

Nulla ha senso in Biologia se non nell'ottica dell'Evoluzione

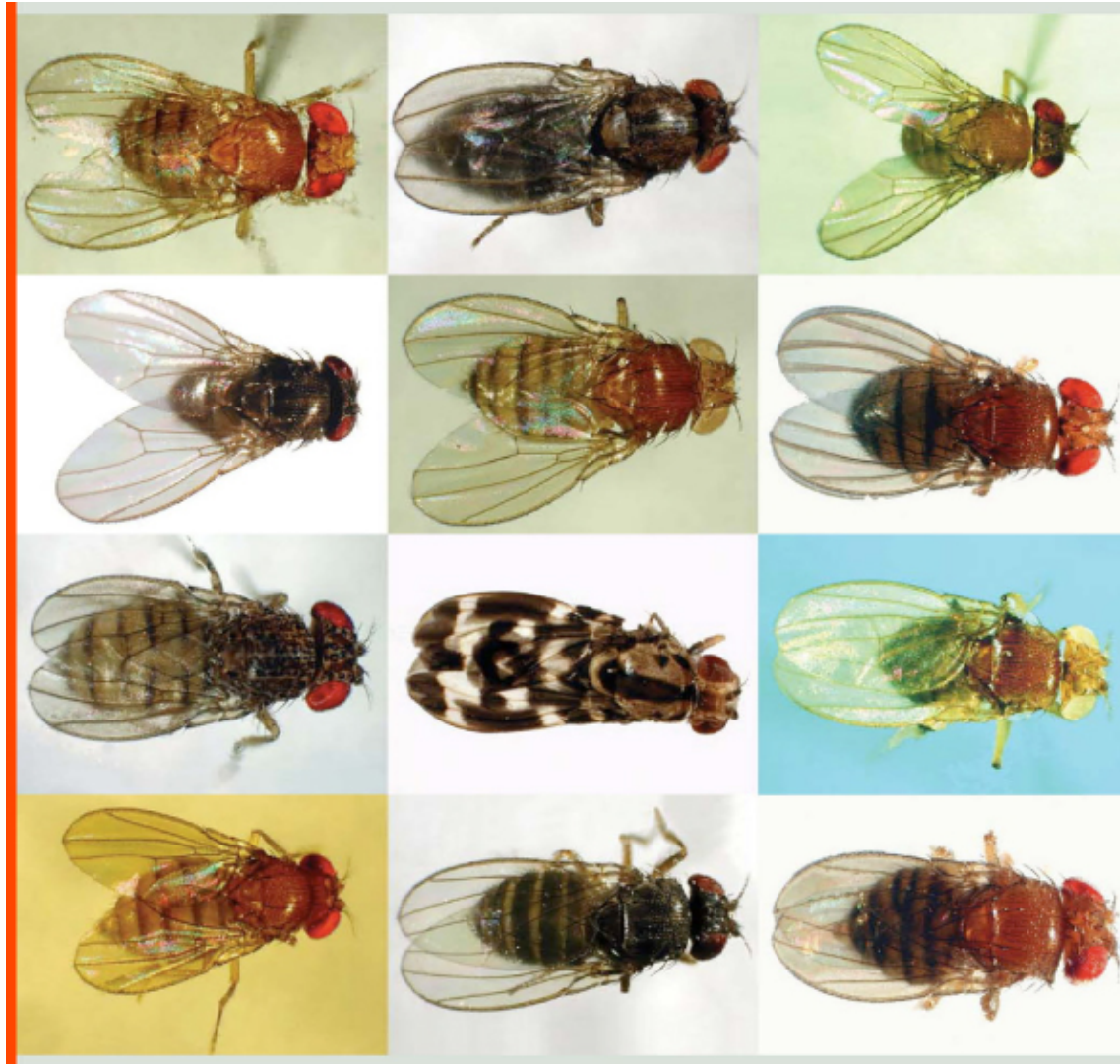


Theodosius Dobzhansky (1900-1975)

"Vi è qualcosa di grandioso in questa concezione della vita, con le sue molte capacità, che inizialmente fu data a poche forme o a una sola e che, mentre il pianeta seguita a girare secondo la legge immutabile della gravità, si è evoluta e si evolve, partendo da inizi così semplici, fino a creare infinite forme estremamente belle e meravigliose".

Charles Robert Darwin: *L'origine delle specie per selezione naturale*. (traduz. dall'ed. originale del 1859)

Variazione fenotipica e selezione naturale



La Sintesi Moderna

Teoria evolutiva di Darwin

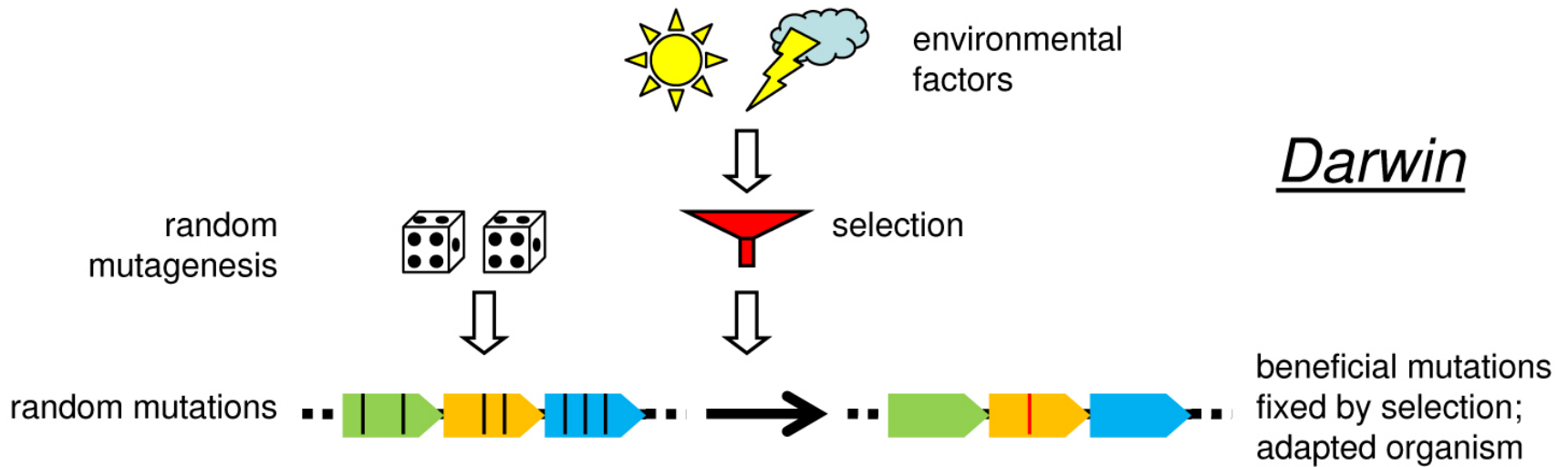
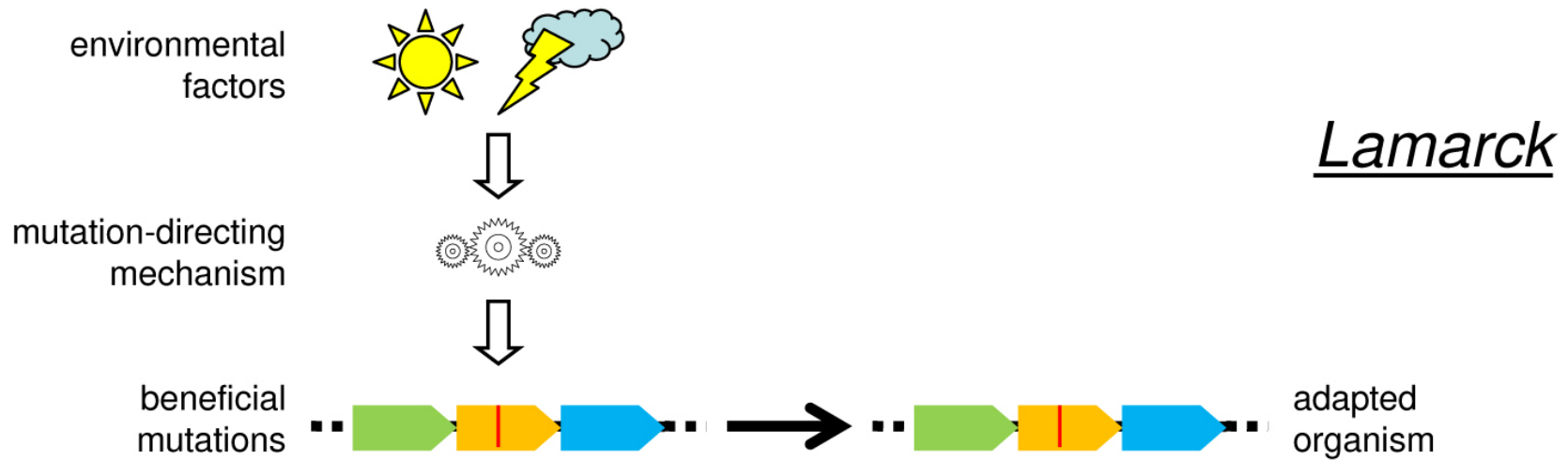
+

Teoria dell'ereditarietà di Mendel

=

Piccoli cambiamenti genetici producono variabilità su cui agisce la selezione naturale

