

RIARRANGIAMENTO STRUTTURA CROMOSOMI

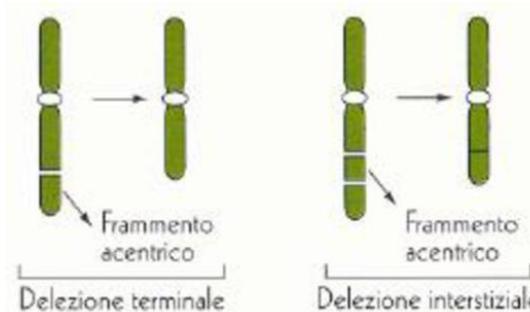
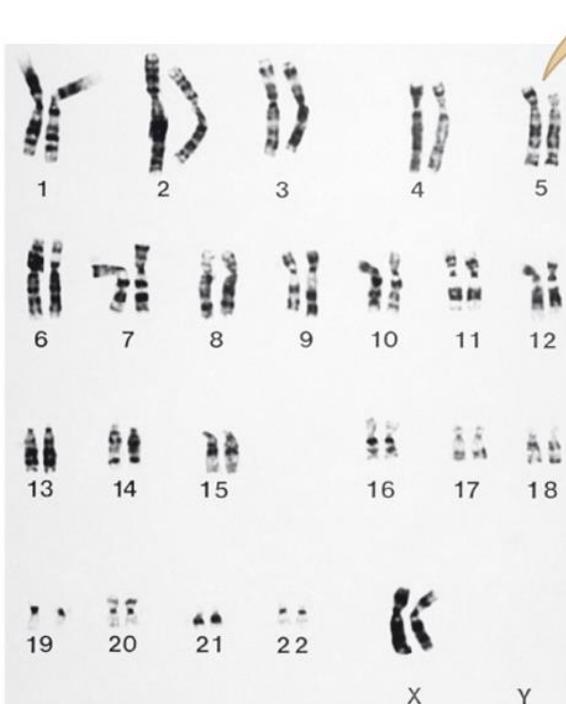
(delezione, duplicazione, inversione, traslocazione)

DELEZIONE (o DEFICIENZA)

cromosoma difettivo di un segmento (**genoma ipoploide**)

La delezione (**terminale** o **interstiziale**) può avere gravi conseguenze se estesa o se sul segmento perduto sono presenti geni importanti per le normali funzioni cellulari. Una delezione non può andare incontro a retromutazione!

Grandi delezioni possono essere osservate al microscopio →

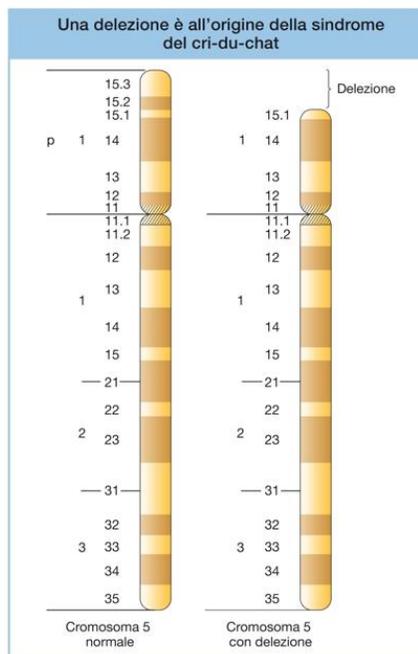


La delezione può essere

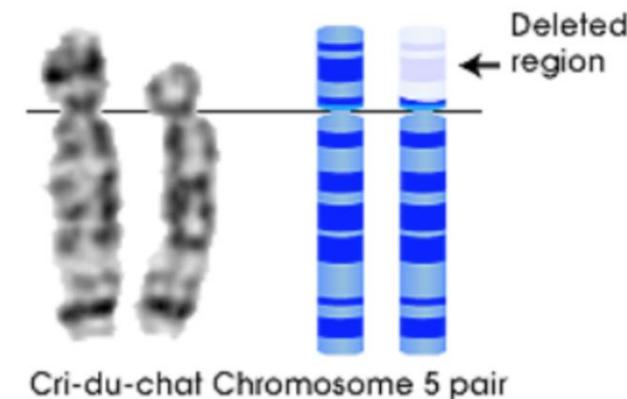
- **intragenica** (all'interno di un gene),
- **multigenica** (rimozione di più geni).

Nell'uomo → **sindrome de cri-du-chat** (pianto del gatto)

← Cariotipo: **46 del(5)(p14)**



46 del(5)(p15.2)
46 del(5)(p15.3)
← **Bande delete**



La patologia si può manifestare in modo più o meno grave, a seconda dell'**entità della delezione** del braccio corto del cromosoma 5:

Soggetto con testa piccola (microcefalia), ritardo dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, malformazioni alla laringe, malformazioni cardiache, renali o intestinali, e caratteristiche facciali particolari, ...

Spesso i bambini hanno difficoltà nell'alimentazione e la crescita può essere lenta, sia in peso che in altezza.

Delezione multigenica in eterozigosi

Eterozigoti per una delezione multigenica (**cromosoma normale** + **cromosoma con delezione**), a seconda dei geni coinvolti, possono risultare non vitali.

