

RIARRANGIAMENTO STRUTTURA CROMOSOMI

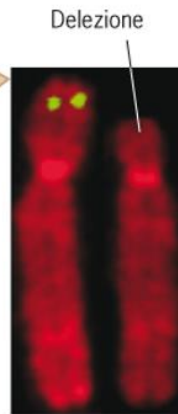
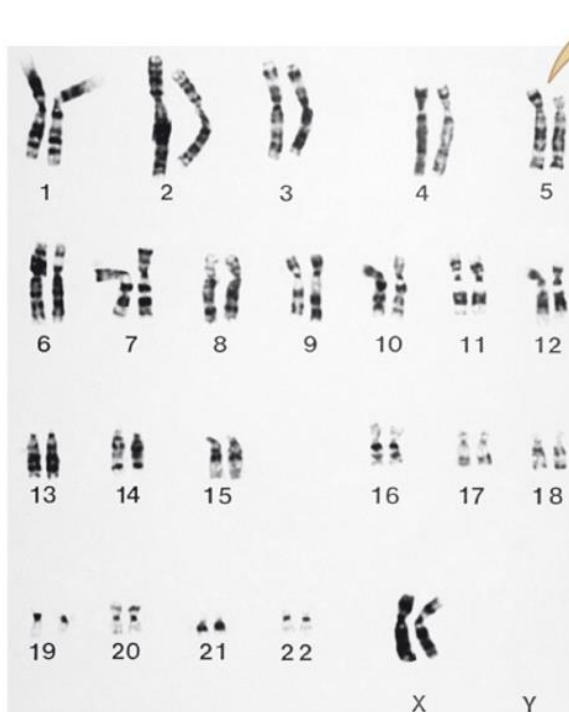
delezione, duplicazione, inversione, traslocazione

DELEZIONE (o DEFICIENZA)

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

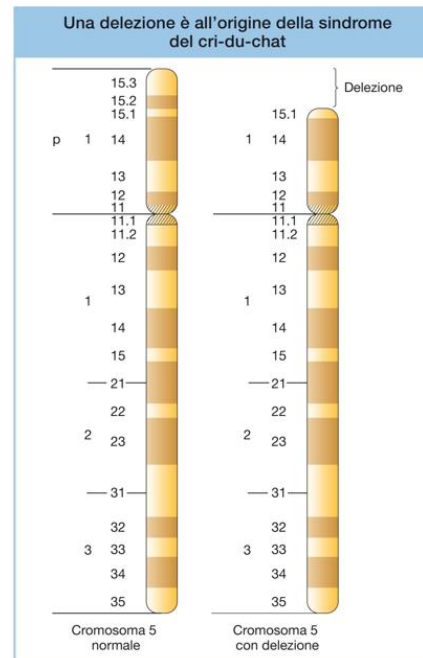
La delezione (**terminale** o **interstiziale**) può avere gravi conseguenze se estesa o se sul segmento perduto sono presenti geni importanti per le normali funzioni cellulari. Una delezione non può andare incontro a retromutazione!

Grandi delezioni possono essere osservate al microscopio →

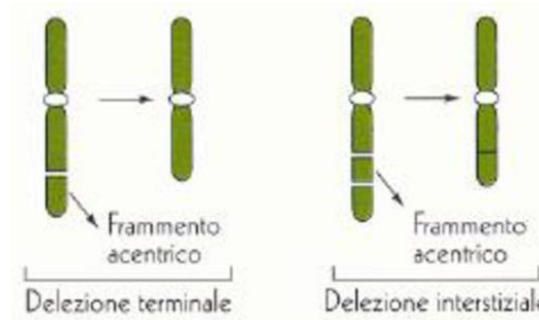


Nell'uomo → **sindrome de cri-du-chat**
(pianto del gatto)

← Cariotipo: **46 del(5)(p14)**

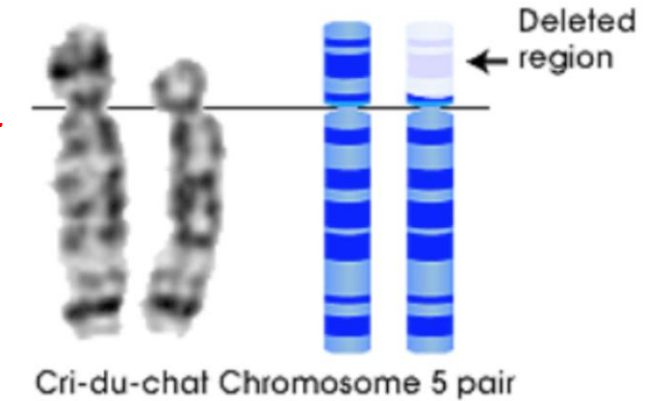


46 del(5)(p15.2)
46 del(5)(p15.3)
← Bande delete



La delezione può essere

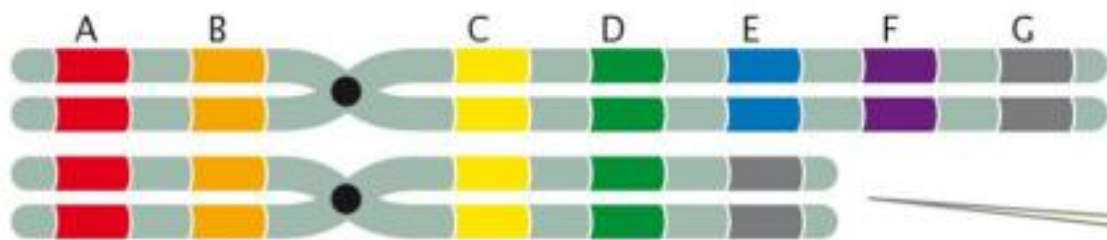
- **intragenica** (all'interno di un gene),
- **multigenica** (rimozione di più geni).