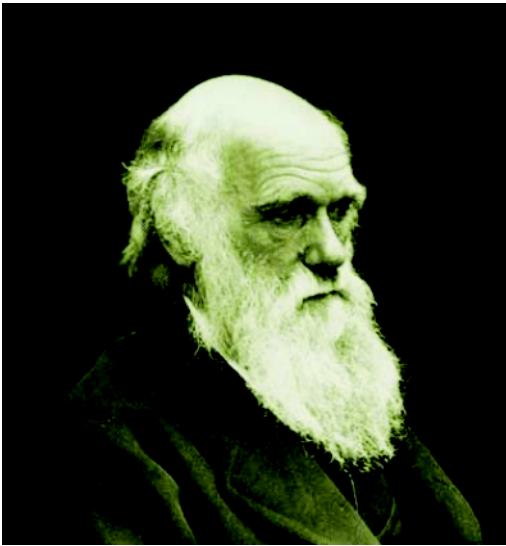
Le specie evolvono perché c'è
variabilità tra gli individui



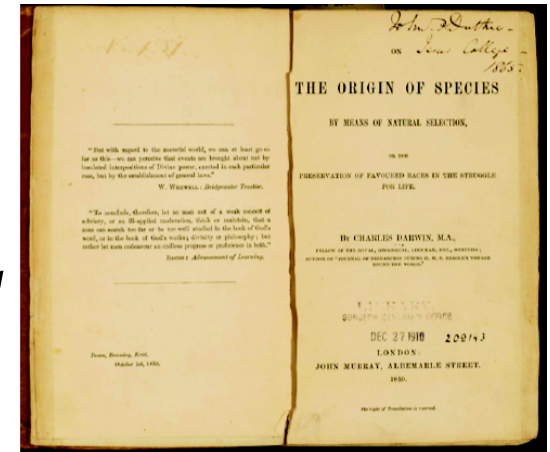
In termini compatibili con la Genetica moderna, lo schema di Lamarck implica che:

- 1) I fattori ambientali causano cambiamenti genomici ereditabili
- 2) I cambiamenti indotti (mutazioni) sono mirati a specifici geni
- 3) I cambiamenti indotti forniscono adattamento al fattore causativo originale

Dal punto di vista darwiniano, l'ambiente non è l'agente causativo, ma una forza selettiva che può promuovere la fissazione di quei cambiamenti casuali che sono adattativi nelle condizioni attuali



EVOLUZIONE



**Darwin ha definito l'evoluzione come
“discendenti con modifiche”.**

La centralità della selezione naturale è dovuta a tre fatti:

- Gli individui tendono ad aumentare di numero all'interno delle popolazioni
- Gli individui presentano caratteristiche diverse alcune delle quali sono ereditabili
- Gli individui hanno potenzialità diverse di sopravvivere e di riprodursi

La Sintesi Moderna

Teoria evolutiva di Darwin

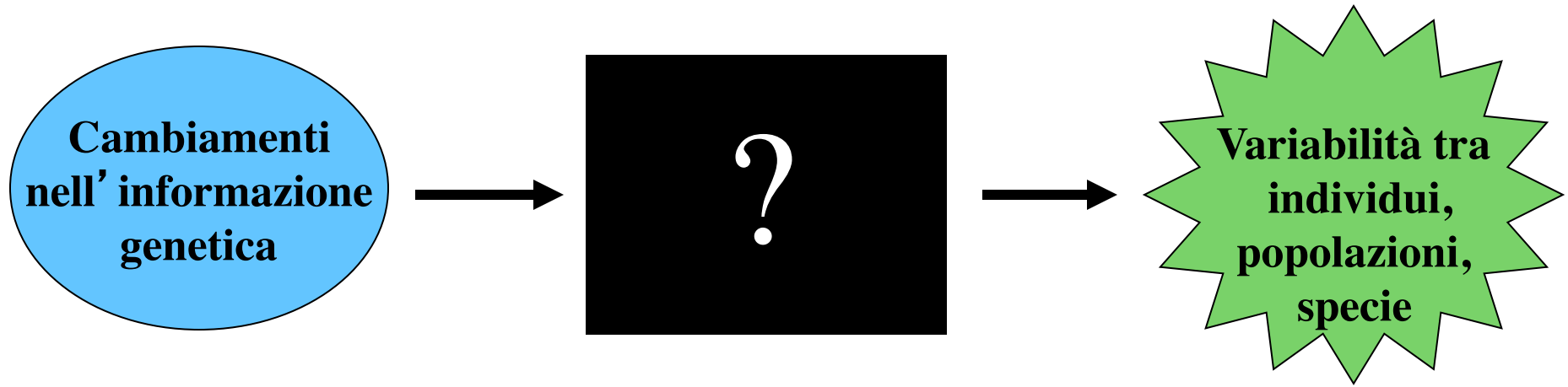
+

Teoria dell'ereditarietà di Mendel

=

Piccoli cambiamenti genetici producono variabilità su cui agisce la selezione naturale

Evoluzione



Biologia evolutivista dello sviluppo

EVO-DEVO



Lo sviluppo traduce i genotipi in fenotipi e genera le varianti morfologiche su cui la selezione naturale può agire

La selezione naturale può spiegare la sopravvivenza del più adatto, ma non può spiegare la comparsa del più adatto.

La selezione naturale può creare individui il cui sviluppo risponde all'ambiente in modo adattativo



EVO-DEVO

L' EVO-DEVO unifica due discipline biologiche:

- **La Biologia Evoluzionistica** che studia come le specie cambiano attraverso le generazioni
- **La Biologia dello Sviluppo** che studia come un organismo cambia durante il suo ciclo vitale

L' EVO-DEVO studia l'origine e la natura della variazione individuale su cui si esercita la selezione naturale.

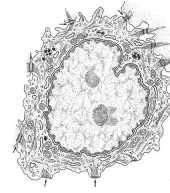
Punto cruciale dell'Evo-devo

- Il numero approssimativo di geni nei genomi di ciascun animale (circa 20.000) e la posizione relativa di molti di essi si sono conservati piuttosto bene in 100 milioni di anni e più di evoluzione
- Le sequenze di DNA di singoli geni che hanno la stessa funzione in animali diversi sono conservati in tutti gli animali in una misura che riflette semplicemente l'intervallo di tempo trascorso dal momento in cui due specie hanno cominciato a divergere dal loro antenato comune
- Solo una piccola frazione di geni, meno del 10 %, è utilizzata per la realizzazione dell'architettura e della forma del corpo nel corso dello sviluppo
- Tutta la variabilità di forme diverse degli animali è dovuta a un piccolo numero di geni conservati chiamati **geni della cassetta degli attrezzi**

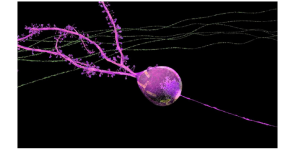
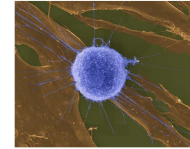
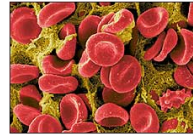
**DA CHE DIPENDE ALLORA TUTTA
QUESTA VARIABILITA'?**

Regolazione genica

Geni "domestici"



Geni esecutori



Geni regolatori



Enhancer



Trasposoni



RNA regolativi



A



B

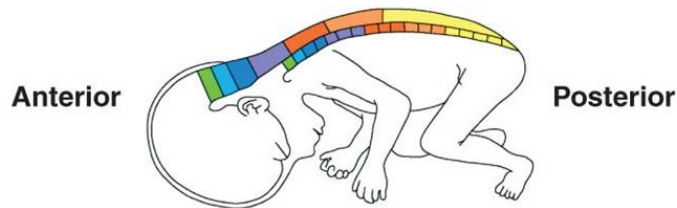
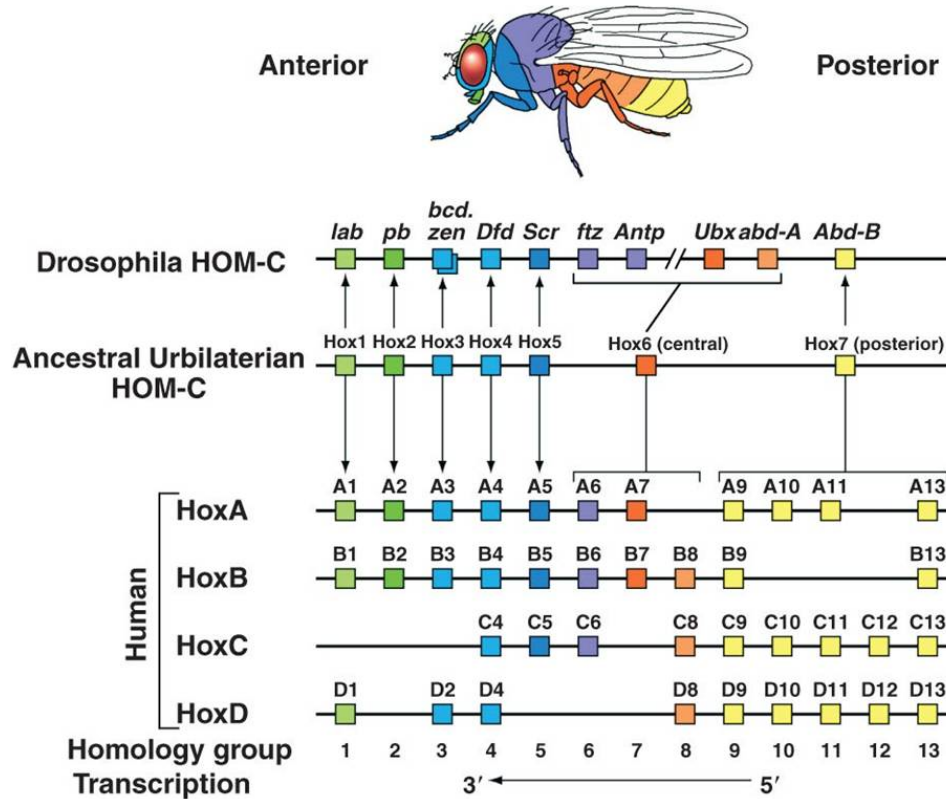


