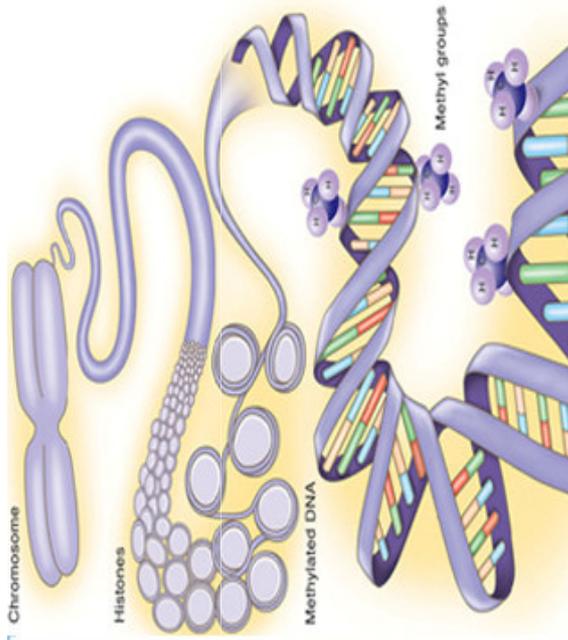


Geni e ambiente nello sviluppo del fenotipo

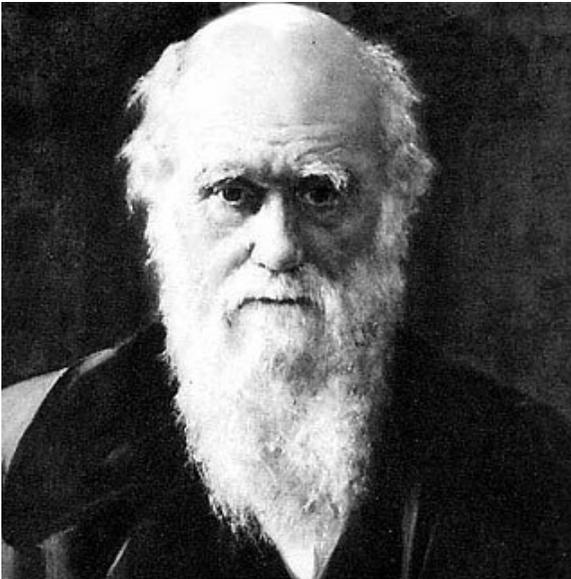
Veronica Mariotti



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)

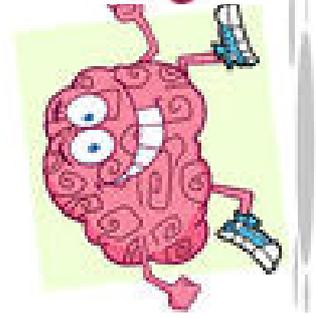
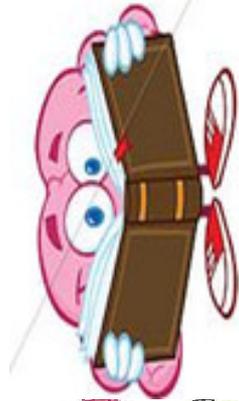
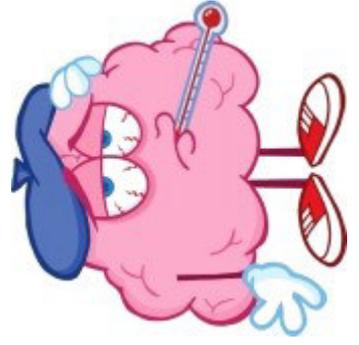
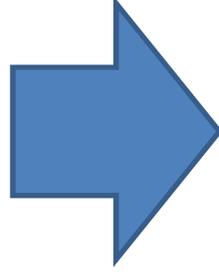


- 1) deve succedere entro i 2 giorni dalla nascita (tempo di apprendimento del neonato);
- 2) lo stimolo elicitante deve essere presentato al neonato per almeno 10 minuti;
- 3) il piccolo deve muoversi;
- 4) l'altro deve essere più grande di dimensioni (se per es. è una formica non va bene).

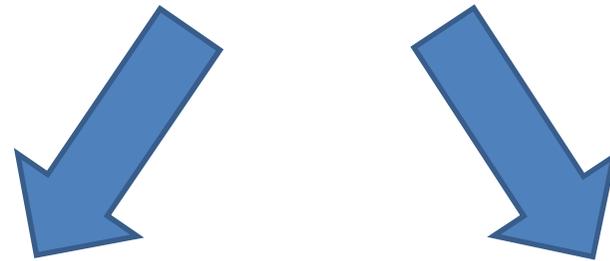
XX° secolo-Konrad Lorenz:IMPRINTING (apprendimento per impressione)



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.



In che misura geni e ambiente influenzano il fenotipo?



Studi sulle adozioni



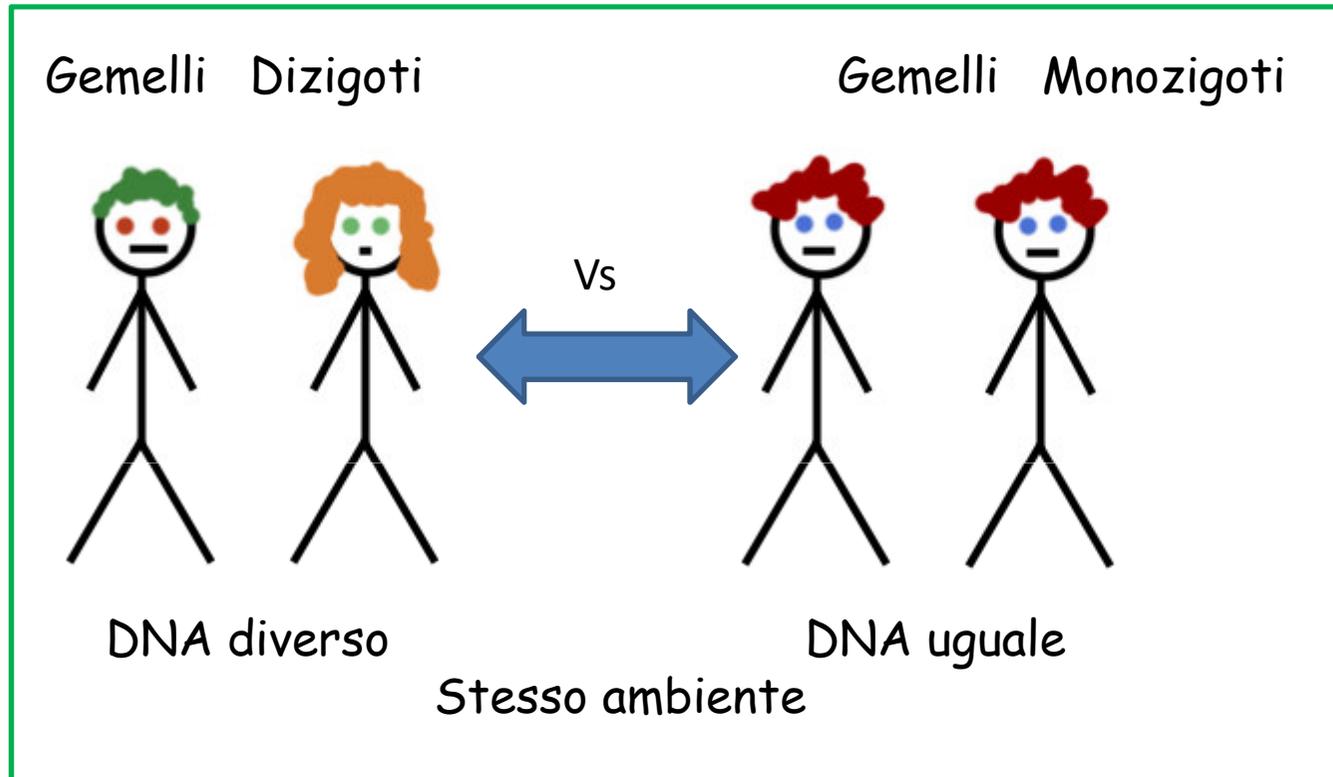
- Le adozioni creano situazioni nelle quali individui geneticamente non imparentati condividono lo stesso ambiente.
- E' così possibile stimare il contributo ambientale /genetico alle somiglianze all'interno della famiglia

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

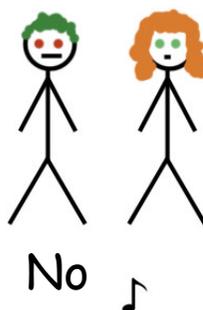


L'influenza genetica è superiore di quella ambientale

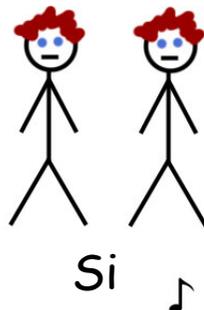
Studi sui gemelli



Esempio:



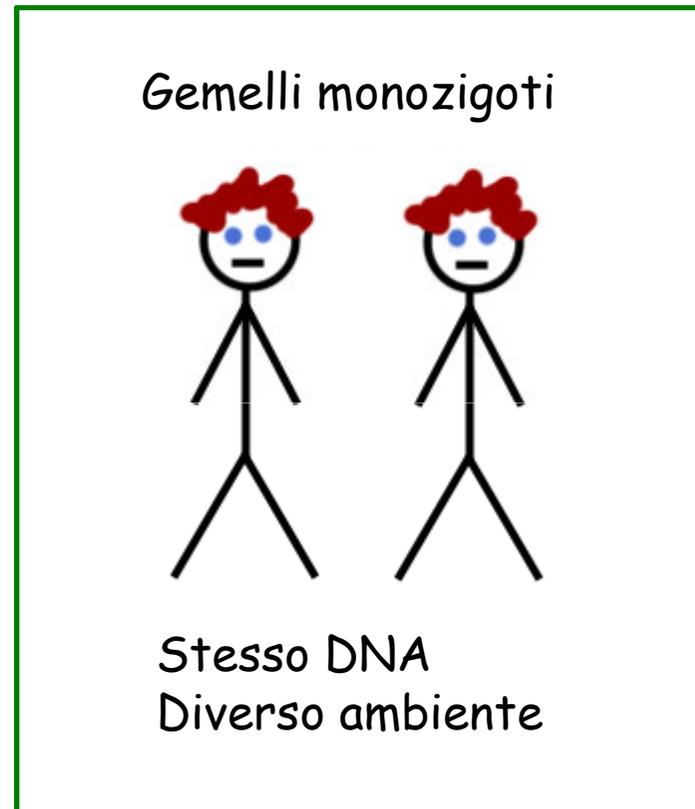
≠



=

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%
gemello
dizigote

80%
gemello
monozigote

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.

