

Classi di mutazioni che possono dare origine a fenotipi clinici

Delezioni (da 1 bp a più megabasi) = slittamento del modulo di lettura o delezione di aminoacidi

Inserzioni (da 1 bp a più megabasi, comprese le duplicazioni) = slittamento del modulo di lettura o inserzione di aminoacidi

Sostituzioni di singole basi:

Mutazioni di senso errato (missense) = aminoacido diverso

Mutazioni non senso (nonsense) = codone di stop

Mutazioni nei siti di *splicing* = mRNA maturo aberrante

Nomenclature delle mutazioni

Sostituzioni aminoacidiche

(Per indicare gli aminoacidi si usa il codice a una lettera, es.

F = fenilalanina, Q = glutammina, ecc... X indica un codone di stop)

R117H - l'aminoacido arginina (R) in posizione 117 è stato sostituito da istidina (H)

G542X - l'aminoacido glicina (G) in posizione 542 è stato sostituito da stop (X)

Sostituzioni nucleotidiche

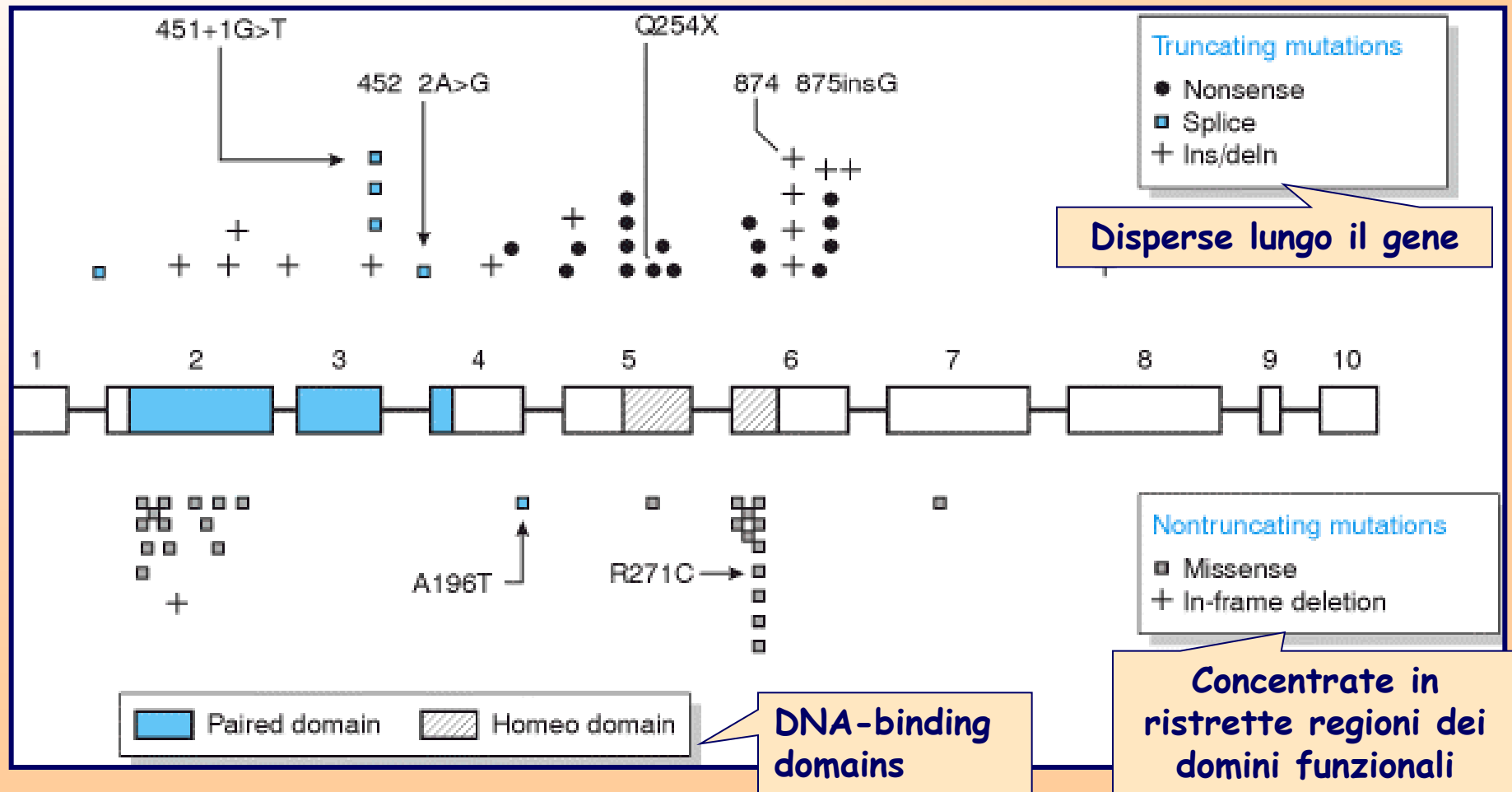
(La numerazione fa riferimento a una specifica sequenza pubblicata del filamento senso *ad eccezione del mtDNA*)

