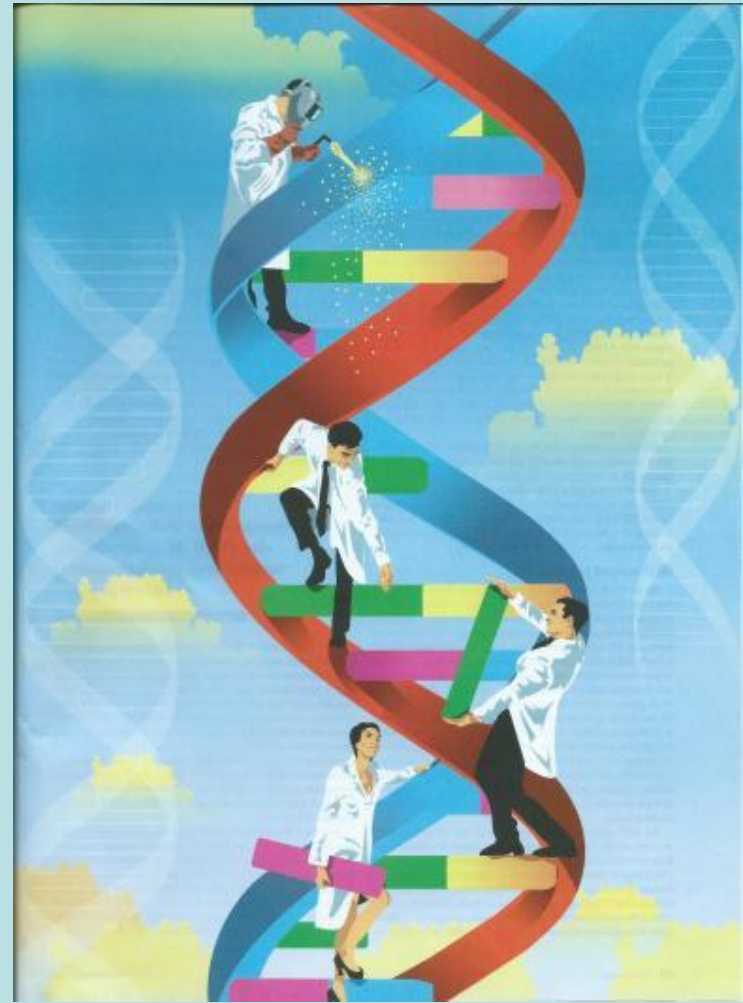


Genetica

Cosa c'è di nuovo in genetica?

Rita Dougan 2020



Schema del corso

Ripasso biologia generale ed ereditarietà

Editing genetico

Evoluzione e genetica

Epigenetica

DNA e sviluppo del cervello

Nutrigenomica

Premio Nobel 2019

- Kaeling, di New York, è affiliato alla Harvard Medical School e all'Howard Hughes Medical Institute (USA).
- Ratcliffe, inglese, è Direttore della Ricerca clinica del Francis Crick Institute di Londra.
- Semenza, di New York, insegna e dirige un laboratorio di ricerca vascolare alla Johns Hopkins University, nel Maryland.



Premio Nobel 2019

Il premio Nobel per la medicina o la fisiologia 2019 è stato assegnato congiuntamente a William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe e Gregg L. Semenza per:

" le loro scoperte su come le cellule percepiscono e si adattano alla disponibilità di ossigeno"

La scoperta

Scoperta la regolazione dell'attività genetica



in risposta alla variazione di ossigeno

A cosa serve l'ossigeno?

