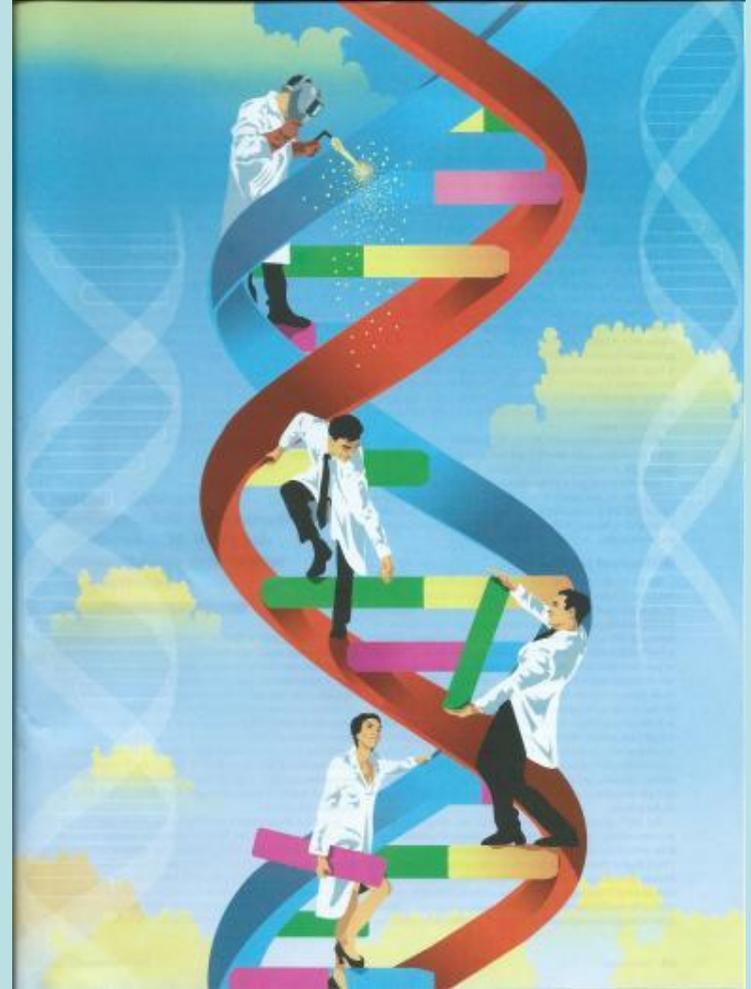


Genetica

Cosa c'è di nuovo in genetica?

Rita Dougan 2020



Epigenetica

- Ruolo del *Microbiota*
- Ruolo della *Nutrigenomica*

Epigenetica

L'epigenetica (dal greco επί, epì = "sopra" e γεννητικός, gennetikòs = "relativo all'eredità familiare") si riferisce ai cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo.

E' lo studio delle modificazioni chimiche che influiscono su

accensione e spegnimento dei geni anziché sulla successione delle loro lettere.

Il microbiota

«L'insieme dei microrganismi che in maniera fisiologica, o talvolta patologica, vivono in simbiosi con il corpo umano»

Relazione con l'ambiente

I nostri comportamenti e le nostre scelte



incidono



sull'attivazione o sul silenziamento dei nostri geni.

Gli ultimi studi **accostano al ruolo del DNA**, finora considerato come unico determinante, quello dell'**interazione con l'ambiente**, in grado di attivare o disattivare i suoi componenti.

Meccanismi epigenetici

I meccanismi epigenetici responsabili dell'espressione genica, mediano la relazione gene - ambiente nel determinare un fenotipo