C



Cambiamenti nei geni → Cambiamenti nello sviluppo → Nuove specie

I geni omeotici

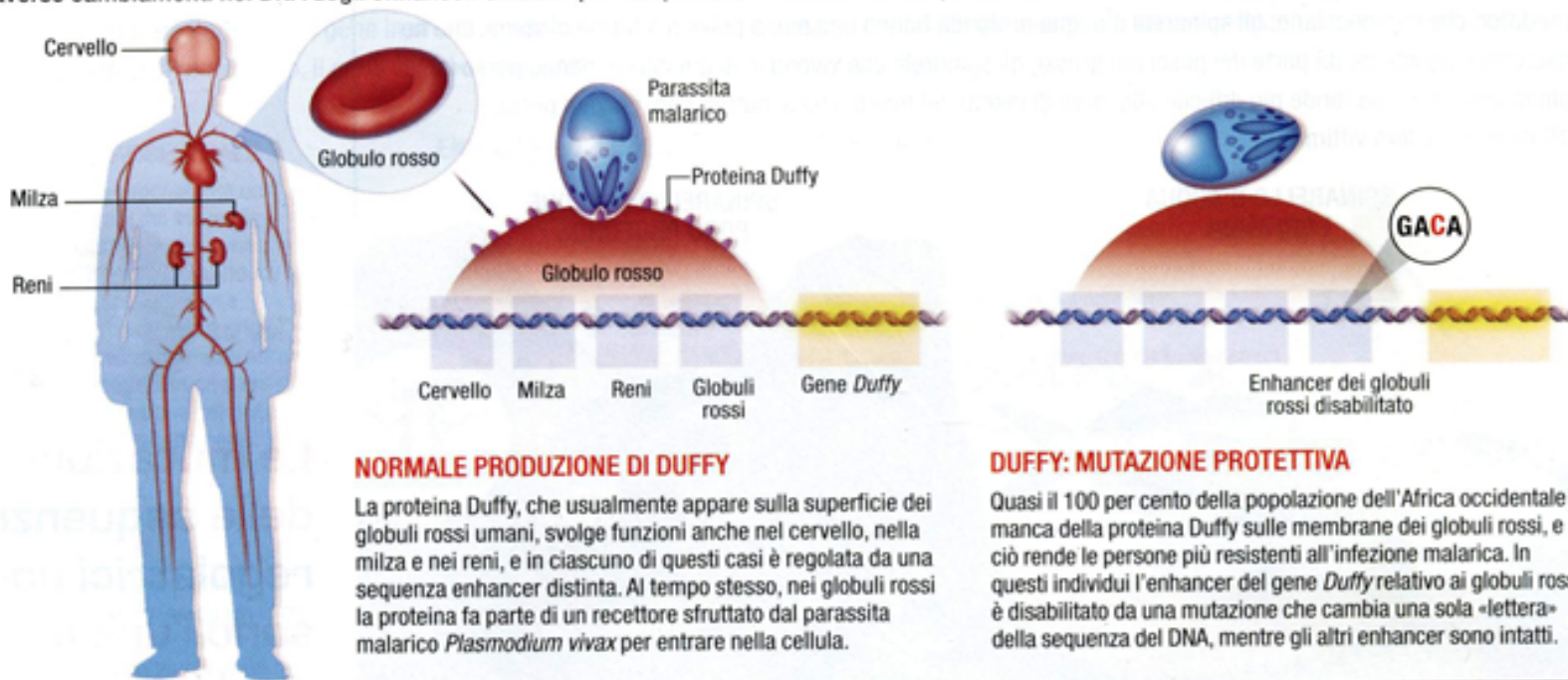


Perdita di un enhancer nella specie umana

La diversità umana

Anche il genoma umano reca i segni di un'evoluzione avvenuta attraverso cambiamenti nel DNA degli enhancer. Un esempio è la perdita

adattativa della proteina Duffy nei globuli rossi della popolazione dell'Africa occidentale, dove la malaria è endemica.



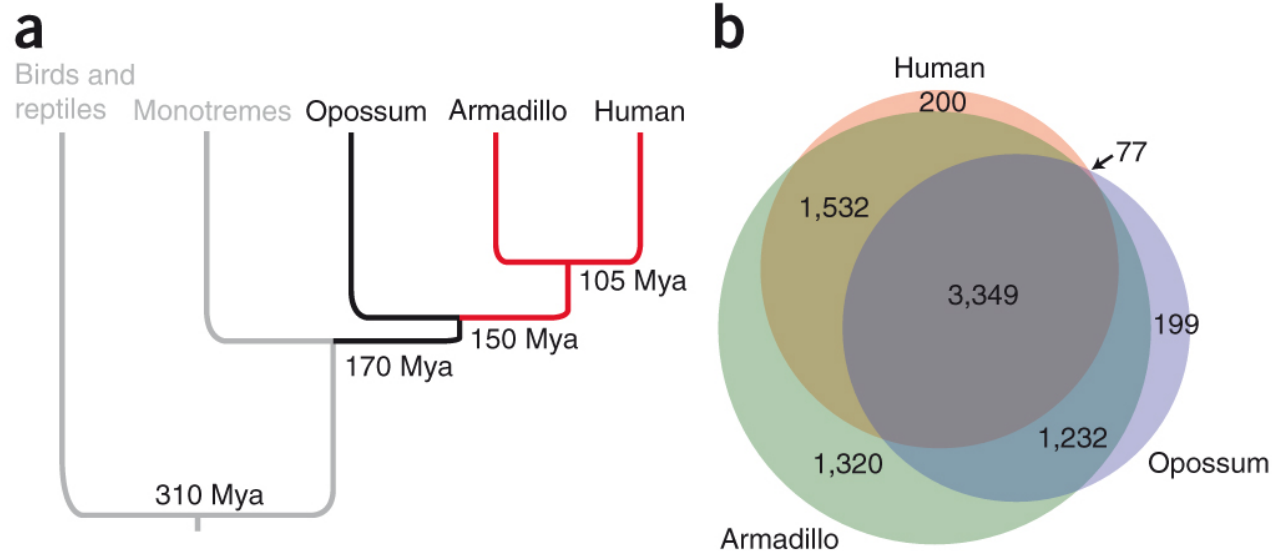
“I trasposoni hanno mediato il ricablaggio delle reti di regolazione dei geni contribuendo all’evoluzione della gravidanza nei mammiferi”

(Lynch et al., 2011 Nature Genetics)



Le novità tipiche dei mammiferi Euteri (placentati) includono:

- Lo sviluppo interno prolungato
- Il riconoscimento materno della gravidanza
- Una placenta invasiva
- Un endometrio uterino riccamente vascolarizzato
- Il differenziamento delle cellule stromali dell'endometrio in risposta al progesterone e all'cAMP



Evoluzione del trascrittoma delle cellule stromali dell'endometrio nei mammiferi. I mammiferi placentati sono in rosso

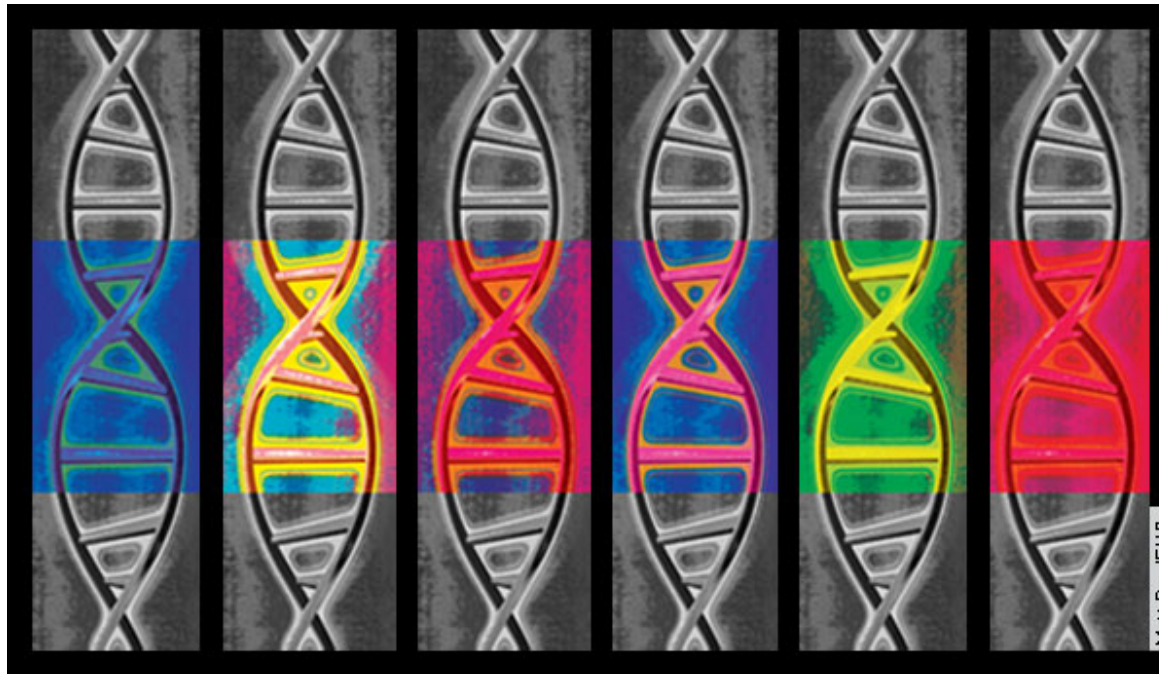
CONCLUSIONI

L'evoluzione è graduale ma non progredisce a una velocità costante.

