

Le mutazioni

Le mutazioni sono dei cambiamenti ereditari del materiale genetico e sono eventi rari, casuali ed improvvisi.

Possono essere:

dominanti: se interessano un allele dominante;

recessive: se interessano un allele recessivo.

Possono interessare le cellule:

somatiche: si manifesteranno se sono dominanti, se si verificano in un certo stadio dello sviluppo e se insorgono in alcune parti dell'organismo (se sono coinvolti geni della crescita cellulare si può avere la trasformazione tumorale della cellula). NON sono trasmissibili alla progenie;

germinali: coinvolgono i gameti e quindi SONO ereditabili.

Le mutazioni in base all'ampiezza del cambiamento possono essere:

geniche: uno o più nucleotidi;

cromosomiche: uno o più cromosomi;

genomiche: intero genoma.

Le mutazioni geniche

Sono cambiamenti della sequenza nucleotidica del DNA. Si possono verificare per: sostituzione di base; inserzione/duplicazione/delezione (frameshift).

Il cambiamento può riguardare una o poche basi; nel primo caso si parla più propriamente di mutazioni puntiformi. Le sostituzioni di base si suddividono in:

transizioni: sostituzione di una purina (A, G) con un'altra purina o di una pirimidina (T, C) con un'altra pirimidina; è mantenuto l'orientamento purina:pirimidina nelle due eliche;

transversioni: sostituzione di una purina con una pirimidina o viceversa; l'orientamento delle purine e pirimidine nelle due eliche è invertito.

Le sostituzioni di basi possono creare mutanti:

missenso: inserimento di un aminoacido sbagliato in un polipeptide per cui si ha la produzione di una proteina difettosa;

nonsense: la tripletta modificata non codifica per alcun aminoacido per cui si ha la produzione di proteine tronche.

La mutazione frameshift è dovuta a inserzione o delezione di una o poche coppie di basi (mai nel numero di tre o multipli di tre) in regioni codificanti o non. Ne deriva uno scorrimento del frame di lettura dal sito mutato in poi. Se la base o sequenza inserita è identica a quella precedente si parla di duplicazione.

Le mutazioni cromosomiche

Le mutazioni cromosomiche possono essere classificate in due gruppi principali: numeriche (poliploidia e aneuploidia): cambiamenti nel numero di interi assetti cromosomici oppure modificazioni nel numero di singoli cromosomi; strutturali (aberrazioni cromosomiche): modificazioni nella sequenza del DNA lungo l'asse del cromosoma in seguito ad eventi di rottura del cromosoma stesso. Quando questi eventi di rottura sono seguiti da riunioni e quindi una riorganizzazione strutturale del cromosoma, si parla di riarrangiamenti strutturali, altrimenti si definiscono delezioni

Le mutazioni cromosomiche numeriche

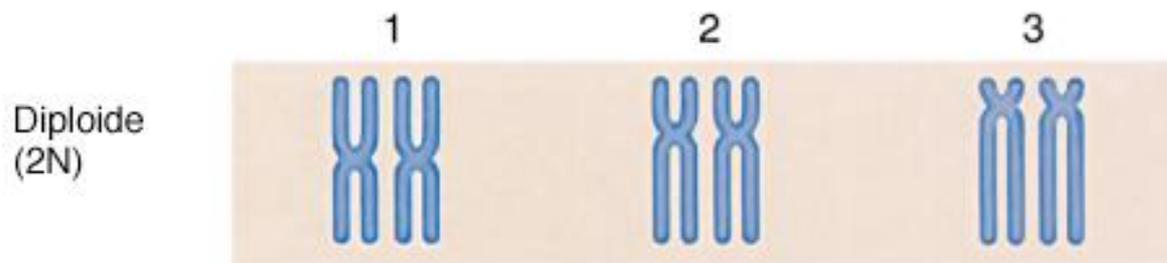
Si distinguono in:

Poliploidia: cambiamento di interi assetti cromosomici cioè il numero dei cromosomi di un organismo è un multiplo del numero aploide di quella specie.

Aneuploidia: modificazione del numero di singoli cromosomi che determinano un ineguale numero a carico della coppia cromosomica

Le anomalie che interessano gli autosomi sono spesso letali (aborti precoci o morte perinatale) oppure si accompagnano a fenotipi anormali facilmente rilevabili. Le anomalie che interessano i cromosomi sessuali sono compatibili con la vita ma si associano a gravi problemi di fertilità o in taluni casi a sterilità.

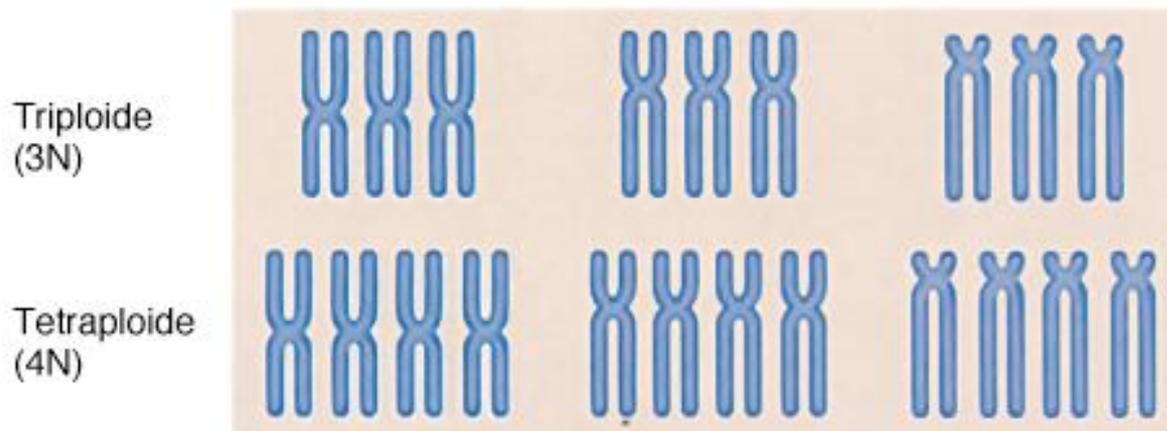
Assetto cromosomico normale



a) Monoploidia (un solo assetto cromosomico)