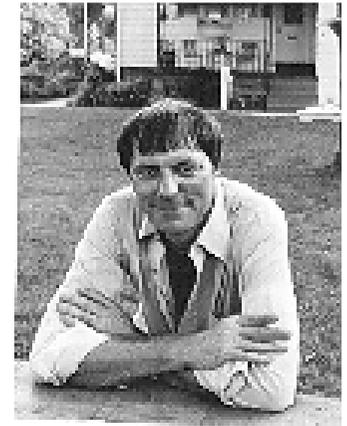
In tutti gli studi sui gemelli la similitudine per lo stesso tratto non è mai stata assoluta.

I GENI NON DETERMINANO PER INTERO QUELLO CHE SIAMO

IMPORTANZA DELLE ESPERIENZE E DELL'AMBIENTE



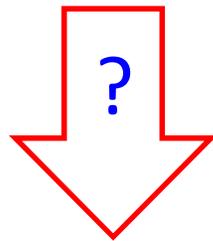
Gemelli Jim Lewis e Jim Springer



- 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)
- stesso peso
- 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

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

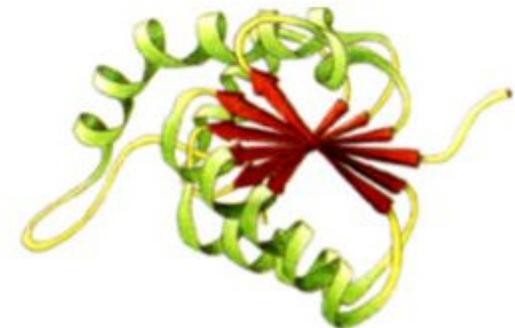
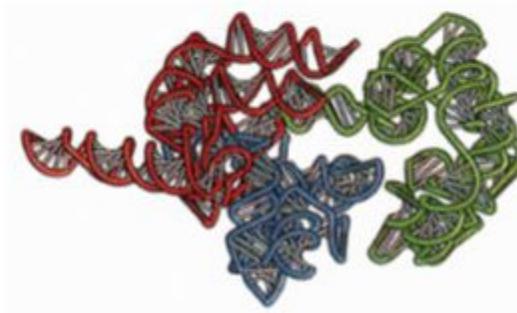
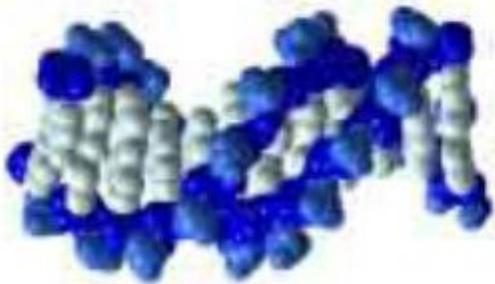


EPIGENOMA

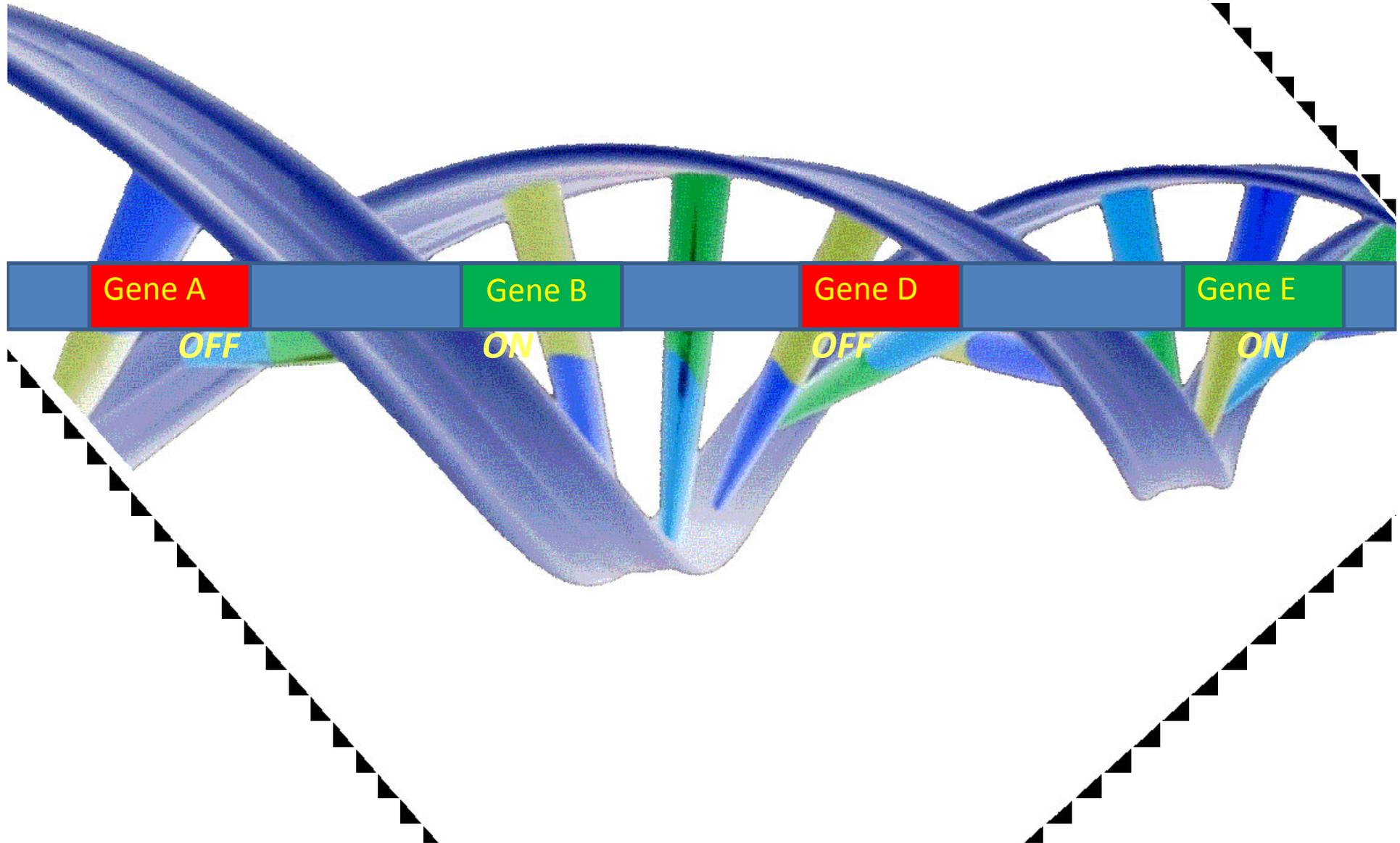


L'informazione codificata nella sequenza delle basi del DNA viene trasferita nelle molecole di RNA.