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

Il soggetto presenta testa piccola (microcefalia), ritardo dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, malformazioni alla laringe, malformazioni varie (cardiache, renali o intestinali), caratteristiche facciali particolari, ...

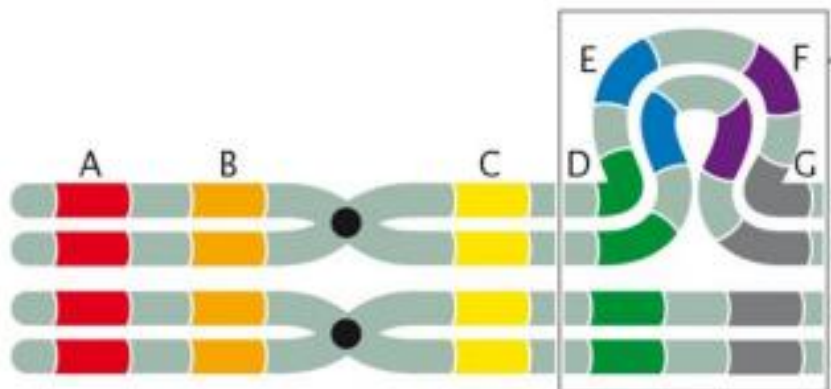
Spesso i bambini hanno difficoltà nell'alimentazione e la crescita può essere lenta, sia in peso che in altezza.



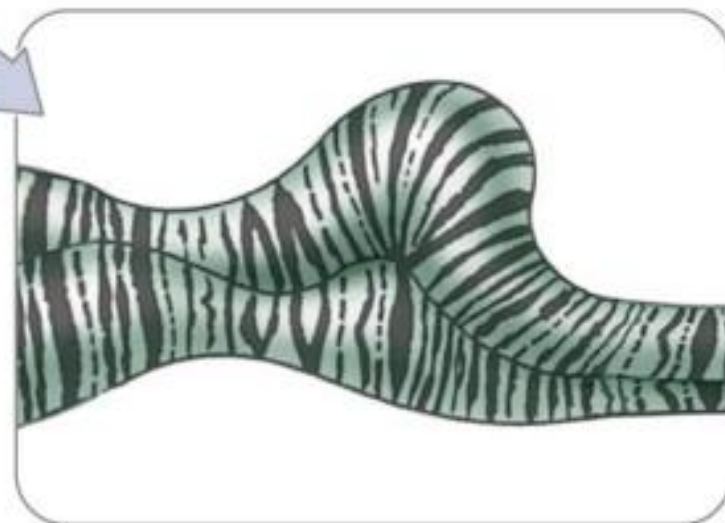
L'eterozigote ha un cromosoma normale...

... e un cromosoma con delezione.

Formazione di un anello di delezione durante l'appaiamento degli omologhi nella profase I



Nella profase I il cromosoma normale deve formare un anello perché si allineino le sequenze omologhe dei cromosomi.



Aspetto dei cromosomi omologhi nel corso dell'appaiamento

Delezione multigenica in eterozigosi

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

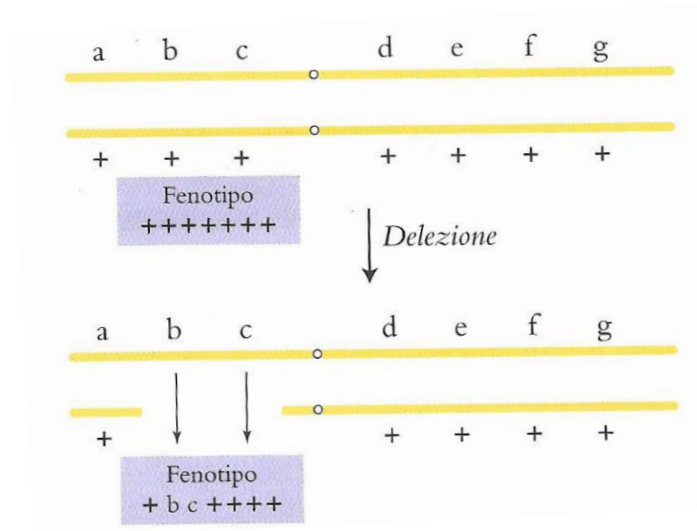


sbilanciamento genico

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



Comparsa dei relativi fenotipi mutanti.



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.

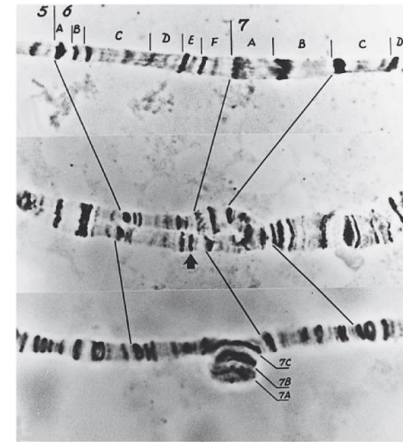
Griffith et al. – Gentica, principi di analisi formale – VIII ed., Zanichelli

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**).

