



Tesi di Laurea in  
**Scienze Biologiche**  
AA 2019/2020

—  
Dipartimento  
di Scienze  
della Vita  
e dell'Ambiente  
**DISVA**

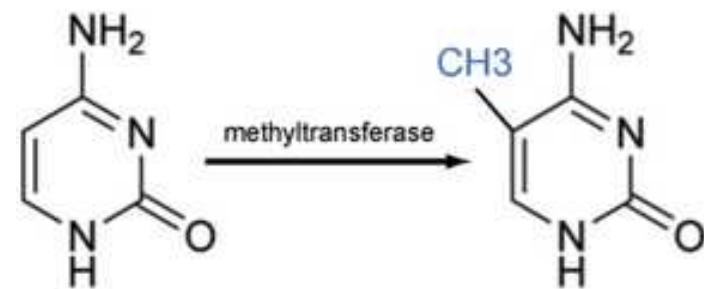
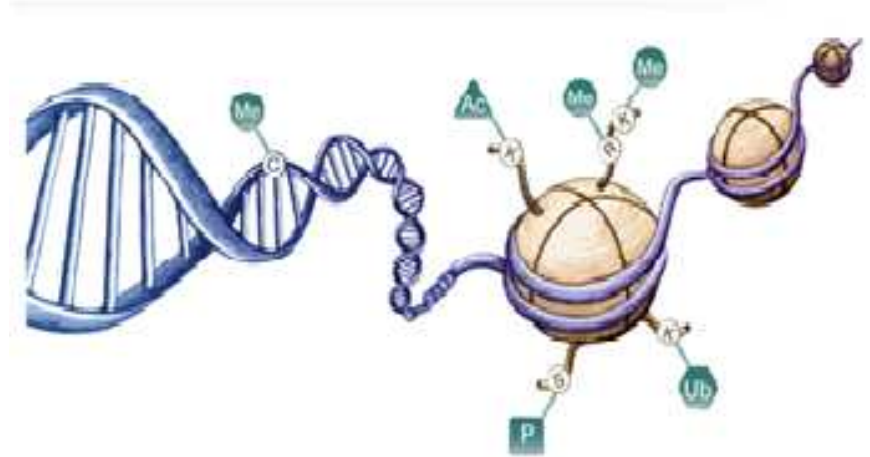
*Fenomeni epigenetici di metilazione del DNA alla base del  
dimorfismo sessuale nel cervello di mammifero*

Laureanda  
**Giorgia Camacci**

Docente referente  
**Prof.ssa Oliana Carnevali**

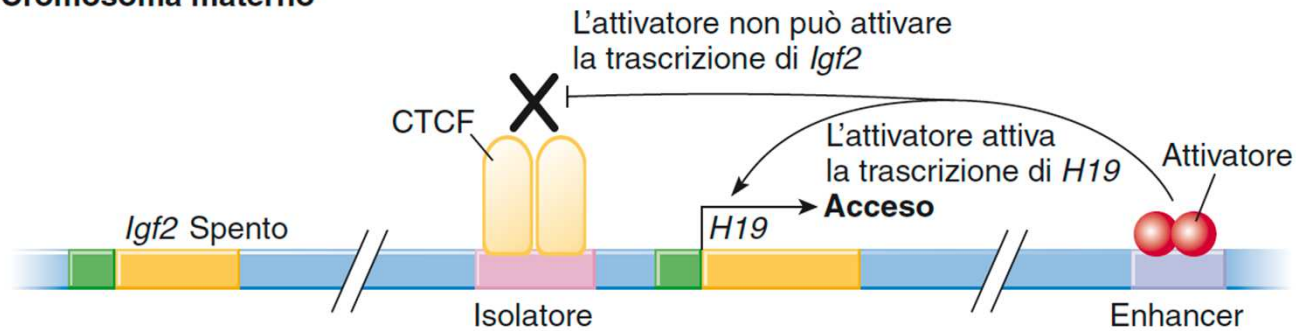
I **FENOMENI EPIGENETICI** sono tutti quei meccanismi che regolano l'espressione di un gene, attivandone o reprimendone la trascrizione, con conseguente impatto sul fenotipo senza apportare alcuna modifica alla sequenza di DNA.

La **METILAZIONE** è uno dei fenomeni epigenetici di maggiore rilevanza, prevede l'aggiunta di un gruppo metile, ad opera delle DNMT, alle code istoniche o ai residui di citosina delle isole CpG.

