

Epigenetica: La scienza che va oltre il DNA

L'epigenetica è una branca della biologia che studia come l'espressione dei geni possa essere regolata senza modificare la sequenza del DNA. Mentre la genetica tradizionale si concentra sulla sequenza delle basi nel nostro DNA (adenina, timina, citosina e guanina), l'epigenetica esplora come modifiche chimiche sul DNA e su proteine associate (istoni) influenzino l'attività genica. In altre parole, l'epigenetica riguarda il "come" i geni vengono attivati o disattivati, piuttosto che il "cosa" è scritto nel nostro codice genetico. L'epigenetica è quindi una sorta di interruttore molecolare, che decide quando e dove un gene deve esprimersi. Questi interruttori non cambiano il testo del DNA, ma il modo in cui esso viene letto.

Il significato dell'epigenetica: una regolazione dinamica

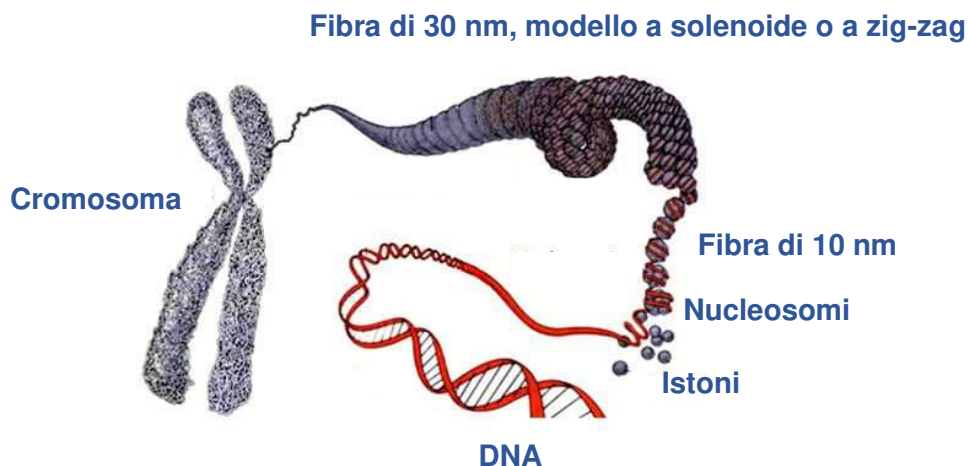
L'epigenetica si occupa di tutti quei meccanismi che operano sopra il DNA per controllare l'attività genica senza alterare la sequenza del DNA stesso. Questi meccanismi sono cruciali in vari processi biologici, tra cui la regolazione dello sviluppo embrionale e della differenziazione cellulare: in questo senso bisogna chiarire che tutte le cellule del corpo umano contengono lo stesso DNA, ma svolgono funzioni diverse (come nel cuore, nella pelle, nei muscoli). L'epigenetica permette a ogni cellula di "decidere" quali geni esprimere in base al tipo di tessuto di appartenenza.

Le modifiche epigenetiche possono essere stabilmente trasmesse da una cellula madre a una cellula figlia. Questo è fondamentale per mantenere la "memoria cellulare", cioè per fare in modo che una cellula ricordi le sue caratteristiche, la sua provenienza e funzione.

Inoltre, l'ambiente circostante può influenzare l'espressione dei geni attraverso cambiamenti epigenetici, permettendo all'organismo di adattarsi all'ambiente che lo circonda senza mutare il codice genetico.

La cromatina e le modificazioni epigenetiche

Un concetto fondamentale per comprendere l'epigenetica è quello della cromatina. Si tratta di una struttura composta da DNA e proteine chiamate istoni che permette al DNA di organizzarsi in una struttura tridimensionale compatibile con le dimensioni di un nucleo. Il DNA contenuto nel nucleo di una cellula umana raggiunge una lunghezza di circa 2 metri, quindi deve essere efficacemente organizzato e compattato per poter stare all'interno di un nucleo del diametro di pochi micrometri. La cromatina è organizzata secondo una struttura gerarchica articolata in più livelli, caratterizzati da un progressivo aumento del grado di compattamento. Questo processo di strutturazione della cromatina culmina nella formazione del cromosoma, una struttura altamente condensata che permette di organizzare e conservare in modo efficiente il DNA, cioè il patrimonio genetico della cellula (Figura 1).