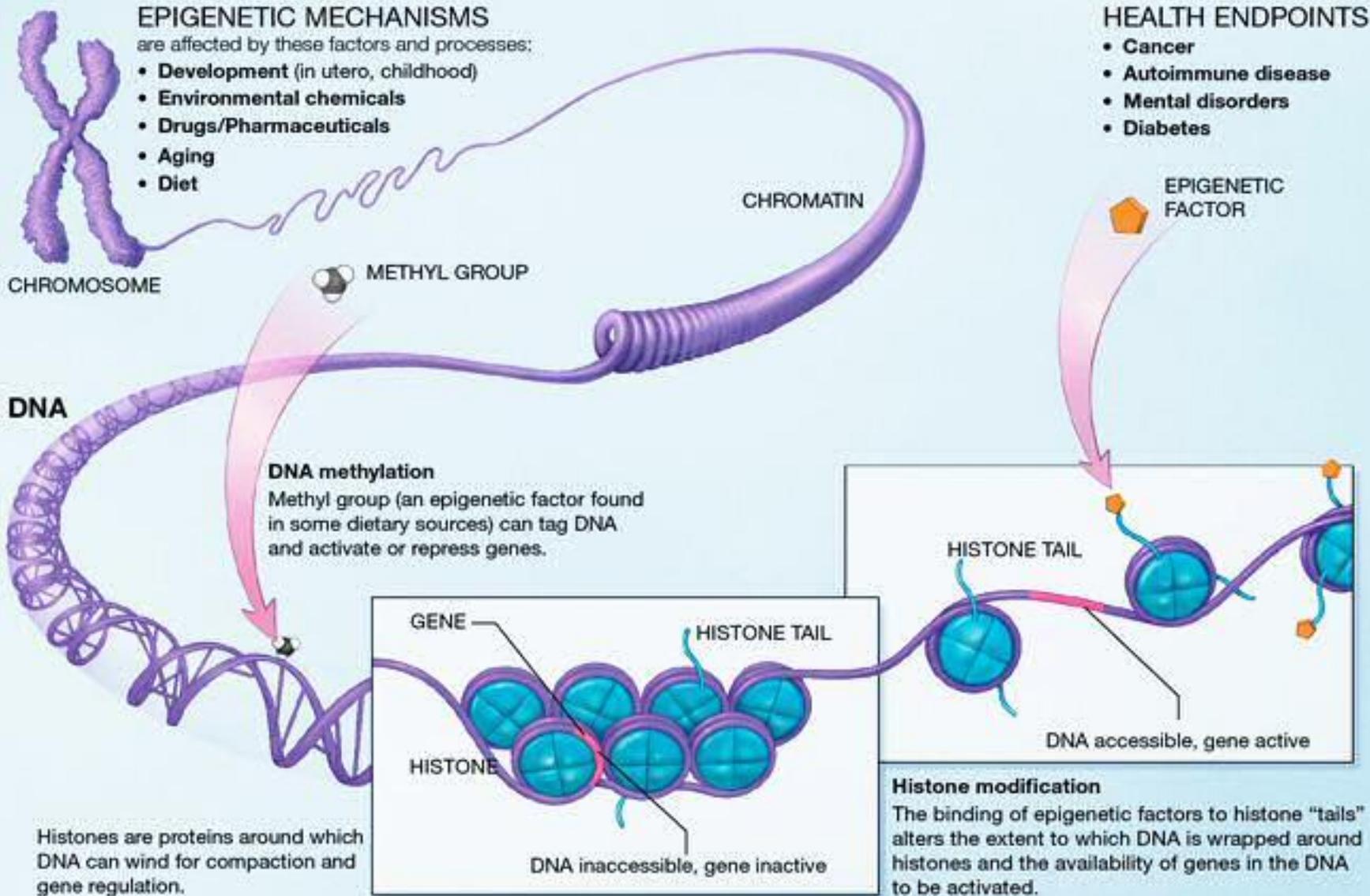
Agiscono attraverso modificazioni istoniche:

- acetilazione del DNA
- metilazione del DNA
- micro RNA

DNA + proteine = cromatina

Il DNA è avvolto intorno a proteine dette **istoni**, e in questo modo forma la **cromatina**, una struttura che si presenta in diversi stati di compattezza a seconda della sua attività:

- una **cromatina aperta** (cioè poco compatta) è indice di una fase di trascrizione dei geni (cioè, il più delle volte, di produzione di proteine) → **EUCROMATINA**
- una **cromatina chiusa** indica una fase silente → **ETEROCROMATINA**