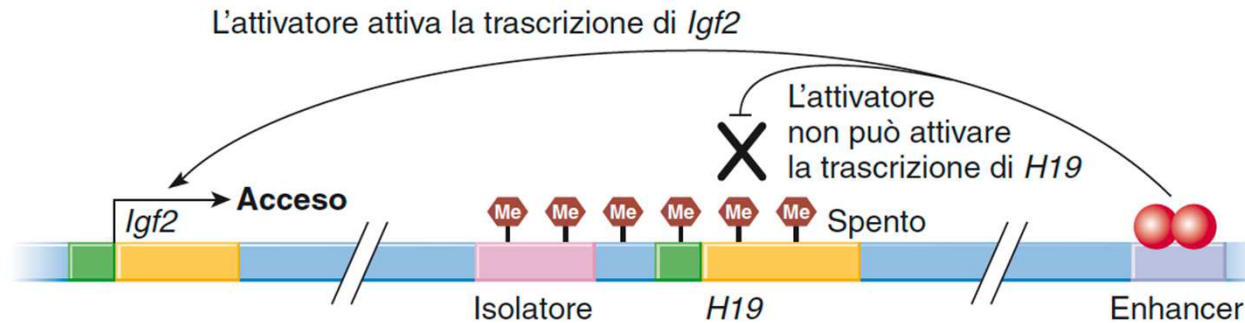


# La **metilazione** del DNA nei mammiferi è associata alla modulazione **dell'espressione genica**.

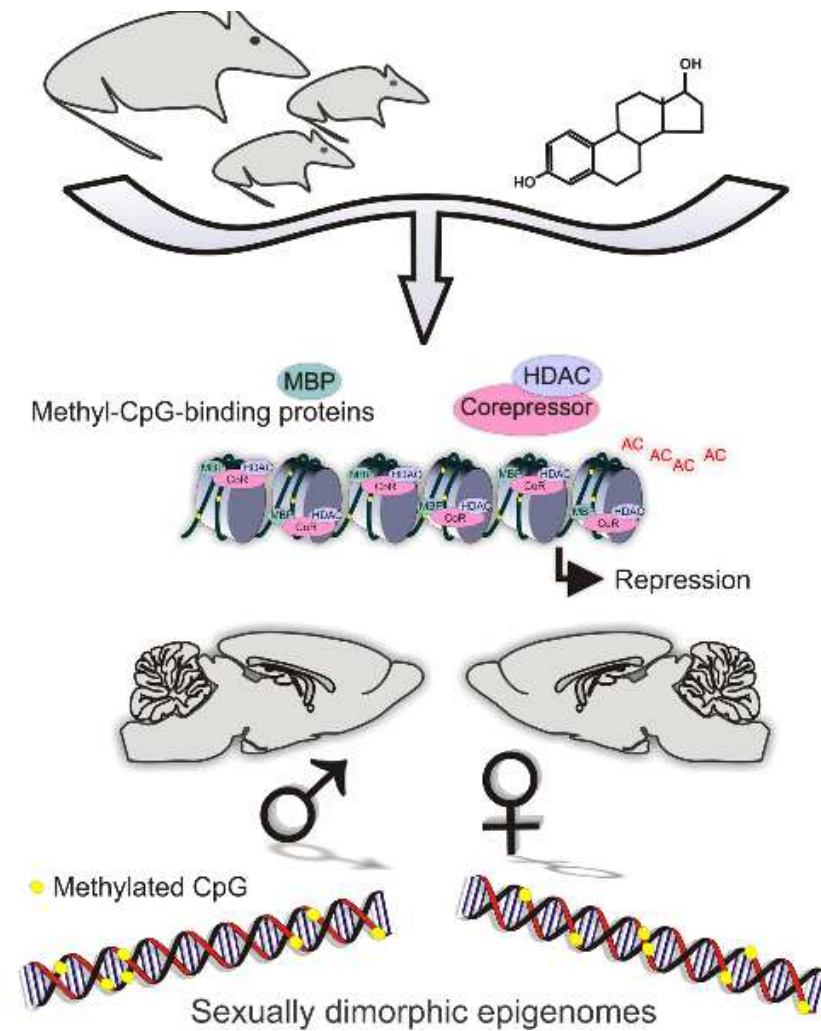
a) **Cromosoma materno**



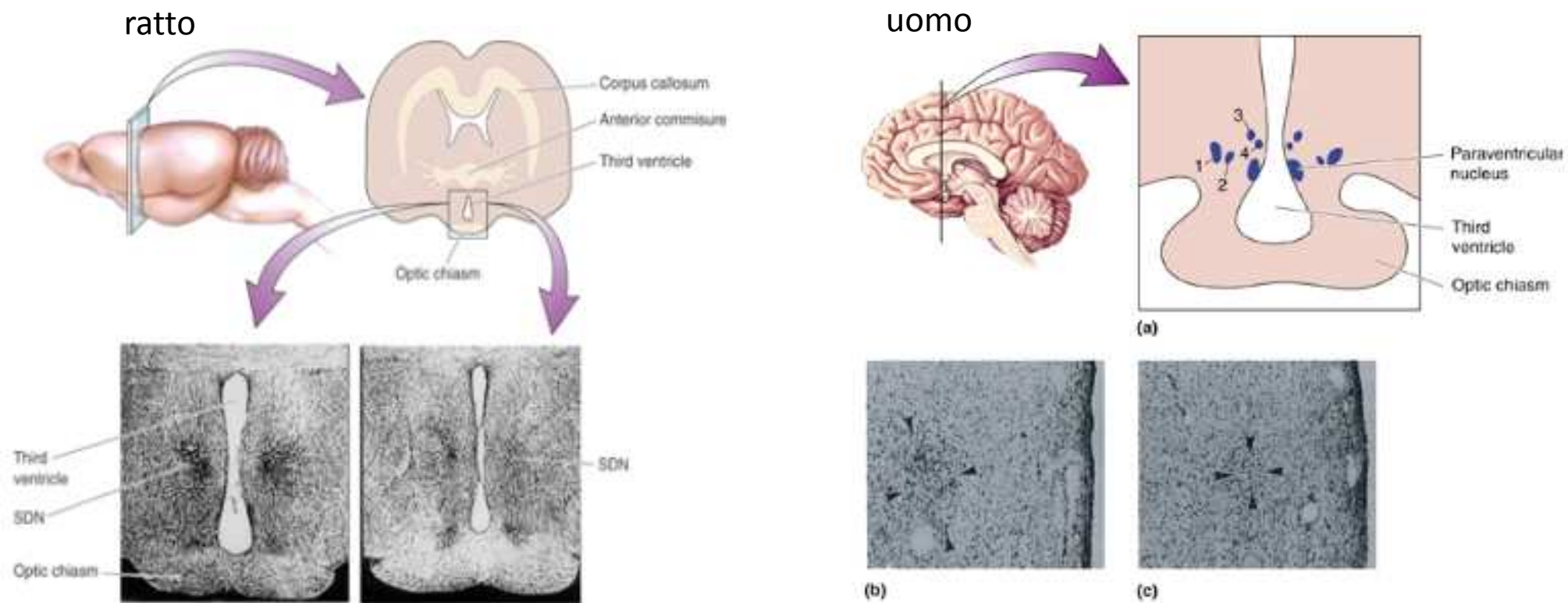
b) **Cromosoma paterno**