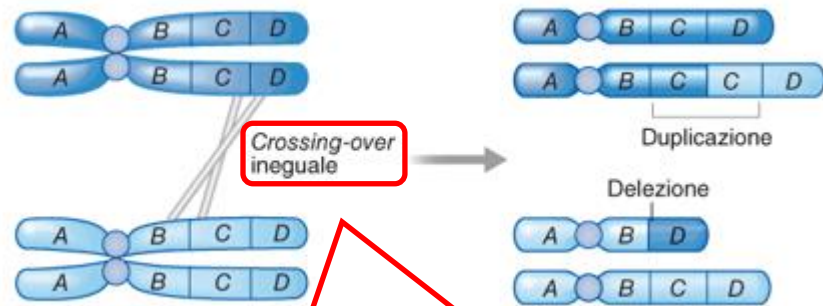
Organismo
iperploide

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**.

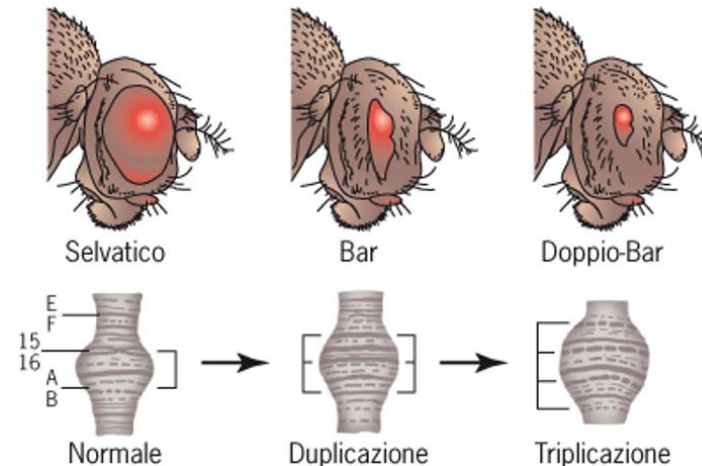


Raro evento di ricombinazione tra cromosomi omologhi non perfettamente allineati.



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**!

Cromosoma normale



Cromosoma con duplicazione

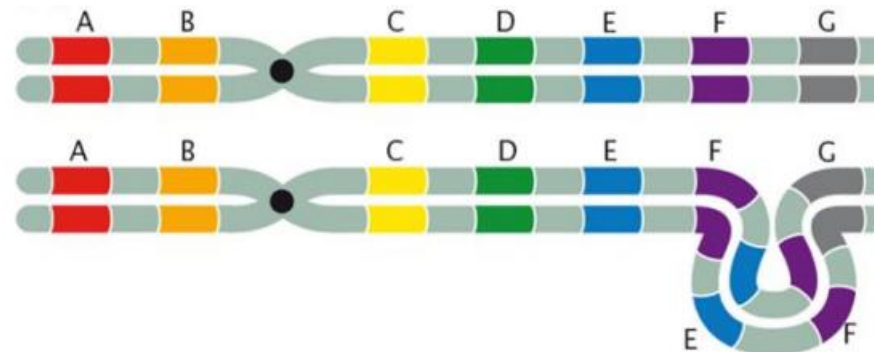


Cromosoma con una duplicazione (E e F).

Appaiamento cromosomi durante la profase 1 della meiosi



Formazione di un'ansa per consentire l'appaiamento dei cromosomi omologhi.