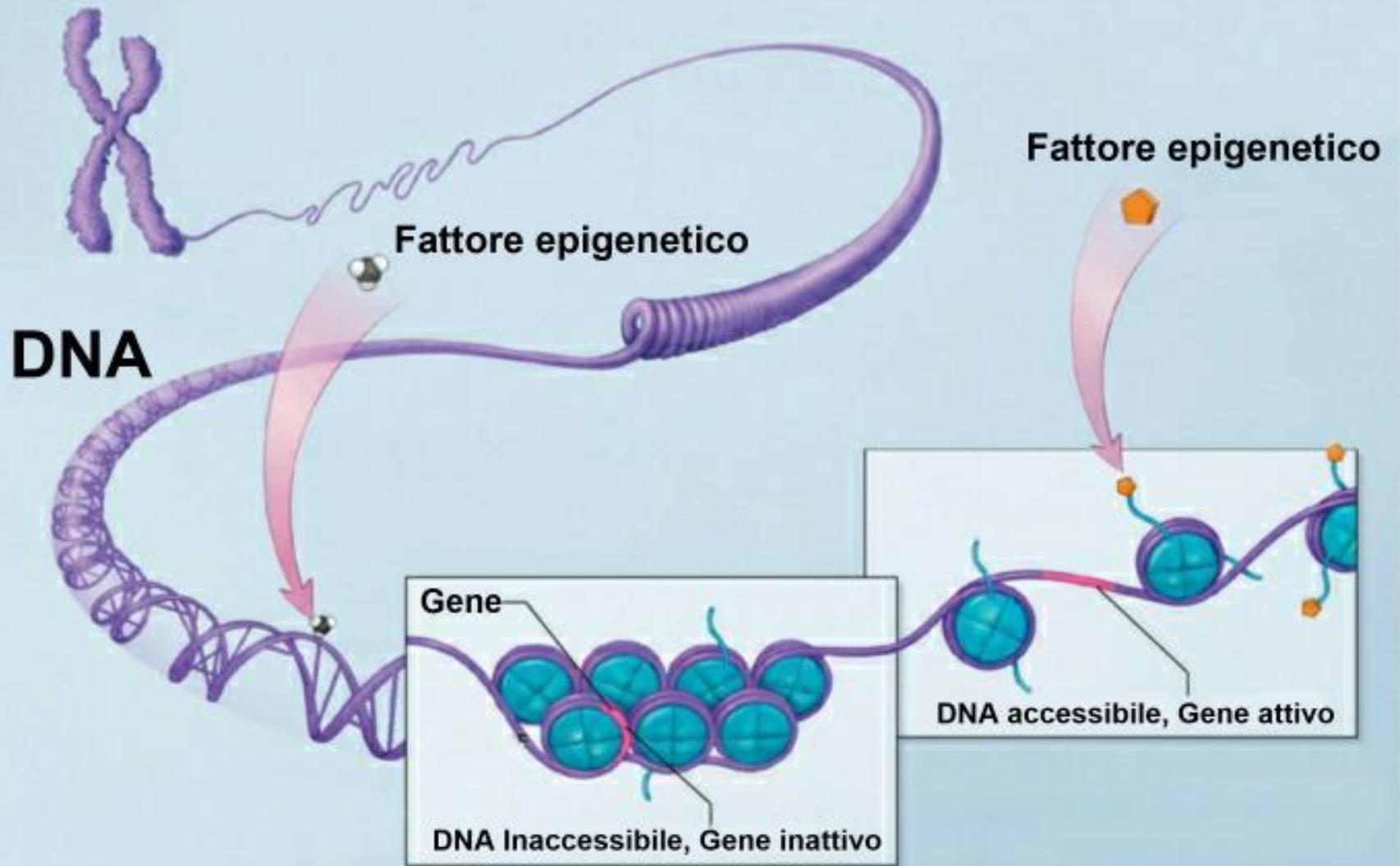


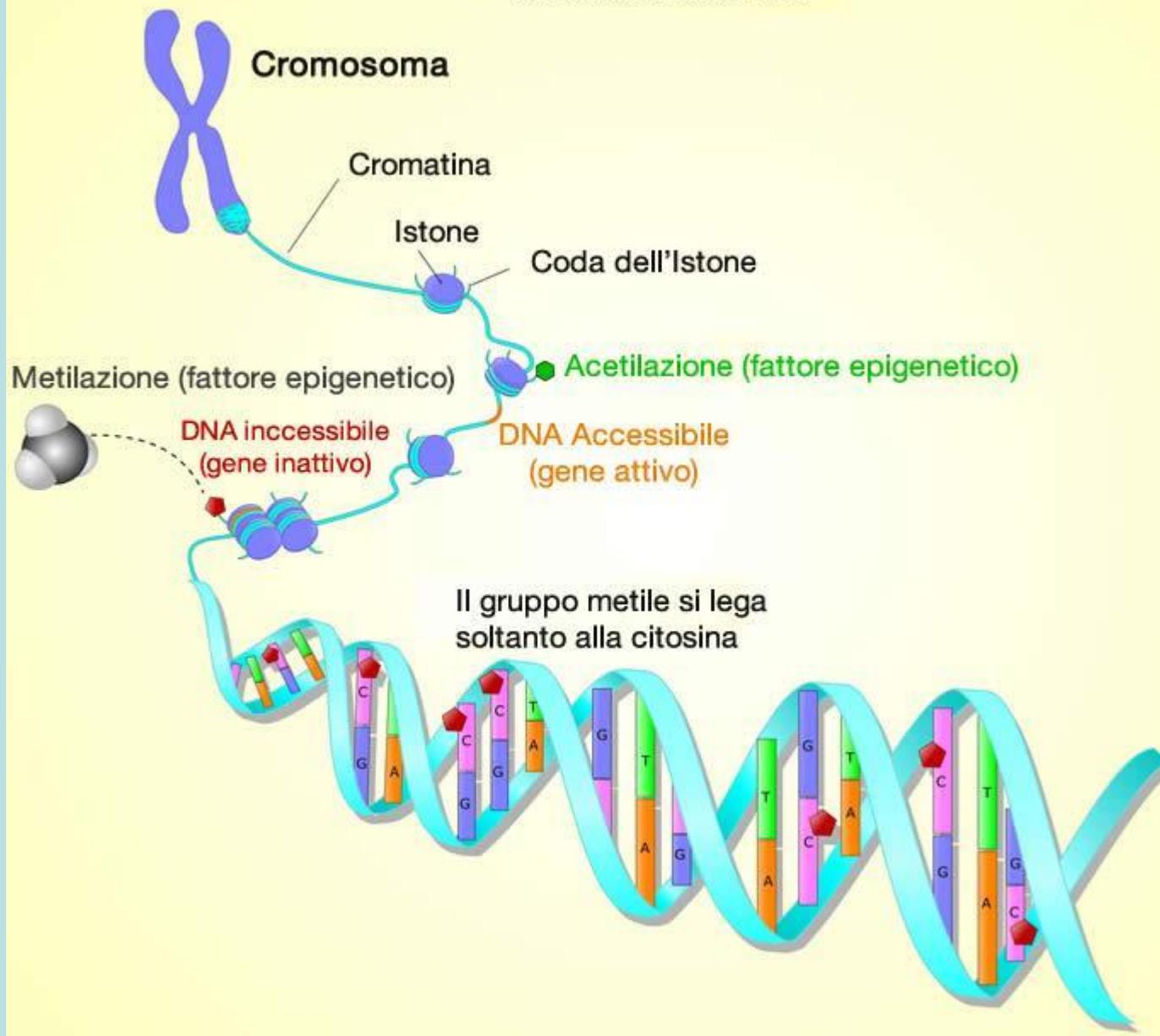
Segnali epigenetici



Attivano o silenziano i singoli geni

Segnale epigenetico è quella modificazione capace di alterare l'espressione di un determinato gene, pur senza alterarne la sequenza nucleotidica.





Acetilazione - Gruppi acetilici

Acetilazione degli istoni:

è alla base dell'espressione genica, prevede il trasferimento di un gruppo acetile alle code degli istoni

Il DNA si estende in quel punto e il gene è attivo

Metilazione - Gruppi metile

Piccoli gruppi chimici che possono impacchettare i geni e renderli illegibili per l' RNA che non darà il via alla trascrizione degli ordini scritti in quel tratto di DNA

I microRNA

I microRNA (miRNA) sono piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filamento

Si tratta di polimeri codificati dal DNA nucleare eucariotico lunghi circa 20-22 nucleotidi e principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello di trascrizione.

I miRNA inducono il silenziamento genico tramite sovrapposizione con sequenze complementari presenti su molecole di RNA messaggero (mRNA) bersaglio.

Tale legame comporta una repressione della traduzione o la degradazione della molecola bersaglio