# Fenomeni di metilazione alla base del differenziamento sessuale

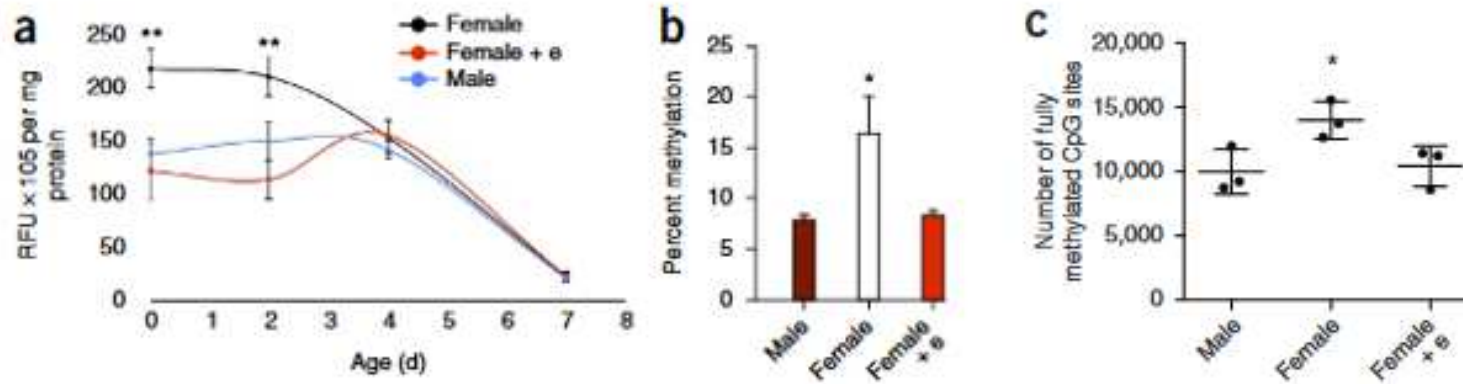
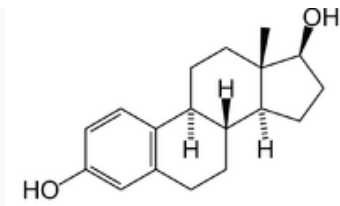


L'area preottica dell'ipotalamo (**POA**) presenta un chiaro dimorfismo sessuale.



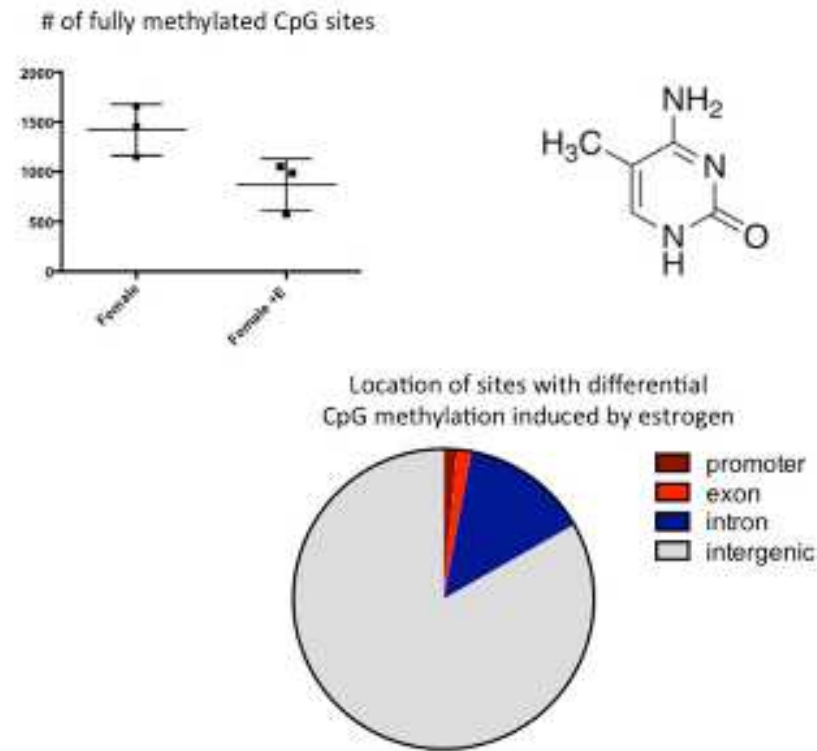
L' **SDN** nel ratto, analogo dell'**INAH** nell'uomo, è **più sviluppato nei maschi**.

