

# Lezione 9

La variabilità genetica  
e l'evoluzione del genoma

# IL GENOMA

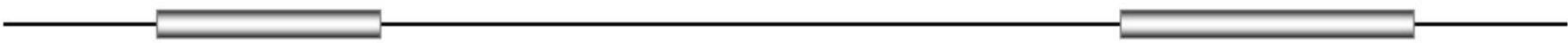
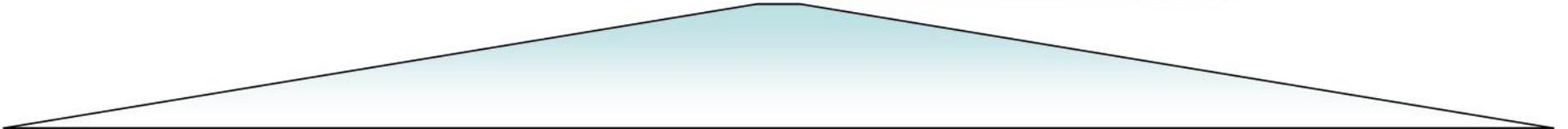
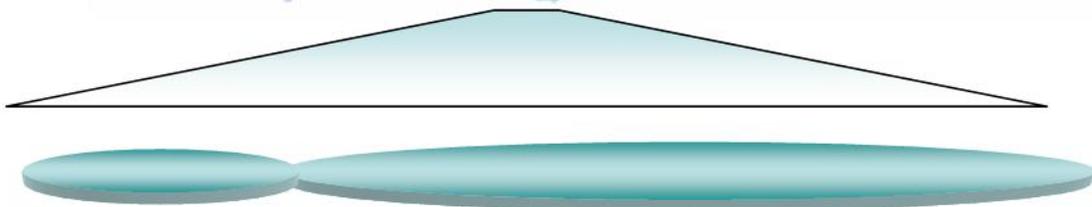
Genoma

Cromosoma

Gene

Regione intergenica

Gene



# Human Genome Project



**Genoma Umano  
3000 Mb**

**Geni e sequenze associate  
900 Mb**

**DNA extragenico  
2100 Mb**

**Non codificante  
810 Mb**

**Codificante  
90 Mb**

**DNA unico e a basso  
numero di copie  
1680 Mb**

**DNA ripetitivo  
420 Mb**

**Introni**

**Pseudogeni**

**Regioni di  
controllo**

**Ripetuto in tandem**

**Disperso**

**Minisatelliti**

**Microsatelliti**

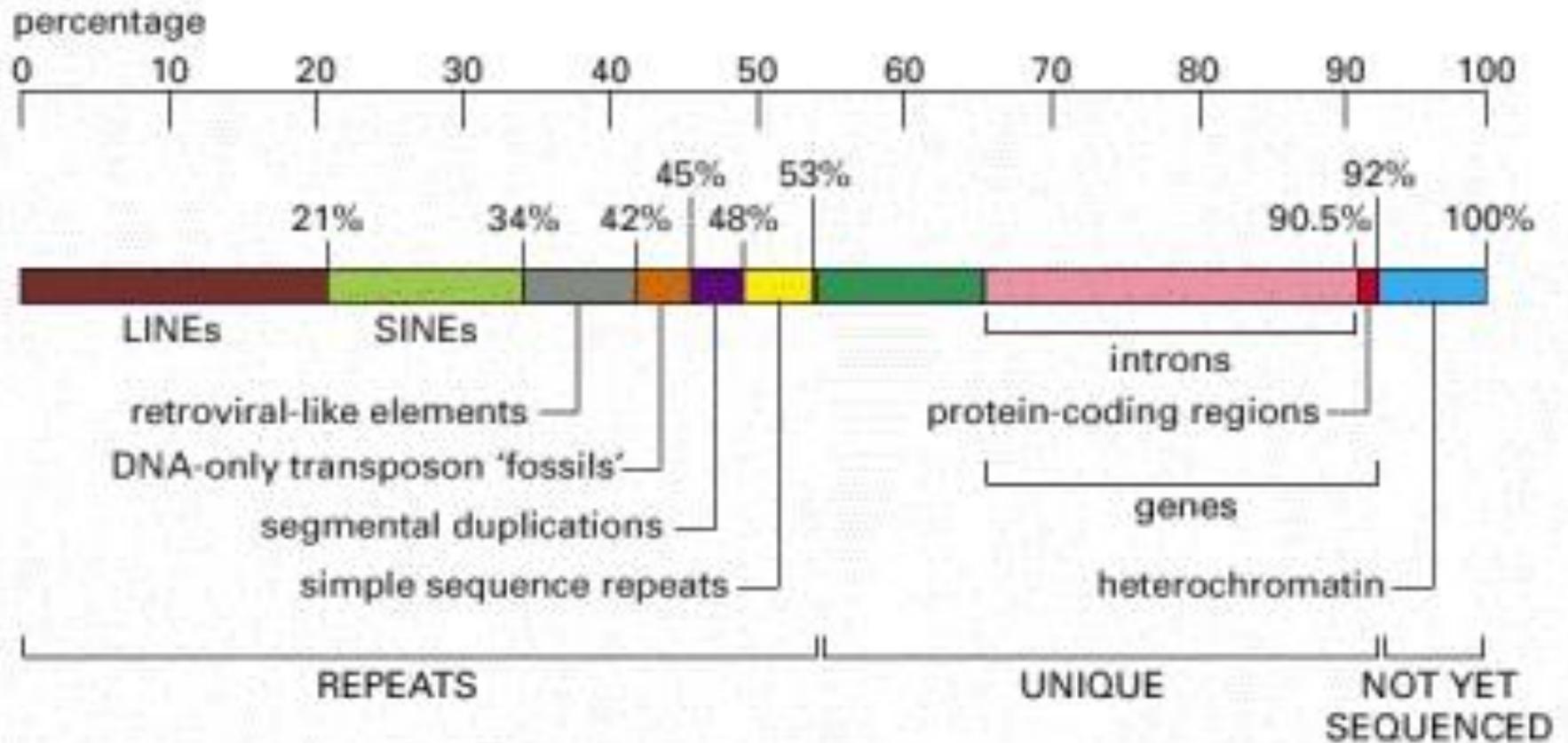
**SINE**

**LINE**

**Satellite**

**Retrotrasposoni**

# GENOMA NUCLEARE UMANO



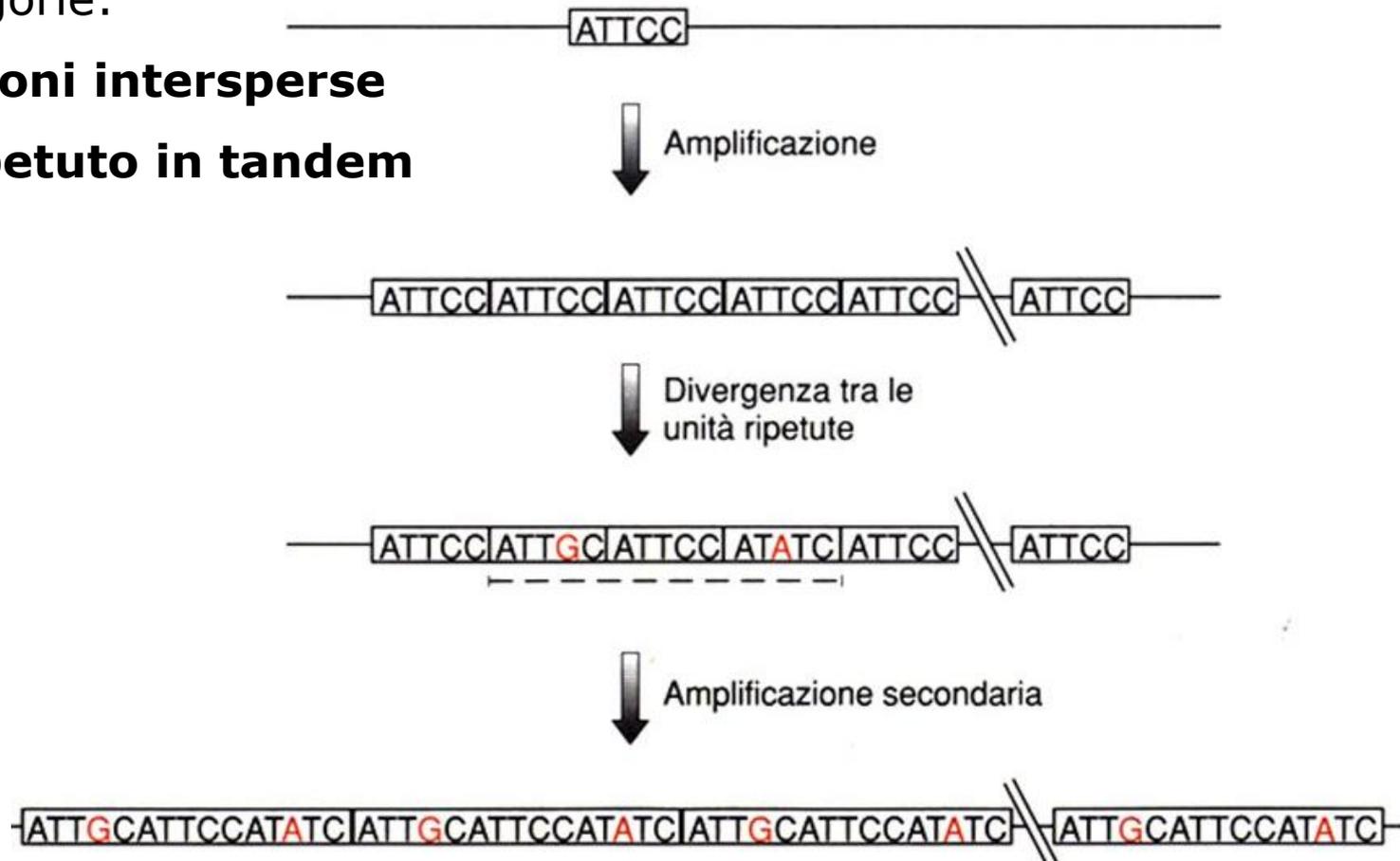
La **porzione codificante** rappresenta l'**1-2% del genoma**

# DNA RIPETITIVO

- La grande maggioranza del DNA intergenico è rappresentata da sequenze ripetute di vario tipo.
- Il **DNA ripetitivo** può essere diviso in due categorie:

- **Ripetizioni intersperse**
- **DNA ripetuto in tandem**

## Origine DNA ripetuto



# DNA RIPETITIVO

Formato da sequenze presenti in più di una copia per genoma aploide

## – DNA moderatamente ripetitivo

- sequenze relativamente corte presenti tra le 10 e le 1000 volte; sono intersperse nel genoma

## – DNA altamente ripetitivo

- corte sequenze (tipicamente <100 paia di basi), presenti molte migliaia di volte.
- La percentuale di DNA ripetitivo varia moltissimo fra specie
    - i **procarioti** contengono solo DNA non ripetitivo
    - negli **eucarioti** inferiori il DNA ripetitivo è circa il 20%
    - nelle **cellule animali**, fino a metà del DNA è ripetitivo
    - nelle **piante** e in alcuni **anfibi** il DNA ripetitivo può rappresentare fino all'80% del totale.

# DNA RIPETITIVO

La **porzione non-codificante** è costituita da **sequenze uniche** e sequenze ripetute.

Queste si suddividono in:

**1) ripetizioni intersperse** LINEs, SINEs, LTR, trasposoni;

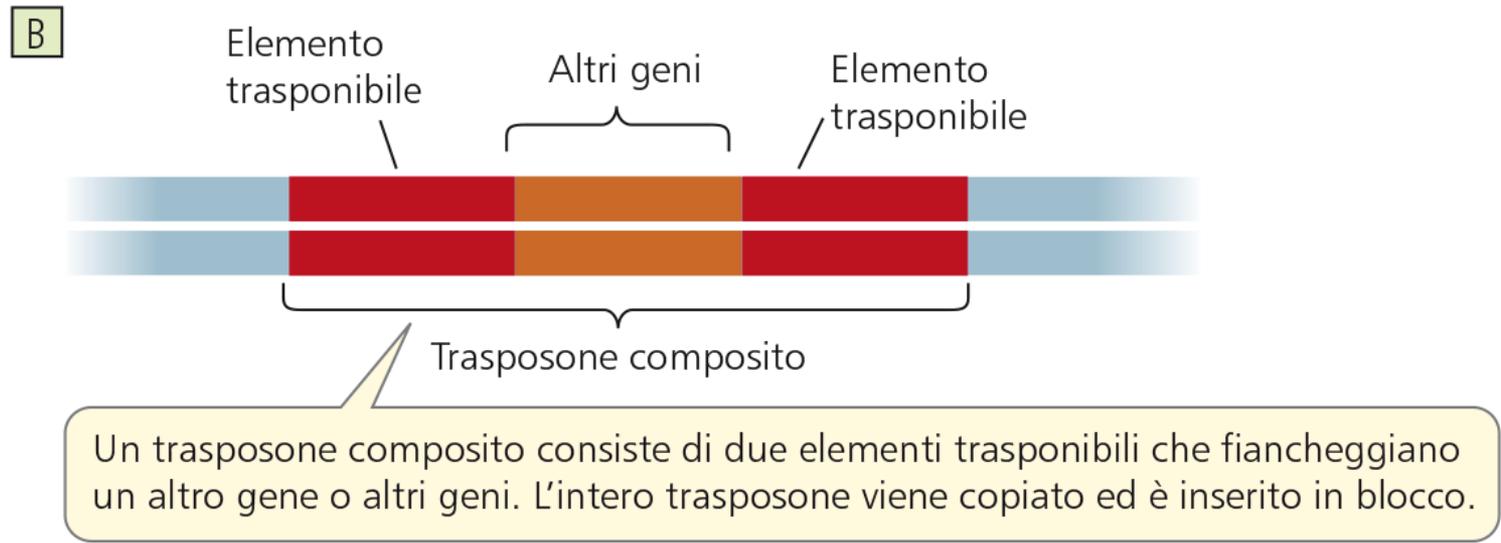
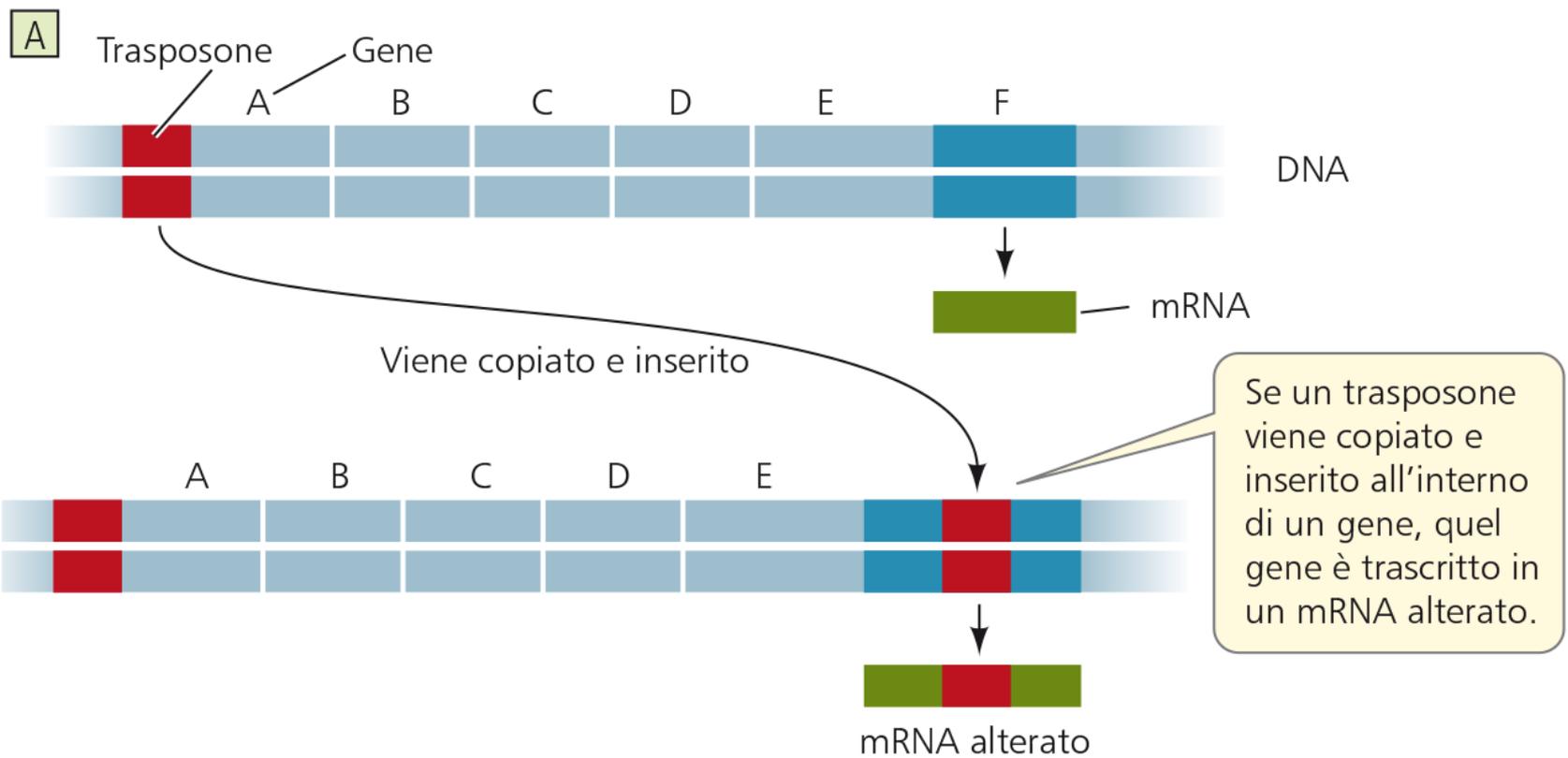
**2) ripetizioni in tandem** (blocchi ripetuti in tandem dei centromeri e dei telomeri, micro- e mini-microsatelliti, duplicazioni segmentali).

La distribuzione degli elementi ripetuti varia tra i cromosomi, con alcuni cromosomi che contengono anche il **90% di DNA non codificante**

**RIPETIZIONI INTERSPERSE**

**ed**

**ELEMENTI TRASPONIBILI**





Autonomo

Non autonomo

Si traspone  
in modo  
indipendente

Transattivazione

Richiede  
un elemento  
autonomo



Si sposta  
in un nuovo sito



Si sposta  
in un nuovo sito

### Famiglie di trasposoni del mais



**DNA ripetuto in tandem**

# DNA RIPETUTO IN TANDEM

## DNA ripetitivo nel genoma umano

### Satellite

Unità da 5 a 200 bp

Segmenti lunghi fino a qualche centinaio di chilobasi

(es. DNA satellite centromerico)

Dal 10 al 25% del genoma

### Minisatelliti

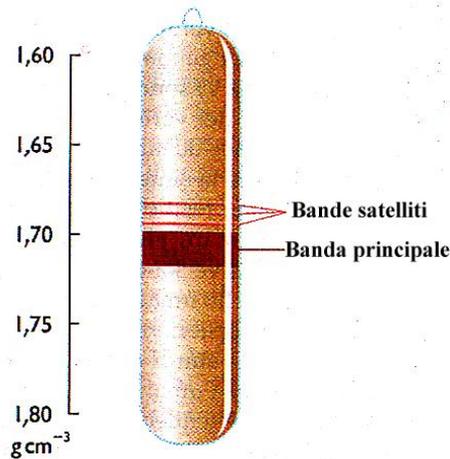
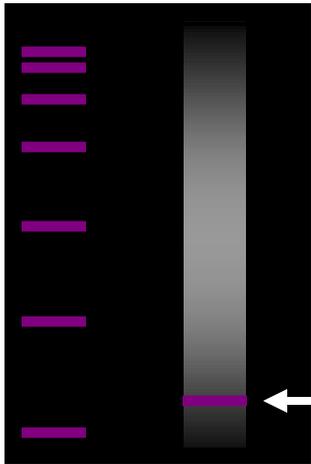
Unità da 10 fino a 100 bp

Segmenti lunghi fino a 25 kb

(es. DNA telomerico - TTAGGG

DNA minisatellite ipervariabile

->DNA fingerprint)



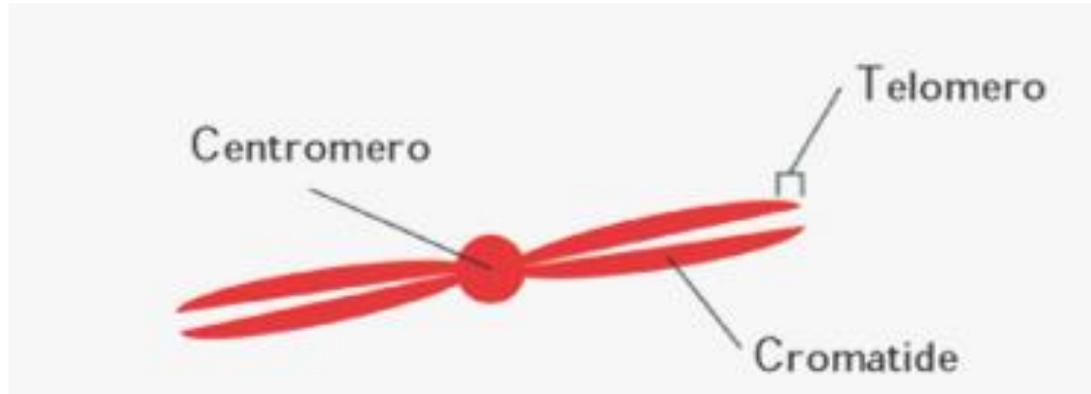
### Microsatelliti

Unità 2- 6 bp

Segmenti lunghi fino 150

5'-CACACACACACA-3'

# DNA satellite: **Regioni Centromeriche**



**Il centromero**, in metafase, appare costituito da una specie di strozzatura laddove i due cromatidi fratelli sono uniti.

Nei primati, il **centromero** è costituito da monomeri ripetuti in tandem, ognuno dei quali è approssimativamente lungo **171 bp**. La ripetizione dei monomeri costituisce il **DNA alfa satellite** (o **alfoide**).

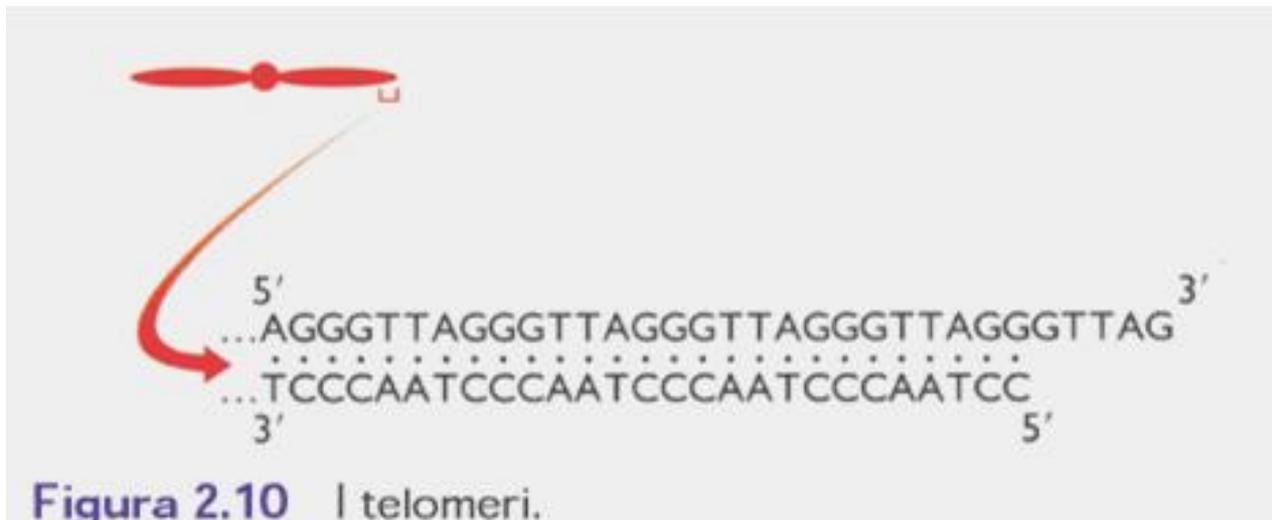
Le **differenze di sequenza** fra DNA alfa satellite di cromosomi diversi sono sufficienti a dare ad una sequenza alfoide una **alta specificità** per il cromosoma da cui deriva.

# DNA minisatellite: **Regioni Telomeriche**

Il **DNA telomerico** consiste di centinaia di copie di un motivo ripetuto in tandem, ricco in T e G, che nell'uomo e in altri vertebrati è **5'-TTAGGG-3'**.

Il DNA telomerico identifica le estremità dei cromosomi e **impedisce l'accorciamento dei cromosomi** ad ogni evento di replicazione.

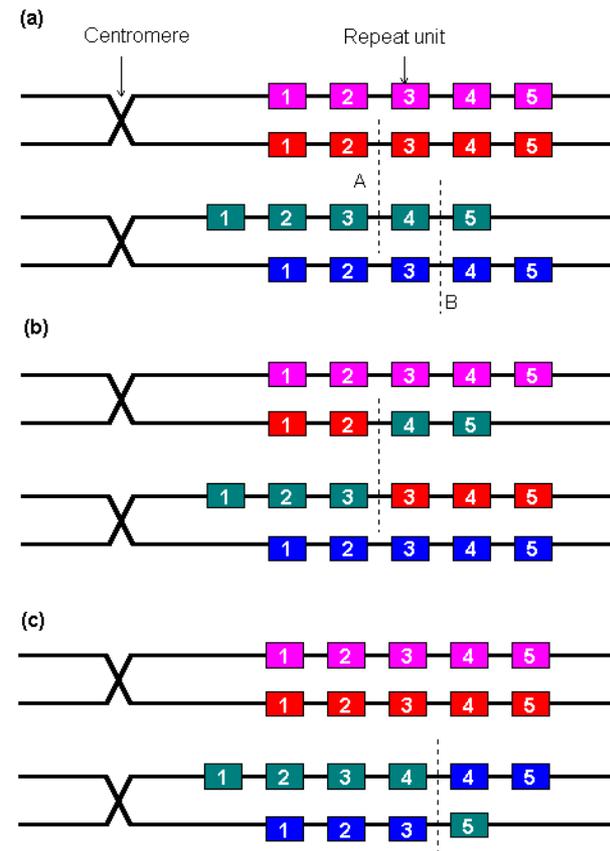
Il numero di ripetizioni è specifica di ciascun individuo (→ **VNTR**).



**Variable  
Number  
of  
tandem  
Repeats**

# MICROSATELLITI

- I microsatelliti sono ripetizioni in tandem di DNA.
- In un microsatellite l'unità ripetuta è generalmente breve, solitamente da 1 a 6 paia di basi).
- Derivano da un errore del processo di replicazione del genoma durante la divisione cellulare.
- Il numero di ripetizioni di sequenza ad un determinato locus microsatellite varia da individuo a individuo
- Utilizzati nel DNA fingerprint (**STR – short tandem repeats**)



# MICROSATELLITI

I **microsatelliti** sono costituiti da unità di ripetizione lunghe da 1 a 6 pb, ripetute in tandem 10-20 volte, che formano raggruppamenti molto corti, <150pb, di tipo  $(A)_n$ ,  $(CA)_n$ ,  $(CGG)_n$ , ecc.

