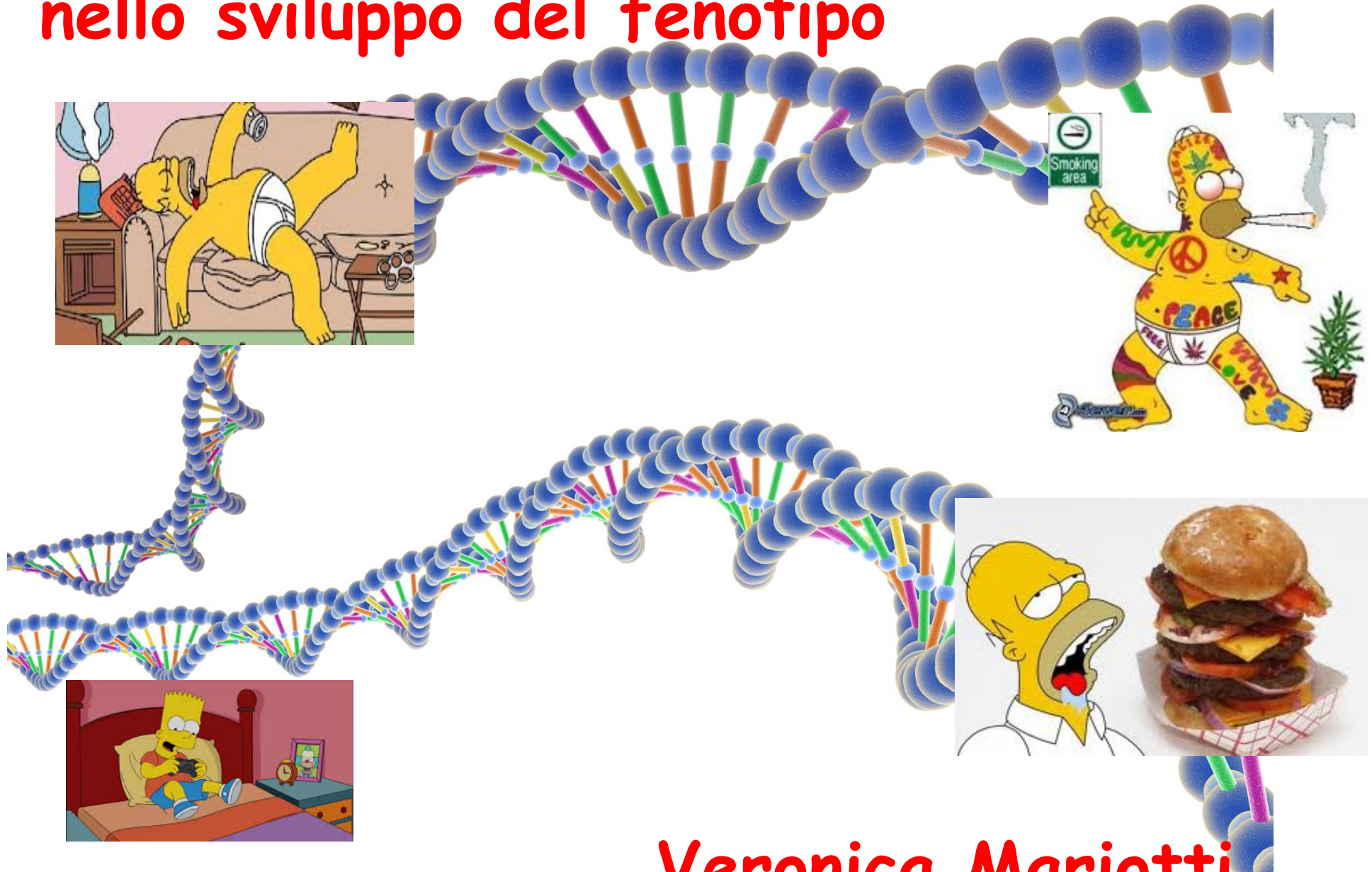


Geni e ambiente nello sviluppo del fenotipo



Veronica Mariotti

FENOTIPO

l'insieme delle caratteristiche di un organismo sia morfologiche che funzionali

GENOTIPO

l'insieme dei geni di un organismo

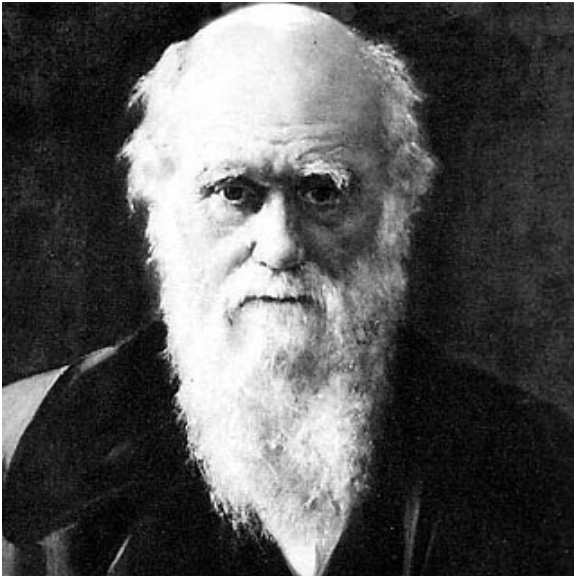
Genotipo + ambiente = fenotipo



Innato e Appreso



XVII° secolo- filosofo Jhon Locke :
le esperienze hanno un ruolo
predominante nella formazione
dell'individuo

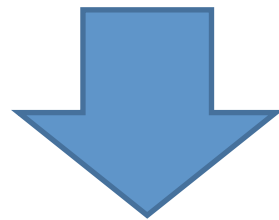


XIX °secolo - Darwin:
la maggior parte delle caratteristiche di
un individuo è innata.

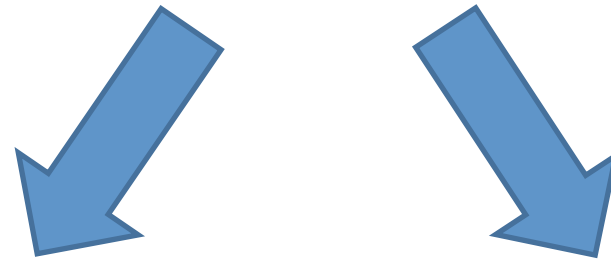
XX° secolo-Konrad Lorenz:IMPRINTING (apprendimento per impressione)



- 1) deve succedere entro i 2 giorni dalla nascita (tempo di apprensione) forma di apprendimento, ma allo stesso tempo presenta una forte natura 'preprogrammata' tipica dei comportamenti innati:il sistema nervoso risulta essere predisposto all'apprendimento, in un preciso e definito intervallo di tempo.
- 2) lo stesso tempo presenta una forte natura 'preprogrammata' tipica dei comportamenti innati:il sistema nervoso risulta essere predisposto all'apprendimento, in un preciso e definito intervallo di tempo.
- 3) il sistema nervoso risulta essere predisposto all'apprendimento, in un preciso e definito intervallo di tempo.
- 4) il sistema nervoso risulta essere predisposto all'apprendimento, in un preciso e definito intervallo di tempo.



In che misura geni e ambiente influenzano il fenotipo?



Studi sulle adozioni



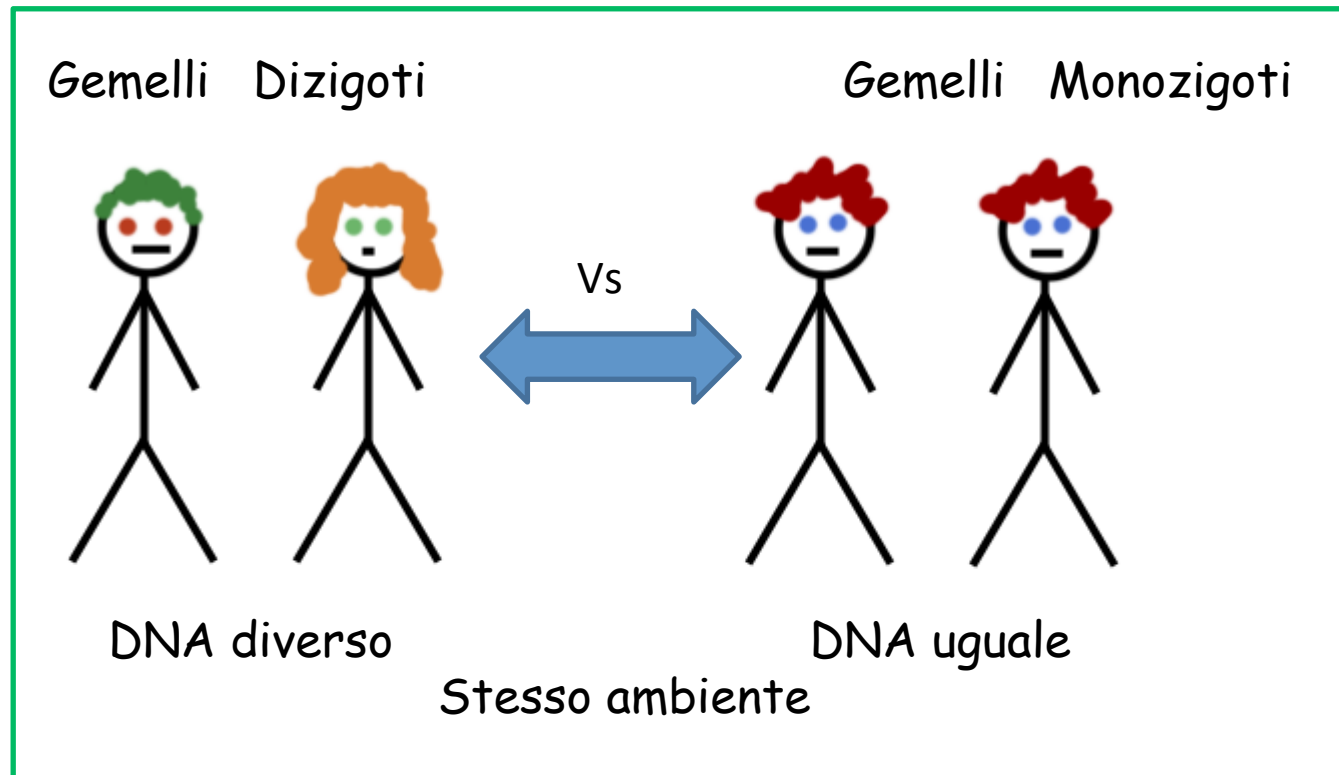
- Le adozioni creano situazioni nelle quali individui geneticamente non imparentati condividono lo stesso ambiente.
- E' così possibile stimare il contributo ambientale / genetico alle somiglianze all'interno della famiglia

Se la somiglianza per un dato tratto è maggiore tra genitori genetici e figli rispetto a quella tra genitori ambientali e figli

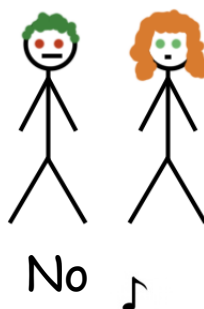


L'influenza genetica è superiore di quella ambientale

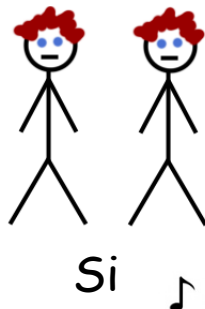
Studi sui gemelli



Esempio:



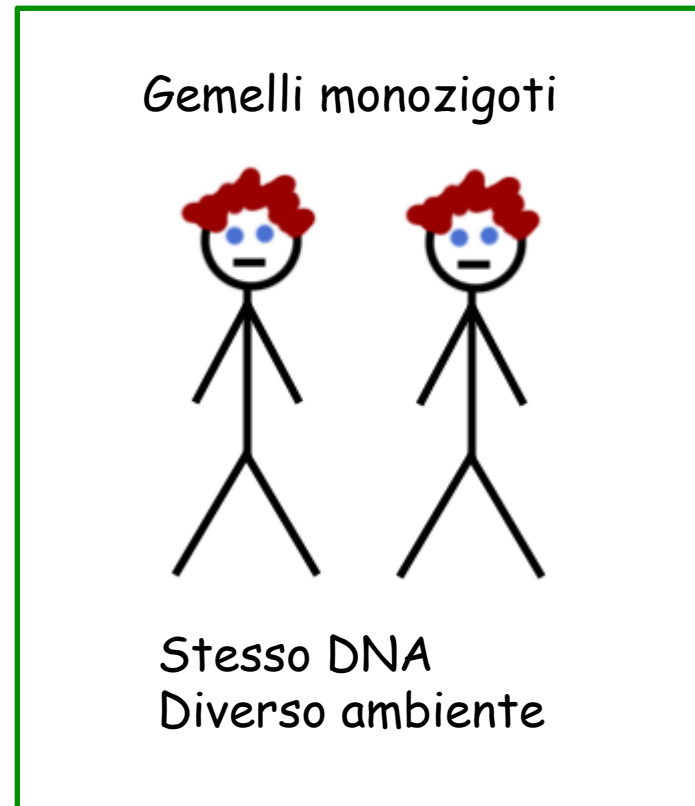
≠



=

Fattori genetici predominano rispetto agli ambientali nel determinare la capacità di cantare

Studi sui gemelli e sulle adozioni



Stessa intelligenza = influenza dei fattori genetici

Rischio di autismo

10%
gemello
dizigote
malato

60%
gemello
monozigote
malato

Rischio di schizofrenia

17%
gemello
dizigote
malato

48%
gemello
monozigote
malato

Capacità cognitive generali

60%
similarità tra
gemelli
dizigoti

80%
similarità tra
gemelli
monozigoti

capacità di reagire allo stress

empatia

10% -60%
ereditarietà

altruismo

impulsività

l'assetto genetico influisce sulle capacità di apprendimento di un individuo, sul suo modo di interagire con gli altri, sulle scelte che opera e su tutti gli altri aspetti della personalità, sia normale che patologica.

In tutti gli studi sui gemelli la similitudine per lo stesso tratto non è mai stata assoluta.

I GENI NON DETERMINANO PER INTERO QUELLO CHE SIAMO

IMPORTANZA DELLE ESPERIENZE E DELL'AMBIENTE



Gemelli monozigoti Jim Lewis e Jim Springer



- nati nell'agosto del 1939 furono separati alla nascita e cresciuti da famiglie differenti
- entrambi si sposarono 2 volte e con donne che portavano gli stessi nomi (Linda e Betty)
- dettero ai figli lo stesso nome
- dettero ai cani lo stesso nome
- fumavano le stesse sigarette e bevevano la stessa birra
- stessi problemi di salute :cardiopatìa e emicrania , di cui avevano sofferto nello stesso periodo del loro diciottesimo anno e da cui erano guariti nello stesso periodo di quello stesso anno

Joe Klein:
The CIA's
Afghan Disaster

Science: The
New Causes
Of Cancer

Why the Recession
Hasn't Been Used
to Its Tilt

TIME

WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

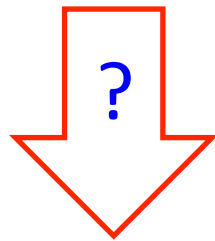
The new science of epigenetics
reveals how the choices you
make can change your genes
—and those of your kids

BY ANNE HERSH



FATTORI AMBIENTALI

- eventi prenatali
- eventi postnatali: malattia, istruzione, educazione, alimentazione, esposizione ad agenti tossici, rapporto coi genitori, traumi in età precoce.....



fenotipo

Effetti dell'ambiente sul patrimonio genetico



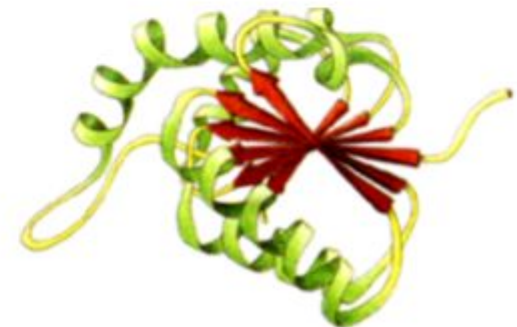
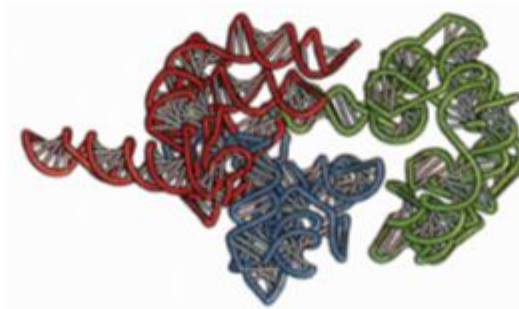
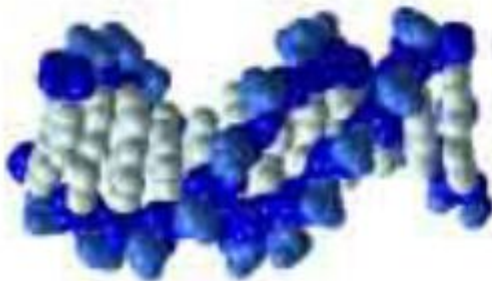
**influenza l'attività dei gene
senza modificare la struttura
del DNA**

EPIGENOMA

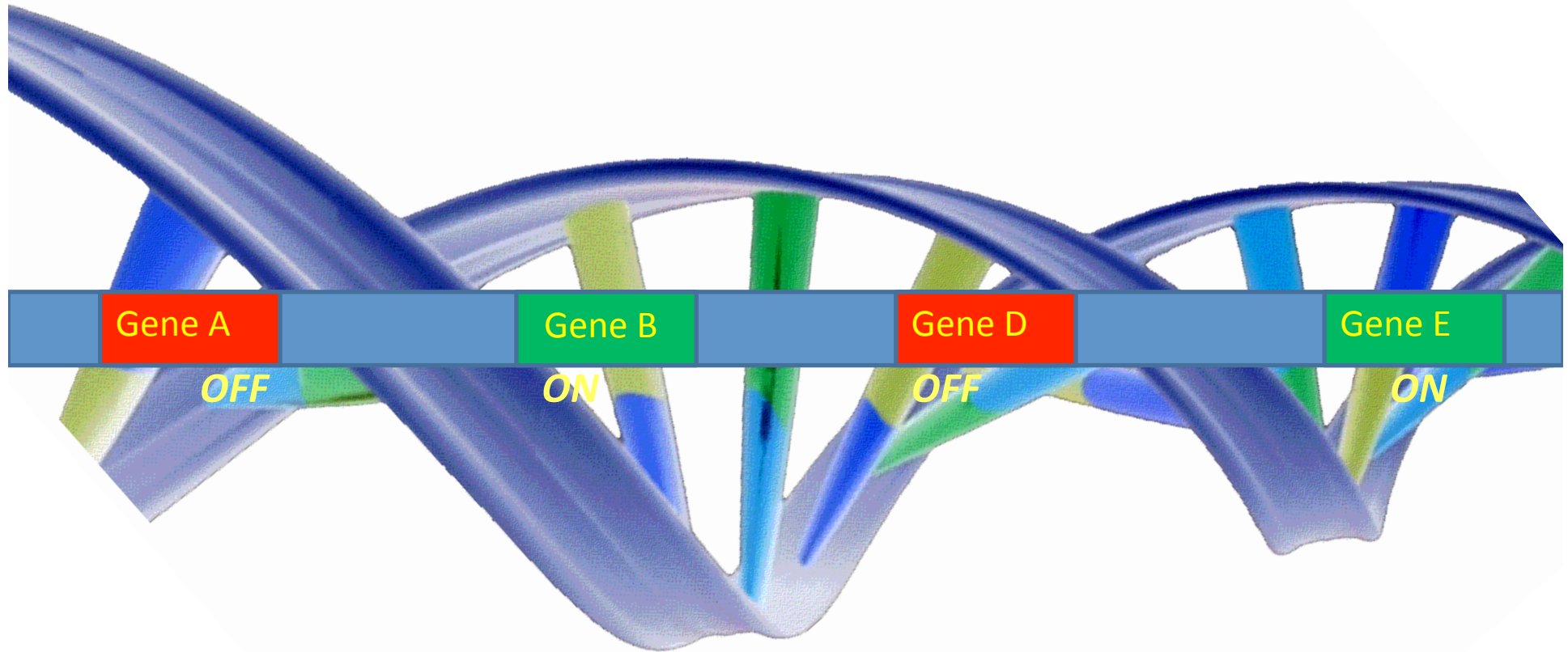


L'informazione codificata nella sequenza delle basi del DNA viene trasferita nelle molecole di RNA.

L'informazione contenuta nelle molecole di RNA passa nelle proteine. L'informazione contenuta nelle proteine non viene mai trasferita negli acidi nucleici.

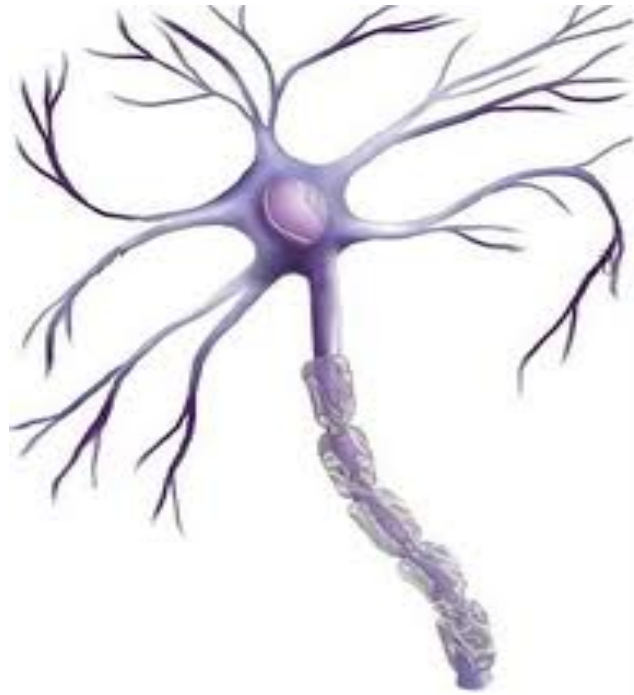


EPIGENOMA



EPIGENOMA

.....le cellule di uno stesso individuo pur avendo lo stesso genoma hanno differenti fenotipi