Epigenetica ed ereditarietà

Nella visione tradizionale, le **modificazioni epigenetiche** - dovute all'**interazione** dell'**individuo** con l'**ambiente** che lo circonda, compresi per esempio i suoi stili di vita e la sua alimentazione - non possono oltrepassare il confine tra le generazioni.

In sostanza, fino a pochi anni fa si riteneva che che tutte le regolazioni epigenetiche venissero azzerate durante lo sviluppo dello spermatozoo e della cellula uovo

Epigenetica ed ereditarietà

Solo recentemente alcuni studi hanno mostrato che le istruzioni epigenetiche, che all'interno delle cellule regolano l'espressione dei geni senza che sia alterata la sequenza del DNA, sono trasmesse alla prole.

Il risultato mostra in particolare che la memoria epigenetica è essenziale per lo sviluppo e per la sopravvivenza delle nuove generazioni.

Il microbiota

«L'insieme dei microrganismi che in maniera fisiologica, o talvolta patologica, vivono in simbiosi con il corpo umano»

- Questa popolazione microbica è concentrata nel tratto intestinale.
- Secondo recenti stime tutto il corpo, tranne il cervello e il sistema circolatorio, ospita un totale di circa 38.000 miliardi di batteri.
- I phyla più abbondanti sono Firmicutes e Bacteroidetes.