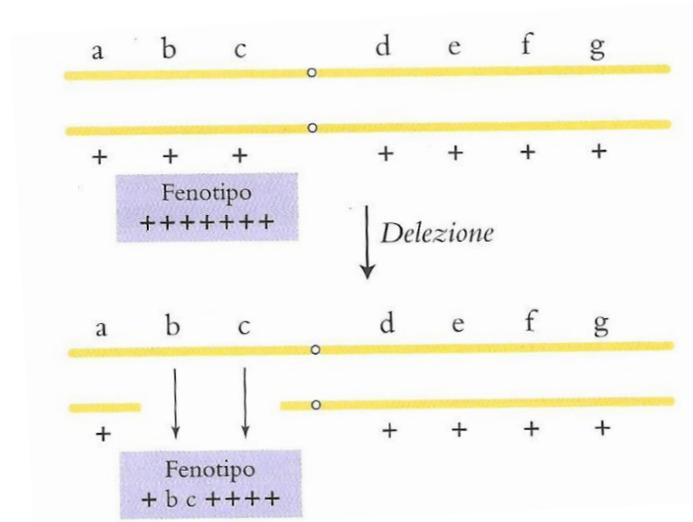


sbilanciamento genico

Nel caso non sia letale, la delezione in eterozigosi può mettere in evidenza alleli recessivi presenti sul cromosoma omologo.



Comparsa dei relativi fenotipi mutanti.



Griffith et al. – Genetica, principi di analisi formale – VIII ed., Zanichelli

L'osservazione di **fenotipi correlati ad alleli recessivi** potrebbe far pensare ad una delezione che, in questo caso, comprende i geni b^+ e c^+ .



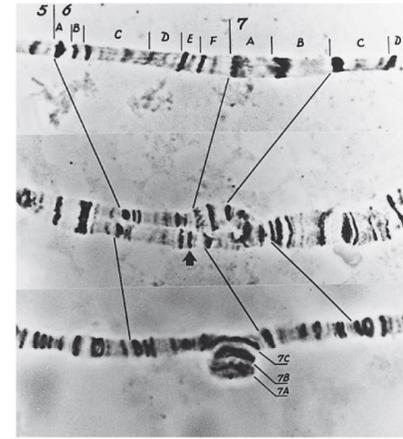
Esempio di **pseudodominanza**, in quanto gli alleli recessivi sembrano comportarsi da dominanti.

Nel caso, invece, fosse nota la posizione della delezione sul cromosoma, sarebbe possibile mappare la posizione degli alleli responsabili del fenotipo mutante (**mappatura per delezione**).

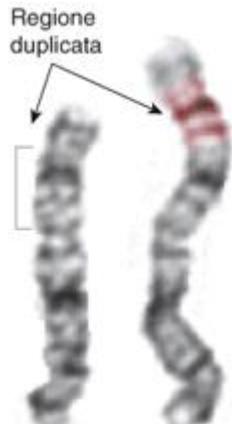
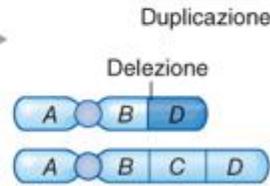
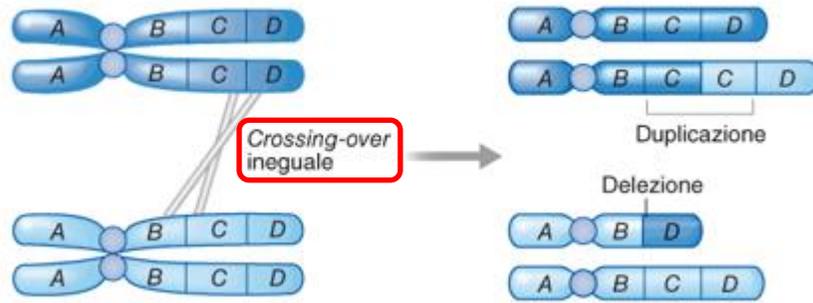
Organismo
iperploide

DUPLICAZIONE

- presenza di un **segmento extra** su un cromosoma: il segmento si stacca da un cromosoma e si integra **nel suo omologo!**
- presenza di un **segmento extra** sotto forma di cromosoma nuovo ed indipendente (duplicazione libera → **cromosoma duplicato**).

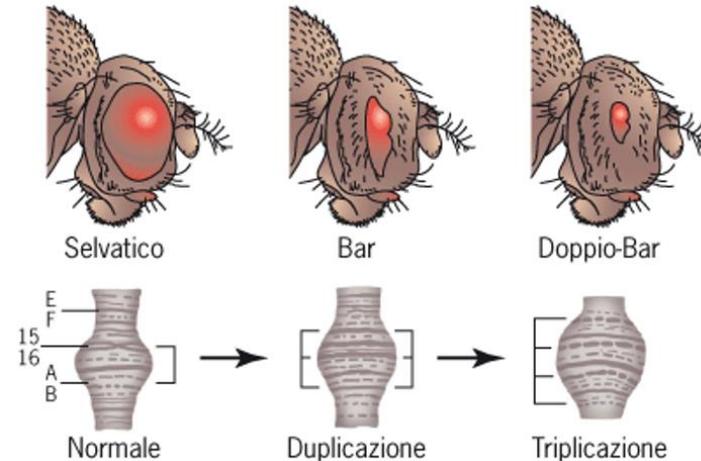


Riarrangiamenti più estesi possono essere messi in evidenza osservando microscopicamente i cromosomi mitotici dopo colorazione con **quinacrina** o con **Giemsa**. Duplicazioni più piccole possono essere rilevate mediante **tecniche molecolari**.