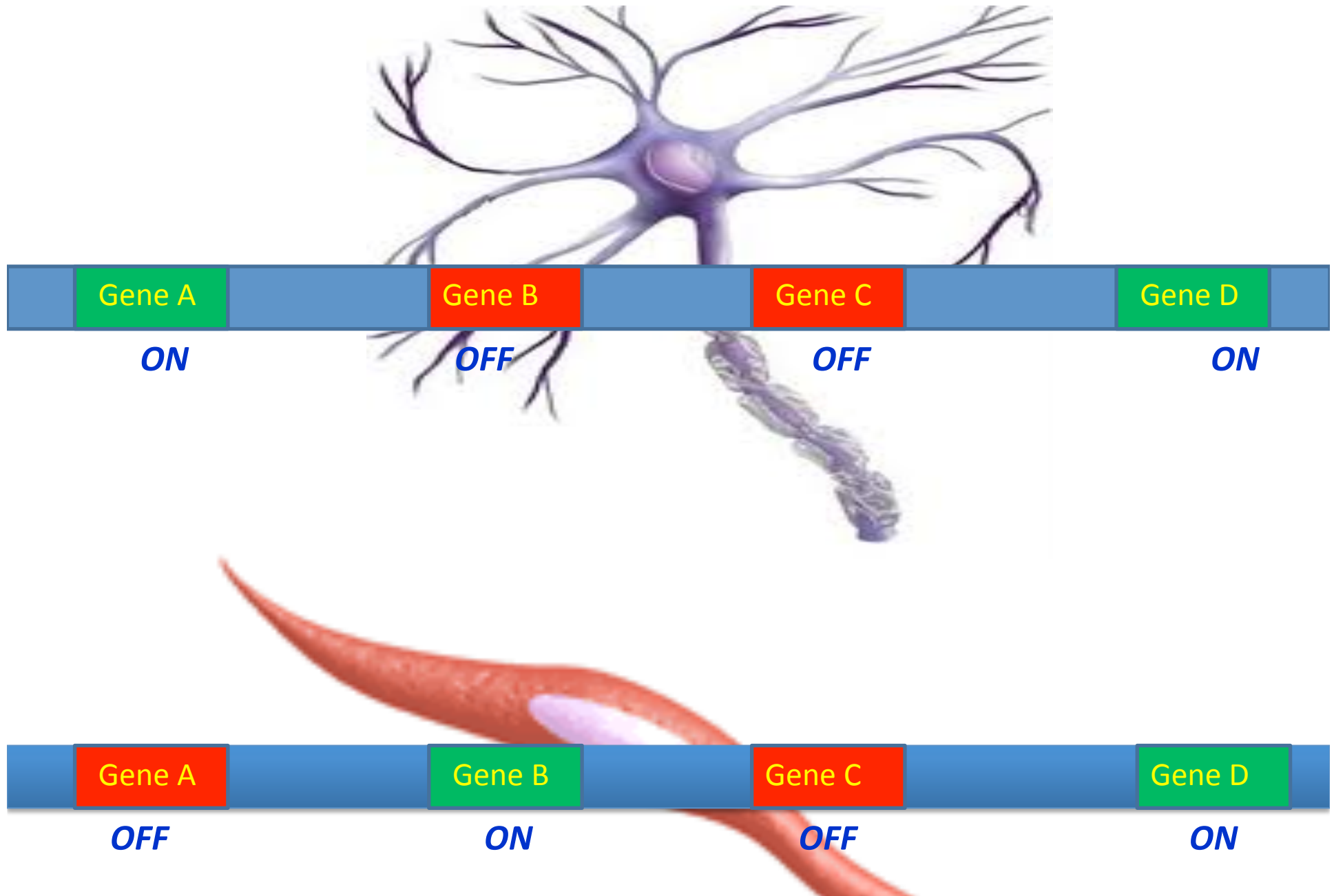


cellula nervosa



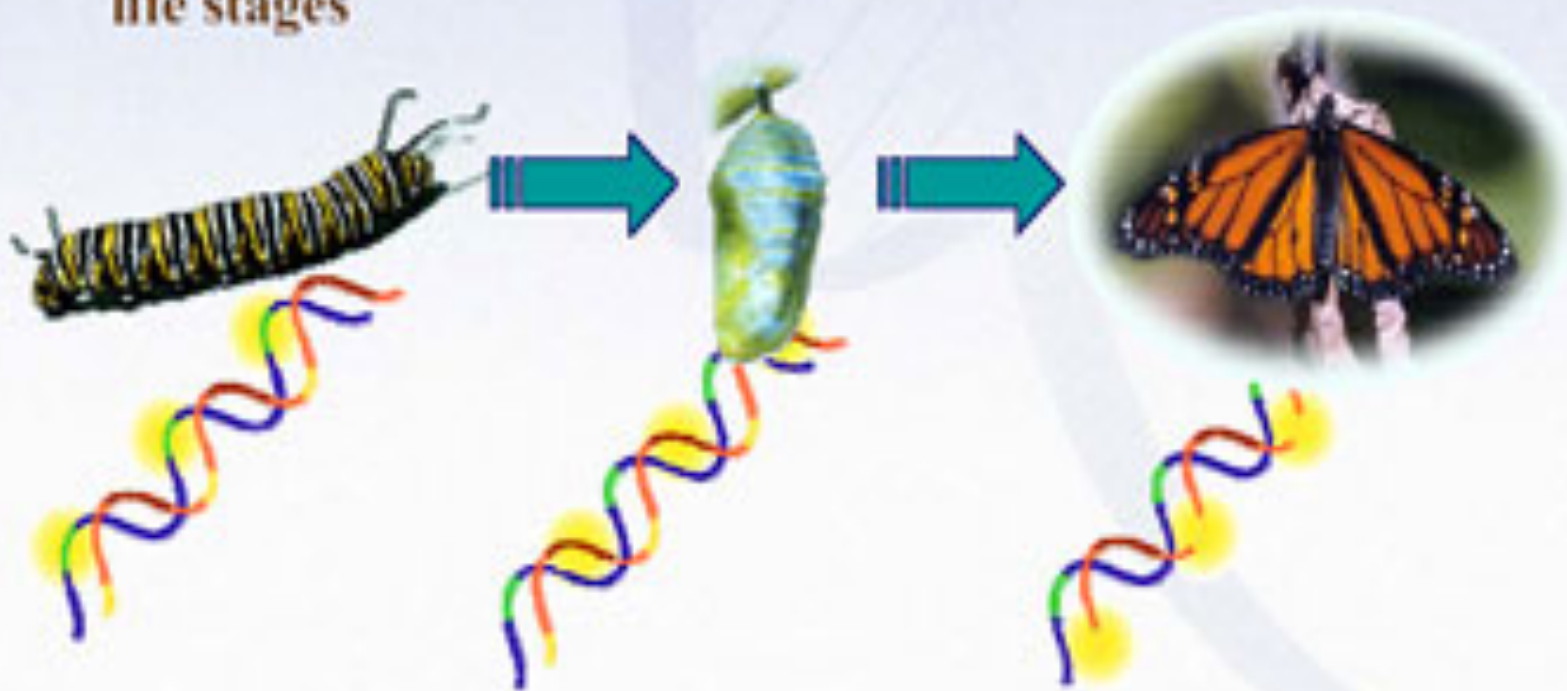
cellula muscolare

....differente profilo di espressione genica!!!!



Epigenetics

Epigenetics Regulation: the same set of genes but with expressions (structures) of those genes during different life stages