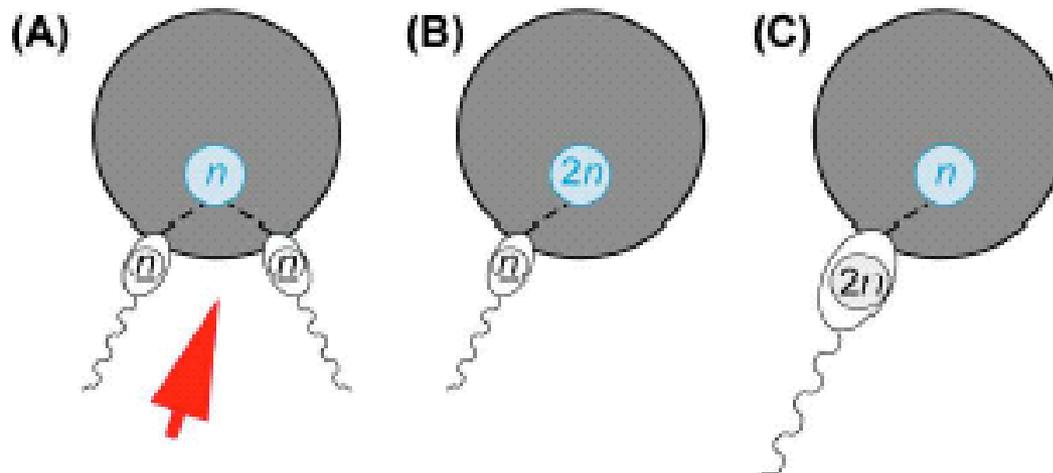


b) Poliploidia (più del numero normale di assetti cromosomici)