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

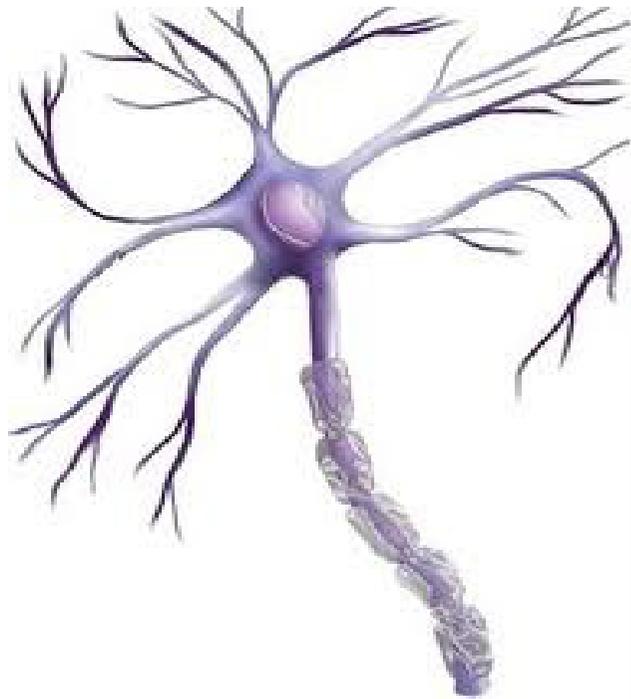


EPIGENOMA

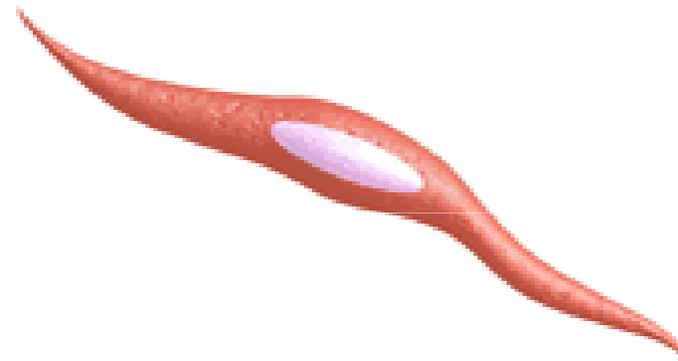


EPIGENOMA

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

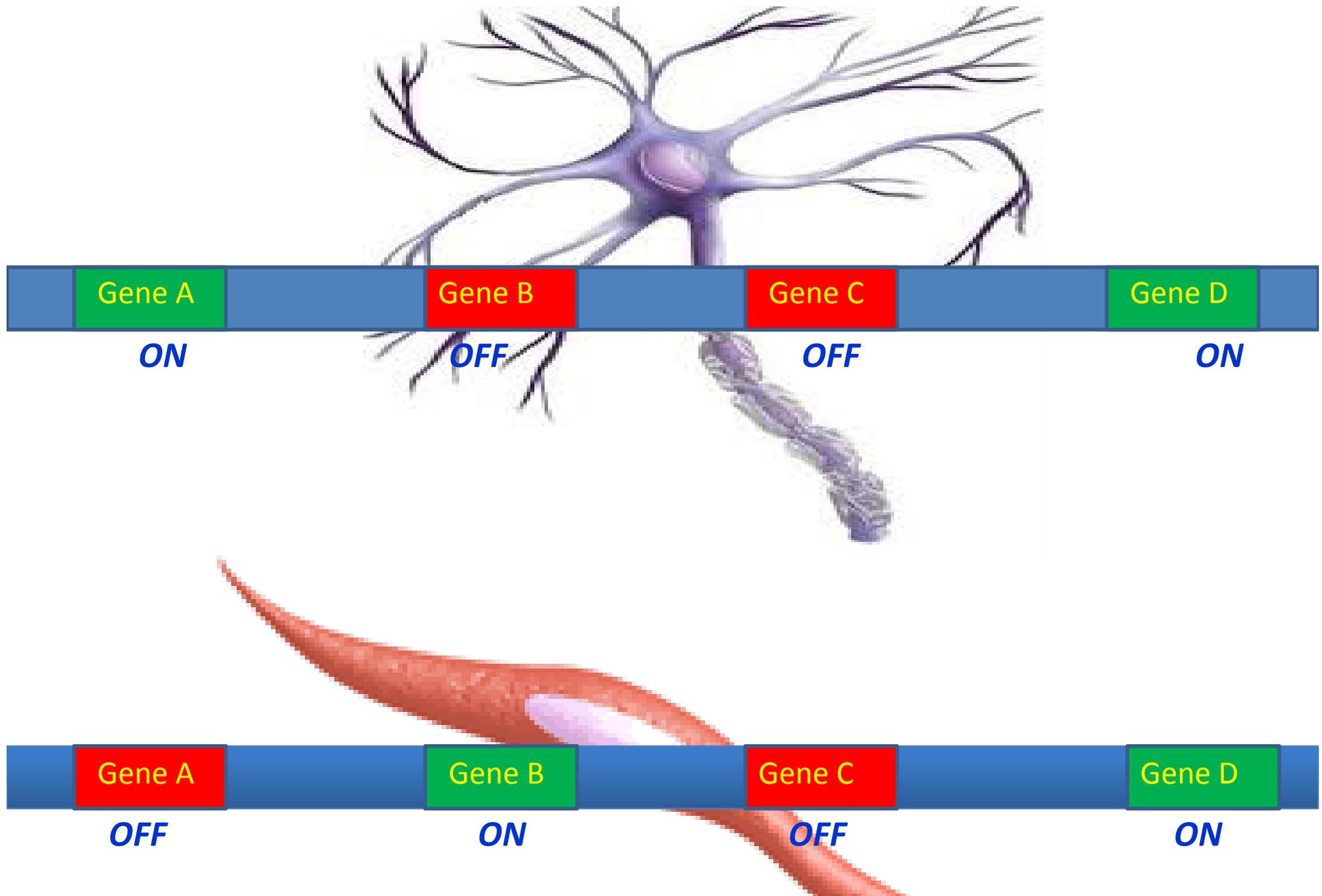


cellula nervosa



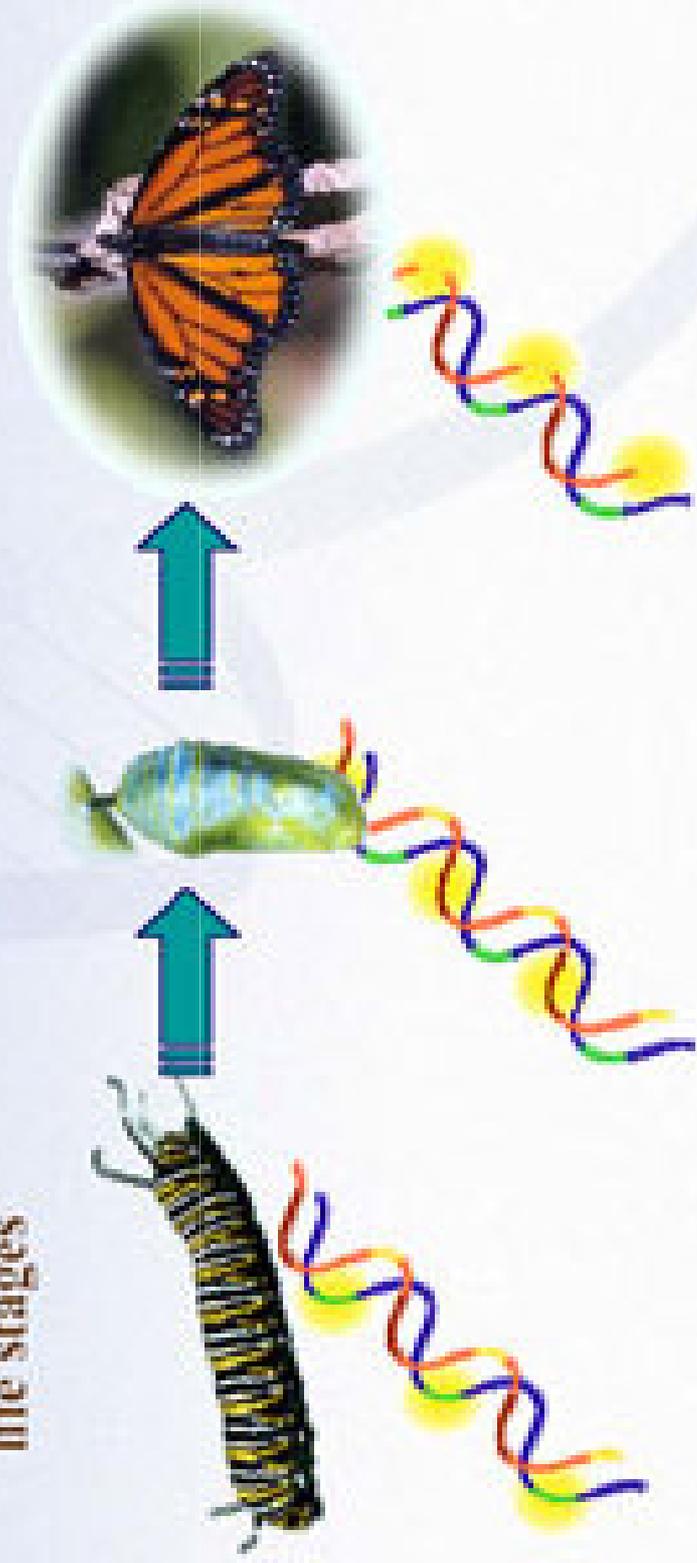
cellula muscolare

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



Epigenetics