Lunghezza e bandeggio del cromosoma sono alterati (dosaggio genico sbilanciato).

Modello di studio → cromosomi politenici di *Drosophila*



Un fenotipo mutato (**mutazione Bar**) degli occhi in *Drosophila*, che è espressione di un **dosaggio genico sbilanciato**, è correlato alla **duplicazione in serie di una regione (16A) del cromosoma X** (mutazione dominante).

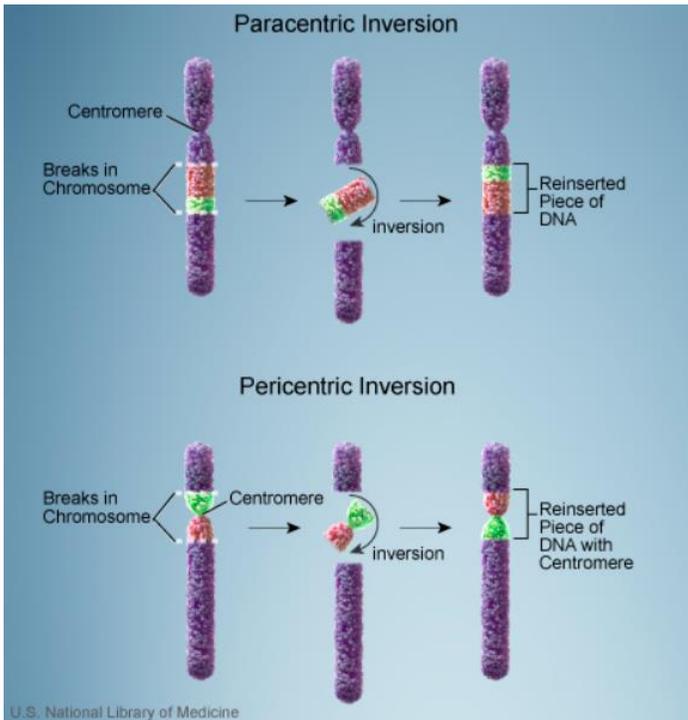
Le duplicazioni, pur essendo prevalentemente dannose, contribuiscono ai **processi evolutivi!**

RIARRANGIAMENTO STRUTTURA CROMOSOMI

INVERSIONI

Rotazione di 180° di un segmento all'interno dello stesso cromosoma.

Inversione dell'ordine dei geni

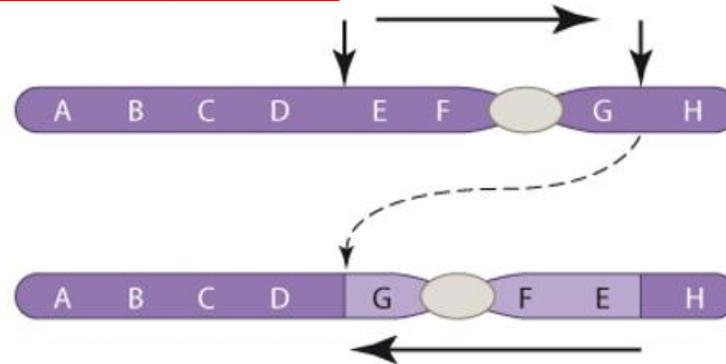


alterazione dell'ordine dei geni in seguito a

- cambiamento di posizione di un segmento all'interno di un cromosoma.
- unione di segmenti di cromosomi diversi.

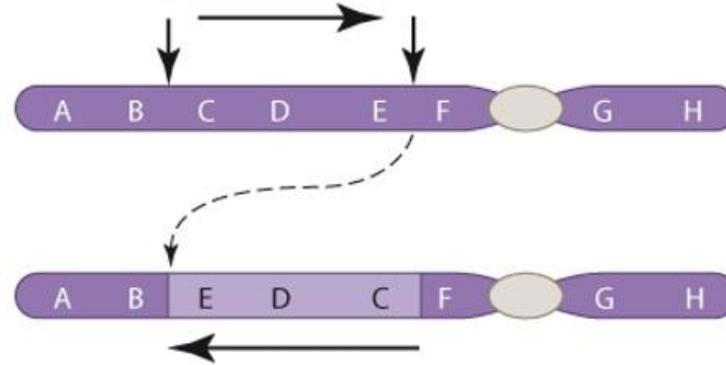
INVERSIONI
TRASLOCAZIONI

Inversione pericentrica, che include il centromero.



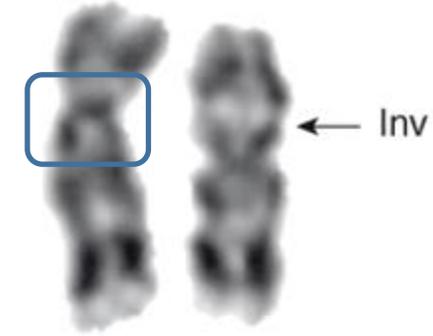
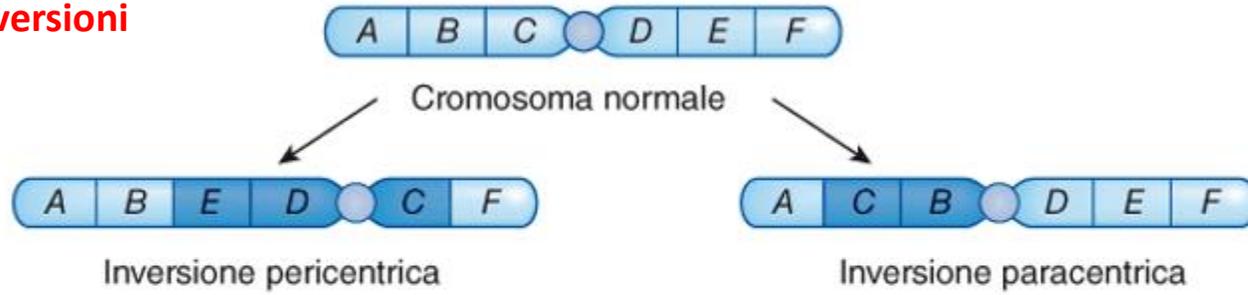
L'inversione pericentrica può indurre un cambiamento nella lunghezza dei bracci del cromosoma.