# Ruolo degli estrogeni nella metilazione



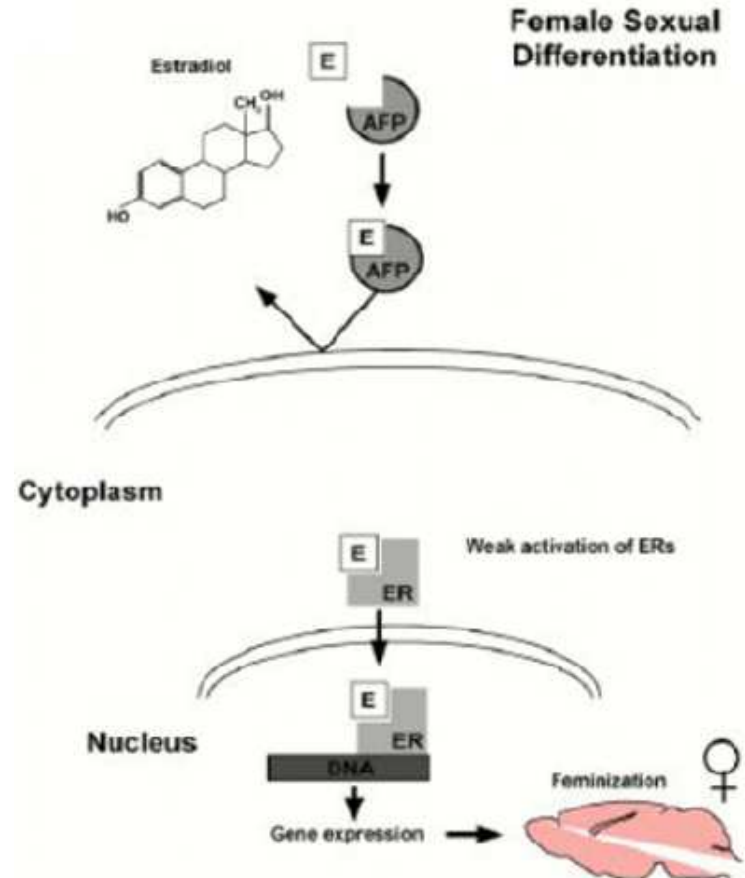
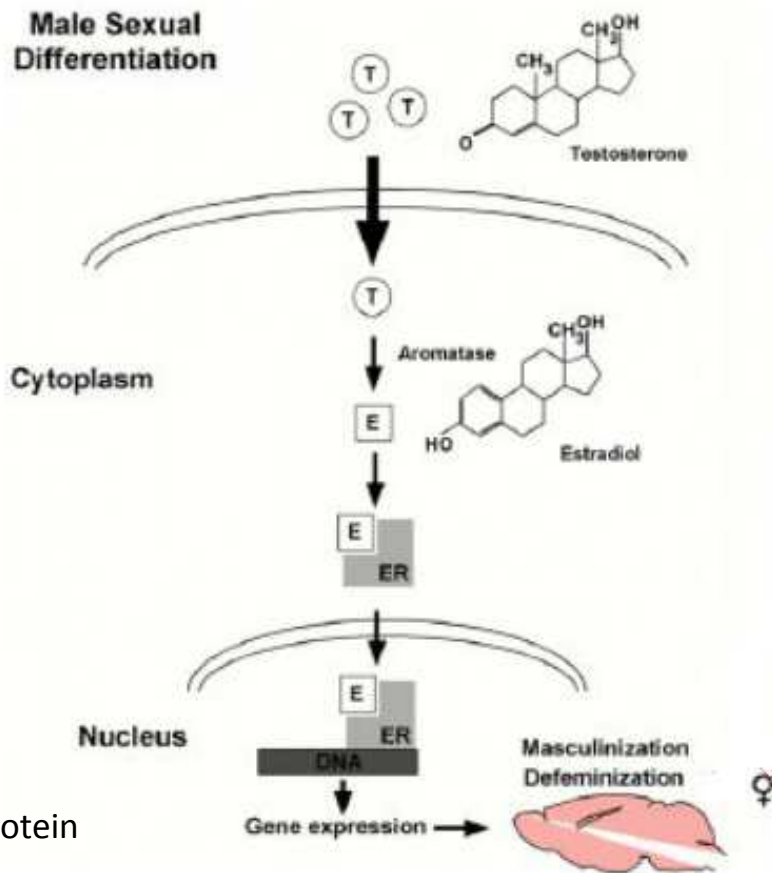
Livelli di metilazione nei maschi e nelle femmine trattate con **estradiolo** entro il periodo sensibile, sono simili.

# Ruolo degli estrogeni nella metilazione



I livelli di metilazione decrescono nelle femmine in seguito a somministrazione di **estradiolo entro il periodo sensibile**.

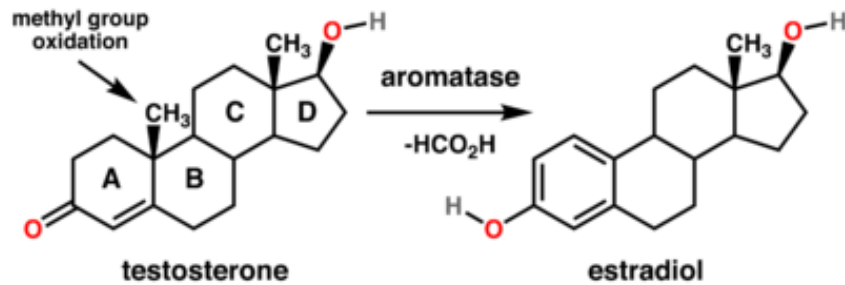
# Differenziamento sessuale



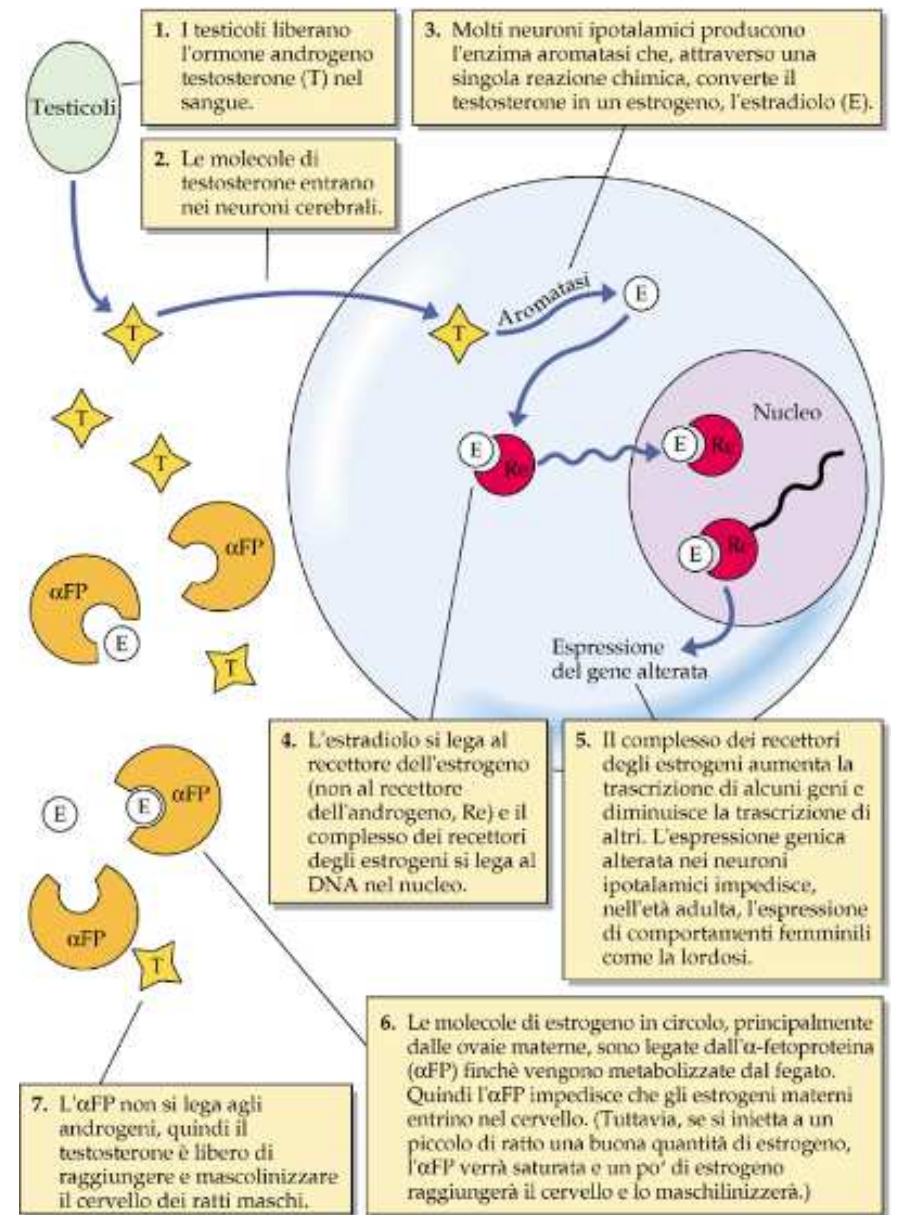
- AFP** = alpha- fetoprotein
- E** = estadiol
- T** = testosterone
- ER** = estrogen receptor