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



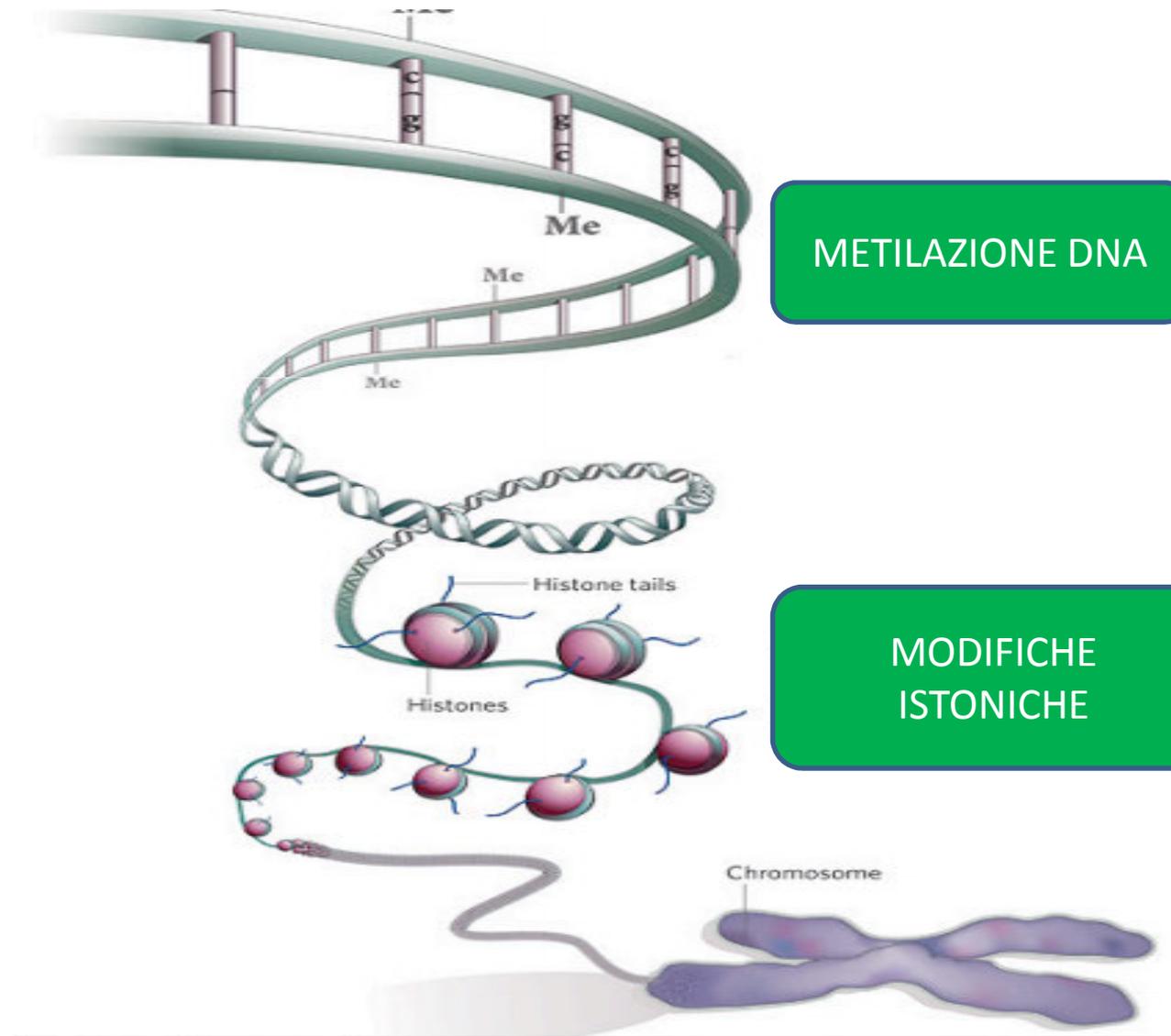
EPHGNETHHCA

Gemelli monozigoti

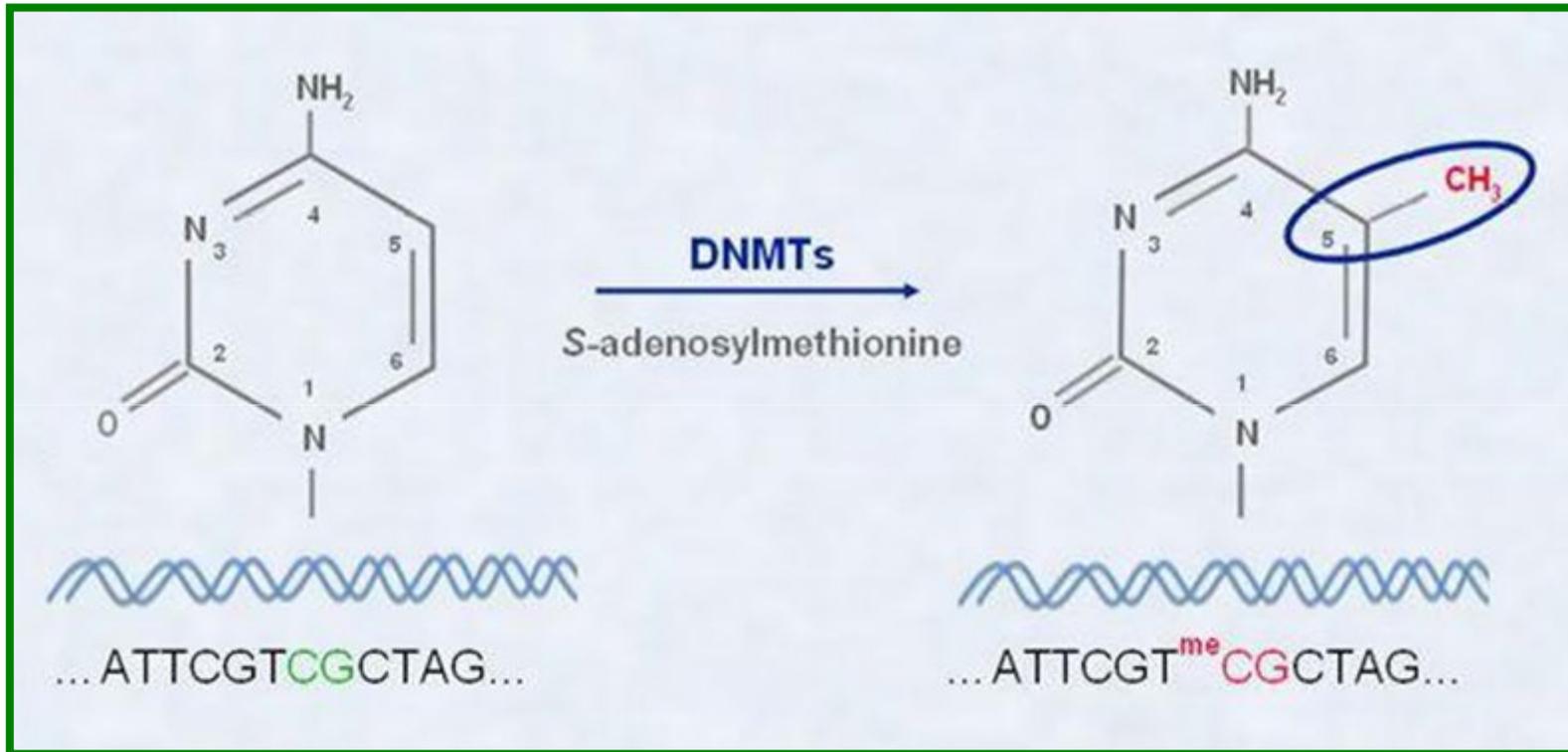


Stesso DNA
Diverso ambiente= diverso fenotipo

Meccanismi epigenetici



METILAZIONE DEL DNA

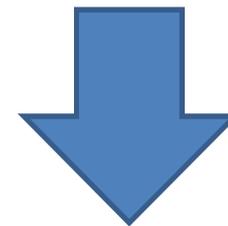


LA METILAZIONE DEL DNA AVVIENE IN POSIZIONE 5,
ESCLUSIVAMENTE IN CITOSINE SEGUITE DA
GUANINE (DINUCLEOTIDI CpG)