I trasposoni rappresentano gli strumenti ideali per rapidi cambiamenti evolutivi.

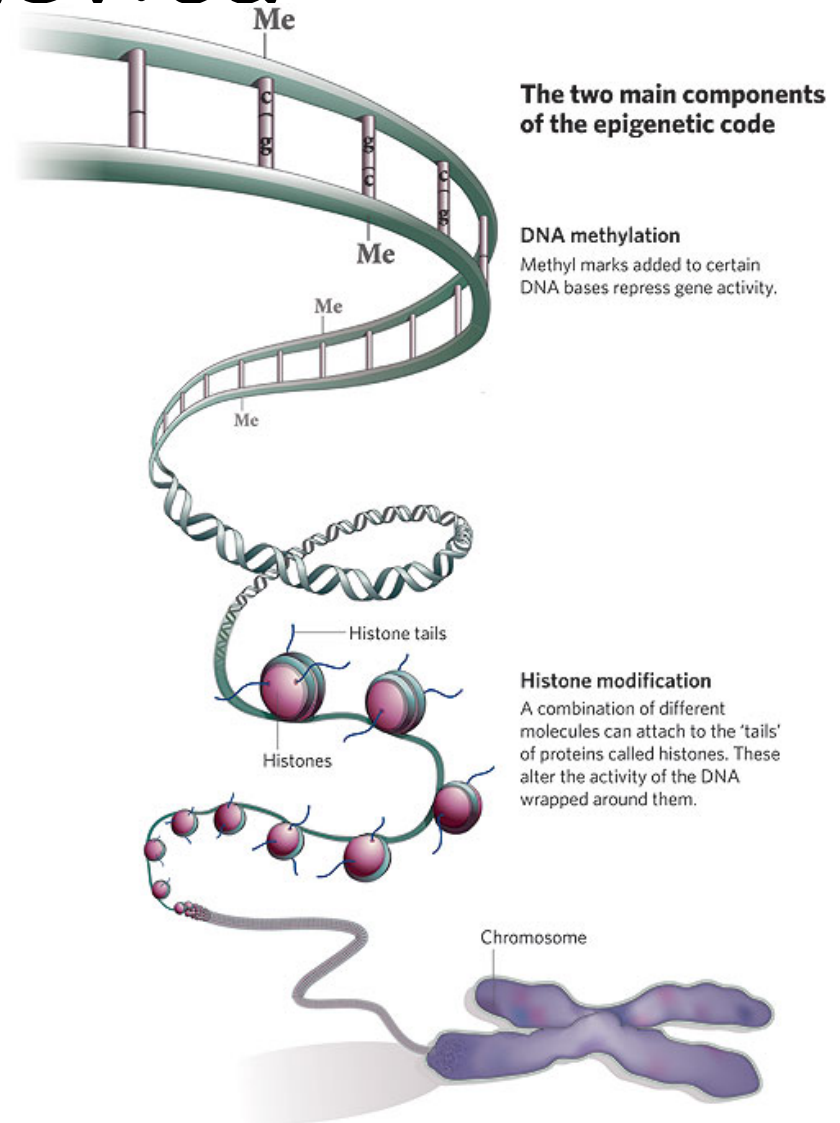
Epigenetica

- Il merito per avere coniato, nel 1942, il termine epigenetica, definita come "la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto e pone in essere il fenotipo", viene tributato a Conrad Waddington (1905



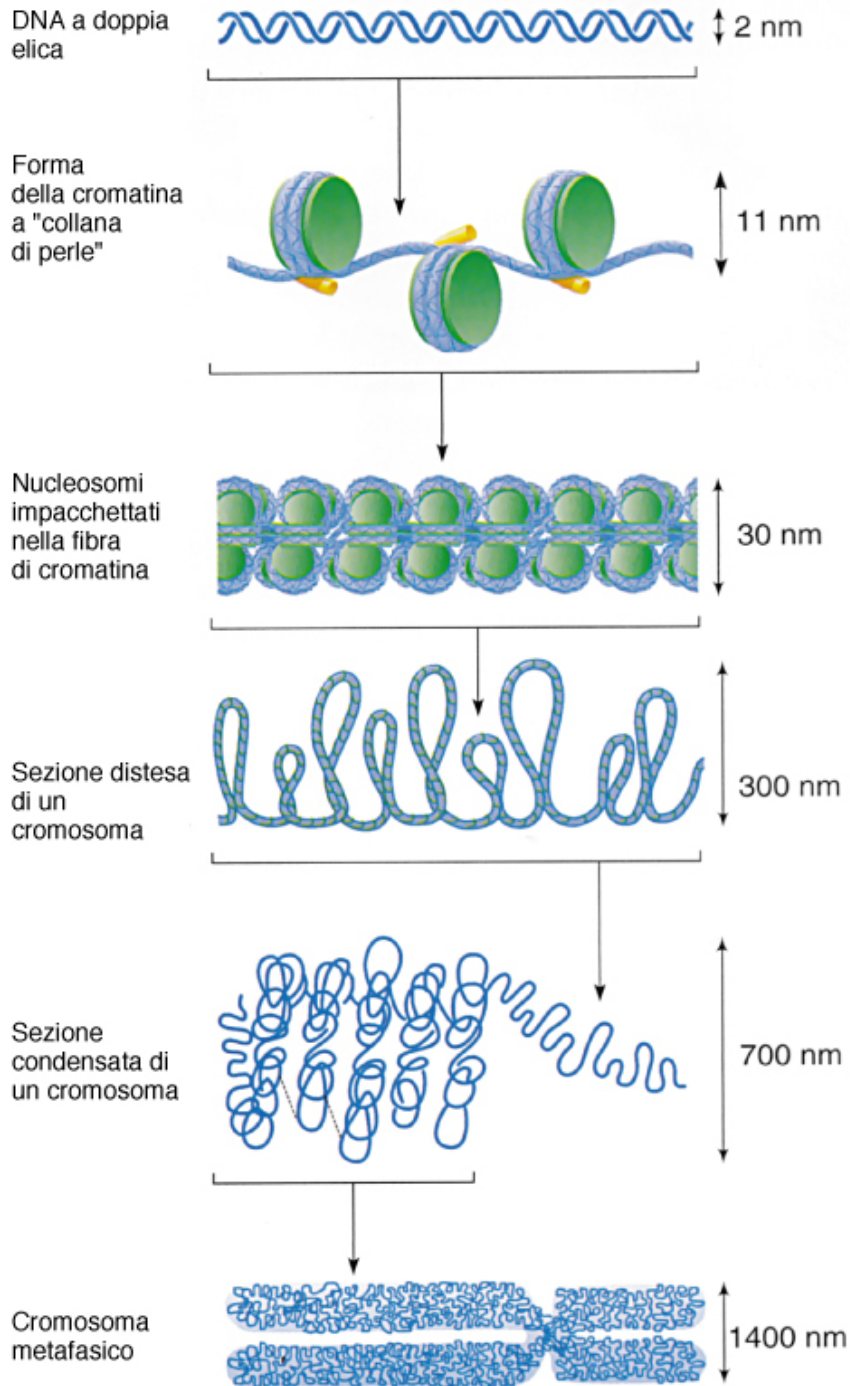
Epigenetica

Nel ventunesimo secolo viene definita come "lo studio delle modificazioni ereditabili nella funzione del genoma che si verificano senza cambiamenti della sequenza di DNA".

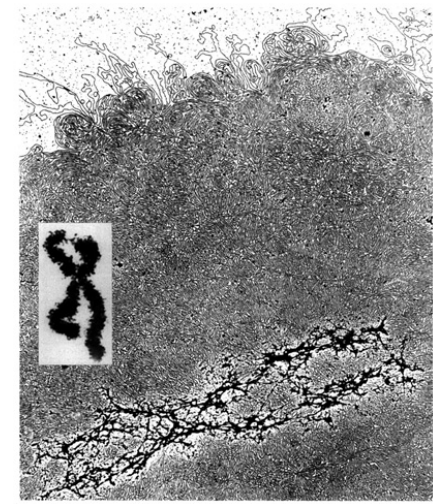
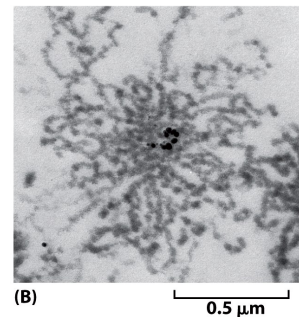
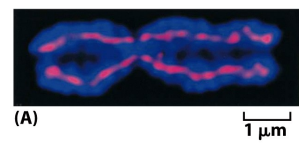
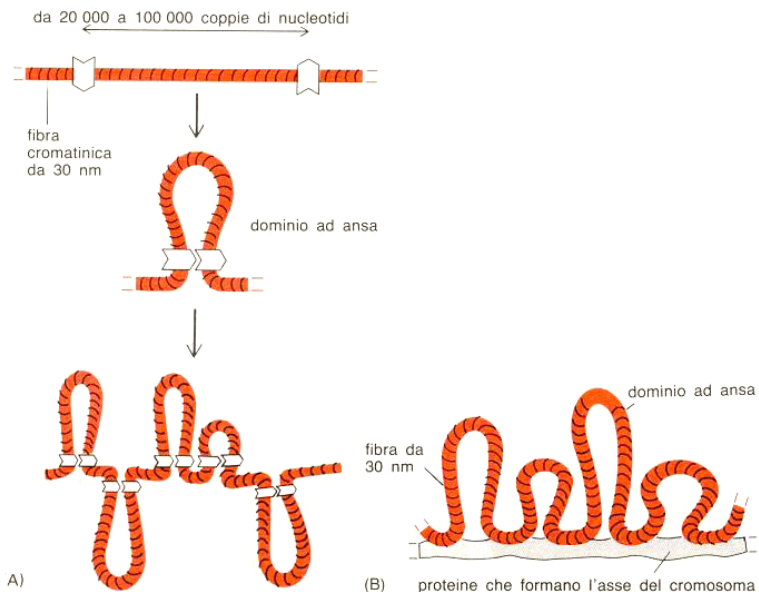