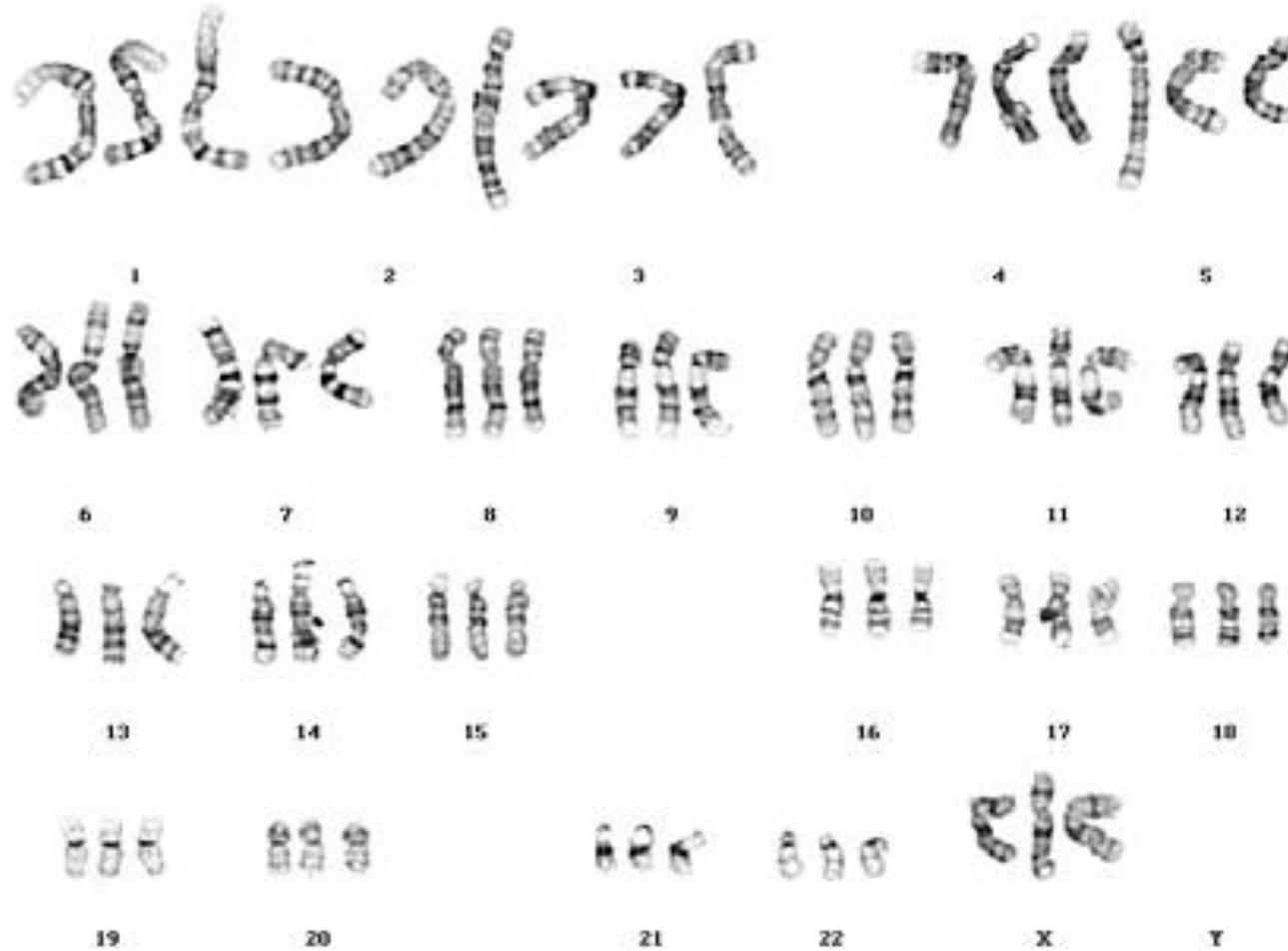


Le **triploidie** ($3n$) si originano in seguito alla fecondazione di un singolo ovulo da parte di due

spermatozoi (Fig. A) o ad errori della meiosi sia femminile (Fig. B) sia maschile (Fig. C) con formazione di gameti in cui non è avvenuta la riduzione del numero o ancora, meno frequentemente, per la mancata espulsione del globulo polare durante la gametogenesi femminile.