METILAZIONE DEL DNA

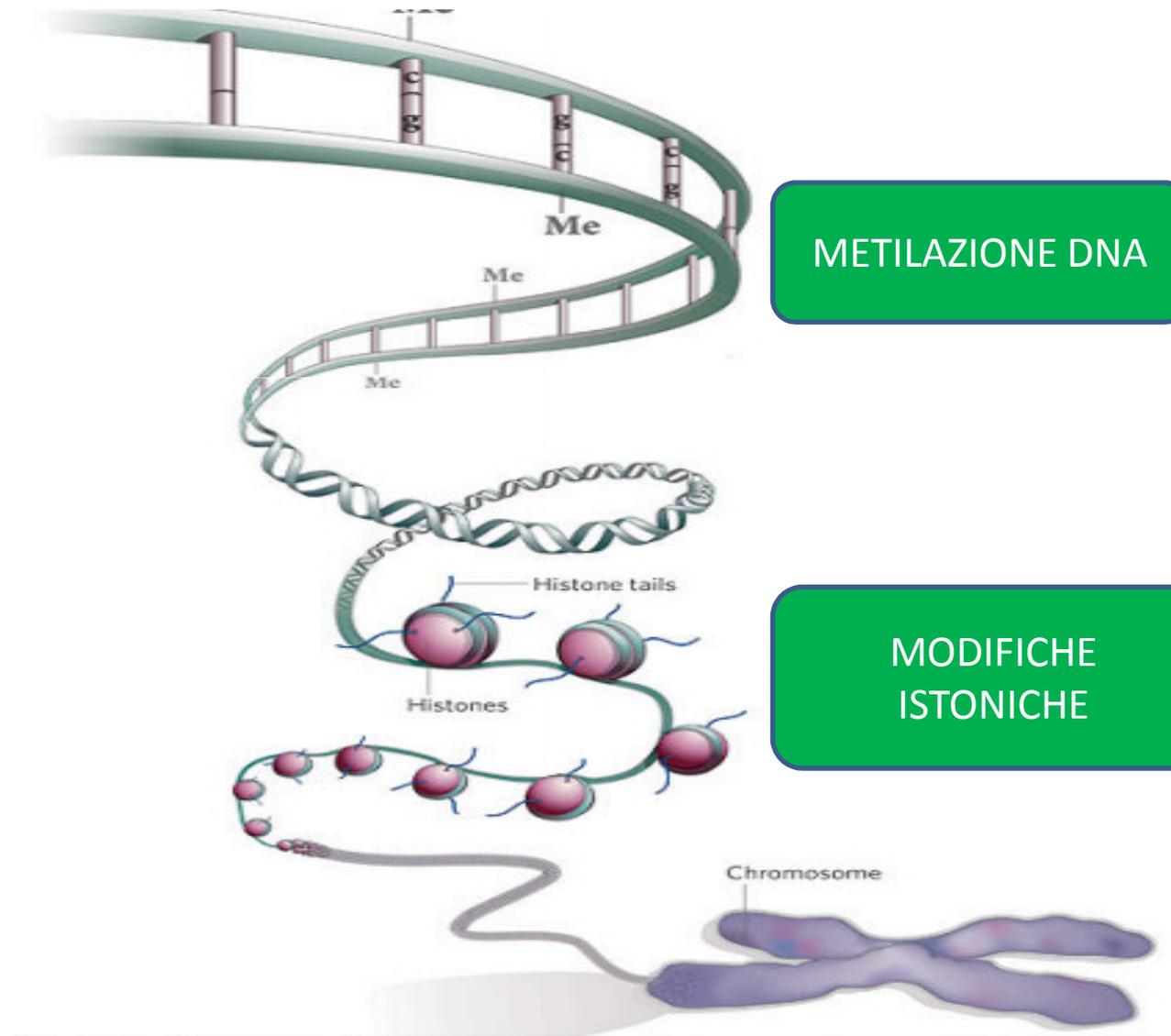


LA METILAZIONE DEL
DNA INIBISCE
L'ESPRESSIONE
GENICA

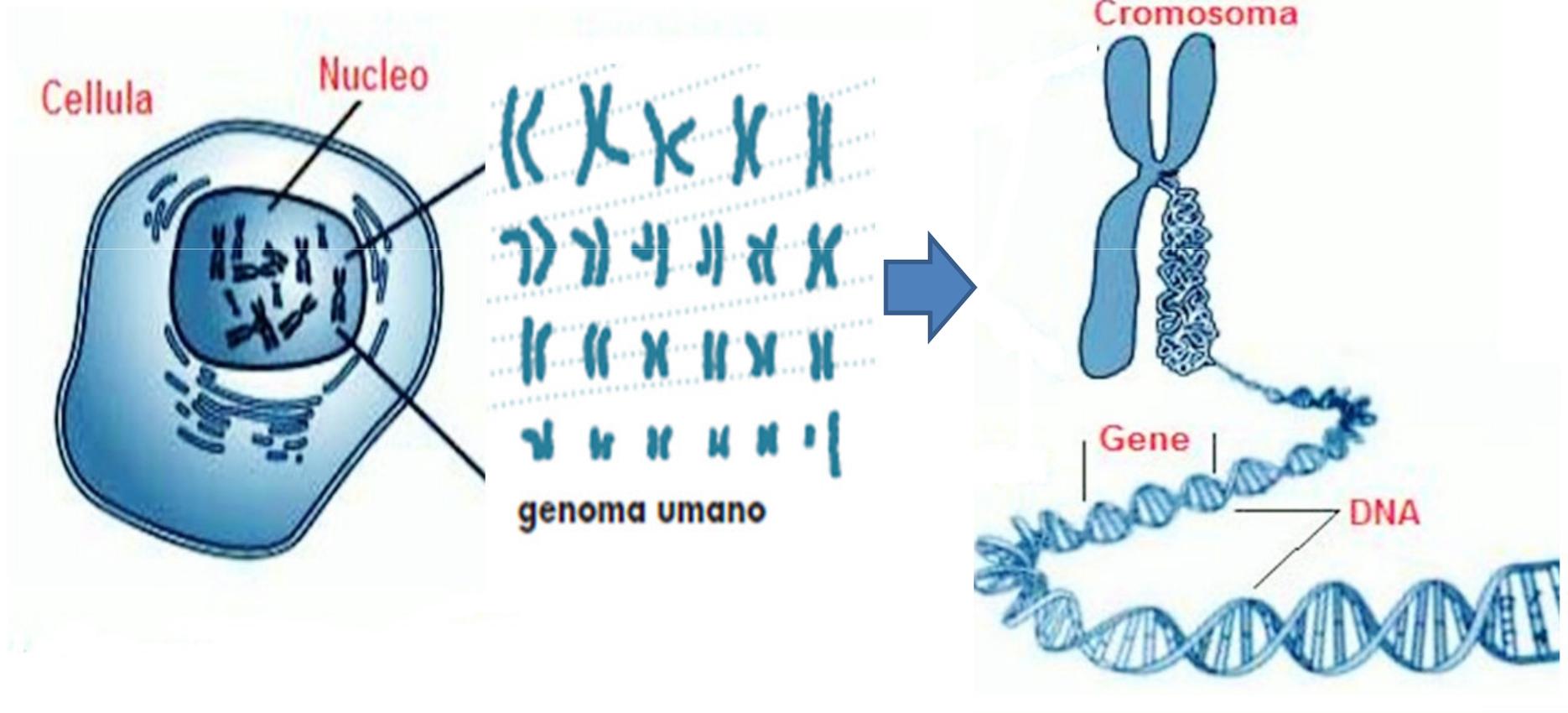


NO PROTEINA

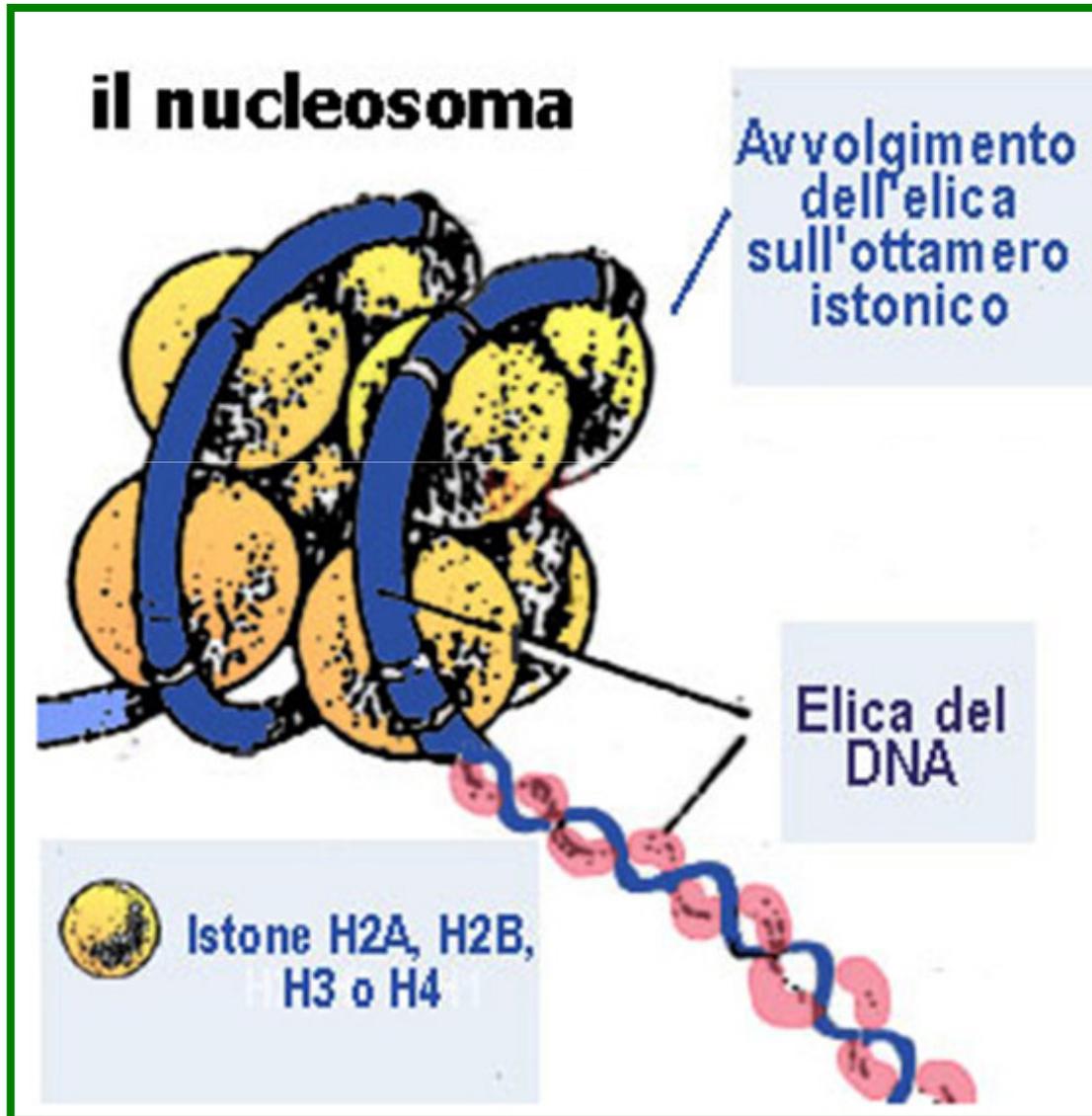
Meccanismi epigenetici



Istoni



Istoni

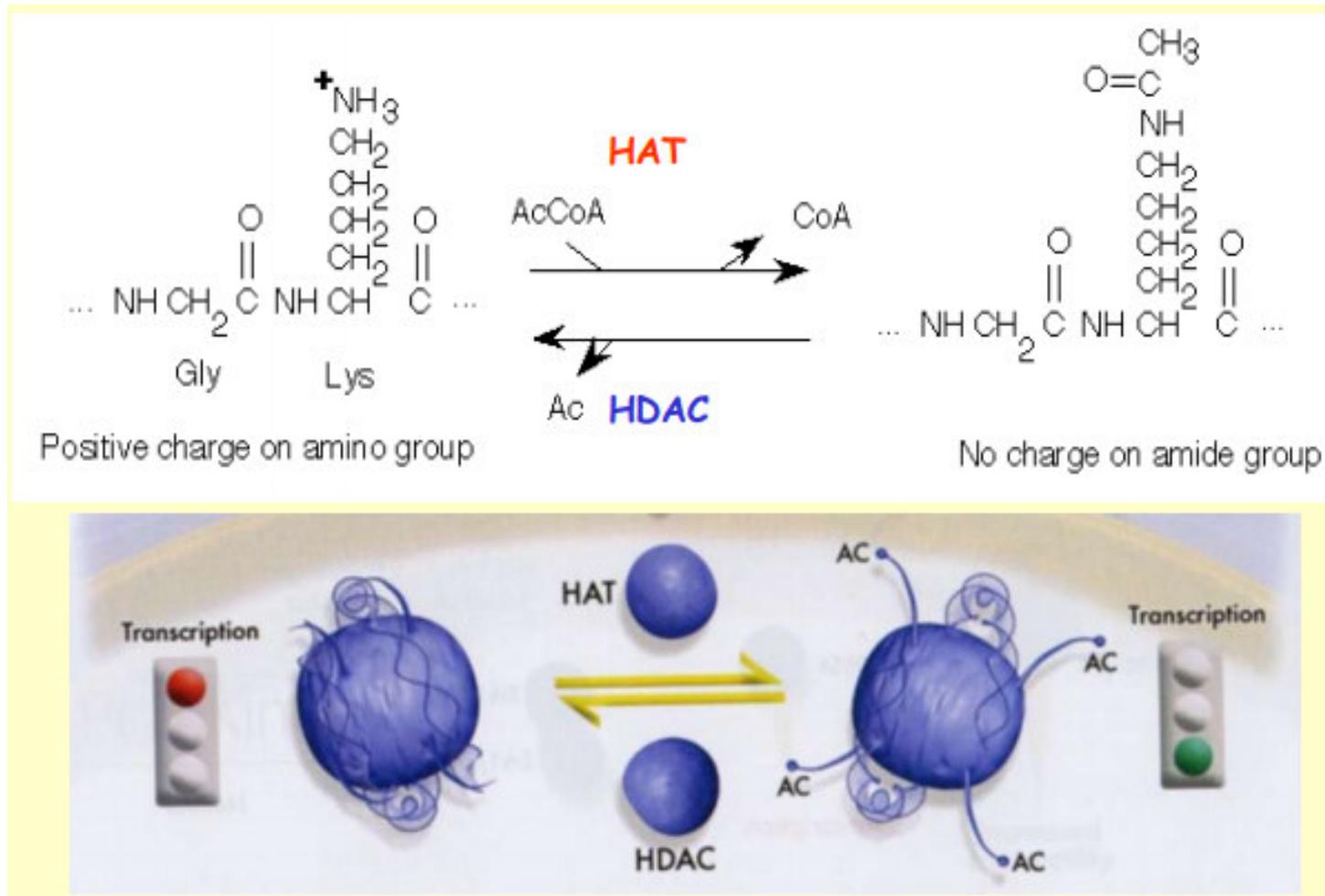


Proteine associate ai cromosomi tipiche degli eucarioti. Poiché presentano aa come lisina e arginina sono cariche positivamente e in grado perciò di interagire con i gruppi fosfato negativi del DNA, formando strutture chiamate nucleosomi. Queste strutture permettono l'impacchettamento del DNA all'interno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