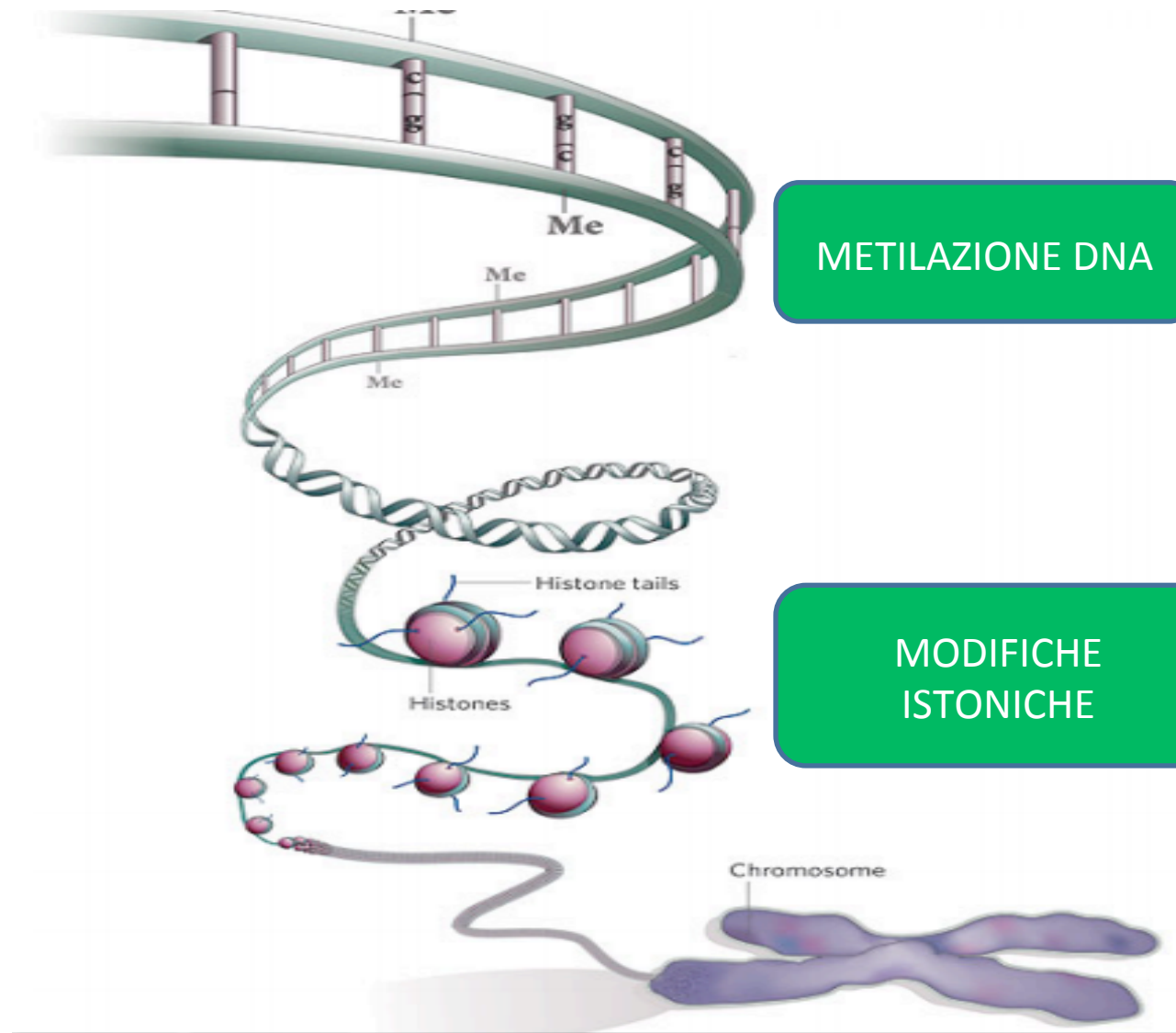
Э
Р
Н
Г
Ш
З
Е
Т
И
С
А

Gemelli monozigoti

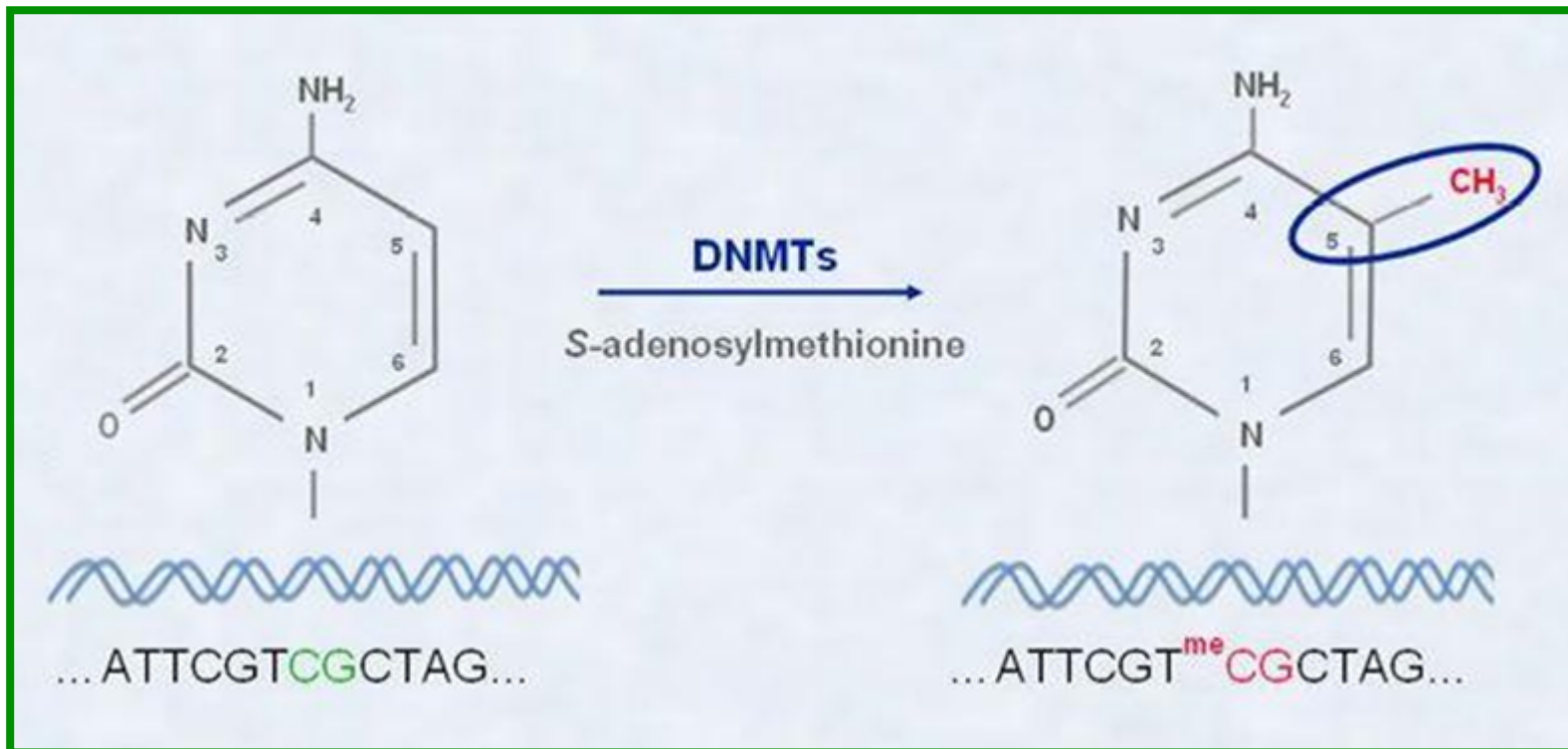


Stesso DNA
Diverso ambiente= diverso fenotipo

Meccanismi epigenetici

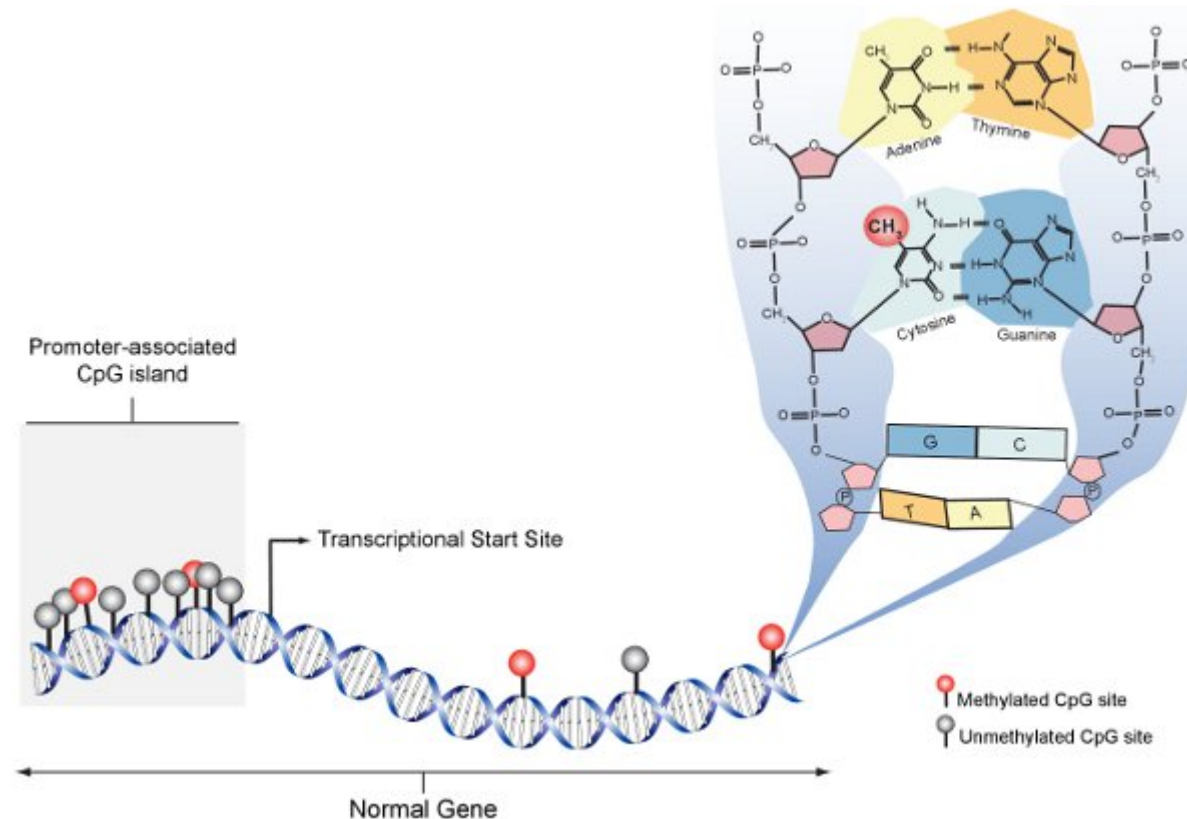


METILAZIONE DEL DNA



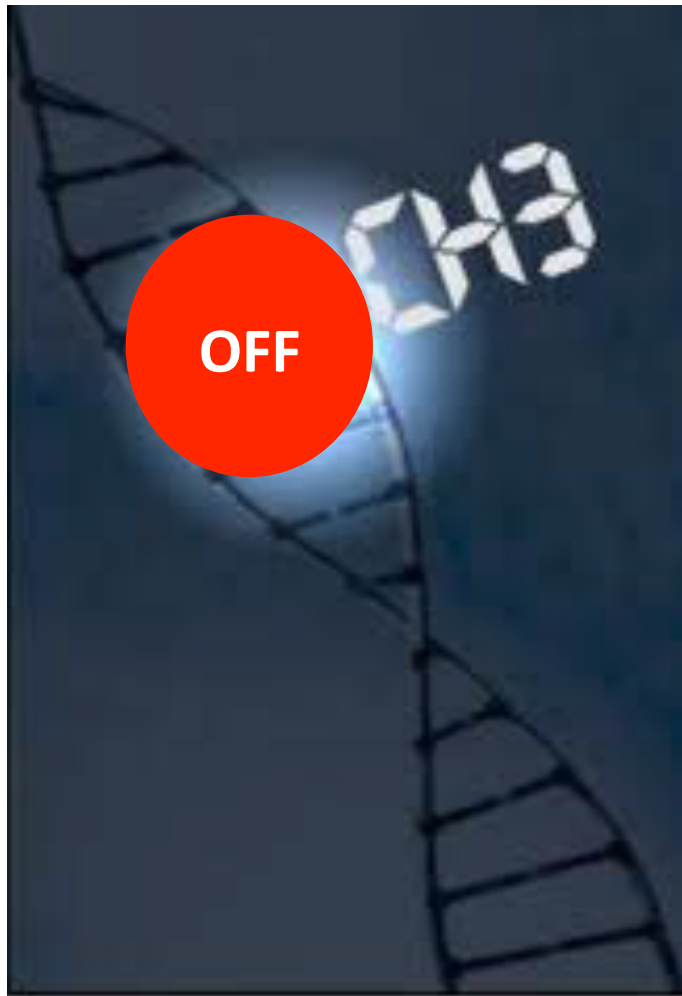
LA METILAZIONE DEL DNA AVVIENE IN POSIZIONE 5,
ESCLUSIVAMENTE IN CITOSINE SEGUITE DA
GUANINE (DINUCLEOTIDI CpG)

METILAZIONE DEL DNA

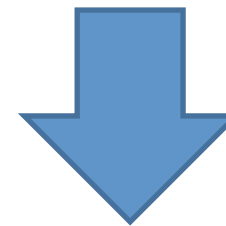


Dinucleotidi CpG non sono distribuiti uniformemente in tutto il genoma, ma sono concentrati nelle isole CpG (formate da segmenti di DNA di 200 bp con un contenuto in G e C del 50%), comunemente associate con i promotori dei geni. Il loro stato di metilazione partecipa al controllo dell'espressione genica.