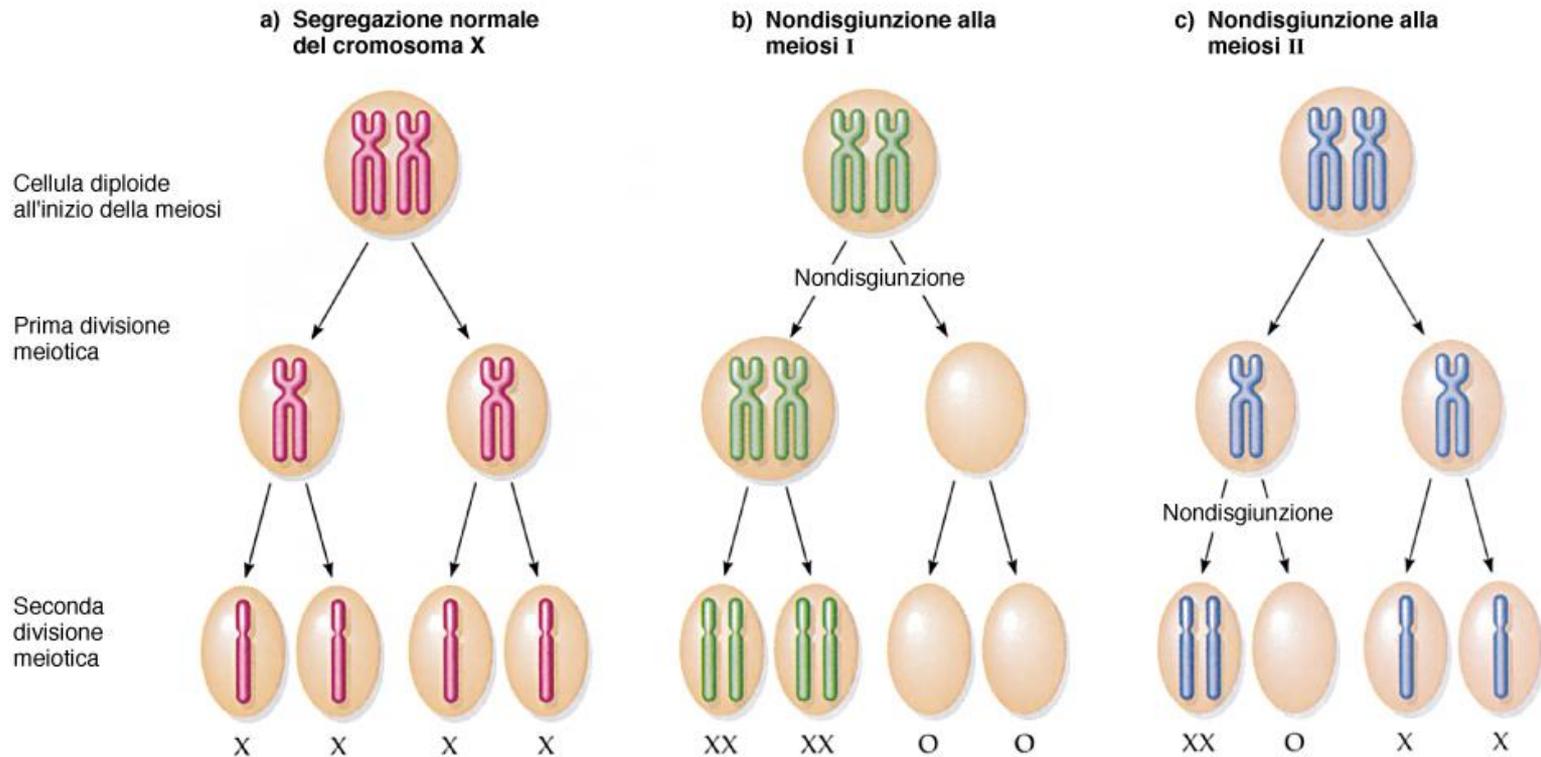
Cariotipo triploide



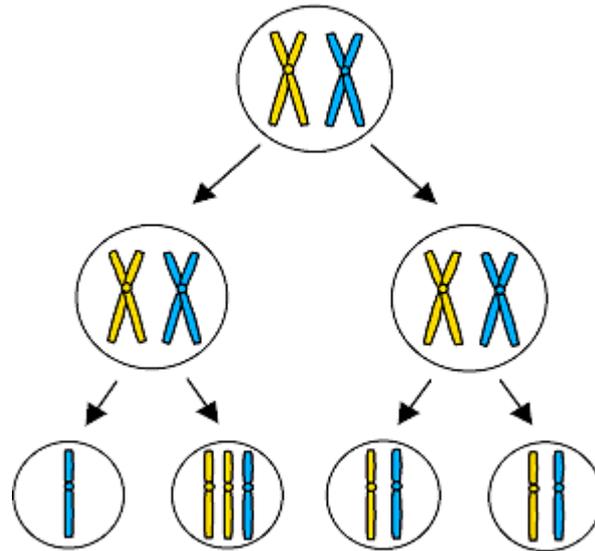
Aneuploidie

Durante ciascuna delle due divisioni cellulari che caratterizzano la meiosi, può verificarsi un errore nella segregazione (*non-disgiunzione*) di una coppia di cromosomi omologhi (nella prima divisione) o dei cromatidi fratelli di un cromosoma (nella seconda)

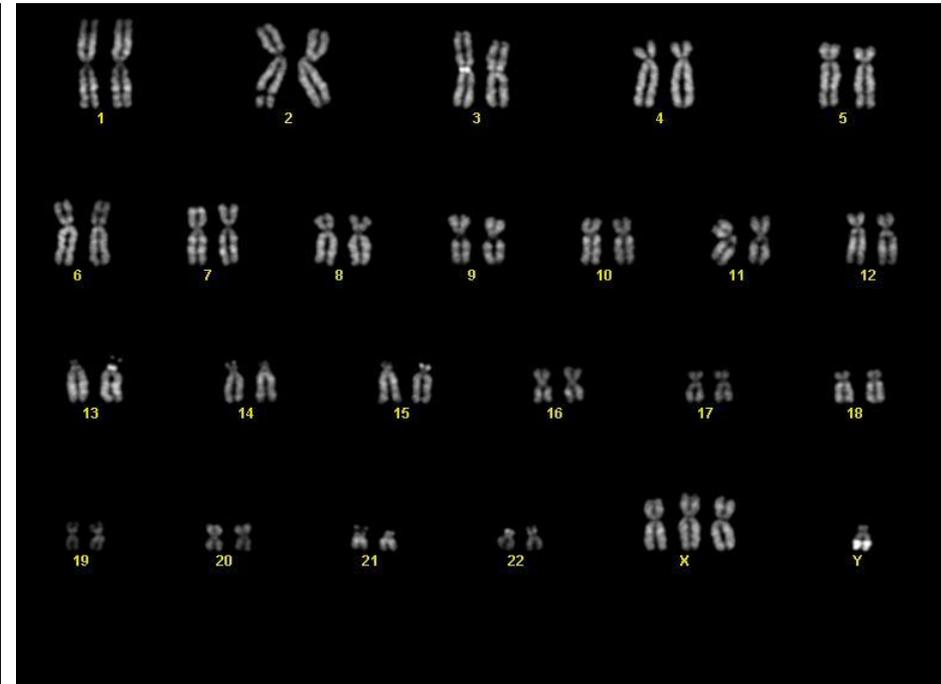
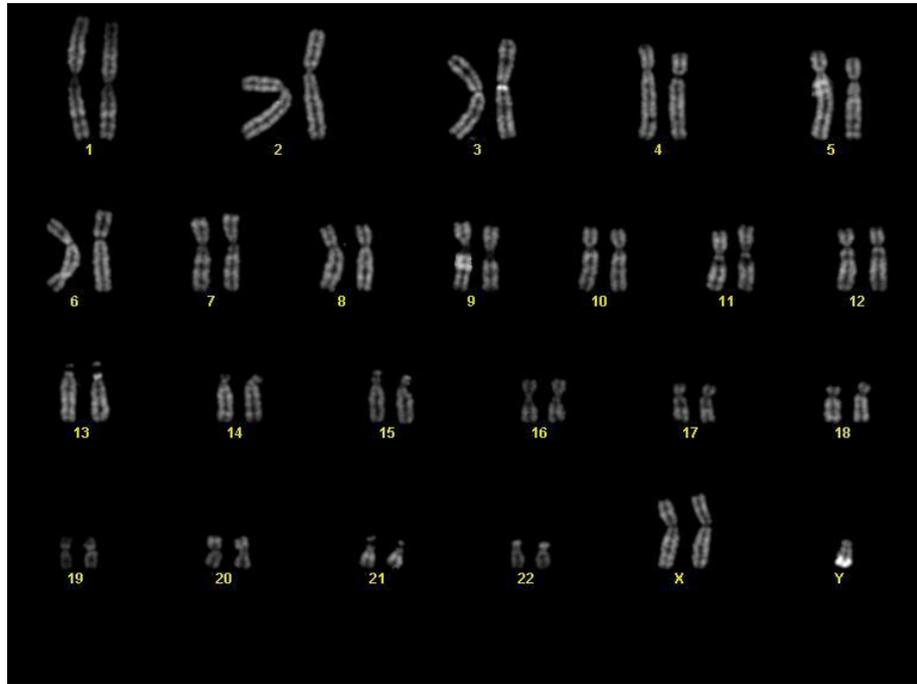
Ne consegue la formazione di gameti con un cromosoma in più ($n + 1$) o un cromosoma in meno ($n - 1$)



Un individuo viene definito **mosaico cromosomico** quando presenta almeno due linee cellulari diverse, derivate da uno stesso zigote, a seguito di un'anomalia in una delle cellule formatasi in un qualunque momento dello sviluppo embrionale; tutte le cellule che derivano da questa presenteranno la stessa anomalia. L'anomalia nei mosaici può essere sia strutturale che numerica. Nel caso in cui l'anomalia sia originata da una non disgiunzione mitotica si originano due linee cellulari: una a 47 cromosomi ed una a 45 (oltre alla linea normale a 46).