Il microbioma

- Il termine **microbioma** indica la totalità del patrimonio genetico posseduto dal microbiota, cioè i geni che quest'ultimo è in grado di esprimere.
- Tali geni codificano per alcune molecole che il corpo non riesce a produrre autonomamente.

Il microbiota equilibrio

Eubiosi = stato di equilibrio in cui quel particolare microbiota produce metaboliti necessari al corpo umano e ha effetti positivi per la salute umana, agisce anche contro la proliferazione dei patogeni.

Disbiosi = condizione contraria in cui viene meno la codifica genica delle molecole utili, e vengono in parte metabolizzati composti dannosi da parte dei microrganismi patogeni, anch'essi parte del microbiota.

Microbiota eubiotico

microbiota eubiotico



sviluppo di un **microbioma** in grado di
supportare le funzioni umane

Funzioni del microbiota

- Si può considerare il microbiota come un organo endocrino aggiuntivo
- I geni del microbiota sono complementari ai geni dell'uomo e aiutano nel mantenimento dello stato di salute
- Ha anche un impatto sugli stati psicologici per via dell'influenza sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sul sistema serotoninergico.

Microbiota e stato di benessere

Il patrimonio genetico espresso dal microbiota è molto più vasto di quello umano

Risulta indispensabile nel mantenimento della nostra salute attraverso l'esercizio di funzioni fisiologiche e metaboliche come:

- la digestione degli alimenti,
- la produzione di metaboliti
- il controllo del corretto funzionamento del sistema immunitario.

Funzioni microbiota in equilibrio

Produce:

- vitamina K, importante per ossa e coagulazione sanguigna
- folati (vitamina B9),
- produce aminoacidi come arginina e glutammina
- aumenta l'assorbimento di minerali come calcio, ferro e magnesio
- produce "acidi grassi a catena breve",
- previene la colonizzazione da parte di agenti patogeni
- rilascia fattori antinfiammatori e ne sfavorisce altri in grado invece di promuovere i processi infiammatori
- stimola la produzione di anticorpi, in particolare di immunoglobuline A (IgA)
- dialoga con il sistema nervoso centrale (asse intestino-cervello)

Fattori che alterano il microbiota

- la dieta
- il tipo di parto
- il tipo di microrganismi presenti nell'ambiente quotidiano
- l'assunzione di antibiotici

Conseguenze

cambiamenti del microbiota



cambiamenti del microbioma



impatto sull'omeostasi del corpo

Conseguenze

Alterazione dell'omeostasi può predisporre a:
malattie infiammatorie intestinali (IBD),
malattie cardiovascolari
malattie metaboliche tipo diabete 2
forse anche cancro

può influire su:
alcune funzioni cerebrali.

Azione epigenetica

Studi recenti evidenziano potenziali interazioni tra microbioma ed epigenoma ospite.

A causa del contatto diretto tra il microbiota e le cellule di vari organi dell'ospite, ma soprattutto con quelle dell'intestino, si ritiene che i metaboliti derivati dall'azione del microbiota siano i meccanismi primari di regolazione dell'epigenoma dell'ospite.

Valutare l'azione epigenetica

In uno studio sono state divise in due gruppi otto donne in gravidanza e si è proceduto al sequenziamento dei metilomi del DNA in relazione al loro microbiota dominante, cioè i Bacteroidetes, i Firmicutes e i Proteobacteria.

- nel gruppo in cui erano dominanti i Firmicutes prevaleva il rischio malattie cardiovascolari e in particolare quelle dovute ad alterazione del metabolismo lipidico, all'obesità e alla aumentata risposta infiammatoria.

Produzione di metaboliti modulatori epigenetici

- Il microbiota contribuisce al microambiente intestinale con prodotti dipendenti dalla dieta:
lipidi, aminoacidi, vitamine, acidi grassi a catena corta
- e prodotti indipendenti dalla dieta:
lipopolisaccaride e peptidoglicano.
- I metaboliti alimentari prodotti dal microbiota intestinale hanno il potenziale per modificare l'epigenoma delle cellule ospiti e, a loro volta, alterare lo sviluppo e la funzione della cellula.
- Numerosi studi recenti hanno esaminato che gli acidi grassi a catena corta derivati dalla fermentazione batterica dei carboidrati alimentari nel colon, possono essere incorporati dalle cellule epiteliali intestinali e attivare i recettori accoppiati alle proteine G

Proteine G

Le **proteine G** possono essere considerate interruttori molecolari, il cui stato di **'acceso'** o **'spento'** è dovuto a particolari reazioni chimiche

Sono coinvolte in numerose funzioni cellulari:

la sintesi di proteine ribosomiali,
la mediazione di segnali transmembrana generati dagli ormoni e dalla luce,
il controllo della differenziazione e della proliferazione cellulare.