MODIFICAZIONI ISTONICHE

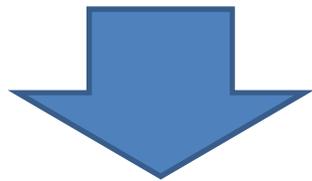
- ✓ Acetilazione e/o deacetilazione
- ✓ Metilazione
- ✓ Fosforilazione
- ✓ Ubiquitinazione

ACETILAZIONE ISTONI

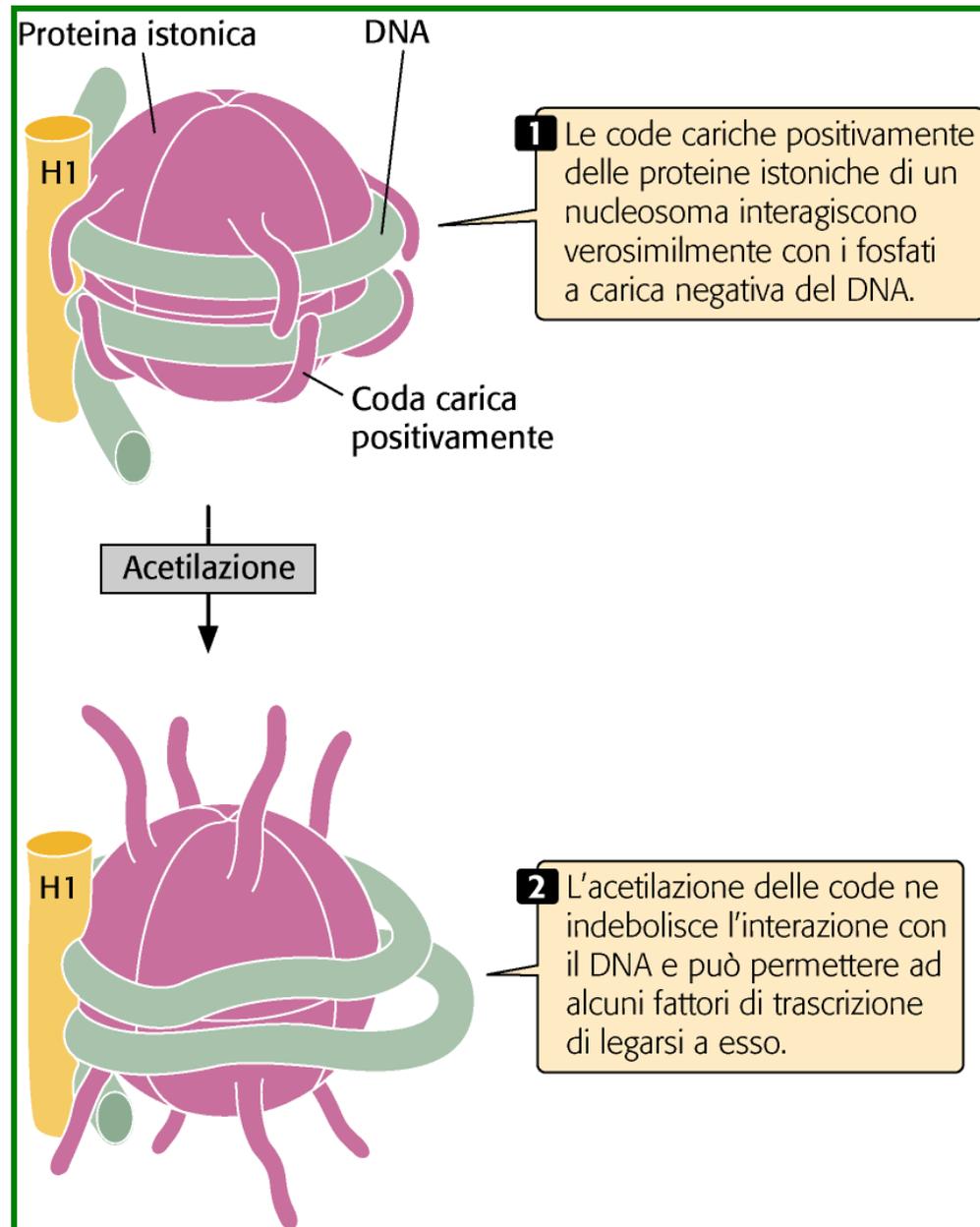


ACETILAZIONE ISTONI

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

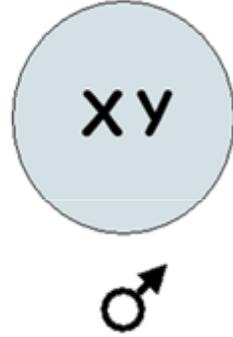
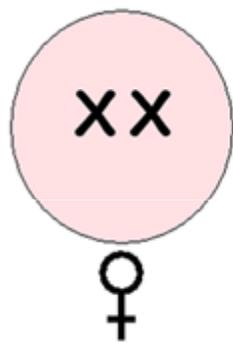


Gene acceso

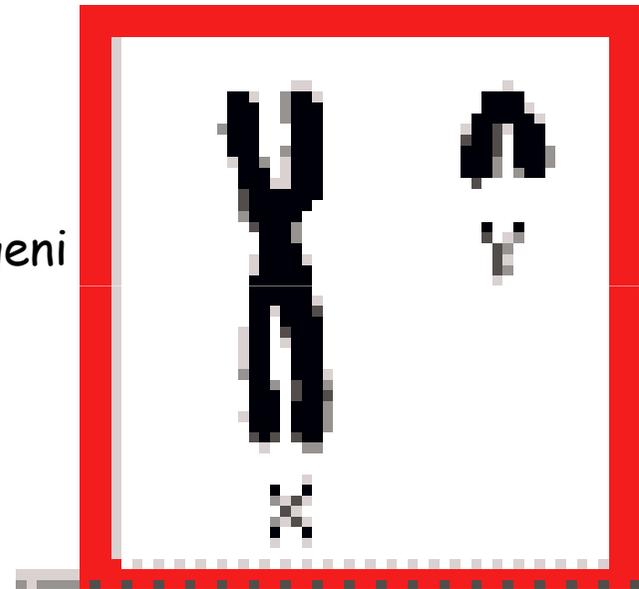


Un segnale epigenetico è pertanto un qualsiasi cambiamento che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma altera la sua attività.