Inversione paracentrica, che esclude il centromero.

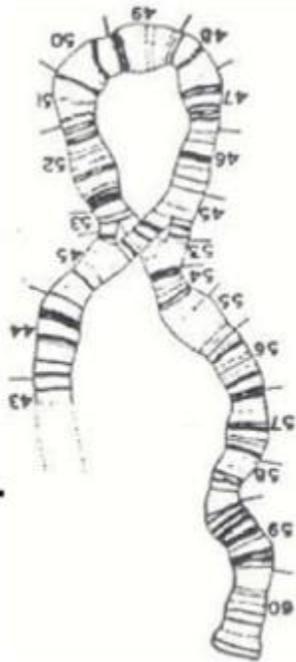


Inversioni possono essere causate anche da **elementi trasponibili**, capaci di spostarsi da un punto all'altro dello stesso cromosoma.

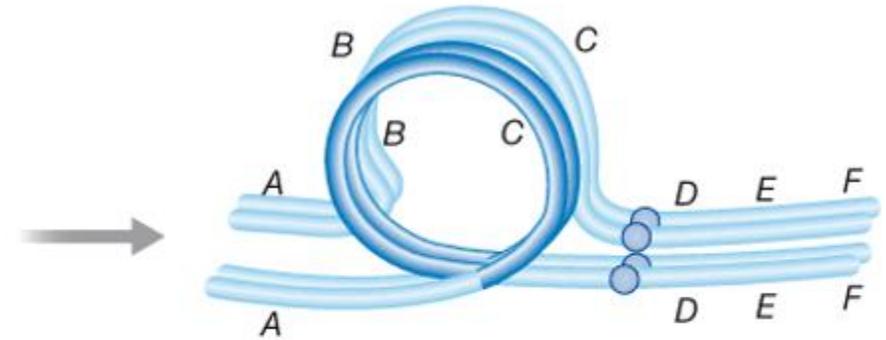
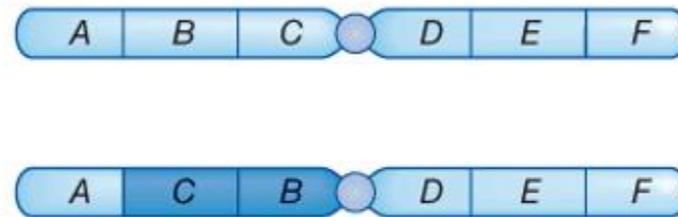
Inversioni



A.



Difficoltà nell'**appaiamento** dei cromosomi omologhi in presenza di **inversione eterozigote**.



In caso di **inversione eterozigote**, durante la meiosi, per poter avvenire l'appaiamento degli omologhi i cromosomi formano un'ansa da inversione.

TRASLOCAZIONI

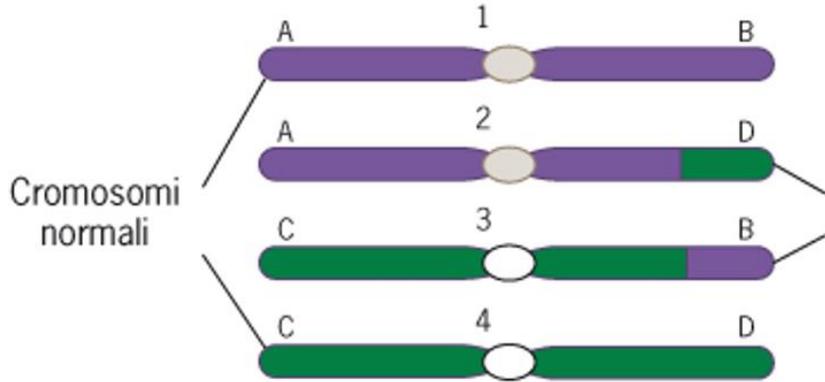
Trasferimento di un segmento da un cromosoma ad un altro **non omologo**.



Modifica del rapporto di associazione!

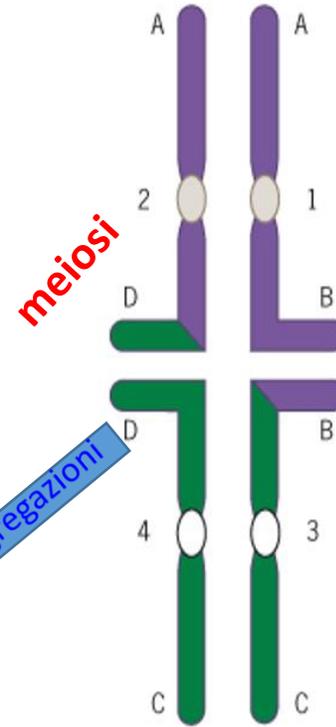
Geni associati: geni appartenenti allo stesso gruppo di associazione (localizzati sullo stesso cromosoma).