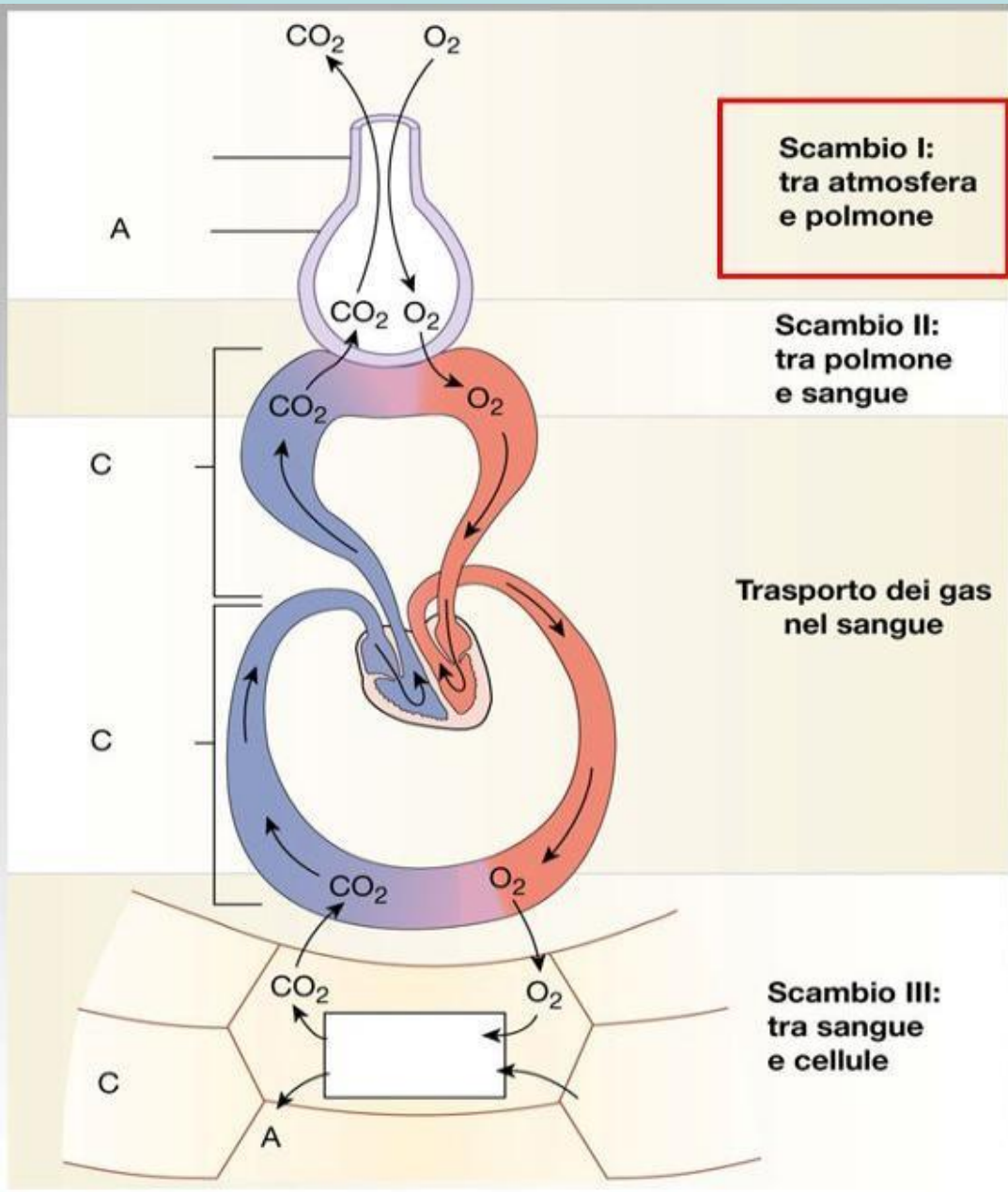
Importanza dell'ossigeno

- L'ossigeno è fondamentale per la vita.
- Se non fosse stato disponibile nell'atmosfera terrestre, non sarebbe stata possibile l'evoluzione
- Le cellule hanno bisogno di ossigeno per sfruttare l'energia contenuta negli alimenti, grazie all'azione di appositi organelli, i mitocondri

Cosa significa respirare?

La respirazione consiste nell'assunzione di ossigeno e nell'eliminazione di anidride carbonica

- avviene in due fasi:
- inspirazione ed espirazione



Scambio I:
tra atmosfera
e polmone

Scambio II:
tra polmone
e sangue

Trasporto dei gas
nel sangue

Scambio III:
tra sangue
e cellule

RESPIRAZIONE

Scambi gassosi tra sangue e ambiente a livello dell'apparato respiratorio

Le 3 fasi della respirazione Esterna o polmonare:

1. Scambio di aria tra atmosfera e polmoni
2. Scambio di O_2 e CO_2 tra polmoni e sangue
3. Trasporto di O_2 e di CO_2 nel sangue

Interna
Scambio dei gas tra sangue e cellule

Cellulare
Reazioni dell'ossigeno con varie molecole per produrre ATP

Respirazione

OSSIGENO → bocca > trachea > bronchi >
polmoni > sangue > cellule



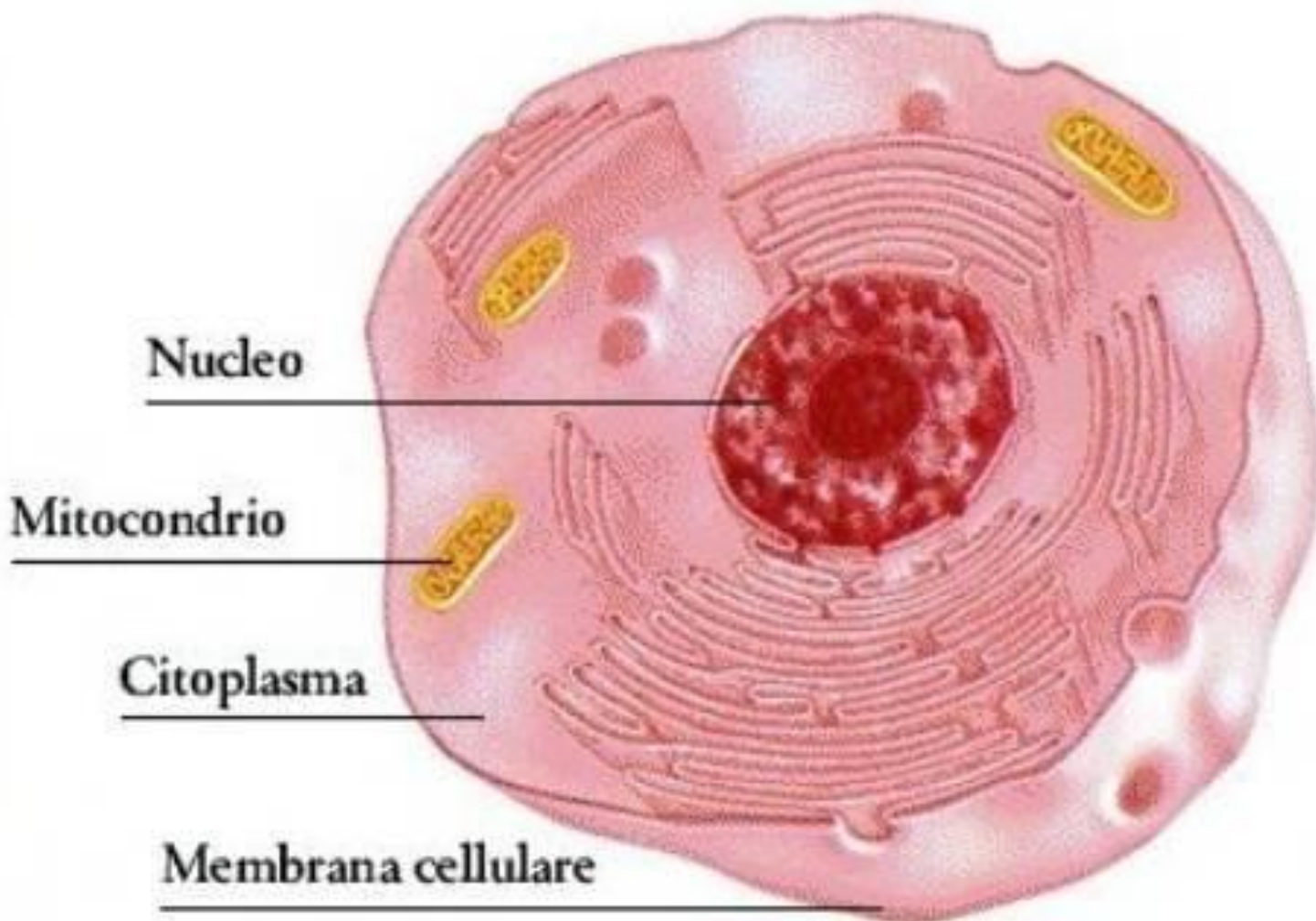
respirazione cellulare



ANIDRIDE CARBONICA cellule > sangue >
polmoni > bronchi > trachea > bocca

Cos'è e come è fatta una cellula?