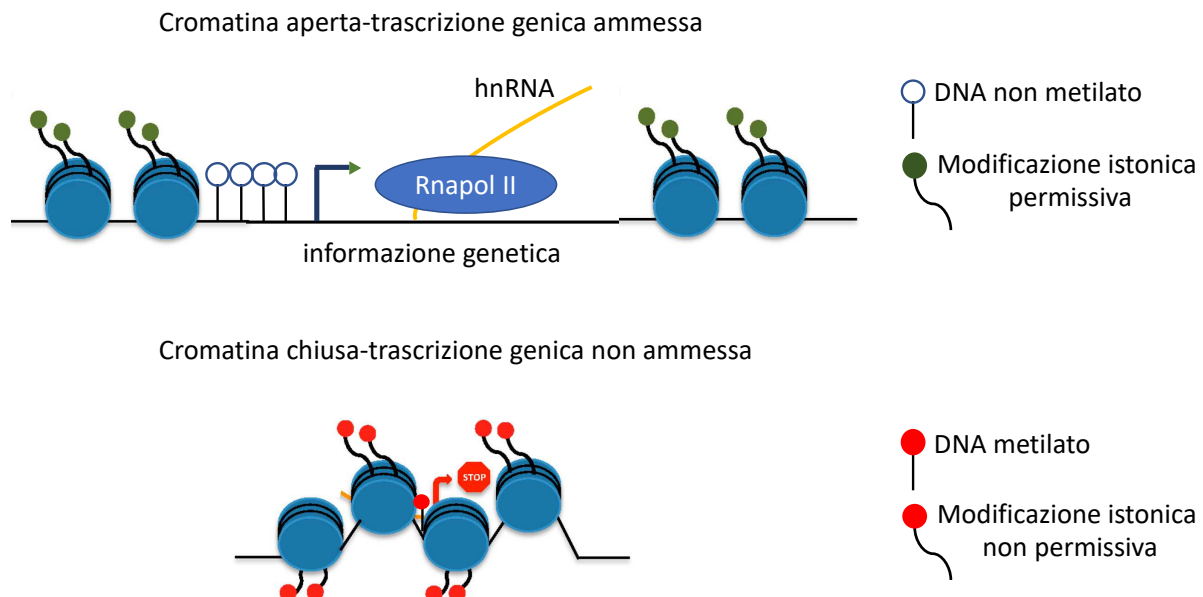


La cromatina può essere più o meno compatta a seconda delle modifiche chimiche che subiscono il DNA e gli istoni. Queste modificazioni rappresentano il meccanismo attraverso il quale specifiche sequenze di DNA vengono rese disponibili alla trascrizione e quindi all'espressione genica, cioè influenzano la possibilità che il DNA venga trascritto in RNA e quindi tradotto in proteine.

La cromatina "aperta" è detta eucromatina. Quando la cromatina è "aperta", i geni all'interno sono facilmente accessibili e quindi possono essere trascritti in RNA, portando alla produzione di proteine.

La cromatina "chiusa" è detta eterocromatina. Quando la cromatina è più compatta, l'accesso al DNA è limitato, e i geni all'interno di queste regioni sono meno accessibili e quindi meno trascritti o non trascritti. Questo stato strutturale è tipicamente associato a geni parzialmente silenti o totalmente silenziati.

Le modifiche epigenetiche della cromatina, come la metilazione del DNA o la modificazione degli istoni, sono determinanti nella regolazione di questa "apertura" o "chiusura" della cromatina e, di conseguenza, nell'attivazione o disattivazione dei geni (Figura 2).



Meccanismi epigenetici.

Esistono diversi meccanismi attraverso i quali l'epigenetica regola la struttura cromatinica e quindi l'espressione genica, e questi sono strettamente legati alla struttura e alla funzione della cromatina. I principali meccanismi epigenetici includono la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e l'azione degli RNA non codificanti.

La metilazione del DNA è uno dei processi epigenetici più studiati. Consiste nell'aggiunta di gruppi metilici ($-CH_3$) a specifiche basi del DNA, in particolare alla citosina quando è legata ad una guanina. L'effetto di questa modificazione rende, nella maggior parte dei casi, un gene trascrizionalmente silenziato.

Gli istoni sono proteine che avvolgono il DNA, formando la cromatina. Le modificazioni chimiche degli istoni, come l'acetilazione, la metilazione, la fosforilazione e l'ubiquitinazione, influenzano la struttura della cromatina rendendola più o meno accessibile a quei complessi proteici che hanno ruoli trascrizionali. Quindi le modificazioni istoniche possono favorire o sfavorire la trascrizione genica.

I cosiddetti RNA non codificanti, come i microRNA e i long non-coding RNA (lncRNA), svolgono un ruolo importante nella regolazione epigenetica. I microRNA, ad esempio, sono

piccoli RNA che si legano all'RNA messaggero (mRNA) e ne impediscono la traduzione in proteina. In aggiunta alcuni microRNA insieme ai lncRNA sono in grado di regolare la struttura della cromatina direttamente.

Meccanismi epigenetici non fisiologici e salute umana

L'epigenetica ha un impatto enorme sulla salute umana. Molte malattie, inclusi i tumori, le malattie neurodegenerative e quelle cardiovascolari, sono legate a cambiamenti epigenetici non opportuni.

Nei tumori le alterazioni dei meccanismi epigenetici di regolazione genica silenziano, ad esempio, geni che proteggono contro il cancro (oncosoppressori) o attivano geni oncogeni. Malattie neurologiche degenerative come l'Alzheimer e il Parkinson sono associate a modifiche epigenetiche che influenzano la funzione dei neuroni e la plasticità sinaptica, portando alla degenerazione cerebrale. L'epigenetica è coinvolta anche nel controllo di geni che regolano il metabolismo, l'infiammazione e la funzione vascolare. Fattori come l'alimentazione e lo stress possono influenzare l'espressione di questi geni, contribuendo alla comparsa, ad esempio, di malattie cardiovascolari.

Conclusione

L'epigenetica rappresenta, oggi, uno dei settori più dinamici della biologia moderna. Comprendere l'organizzazione della cromatina e i meccanismi epigenetici permette di spiegare come l'espressione dei geni possa essere modulata dall'ambiente, dalle fasi dello sviluppo e dall'ereditarietà, senza modificare la sequenza del DNA. Questi processi giocano un ruolo chiave nel mantenimento della salute e nello sviluppo di molte malattie. In prospettiva, lo studio dell'epigenetica apre nuove possibilità per la medicina del futuro, favorendo lo sviluppo di terapie personalizzate e di strategie di prevenzione e intervento precoce nelle patologie complesse.