Epigenetica

- Il termine Epigenetica venne introdotto nel 1942 da Conrad Waddington che definì l'Epigenetica come “la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto e pone in essere il fenotipo”.
- Oggi l'Epigenetica viene definita come "lo studio delle modificazioni ereditabili nella funzione del genoma che si verificano senza cambiamenti nella sequenza di DNA”.
- La regolazione epigenetica contribuisce in maniera significativa alla complessità funzionale dei genomi di tutti gli organismi e controlla diversi aspetti della vita come lo sviluppo e il differenziamento degli organismi multicellulari, la suscettibilità alle malattie e l'interazione tra organismo e ambiente.



Il livello finale nella gerarchia di compattamento della cromatina è rappresentato dal cromosoma mitotico

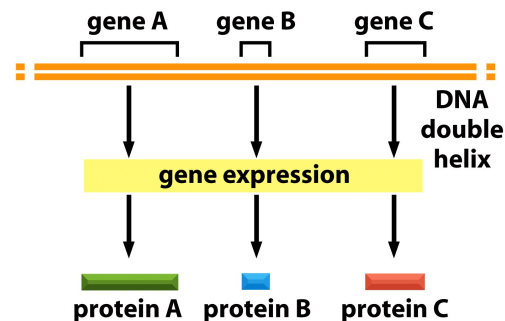


Ciò è geometricamente equivalente a compattare 40km di corda all' interno di una pallina da tennis



La problematica posta da tale elementare considerazione va ben oltre la questione strutturale

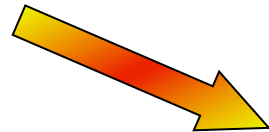
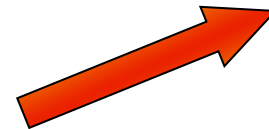
La precisione spaziale e temporale propria dei processi replicativi e trascrizionali troverebbe difficilmente spiegazione in assenza di un ordine strutturale all' interno del nucleo.



La cromatina si distingue in:

- eucromatina

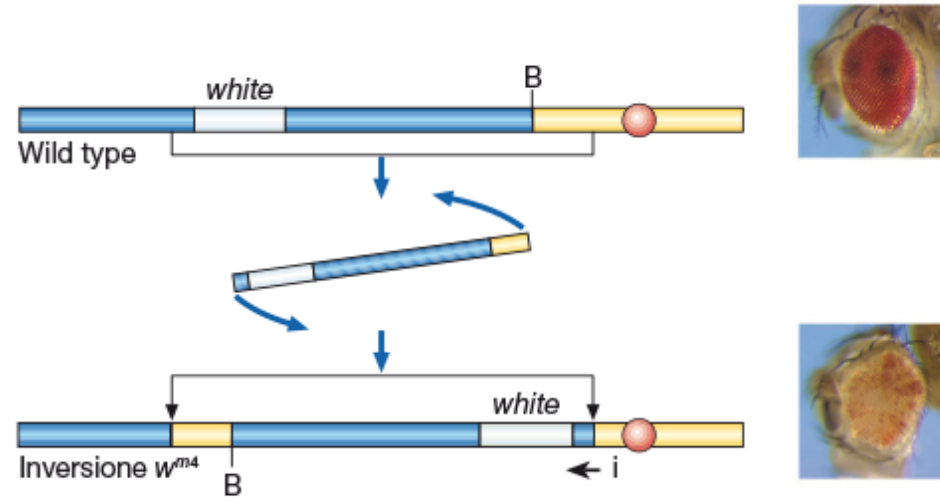
- eterocromatina



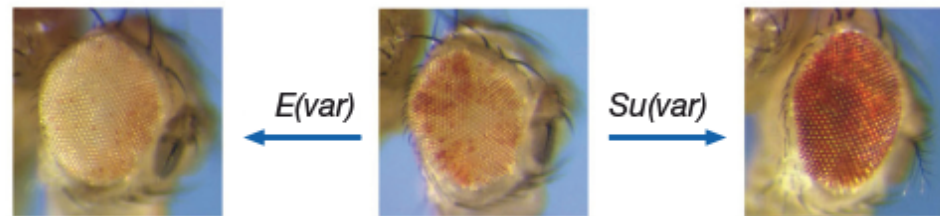
facoltativa

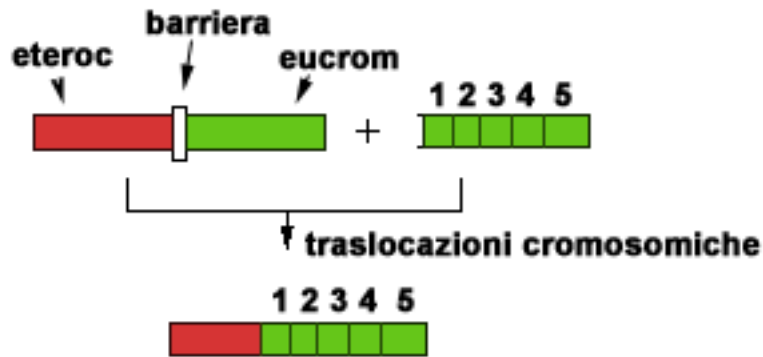
costitutiva

(a)



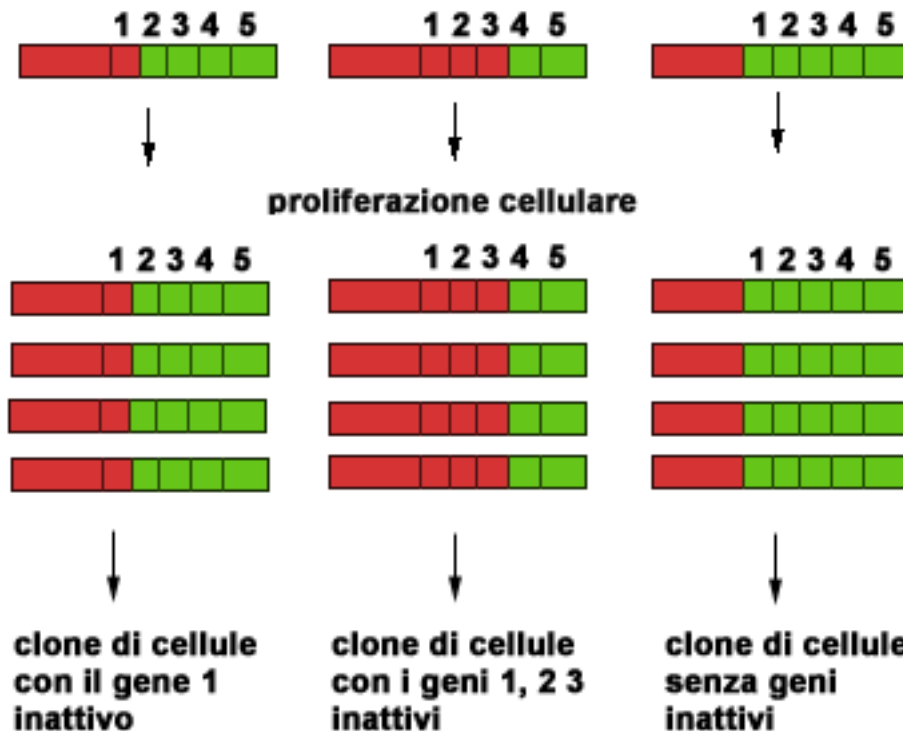
(b)