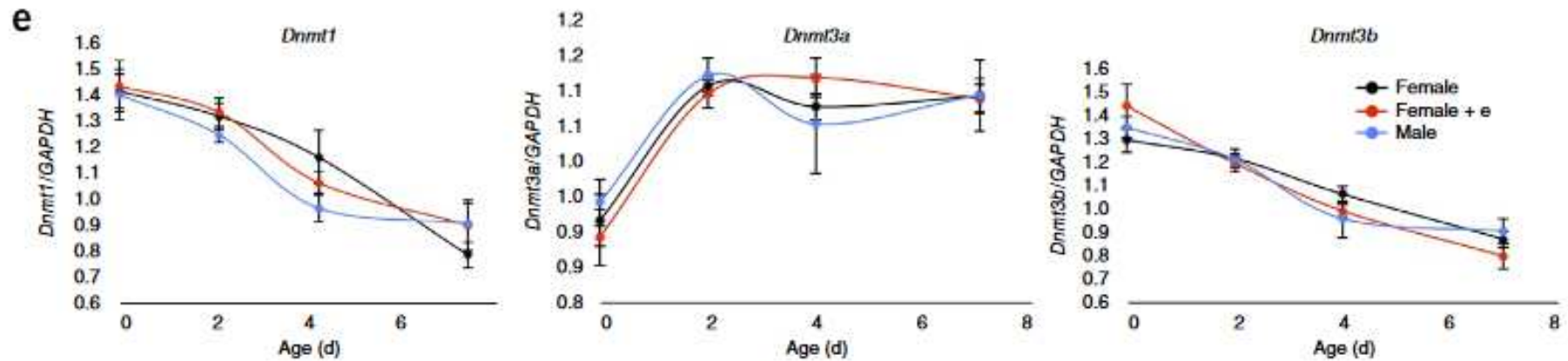
# Livelli di estradiolo nell'ipotalamo maschile e femminile