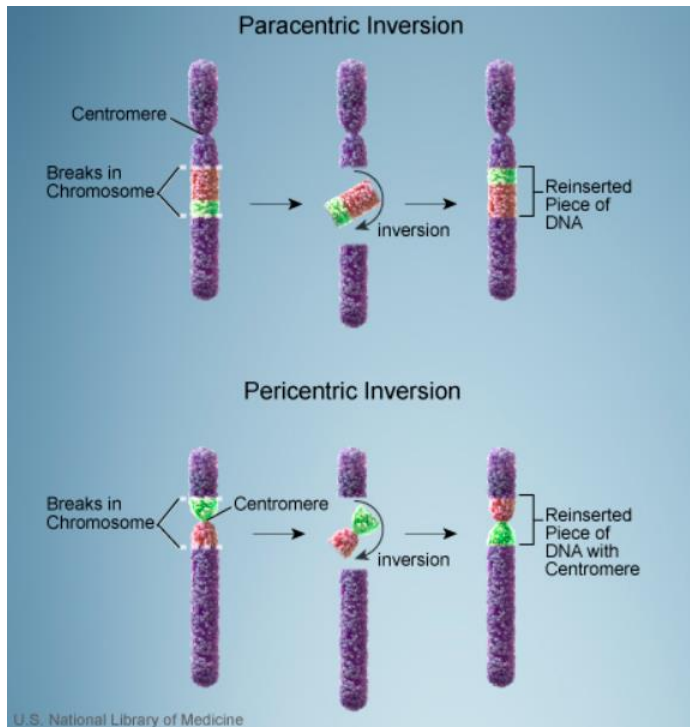


RIARRANGIAMENTO STRUTTURA CROMOSOMI

INVERSIONI

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

Inversione dell'ordine dei geni



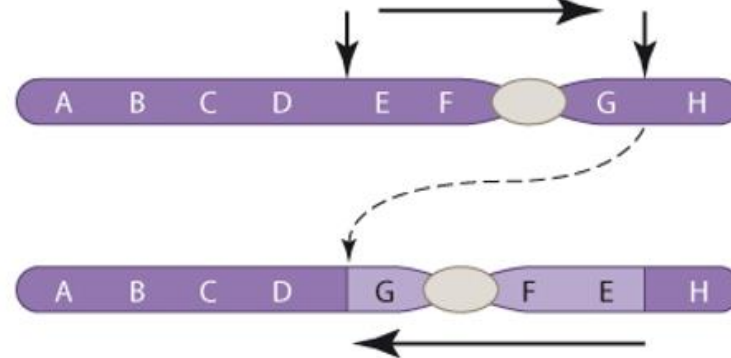
U.S. National Library of Medicine

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

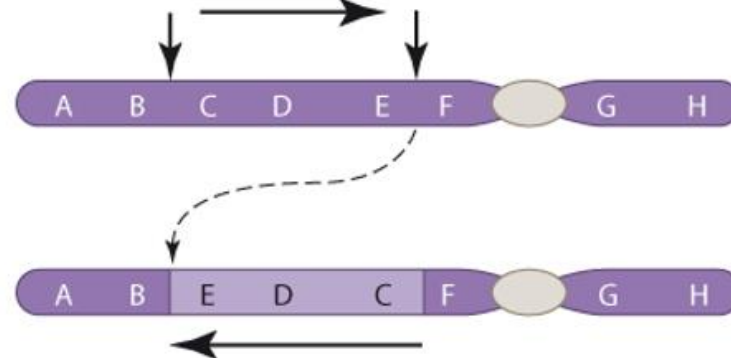
Inversione pericentrica, che include il centromero.



(a)

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

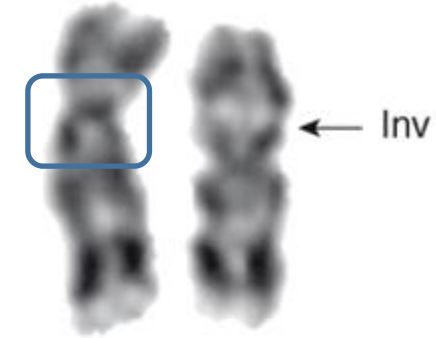
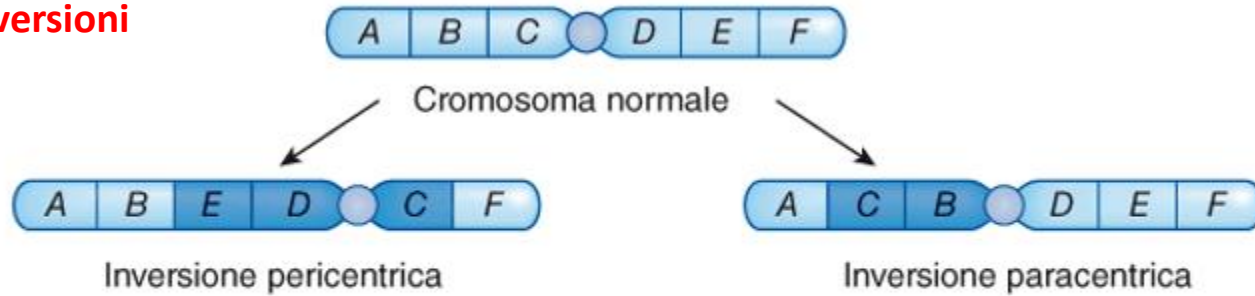
Inversione paracentrica, che esclude il centromero.



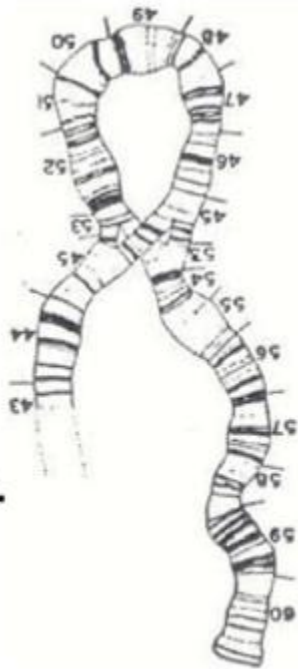
(b)

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

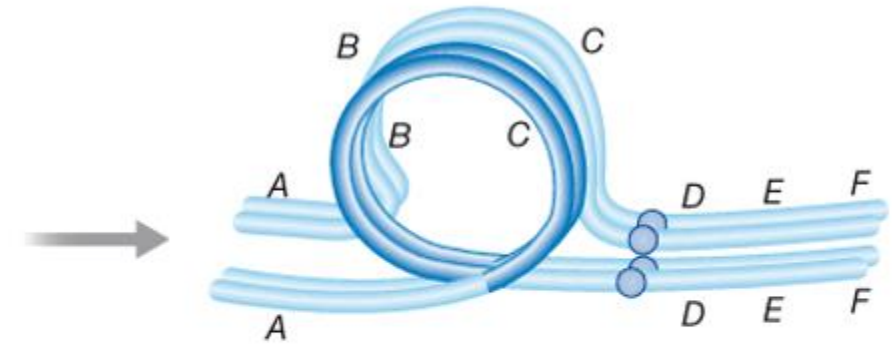
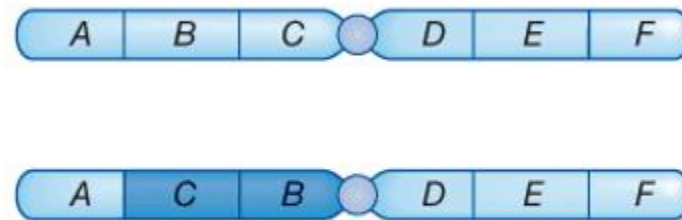
Inversioni



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



- *intracromosomiche*
- *intercromosomiche*

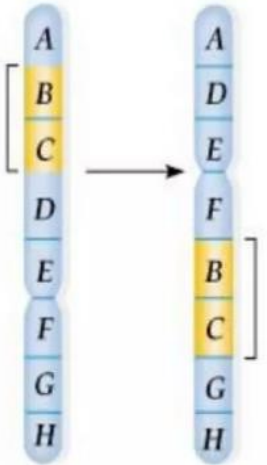
Trasferimento di un segmento da un cromosoma ad un altro non omologo.