Epigenetica: inattivazione dell'X

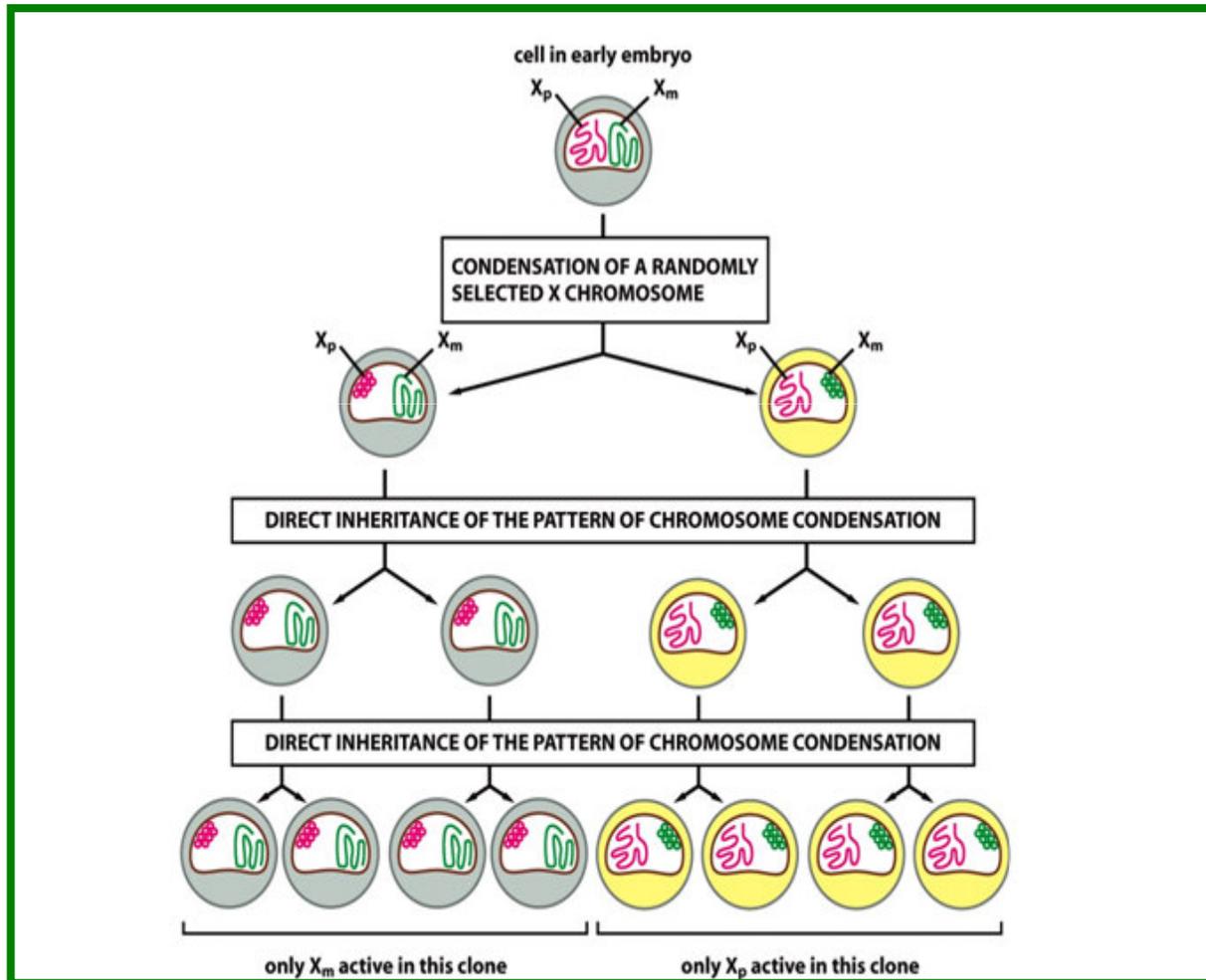


1000 geni



100 geni

Ereditarietà epigenetica: 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

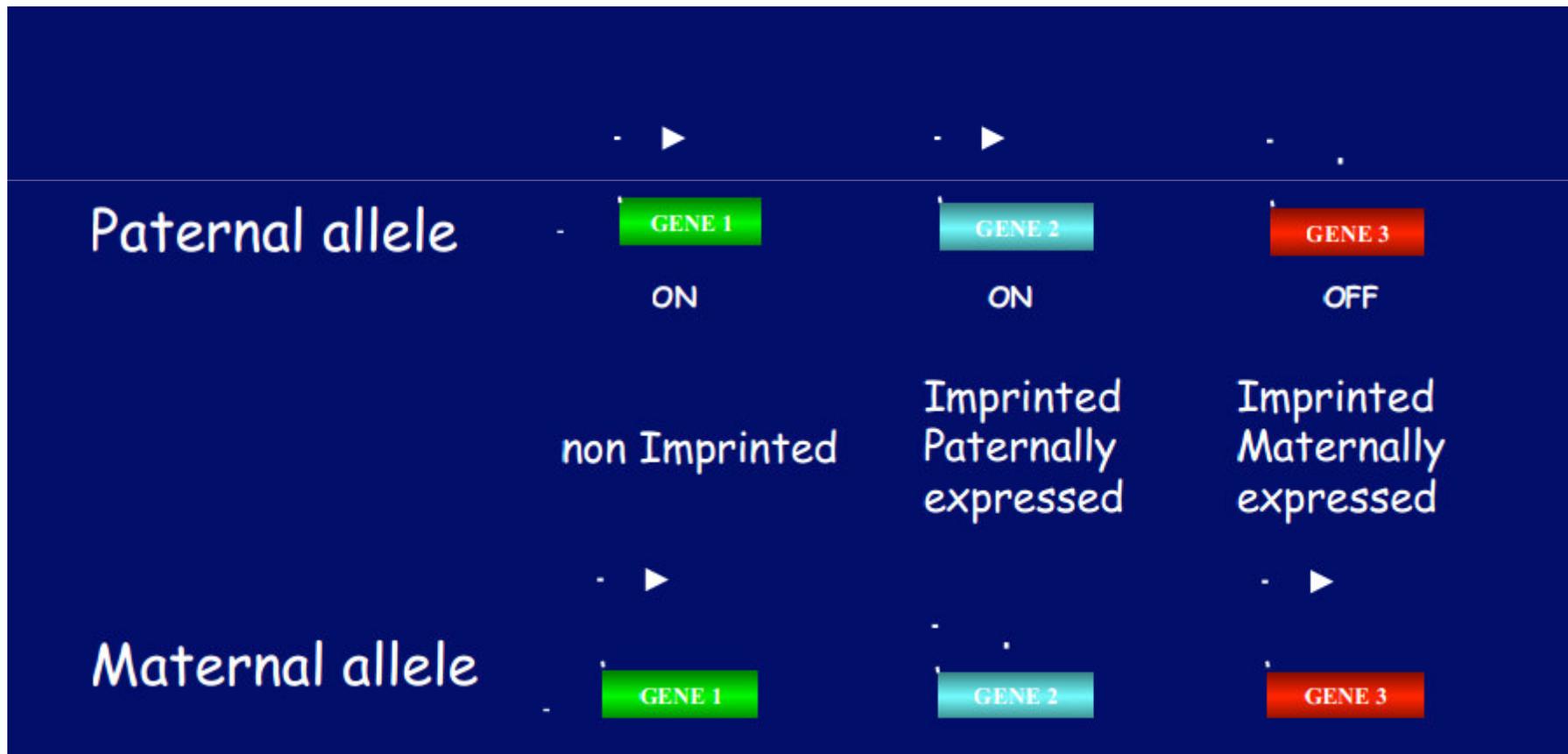
Epigenetica: inattivazione dell'X



Nei gatti squama di tartaruga è possibile osservare un effetto dell'inattivazione del cromosoma X: su di esso si trova il gene che determina il colore rosso o nero del pelo. Gli esemplari femmina che portano la versione rossa su un cromosoma X e la versione nera sull'altro X finiranno con l'avere parte del pelo rossa e parte nera, a seconda di quale cromosoma X è stato disattivato in ciascuna cellula

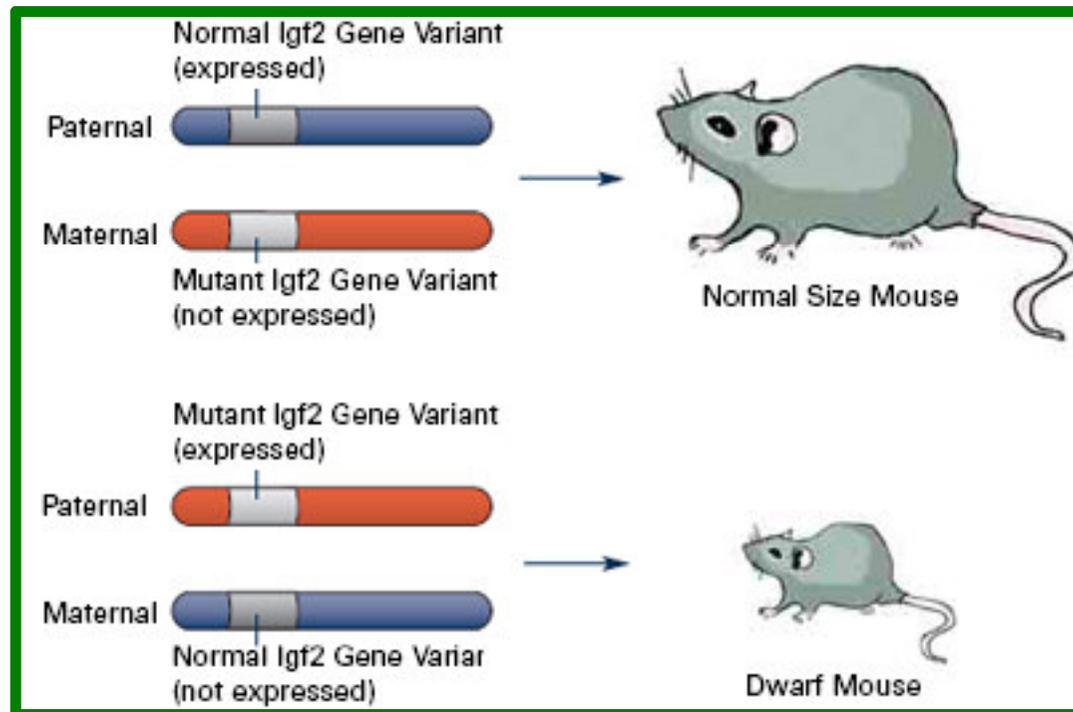
Epigenetica: imprinting genomico

l'espressione di un gene dipende dalla sua origine



Epigenetica: imprinting genomico

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.