Scelte dietetiche

- Le scelte dietetiche influenzano la diversità e l'espressione genica del microbiota intestinale che fornisce metaboliti energetici cofattori di reazioni epigenetiche.
- Gli agenti dietetici possono influenzare l'epigenoma direttamente o attraverso il loro metaboliti.
- Gli studi più recenti riconoscono l'importanza dell'epigenomica nel mediare la relazione ospite-microbiota, ma serviranno ricerche interdisciplinari di base per comprendere meglio i vari processi e sfruttarli per migliorare le interazioni ospite-microbiota e curare le malattie influenzate dal microbiota

Topi e microbioma 1

Uno studio sui topi



connessione tra dieta e meccanismi epigenetici



regola l'espressione dei geni



cioè la trascrizione dei geni nell'intero organismo.

Questa correlazione ha come passaggio intermedio il microbioma intestinale e i metaboliti che questo produce a seconda dei nutrienti che trova nell'apparato digerente

Topi e microbioma 2

Confronto:

topi con un microbioma molto ricco e attivo
topi privi di microbioma

Si instaurano notevoli differenze nei meccanismi epigenetici, i processi di regolazione dell'espressione genica, in molti tessuti e in particolare in quelli del colon, del fegato e nei tessuti grassi.

Topi e microbioma 3

Confronto:

1. microbioma intestinale di topi nutriti con una dieta equilibrata
2. microbioma intestinale di topi nutriti con una dieta squilibrata

cioè a basso tenore di fibre e carboidrati complessi e ricca di grassi e zuccheri semplici.

Con la dieta squilibrata, i topi producevano un livello inferiore di alcuni metaboliti rispetto a quelli nutriti con la dieta più salubre: più precisamente, **meno acidi grassi a catena corta** che sono prodotti per fermentazione di fibre a opera di microrganismi.

Acidi grassi a catena corta

Sostanze vantaggiose per il nostro organismo:

- agiscono da nutrimento per le cellule dell'intestino
- aiutano a regolare i livelli di glicemia nel sangue
- aiutano a regolare la produzione di colesterolo da parte del fegato

Topi e microbioma conferma

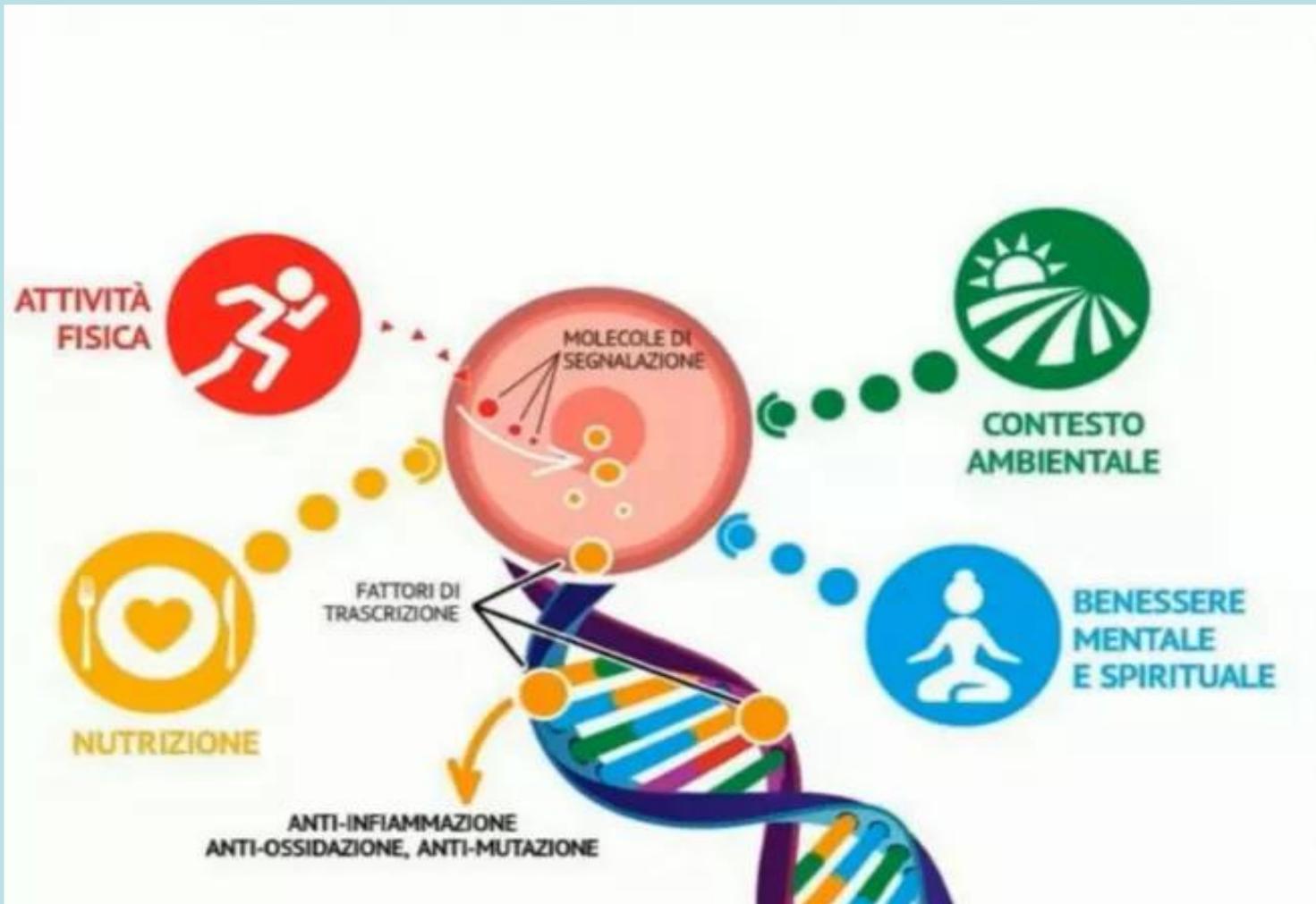
Conferma:

- ricercatori hanno somministrato a topi privi di microbioma acqua contenente acidi grassi a catena corta
- dalle analisi, è risultato che in questi topi i cambiamenti epigenetici erano gli stessi che nel caso della dieta equilibrata.

Conclusioni

- Questo studio aiuta a comprendere la connessione tra il microbioma intestinale e lo stato di benessere
- Si ipotizza che i meccanismi di base possano essere gli stessi anche nell'uomo, perchè anche le comunità microbiche umane producono questi acidi grassi a catena corta
- Secondo i ricercatori, in particolare i batteri che producono **butirrato**, sostanza che ha un effetto antinfiammatorio sui tessuti dell'intestino, sono meno numerosi nei soggetti affetti da diabete e malattie cardiovascolari.

Fattori che influiscono sull'epigenoma

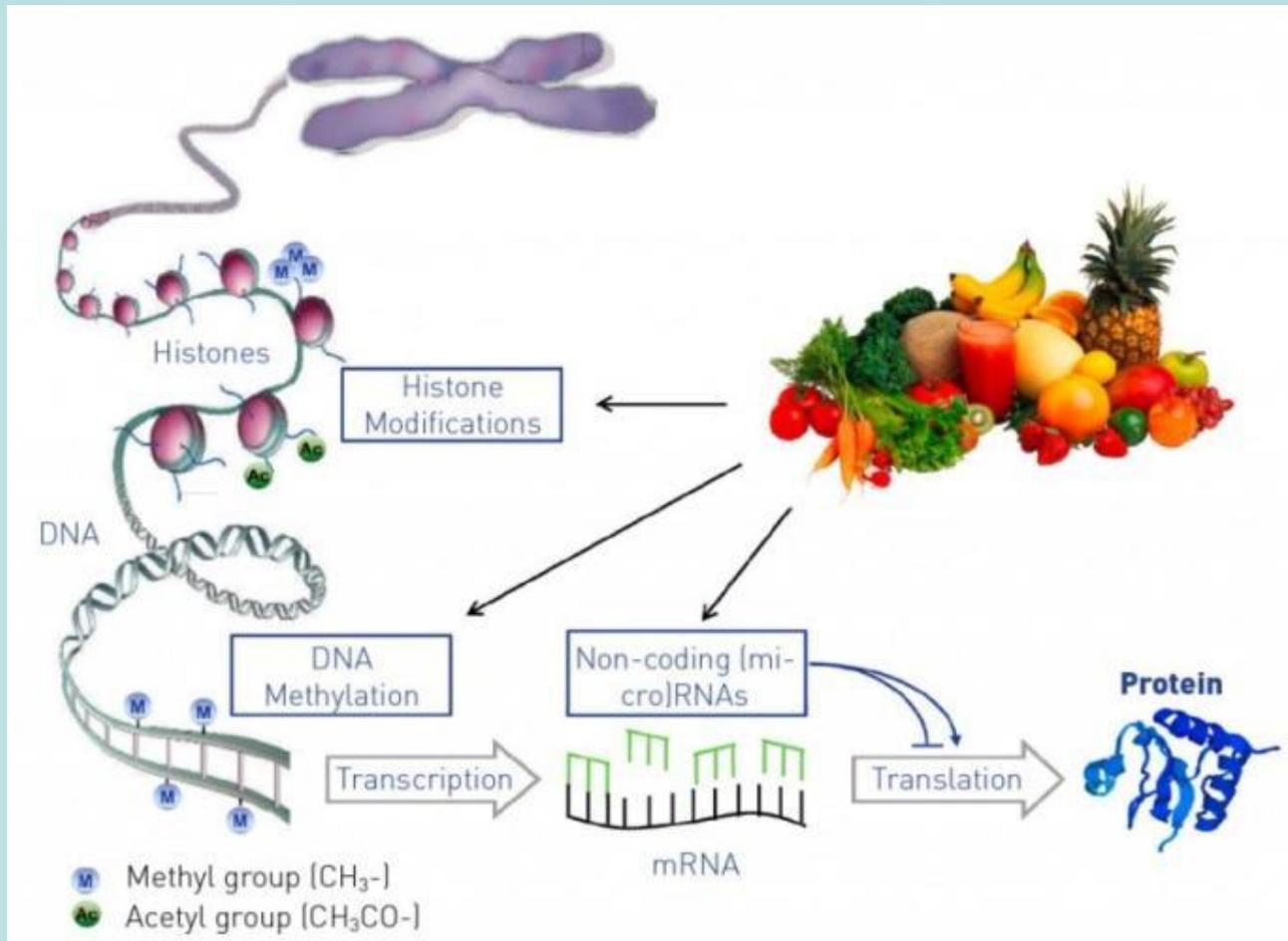


Nutrigenetica

Si occupa dell'effetto che i geni hanno nel farci tollerare o metabolizzare alcuni elementi

Esempio: intolleranza al latte, non funziona il gene responsabile della produzione dell'enzima che serve a scindere il lattosio (zucchero del latte formato da glucosio e galattosio)

Nutrigenomica



Nutrigenomica

Studia l'influenza che ciò che mangiamo ha sul DNA:

- certe sostanze presenti nel cibo possono influenzare l'espressione di uno o più geni o cambiare la funzione di un gene senza alterare la struttura
- possono "accendere" o "spegnere" un gene
- provocare modifiche epigenetiche

Geni e durata della vita

Geni della longevità

Geni dell'invecchiamento



metabolismo

Geni della longevità: i SIRT

I **SIRT** (Silent Information Regulator) si attivano quando c'è poco cibo:

- rallentano la produzione di energia
- si preoccupano di riparare i tessuti dell'organismo