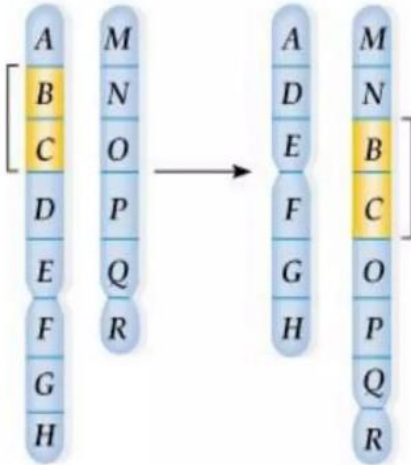
Modifica del rapporto di associazione (linkage)!

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

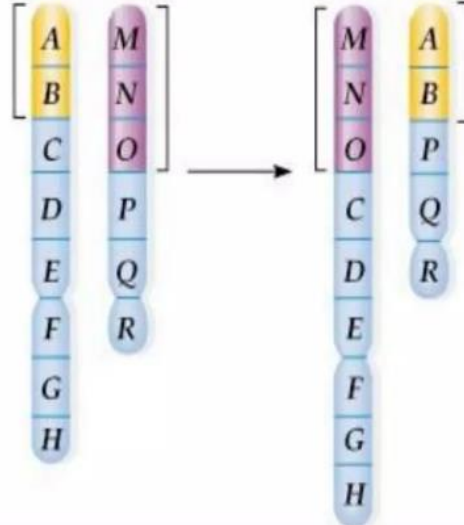
a) Nonreciprocal intrachromosomal translocation



b) Nonreciprocal interchromosomal translocation



c) Reciprocal interchromosomal translocation



Traslocazione intracromosomica non reciproca, avviene un cambiamento della relazione di associazione: lo spostamento di un segmento di cromosoma altera i rapporti di vicinanza tra i geni.

Traslocazione reciproca, anche per segmenti di lunghezza diversa, tra cromosomi non omologhi

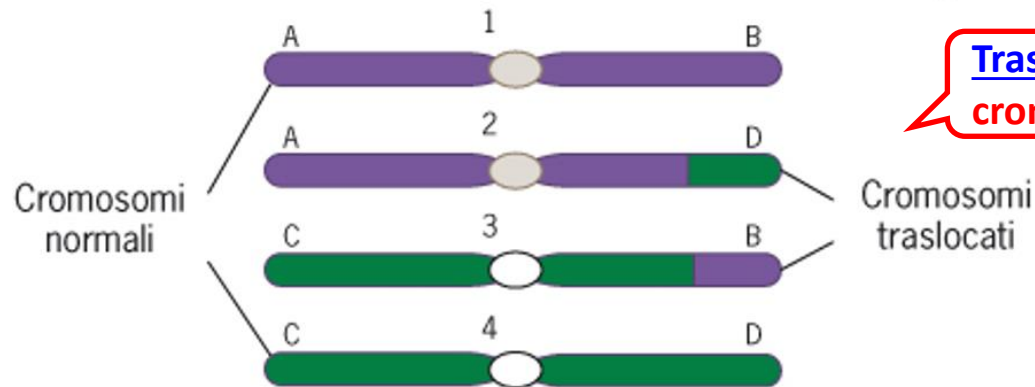
Le traslocazioni non comportano né perdita né aumento di materiale genetico!

TRASLOCAZIONI intercromosomiche

Appaiamento dei cromosomi in una traslocazione eterozigote.

Durante la profase della meiosi I, nei ceppi eterozigoti per una traslocazione, per un corretto appaiamento delle regioni omologhe i cromosomi si dispongono a croce.

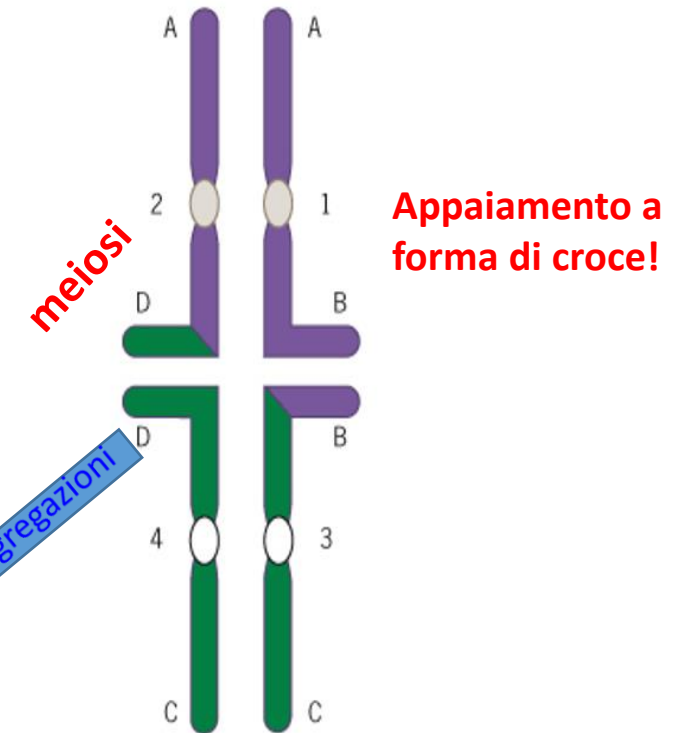
Struttura dei cromosomi in una traslocazione eterozigote.