Una cellula è la struttura più semplice capace di svolgere tutte le funzioni vitali



Nucleo

Mitochondrio

Citoplasma

Membrana cellulare

La cellula

Una cellula animale ha in media un diametro di 10 - 30 micron
(1 micron = 1 millesimo di mm)

Una cellula è formata da:

Membrana cellulare o plasmatica

Citoplasma

Organuli

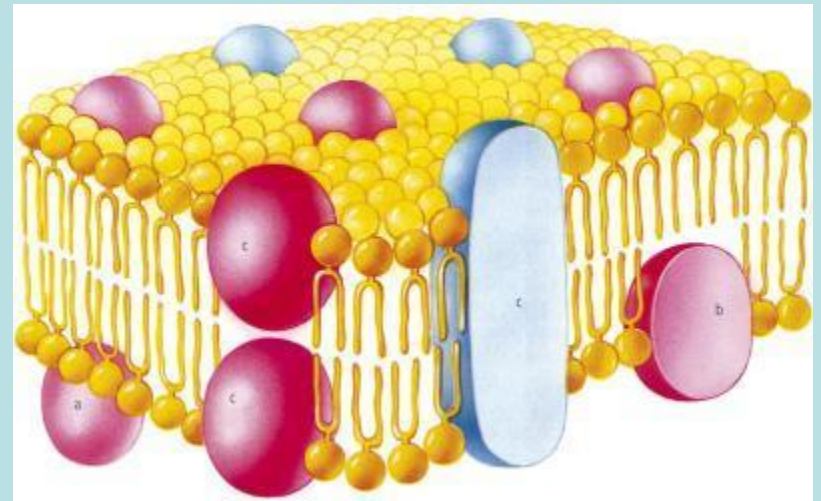
Nucleo

Il nucleo

Organulo cellulare che controlla tutte le attività della cellula, contiene il DNA

La membrana cellulare o plasmatica

Formata da un doppio strato di fosfolipidi in cui sono immerse proteine e colesterolo. Separa la cellula dall'ambiente esterno. E' una barriera selettiva che regola il passaggio delle sostanze verso l'interno o verso l'esterno



Il citoplasma

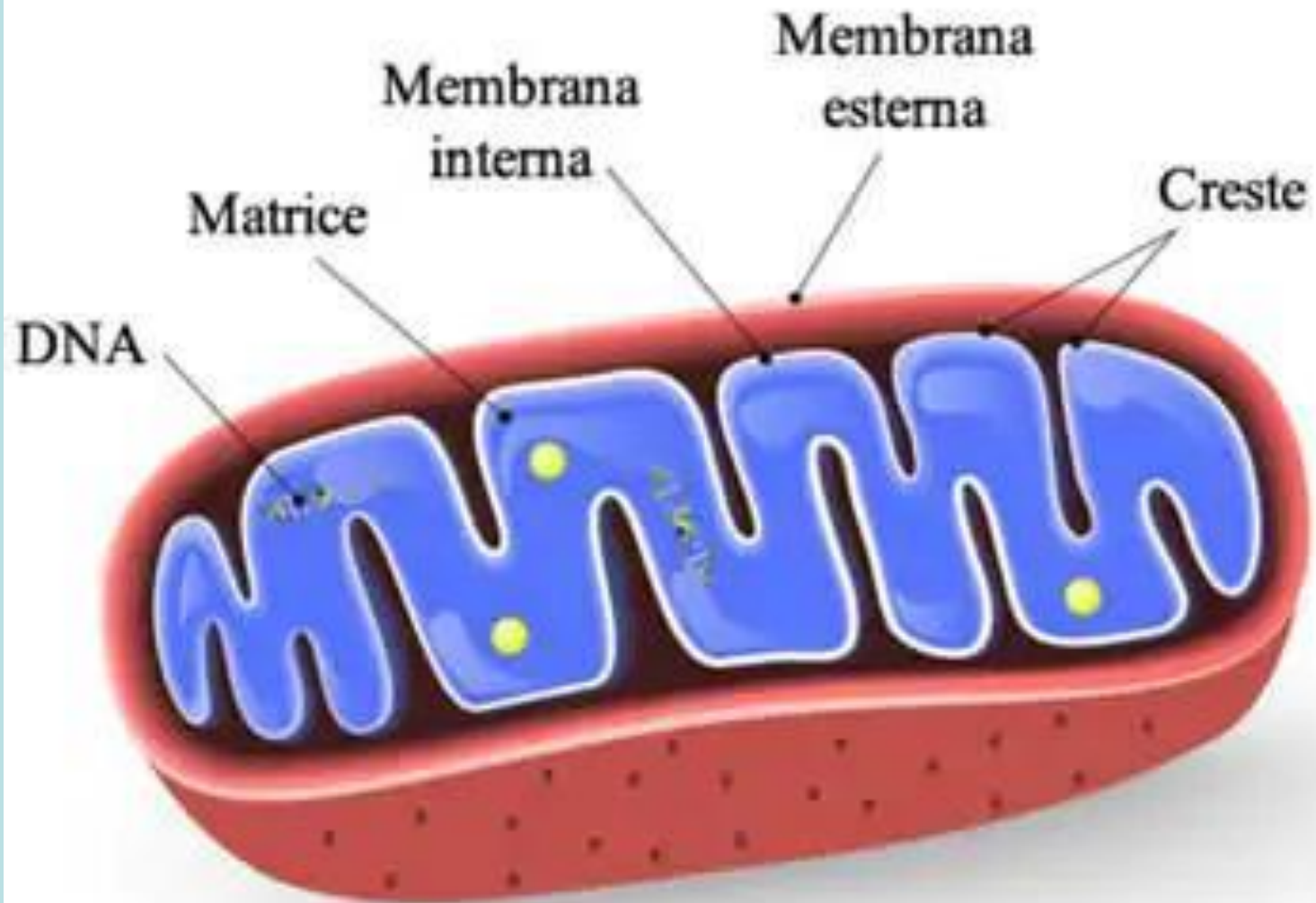
Sostanza che riempie la cellula, formata da una parte acquosa, semifluida e da diversi organuli

Organuli cellulari

Sono strutture che all'interno della cellula svolgono funzioni specializzate.