- impongono di sfruttare tutta l'energia disponibile per il mantenimento della salute del corpo, prolungando la durata della vita, nell'attesa di condizioni migliori per la riproduzione

Geni dell'invecchiamento: p66 e Tor

p66 e Tor si svegliano quando si mangia in abbondanza

- accelerano il metabolismo
- fanno in modo che le cellule abbiano tanta energia da usare
- provvedono ad immagazzinare grasso ---> obesità
- garantiscono l'immortalità della specie a discapito dell'integrità del corpo

Effetti negativi:

- generano radicali liberi
- se si accumulano diventano tossici per le cellule
- si bloccano i sistemi di riparazione delle cellule ---> si può arrivare alla morte cellulare

Longevity Smartfood

Influenzano i **geni** che presiedono
alla **durata** e alla **qualità** della vita

arance rosse asparagi cachi capperi cavoli rossi
ciliege cioccolato fondente (70%) cipolle curcuma
fragole frutti di bosco lattuga melanzane mele
peperoncino e paprika piccante patate viola uva
prugne nere radicchio tè verde e tè nero

Protective Smartfood

Allontanano l'obesità e molte malattie croniche.
Contengono vitamine, minerali (calcio o ferro),
polifenoli, grassi buoni

Aglione cereali integrali erbe aromatiche legumi
frutta fresca e secca olio d'oliva olio di semi
semi oleosi verdura

Antocianine



Arance rosse, cavoli cappucci rossi, ciliegie, frutti di bosco, melanzane, patate viola, prugne nere, radicchio, uva nera



Quercetina



Asparagi, capperi, cipolle, lattuga,
cioccolato fondente al 70%



Resveratrolo

Uva



Curcumina

Curcuma



Epigallocatechingallato

Tè verde e tè nero



Fisetina

Cachi, fragole, mele



Capsaicina

Paprica piccante e peperoncino



Genetica

Cosa c'è di nuovo in
genetica?

Grazie

Rita Dougan 2020