Traslocazione reciproca tra cromosomi non omologhi

non omologhi

(a)

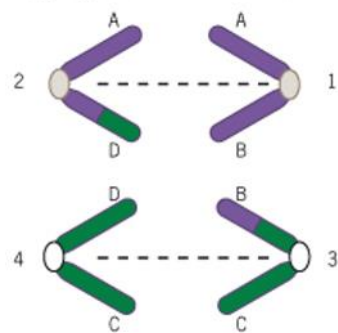


Appaiamento a forma di croce!

Diverse forme di segregazioni

(b)

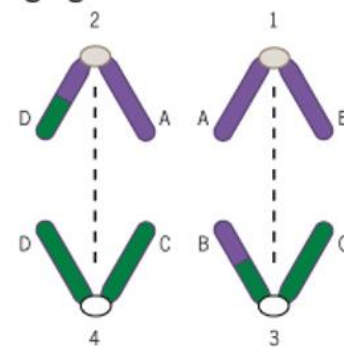
Segregazione adiacente I.



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

(a)

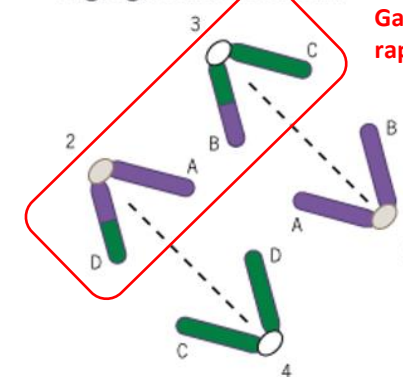
Segregazione adiacente II.



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

(b)

Segregazione alternata.



Gameti bilanciati, ma con nuovo rapporto di associazione!

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

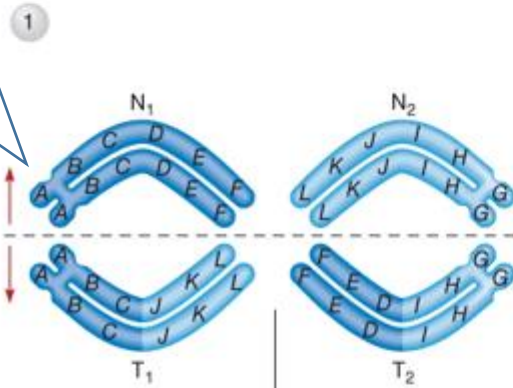
(c)

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

Segregazione in una traslocazione eterozigote durante la meiosi

Segregazione alternata

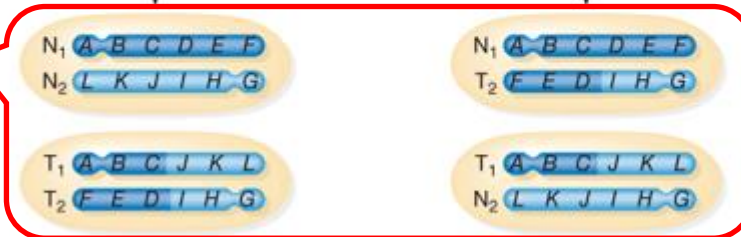
Centromeri omologhi migrano verso poli opposti.
Ad un polo segregano i due cromosomi normali, al polo opposto i cromosomi con la traslocazione.



Segregazione alternata

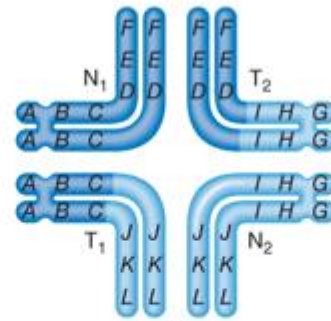
Complessivamente, la segregazione alternata e la segregazione adiacente-1 danno

- 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

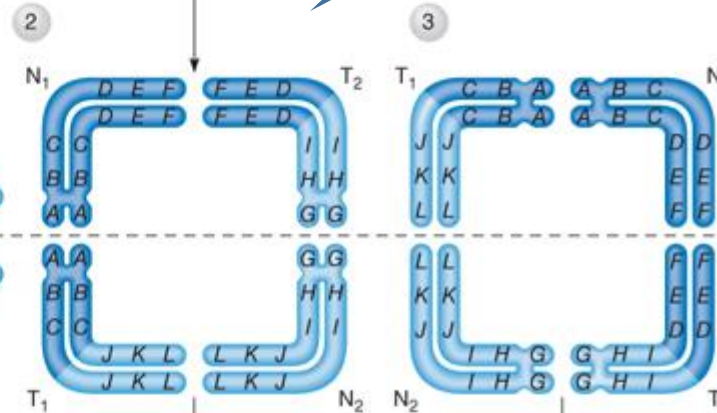
Struttura tetravalente a croce



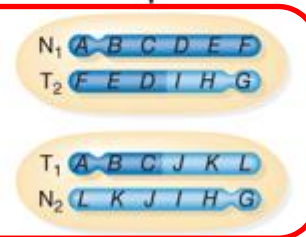
$N_1, N_2 \rightarrow$ cromosomi normali
 $T_1, T_2 \rightarrow$ cromosomi con traslocazione

Segregazione adiacente-1

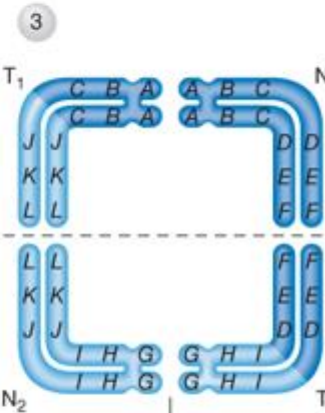
Centromeri omologhi migrano verso poli opposti.