Mosaicism 47,XXY/48,XXXY in subject with mental retardation



Le mutazioni cromosomiche

Le mutazioni cromosomiche strutturali

Esistono 4 tipi principali di mutazioni cromosomiche che implicano cambiamenti nella struttura del cromosoma:

Delezioni e duplicazioni: comportano un cambiamento nella quantità di DNA;

Inversioni: comportano un cambiamento nell'orientamento di un tratto cromosomico;

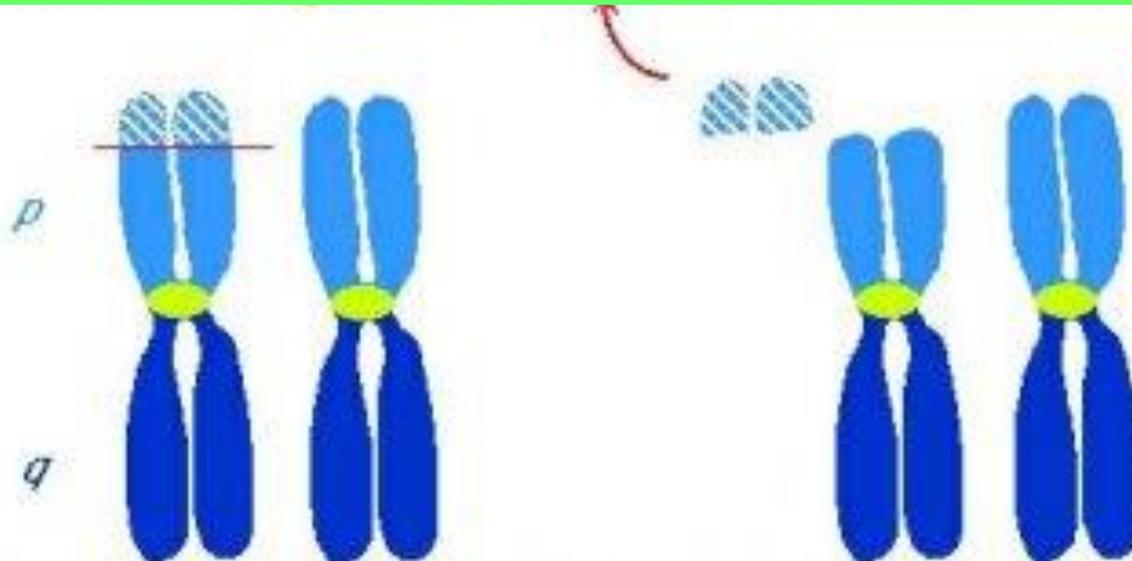
Traslocazioni: implicano un cambiamento nella localizzazione di un segmento cromosomico.

Tutte queste mutazioni hanno origine da una o più rotture nel cromosoma. Se una rottura si verifica all'interno del gene, la sua funzione può andare perduta. Pertanto i danni saranno strettamente correlati all'informazione genetica che viene persa.

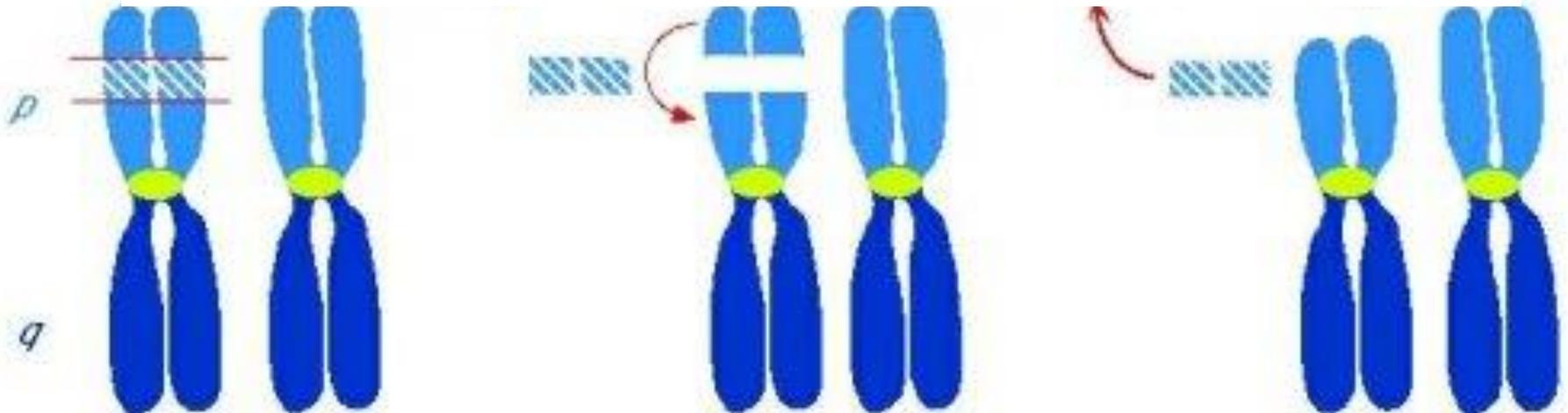
Da un punto di vista clinico, sono interessanti le anomalie bilanciate cioè associate a situazioni di euploidia, che non comportano alterazioni fenotipicamente visibili ma che spesso sono associate a problemi di fertilità.