Struttura dei cromosomi in una traslocazione eterozigote.



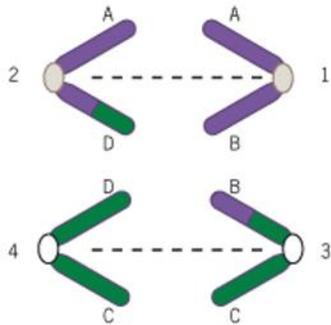
(a)

Appaiamento dei cromosomi in una traslocazione eterozigote.



Appaiamento a forma di croce!

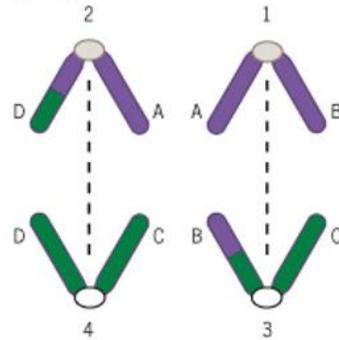
Segregazione adiacente I.



(a)

I centromeri 1 e 3 vanno verso un polo e i centromeri 2 e 4 vanno all'altro polo, producendo gameti aneuploidi.

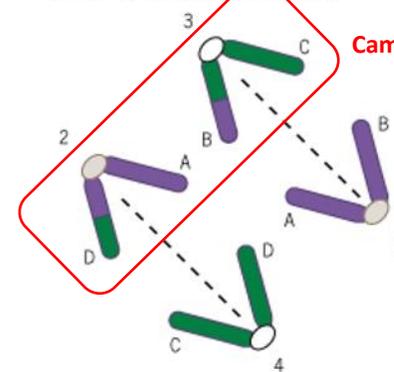
Segregazione adiacente II.



(b)

I centromeri 1 e 2 vanno a un polo e i centromeri 3 e 4 all'altro, producendo gameti aneuploidi.

Segregazione alternata.



(c)

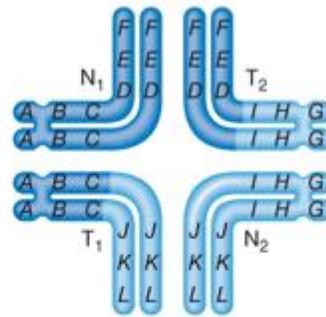
Cambio rapporto di associazione!

I centromeri 2 e 3 vanno verso un polo e i centromeri 1 e 4 vanno all'altro, producendo gameti euploidi.

Gameti aneuploidi: con parti di cromosomi alterati (duplicate o mancanti).

Segregazione in una traslocazione eterozigote durante la meiosi

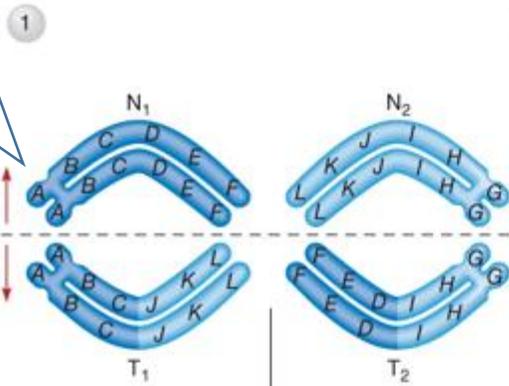
Struttura tetraivalente a croce



$N_1, N_2 \rightarrow$ cromosomi normali
 $T_1, T_2 \rightarrow$ cromosomi con traslocazione

Segregazione alternata

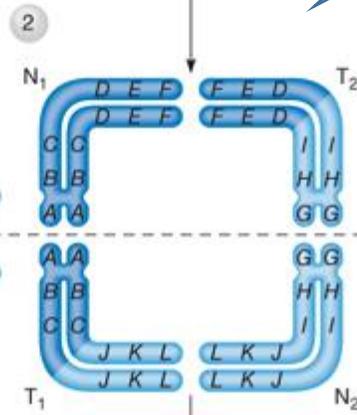
Centromeri omologhi migrano verso poli opposti. Ad un polo segregano i due cromosomi normali, al polo opposto i cromosomi con la traslocazione.



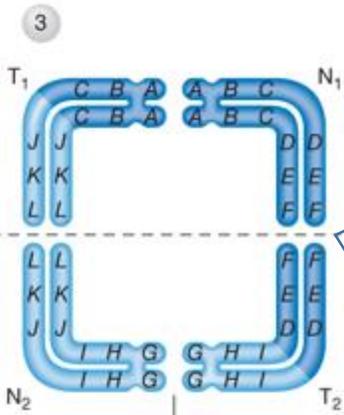
Segregazione alternata

Segregazione adiacente-1

Centromeri omologhi migrano verso poli opposti.



Segregazione adiacente-1



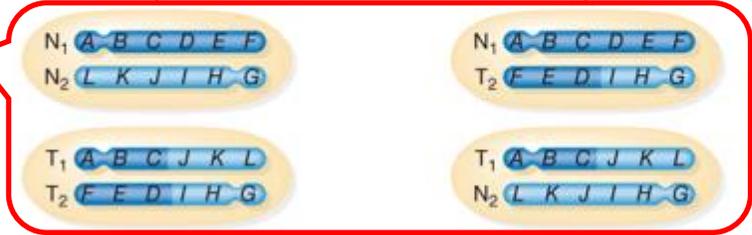
Segregazione adiacente-2 (molto rara)

Segregazione adiacente-2 (rara)

Migrazione allo stesso polo di due cromosomi con centromeri omologhi.