Sono anche detti **SSR (simple sequence repeats)**. Le ripetizioni possono essere perfette o presentare piccole variazioni.

Gli SSR costituiscono circa il 3% del genoma umano. Sono molto importanti nello studio delle malattie genetiche in quanto mostrano un elevato grado di polimorfismo nella popolazione umana.

**Table 14 SSR content of the human genome**

Length of repeat unit	Average bases per Mb	Average number of SSR elements per Mb
1	1,660	36.7
2	5,046	43.1
3	1,013	11.8
4	3,383	32.5
5	2,686	17.6
6	1,376	15.2
7	906	8.4
8	1,139	11.1
9	900	8.6
10	1,576	8.6
11	770	8.7

SSRs were identified by using the computer program Tandem Repeat Finder with the following parameters: match score 2, mismatch score 3, indel 5, minimum alignment 50, maximum repeat length 500, minimum repeat length 1.

**Table 15 SSRs by repeat unit**

Repeat unit	Number of SSRs per Mb
AC	27.7
AT	19.4
AG	8.2
GC	0.1
AAT	4.1
AAC	2.6
AGG	1.5
AAG	1.4
ATG	0.7
CGG	0.6
ACC	0.4
AGC	0.3
ACT	0.2
ACG	0.0

SSRs were identified as in Table 14.

# MICROSATELLITI E MALATTIE GENETICHE

I microsatelliti, ed in particolare le ripetizioni di triplette sono associati a varie malattie genetiche.

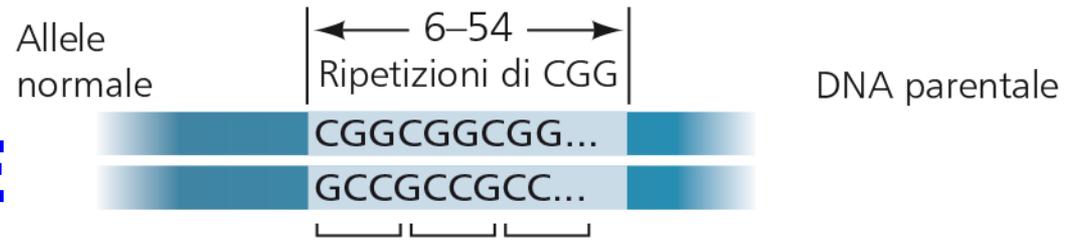
**TABLE 1** Summary of trinucleotide repeat disorders

Disease	Gene	Locus	Protein	Repeat	Repeat Size		Repeat location
					Normal	Disease	
Fragile X syndrome	<i>FMR1</i> (FRAXA)	Xq27.3	FMR-1 protein (FMRP)	CGG	6–53	60–200 (pre) >230 (full)	5'-UTR
Fragile XE syndrome	<i>FMR2</i> (FRAXE)	Xq28	FMR-2 protein	GCC	6–35	61–200 (pre) >200 (full)	5'-UTR
Friedreich ataxia	<i>X25</i>	9q13-21.1	Frataxin	GAA	7–34	34–80 (pre) >100 (full)	Intron 1
Myotonic dystrophy	<i>DMPK</i>	19q13	Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK)	CTG	5–37	50–thousands	3'-UTR
Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease)	<i>AR</i>	Xq13-21	Androgen receptor (AR)	CAG	9–36	38–62	Coding (amino terminal)
Huntington disease	<i>HD</i>	4p16.3	Huntington	CAG	6–35	36–121	Coding (amino terminal)
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (Haw River syndrome)	<i>DRPLA</i>	12p13.31	Atrophin-1	CAG	6–35	49–88	Coding (amino terminal)
Spinocerebellar ataxia type 1	<i>SCA1</i>	6p23	Ataxin-1	CAG	6–44	39–82	Coding (amino terminal)
Spinocerebellar ataxia type 2	<i>SCA2</i>	12q24.1	Ataxin-2	CAG	15–31	36–63	Coding (amino terminal)
Spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease)	<i>SCA3</i> ( <i>MJD1</i> )	14q32.1	Ataxin-3	CAG	12–40	55–84	Coding (carboxy terminal)
Spinocerebellar ataxia type 6	<i>SCA6</i>	19p13	$\alpha_{1A}$ -Voltage-dependent calcium channel subunit	CAG	4–18	21–33	Coding (carboxy terminal)
Spinocerebellar ataxia type 7	<i>SCA7</i>	3p12-13	Ataxin-7	CAG	4–35	37–306	Coding (amino terminal)
Spinocerebellar ataxia type 8	<i>SCA8</i>	13q21	None	CTG	16–37	110 to <250?	3'-Terminal exon (antisense?)
Spinocerebellar ataxia type 12	<i>SCA12</i>	5q31-33	PP2A-PR55 $\beta$ (PPP2R2B)	CAG	7–28	66–78	5'-UTR

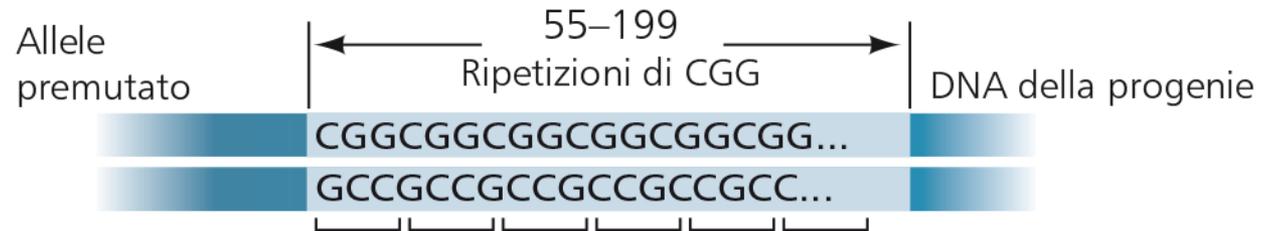
# SINDROME

# DELL'X

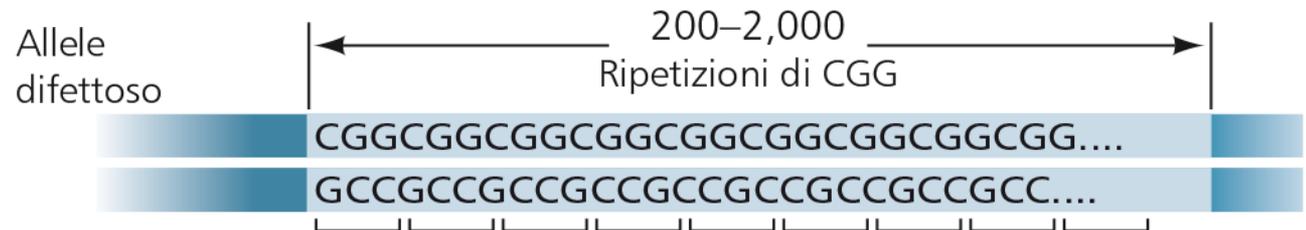
# FRAGILE



Un allele normale ha 6-54 CGG ripetuti.

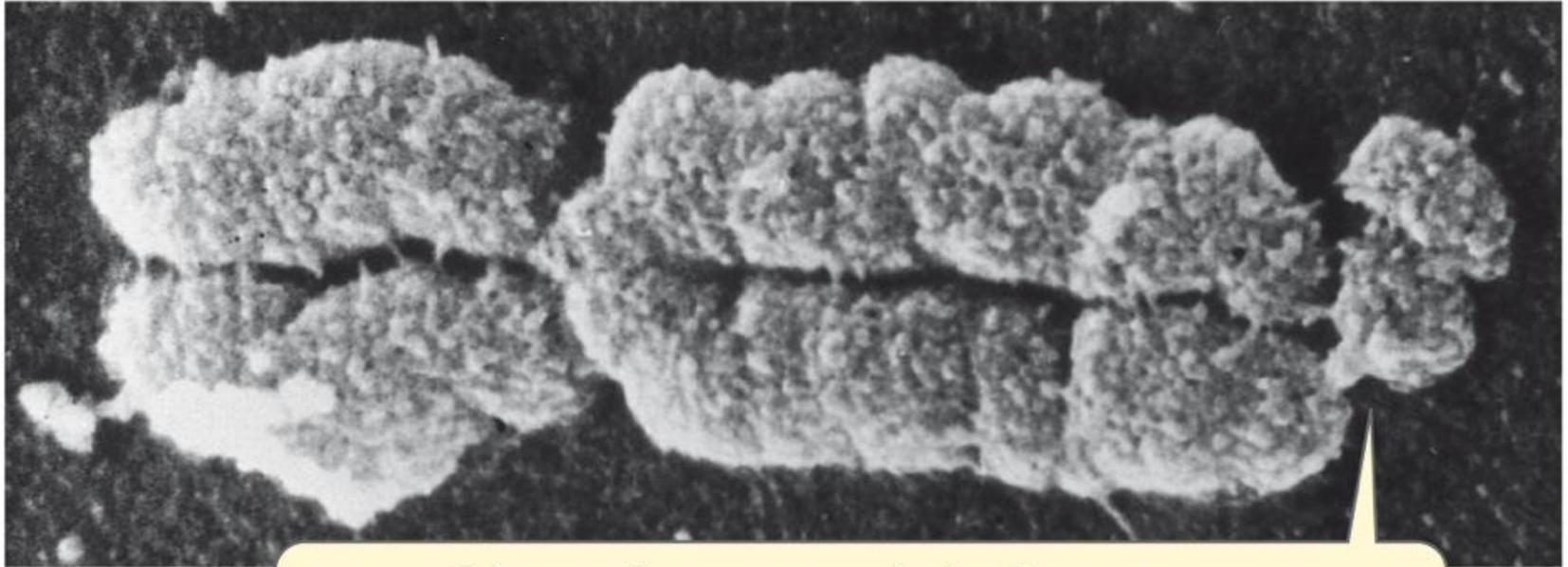


Allele premutato: non ci sono abbastanza triplette per causare la sindrome dell'X fragile, ma queste si possono espandere nella generazione successiva.



Allele dell'X fragile: ci sono molte più triplette del normale; questa condizione causa ritardo mentale.

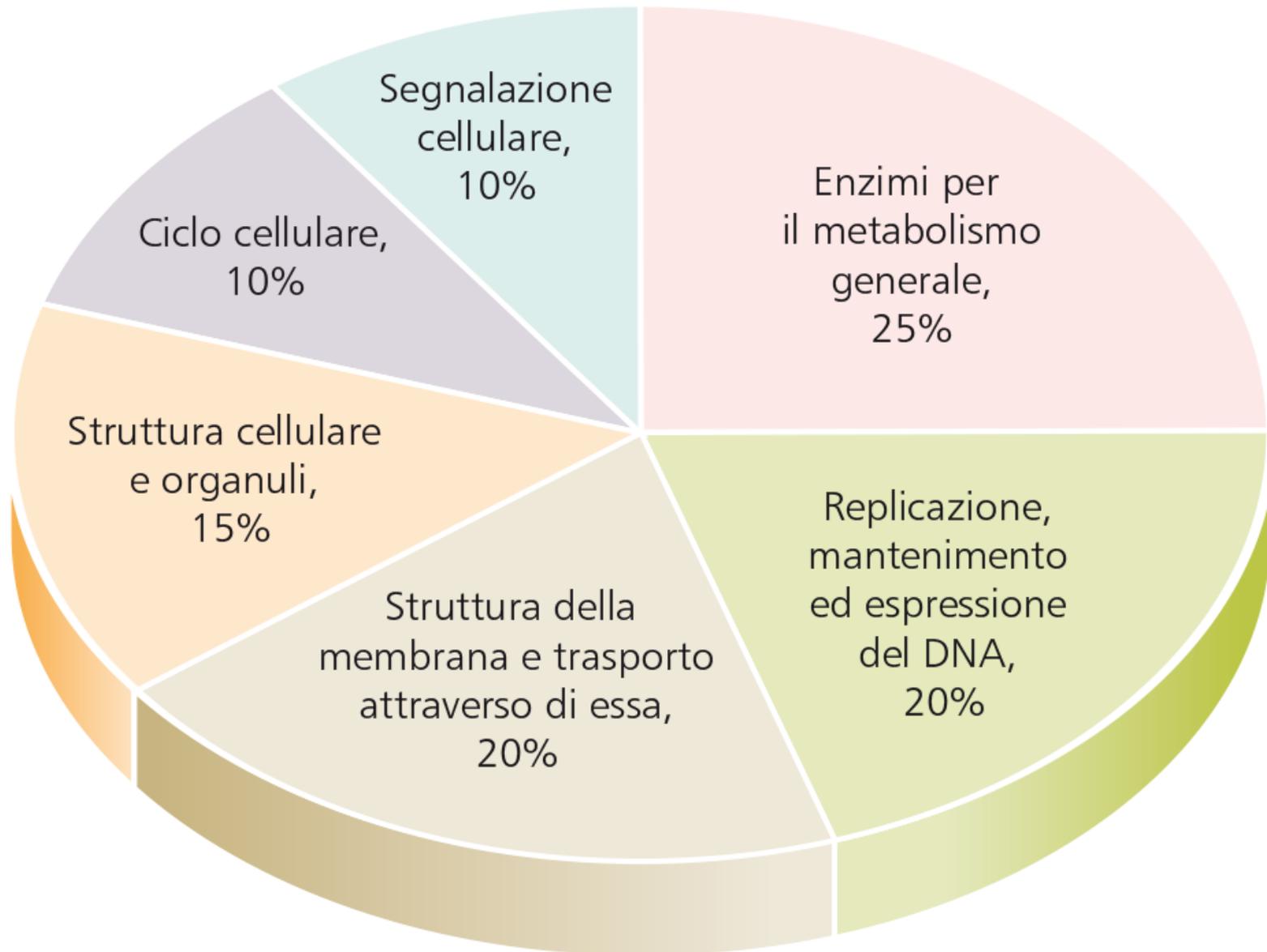
# SINDROME DELL'X FRAGILE



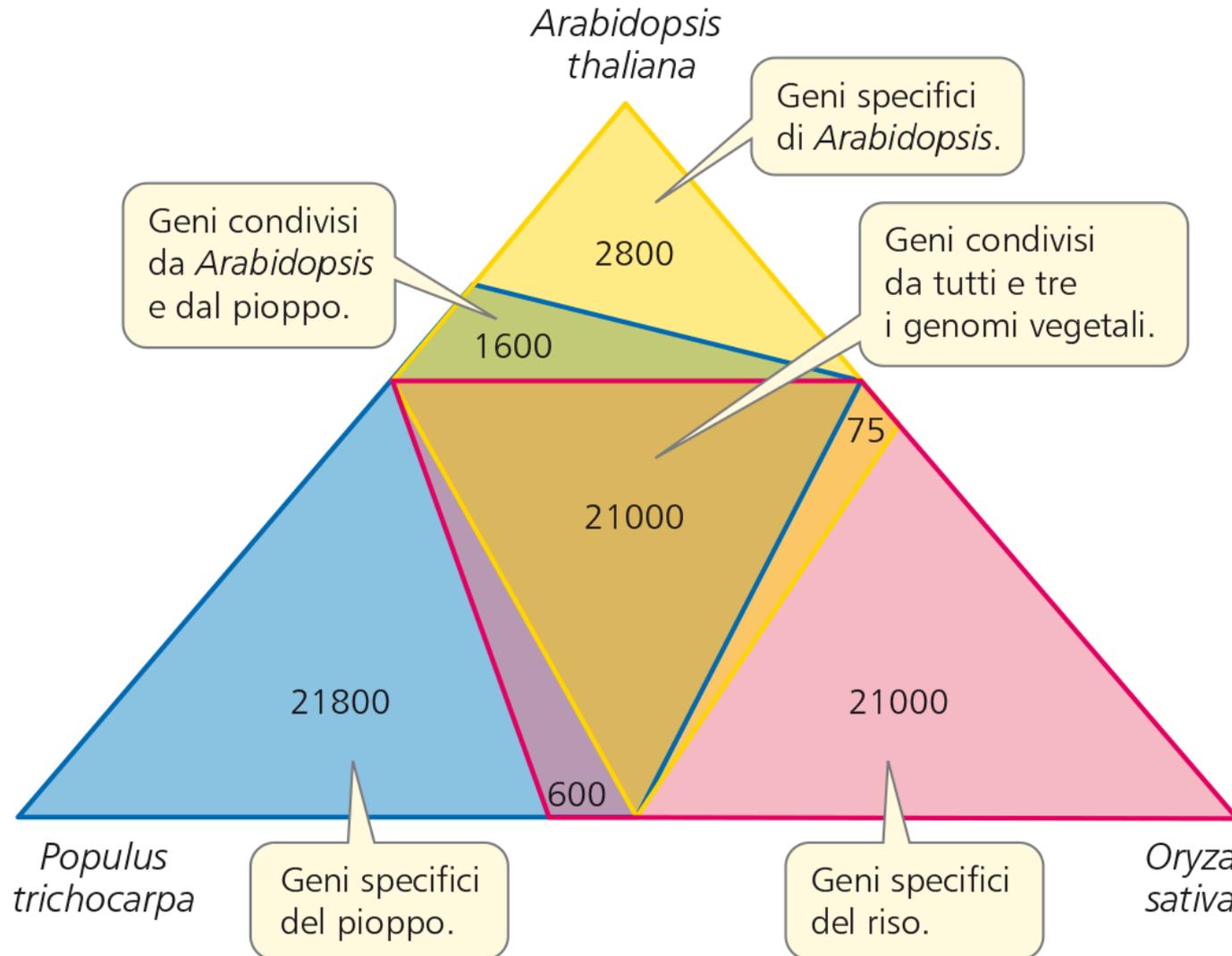
La costrizione nella parte terminale di questo cromosoma è la localizzazione della anomalia dell'X fragile.

# **ANALISI del GENOMA**

# LE FUNZIONI DEI GENI EUCARIOTICI

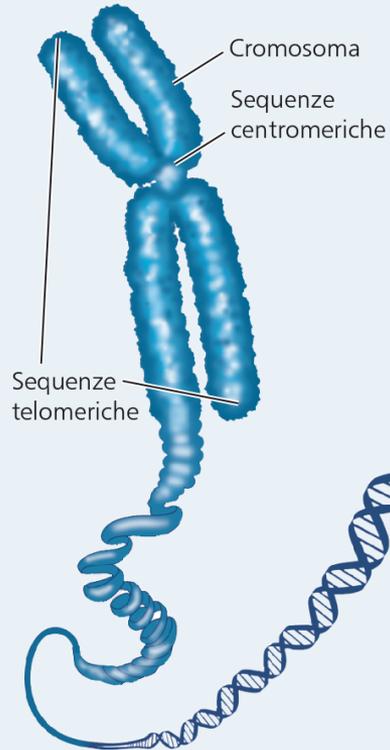


# MOLTI GENI SONO PRESENTI IN SPECIE DIVERSE



# RICERCA DELLE ORF NEI PROCARIOTI E NEGLI EUCARIOTI

Un **cromosoma** ha una singola molecola di DNA con sequenze specializzate per l'inizio della replicazione del DNA, per l'interazione col fuso durante la mitosi (sequenze centromeriche) e per mantenere l'integrità delle sue estremità (sequenze telomeriche).



Sequenze regolative

Promotore della trascrizione

L'espressione genica avviene a livello degli *open reading frames* (ORF): l'RNA polimerasi trascrive mRNA che vengono tradotti in proteine. I geni contengono sequenze di DNA per il controllo della loro espressione.

ORF, quadro di lettura aperto (sequenza codificante per proteina; esoni)

Terminatore della trascrizione

mRNA

RNA polimerasi

Le sequenze altamente ripetute sono brevi sequenze non codificanti che sono ripetute centinaia di volte in tandem.

geni per tRNA

geni per rRNA

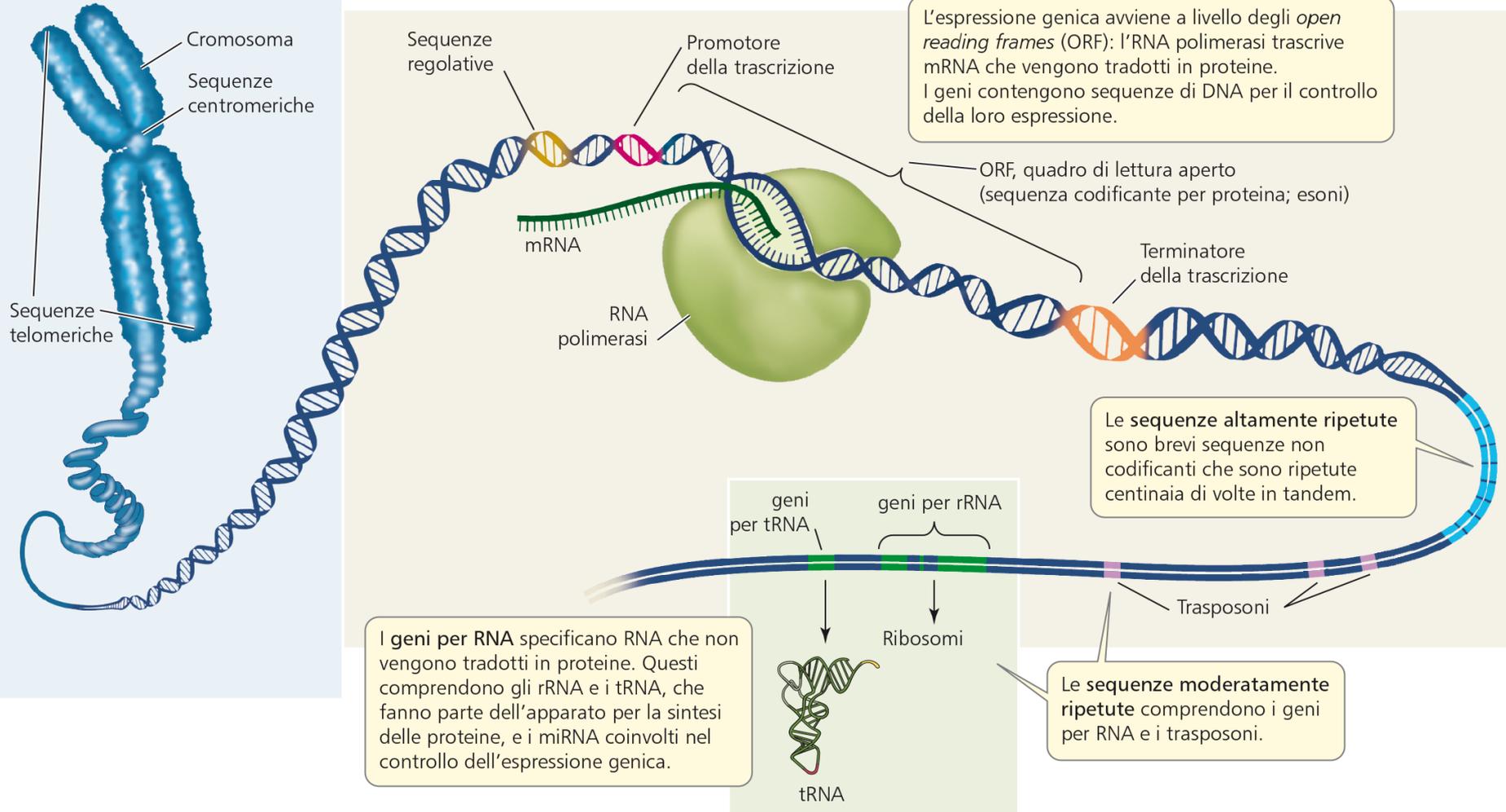
Trasposoni

I **geni per RNA** specificano RNA che non vengono tradotti in proteine. Questi comprendono gli rRNA e i tRNA, che fanno parte dell'apparato per la sintesi delle proteine, e i miRNA coinvolti nel controllo dell'espressione genica.