Delezione

Terminale : 1 punto di rottura – 1 cromosoma coinvolto

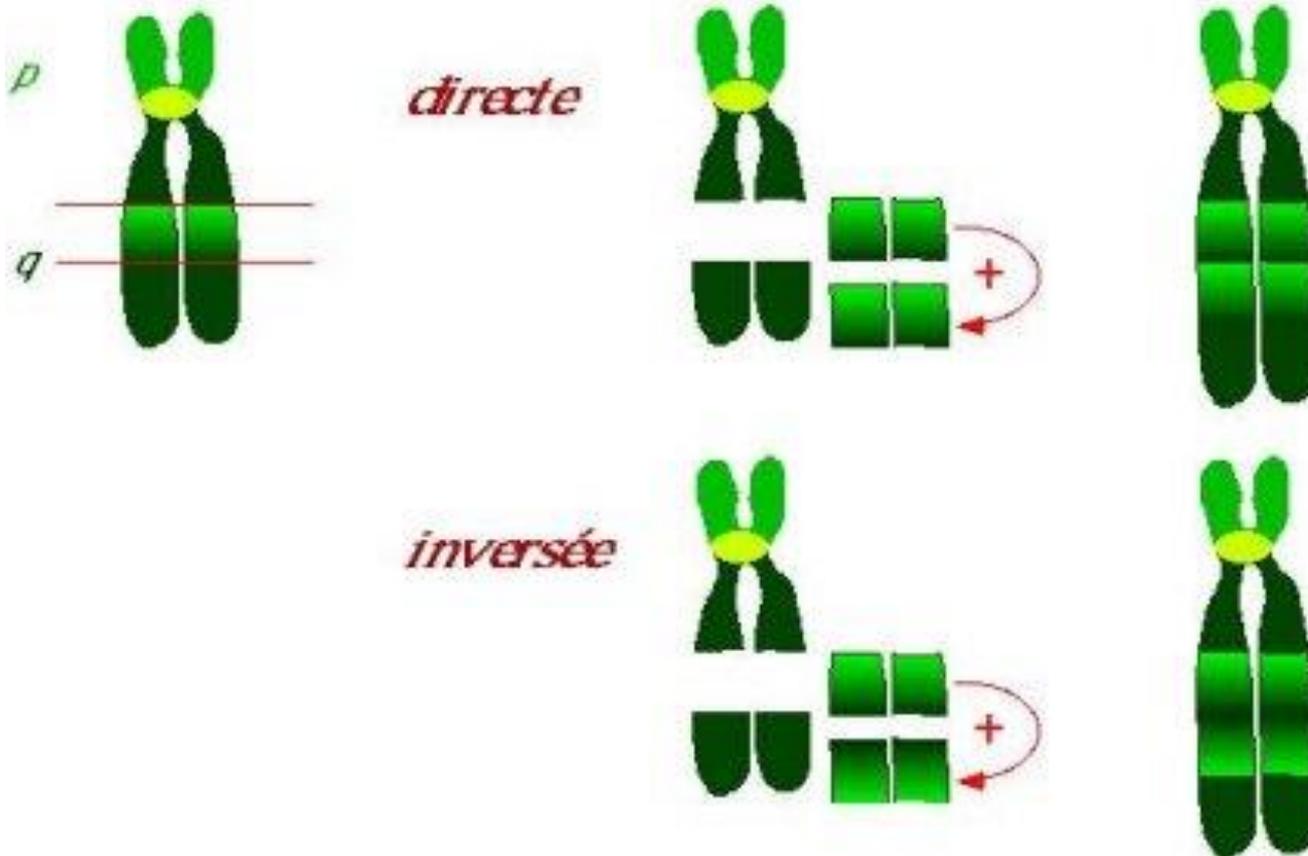


Interstiziale : 2 punti di rottura – 1 cromosoma coinvolto



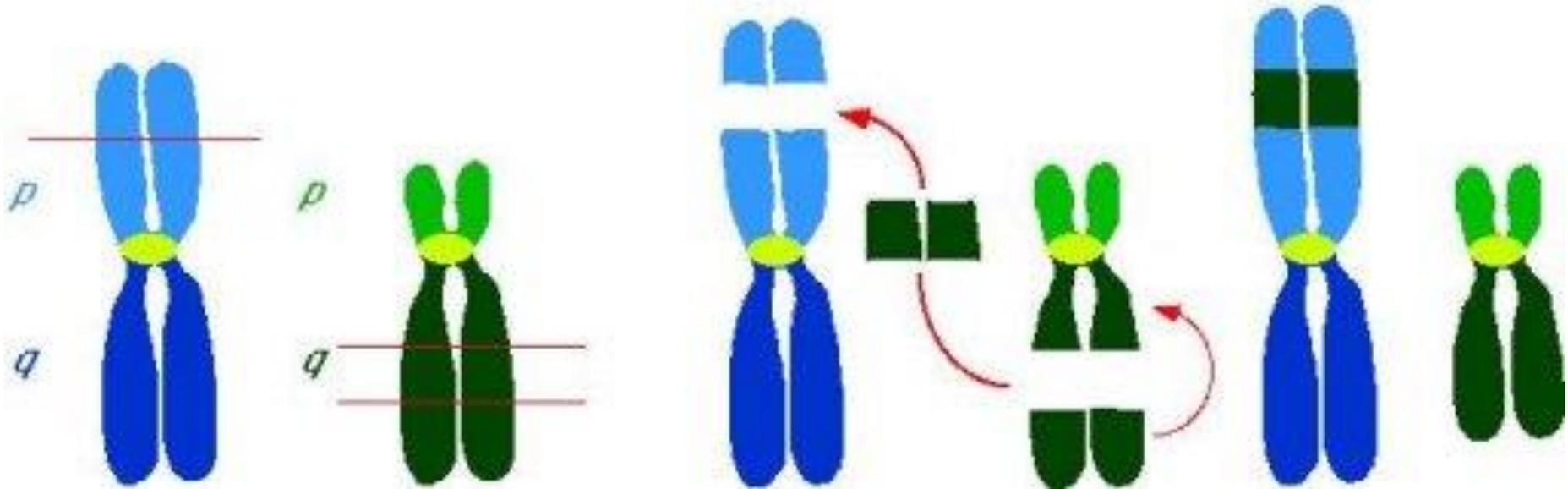
Duplicazione

