attiva la doppia elica. Una scoperta che apre la strada a molte applicazioni e a ulteriori ricerche*

**Lorenzo Mannella**

In un laboratorio di Milano, gli scienziati hanno capito qualcosa di più sulla vita. Non c'è di mezzo la filosofia, ma una piccola proteina che ha un nome semplice come tanti altri: NF-Y. Preso da solo, questo ammasso di molecole non ha niente di straordinario. Lavora insieme a migliaia di altre proteine con la stessa anonima efficienza che le accomuna tutte. La vera scoperta sta nell'aver capito come NF-Y influenzi il ripiegarsi del Dna umano. È stato come far cadere una tessera chiave del domino. E innescare una reazione a catena. Al centro del gioco ci sono Roberto Mantovani, genetista e professore ordinario presso il Dipartimento di Bio-Scienze dell'Università degli Studi di Milano ed il collega biochimico Martino Bolognesi. Il loro articolo, pubblicato lo scorso 17 gennaio sulla rivista «Cell», ha fatto luce sul meccanismo di azione che permette a NF-Y di «srotolare» il Dna in zone specifiche ed attivarlo. Un po' come se fosse la chiave per avviare il motore del codice genetico e metterlo al lavoro.

A dire il vero, gli scienziati conoscono già molte proteine in grado di attivare il Dna, ma il vantaggio di NF-Y è simile a quello di avere un *passepartout* piuttosto che un intero mazzo di chiavi diverse tra loro. Questo grimaldello proteico si insinua all'interno degli ammassi di Dna inattivo e ne srotola una porzione. Un allentamento mini-

mo ma sufficiente da permettere ad altre proteine di azionare porzioni fondamentali del codice genetico. Il ruolo giocato da NF-Y è il fulcro dell'epigenetica, ovvero quel processo che permette alle proteine assemblate grazie alle informazioni contenute nel nostro Dna di regolare il funzionamento della propria matrice. Come una fabbrica in cui i prodotti della catena di montaggio sono la catena di montaggio stessa. Mantovani e Bolognesi hanno spinto la tessera giusta nel momento giusto.

## L'ordine dentro il caos

Ma non è stato un gioco facile. L'epigenetica, infatti, è quasi il sinonimo per eccellenza della complessità. Anche se gli scienziati conoscono l'esatta sequenza del Dna umano – codificato nel 2000 grazie agli sforzi dello Human Genome Project – ben presto si sono accorti che i suoi 20mila geni non bastano a spiegarne il funzionamento. Oltre alle parti di codice che descrivono come assemblare proteine chiave c'è una quantità enorme di Dna (più del 98%) che non fornisce informazioni. Almeno, così era in apparenza. C'è voluto un po' di tempo per capire che tra i 3,2 miliardi di lettere che compongono il codice genetico è celato qualcosa di più che una semplice sfil-

za di segni senza senso.

Agli occhi degli scienziati il Dna è sempre apparso come qualcosa di semplice e maestoso. Dopo tutto, l'alfabeto della vita è composto solo da quattro tipi di lettere (A, T, G, C). Ma questo non significa che sia facile interpretarlo. Dentro al codice genetico ci sono milioni e milioni di parole che sembrano scritte a caso. Nel mezzo, qua e là, appaiono delle frasi – i geni – che hanno un senso. Ecco perché mettersi a studiare il funzionamento di queste isole d'ordine sembrava l'unico approccio possibile per capire la vita. Contro ogni aspettativa iniziale, la risposta andava cercata anche dentro il caos. Perché è proprio riconoscendo alcune delle brevi sequenze altamente ripetute nel Dna (come Ccaat) che il *passepartout* NF-Y può innescare i geni. Ed ecco



che quel 98% di lettere «spazzatura» si trasforma in una miniera di informazioni.