Complessivamente, la segregazione alternata e la segregazione adiacente-1 danno

- 1/2 gameti sbilanciati (non vitali),
- 1/4 gameti con la traslocazione reciproca (bilanciata),
- 1/4 gameti normali.



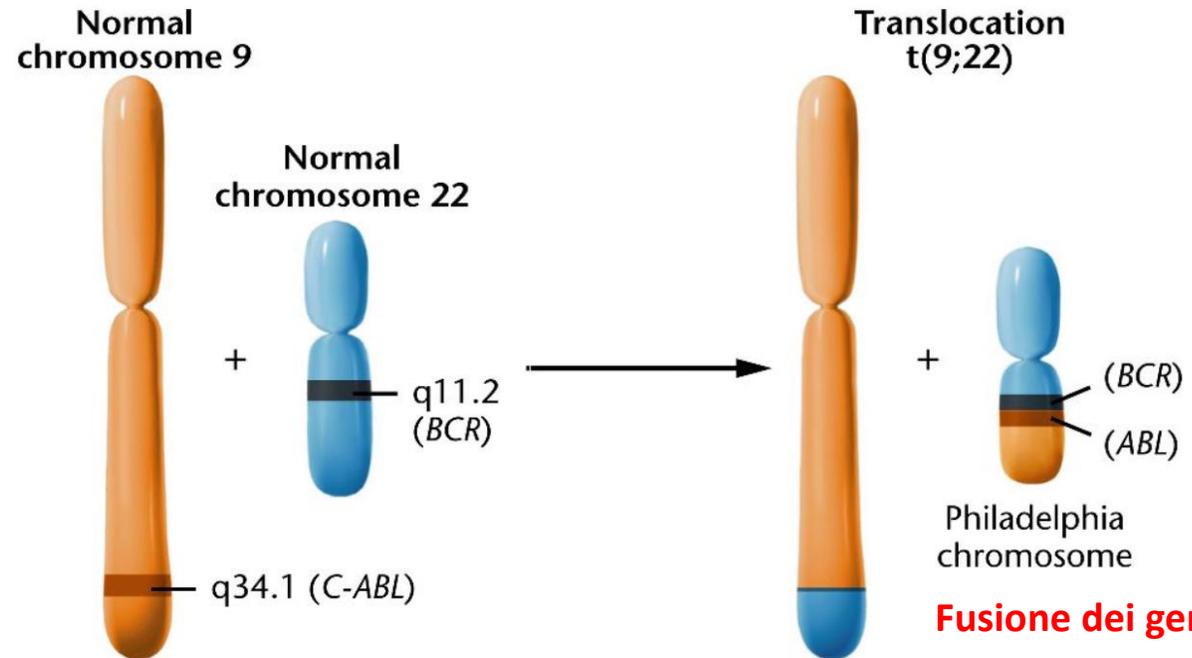
La metà dei gameti è normale, l'altra metà contiene la traslocazione reciproca, ma tutti sono bilanciati e vitali

Tutti i gameti sono sbilanciati e non vitali

Tutti i gameti sono sbilanciati e non vitali

Leucemia mieloide cronica (LMC)

90% dei pazienti affetti da LMC presenta una alterazione cromosomica (mutazione) derivante da una traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22).



Gene **ABL** controlla la proliferazione cellulare mediante la sintesi di un enzima **tirosin chinasi** che **fosforila i residui di tirosina** in alcune proteine specifiche.

Proliferazione incontrollata dei progenitori mieloidi.

Fusione dei geni ABL e BCR.

La fusione con il gene **BCR** induce una **sovra-espressione del gene ABL** con un aumento dell'attività chinasi (leucemogena).

↓
Perdita del controllo del ciclo cellulare con proliferazione incontrollata tipica delle cellule cancerose.

CROMOSOMI COMPOSTI

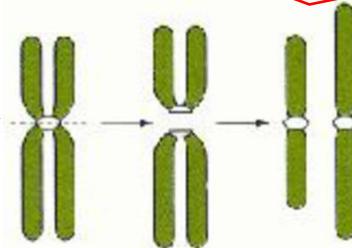
Due cromosomi omologhi o due cromatidi fratelli possono fondersi, dando origine ad una singola unità genetica definita **cromosoma composto**.

Nella cellula questa unità genetica sarà stabile se possiede un solo centromero.

In presenza di due centromeri, durante la divisione cellulare, questi migrando verso poli opposti inducono la frammentazione del cromosoma composto.

Un cromosoma composto si può formare anche dall'unione di 2 segmenti (bracci) di cromosomi omologhi (isocromosoma)

Divisione sul piano orizzontale, invece che verticale



Formazione di cromosomi con bracci equivalenti (**isocromosomi**)