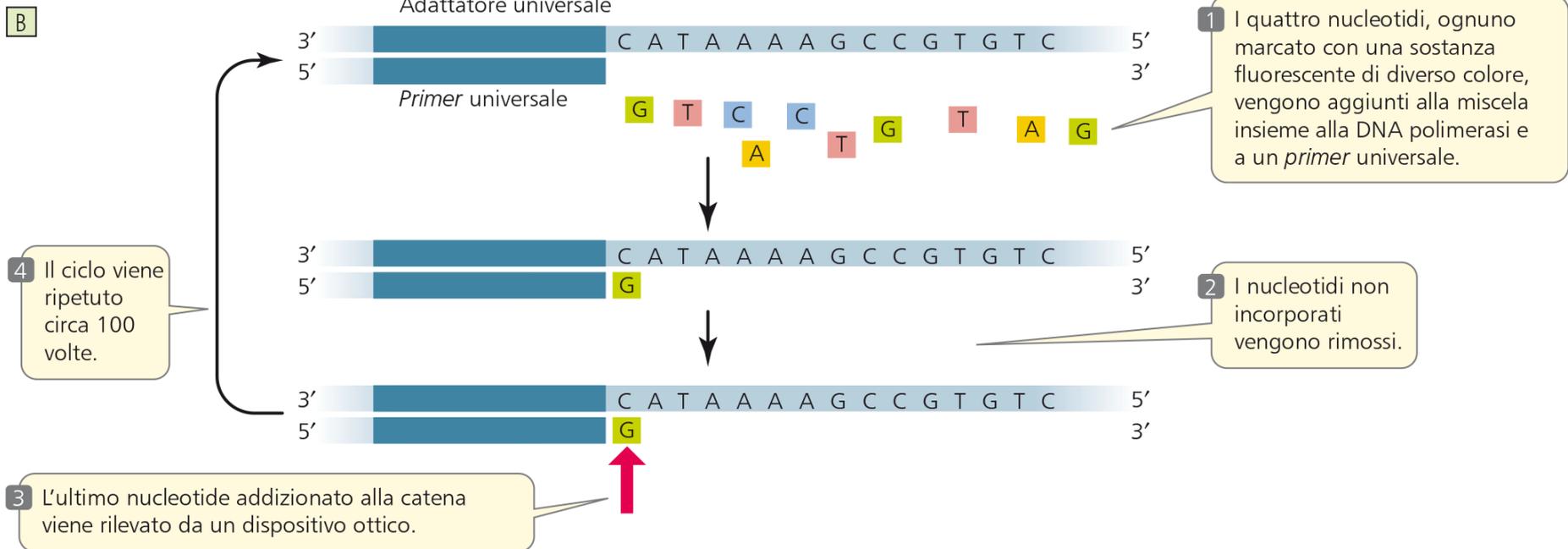
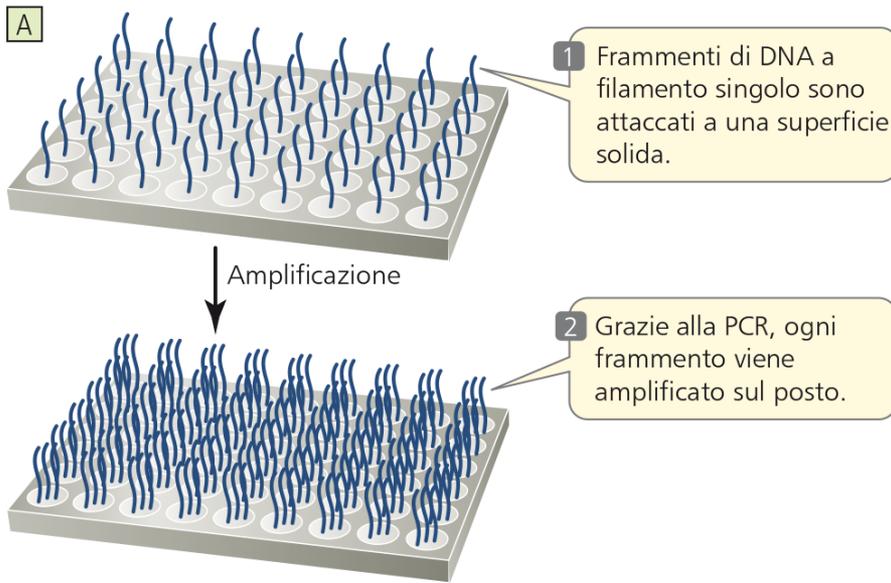
Ribosomi

Le sequenze moderatamente ripetute comprendono i geni per RNA e i trasposoni.

tRNA



# SEQUENZIAMENTO dei GENOMI

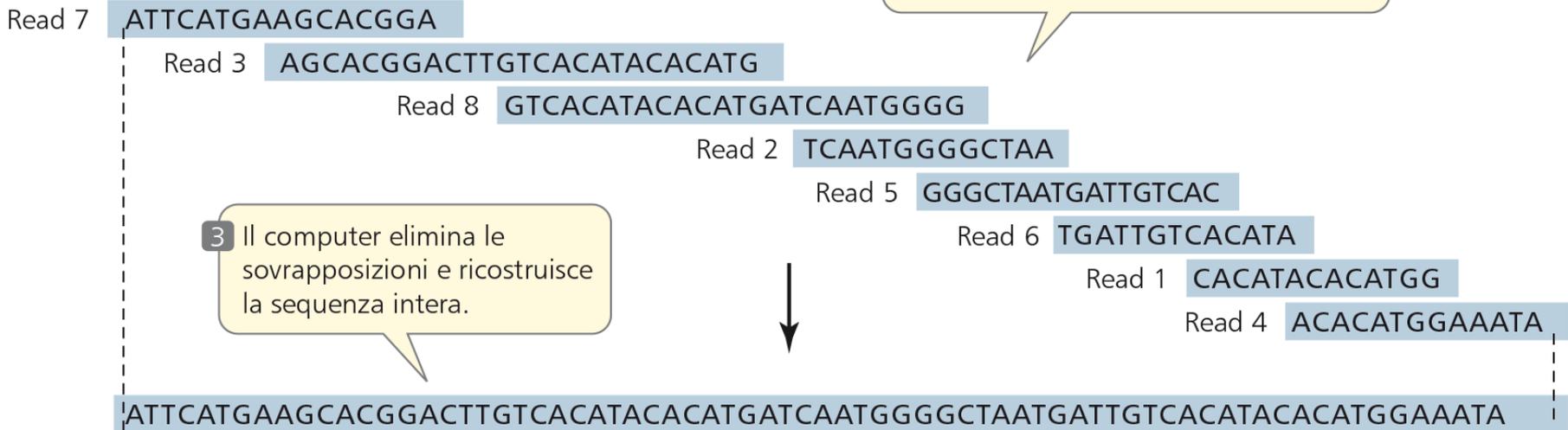


# SEQUENZIAMENTO dei GENOMI

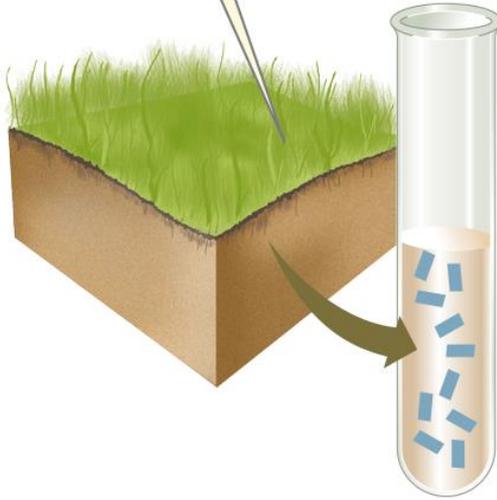
Read 1 CACATACACATGG  
Read 2 TCAATGGGGCTAA  
Read 3 AGCACGGACTTGTCACATACACATG  
Read 4 ACACATGGAAATA  
Read 5 GGGCTAATGATTGTCAC  
Read 6 TGATTGTCACATA  
Read 7 ATTCATGAAGCACGGA  
Read 8 GTCACATACACATGATCAATGGGG

1 La sequenza complessiva del DNA viene tagliata in modo da produrre un insieme di frammenti, detti *reads*, con sequenze parziali.

2 Tramite un computer, i *reads* vengono ordinati in una serie di frammenti parzialmente sovrapposti.



1 Si isola un campione di DNA dall'ambiente.



# DNA AMBIENTALE

2 Il DNA viene sequenziato.

AGCACGGACTTGTCACATACACATG

3 Le sequenze di DNA sono confrontate con sequenze di organismi noti, per individuare correlazioni e dedurre funzioni.



# EVOLUZIONE del GENOMA



# **LE MUTAZIONI GENETICHE**

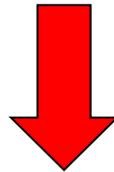
# VOCABOLARIO ESSENZIALE

- **Fenotipo:** l'insieme delle caratteristiche visibili di un individuo
- **Genotipo:** l'insieme delle informazioni genetiche trasmesse dai genitori ai figli
- **Carattere:** una caratteristica fenotipica
- **Gene:** l'unità funzionale della trasmissione genetica
- **Allele:** una delle forme alternative che un gene o locus può assumere

# OGNI individuo è diverso dall'altro

Ogni individuo della specie umana (esclusi i gemelli monozigoti) nasce e rimane **geneticamente diverso** dagli altri. Ciò vale per gran parte degli individui appartenenti alle specie eucarioti.

Questo si traduce in risposte diverse agli stimoli ambientali e permette l'evoluzione degli individui con le caratteristiche migliori.



eterogeneità genetica

La **diploidicità** è anche una forma di difesa contro **mutazioni** che alterano la funzione della proteina espressa

# Variabilità morfologica su base geografica

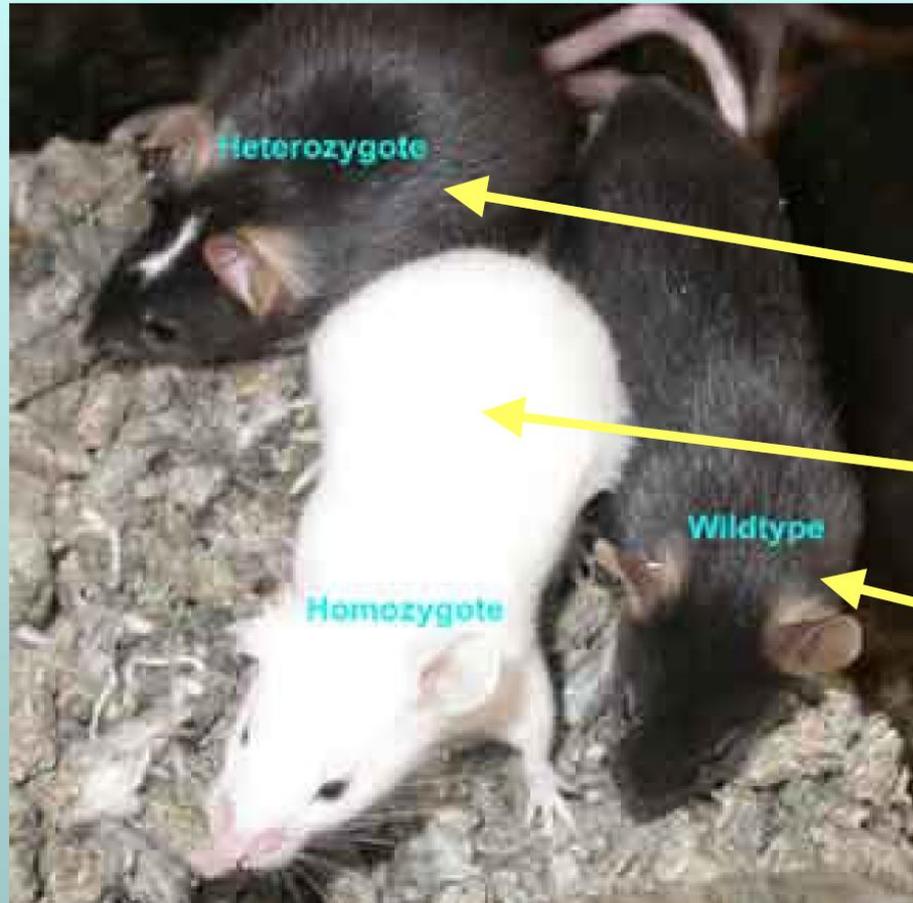
Le quattro varietà di rosella, *Platycercus eximius*



# Variabilità morfologica all'interno di una specie



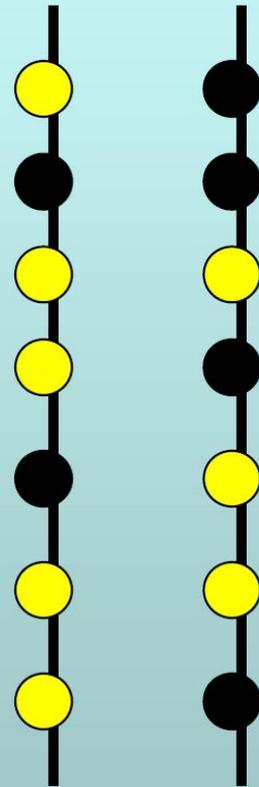
# VARIABILITÀ FENOTIPICA ↔ VAR. GENETICA



Aa

aa

AA



Fenotipo

Genotipo

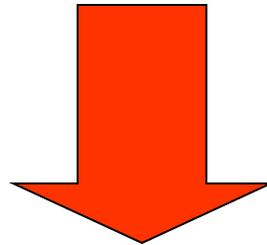


# MUTAZIONE GENETICA

**CAMBIAMENTO (EREDITARIO) DEL  
PATRIMONIO INFORMATIVO**

**MODIFICAZIONE DEL MESSAGGIO GENETICO:**

**cambiamento raro, casuale, permanente ed ereditabile  
del DNA**



**DANNI**

**RUOLO NELL'EVOLUZIONE**

# VARIABILITA' DEL GENOMA

## MUTAZIONI

Cambiamenti stabili (ereditabili) nella sequenza del DNA

Se una mutazione insorge in una porzione del DNA codificante o funzionalmente importante può avere un effetto sul fenotipo.

## POLIMORFISMI

Una mutazione presente nella popolazione con **2 o più varianti alleliche**, e con una frequenza significativamente alta (> 1-2 %)

# MUTAZIONI E RIPARAZIONE DEL DNA

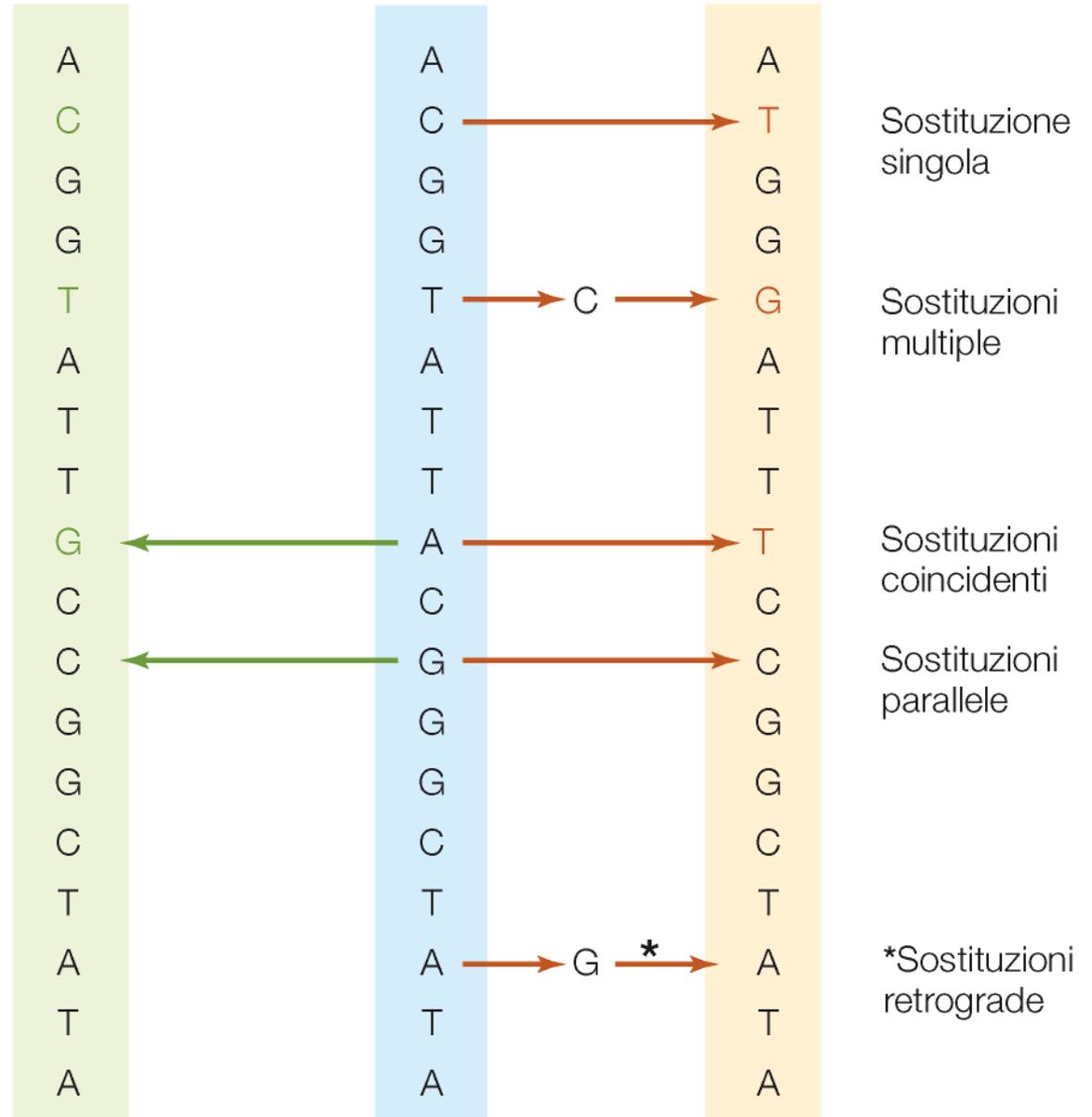
- **Variazioni permanenti** della sequenza del DNA si definiscono mutazioni.
- Le mutazioni hanno permesso la diversificazione degli organismi viventi, ma a breve termine sono spesso deleterie.
- Le cellule hanno **sistemi di riparazione** del DNA che evitano che si accumulino numerose mutazioni.

# EVOLUZIONE del GENOMA

Discendente 1

Sequenza  
ancestrale

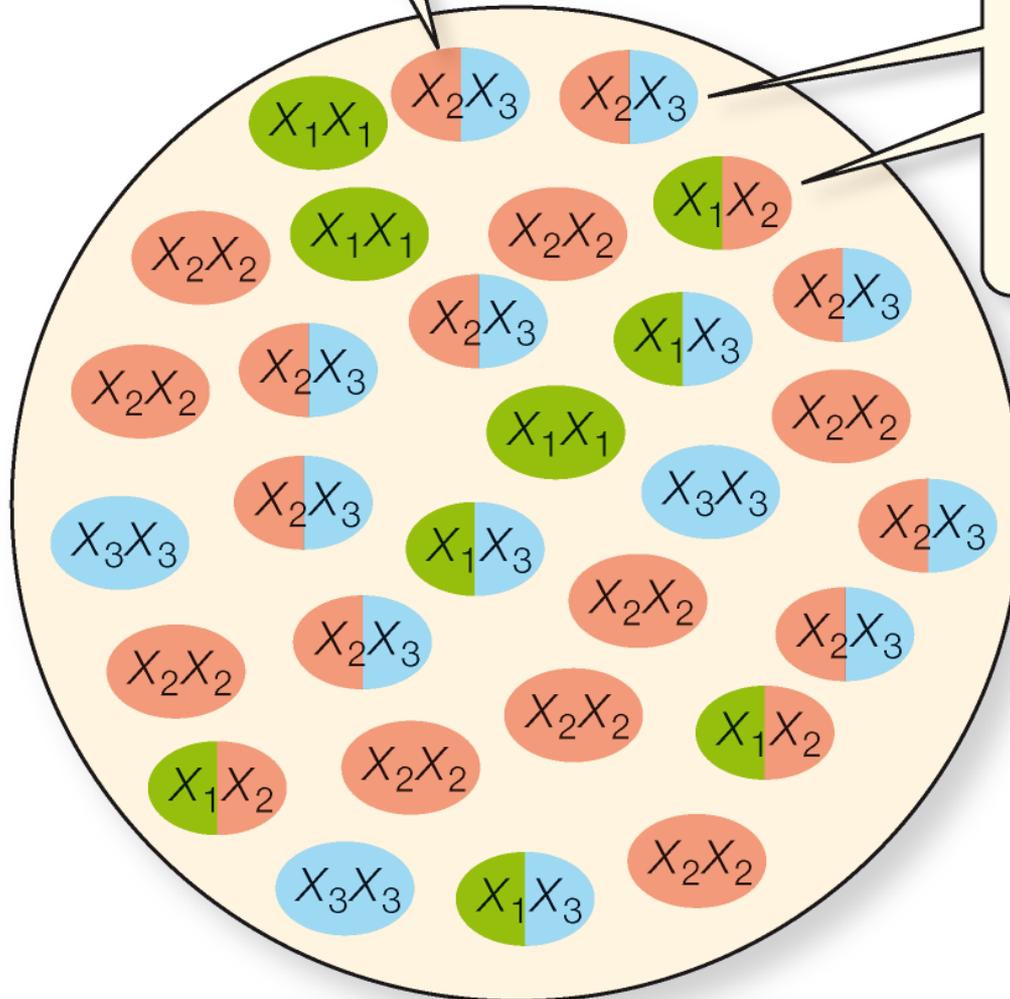
Discendente 2



# VARIANTI ALLELICHE in una popolazione

Ogni ovale colorato rappresenta un singolo individuo.

Esistono tre alleli ( $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$ ) per il locus  $X$  in questa popolazione. Ogni individuo diploide reca 1 o 2 di questi alleli. Nel caso degli individui diploidi, nessuno può avere più di due alleli.



# RICERCA di DIFFERENZE NUCLEOTIDICHE PER INDIVIDUARE QUELLE CORRELATE A MALATTIE

Ogni barra rappresenta un SNP. Il genoma umano contiene molte migliaia di SNP.

Profilo SNP in soggetti affetti da una data malattia

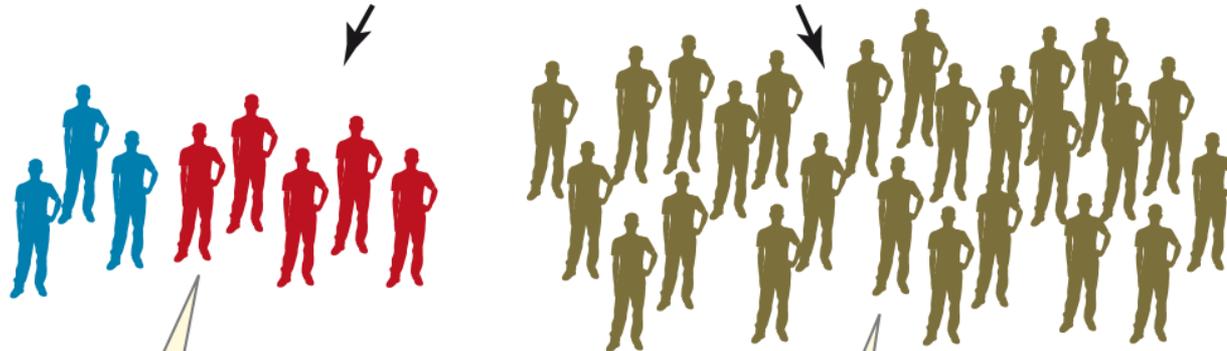
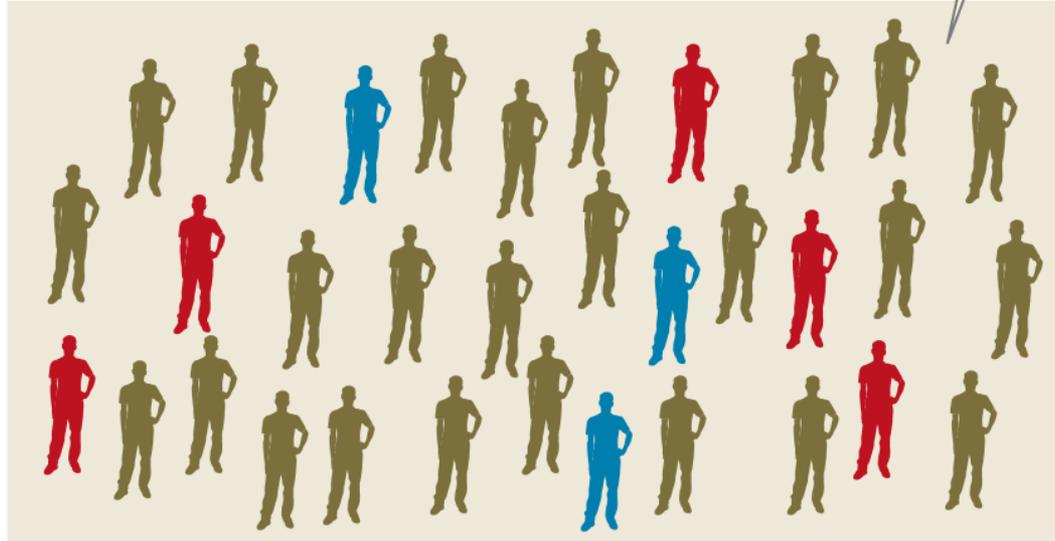
Profilo SNP in soggetti non affetti da una data malattia



Il confronto tra i profili rivela SNP correlati con la presenza della malattia.

L'analisi degli SNP è utilizzata per identificare i pazienti che risponderanno a un trattamento farmacologico e quelli che invece non lo faranno.

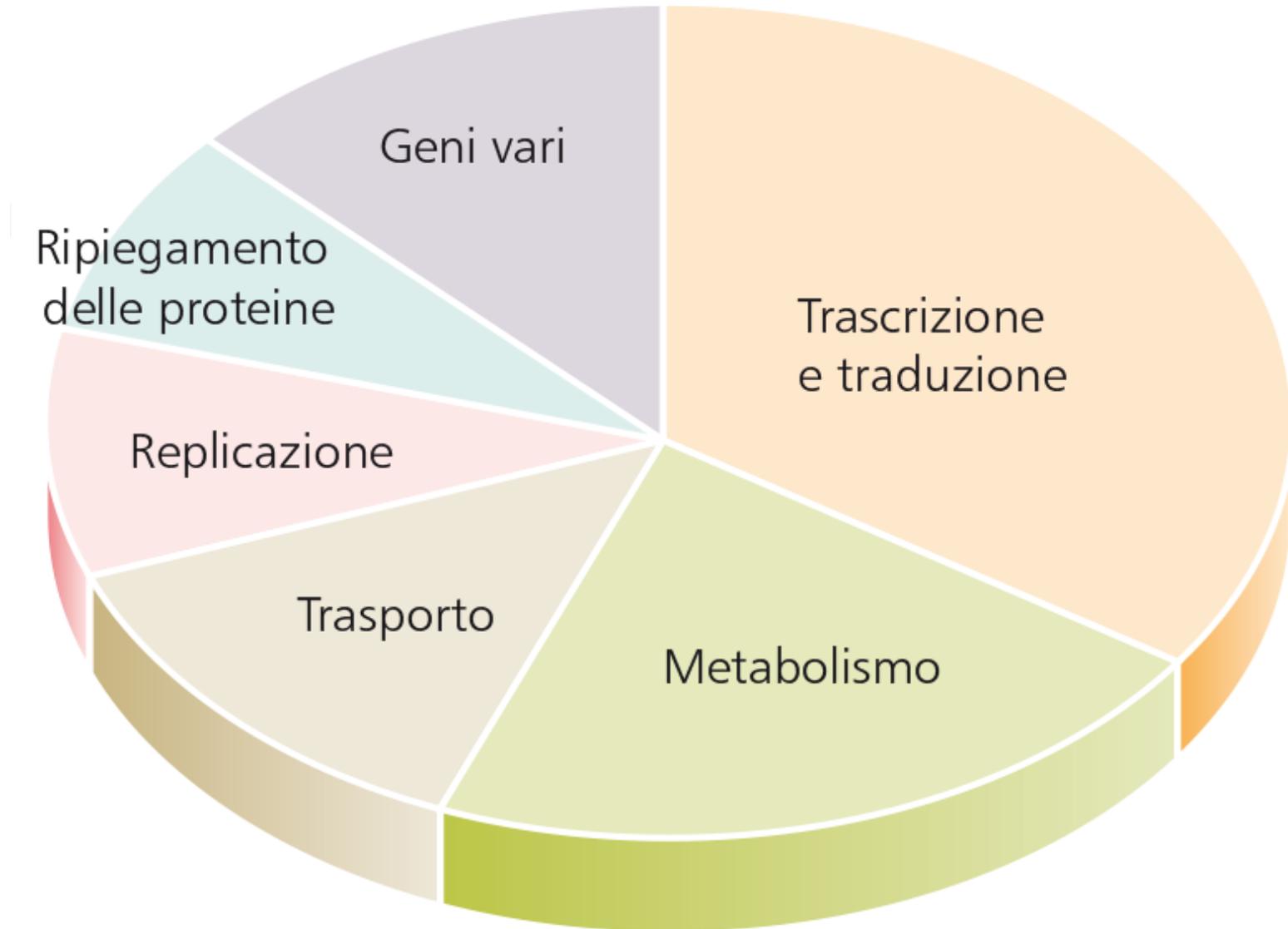
Pazienti con la stessa diagnosi



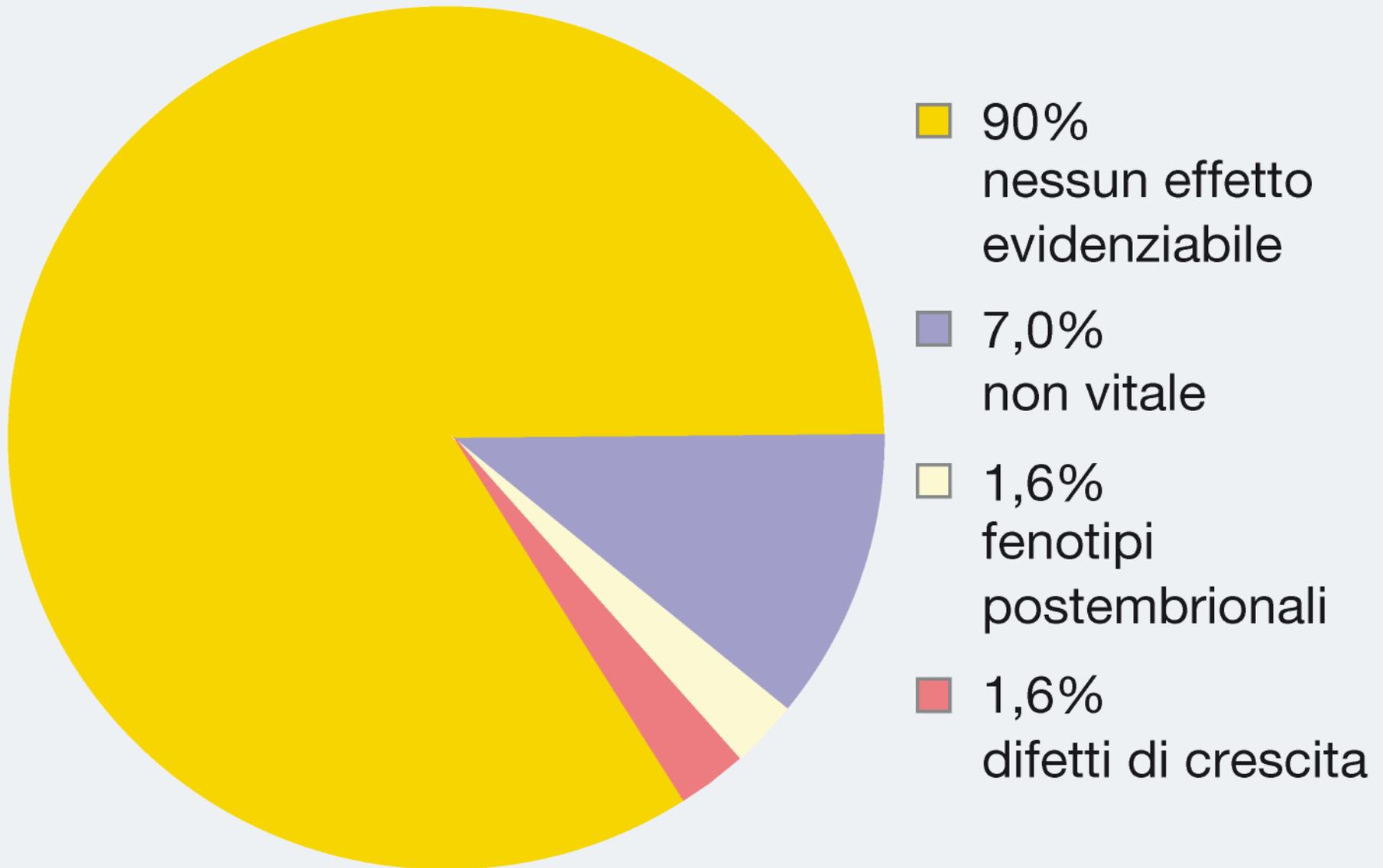
Questi pazienti non rispondono alla sostanza somministrata oppure presentano effetti collaterali significativi. Quindi necessitano di una sostanza o di una dose differenti.