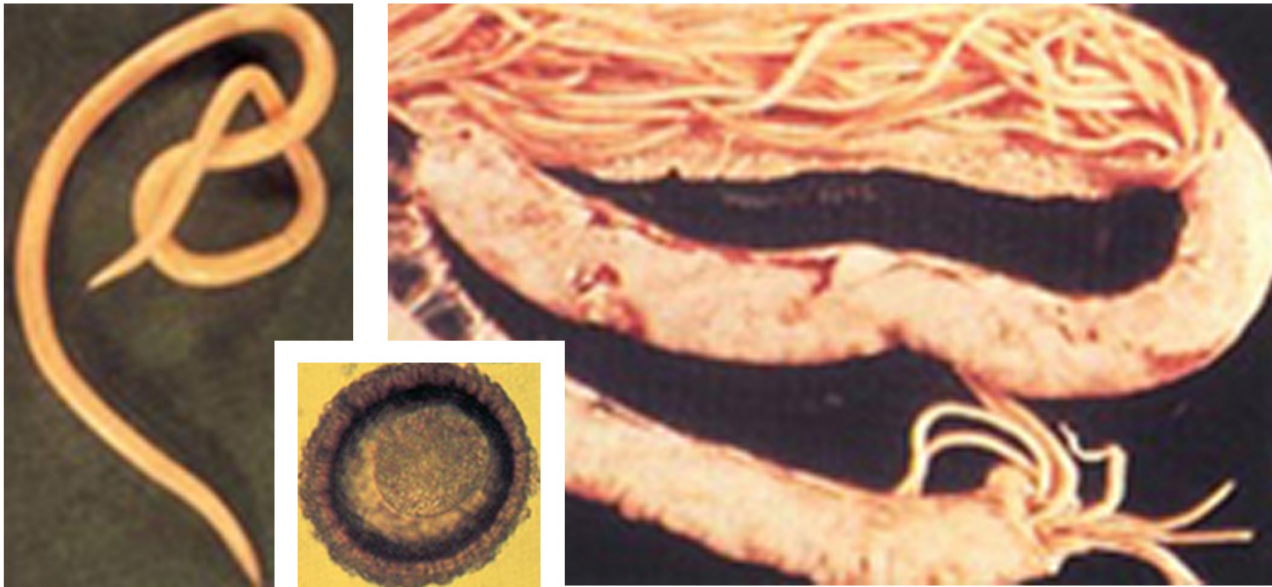
Variegazione
Per effetto di
posizione e
memoria cellulare

precocemente nell'embrione che si sviluppa l'eterocromatina si forma e diffonde nell'eucromatina circostante in grado diverso in cellule diverse



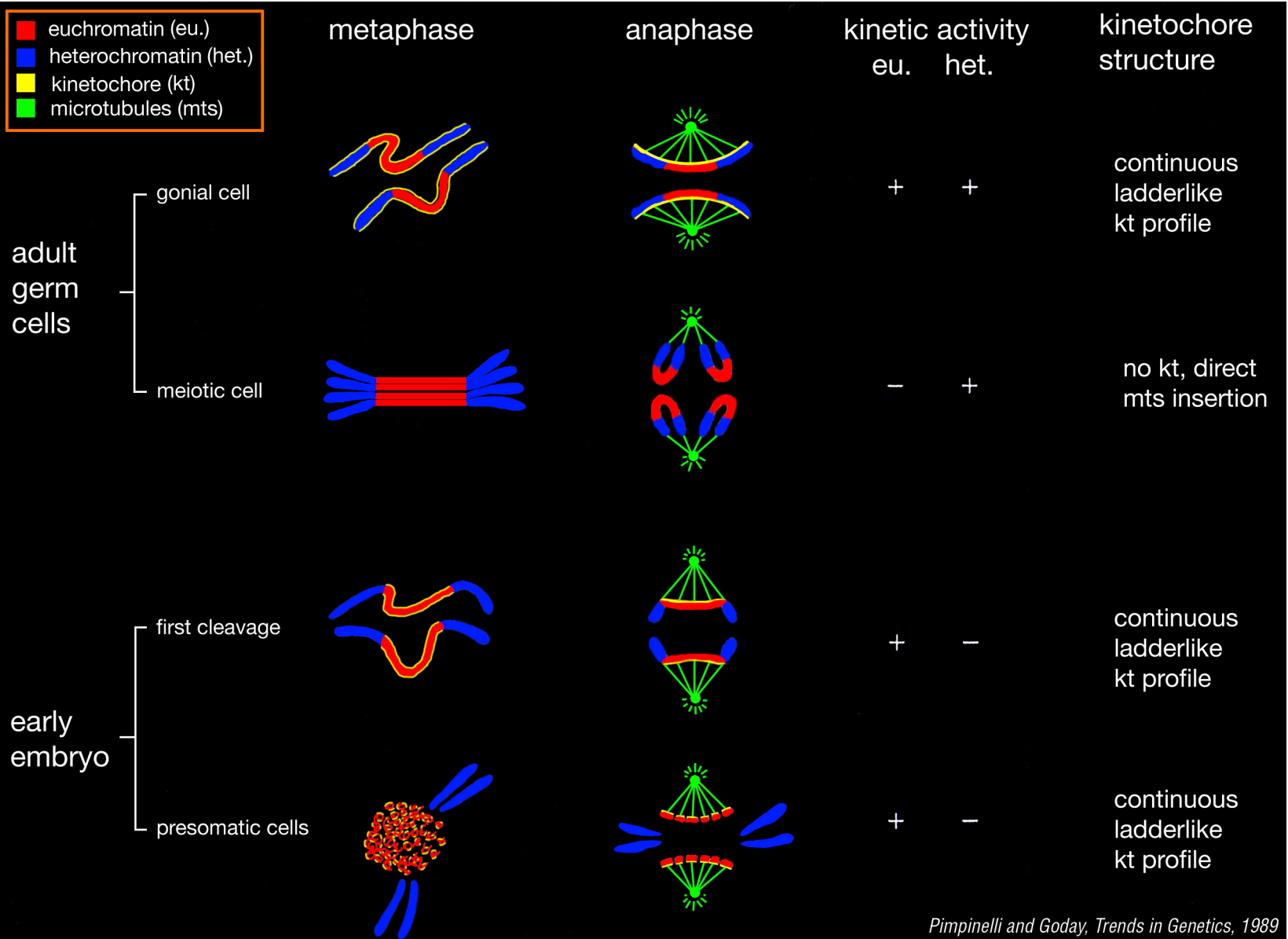
PARASCARIS: DETERMINAZIONE EPIGENETICA DEL CENTROMERO
ELIMINAZIONE CROMATINICA

Ascaris megalocephala
(*Parascaris equorum*)



Gli studi citogenetici su
parascaris equorum hanno
fornito un contributo

Determinazione epigenetica del centromero





a-b) Polifenismi stagionali nelle larve di *Nemoria arizonaria*; c) nella farfalla *Precis octavia*; d) plasticità nel colore del corpo in risposta alla temperatura: la cavalletta *Romalea microptera*; e) insetto arlecchino; f) la nutrizione influenza la dimensione del corpo: la cavalletta *Taeniopoda eques*

- Sviluppo di organismi multicellulari
- Interazione organismo-ambiente
(dieta e tossine ambientali possono modificare i profili d



- Patogenesi delle malattie

EREDITA' EPIGENETICA: IMPRINTING GENOMICO

Modificazione epigenetica reversibile legata alla formazione dei gameti che sovverte il principio mendeliano dell'equivalenza degli incroci reciproci

Espressione differenziale di un gene in relazione alla sua origine parentale



Bardotto: incrocio tra un'asina e un cavallo



Mulo: incrocio tra cavalla e asino

Cavallo $2N=64$

Asino $2N=62$

Meccanismi molecolari che controllano i fenomeni epigenetici

- Modificazioni post-traduzionali di istoni e proteine cromosomiche non istoniche
- Metilazione del DNA
- siRNA e ncRNA



LE PROTEINE ISTONICHE

(A)

H2A



H2B



H3



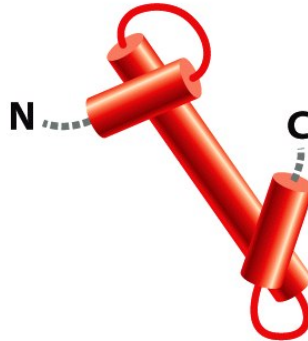
H4



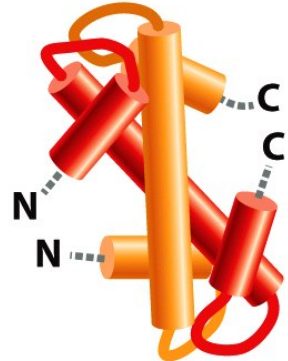
N-terminal tail

histone fold

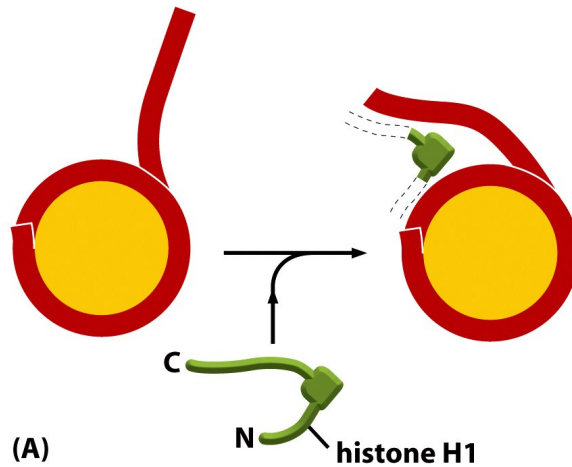
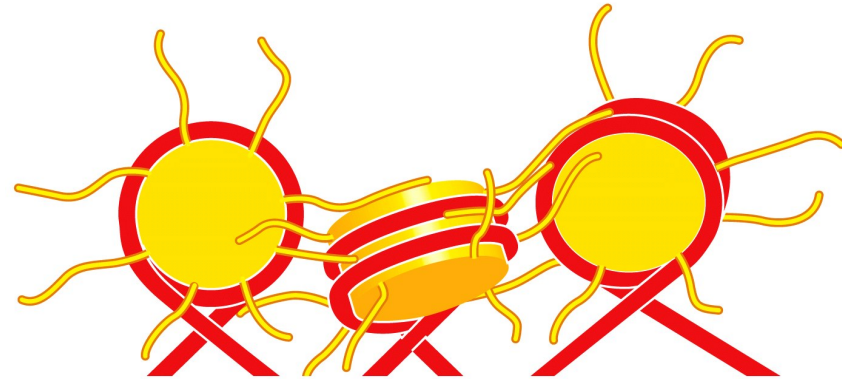
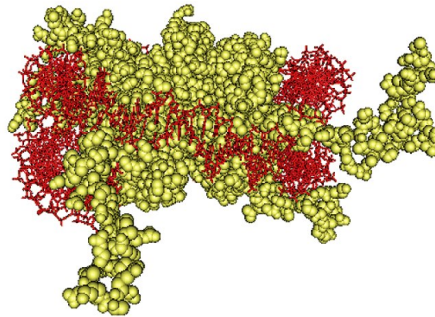
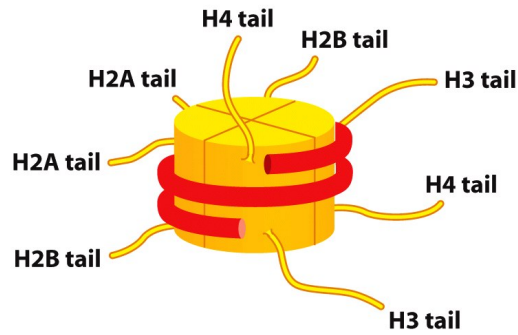
(B)