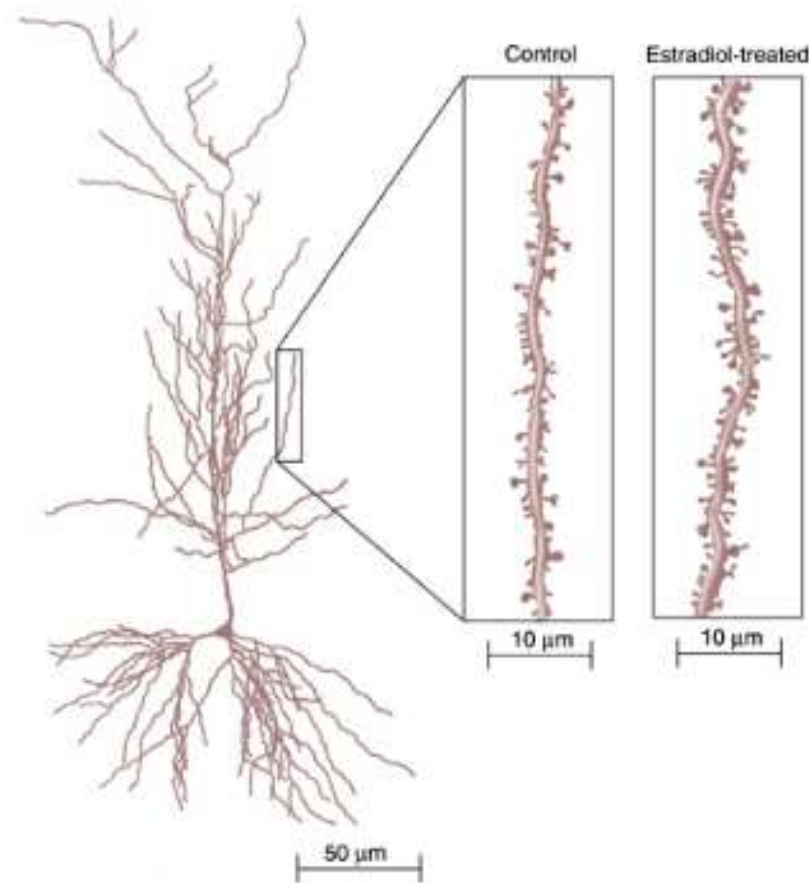
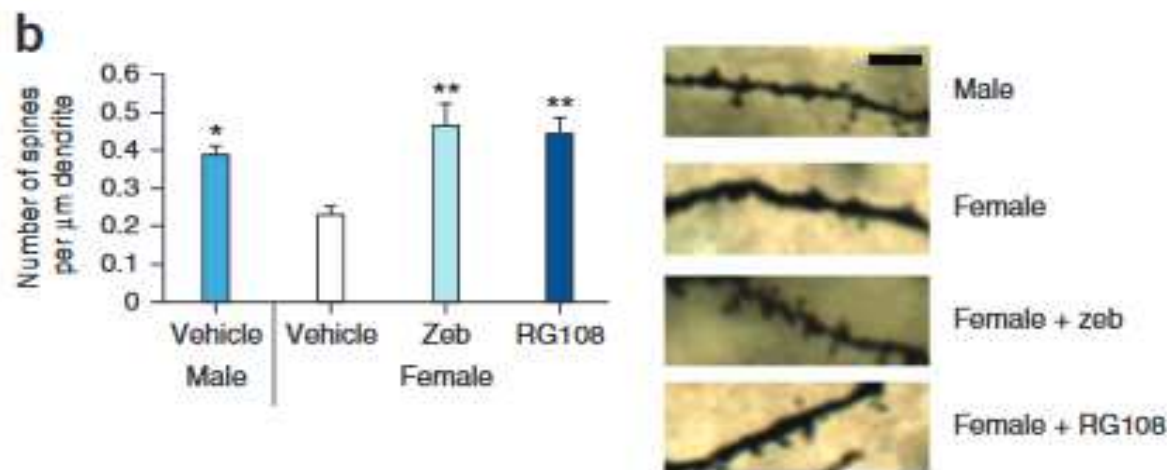
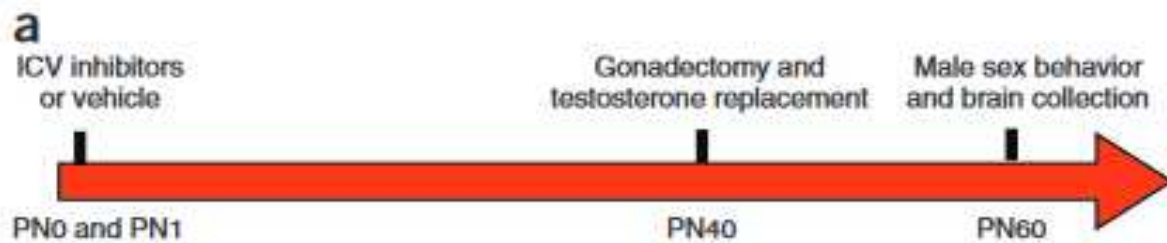
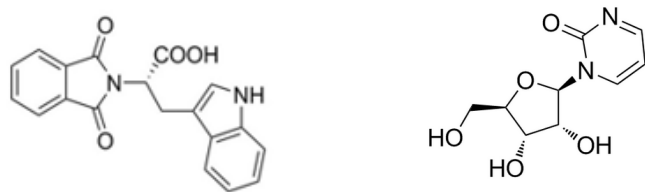
Il complesso ormone-recettore è il fattore di trascrizione determinante nel differenziamento sessuale.



## Livelli di DNMT

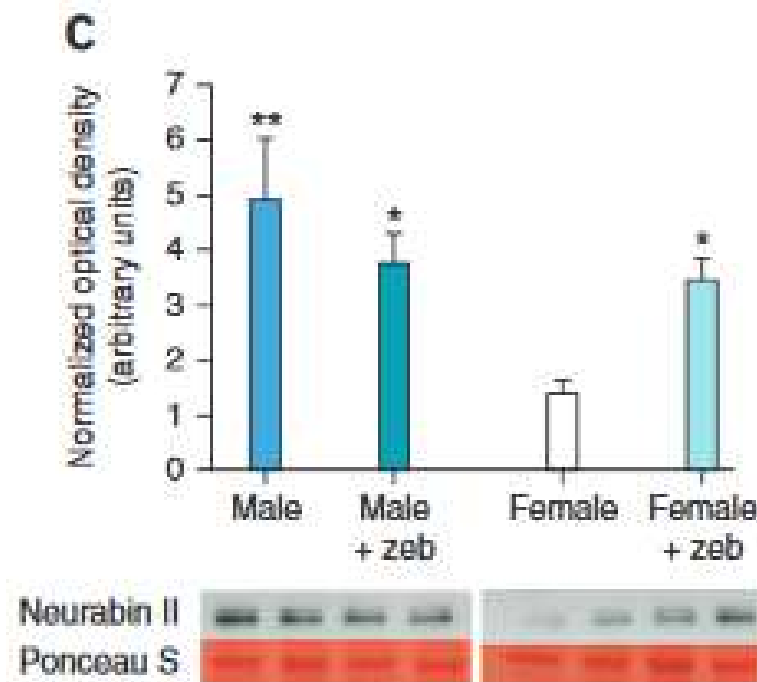


I livelli di mRNA delle tre DNMT non variano in base al sesso.