Questi pazienti sono dotati dei geni per una risposta efficace alla sostanza somministrata.

# INCIDENZA DELLE MUTAZIONI



# VARIABILITA' DEL GENOMA: MUTAZIONI



# MUTAZIONI GENICHE

Le **mutazioni geniche puntiformi** sono dovute in gran parte alla sostituzione di una singola base nucleotidica del DNA\* con un'altra.

Altri tipi di mutazione si originano in seguito alla sostituzione, alla perdita (delezione) o alla aggiunta (inserzione) di una base nel filamento del DNA.

- **Sostituzione**
- **Delezione**
- **Inserzione**

\* Se la mutazione avviene nell'RNA, il risultato sono alcune centinaia di molecole di proteina alterate, sulle migliaia presenti in ogni cellula.

# FONTI DI VARIABILITÀ GENETICA: LE MUTAZIONI

Le **MUTAZIONI** possono essere classificate in diversi modi:

- |   |  |
|---|--|
| <b>1) Origine delle mutazioni:</b>                    | <b>{</b> MUTAZIONE SPONTANEA<br>MUTAZIONE INDOTTA                        |
| <b>2) Tipo di cellule colpite:</b>                    | <b>{</b> MUTAZIONE SOMATICHE<br>MUTAZIONE GERMINALI                      |
| <b>3) Effetto delle mutazioni<br/>sull'individuo:</b> | <b>{</b> MUTAZIONE LETALE<br>MUTAZIONE SUBLETALE<br>MUTAZIONE NEUTRA     |
| <b>4) Estensione della mutazione:</b>                 | <b>{</b> MUTAZIONE GENICA<br>MUTAZIONE CROMOSOMICA<br>MUTAZIONE GENOMICA |

# 1) ORIGINE DELLE MUTAZIONI

## ❖ SPONTANEE:

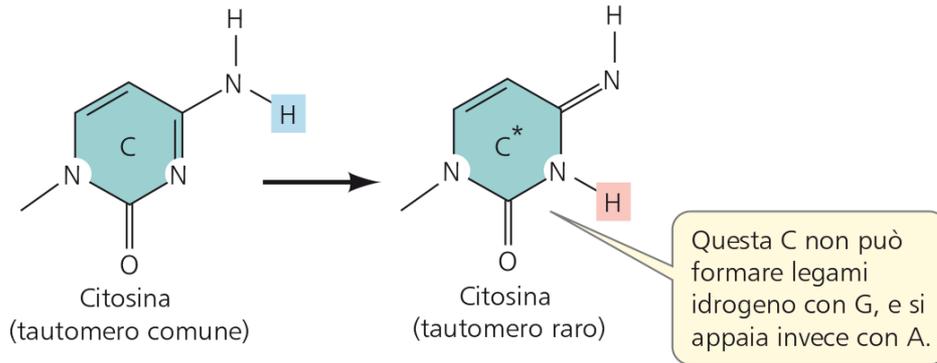
- ✓ errori di duplicazione o modificazioni chimiche del DNA spontanee
- ✓ Tasso di mutazione spontanea (m. puntiformi) nell'uomo si stima sia di  $1/10^{-9}$  -  $1/10^{-11}$

## ❖ INDOTTE

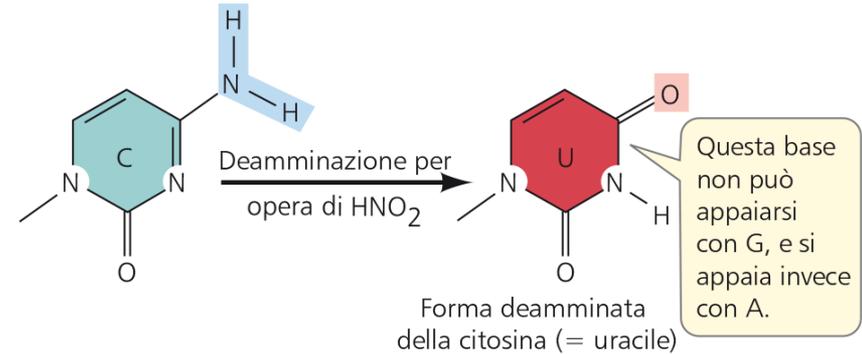
- ✓ AGENTI MUTAGENI: CHIMICI e FISICI, come agenti intercalanti, alchilanti o analoghi delle basi oppure radiazioni U.V. e ionizzanti (raggi X e gamma).

# MUTAZIONI SPONTANEE O INDOTTE

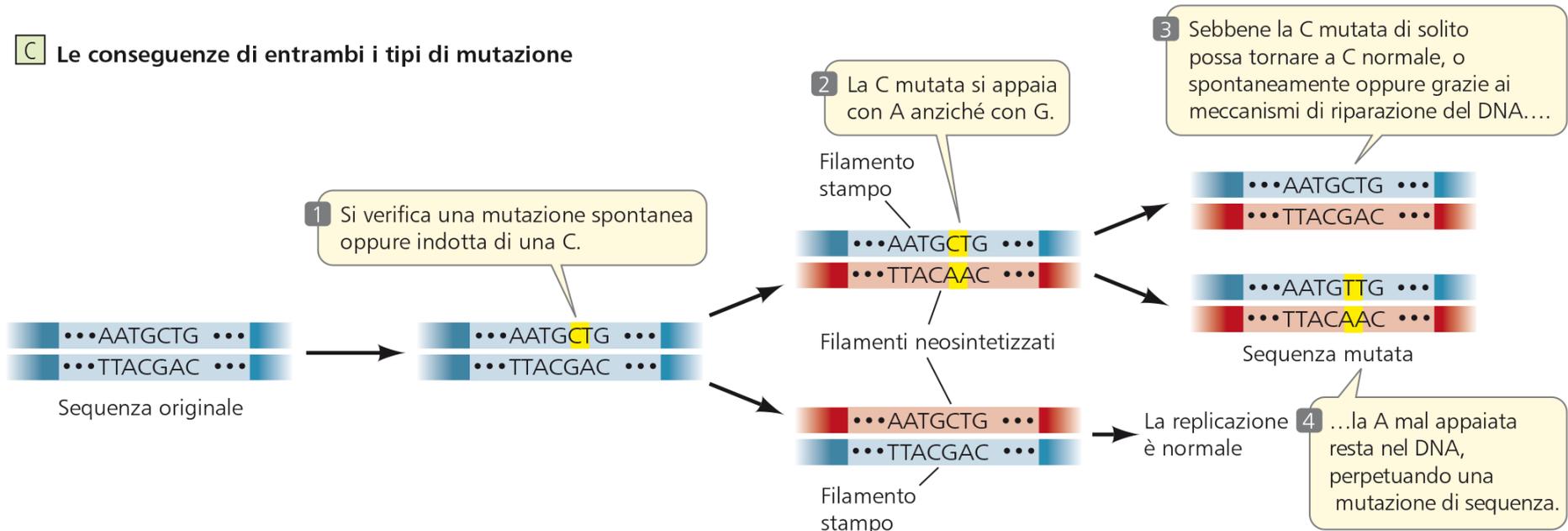
## A Una mutazione spontanea



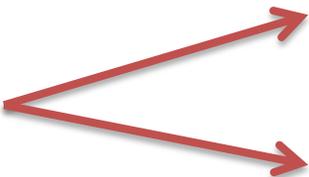
## B Una mutazione indotta



## C Le conseguenze di entrambi i tipi di mutazione



# COSA CAUSA LE MUTAZIONI?

1. Un certo numero di errori durante la replicazione del DNA avviene spontaneamente. Un certo numero di errori durante la replicazione del DNA avviene spontaneamente
2. Il tasso di mutazione può essere enormemente aumentato dall'esposizione ad **agenti mutageni**
  - Agenti fisici**  
(ad es raggi X o UV)
  - Agenti mutageni chimici**
3. I **mutageni chimici** sono molecole che si combinano con il DNA oppure causano cambiamenti chimici nelle basi nucleotidiche oppure sono simili alle basi nucleotidiche e vengono incorporate al loro posto causando però errori di appaiamento

# **TIPO DI CELLULE COLPITE**

## **a) MUTAZIONI in cellule SOMATICHE**

### **INDIVIDUO: MOSAICO GENETICO**

es: tumore oppure colore occhio azzurro e scuro

**Individui che presentano 2 o più tipi cellulari geneticamente distinti derivati da un unico zigote.**

## **b) MUTAZIONI in cellule GERMINALI**

**Trasmesse alla progenie**

# **EFFETTO DELLA MUTAZIONE**

**MUTAZIONE LETALE**

**MUTAZIONE SUBLETALE**

**MUTAZIONE NEUTRA**

---

**MUTAZIONE MISSENSO**

**MUTAZIONE NONSENSO**

**MUTAZIONE SILENTE**

---

**MUTAZIONE IN AVANTI**

**MUTAZIONE INVERSA (RETROMUTAZIONE)**

---

**MUTAZIONE CON ACQUISTO DI FUNZIONE**

**MUTAZIONE CON PERDITA DI FUNZIONE**

Posizione dell'amminoacido (di 146)

		2	6	7	16	24	26	56	63	95
A (Tipo selvatico)		His	Glu	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	His	Lys
Tokuchi		Tyr								
S			Val							
C			Lys							
G				Gly						
J Baltimora					Asp					
Savannah						Val				
E							Lys			
Bangkok								Asp		
Zurigo									Arg	
M Saskatoon									Tyr	
N Baltimora										Glu

Solo tre varianti emoglobiniche (S, C ed E) causano problemi clinici.

Varianti di  $\beta$ -globina

# ESTENSIONE DELLA MUTAZIONE

MUTAZIONI GENICHE

MUTAZIONI CROMOSOMICHE

di forma  
di numero



MUTAZIONI GENOMICHE

# MUTAZIONI GENICHE: MECCANISMI

spesso "mutazioni puntiformi"

GCC AGT GTA GAT CGT

Sequenza corretta

GCC AGT GCA GAT CGT

Sostituzione di base

GCC AGT GTT AGA TCG T

Inserzione di base

GCC AGT G-AG ATC GT

Delezione di base

# MUTAZIONI GENICHE: DELEZIONE o INSERZIONE

Talvolta l'errore consiste nell'inserire una base in più nella sequenza del DNA. Altre volte durante la replicazione o durante la riparazione del DNA si ha la perdita di una base.

In entrambi i casi la lettura di tutta la sequenza che segue viene completamente alterata

**Mutazioni per spostamento della griglia di lettura**

**frame shift**

# INSERZIONE NUCLEOTIDICA

T  
GCC AGT GTT AGA TCG T

## A) Inserzione di 1, 2 o più nucleotidi (non multipli di 3)

*effetto*

**Sfasamento della cornice di lettura** dal punto di inserzione in poi.

Scivolamento del modulo di lettura o *frame-shift*

**La sequenza aa normale è gravemente alterata e spesso tronca**

---

## B) Inserzione di nucleotidi in un numero multiplo di 3

*effetto*

Aggiunta di uno o più di aa codificati dalle nuove triplette inserite.

**La proteina risulterà più lunga e variamente alterata.**

# DELEZIONE NUCLEOTIDICA

GCC AGT G-AG ATC GT

T

**A) Perdita di 1, 2 o più nucleotidi (non multipli di 3)**

***effetto***

Scivolamento del modulo di lettura o *frame-shift*

**La sequenza aa normale è gravemente alterata e spesso tronca**

---

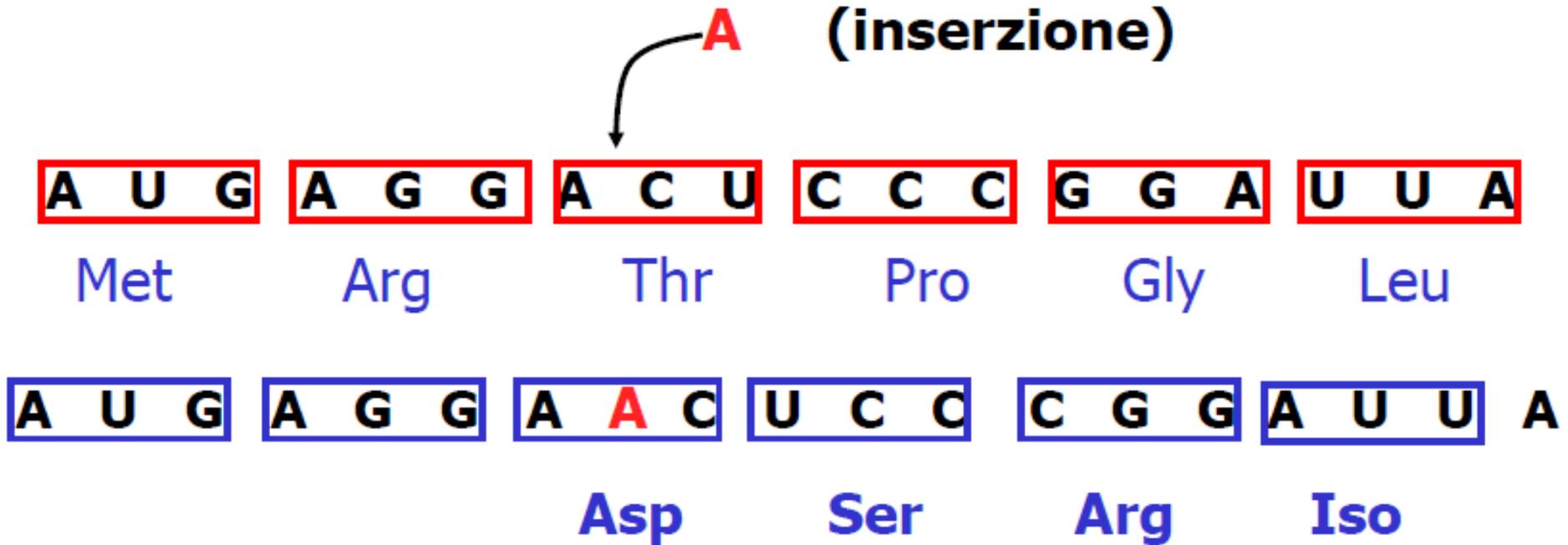
**B) Perdita di nucleotidi in un numero multiplo di 3**

***effetto***

Perdita di uno o più aminoacidi

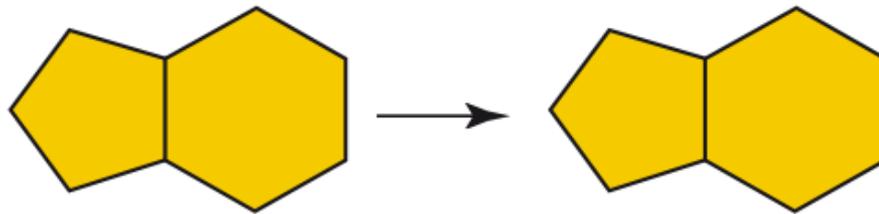
**La proteina risulta più corta e variamente alterata.**

# INSERZIONE



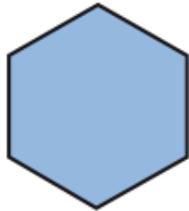
**Cambia la cornice di lettura**

# SOSTITUZIONE di BASE

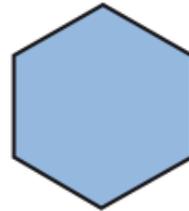


Purina

Purina



Pirimidina



Pirimidina

Possibili cambiamenti di base

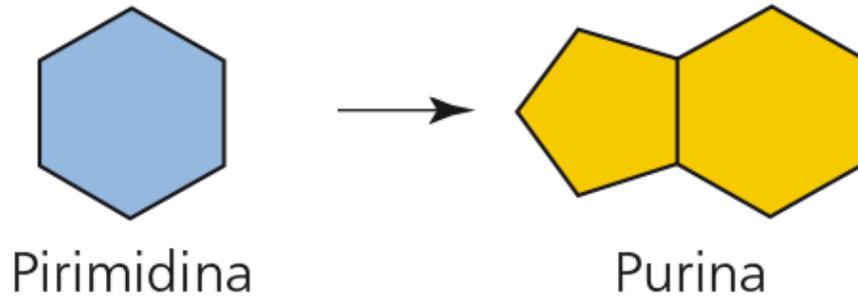
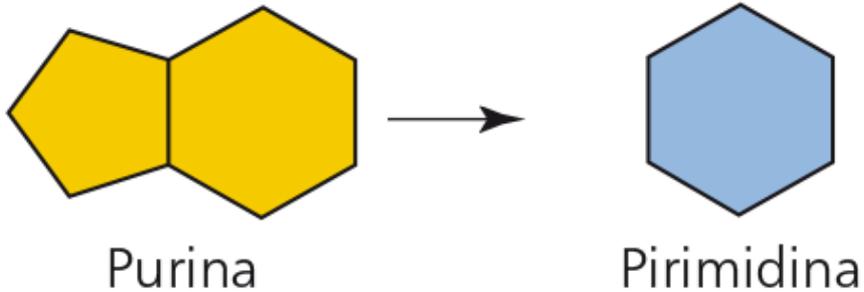
A → G

G → A

T → C

C → T

# SOSTITUZIONE di BASE



Possibili cambiamenti di base

A → C  
A → T  
G → C  
G → T

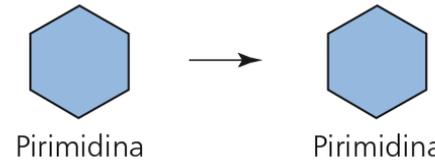
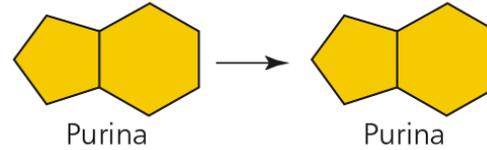
C → A  
C → G  
T → A  
T → G

# SOSTITUZIONE di BASE

✓ **TRANSIZIONE**: una base purinica sostituisce l'altra base purinica o una pirimidinica l'altra pirimidinica;

PURINA → PURINA

PIRIMIDINA → PIRIMIDINA



Possibili cambiamenti di base

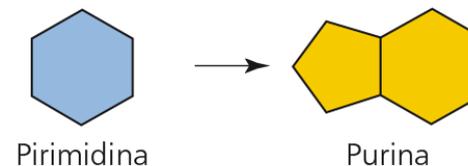
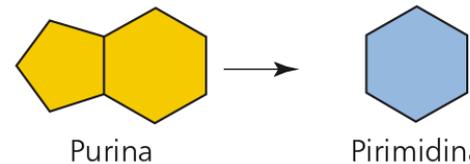
A → G  
G → A

T → C  
C → T

✓ **TRANSVERSIONE**: quando una base purinica sostituisce una base pirimidinica o viceversa.

PURINA → PIRIMIDINA

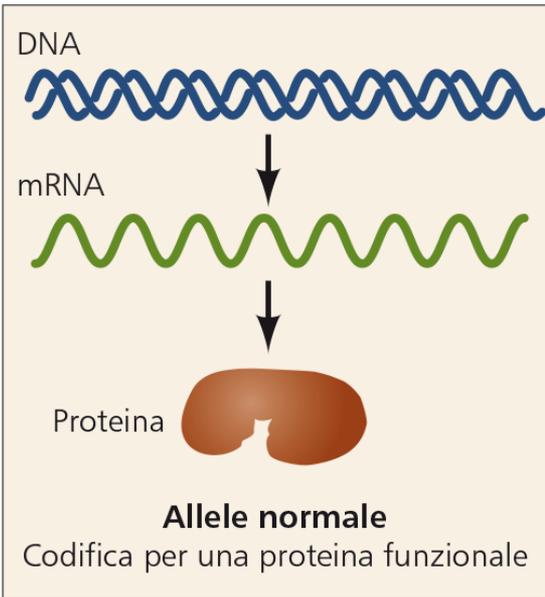
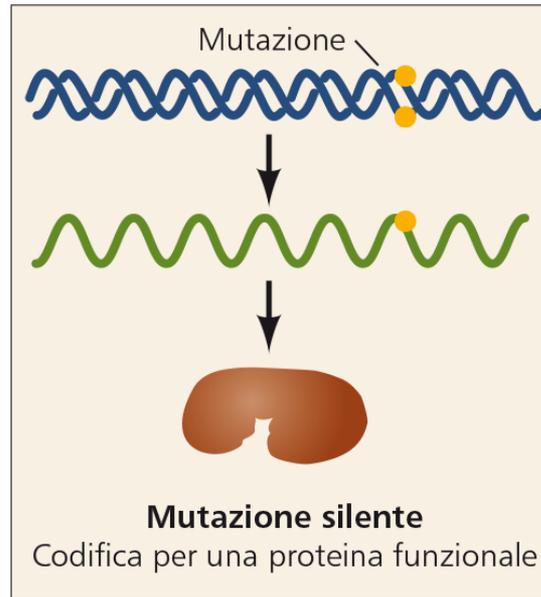
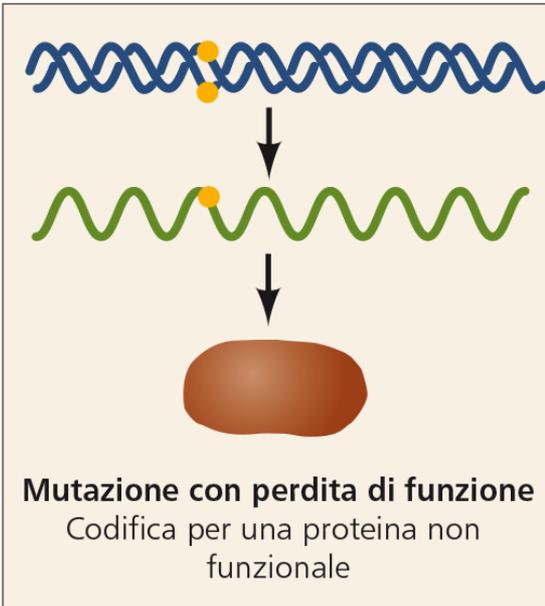
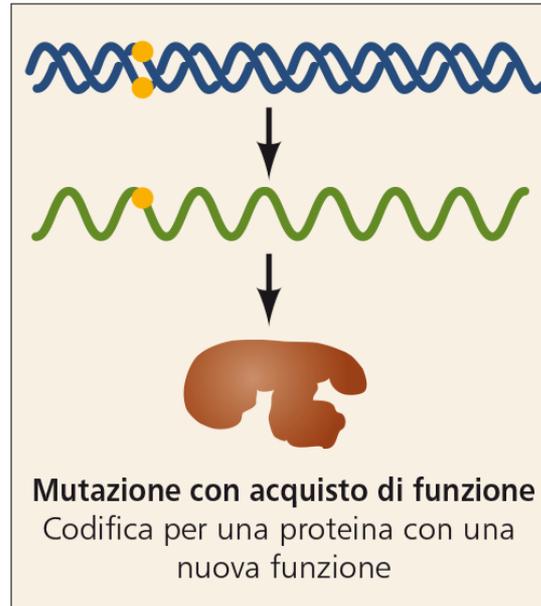
PIRIMIDINA → PURINA