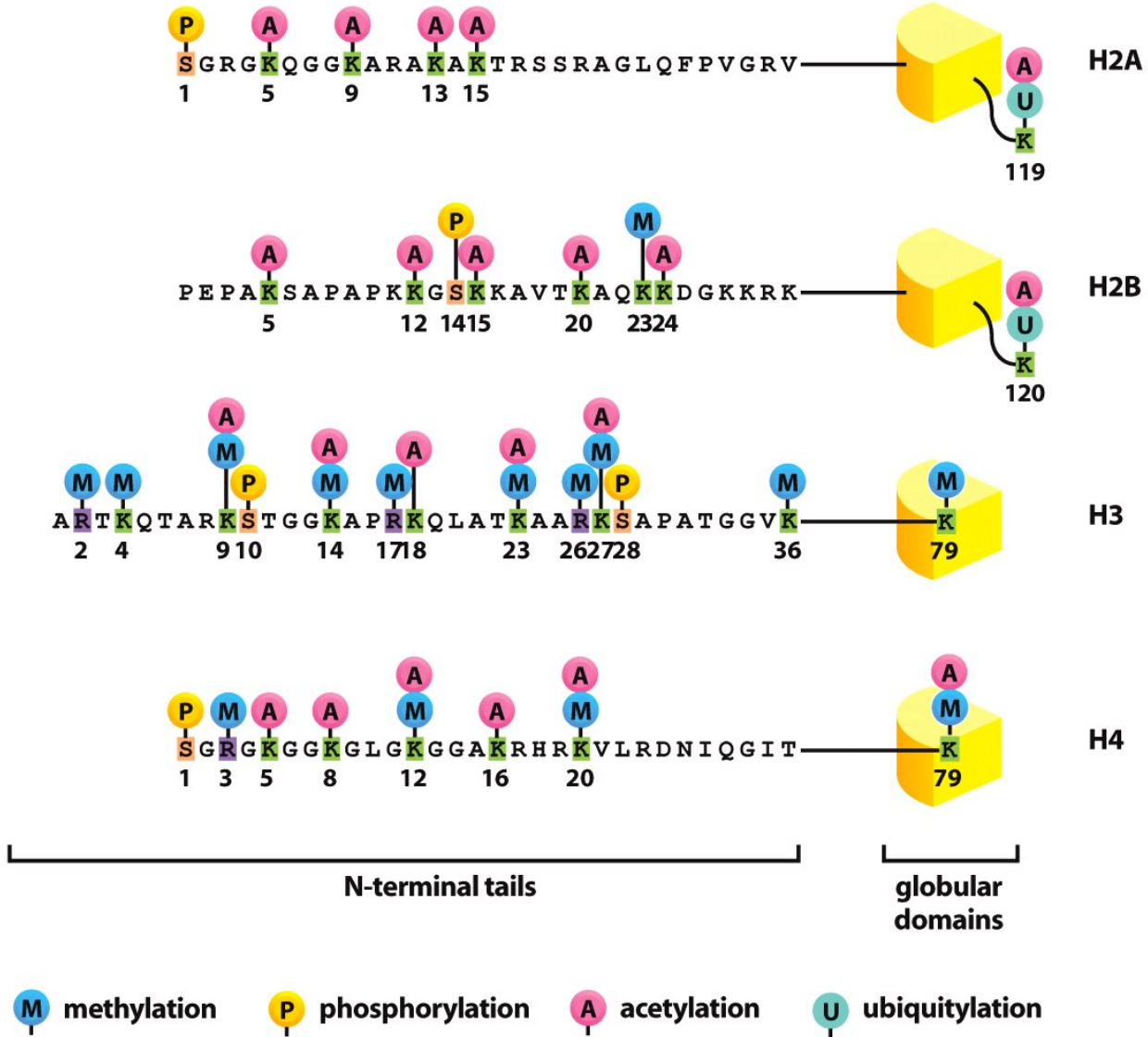
(C)



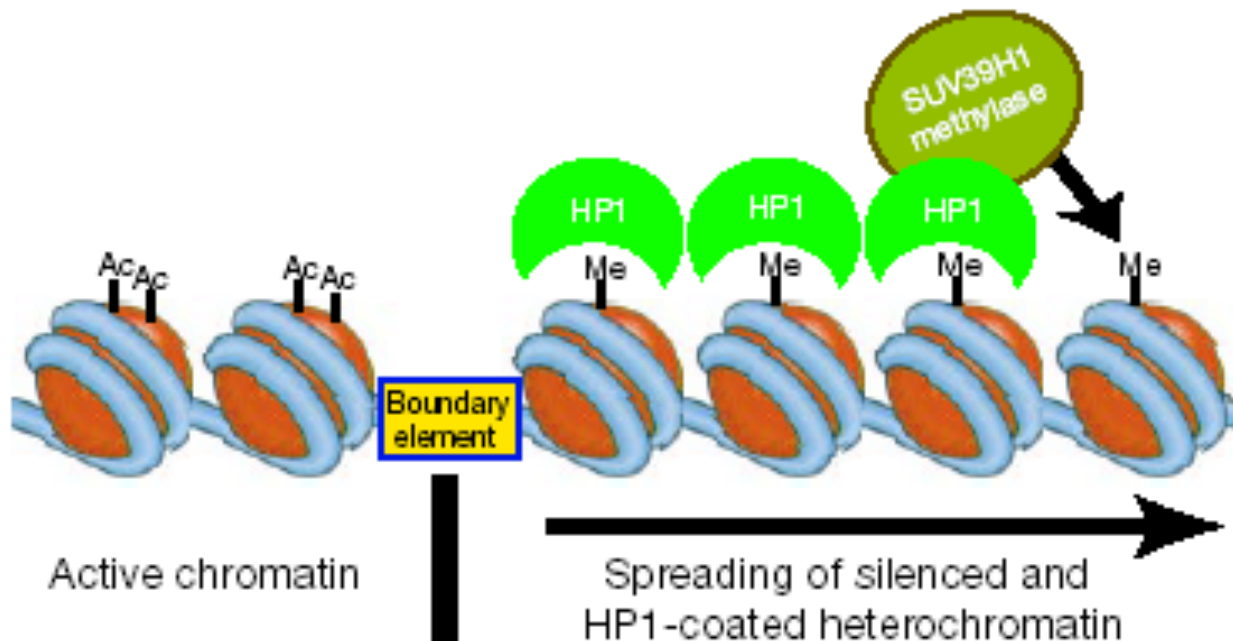
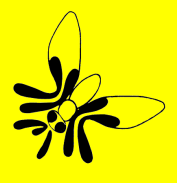
La fibra di 30nm è stabilizzata dalle code N-terminali degli istoni del core nucleosomale e dall'istone H1



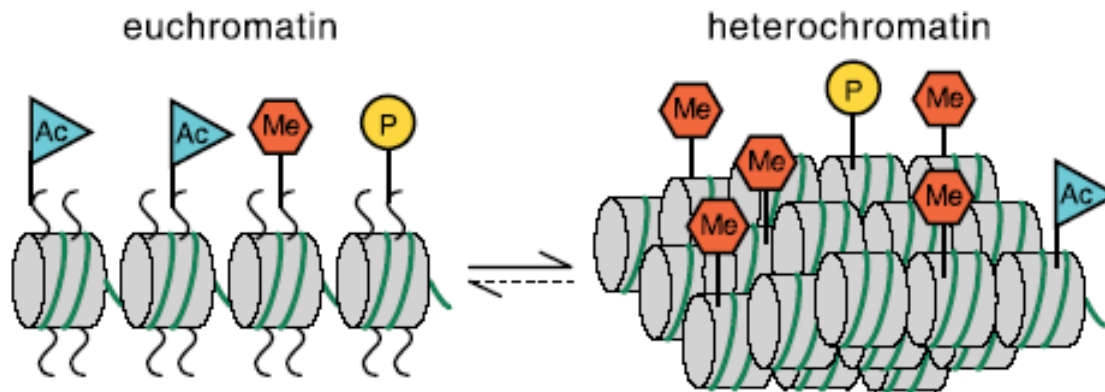
Modificazioni post traduzionali delle code N-terminali degli istoni garantiscono flessibilità strutturale e versatilità funzionale alla cromatina



Modello per la formazione della eterocromatina basato sull'interazione HMTasi-H3MeK9-CHDHP1