METILAZIONE DEL DNA

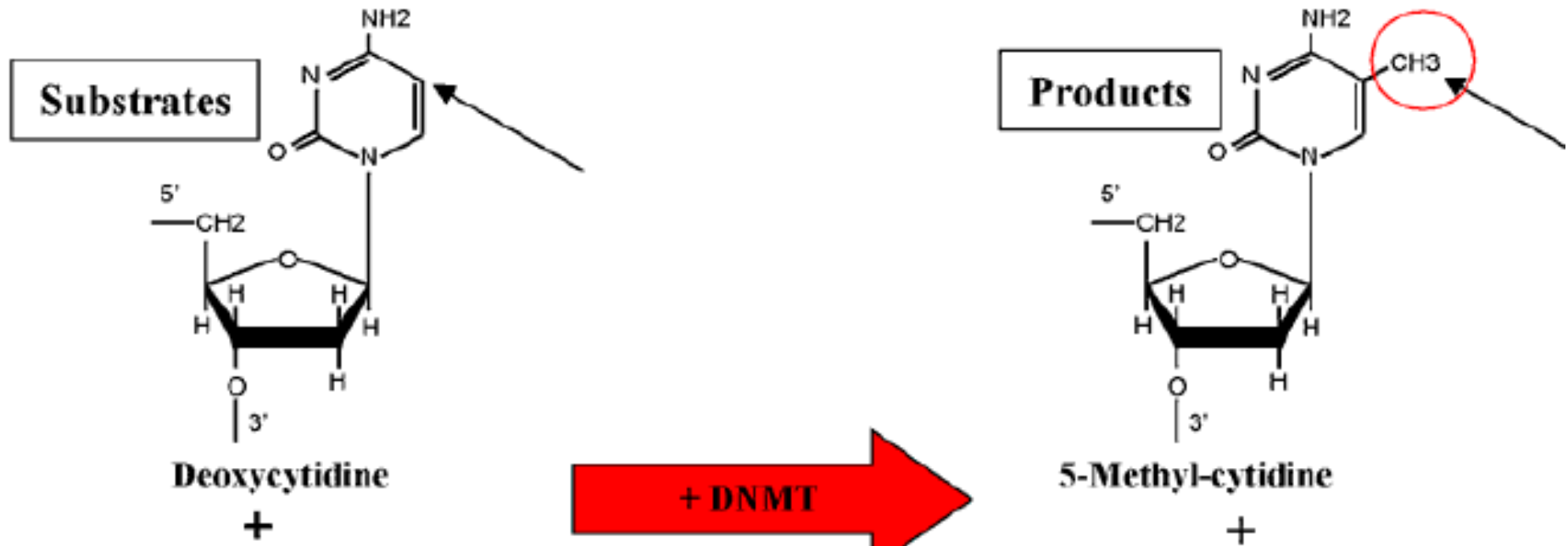


LA METILAZIONE DEL
DNA INIBISCE
L'ESPRESSIONE
GENICA

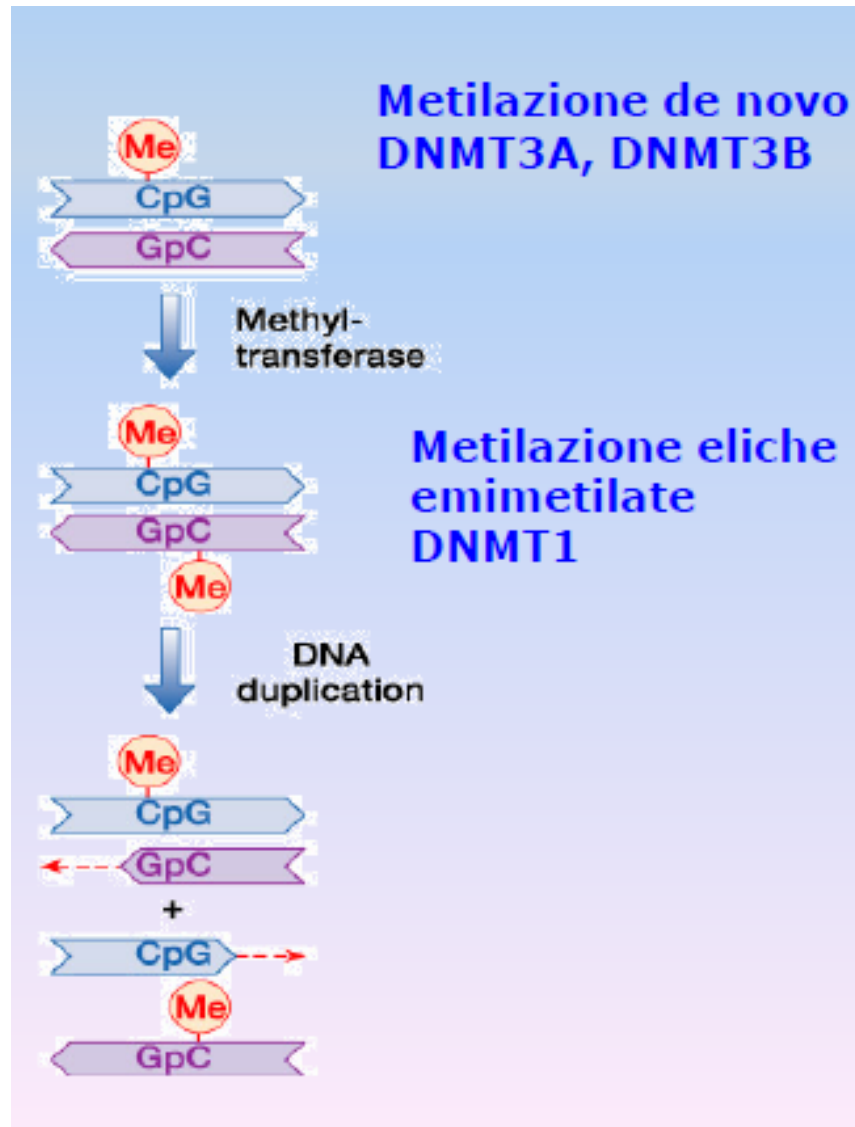


NO PROTEINA

DNA-metiltransferasi



DNA-metiltransferasi

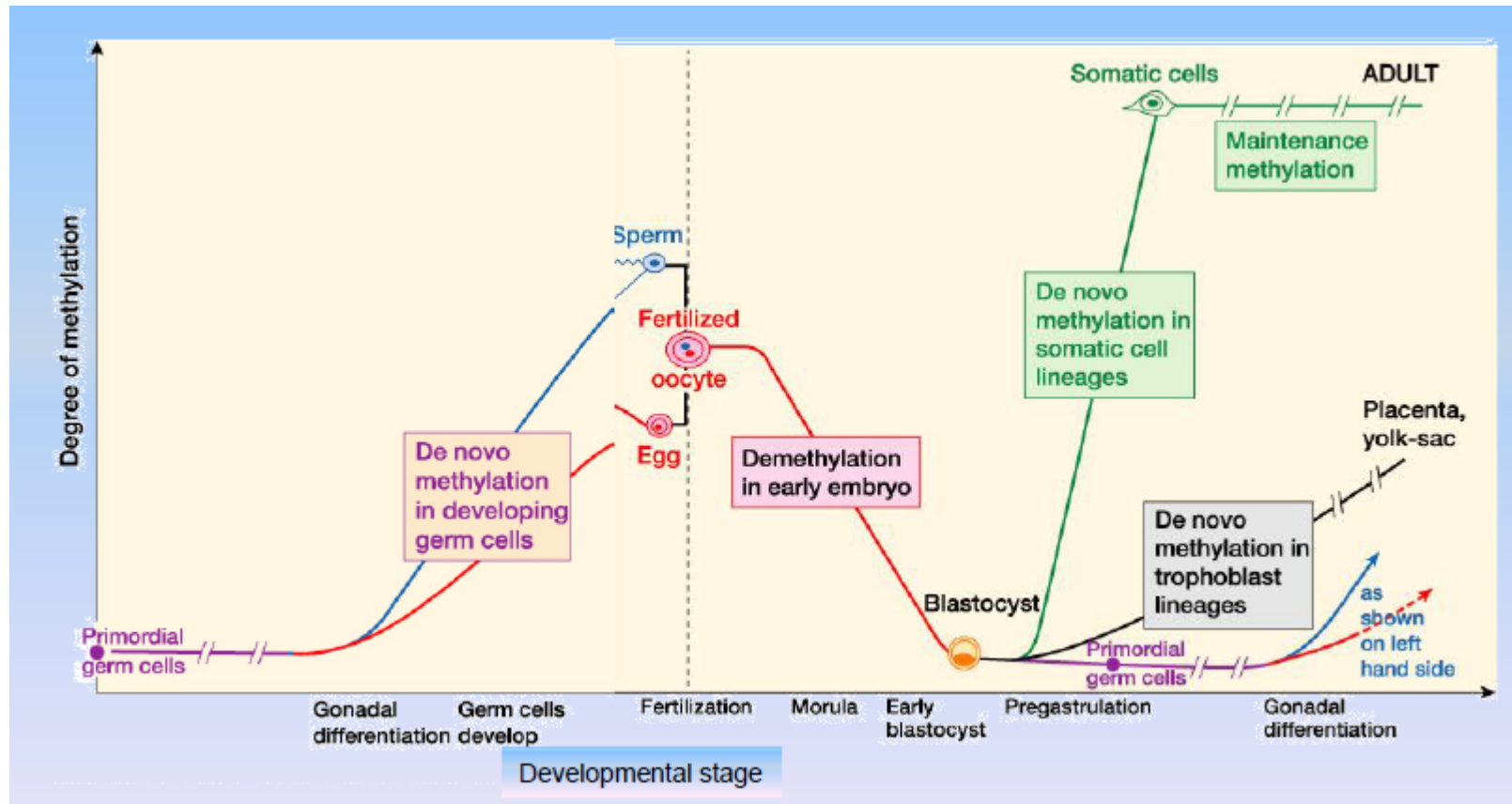


METILAZIONE DEL DNA

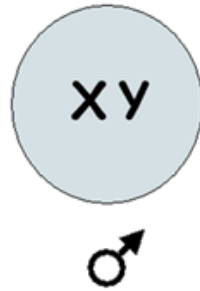
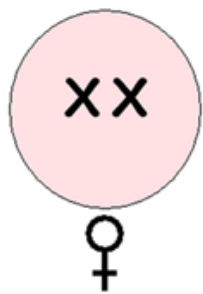
implicata in moltissimi processi biologici:

- sviluppo embrionale
- inattivazione del cromosoma X
- imprinting genomico

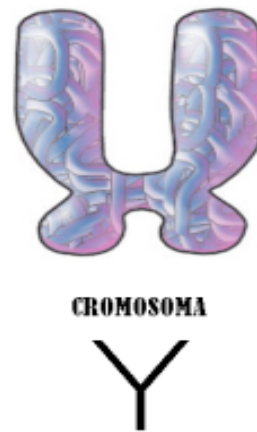
Sviluppo embrionale



Inattivazione dell'X

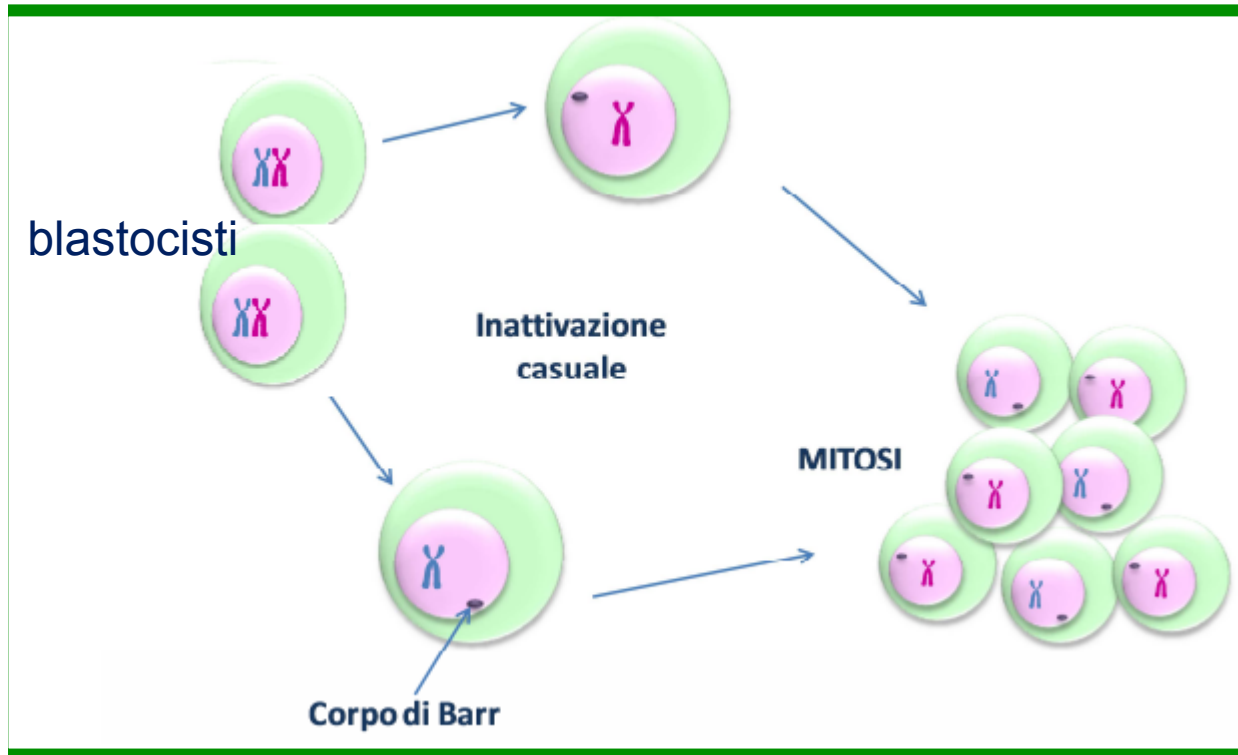


100 geni



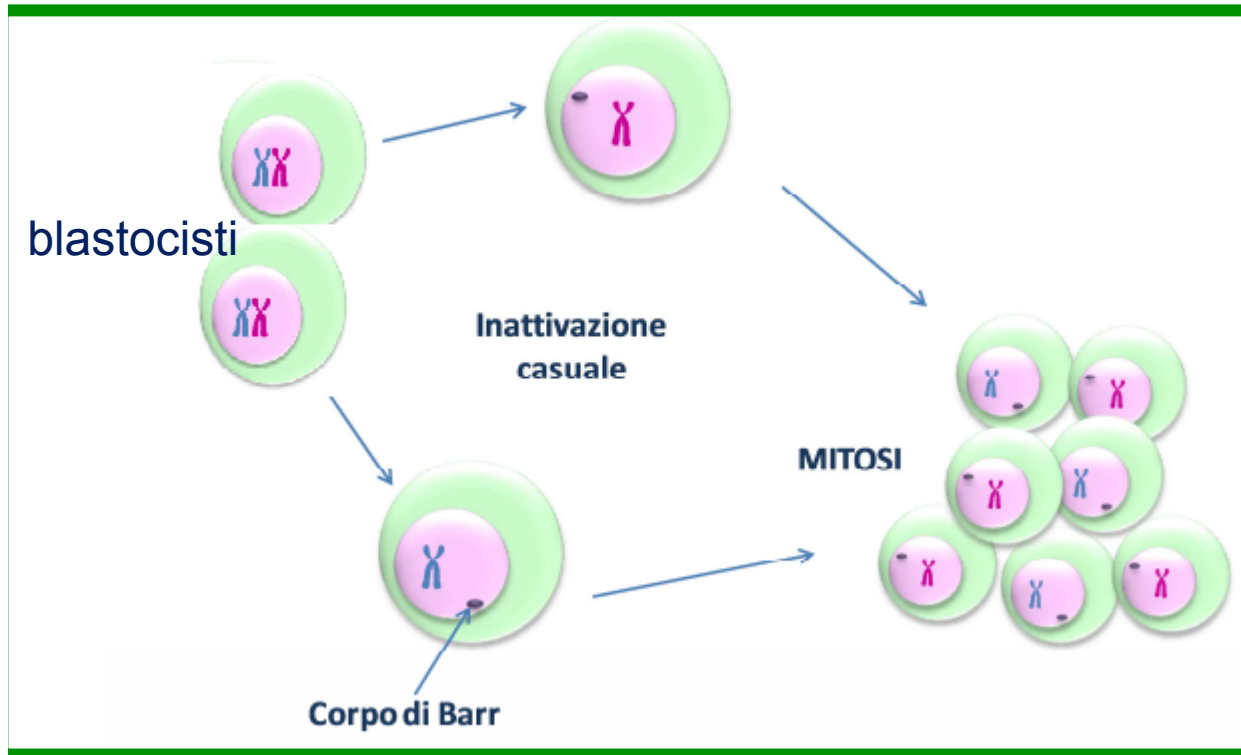
1000 geni

Inattivazione dell'X



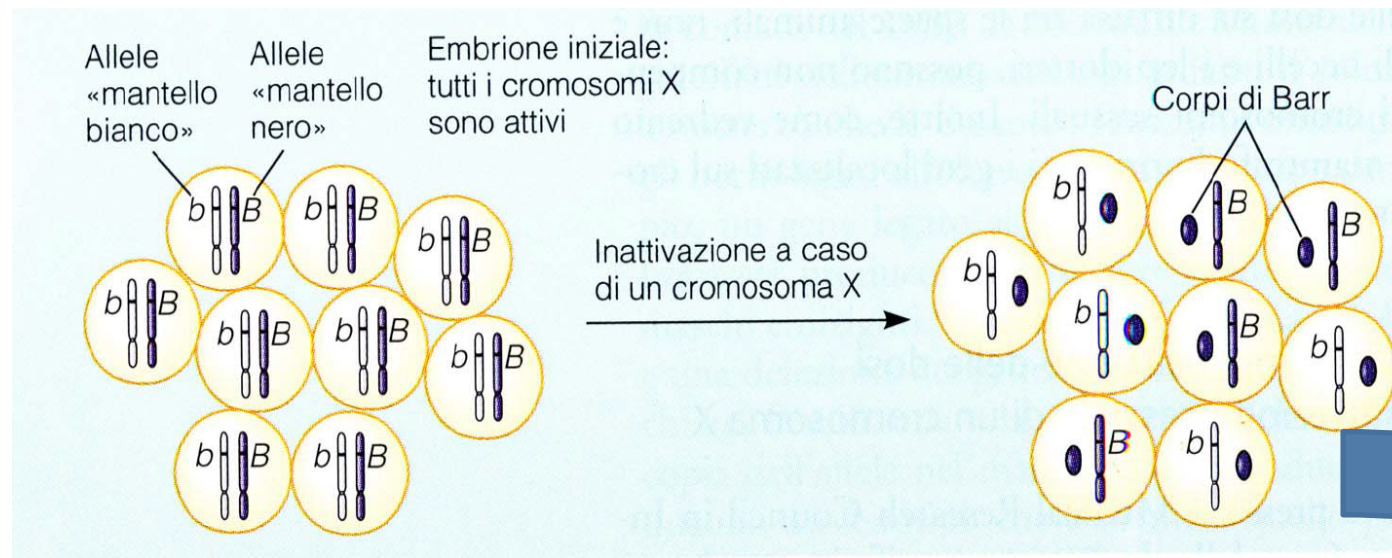
L'inattivazione dell'X è casuale e avviene dopo che diverse migliaia di cellule si sono formate nell'embrione, ogni femmina è un **MOSAICO** di gruppi di cellule in cui è silenziato X_p o X_m

Inattivazione dell'X



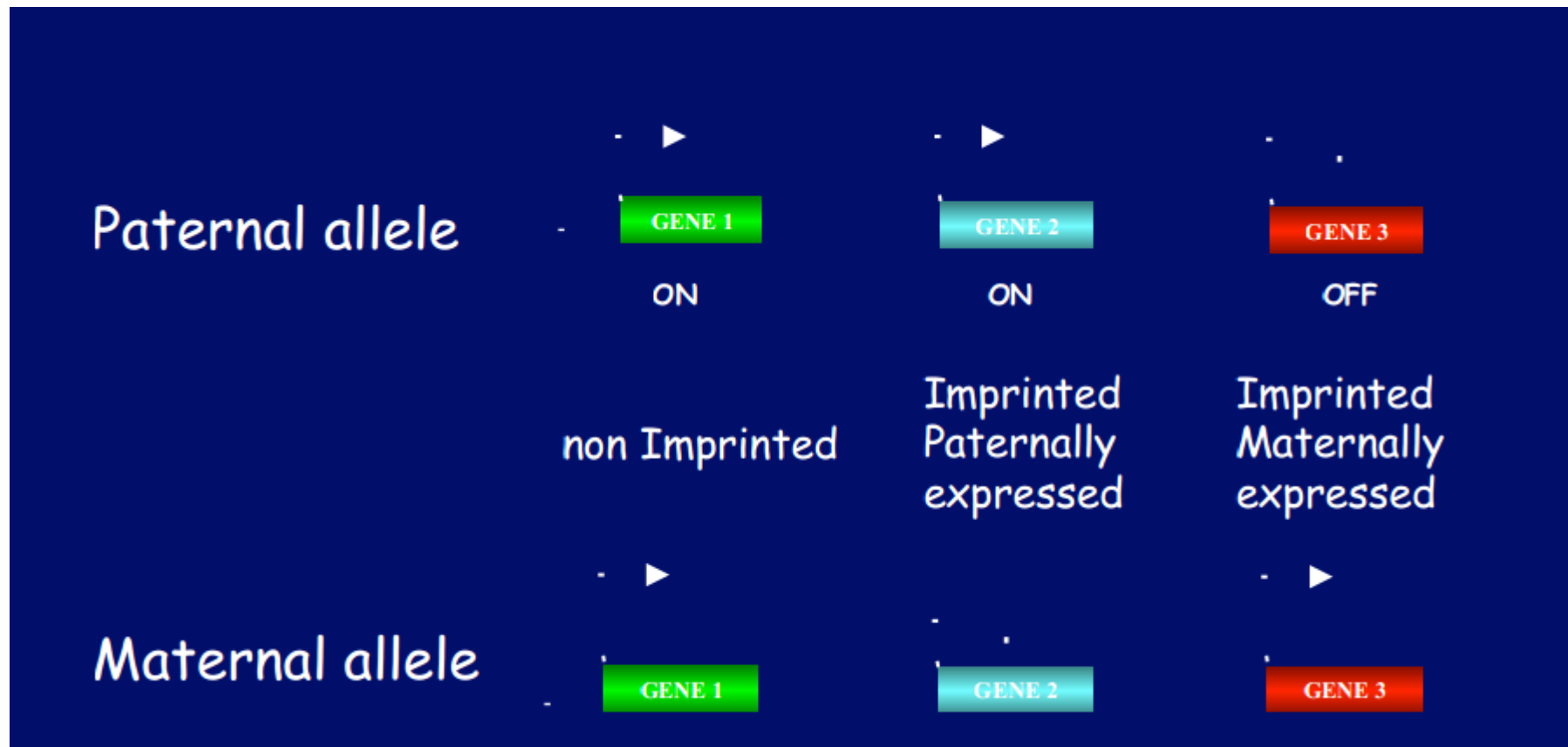
L'inattivazione è ereditaria. Ciò vuol dire che una volta avvenuta l'inattivazione, sarà sempre quello paterno o quello materno il cromosoma inattivo per tutta la discendenza di quella cellula (clone)

Inattivazione dell'X: esempi



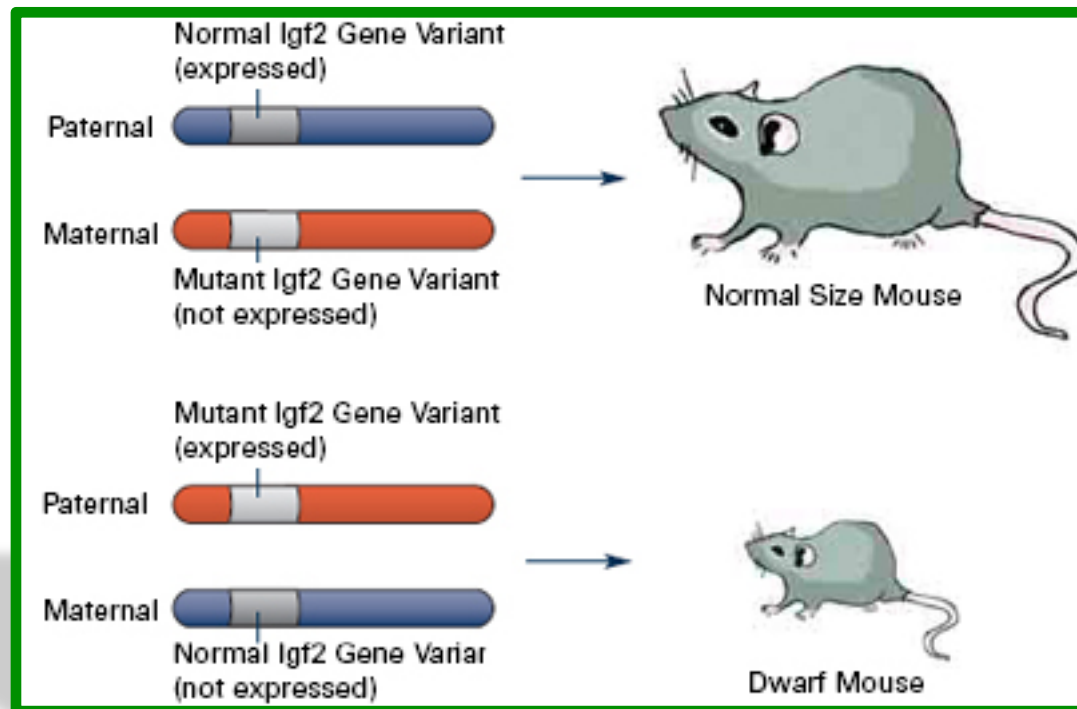
Imprinting genomico

l'espressione di un gene dipende dalla sua origine



Imprinting genomico: esempi

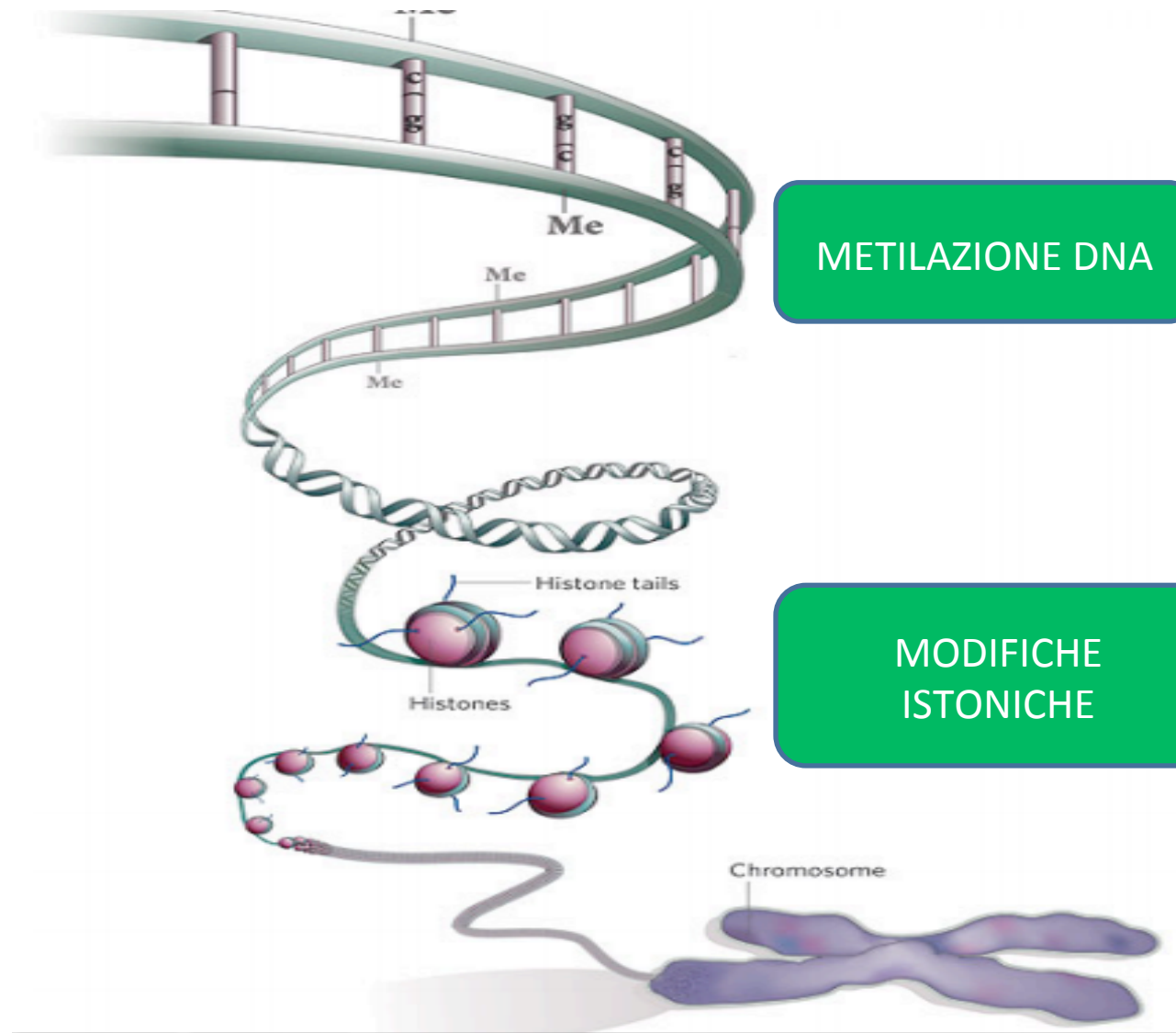
Il gene per il fattore di crescita simile all'insulina 2 (Igf-2) è necessario per la crescita prenatale. Topi che non lo esprimono hanno alla nascita metà delle dimensioni di un topo normale. Soltanto la copia paterna di Igf-2 è trascritta ed ha importanza per il fenotipo.