Possibili cambiamenti di base

A → C  
A → T  
G → C  
G → T

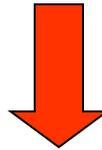
C → A  
C → G  
T → A  
T → G

**A****B****C****D**

# SOSTITUZIONE NUCLEOTIDICA

GCC AGT GCA GAT CGT

*effetto*



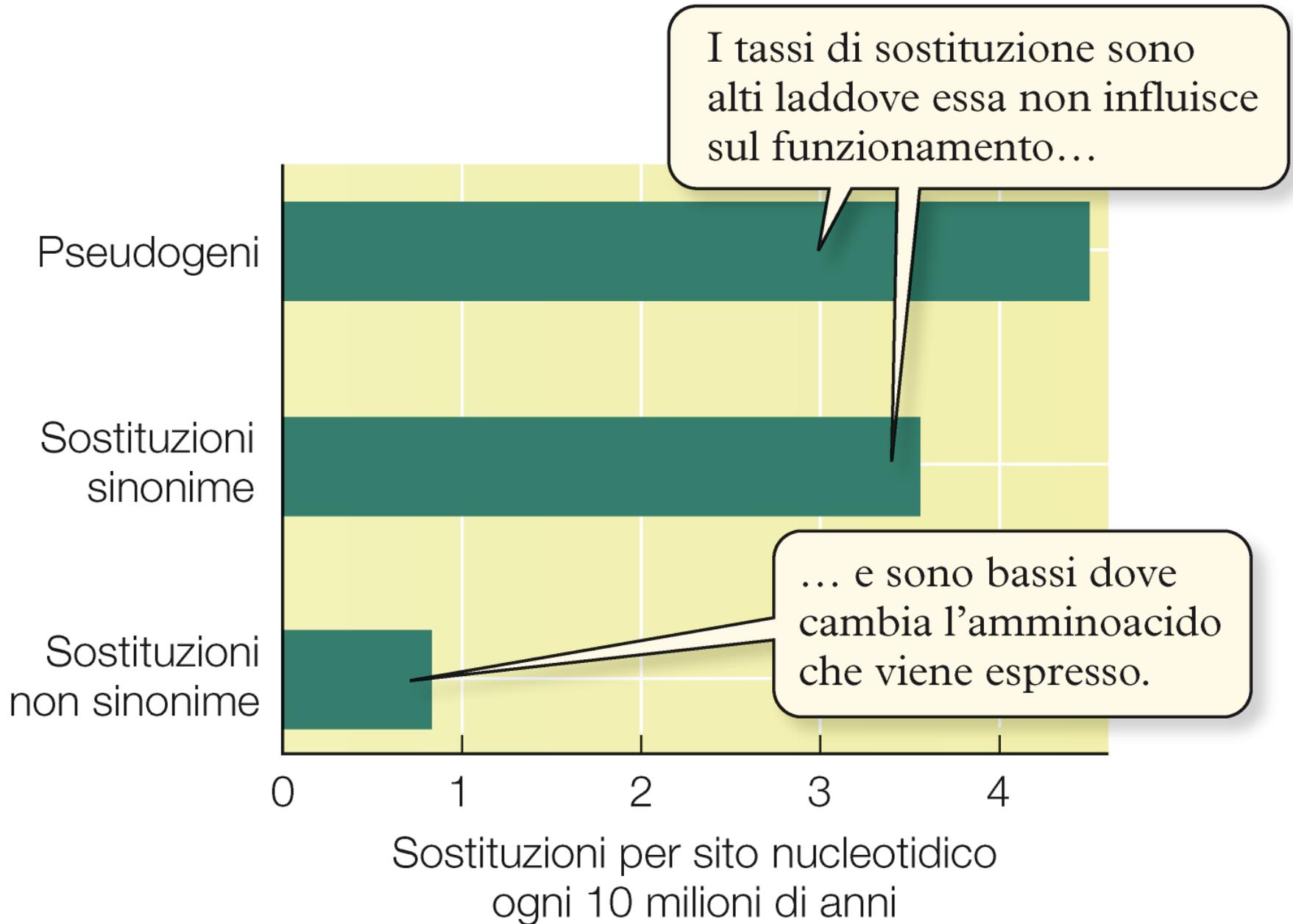
**Mutazione silente o sinonima** = l'a.a. specificato dal nuovo codone è lo stesso (ridondanza del codice), la proteina non cambia e non vi sono effetti funzionali

**Mutazione missense, senso errato** = l'a.a. specificato dal nuovo codone è diverso, ciò causa un malfunzionamento più o meno significativo

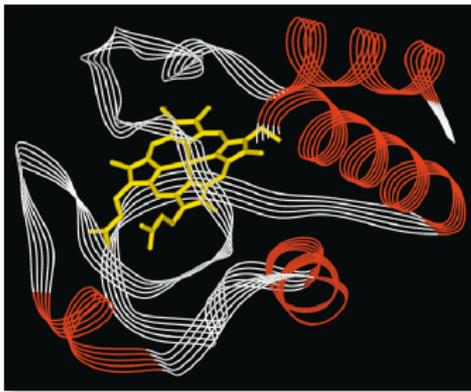
**Mutazione nonsense, non senso** = nessun a.a. specificato dal nuovo codone perché è un codone di STOP, proteina tronca rispetto alla normale

**Mutazione neutra** = l'a.a. specificato dal nuovo codone è simile chimicamente o ha una scarsa rilevanza per la funzionalità proteica

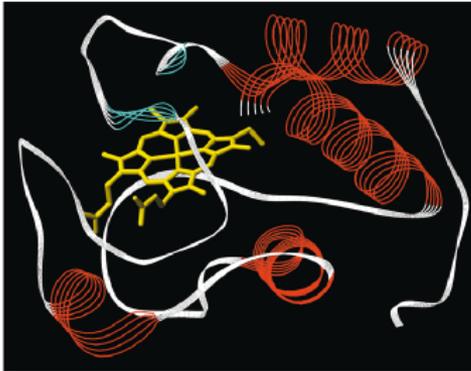
# TASSI di SOSTITUZIONE



Tonno



Riso



**Catene laterali acide**

- D Acido aspartico
- E Acido glutammico

**Catene laterali basiche**

- H Istidina
- K Lisina
- R Arginina

**Catene laterali idrofobe**

- F Fenilalanina
- I Isoleucina
- L Leucina
- M Metionina

- V Valina
- Y Tirosina
- W Triptofano
- A Alanina

**Altre**

- C Cisteina
- P Prolina
- Q Glutammina
- N Asparagina
- S Serina
- T Treonina
- G Glicina

Il numero 1 indica una posizione invariante nella molecola del citocromo c (cioè, tutti gli organismi hanno lo stesso amminoacido in tale posizione). La posizione probabilmente è sottoposta a una forte selezione stabilizzante.

Gli amminoacidi nelle posizioni indicate da frecce rosse hanno catene laterali che interagiscono col gruppo eme.

Posizione nella sequenza	1	5	10	15	20	25	30																											
Numero di amminoacidi in tale posizione	1	3	5	5	5	1	3	3	4	1	4	3	2	1	3	3	1	2	4	3	4	2	3	4	2	1	4	1	1	2	1	5	1	
Uomo, scimpanzé	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	I	M	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Scimmia Rhesus	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	I	M	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Cavallo	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Asino	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Mucca, maiale, pecora	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Cane	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Coniglio	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Balena grigia	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Canguro	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	N	G
Pollo, tacchino	G	D	I	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Piccione	G	D	I	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Anatra	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Tartaruga comune	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	N	G
Serpente a sonagli	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	T	M	K	C	S	Q	C	H	T	V	E	K	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	H	G
Rana toro	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	C	E	K	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	Y	G
Tonno	G	D	V	A	K	G	K	K	T	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	N	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	W	G
Pescecan	G	D	V	E	K	G	K	K	V	F	V	Q	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	N	G	G	K	H	K	T	G	P	N	L	S	G
<i>Samia cynthia</i> (falena)	G	N	A	E	N	G	K	K	I	F	V	Q	R	C	A	Q	C	H	T	V	E	A	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	H	G
Falena del tabacco	G	N	A	D	N	G	K	K	I	F	V	Q	R	C	A	Q	C	H	T	V	E	A	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	H	G
Mosca	G	D	V	E	K	G	K	K	I	F	V	Q	R	C	A	Q	C	H	T	V	E	A	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	H	G
<i>Drosophila</i> (moscerino della frutta)	G	D	V	E	K	G	K	K	L	F	V	Q	R	C	A	Q	C	H	T	V	E	A	G	G	K	H	K	V	G	P	N	L	H	G
Lievito di birra	G	S	A	K	K	G	A	T	L	F	K	T	R	C	E	L	C	H	T	V	E	K	G	G	P	H	K	V	G	P	N	L	H	G
<i>Candida krusei</i> (lievito)	G	S	A	K	K	G	A	T	L	F	K	T	R	C	A	E	C	H	T	I	E	A	G	G	P	H	K	V	G	P	N	L	H	G
<i>Neurospora crassa</i> (muffa)	G	D	S	K	K	G	A	N	L	F	K	T	R	C	A	E	C	H	E	E	N	L	T	Q	K	I	G	P	A	L	H	G	G	
Grano	G	N	P	D	A	G	A	K	I	F	K	T	K	C	A	Q	C	H	T	V	D	A	G	A	H	K	Q	G	P	N	L	H	G	
Girasole	G	D	P	T	T	G	A	K	I	F	K	T	K	C	A	Q	C	H	T	V	E	K	G	A	H	K	Q	G	P	N	L	N	G	
Soia	G	D	S	K	S	G	E	K	I	F	K	T	K	C	A	Q	C	H	T	V	D	K	G	A	H	K	Q	G	P	N	L	N	G	
Riso	G	N	P	K	A	G	E	K	I	F	K	T	K	C	A	Q	C	H	T	V	D	K	G	A	H	K	Q	G	P	N	L	N	G	
Sesamo	G	D	V	K	S	G	E	K	I	F	K	T	K	C	A	Q	C	H	T	V	D	K	G	A	H	K	Q	G	P	N	L	N	G	

I gap indicano eventi di inserzione e/o delezione.

**Proteina del citocromo c**

# MUTAZIONI

Missenso/nonsense	58%
Splicing	10%
Regolatrici	<1%
Piccole delezioni	16%
Piccole inserzioni	6%
Grandi delezioni	5%
Grandi riarrangiamenti	2%

A

### Tipo selvatico (normale)

Filamento stampo DNA

3' T A C A C C G A G G G G C T A A T T 5'

Trascrizione

mRNA

5' A U G U G G C U C C C C G A U U A A 3'

Traduzione

Polipeptide

Met Trp Leu Pro Asp Stop

B

## Mutazione silente

Mutazione nella posizione 12 del DNA: A invece che C

Filamento stampo DNA



Trascrizione

mRNA



Traduzione

Polipeptide

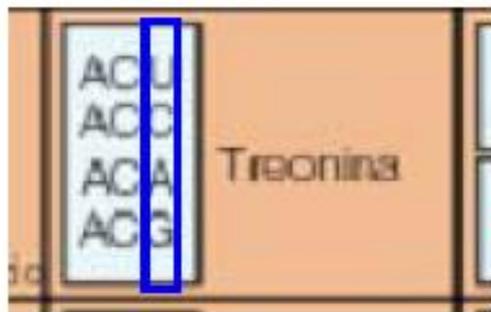


**Risultato:** Nessun cambiamento nella sequenza amminoacidica

# MUTAZIONI SILENTI

Se in seguito alla sostituzione di una base si ottiene una tripletta che specifica per lo stesso aminoacido la proteina prodotta sarà la stessa

Fino a quattro diverse triplette specificano lo stesso aminoacido (il **codice genetico è degenerato**)



		Seconda lettera				
		U	C	A	G	
U	U	UUU Fenilalanina UUC	UCU Serina UCC UCA UCG	UAU Tirosina UAC	UGU Cisteina UGC	U C A G
	U	UUA Leucina UUG		UAA Codone di stop UAG Codone di stop	UGA Codone di stop UGG Triptofano	
C	C	CUU Leucina CUC CUA CUG	CCU Prolina CCC CCA CCG	CAU Istidina CAC	CGU Arginina CGC CGA CGG	U C A G
	C	CUU Leucina CUC CUA CUG	CCU Prolina CCC CCA CCG	CAA Glutamina CAG		
A	A	AUU Isoleucina AUC AUA	ACU Treonina ACC ACA ACG	AAU Asparagina AAC	AGU Serina AGC	U C A G
	A	AUU Isoleucina AUC AUA	ACU Treonina ACC ACA ACG	AAA Lisina AAG	AGA Arginina AGG	
G	G	GUU Valina GUC GUA GUG	GCU Alanina GCC GCA GCG	GAU Acido aspartico GAC	GGU Glicina GGC GGA GGG	U C A G
	G	GUU Valina GUC GUA GUG	GCU Alanina GCC GCA GCG	GAA Acido glutamico GAG		

Le sostituzioni silenti spesso riguardano la terza base del codone, quella che varia tra codoni diversi che specificano lo stesso aminoacido

C

## Mutazione missenso

Mutazione nella posizione 14 del DNA: A invece che T

Filamento stampo DNA



Trascrizione

mRNA



Traduzione

Polipeptide



**Risultato:** Amminoacido diverso in posizione 5; Val invece che Asp

# MUTAZIONI di SENSO

**Mutazione in posizione 1 della tripletta:** nella maggior parte dei casi la nuova tripletta codifica per un diverso aminoacido



La proteina avrà quindi lo stesso numero di aminoacidi ma una sequenza che differisce per un aminoacido

D

## Mutazione nonsense

Mutazione nella posizione 5 del DNA: T invece che C

Filamento  
stampo  
DNA



Trascrizione

mRNA



Traduzione

Polipeptide



**Risultato:** Un solo amminoacido tradotto; nessuna proteina

# MUTAZIONI NONSENSEN

Se il nuovo codone che si forma dalla sostituzione codifica per il **segnale di stop** avremo una proteina più corta della precedente (dipende dal punto in cui è avvenuta la sostituzione)

**AAAG**

**Lisina**



**TAG**

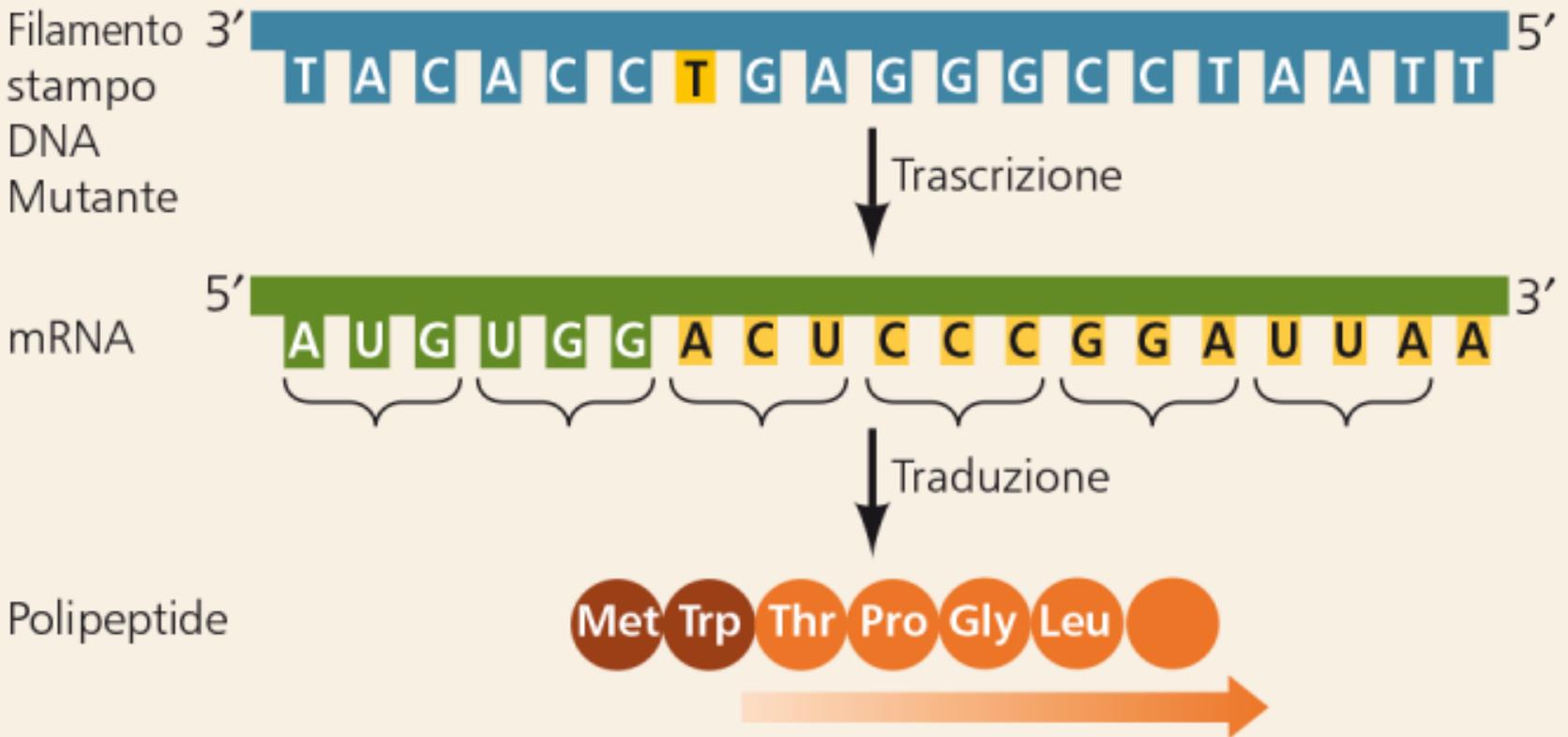


**Codone di  
stop**

E

## Mutazione frame-shift

Mutazione per inserzione di una T tra le basi 6 e 7 nel DNA



**Risultato:** Tutti gli amminoacidi a valle del punto di inserzione sono cambiati

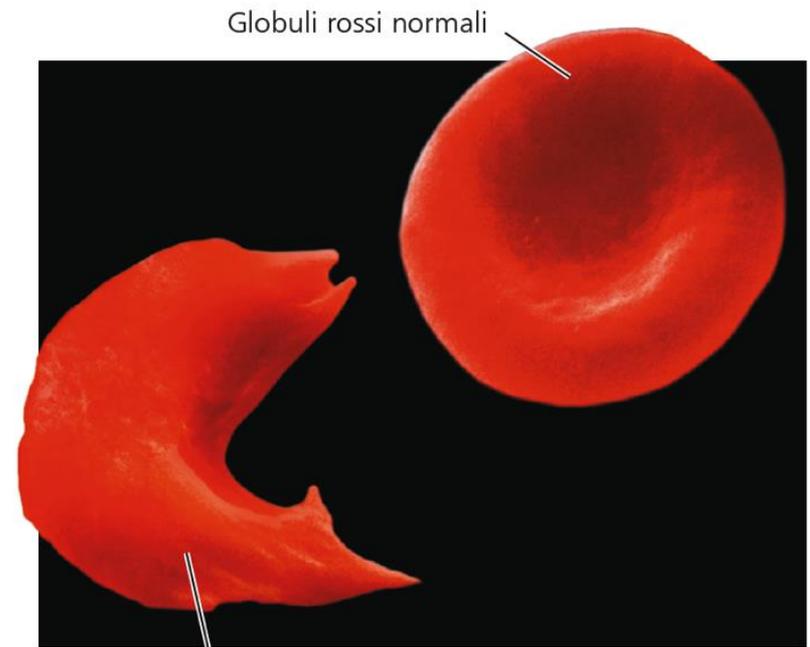
# EFFETTI DELLA SOSTITUZIONE

La gravità degli effetti di una sostituzione dipenderà dalla somiglianza tra l'aminoacido sostituito e il nuovo e dalla posizione della sostituzione

Se si compara la sequenza dell'emoglobina dell'uomo, del maiale, del cane o del cavallo si trova che differiscono tra loro per parecchi aminoacidi e pur tuttavia tutte queste emoglobine svolgono la funzione in modo efficiente. Alcune regioni della proteina sono molto simili anche tra specie filogeneticamente lontane, si dice che questa è **una regione ben conservata**. Mutazioni in regioni ben conservate sono spesso deleterie: la singola sostituzione (Val invece di Glu in posizione 6) che si ha nell'**anemia falciforme** porta alla completa non funzionalità e alla morte del soggetto

**Le mutazioni di senso rappresentano la principale variazione genetica su cui lavora la SELEZIONE NATURALE**

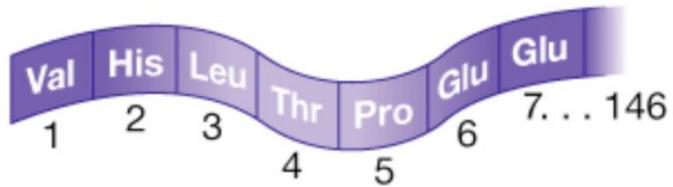
# ANEMIA FALCIFORME



SEM 18 000X



(a) Globulo rosso normale

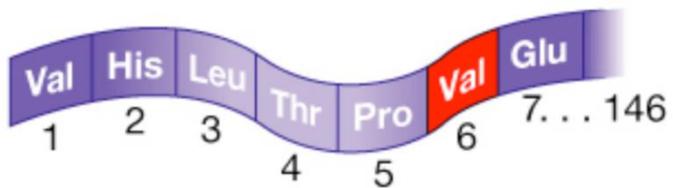


Emoglobina normale

SEM 18 000X



(b) Globulo rosso falciforme

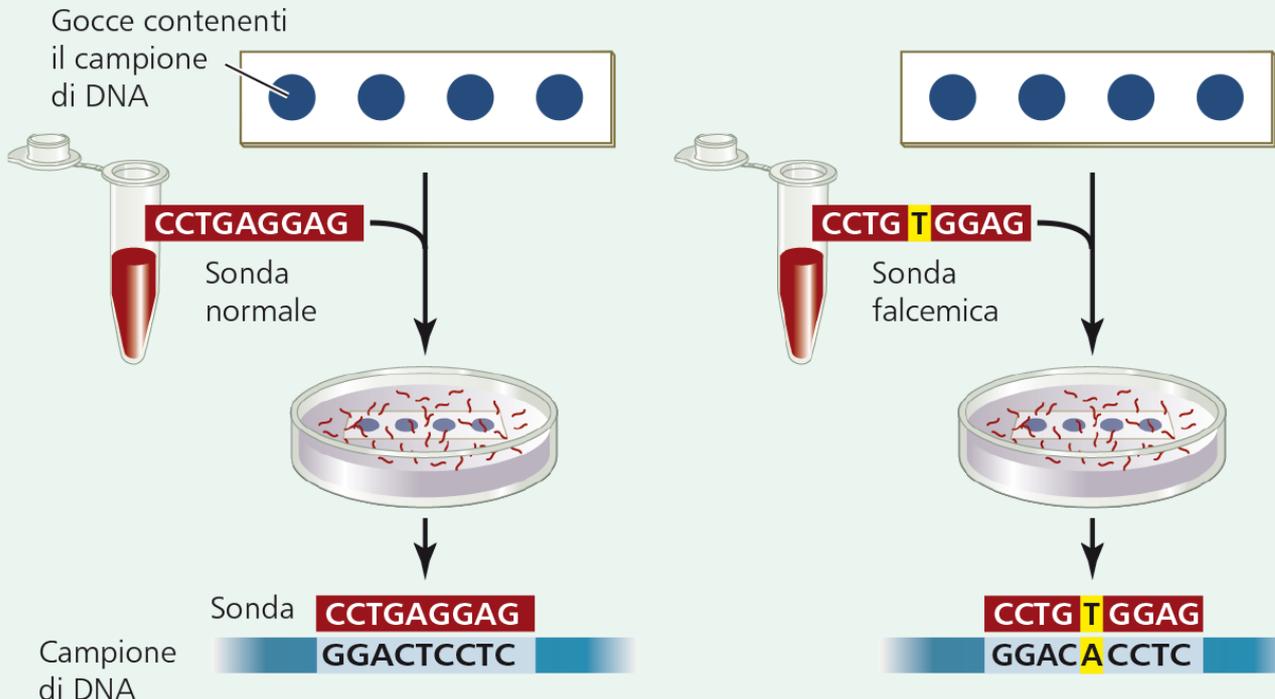


Emoglobina falciforme

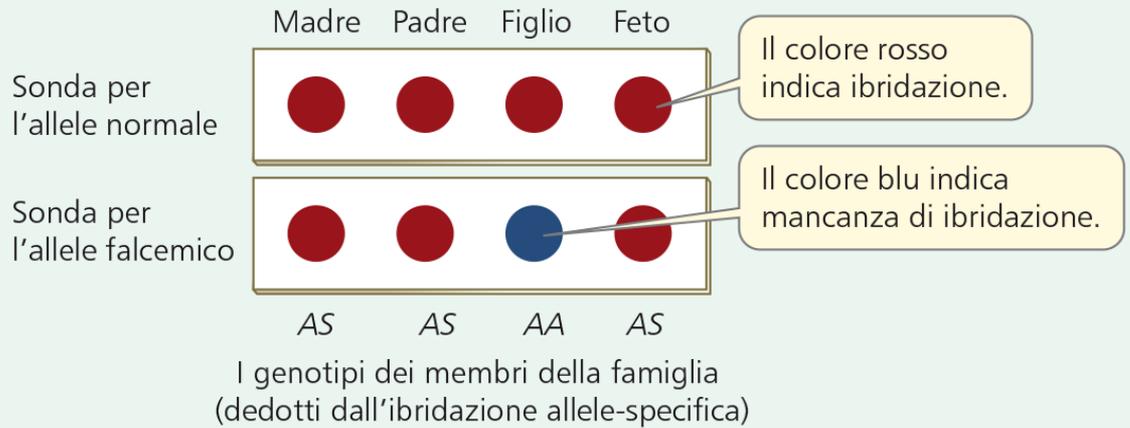


Il calcagno del neonato viene punto per ottenere un campione di sangue.

Le gocce di sangue sono messe su un cartoncino speciale e poi analizzate per il contenuto di fenilalanina.

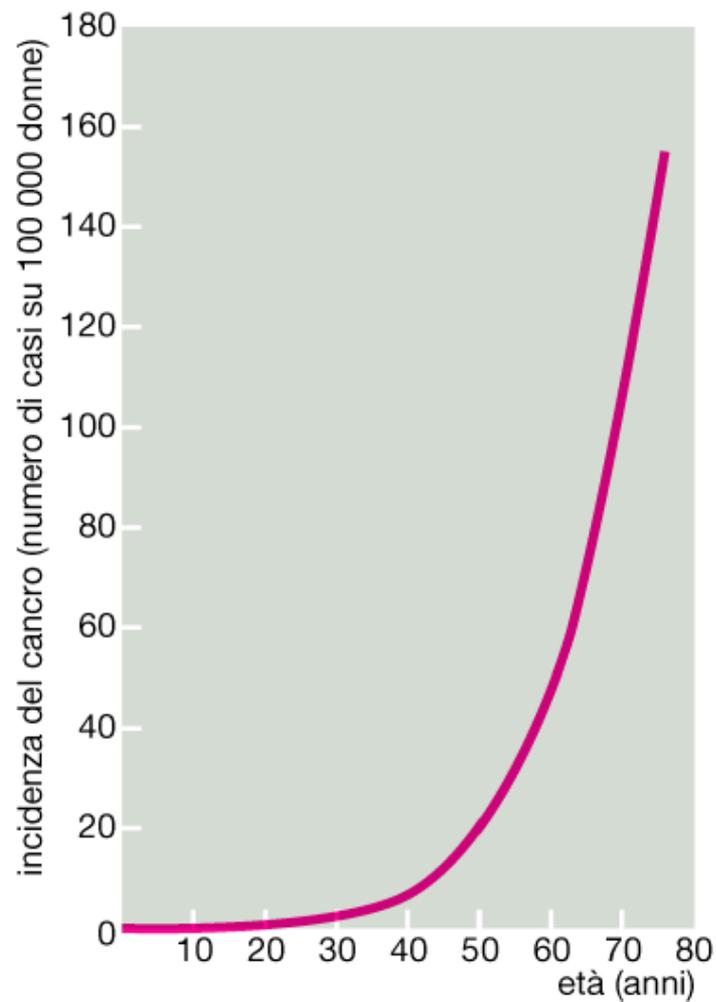


- 1 Il DNA di individui da testare viene posto su filtro e denaturato.
- 2 Un DNA a singolo filamento viene sintetizzato a partire da un allele normale (A) e da uno falcemico (S).
- 3 Le sonde vengono marcate e ibridate al campione di DNA.
- 4 Le sonde ibrideranno con il DNA che possiede la sequenza complementare.