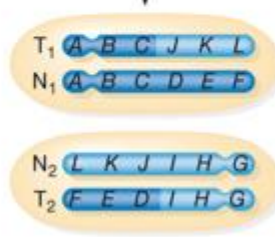
Segregazione adiacente-1



Tutti i gameti sono sbilanciati e non vitali



Segregazione adiacente-2 (molto rara)

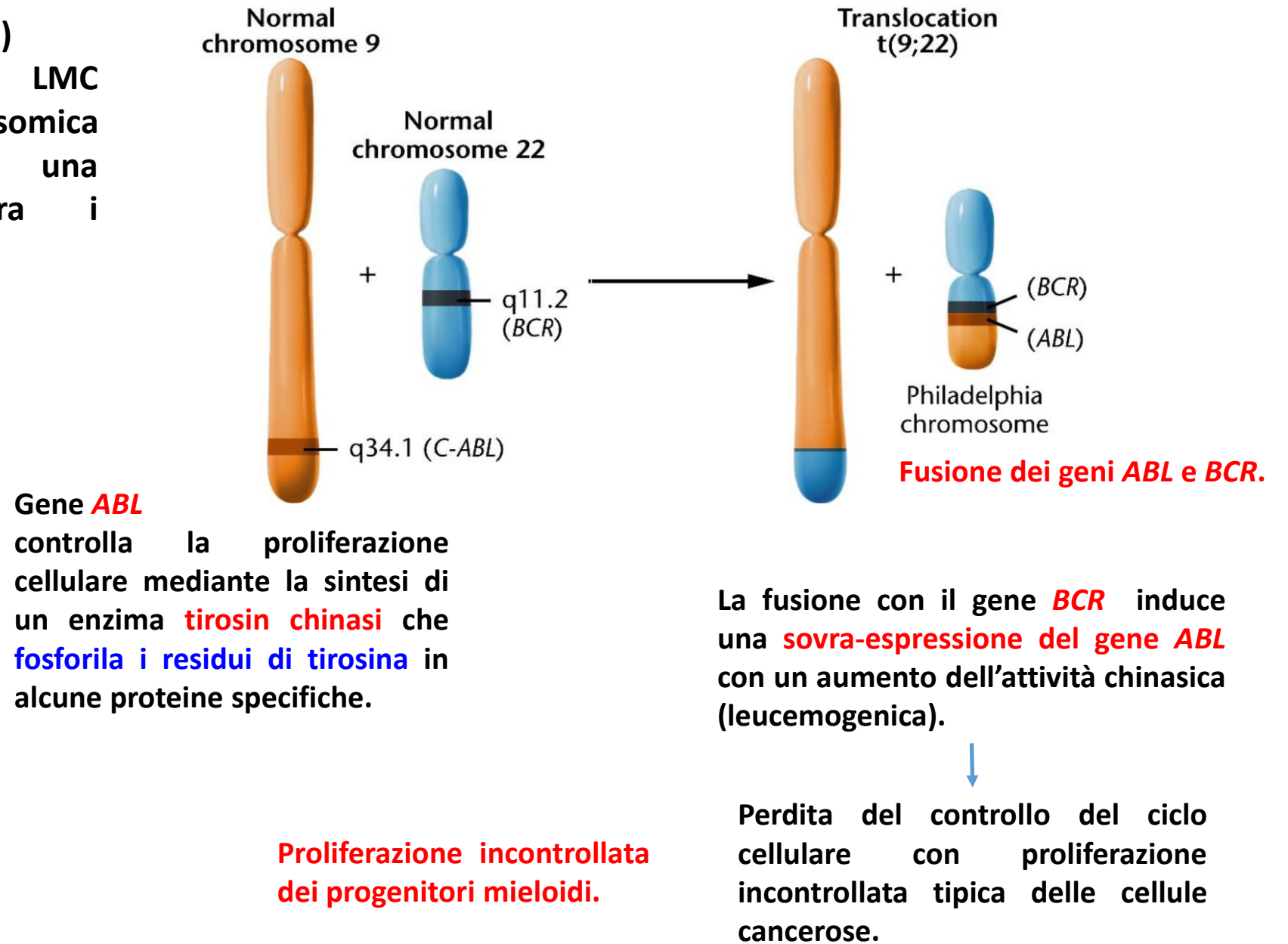


Tutti i gameti sono sbilanciati e non vitali

Segregazione adiacente-2 (rara)
Migrazione allo stesso polo di due cromosomi con centromeri omologhi.

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).



CROMOSOMI COMPOSTI

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

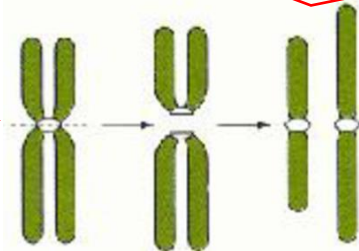
Nella cellula questa unità genetica sarà stabile se possiede un solo centromero.