Esempi: mitocondri, ribosomi, lisosomi, ecc.

MITOCONDRIO



Metabolismo aerobico

Respirazione cellulare

Organismi **aerobi** producono energia solo in presenza di ossigeno

glucosio + ossigeno → anidride carbonica + acqua + energia



Conseguenze mancanza di ossigeno

- aumenta il ritmo respiratorio
- accelera il battito cardiaco

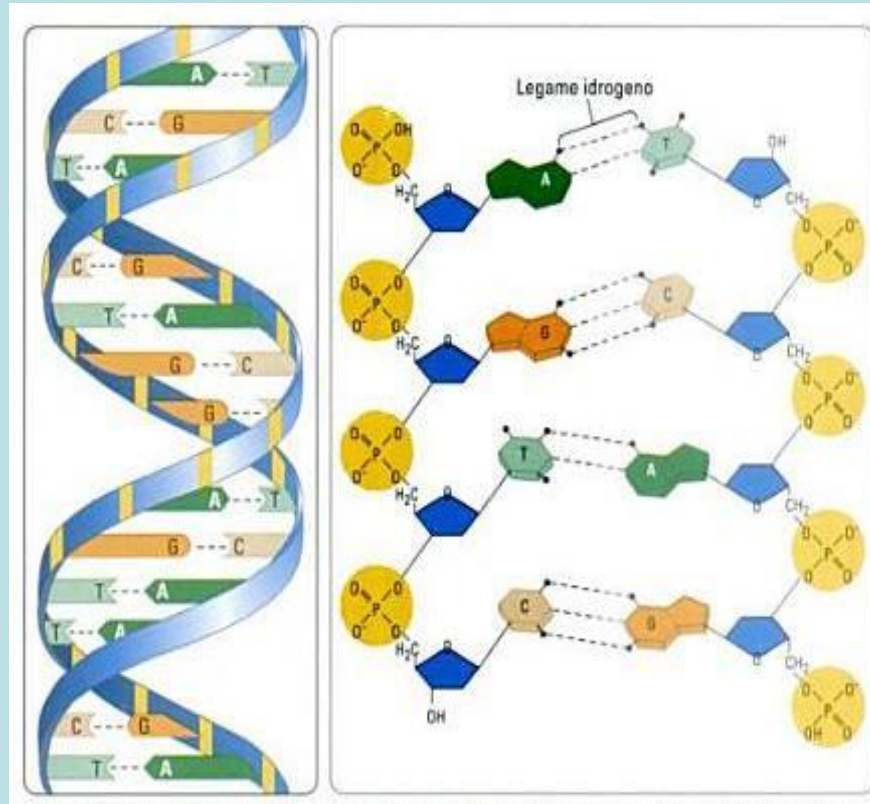
- senso di stanchezza ed eccessivo affaticamento
- tachicardia
- mancanza di concentrazione e/o confusione
- sonnolenza diurna
- vertigini
- perdita di coscienza.

.

Cosa significa regolazione dell'attività genica?

E' la regolazione del processo attraverso cui l'informazione (costituita di DNA) contenuta in un gene viene convertita in una macromolecola funzionale (una proteina)

La doppia elica del DNA



Quali sono le funzioni del DNA?

Il DNA porta codificata l'informazione ereditaria e la trasmette di generazione in generazione

Il DNA sta nel nucleo, nelle cellule umane è lungo circa 2 metri

Ha un corredo di circa 3 miliardi di paia di basi

E' un filamento sottilissimo tutto raggomitolato

E' suddiviso in parti che si chiamano **cromosomi**

Che cos' è un cromosoma?

Una struttura filiforme,
formata da DNA e proteine,
presente nel nucleo di tutte le cellule,
contiene i **geni**.

Che cosa sono i geni?

Sono tratti di DNA

caratterizzati da una specifica sequenza

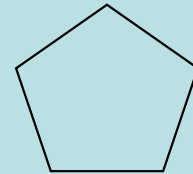
che codifica per un'informazione
ereditabile

nel DNA umano sono 20 - 25000

Quali sono i costituenti fondamentali della doppia elica?