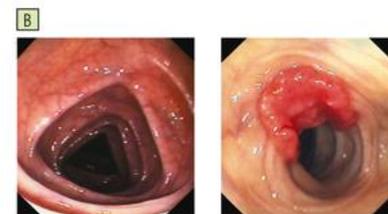
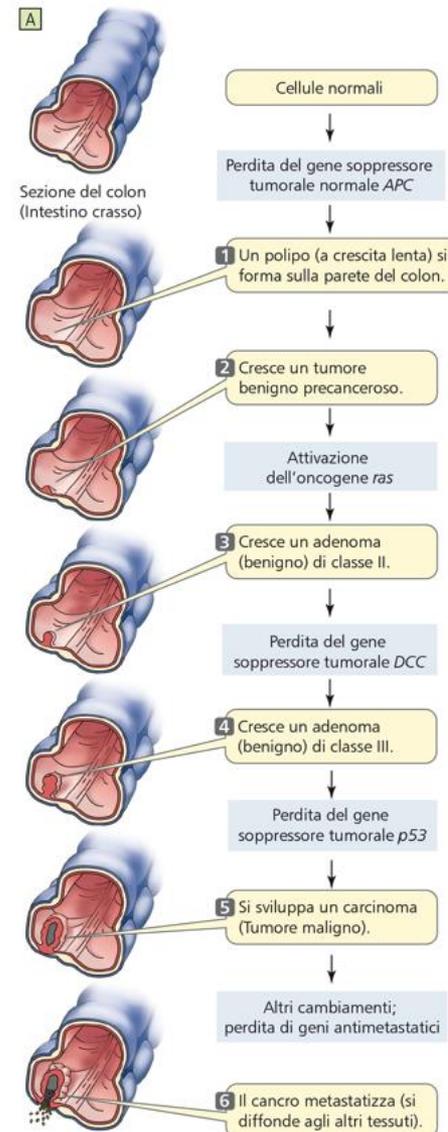




# ACCUMULO DI MUTAZIONI NEL TEMPO



## PERDITA DI REGOLAZIONE GENICA

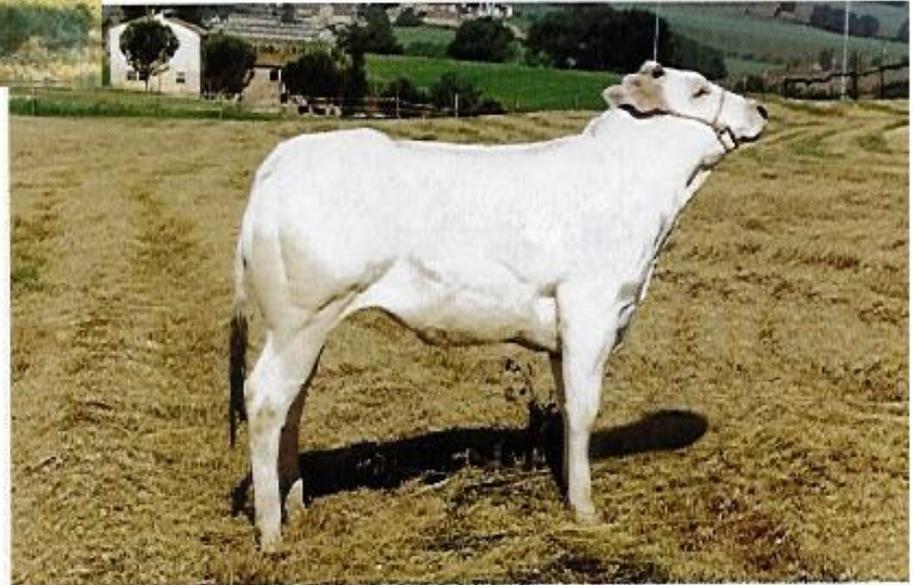


# SOSTITUZIONE di BASE

Sostituzione di un aminoacido  
**Piemontese**



**Marchigiana**



# BBB (cromosoma 2) - delezione di 11 basi

**Locus mh**

**++** normale

**mh+** intermedio

**mh mh** ipertrofia muscolare



# Mutazioni geniche non nella CDS

## MUTAZIONI NEL PROMOTORE

Effetto sulla quantità del prodotto proteico

## MUTAZIONI NEGLI INTRONI

Effetto possibile sullo *splicing* e regolazione genica

## MUTAZIONI IN 5' o 3' -UTR

Effetto sulla velocità della traduzione, possibile alterazione delle sequenze di poliadenilazione con conseguenze sulla stabilità del mRNA

# ALTERAZIONE DELLO SPLICING

IL **15%** DELLE MUTAZIONI PUNTIFORMI CHE CAUSANO MALATTIE GENETICHE NELL'UOMO E' A CARICO DELLO SPLICING.

Malattie causate da difetti nel meccanismo di splicing:

- Sindrome di Frasier (difetti nello sviluppo di rene e gonadi)
- Distrofia miotonica
- Retinite pigmentosa
- Fibrosi cistica atipica
- Atrofia muscolare spinale
- Alcuni tipi di tumore

**ALTERAZIONI nel NUMERO  
dei CROMOSOMI**

**e**

**RIARRANGIAMENTI  
CROMOSOMICI**

# POLIPLOIDIA

**PIU' DI DUE SERIE COMPLETE DI CROMOSOMI**

**es. triploidia (3n), tetraploidia (4n)**

Quasi sempre letale negli animali (possibili mosaici)

Tollerato nelle piante

## **Cause:**

- Anomalie alla fecondazione come dispermia (fecondazione di oocita da parte di 2 spermatozoi - 66% di triploidia)
- E' coinvolto un gamete diploide anomalo (nel 10% dei casi si tratta dell'ovocita, nel 24% dello spermatozoo)
- Nella tetraploidia (4n), sempre letale, duplicazione DNA dello zigote senza divisione cellulare

# POLIPLOIDIA

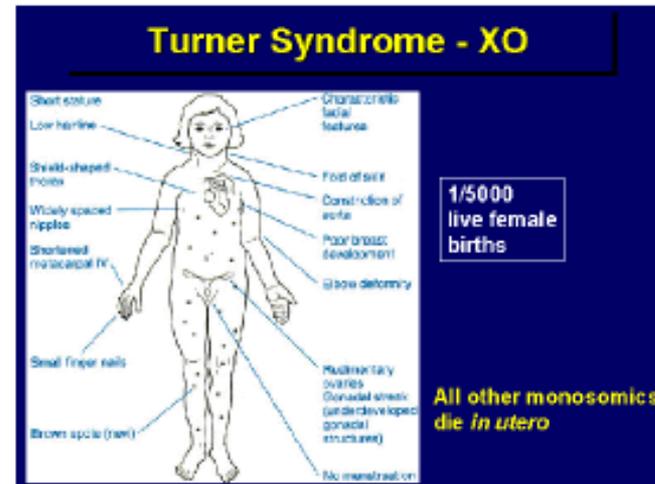
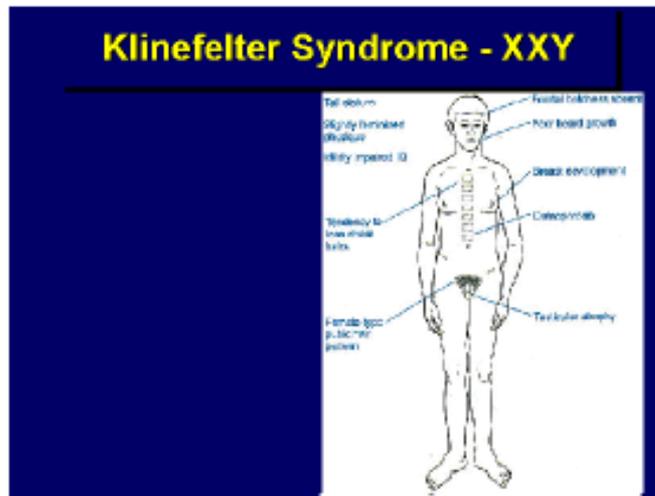
Carattere "culard" dovuto, in alcune razze, a **situazioni di mosaico**  $2n/4n$  o  $2n/6n$ .

## Charolaise



## 2) Cambiamenti di **parte** dell'assetto cromosomico

- **ANEUPLOIDIA**: ci si discosta dal numero corretto dei cromosomi
- ❖ **dei cromosomi sessuali**: varie sindromi ( XXY, XO, ecc.)



**XXY** (bovini)= sviluppo testicolare anormale, oligospermia ed azoospermia per degenerazione dei tubuli seminiferi con la pubertà.

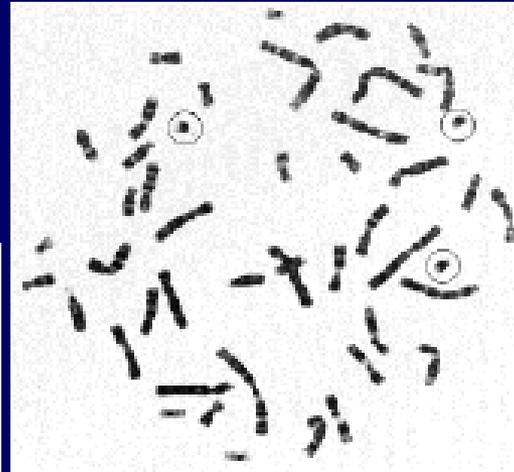
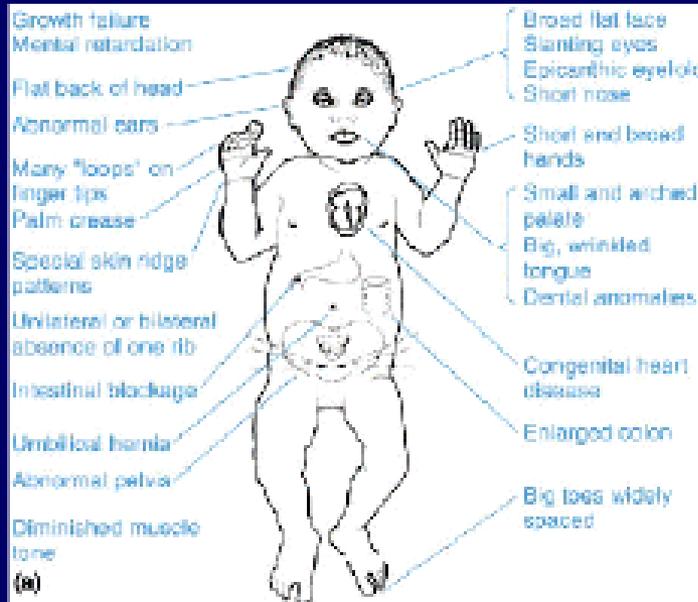
**Animali sterili.**

**XO** (giumenta; suini)=ovari piccoli senza follicoli, utero atrofico, sterile.

# ANEUPLOIDIA

- ❖ degli **autosomi** (trisomia del cromosoma 21 - sindrome di Down).

## Trisomy 21 (Down Syndrome)



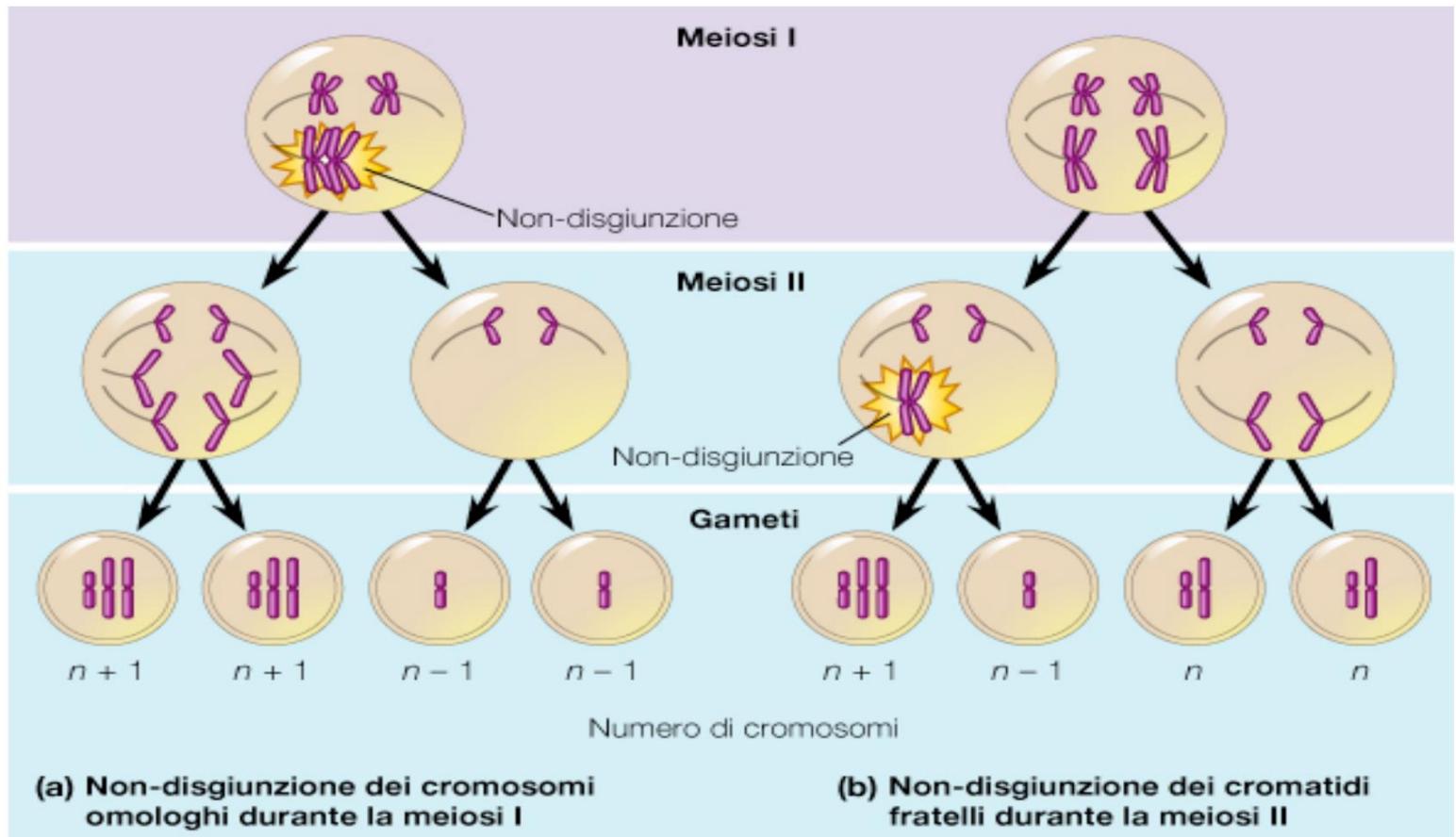
0.15 live births

# ANEUPLOIDIA

## NUMERO ANOMALO DI CROMOSOMI

### NON - DISGIUNZIONE (MEIOSI O PRIME MITOSI)

es. trisomia, monosomia



# EFFETTI ANEUPLOIDIE

- Dose genica alterata
- Anomalie nella segregazione e formazione gameti
- Disregolazione generale del genoma:
  - ✓ in ogni caso **monosomie** incompatibili con la vita (aborti spontanei)
  - ✓ trisomie (21, 13 e 18)

# Esempi di ANEUPLOIDIA

es **TRISOMIA 21: SINDROME DI DOWN**



**XXY = Sindrome di Klinefelter**

**Altre:**

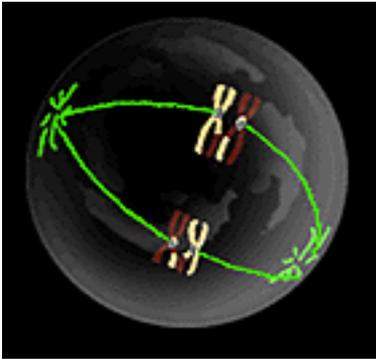
**XYY = dimensioni maggiori alla media**

**XXX = sane**

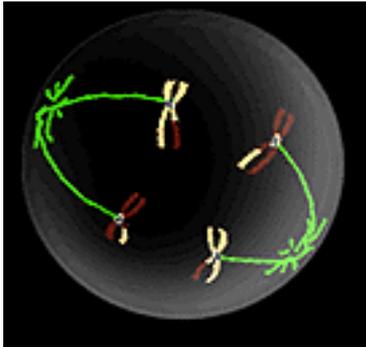
**X0 = Sindrome di Turner**

**(unica monosomia nota che non causa aborto spontaneo)**

## Meiosi I

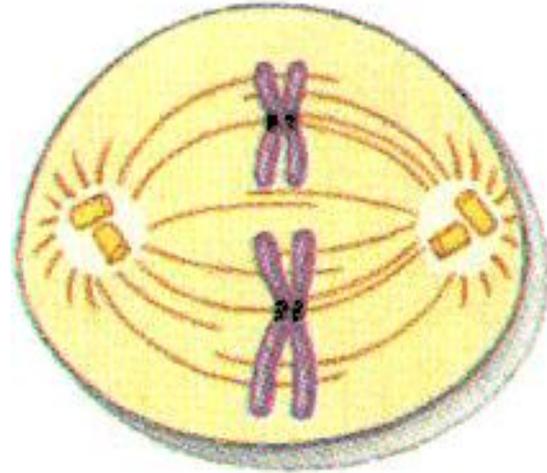


Metafase I



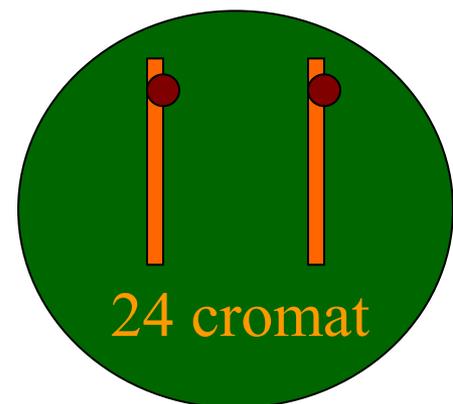
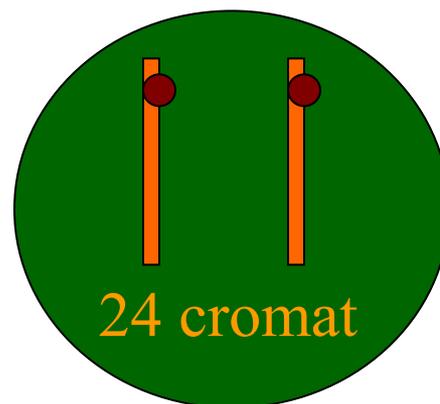
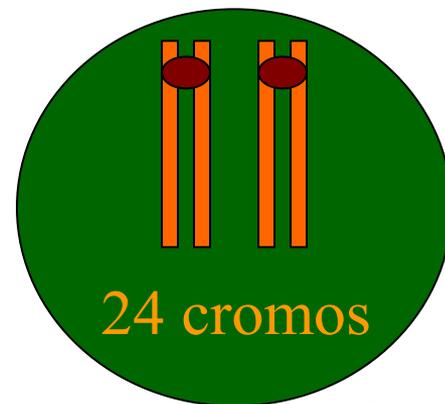
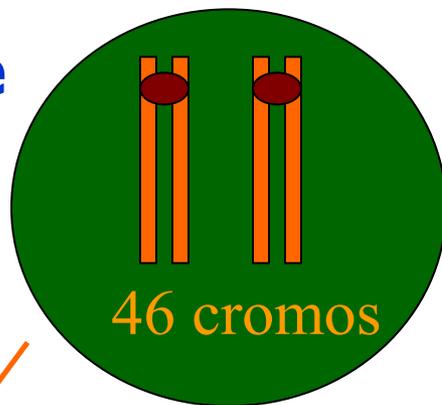
Anafase I

## Meiosi II

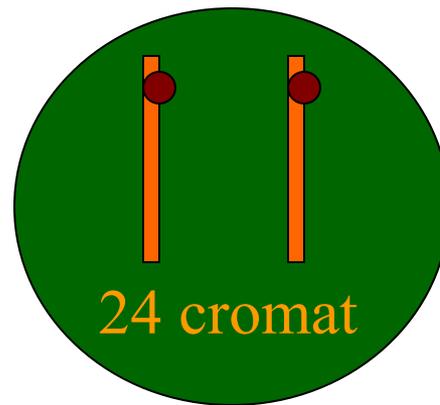
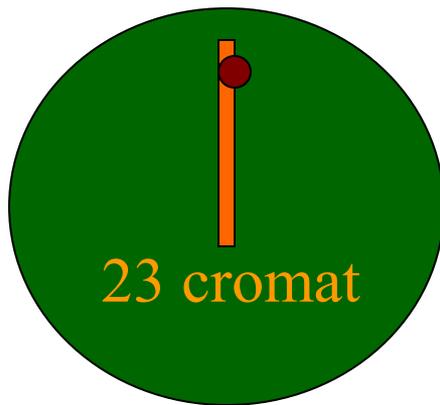
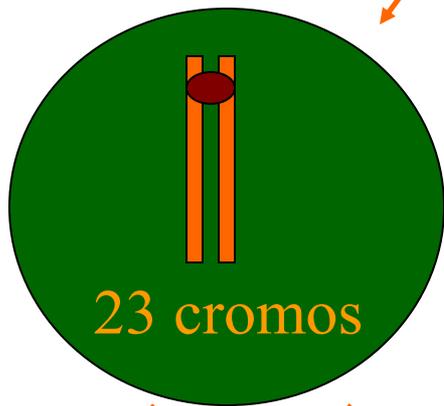
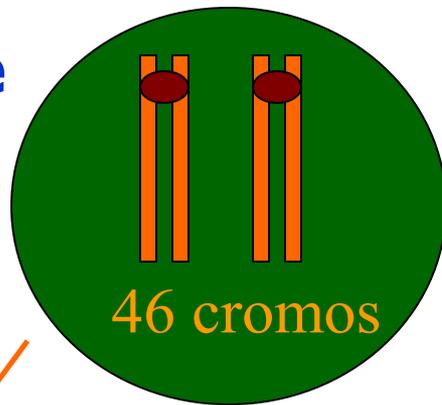


Un gamete con un cromosoma  
in più si può  
formare in seguito a  
**non-disgiunzione** alla  
meiosi I o alla meiosi II

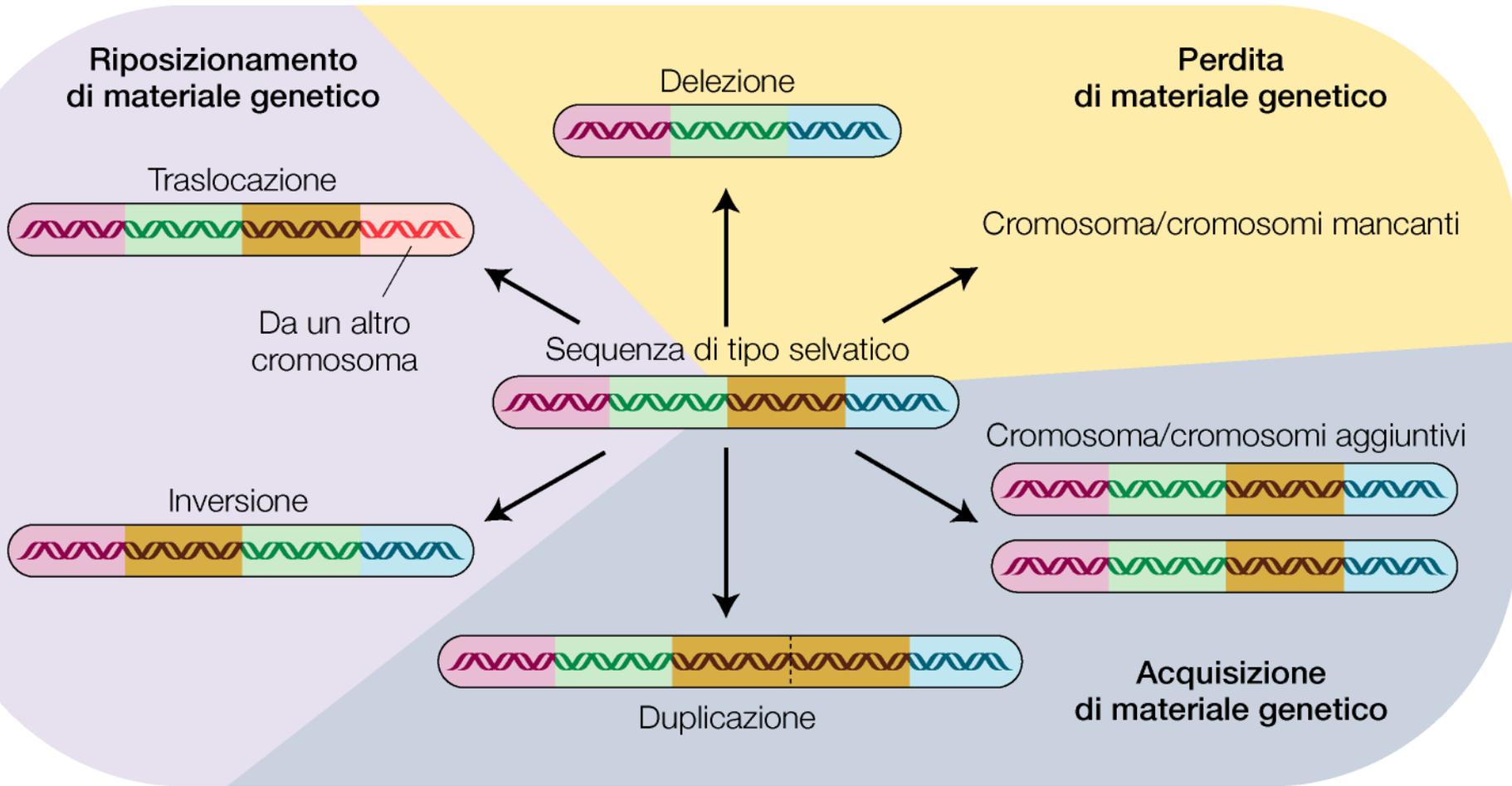
**Non disgiunzione  
Alla MEIOSI I**



**Non disgiunzione  
Alla MEIOSI II**



# RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI

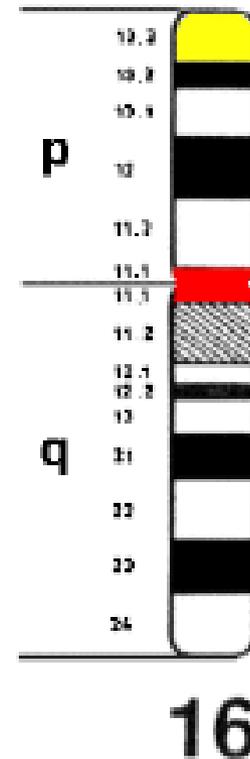


# RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI

Sono dovute alla **rottura di un cromosoma** in uno o più punti.

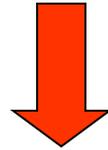
❖ In alcuni casi i frammenti si riattaccano e, se nessuno dei geni è stato danneggiato, il cromosoma si comporta normalmente.

❖ In altri casi le parti del cromosoma si separano l'una dall'altra (**frammentazione**).