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)

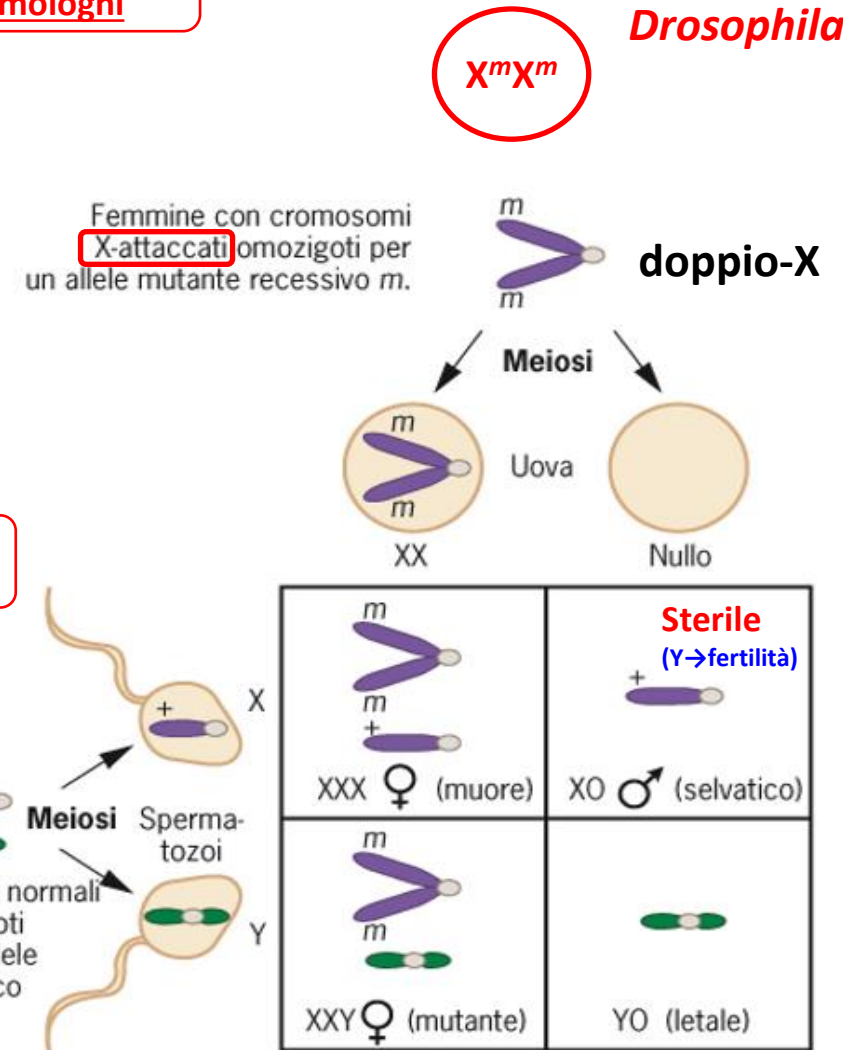
femmina mutante X^mX^m x X^+Y maschio selvatico



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

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

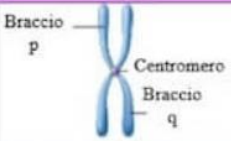
Drosophila



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.

$X:A \rightarrow \geq 1 \rightarrow$ femmina
 $X:A \rightarrow \leq 0,5 \rightarrow$ maschio
 $X:A \rightarrow 0,5:1 \rightarrow$ intersesso

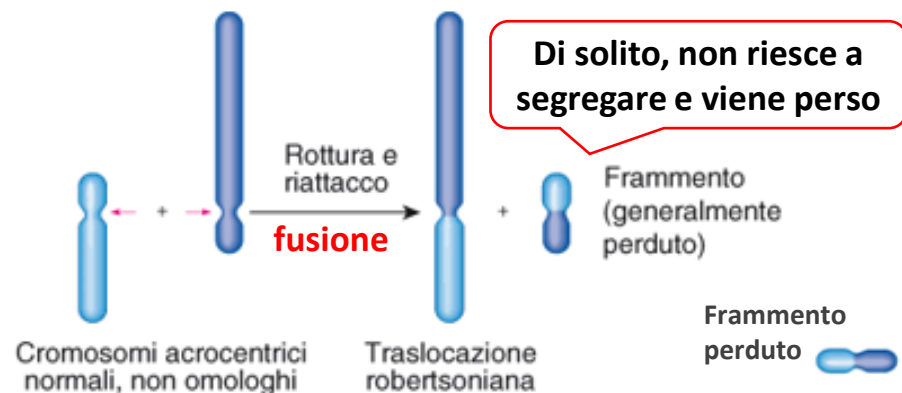
Tipi di cromosoma ← posizione centromero

Posizione del centromero	Tipo di cromosoma	Forma in metafase	Aspetto in anafase
Centrale	Metacentrico		
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 acrocentrica (anche metacentrica o submetacentrica)

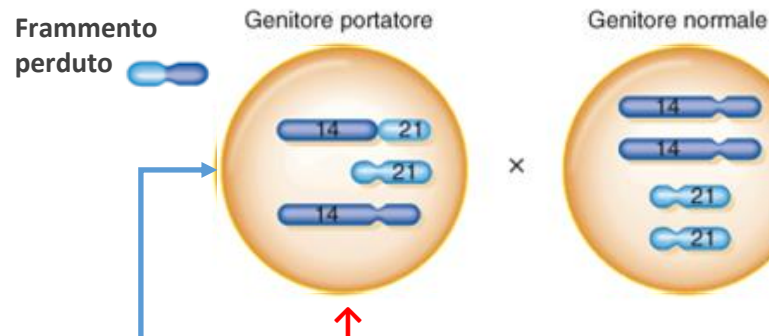


Formazione di un cromosoma metacentrico o submetacentrico

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

Portatore eterozigote per una traslocazione robertsoniana

Incrocio tra un genitore normale ed un portatore



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!