Diversi tipi di struttura di ordine superiore dipendono dalla concentrazione locale e dalla combinazione di nucleosomi modificati differenzialmente



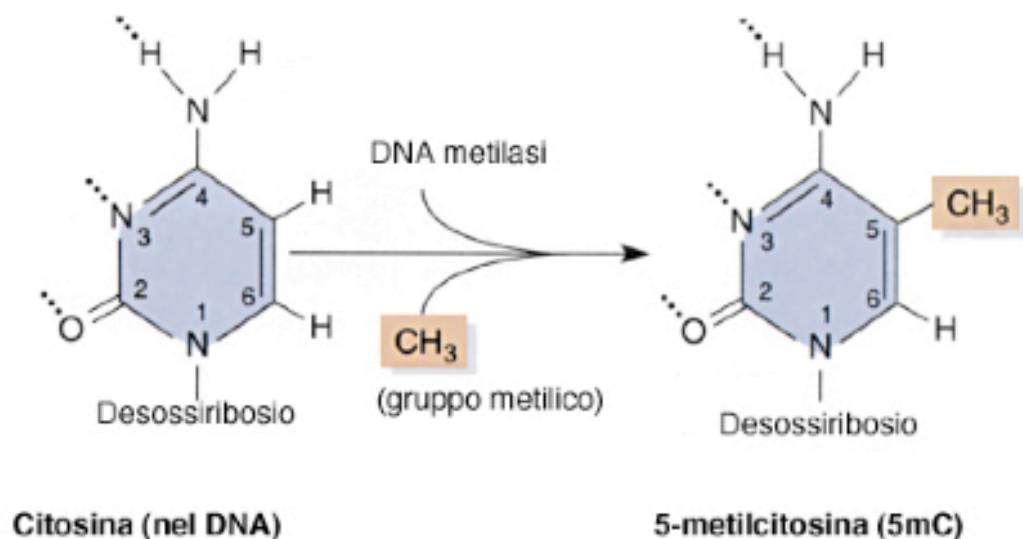
In pratica le
modificazioni
istoniche servono a
definire particolari
stati
della cromatina.

Meccanismi epigenetici: metilazione del DNA

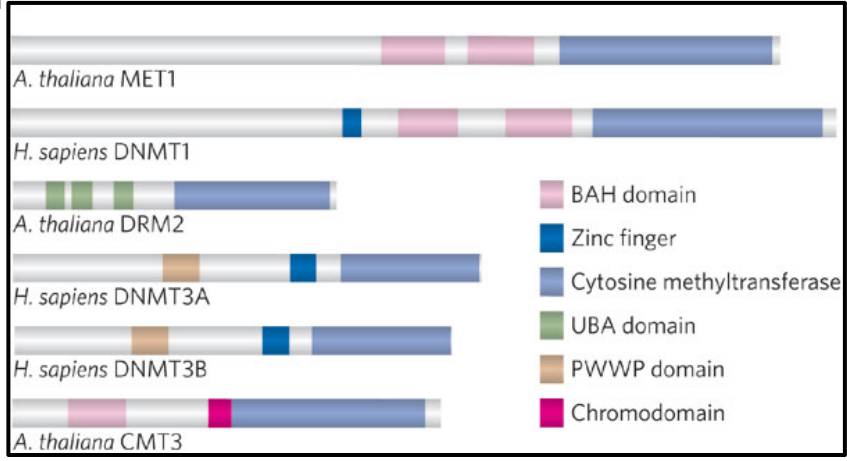
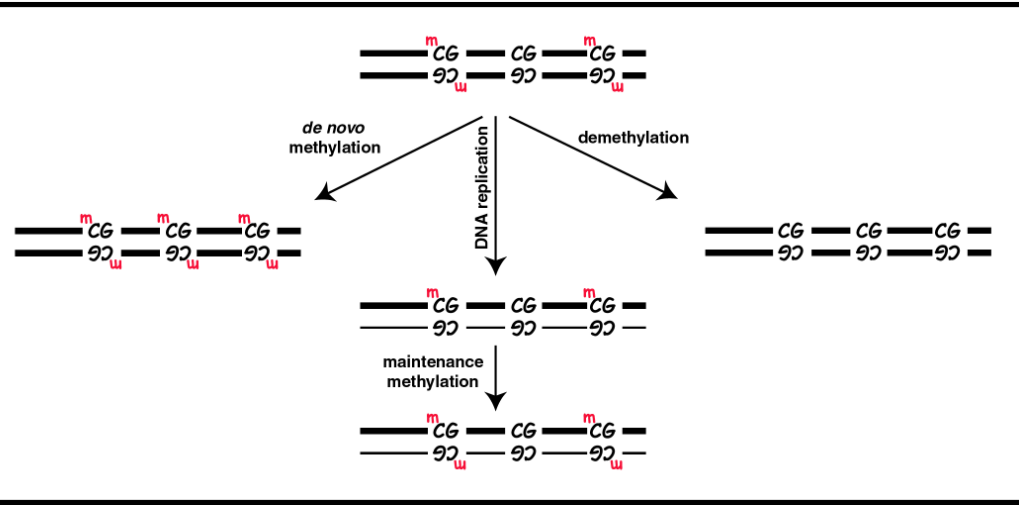
La metilazione del DNA è un processo post-replicativo. L'estensione delle modificazioni riguardanti la metilazione del DNA è fondamentalmente decisa durante lo sviluppo. La metilazione del DNA è quindi uno dei meccanismi correlati con il differenziamento cellulare, tramite l'inibizione dell'espressione genica a livello trascrizionale.

Figura 17.5

Produzione di 5-metilcitosina nel DNA per azione dell'enzima DNA metilasi.



La metilazione del DNA è ereditabile ed è catalizzata e mantenuta da DNMTs (DNA (citosina-5) metiltransferasi)



Fattori ambientali che influenzano i pattern epigenetici

- NUTRIZIONE



- STRESS



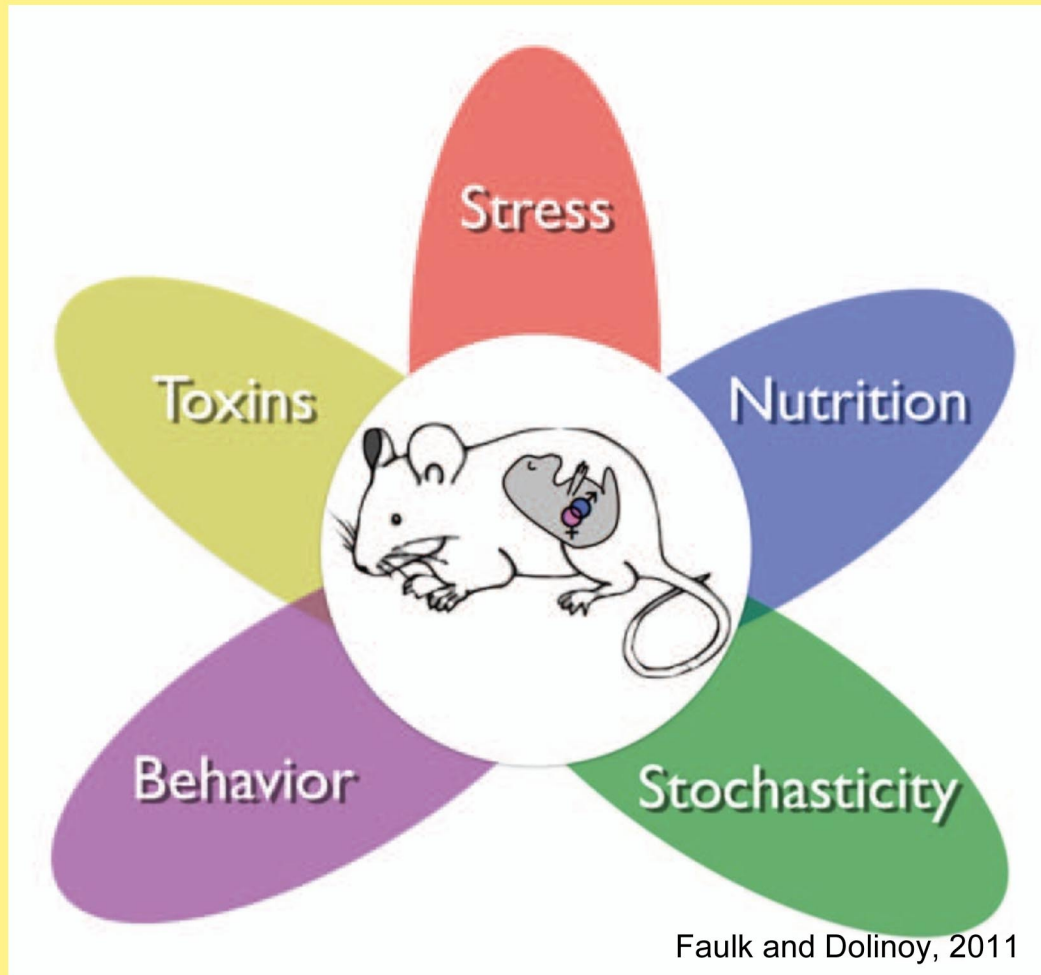
- ESERCIZIO FISICO



- INQUINANTI



“Ambiente” e modificazioni epigenetiche nel feto



I fattori ambientali operano individualmente ed in combinazione. Ognuno dei fattori rappresentati può agire sulle cellule embrionali attraverso differenti meccanismi e risultare in un ampio pannello di cambiamenti epigenetici.