# MUTAZIONI CROMOSOMICHE

Comportano anomalie o aberrazioni della **struttura** dei cromosomi



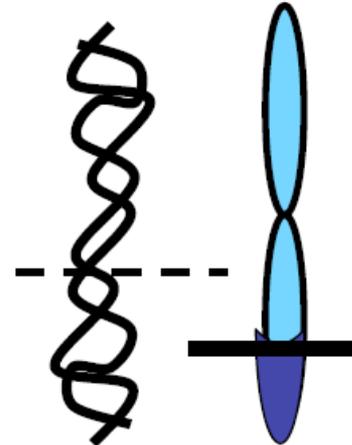
**1.CAUSE CHIMICHE**

**2.CAUSE FISICHE**



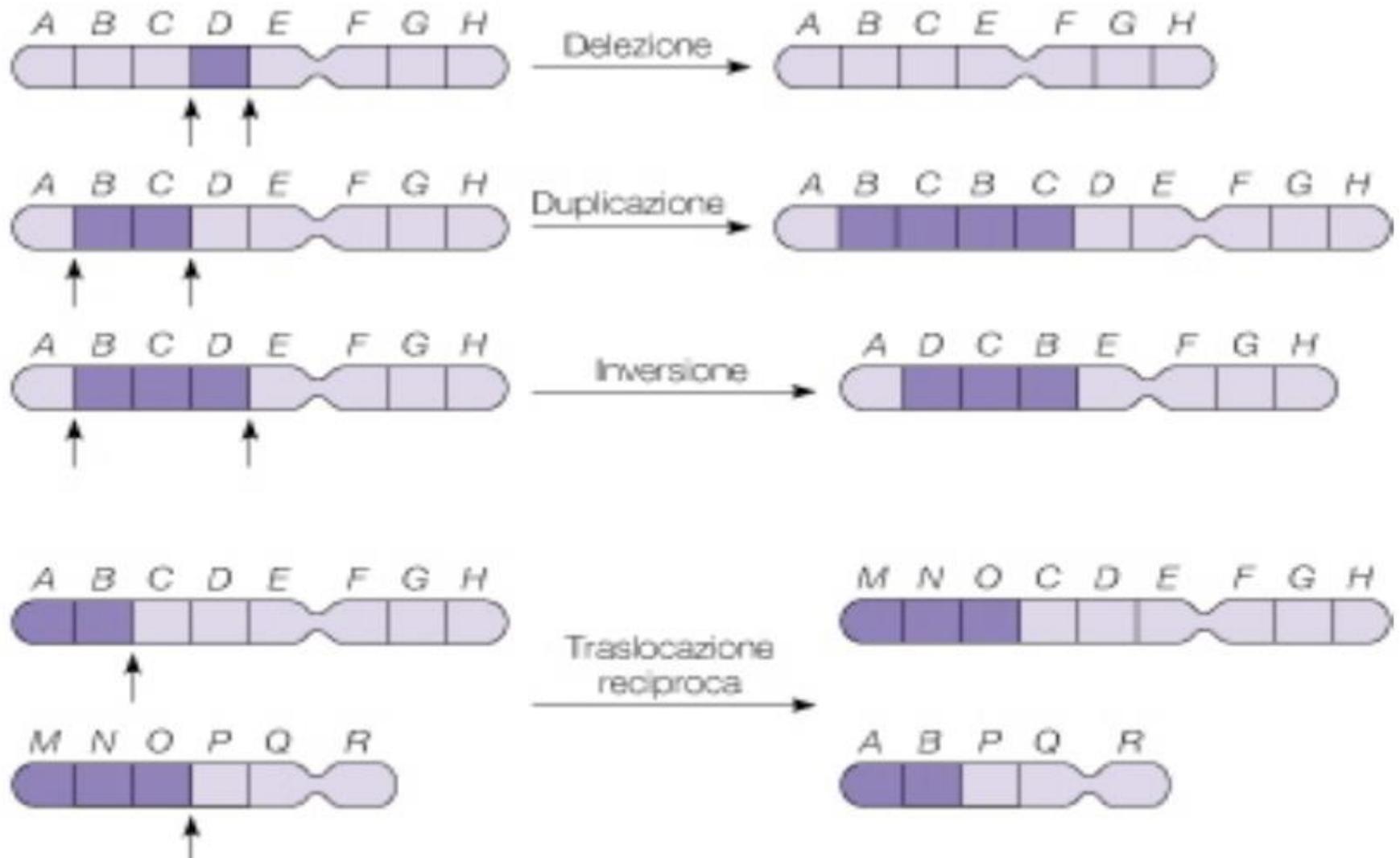
Rotture (spontanee o indotte)  
seguite da riparazione errata

I livelli di rottura sono:  
DNA e cromosoma



**3.ERRORI NELLA MEIOSI** es. crossing over ineguale, scambi di materiale non uguale

# ALTERAZIONI NELLA STRUTTURA DEI CROMOSOMI



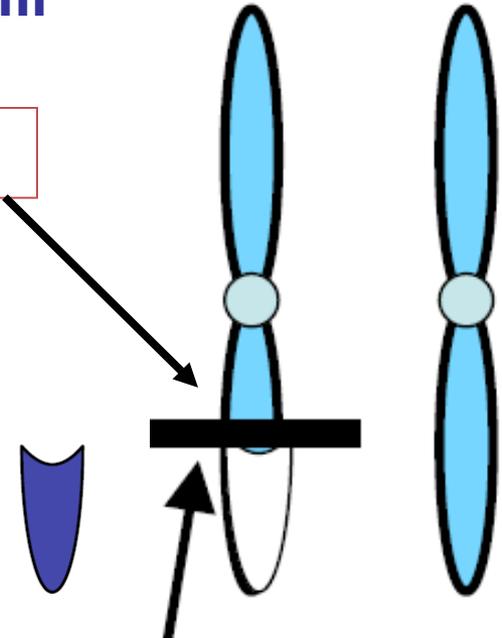
# EFFETTI

- Sulla **dose genica**: sbilanciamento del dosaggio genico
- sulla **struttura genica**: "rottura" di un gene, più raro, o anche **effetto di posizione**, vedi inversioni e/o traslocazioni
- sulla **stabilità e segregazione dei cromosomi**

Si perdono geni e anche i telomeri

Questo frammento non può essere segregato: non ha il centromero

Il cromosoma può essere maggiormente *attaccato* da DNAasi

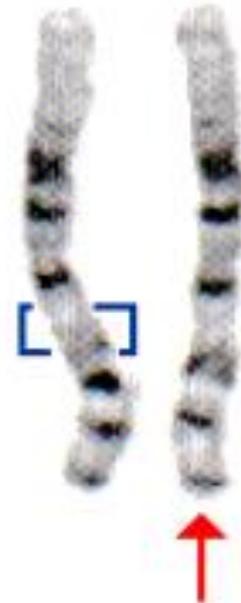


# MUTAZIONI CROMOSOMICHE

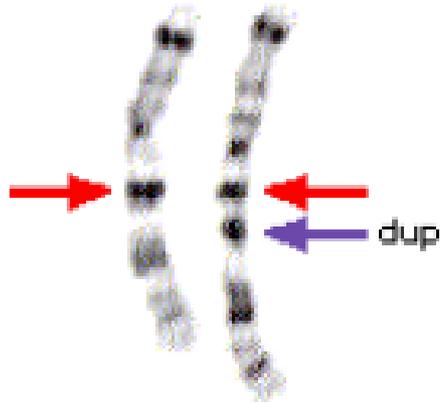
Possono allora verificarsi i seguenti casi:

- **PUNTIFORMI**: si perdono frammenti molto piccoli di cromosoma durante la divisione cellulare.
- **DELEZIONE**: perdita di un frammento più o meno consistente del cromosoma.

46,XX,del(1)(q24q31)



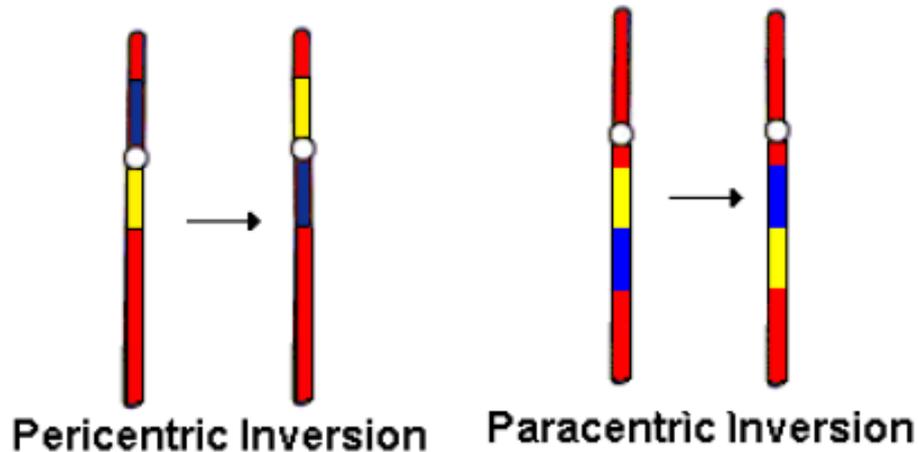
- **DUPLICAZIONE:** opposto della delezione.



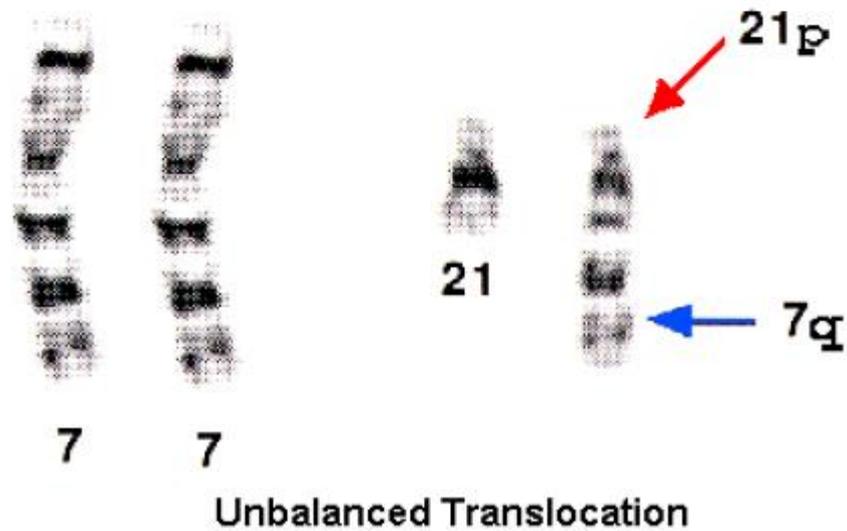
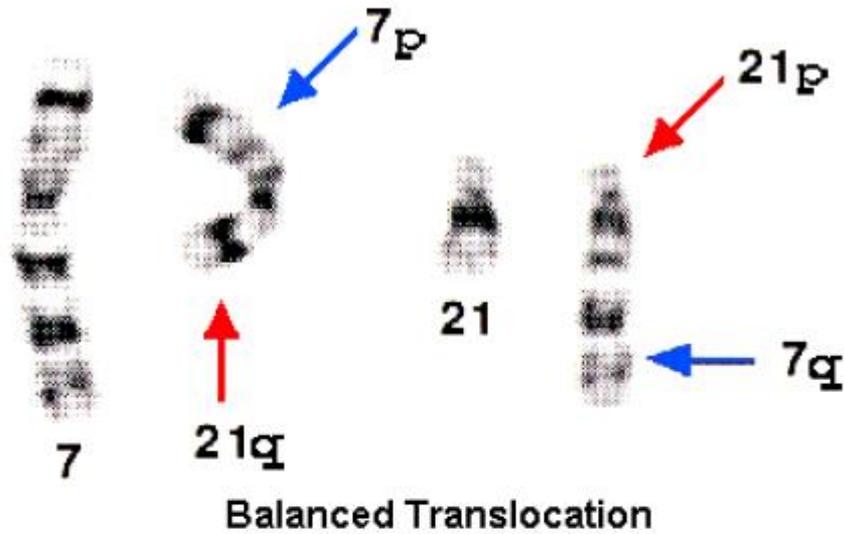
Duplicazione di una parte di un cromosoma  
(parziale trisomia).

**46,XY,dup(7)(q11.2q22)**

- **INVERSIONE:** un cromatidio si separa, ruota di 180°, e si riattacca.  
In questo caso non c'è nessuna perdita di geni, ma la posizione dei geni è modificata e ciò può alterare il loro effetto (effetto di posizione dei geni).

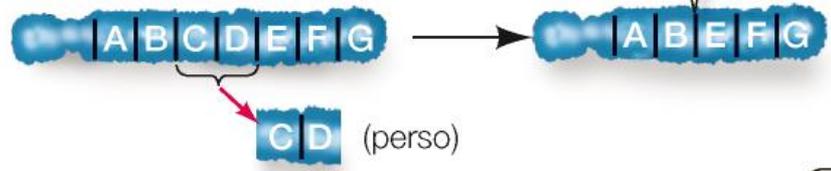


➤ **TRASLOCAZIONE**: crossing-over tra cromosomi non omologhi.

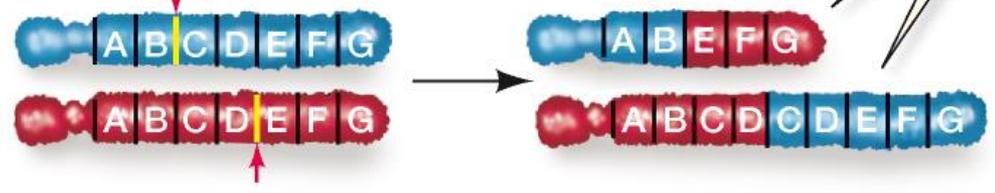


# In sintesi

(a) La **delezione** è la perdita di un segmento di DNA.



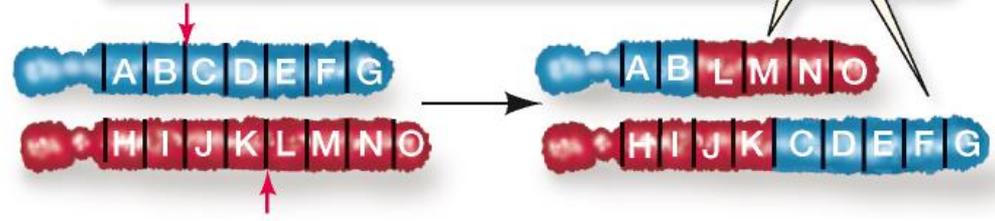
(b) La **duplicazione** e la **delezione** si verificano quando cromosomi omologhi si rompono in diversi punti...



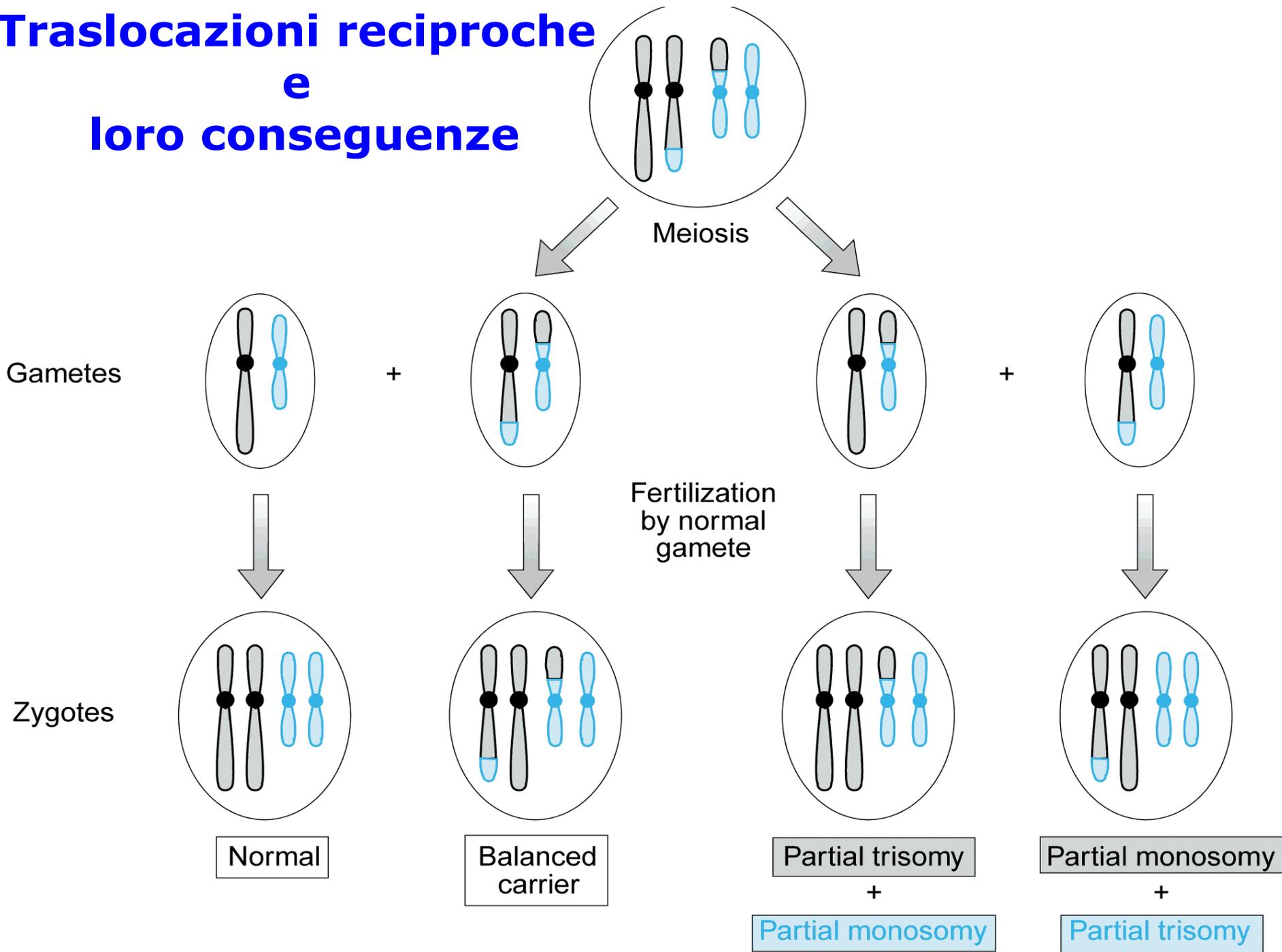
(c) L'**inversione** consiste nel reinserimento di un segmento rotto in modo invertito.



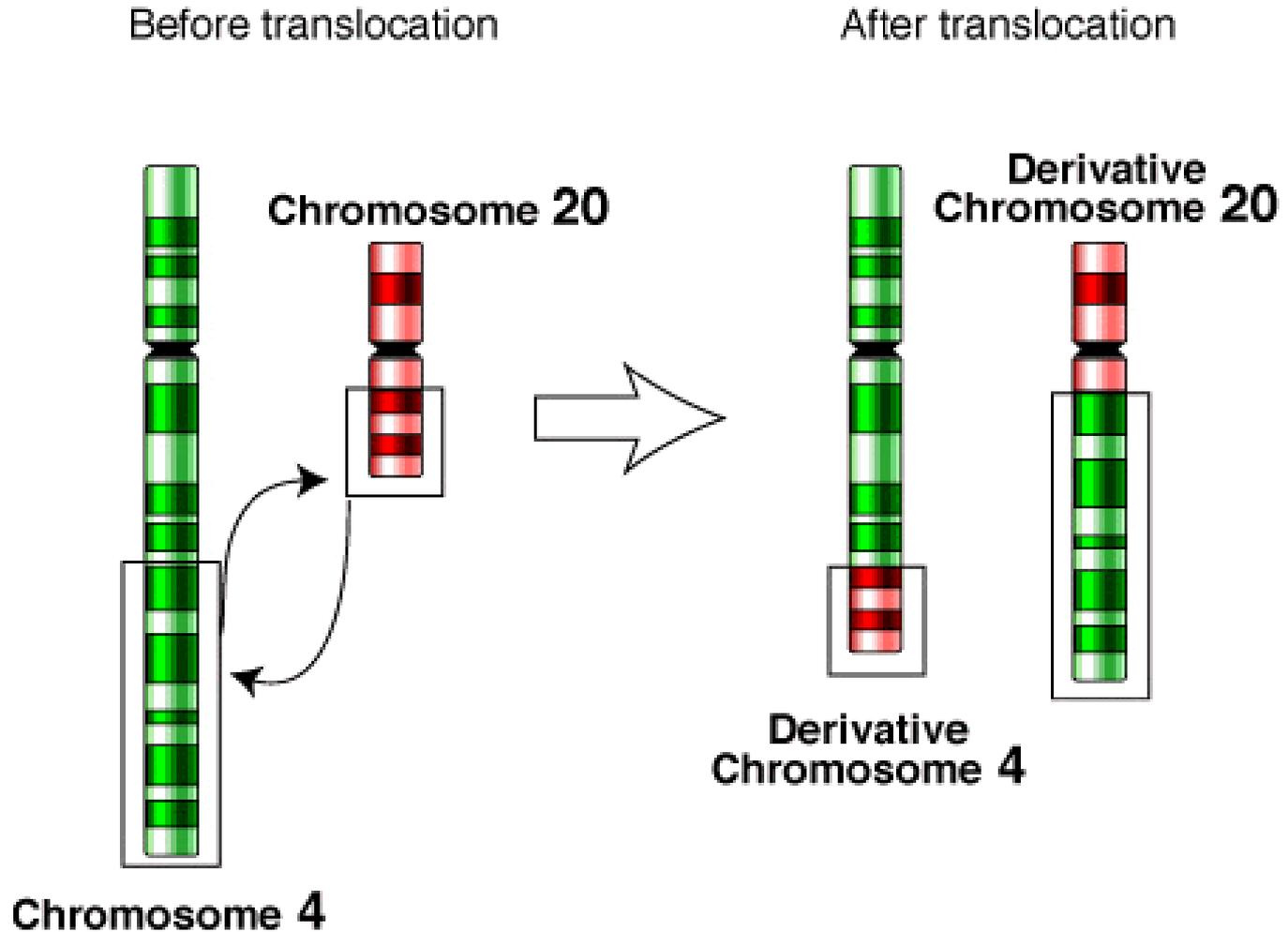
(d) La **traslocazione reciproca** si verifica quando cromosomi non omologhi si scambiano frammenti.



# Traslocazioni reciproche e loro conseguenze



In seguito alla **traslocazione** si formano due **cromosomi derivativi**



# TRASLOCAZIONI

## inserzioni intracromosomiche

inserzione di un segmento cromosomico in un altro

### ***Effetto***

Mutazioni rare che portano a gameti sbilanciati

## traslocazioni reciproche

scambio di segmenti tra 2 cromosomi non omologhi

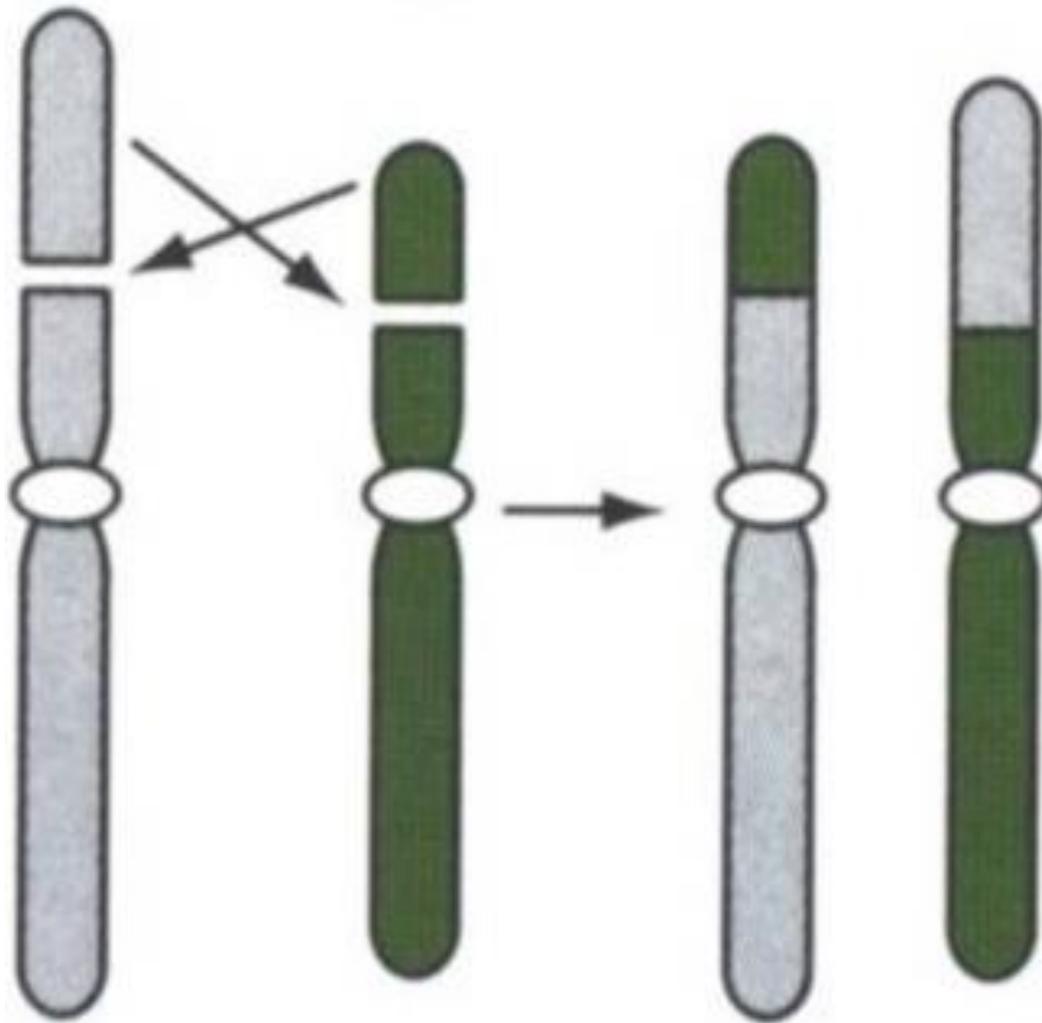
Es. 46, XX, t(4;12) (p16;p13.3)

### ***Effetto***

Di solito per il portatore effetti nulli, a volte di posizione o per rottura gene.