uno zucchero - desossiribosio - a 5 atomi di carbonio

→ si rappresenta con un pentagono



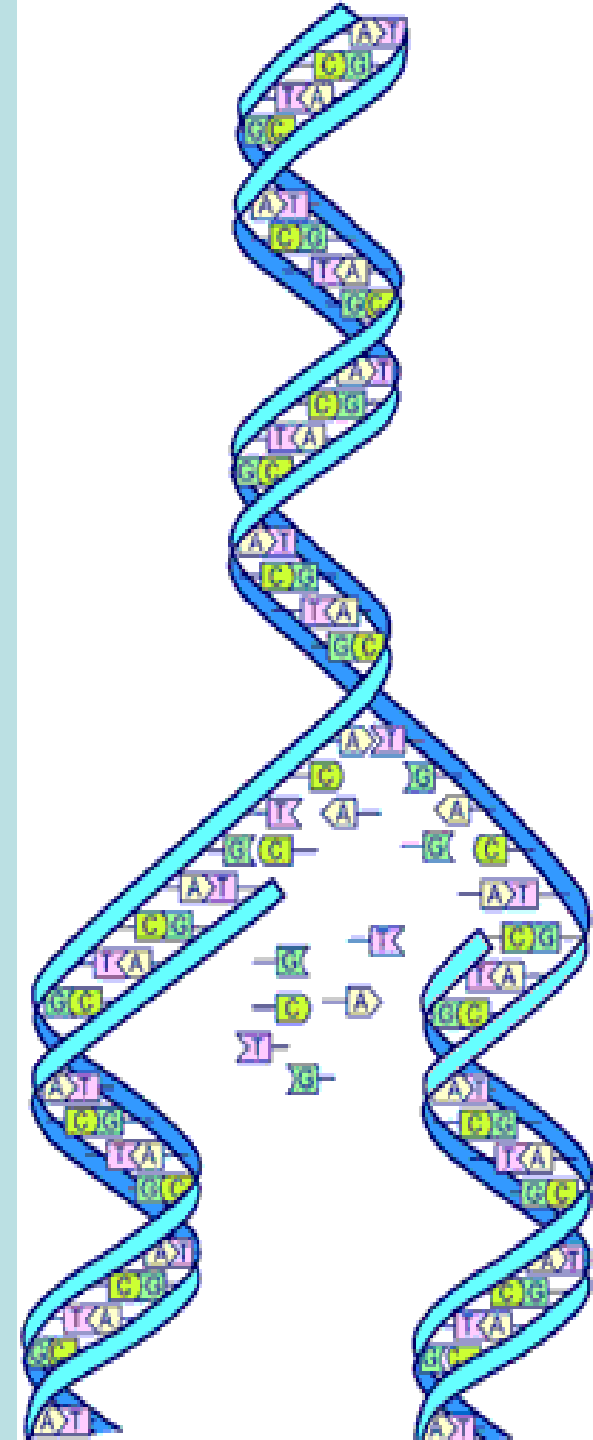
i gruppi fosfato → 

le basi azotate che sono 4:

adenina	A
guanina	G
timina	T
citosina	C

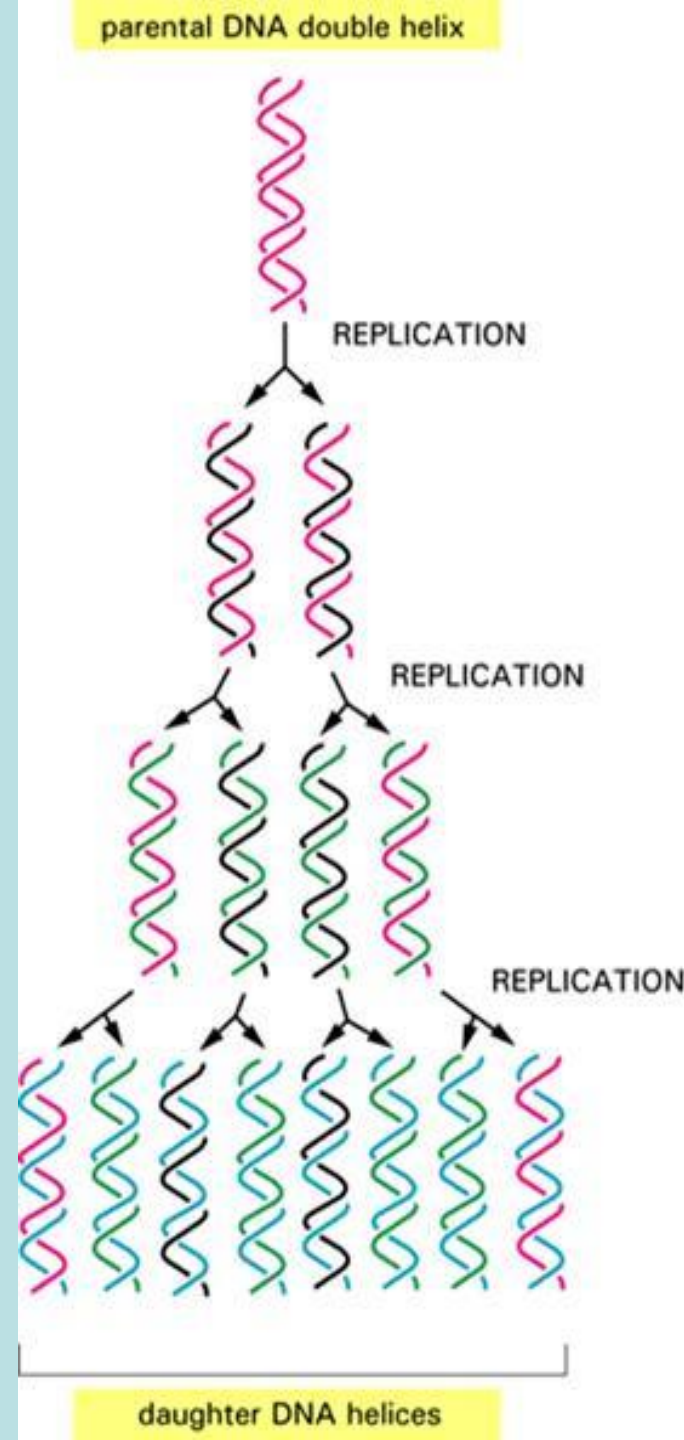
Come fa il DNA a mantenere la stessa sequenza di basi passando da una cellula all'altra?

- la doppia elica si srotola,
- si apre
- si formano due nuovi filamenti
- la sequenza delle basi viene mantenuta perchè "A" si appaia sempre con "T" e "C" si appaia sempre con "G"



Sintesi semiconservativa:

Il risultato è che le molecole di DNA figlie sono sempre formate da un filamento vecchio e da uno nuovo

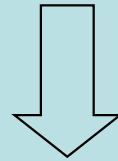
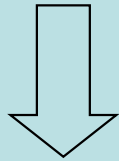


**Come fa il DNA a
determinare l'aspetto e tutte
le caratteristiche di un
individuo?**

Dogma centrale della biologia:

Trascrizione

Traduzione



DNA



RNA

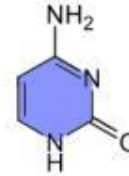


PROTEINE

RNA

Filamento singolo

Citosina



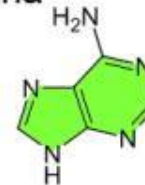
C

Guanina



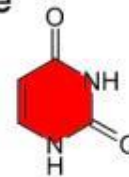
G

Adenina



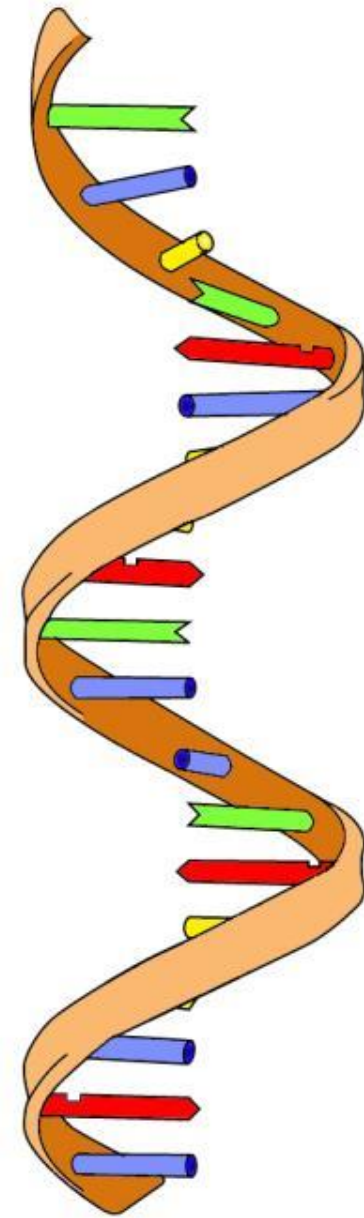
A

Uracile



U

Basi azotate



RNA

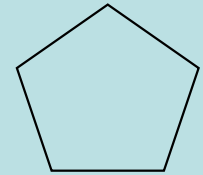
Acido Ribonucleico

Quali sono i costituenti fondamentali del RNA?

E' l'Acido RiboNucleico - RiboNucleic Acid

Quali sono i costituenti ?

uno zucchero - ribosio - a 5 atomi di carbonio → si rappresenta con un pentagono
i gruppi fosfato



P

le basi azotate che sono 4: adenina A

guanina G

citosina C

uracile U

Ha una struttura a catena singola

Quali sono le funzioni del RNA?

Esistono diversi tipi di RNA con funzioni diverse fondamentali per la sintesi delle proteine:

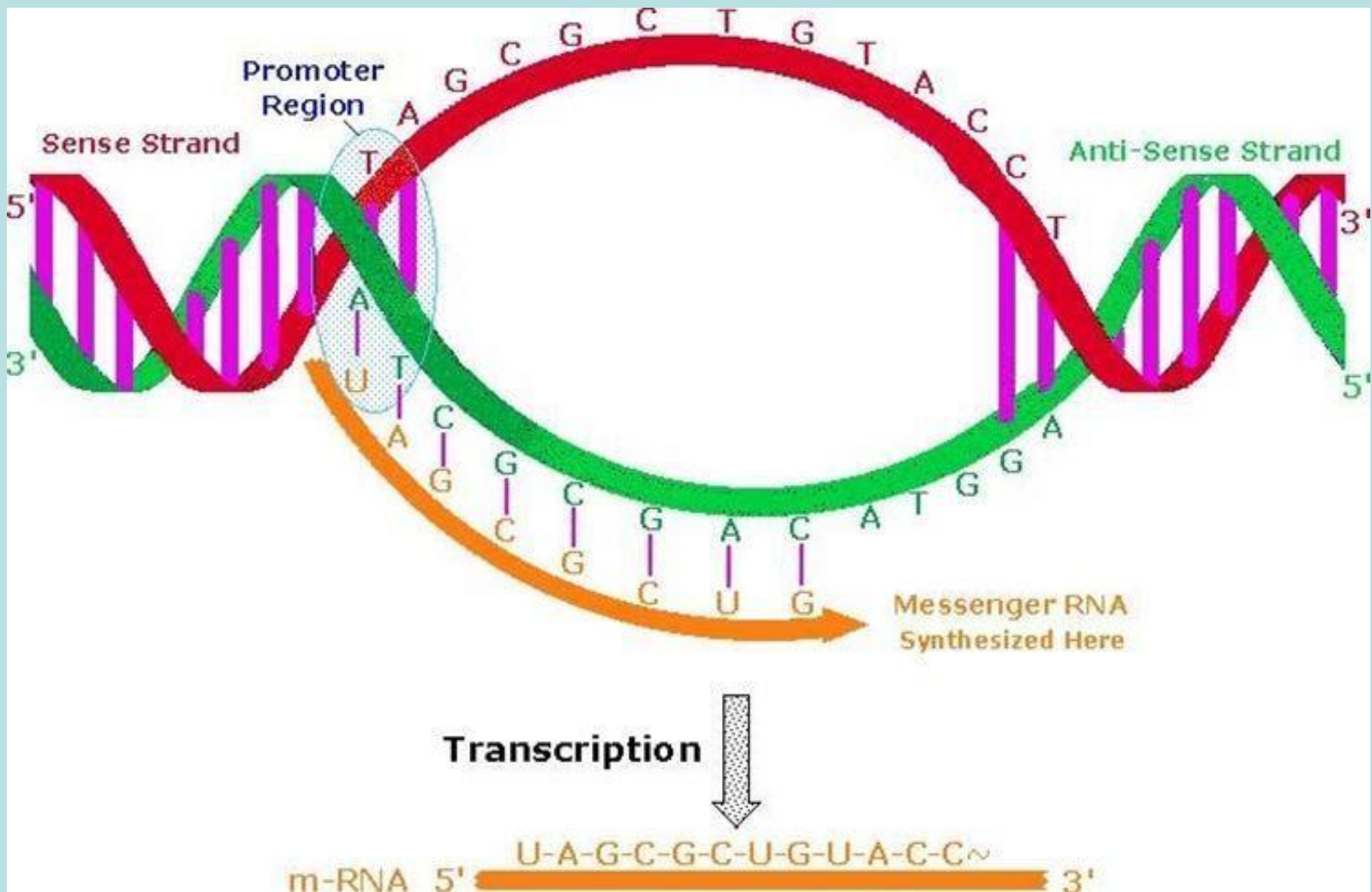
mRNA porta il messaggio dal nucleo della cellula al citoplasma