2 punti di rottura – 1 cromosoma coinvolto



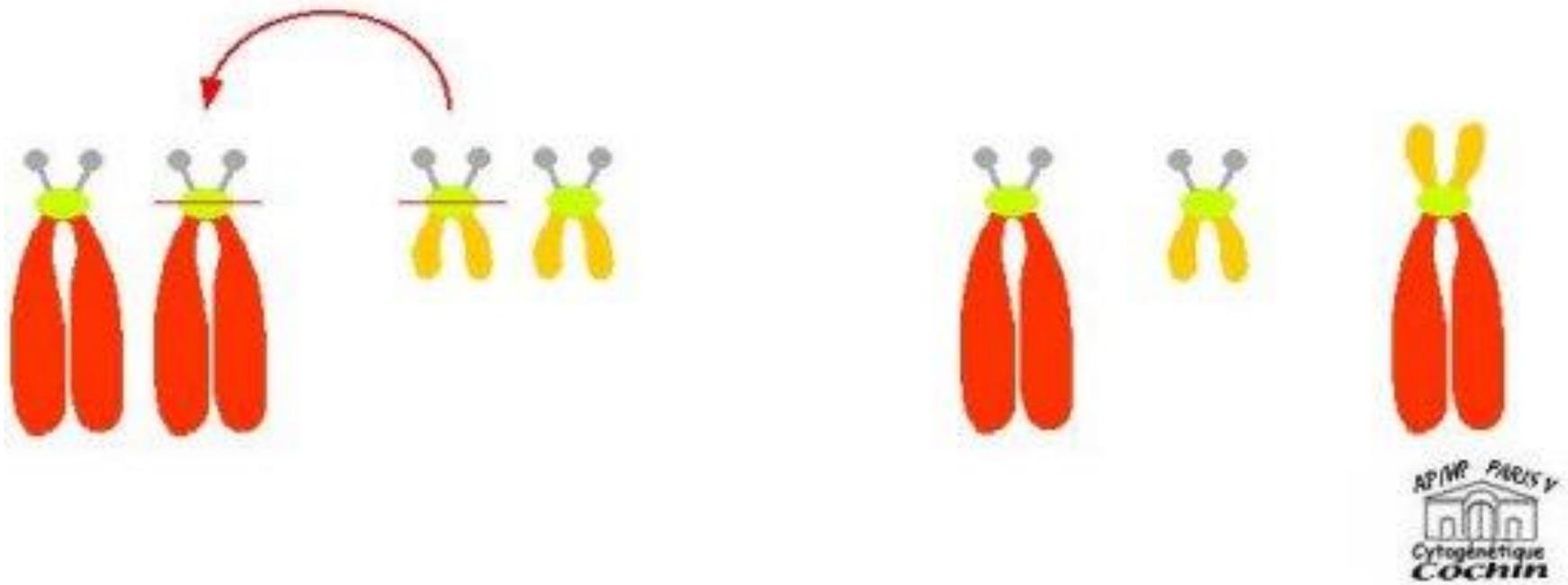
Inserzione

3 punti di rottura – 2 cromosomi coinvolti



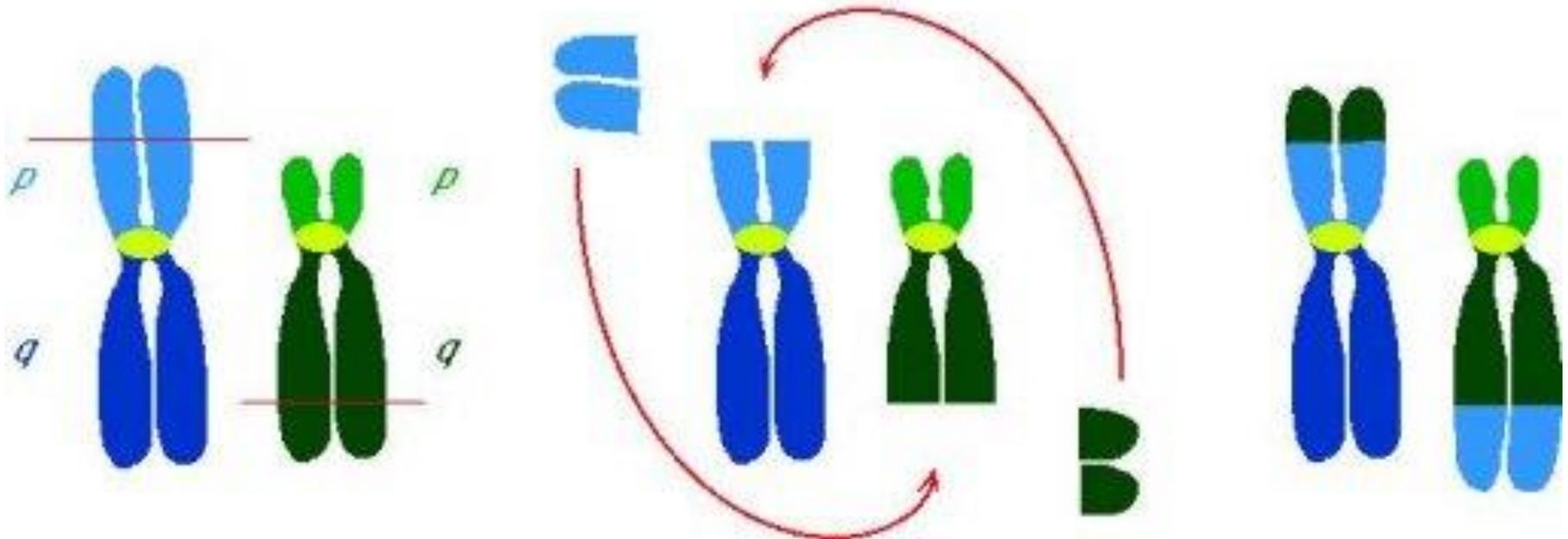
Traslocazione robertsoniana

2 punti di rottura – 2 cromosomi coinvolti