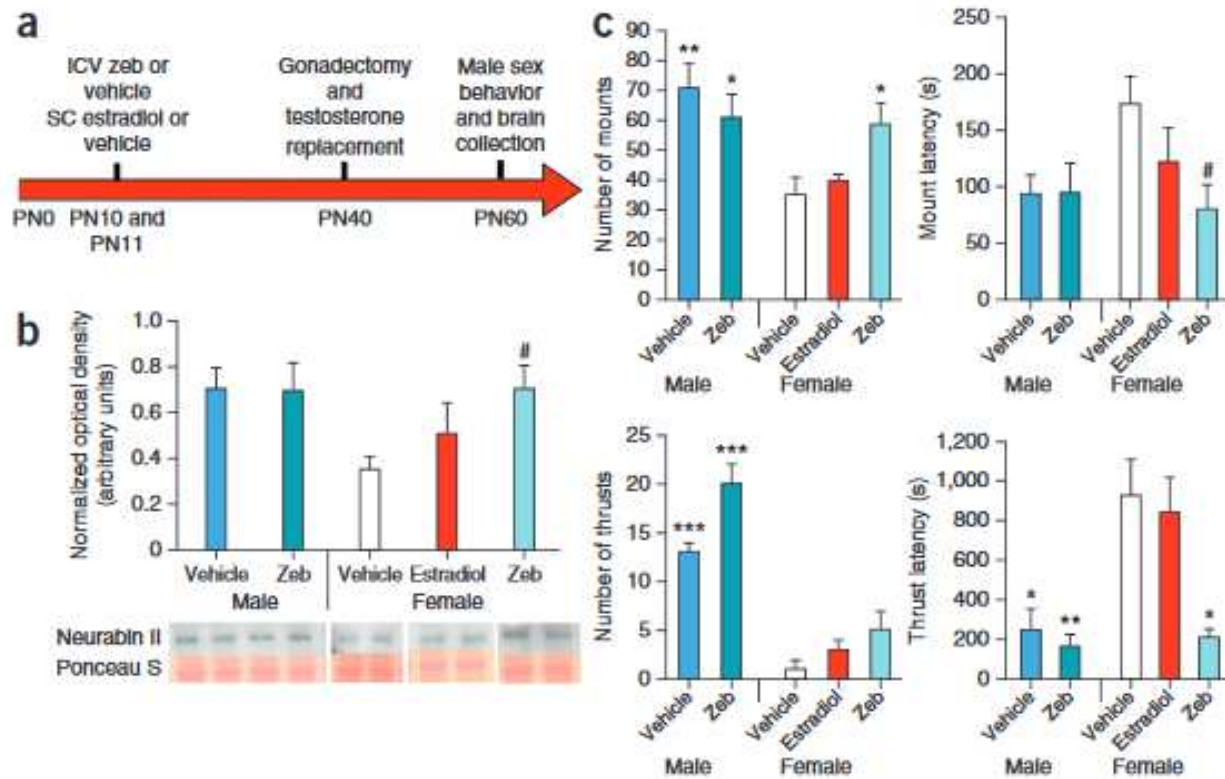
La somministrazione di **inibitori delle DNMT**, entro il periodo sensibile, induce un aumento della densità delle spine dendritiche nelle femmine.

## Inibizione delle DNMTs e concentrazione di Neurabin II



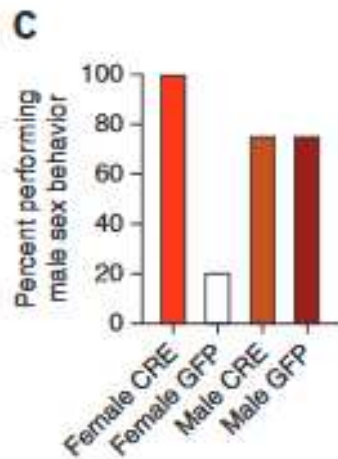
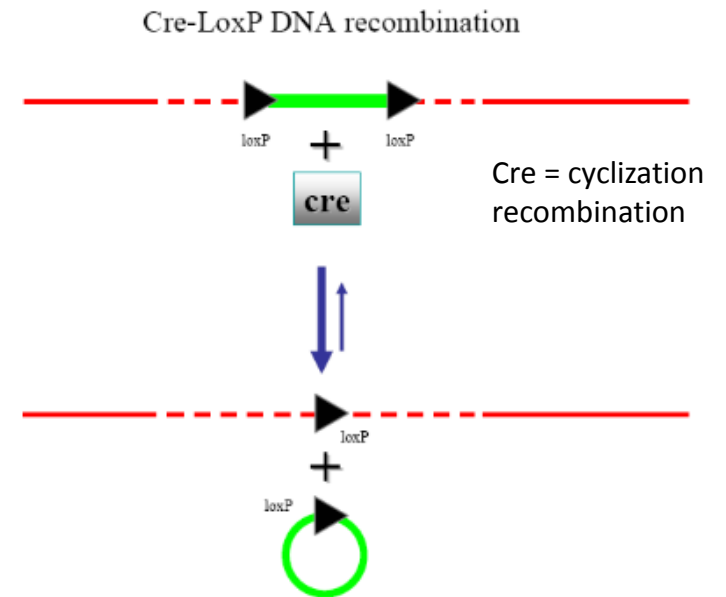
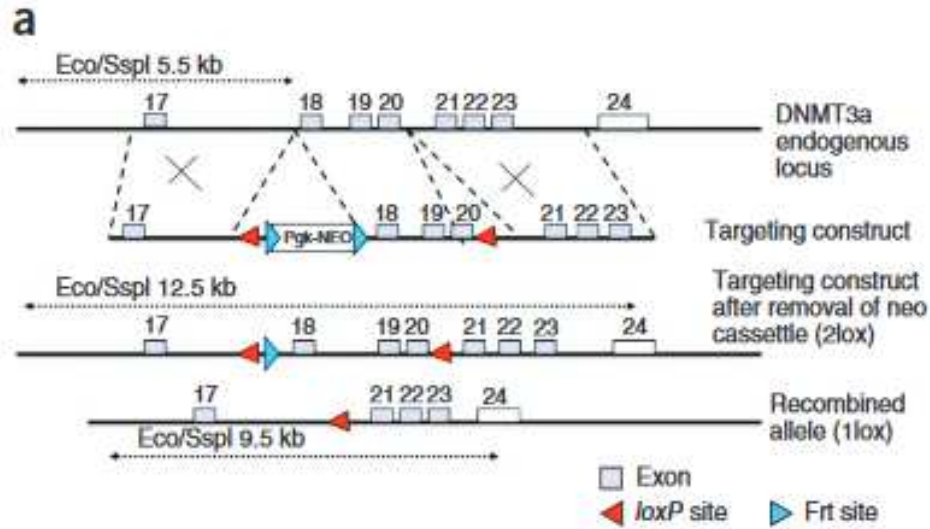
La somministrazione di **inibitori delle DNMT**, entro il periodo sensibile, induce un aumento della concentrazione di **Neurabin II**.