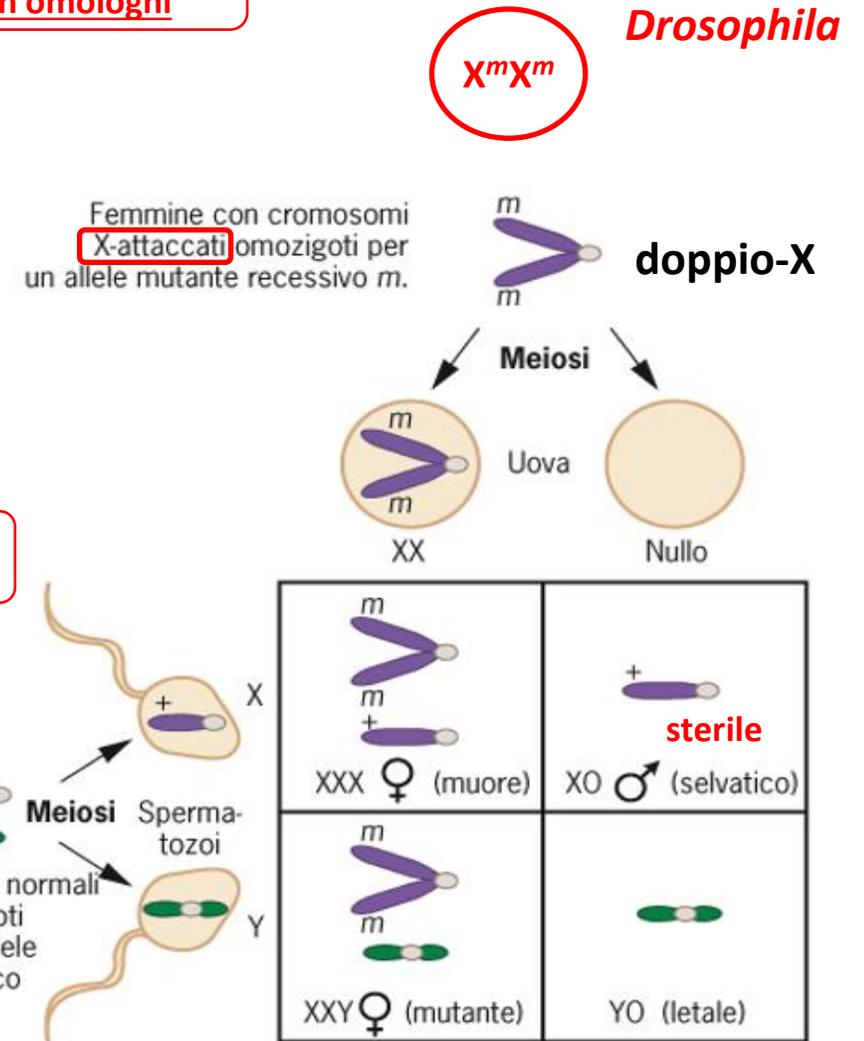
Scoperta cromosomi composti in *Drosophila* (esperimento di L. Morgan)

femmina mutante X^mX^m x X^+Y maschio selvatico

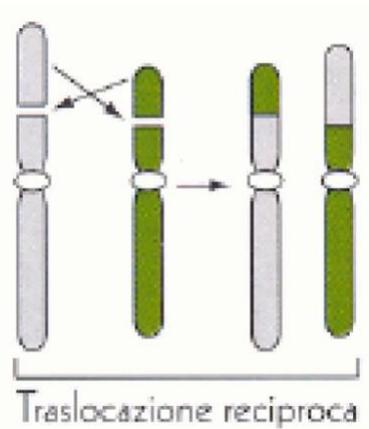


- Maschi selvatici
- Femmine mutanti (♀♀ con cromosomi X uniti → **X-attaccati** o **doppio-X**)

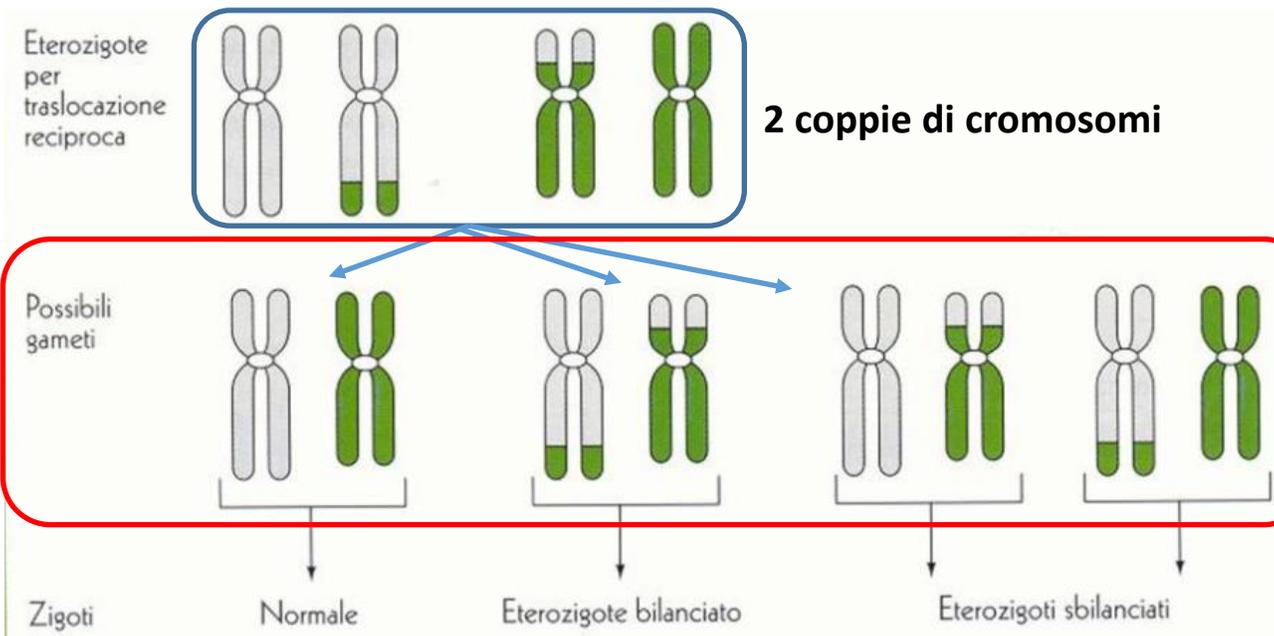
Nelle **traslocazioni** le fusioni avvengono solo tra cromosomi non omologhi