rRNA forma i ribosomi

tRNA trasporta gli amminoacidi secondo la corrispondenza con il codice genetico

miRNA funzioni di regolazione

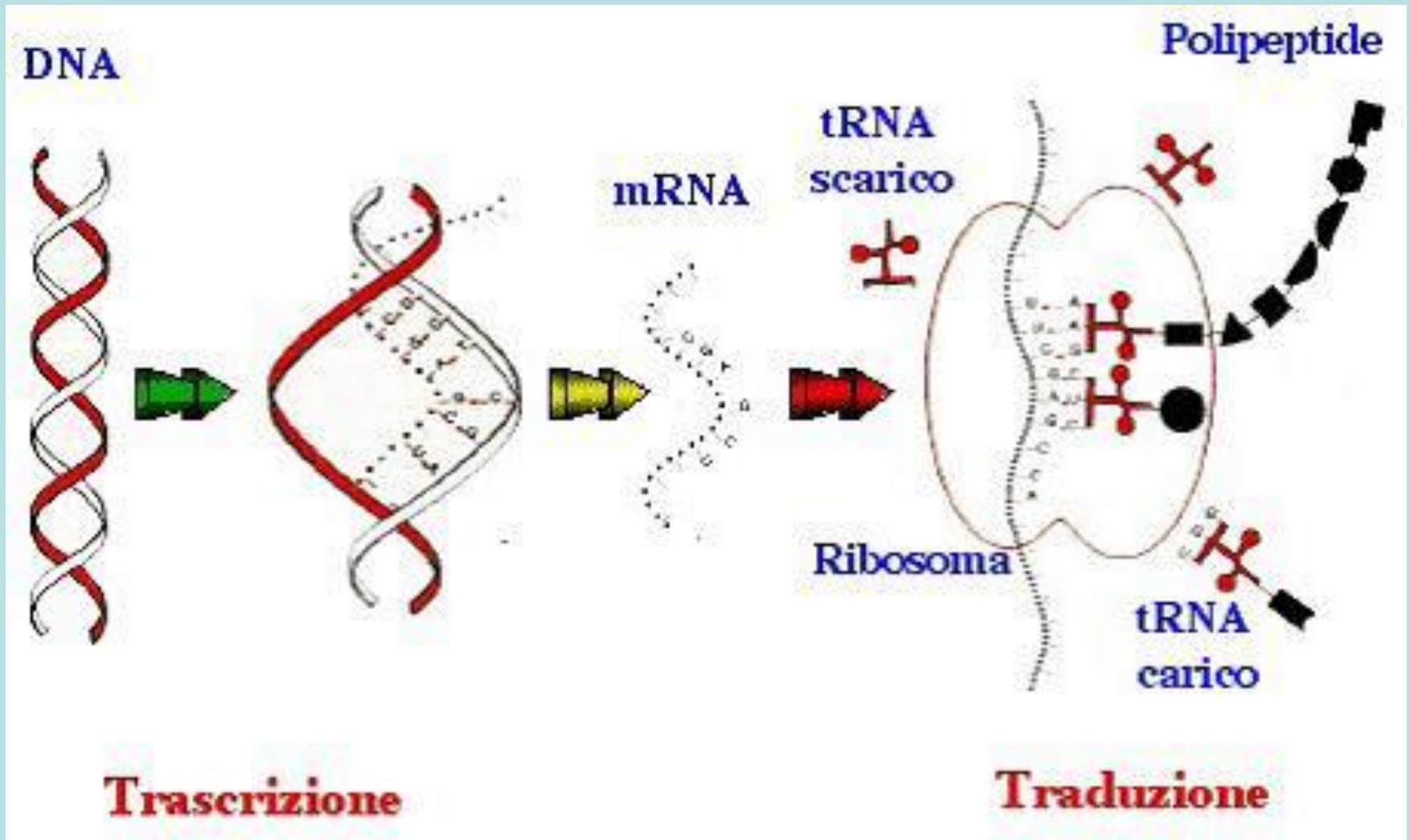
Sintesi proteica



Sintesi proteica

- le informazioni contenute nel DNA sotto forma di triplette di basi vengono trascritte nel RNA messaggero
- RNAm esce dal nucleo
- nel citoplasma grazie ai ribosomi le sequenze di basi vengono tradotte in sequenza di amminoacidi
- si forma la proteina

Sintesi proteica



Carenza di ossigeno - ipossia

- OBIETTIVO: SOPRAVVIVERE

Quando i livelli di ossigeno si abbassano, le cellule vanno incontro a cambiamenti importanti nell'espressione genica:

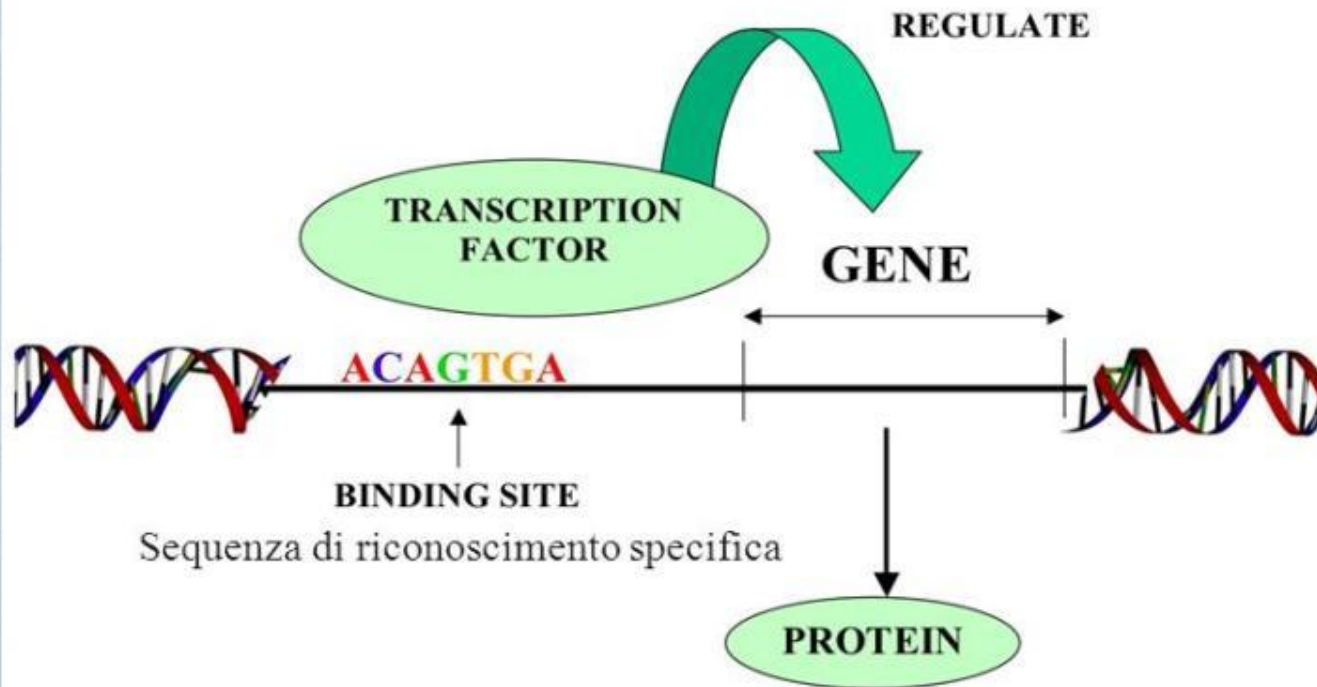
- salgono i livelli di eritropoietina (EPO),
- aumenta la produzione di globuli rossi che trasportano ossigeno nell'organismo
- migliora l'ossigenazione

La scoperta 1

- il gene EPO che codifica per l'eritropoietina è espresso in tutte le cellule
- si è scoperto che la regolazione del gene che codifica per l'EPO si deve a specifici tratti di DNA vicini a questo gene
- a questi tratti di DNA si lega un complesso proteico che in carenza di ossigeno attiva il gene
- il complesso proteico è stato chiamato fattore indotto dall'ipossia (hypoxia-inducible factor, HIF).

Fattori di trascrizione: meccanismo d'azione

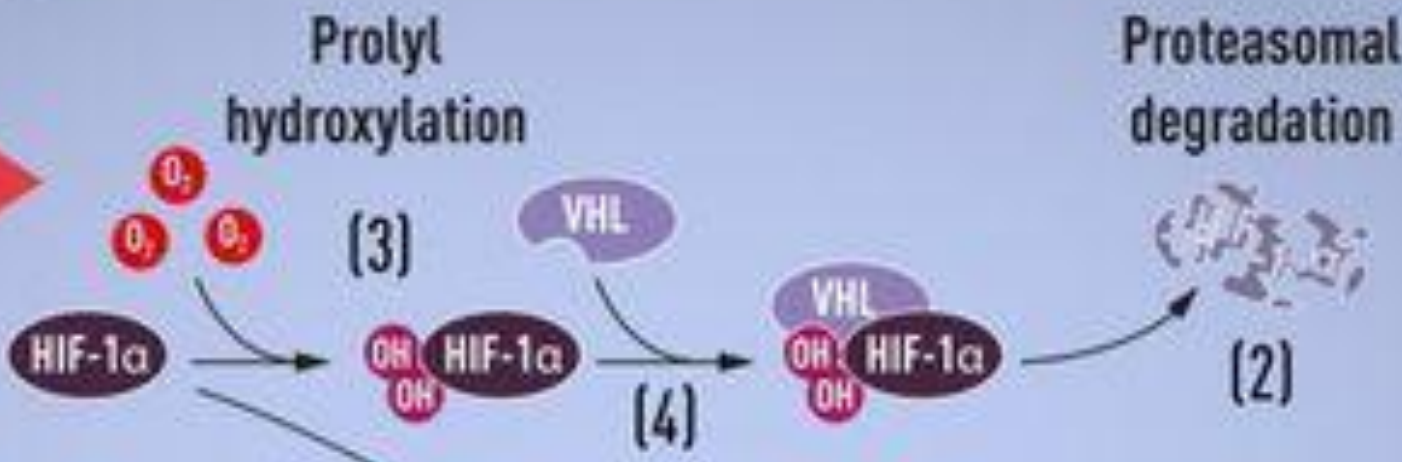
Legend: A transcription factor molecule binds to the DNA at its binding site, and thereby regulates the production of a protein from a gene.



La scoperta 2

- il complesso proteico è stato chiamato fattore indotto dall'ipossia (hypoxia-inducible factor, HIF), contiene due proteine in grado di legarsi al DNA, i cosiddetti fattori di trascrizione, denominati HIF-1 α e ARNT
- i livelli del complesso HIF sono controllati da una proteina prodotta un altro gene detto VHL

Normoxia



Hypoxia



Cellule e ossigeno

Processi fisiologici legati alla capacità di rilevare la quantità di ossigeno disponibile:

le cellule si adattano il loro metabolismo in condizioni di stress - per esempio un intenso esercizio fisico

generazione di nuovi vasi sanguigni e produzione di globuli rossi

il sistema immunitario

formazione di vasi sanguigni e della placenta durante lo sviluppo fetale

proliferazione delle cellule tumorali, perché vengono utilizzati per stimolare la formazione di vasi sanguigni e favorire la diffusione di cellule malate

Applicazioni

Nuovi farmaci per bloccare, o al contrario attivare, i sistemi di rilevazione dell'ossigeno e sfruttarli come strategia terapeutica.

Esempi:

- farmaci contro l'anemia che spingono il corpo a produrre più globuli rossi, spingendolo a comportarsi come se si trovasse in alta quota
- farmaci che in caso tumori bloccano la proliferazione delle cellule tumorali bloccando la formazione di vasi sanguigni che favoriscono la diffusione di cellule malate

Genetica

Cosa c'è di nuovo in
genetica?

Grazie

Rita Dougan 2020