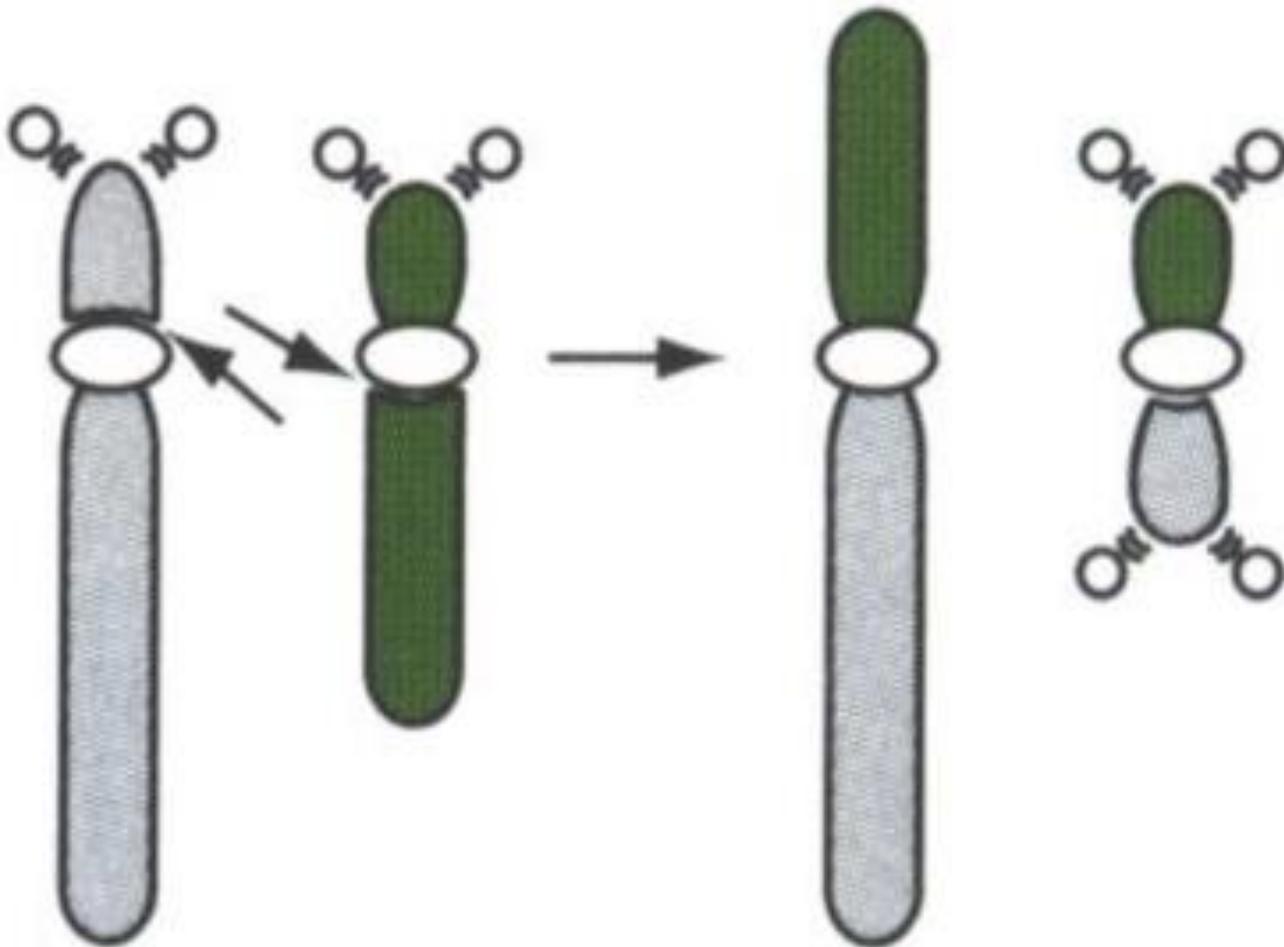
Effetti + tipici: "semisterilità" con aborti frequenti per produzione di **gameti sbilanciati**, in seguito alla formazione di quadrivalenti (4 cromosomi) appaiati per alcuni tratti

# TRASLOCAZIONE RECIPROCA



# TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE

La traslocazione robertsoniana (dal suo scopritore, Robertson) consiste nella **fusione di due cromosomi acrocentrici** a livello del centromero, dopo perdita delle braccia corte.



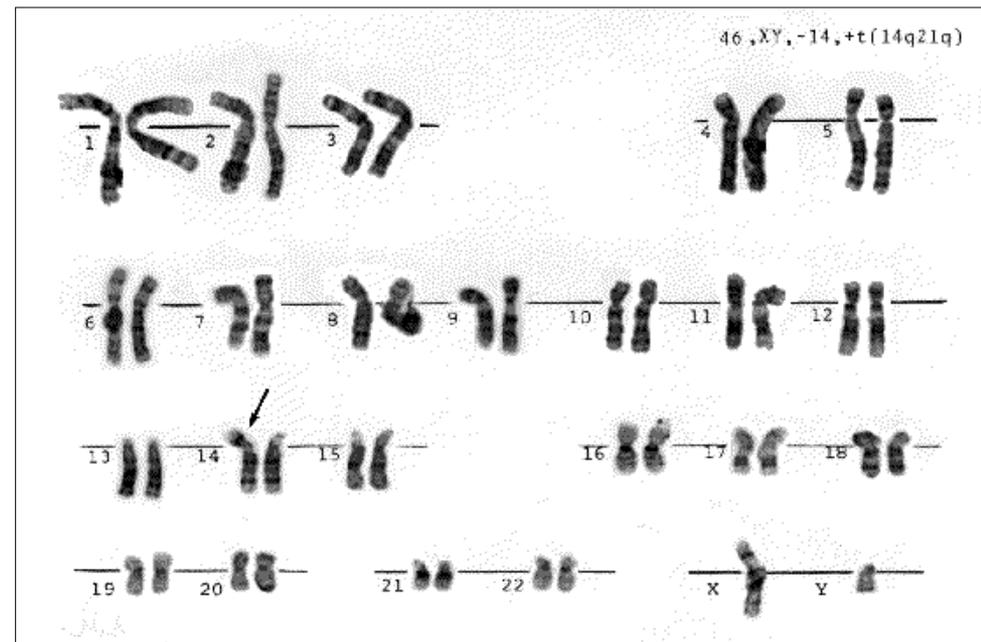
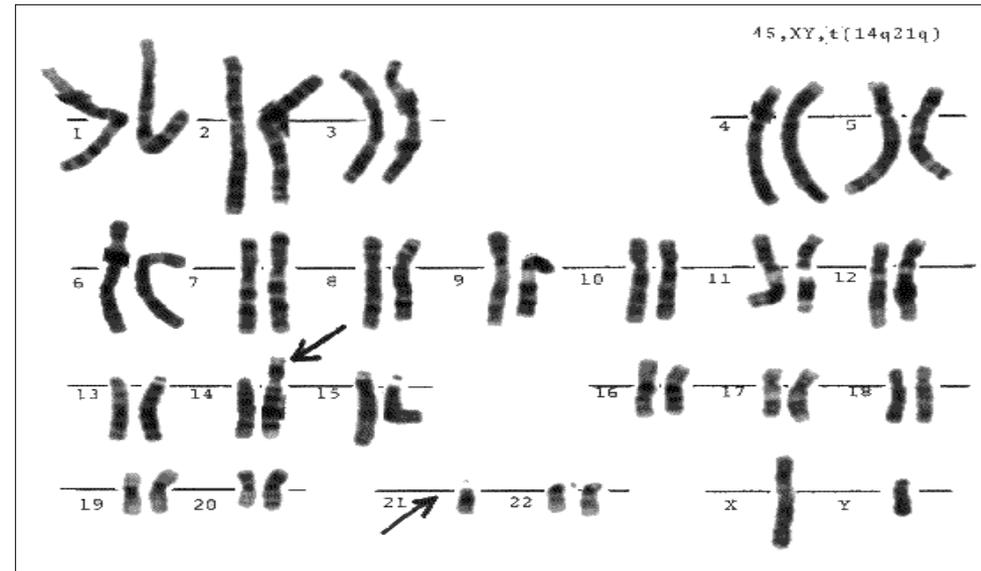
# ANOMALIE CROMOSOMICHE

## BILANCIATE:

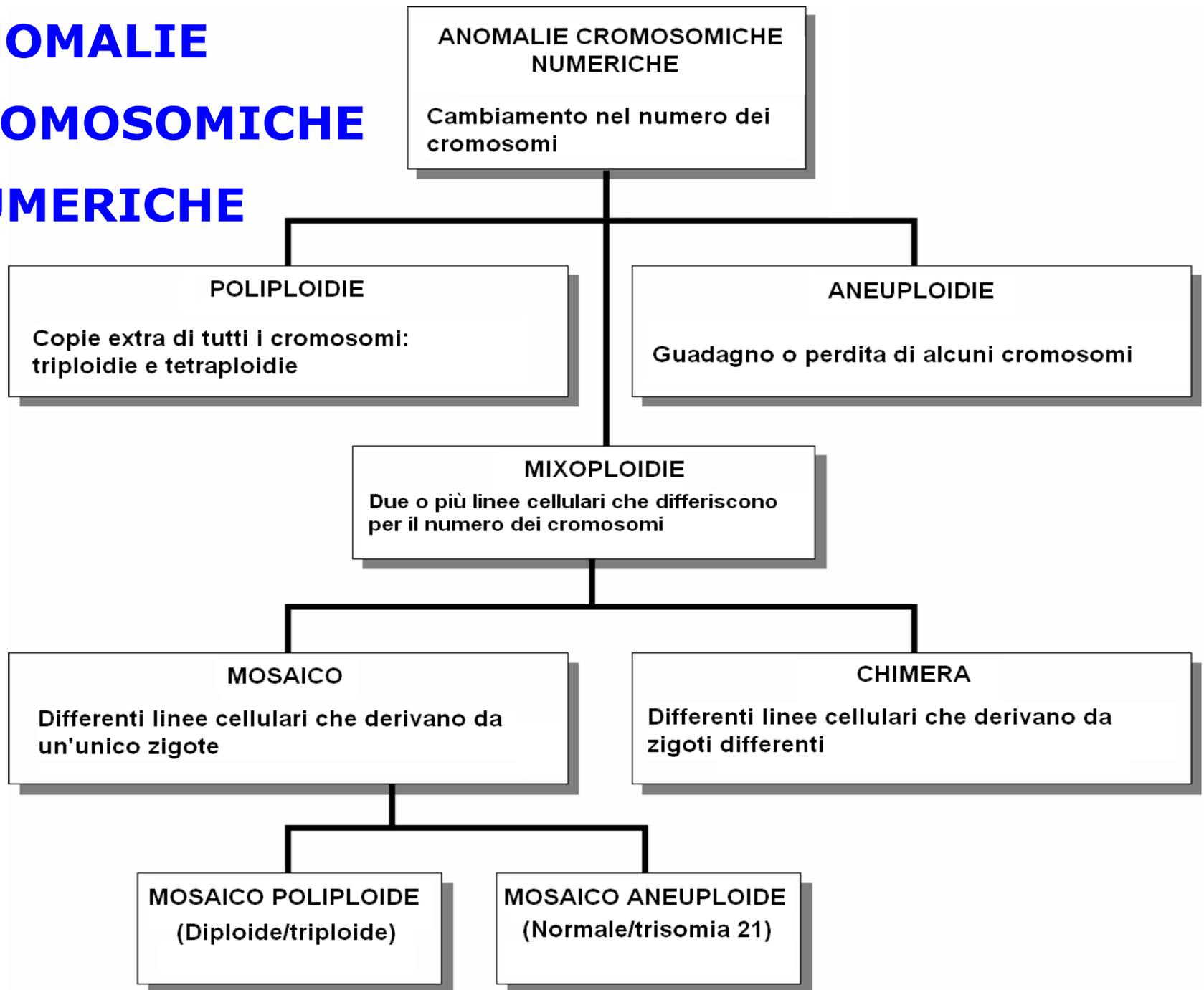
- nella maggioranza dei casi non sono correlate ad un fenotipo **anomalo**

## SBILANCIATE:

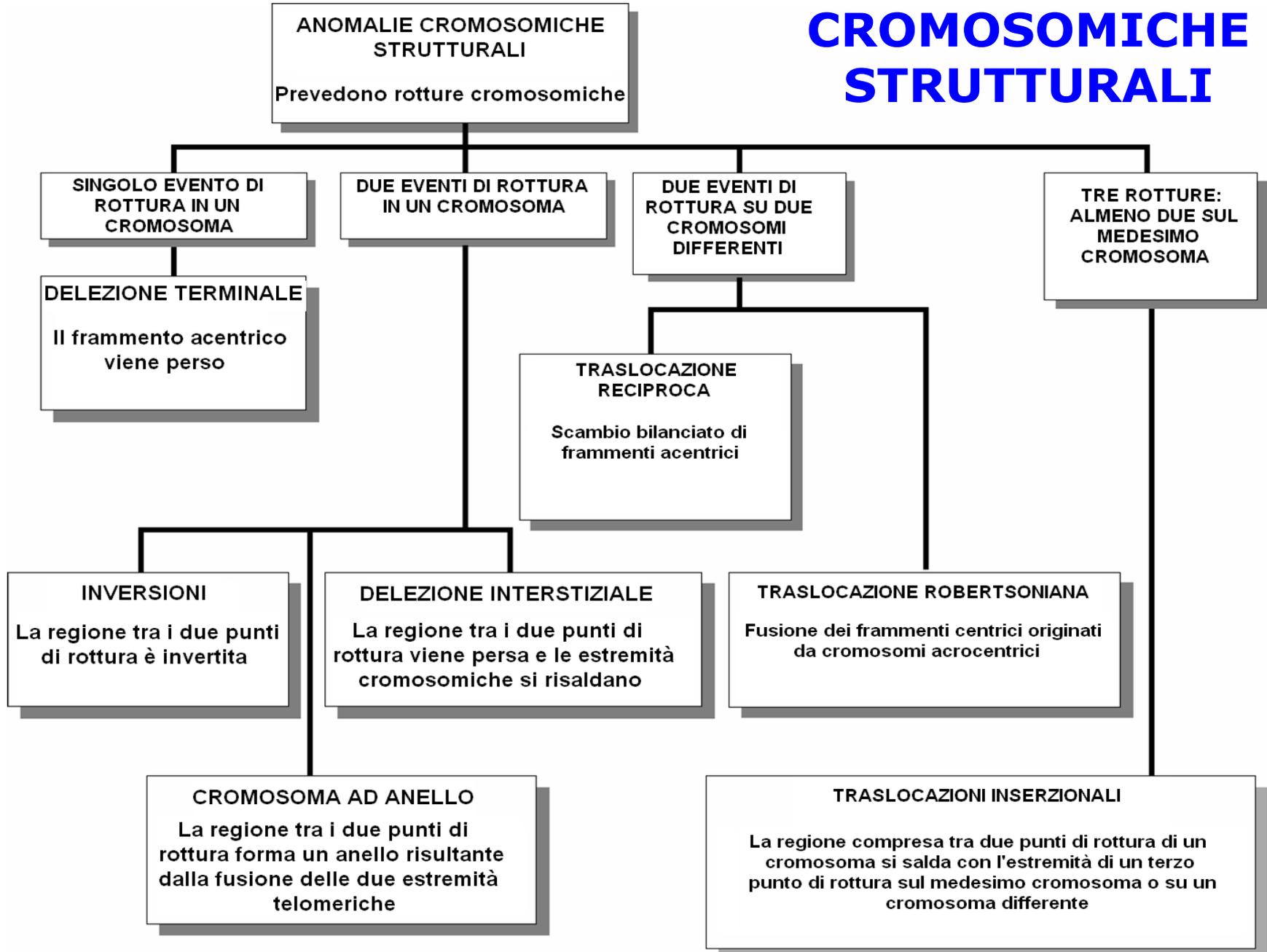
- sono correlate ad un fenotipo anomalo (malformazioni e/o ritardo mentale)



# ANOMALIE CROMOSOMICHE NUMERICHE



# ANOMALIE CROMOSOMICHE STRUTTURALI



# ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

## VARIAZIONI DELLA STRUTTURA

Delezione

Duplicazione

Inversione

Traslocazione

Sbilanciate

Bilanciate

## VARIAZIONI DEL NUMERO

Aneuploidie

Nullisomia

Monosomia

Trisomia

Tetrasomia

Variazioni del numero di assetti cromosomici

Monoploidia

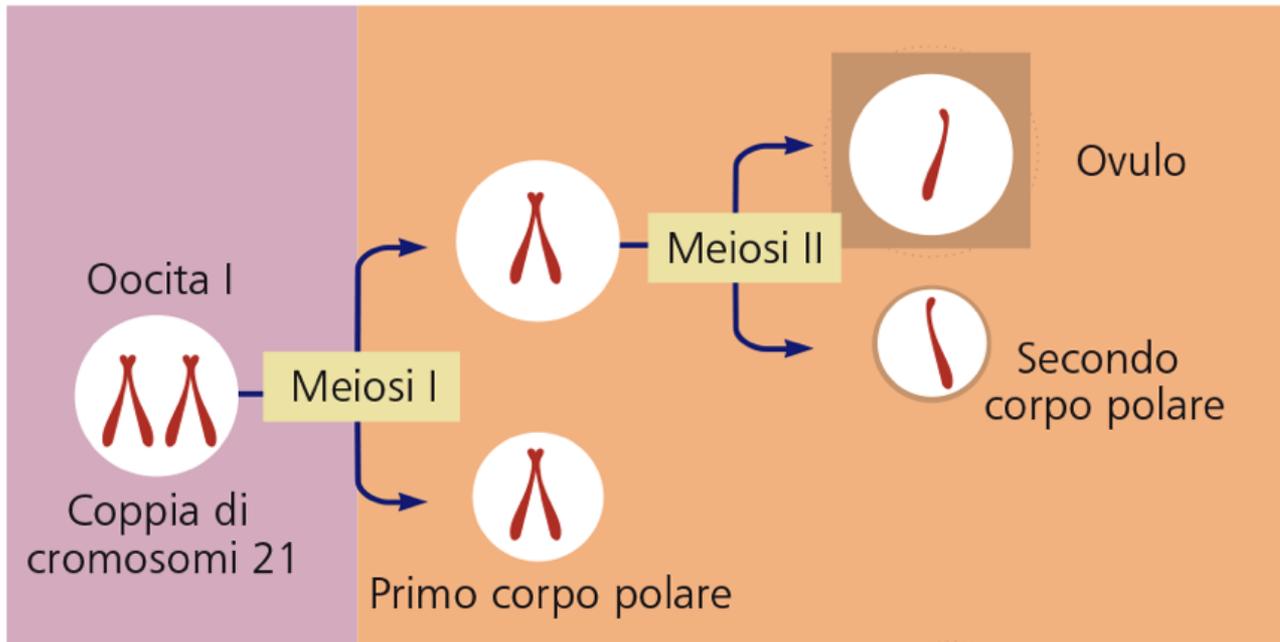
Poliploidia

# MALATTIE DOVUTE AD ABERRAZIONI CROMOSOMICHE

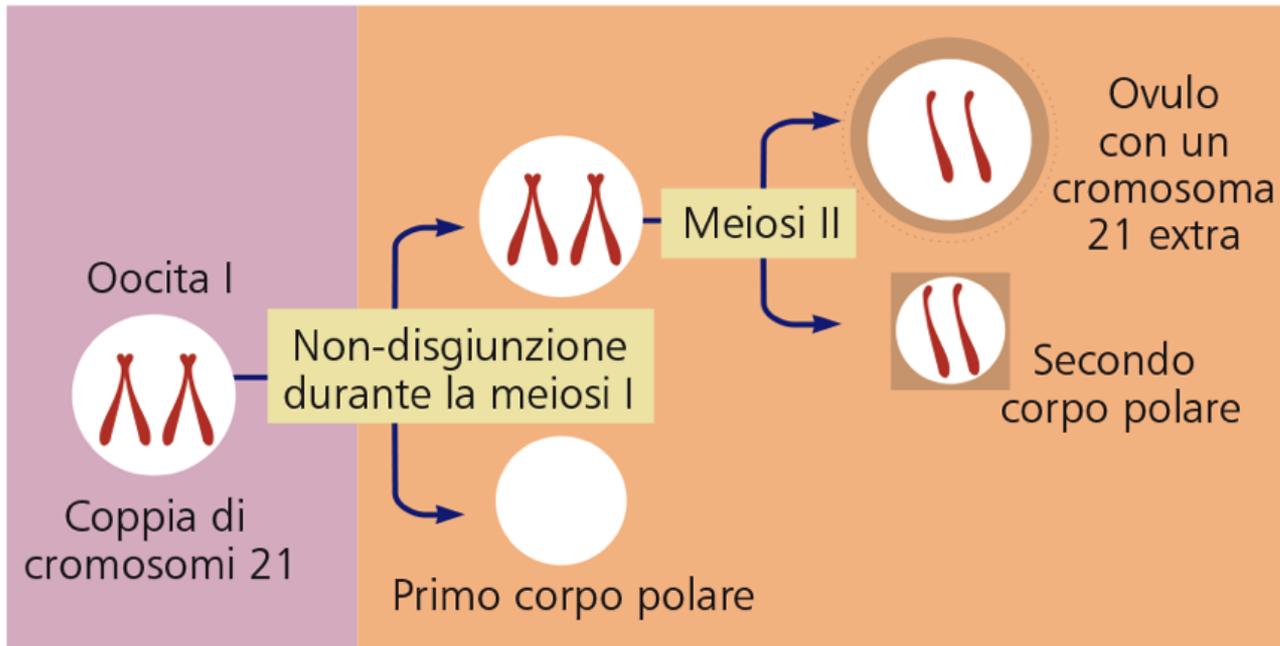
## 1. ANEUPLOIDIE (anomalie numeriche)

- ❖ sindrome di Down (cr. 21)
- ❖ sindrome di Patau (cr.13)
- ❖ sindrome di Edwards (cr.18)
- ❖ sindrome di Klinefelter (cr. X)
- ❖ sindrome di Turner (cr. X)

**(a)**



**(b)**

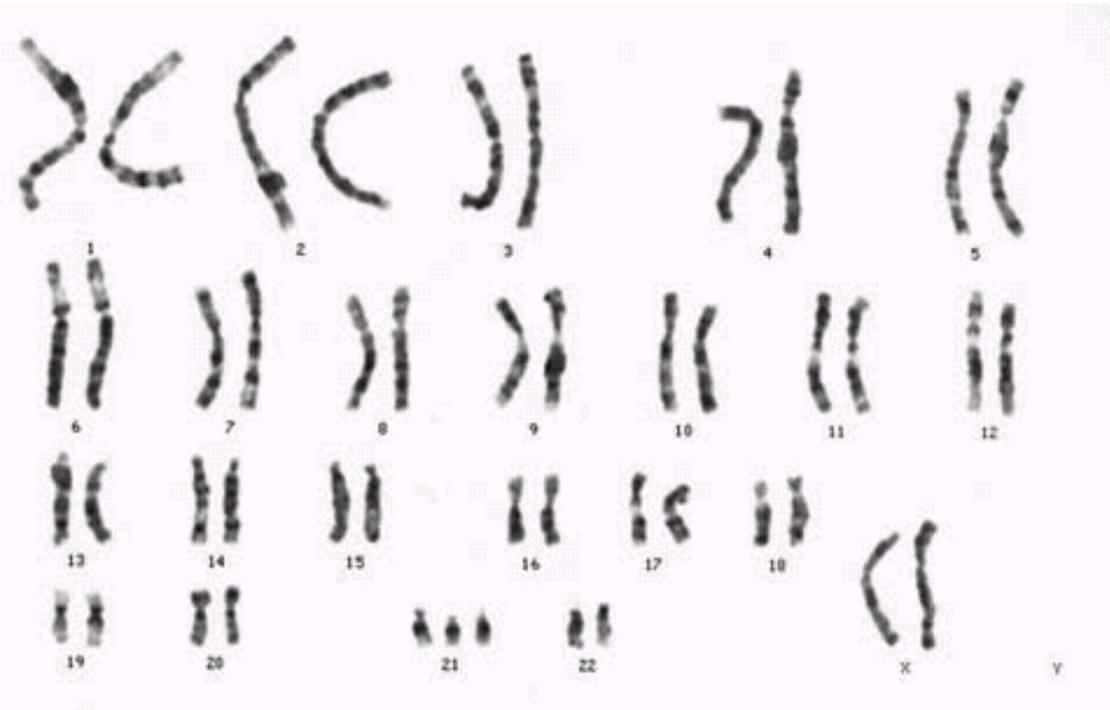


# SINDROME DI DOWN O TRISOMIA 21

La SD si associa sovente a **complicanze malformative**:

- il 50% presenta malformazioni cardiache,
- il 30% stenosi duodenale,
- l'1% atresia esofagea,
- il 2% malformazioni anorettali.
- il 12% problemi di cataratta.

Oltre alle malformazioni congenite descritte, il soggetto con SD ha la tendenza a sviluppare **patologie secondarie** per deficit nel sistema immunitario con particolare predisposizione ad infezioni batteriche; nell'1% poi dei casi compare leucemia acuta. Nel corso della vita il soggetto Down tende anche a sviluppare ipotiroidismo e diabete mellito.



# SINDROME DI DOWN

TIPO DI ALTERAZIONE		FREQUENZA
<b>LIBERA</b>	47, +21	93 - 96%
<b>MOSAICISMO</b>	47, +21/46	2 - 4%
<b>TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE</b>	t(14;21)	2%
	t(21;21)	3%
	t(13;21)	3%
	t(15;21)	2%
	t(21;22)	1%
<b>ALTRE TRASLOCAZIONI</b>		< 1%
<b>DUPLICAZIONI INTERSTIZIALI</b>		<< 1%

# SINDROME DI DOWN

<b>ETA' MATERNA</b>	<b>TIPO DI ANOMALIA (in percentuale)</b>		
<b>ANNI</b>	<b>47, +21</b>	<b>MOSAICO</b>	<b>TRASLOCAZIONE</b>
<b>15 -19</b>	<b>85</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>20 - 24</b>	<b>90</b>	<b>1</b>	<b>9</b>
<b>25 -29</b>	<b>91</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
<b>30 -34</b>	<b>93</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>34 - 40</b>	<b>97</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

# SINDROME DI DOWN

La percentuale di bambini Down con Trisomia 21 libera aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età materna al parto.

In proporzione diminuisce la percentuale di bambini Down da traslocazione.

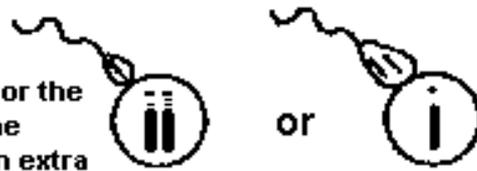


## ETÀ MATERNA      INCIDENZA

< di 30 anni	1 su 1500
30-34 anni	1 su 580
35-39 anni	1 su 280
40-44 anni	1 su 70
> di 45 anni	1 su 38

# Come originano i mosaici?

Either the sperm or the egg involved in the conception has an extra chromosome 21, due to nondisjunction in meiosis



The fertilized egg has 47 chromosomes, including three chromosomes 21

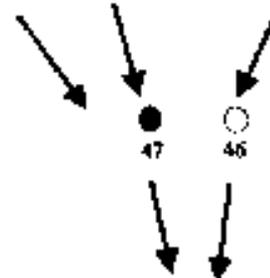


The fertilized egg begins dividing, making more cells (mitosis)



The cell with 48 chromosomes does not make copies (cannot survive)

During mitotic divisions, there is nondisjunction of the chromosomes 21, causing one cell to have 46 chromosomes (two 21's), while the other has 48 (four 21's)



Both cell types continue making more cells



This results in mosaicism (two types of cells) for trisomy 21 in the developing baby

# ANOMALIE dei CROMOSOMI SESSUALI

La compensazione del dosaggio rende equivalenti le due dosi della femmina e la singola del maschio. Nei mammiferi implica **l'inattivazione permanente di uno dei due cromosomi X nella femmina.**

Durante l'interfase, sotto la superficie del nucleo di ogni cellula degli individui di sesso femminile, si può vedere una macchia scura di cromatina chiamata **Corpo di Barr**, che rappresenta proprio uno dei due cromosomi X condensati e geneticamente inattivi.

Normalmente il corpo di Barr è presente nei normali mammiferi femmina (XX) ed assente nei maschi (XY). Esso è però assente nelle donne con Sindrome di Turner (X0), presente nei maschi XXY e presente in due esemplari nelle femmine XXX: il numero dei corpi di Barr è quindi uguale a quello dei cromosomi X meno uno.

# CROMOSOMA *Philadelphia*

È il risultato di una **traslocazione reciproca** tra i cromosomi umani **9** e **22**.

Tale traslocazione genera appunto due cromosomi ibridi, di cui **quello di dimensioni minori**, che in alcuni casi può andare perduto durante il processo di divisione cellulare, è appunto il **cromosoma Philadelphia**.

La traslocazione che lo genera è causa della **leucemia mieloide cronica (CML)**:

- il **gene bcr** sul cromosoma 22 si fonde con il proto-oncogene c-abl sul cromosoma 9, e la proteina di fusione che viene sintetizzata è capace di stimolare la **proliferazione dei mieloblasti**.

Il cromosoma Philadelphia viene osservato nel 90% dei pazienti affetti da CML.