In confronto a questa caccia al tesoro, scoprire il Dna è stato quasi un gioco da ragazzi. Gli scienziati James Watson e Francis Crick hanno vinto il Nobel grazie all'articolo, pubblicato sulla rivista «Nature» nel 1953, nel quale presentavano al mondo la struttura della molecola della vita. Poi, come accade spesso nella scienza, hanno passato la patata bollente nelle mani dei colleghi. E, per decenni, biologi e biochimici si sono interrogati su come capire che forma avessero le chiavi universali che innescavano il Dna. Di strada ne è stata fatta molta nei laboratori, come è giusto che sia. Poi, d'improvviso il centro dell'azione si è spostato sui videogiochi. Niente a che vedere con una pausa di svago tra un esperimento e l'altro, anzi, si tratta di una attività estremamente seria chiamata Foldit. Lo si potrebbe definire uno dei casi di *crowdsourcing* meglio riusciti al mondo insieme a Kickstarter. Online c'è un portale ([www.fold.it](http://www.fold.it)) dove migliaia di persone risolvono puzzle attorcigliando e distendendo dei modelli 3D di proteine. Lo scopo del gioco è quello di ottenere la struttura tridimensionale più stabile e funzionale in natura.

Da portale di enigmi per amanti della chimica molecolare, Foldit è diventato uno strumento prezioso grazie a cui gli scienziati della University of Washington di Seattle hanno raccolto una quantità impressionante di informazioni sulla struttura di proteine chiave. Senza l'aiuto dei giocatori ci sarebbero volute decine di anni e milioni di dollari di esperimenti. E i risultati non si sono fatti attendere: tra il 2011 e il 2012 sono stati pubblicati alcuni articoli scientifici sulle strutture proteiche che vantavano la partecipazione dei giocatori di Foldit. L'ennesima dimostrazione che le risposte migliori possono arrivare anche da situazioni inattese. Ora, grazie all'avanzamento delle tecniche di modeling al computer ispirate al gioco, è possibile capire con facilità quale dovrebbe essere la forma ideale di un *passpartout* del Dna.

Tra gli ispiratori di Mantovani e Bolognesi c'è di sicuro un altro nome, quello di Encode («Encyclopedia of Dna Elements»). Si tratta del secondo grande progetto intrapreso dalla comunità scientifica mondiale dopo lo Human Genome Project. Se il primo era una semplice sequenza del Dna, il secondo è un esame attento delle parole chiave (come Ccaat) seminate

lungo tutto il genoma umano. Una impresa titanica che comprende 1600 esperimenti diversi, 30 articoli pubblicati da 450 autori provenienti da una trentina di istituti di ricerca sparsi per tutto il mondo. I risultati di Encode, come è avvenuto per il progetto predecessore, sono stati diffusi pubblicamente su Internet ([www.genome.ucsc.edu/ENCODE](http://www.genome.ucsc.edu/ENCODE)) per facilitare il lavoro di tutti gli altri scienziati interessati alle funzioni poco conosciute del Dna.

#### Infiniti scenari

Se la sfida lanciata dai due progetti guida nel campo della genomica avrà successo, presto da molti altri laboratori del globo potrebbero giungere risultati simili a quelli dell'equipe di ricerca milanese. Uno dopo l'altro, gli interruttori sconosciuti del codice genetico ci diranno quali sono quelle proteine che possono srotolare e comprimere il Dna. Scoprire questi nuovi meccanismi sarà come svelare una parte di quell'algoritmo impercettibile che ha guidato le forme di vita per miliardi di anni. Scoprire proteine simili a NF-Y sarà il primo passo. Una volta identificata la tipologia ideale di *passpartout*, gli scienziati potranno spingersi oltre e disegnare nuove molecole sintetiche che agiscono direttamente sul Dna. Per non parlare della ricerca su farmaci intelligenti in grado di riconoscere le mutazioni del codice genetico all'interno delle cellule tumorali. Gli scenari sono infiniti. Resta solo da capire se nel futuro dell'epigenetica ci sarà spazio anche per i ricercatori italiani.



DISEGNO DI JONATHAN ROSEN, TRATTO DA AMERICAN ILLUSTRATIONS 11. IN BASSO, GIULIA BIFFI