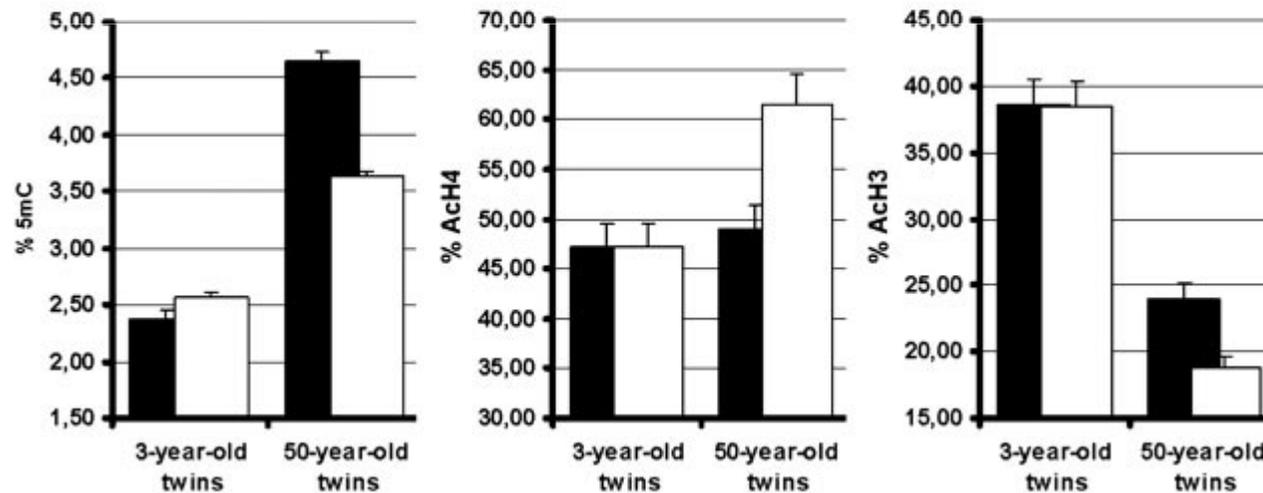


Topi con un gene Igf-2 mutato di derivazione paterna sono nani

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

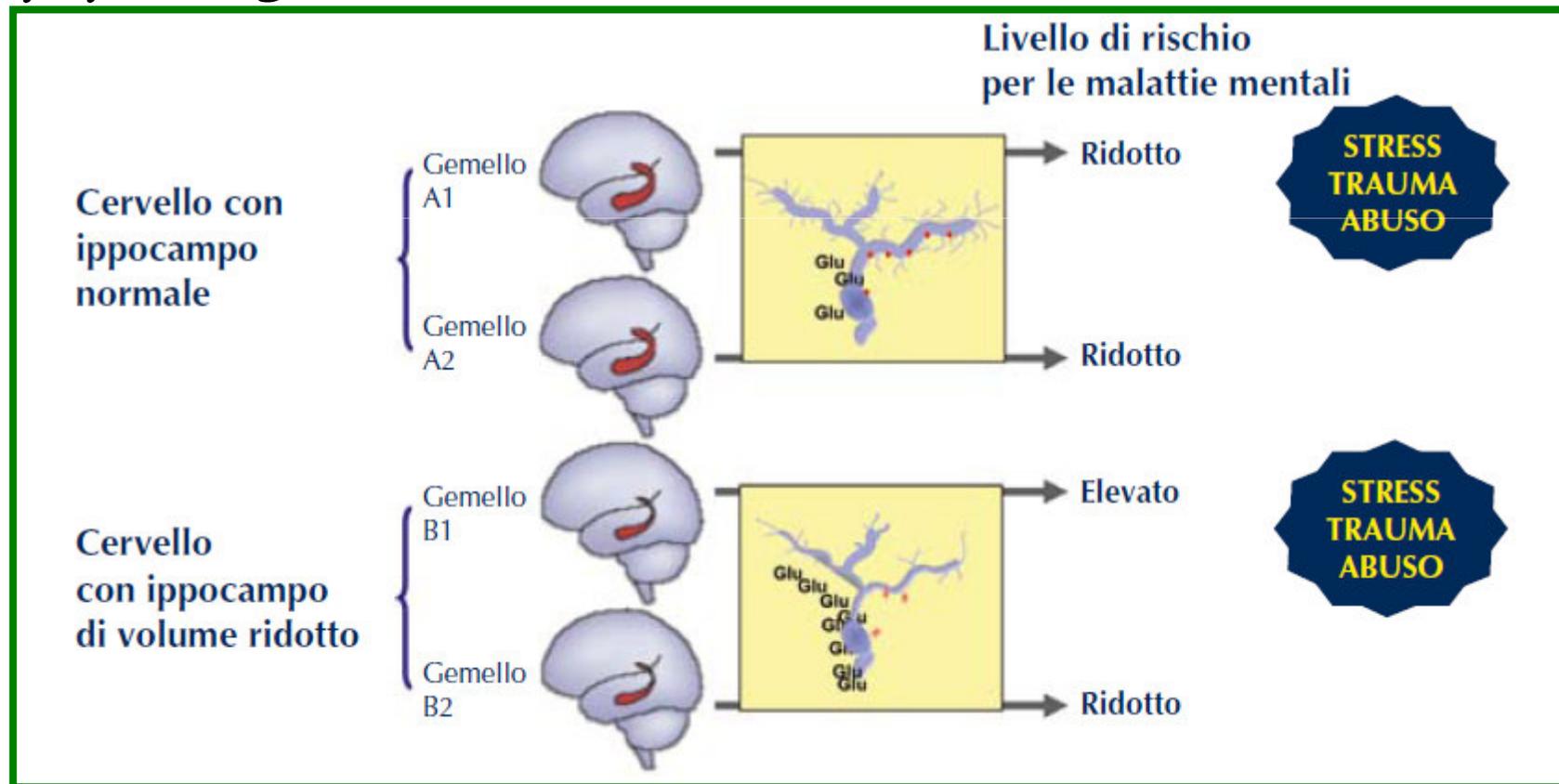
Epigenetica e ambiente: evidenze

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



Epigenetica e ambiente: evidenze

Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma (Nat Neurosci 2002)



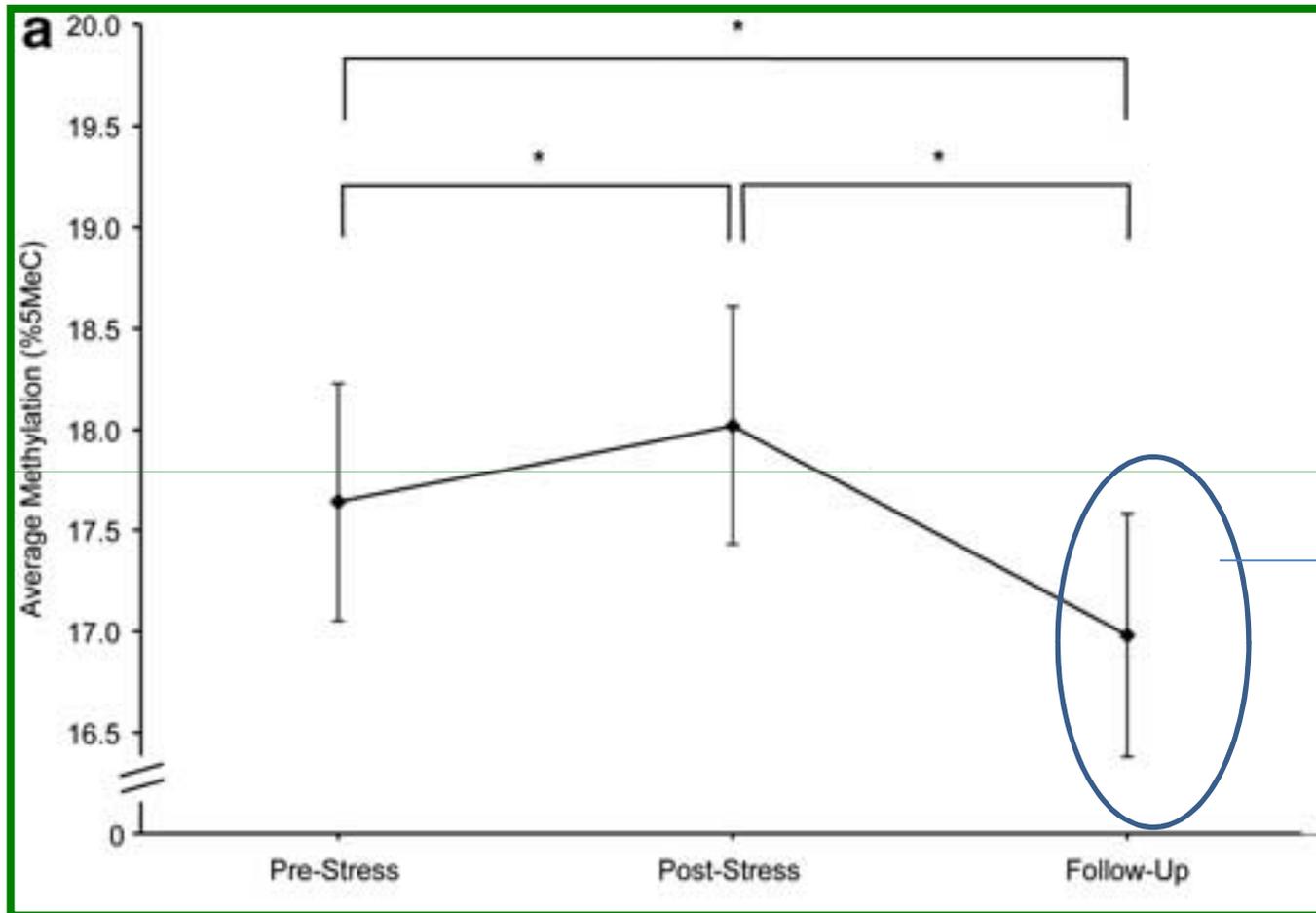
Epigenetica e stress: evidenze

Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR) after acute psychosocial stress (Transl Psychiatry 2012)

Trier social stress test



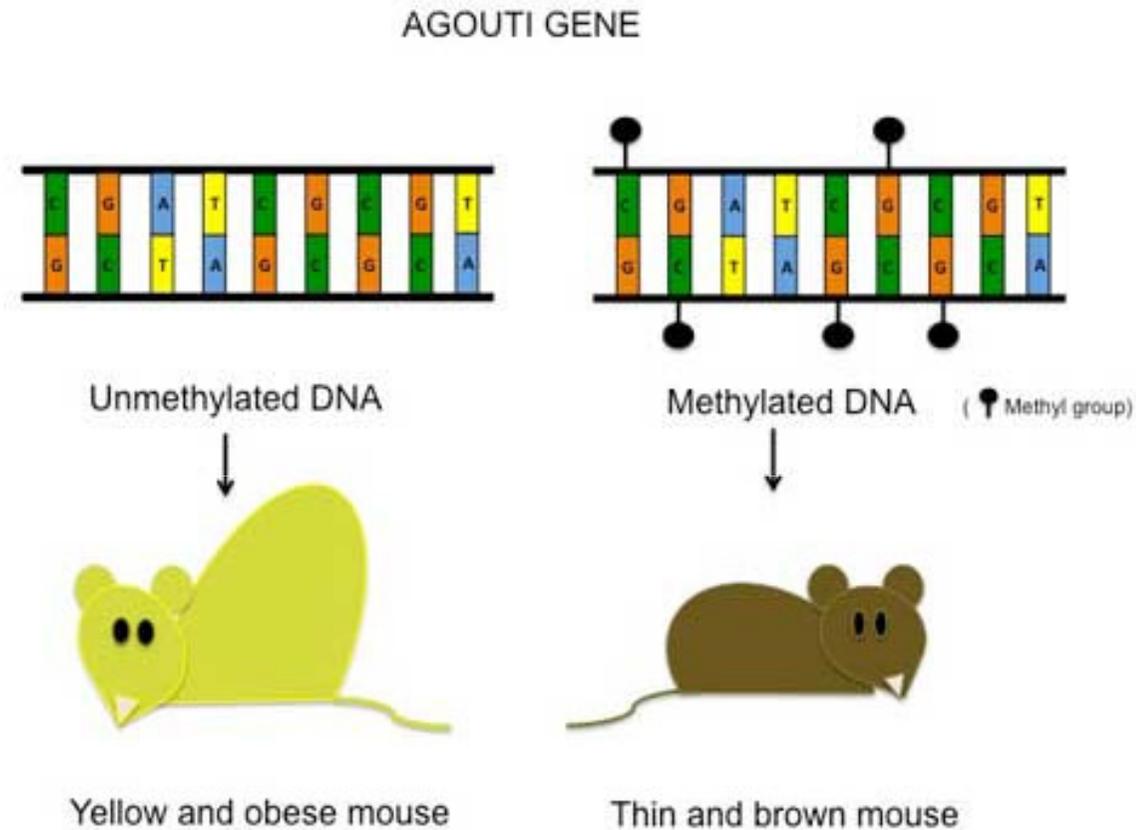
Epigenetica e stress: evidenze



recupero
fisiologico dopo lo
stress acuto.

OXTR sotto il controllo epigenetico in risposta allo stress

Epigenetica e alimentazione: evidenze



Le madri passano alle progenie la stessa sequenza del gene aguti,
ma il pattern di metilazione cambiato
ne oscura gli effetti deleteri

Epigenetica e alimentazione: 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.

Eredità epigenetica

- La modifica del livello di espressione può essere ereditato da generazioni di cellule che mantengono lo stesso programma genico oppure può essere modificato (PLASTICITÀ DELL'EPIGENOMA)
- Trasmissione di tipo transgenerazionale : dai genitori ai figli