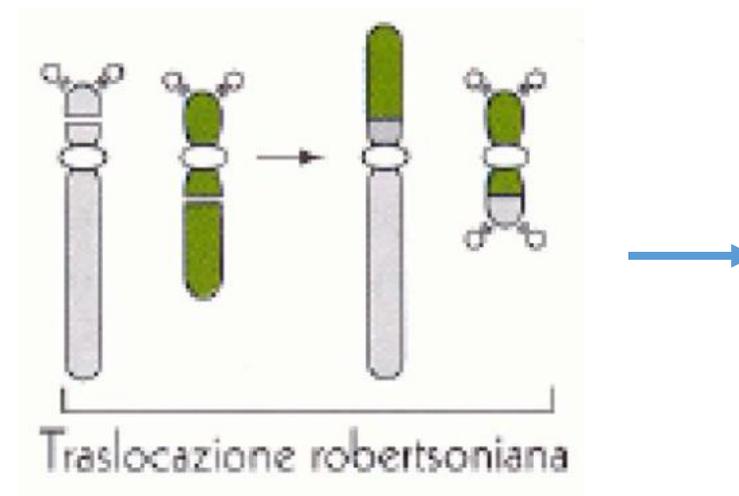
Reincrociando femmine XXY con maschi XY selvatici, L. Morgan assicurò il mantenimento stabile di cromosomi X-attaccati nella linea femminile di *Drosophila* per ulteriori studi.



Nelle traslocazioni le fusioni avvengono solo tra cromosomi non omologhi



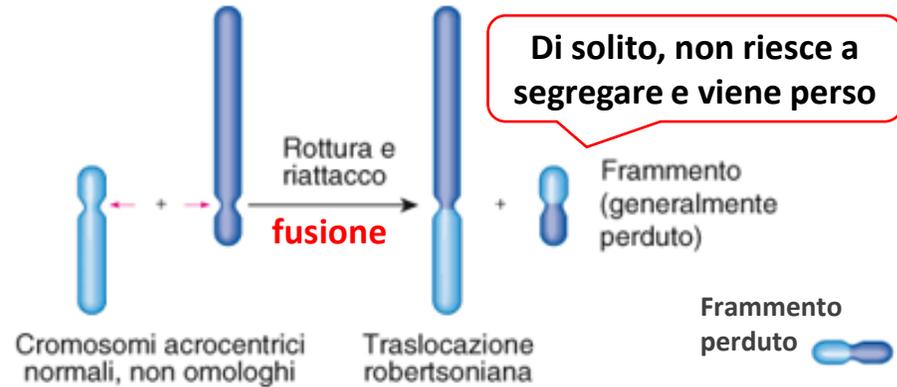
Posizione del centromero	Tipo di cromosoma	Forma in metafase	Aspetto in anafase
Centrale	Metacentrico		<p>Migrazione</p>
Tra la zona centrale e l'estremità	Submetacentrico		
Vicino all'estremità	Subtelocentrico		
All'estremità	Telocentrico o acrocentrico		



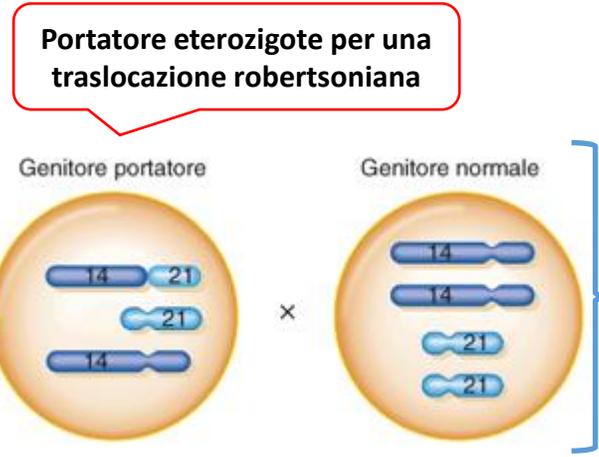
TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE

Fusione di cromosomi non omologhi attraverso i loro centromeri.
Interessano regioni centromeriche di cromosomi acrocentrici.

Traslocazione robertsoniana metacentrica o submetacentrica



Incrocio tra un genitore normale ed un portatore



Formazione di un cromosoma metacentrico o submetacentrico

Conseguenze di una traslocazione robertsoniana nella formazione dei gameti che coinvolge il **cromosoma 21** del cariotipo umano.

Traslocazione robertsoniana

- interferisce con l'appaiamento degli omologhi durante l meiosi;
- è causa di circa il 5% dei casi di sindrome di Down.

Sindrome di Down

La diagnosi clinica deve essere sempre accompagnata da un esame citogenetico:
Un raro evento di non-disgiunzione (errore nella segregazione) del cromosoma 21 non implica familiarità nella trasmissione della sindrome.
Un evento di traslocazione è causa di familiarità nella trasmissione della sindrome.