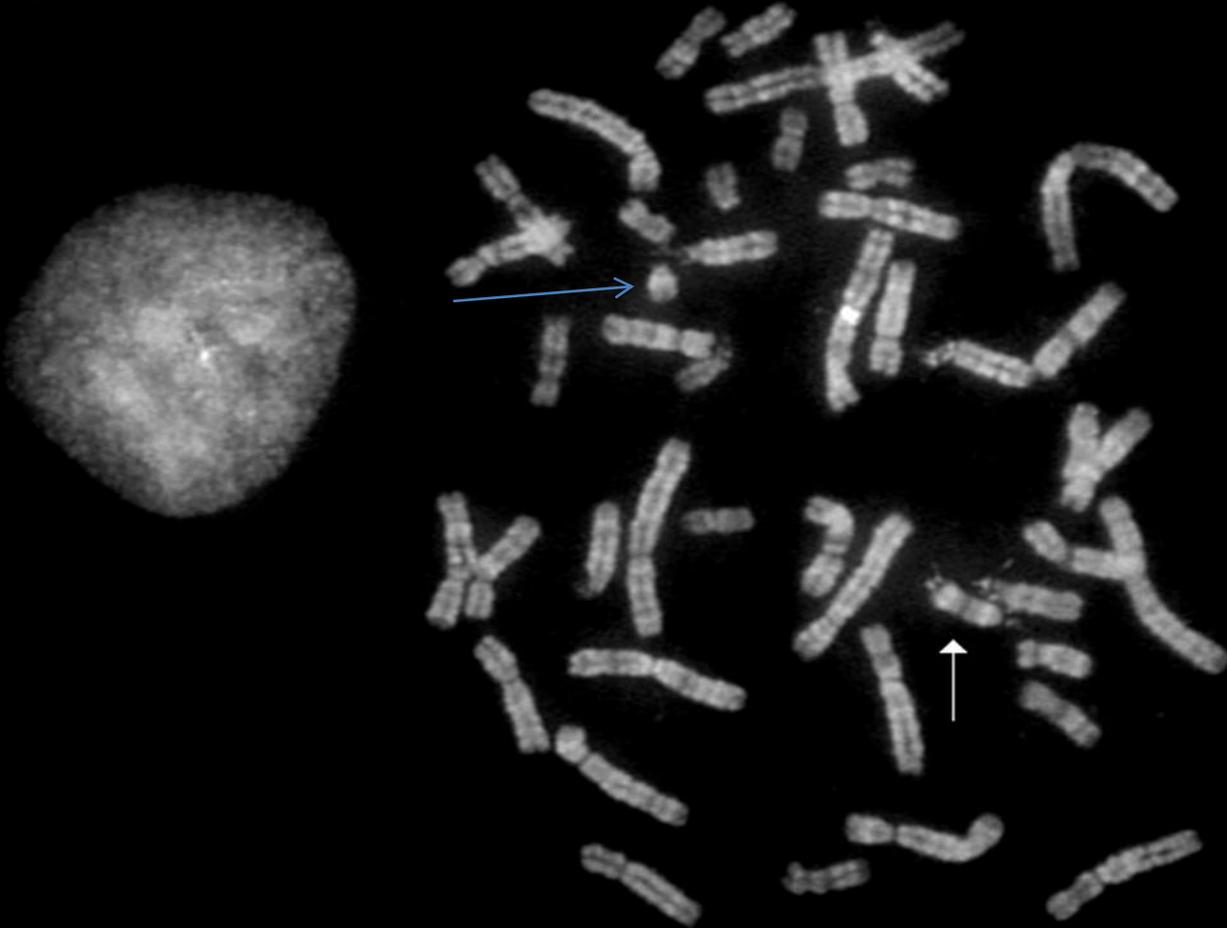
Traslocazione reciproca

2 punti di rottura – 2 cromosomi coinvolti



Trisomia chr 21 con t(21;21)

Metafase con bandeggio QFQ
di liquido amniotico



Cromosoma ad anello

2 punti di rottura – 1 cromosoma coinvolto