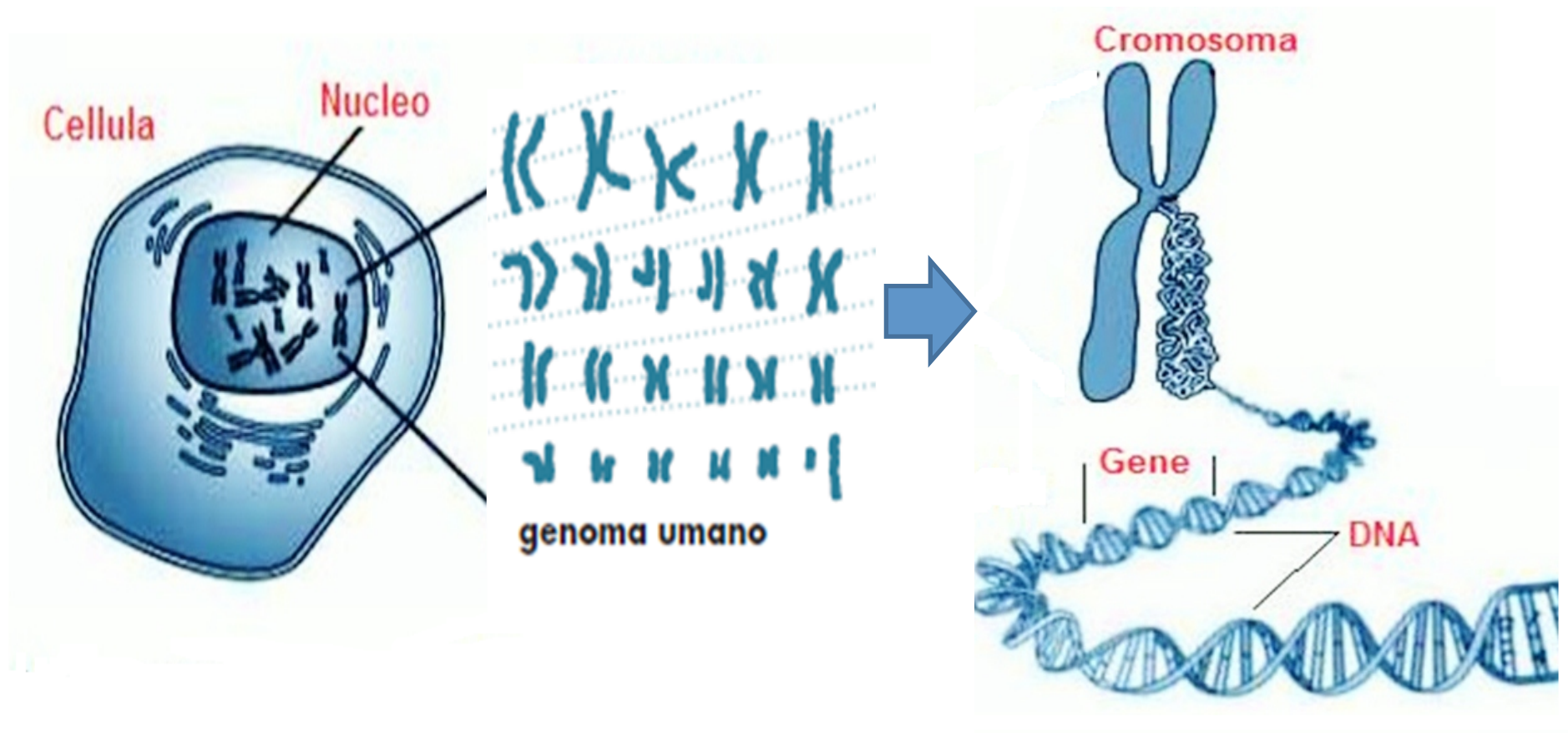
Topi con un gene Igf-2 mutato di derivazione paterna sono nani