# Inibizione delle DNMTs e comportamento sessuale



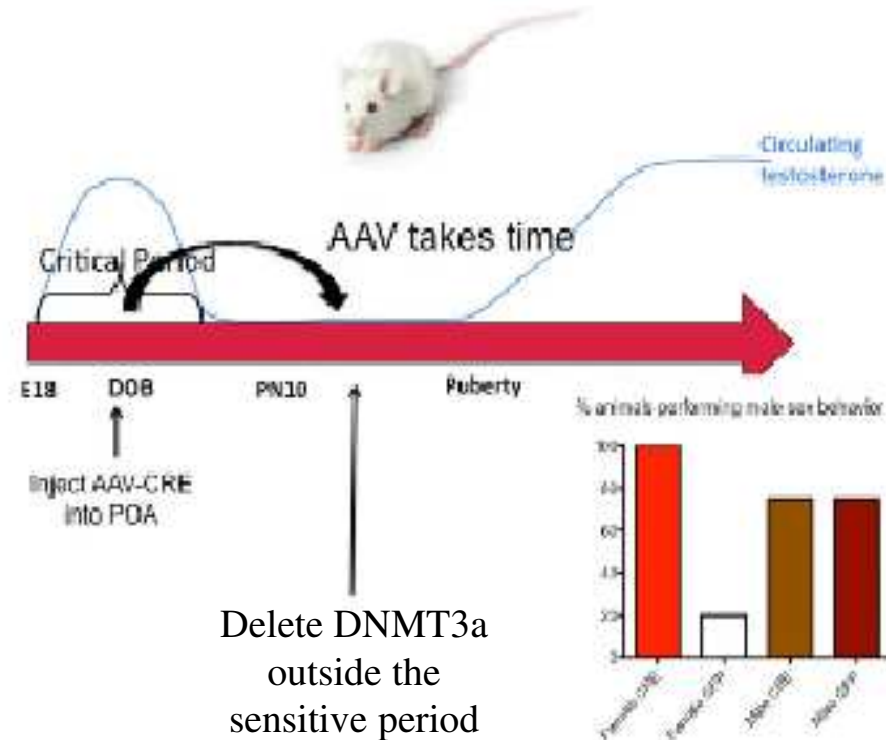
La somministrazione di **inibitori delle DNMT**, anche se **al di fuori del periodo sensibile**, induce **mascolinizzazione**.

# Espressione di DNMT3 e comportamento sessuale



In seguito a mutazione di DNMT3a, il **100%** delle femmine sviluppano comportamento sessuale maschile.

# Inibizione delle DNMTs e comportamento sessuale



In seguito a mutazione di DNMT3a, anche se al di fuori del periodo sensibile, **il 100% delle femmine sviluppano comportamento sessuale maschile.**

# Conclusioni

- ① La somministrazione di **estradiolo**, entro il periodo sensibile, induce mascolinizzazione.
- ② La somministrazione di **inibitori delle DNMT**, entro e fuori il periodo sensibile, induce mascolinizzazione.
- ③ L'induzione di **mutazioni alla DNMT3a**, entro e fuori il periodo sensibile, induce mascolinizzazione.

***“ [...] Our data show that brain feminization is maintained by the active suppression of masculinization via DNA methylation.”***

*“[...] I nostri dati dimostrano che la femminilizzazione del cervello è garantita dalla soppressione attiva della mascolinizzazione attraverso la metilazione del DNA»*

**Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation**  
*Nature Neuroscience volume 18 | number5 | May 2015*



# Bibliografia

*The Journal of Neuroscience*, October 14, 2009 • 29(41):12815–12823 • 12815

Margaret M. McCarthy,<sup>1</sup>Anthony P. Auger,<sup>2</sup>Tracy L. Bale,<sup>3</sup>Geert J. De Vries,<sup>4</sup>Gregory A. Dunn,<sup>3</sup>Nancy G. Forger,<sup>4</sup>Elaine K. Murray,<sup>4</sup>Bridget M. Nugent,<sup>1</sup>Jaclyn M. Schwarz,<sup>5</sup>and Melinda E. Wilson<sup>6</sup>

## **The Epigenetics of Sex Differences in the Brain**

*Nature Neuroscience* volume 18 | number 5 | May 2015

Bridget M Nugent<sup>1,2</sup>, Christopher L Wright<sup>2</sup>, Amol C Shetty<sup>3</sup>, Georgia E Hodes<sup>4</sup>, Kathryn M Lenz<sup>2</sup>, Anup Mahurkar<sup>3</sup>, Scott J Russo<sup>4</sup>, Scott E Devine<sup>3</sup> & Margaret M McCarthy<sup>1,2</sup>

## **Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation**

*Frontiers in behavioral neuroscience* August 2015 | volume 9 | Article 221

Margaret M. McCarthy<sup>1\*</sup> and Bridget M. Nugent<sup>2</sup>

## **At the frontier of epigenetics of brain sex differences**

J Neuroendocrinol. 2007 October ; 19(10): 767–772. doi:10.1111/j.1365-2826.2007.01585.x

E. Kudwa<sup>\*</sup>, N. Harada<sup>†</sup>, S.-I. Honda<sup>†</sup>, and E. F. Rissman<sup>\*,‡</sup>

## **Effects of Organisational Oestradiol on Adult Immunoreactive Oestrogen Receptors ( $\alpha$ and $\beta$ ) in the Male Mouse Brain**

James D Watson

Zanichelli

## **Biologia molecolare del gene**

*Grazie  
per l'attenzione*