Topi con un gene Igf-2 difettoso di origine materna sono normali

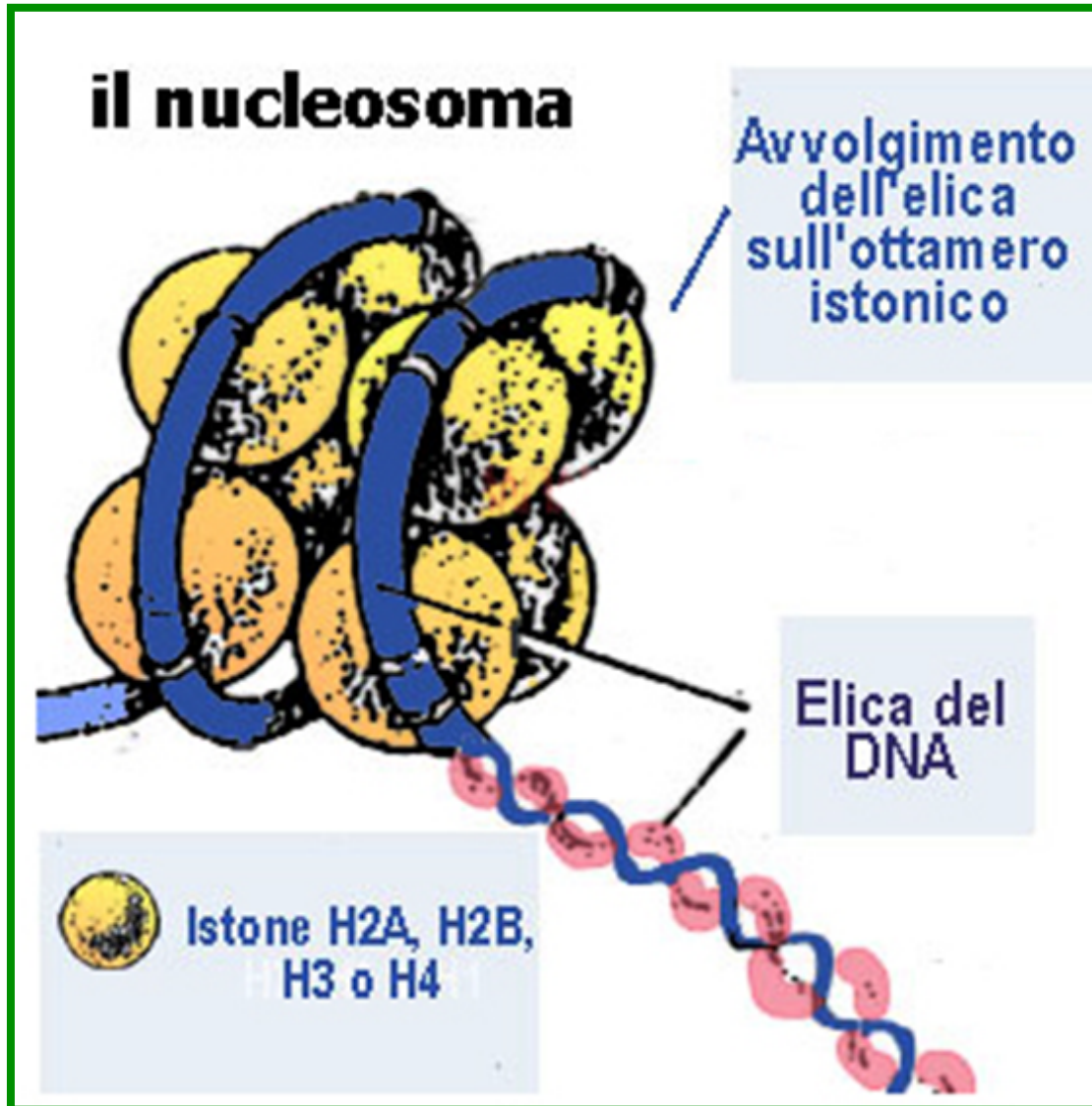
Meccanismi epigenetici



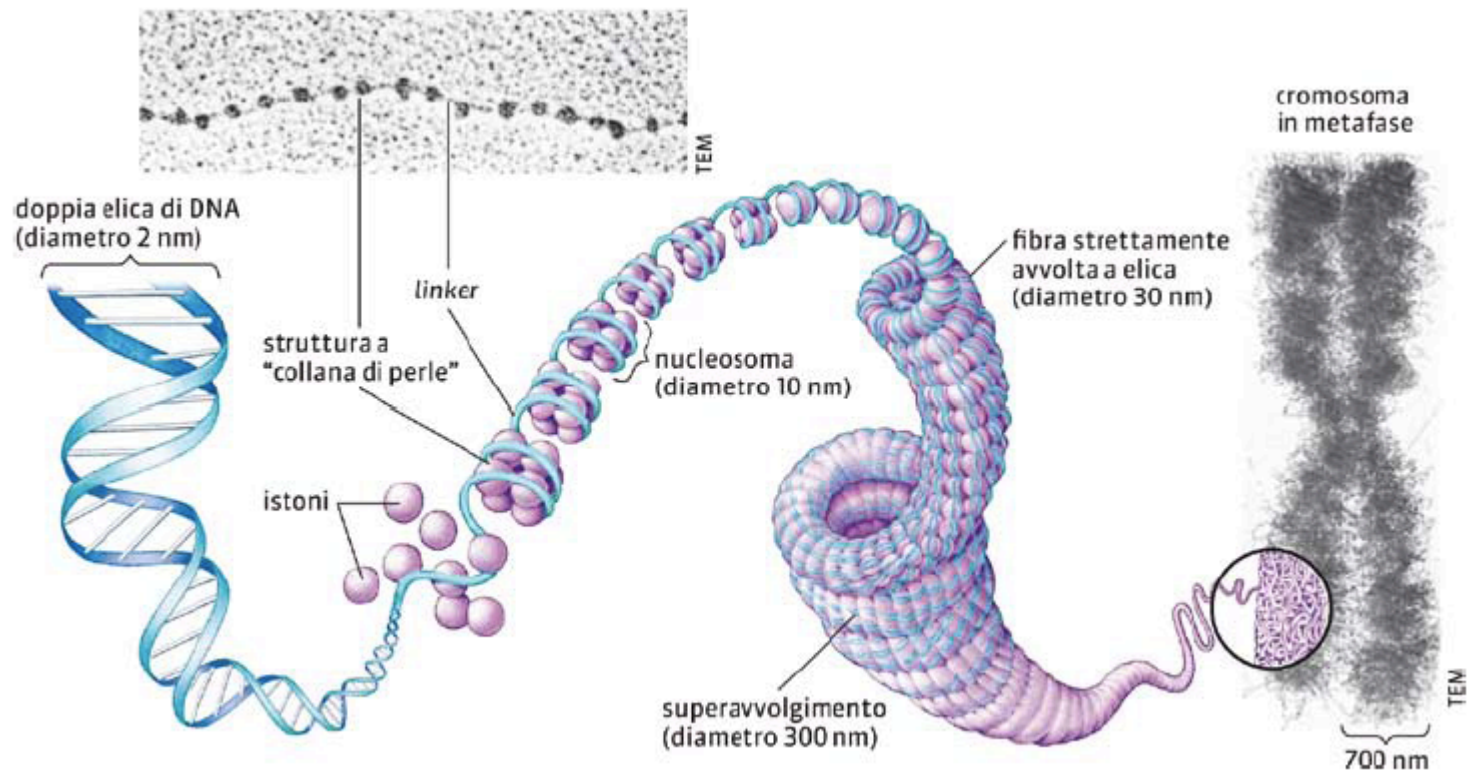
Istoni



Istoni



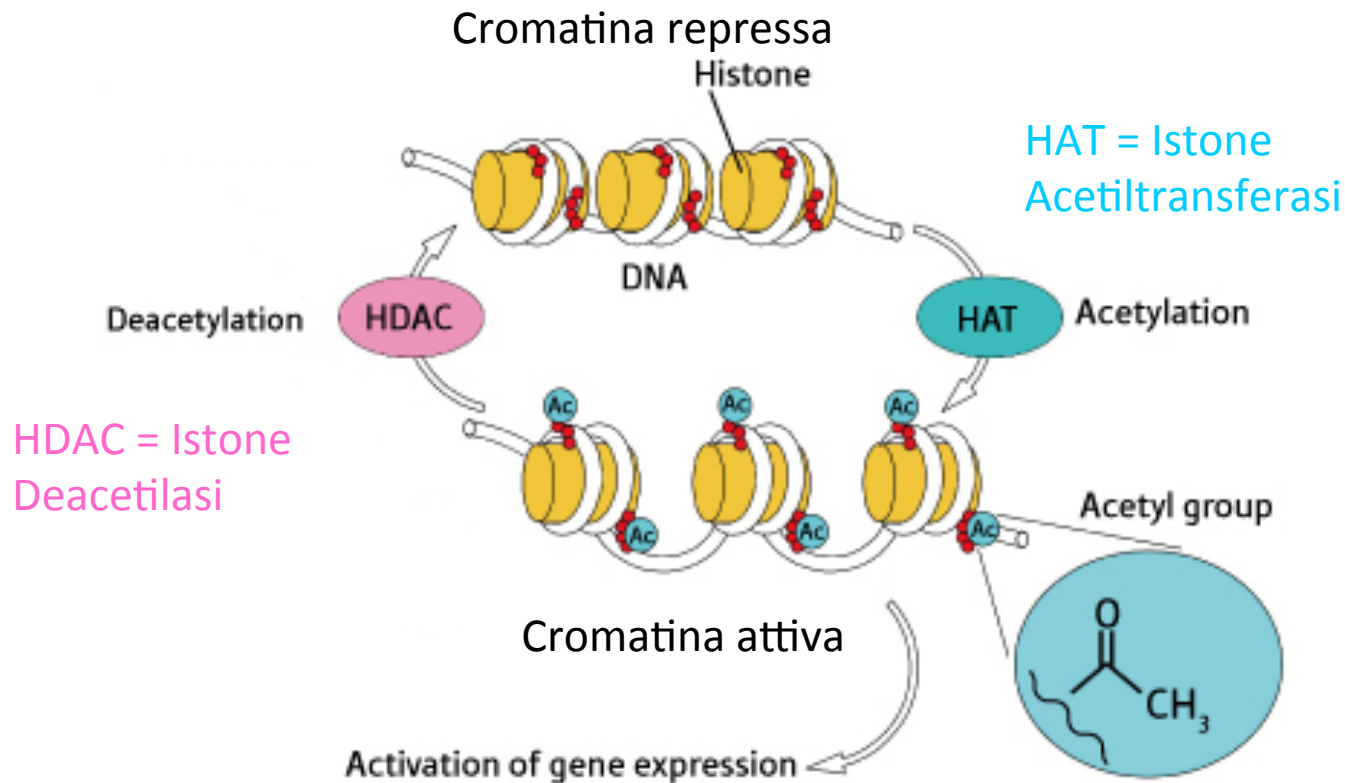
Proteine associate ai cromosomi tipiche degli eucarioti. Poiché presentano aa come lisina e arginina sono cariche positivamente e in grado perciò di interagire con i gruppi fosfato negativi del DNA, formando strutture chiamate nucleosomi. Queste strutture permettono l'impacchettamento del DNA all'interno del nucleo



MODIFICAZIONI ISTONICHE

- ✓ **Acetilazione e/o deacetilazione**
- ✓ **Metilazione**
- ✓ **Fosforilazione**
- ✓ **Ubiquitinazione**

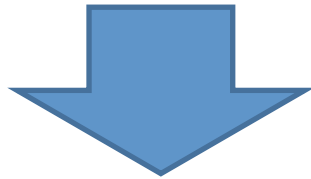
ACETILAZIONE ISTONI



L'acetilazione degli istoni destabilizza la struttura della cromatina, in parte perché l'aggiunta di un gruppo acetile neutralizza la carica positiva della lisina

ACETILAZIONE ISTONI

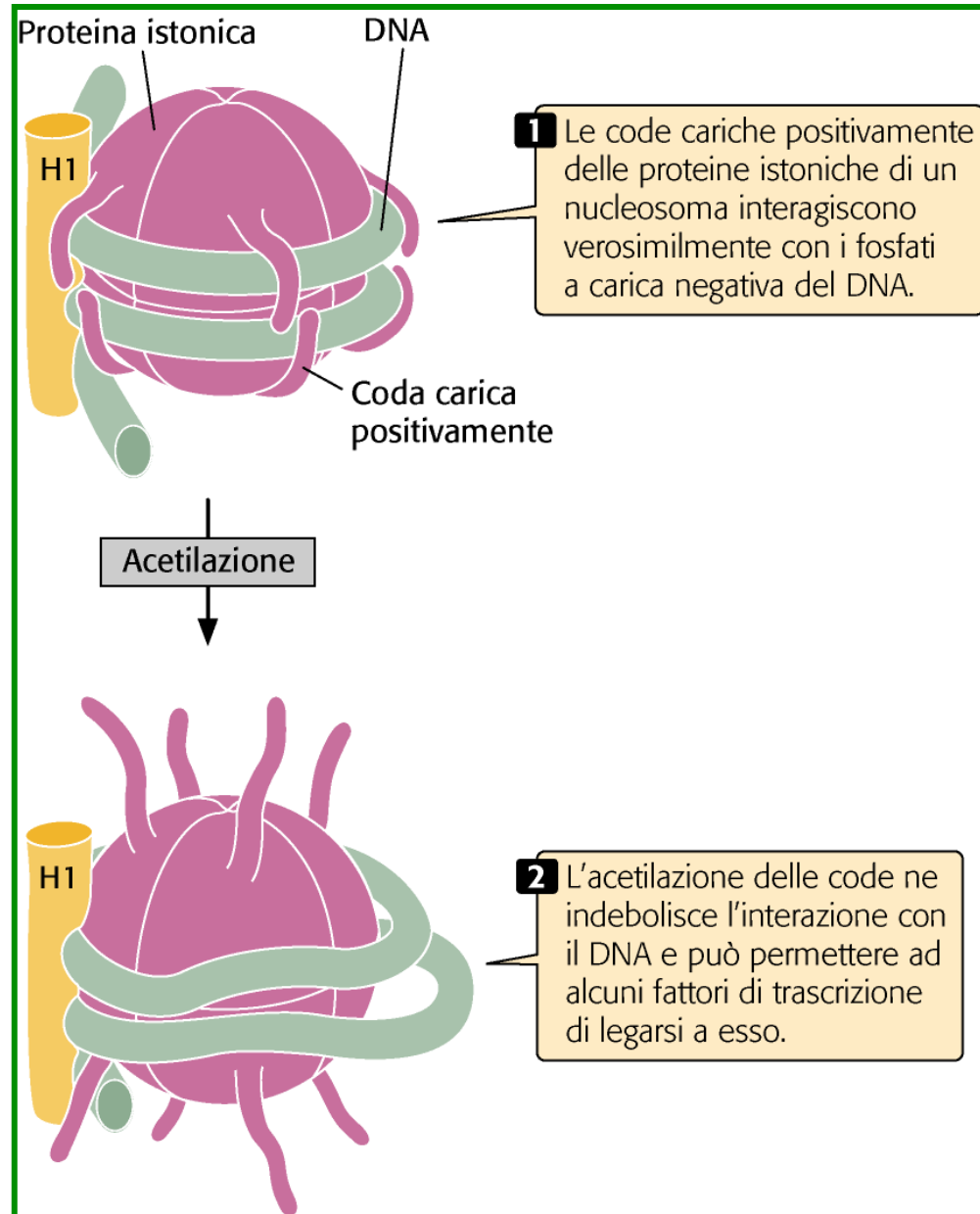
L'acetilazione degli istoni è associata alla decondensazione della cromatina. Ne favorisce quindi la trascrizione



gene acceso



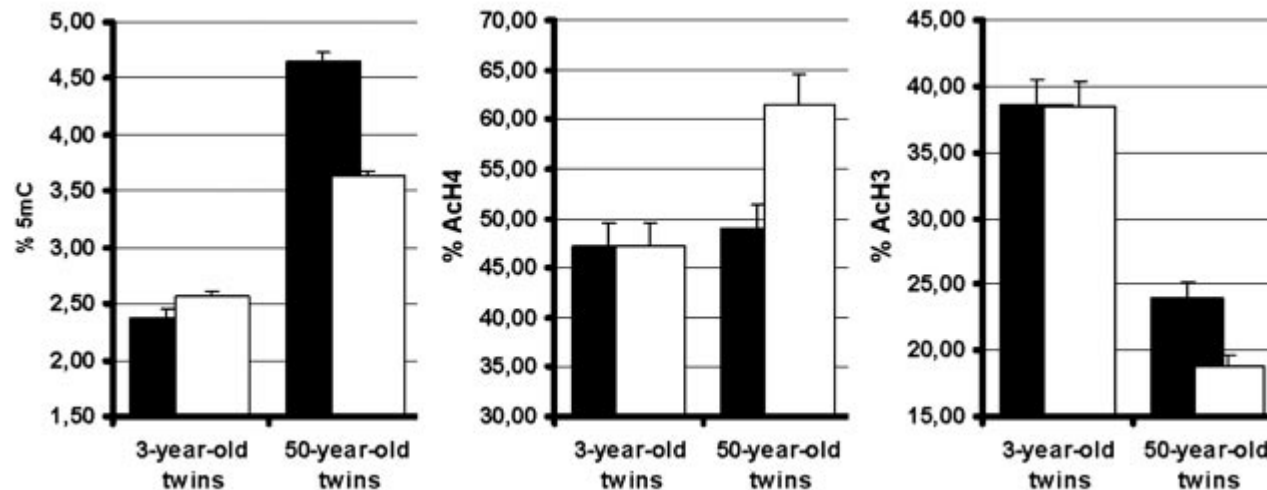
proteina



Un segnale epigenetico è pertanto un qualsiasi cambiamento che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma altera la sua attività.

Epigenetica e ambiente: evidenze

Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins (PNAS 2005)



Nei primi anni di vita le differenze epigenetiche tra i gemelli sono pressoché inesistenti mentre aumentano con il crescere dell'età e con la diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita

Epigenetica e ambiente: evidenze



- Ciò che differenzia le api operaie sterili dalla regina fertile non dipende dalla genetica, ma dalla dieta che seguono come larve.
- Le larve designate a diventare regine sono alimentate esclusivamente con pappa reale, una sostanza secreta dalle api operaie, che accende il gene che determina la fertilità dell'ape.

Genetica → ATAGCTACCGT → ATAGTTACCGT

Irreversibile

Perdita o alterazione di funzionalità proteica
Perdita o alterazione dell'espressione

Epigenetica → ATAGCTACCGT → ATAG[•]CTACCGT

Reversibile

Alterazione dell'espressione

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

Thomas Jenuwein