1162(G→A) - sostituzione della guanina 1162 con una adenina

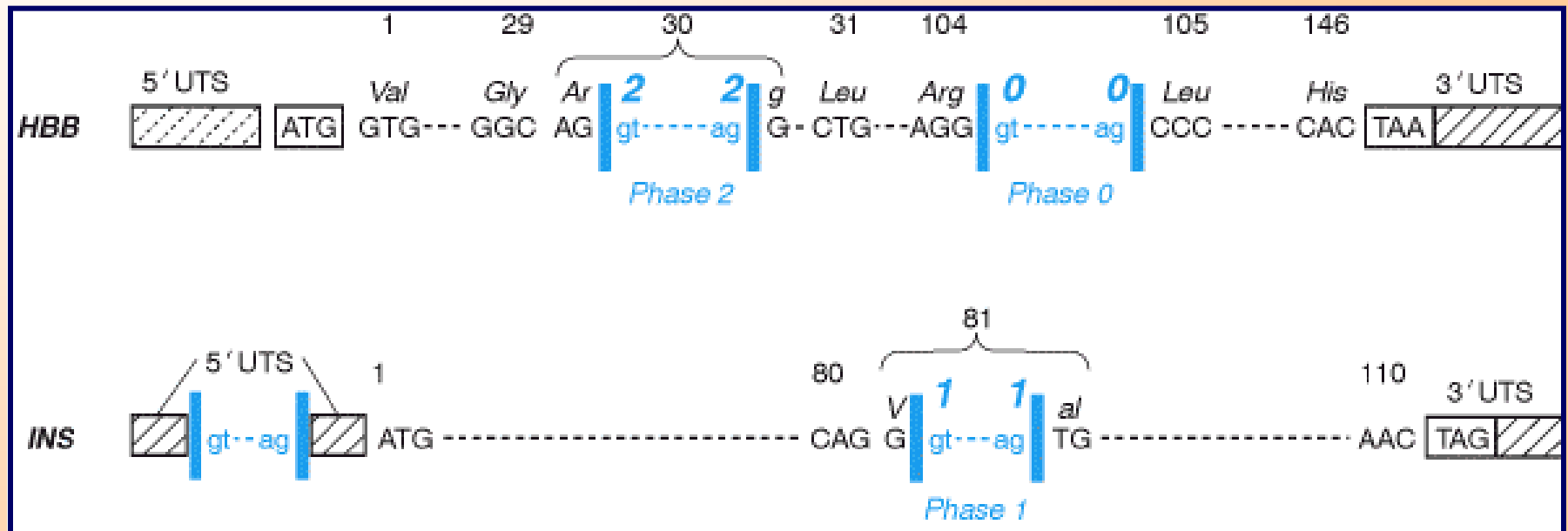
621+1(G→T) - sostituzione della guanina con una timina nella prima posizione dell'introne immediatamente dopo la posizione 621

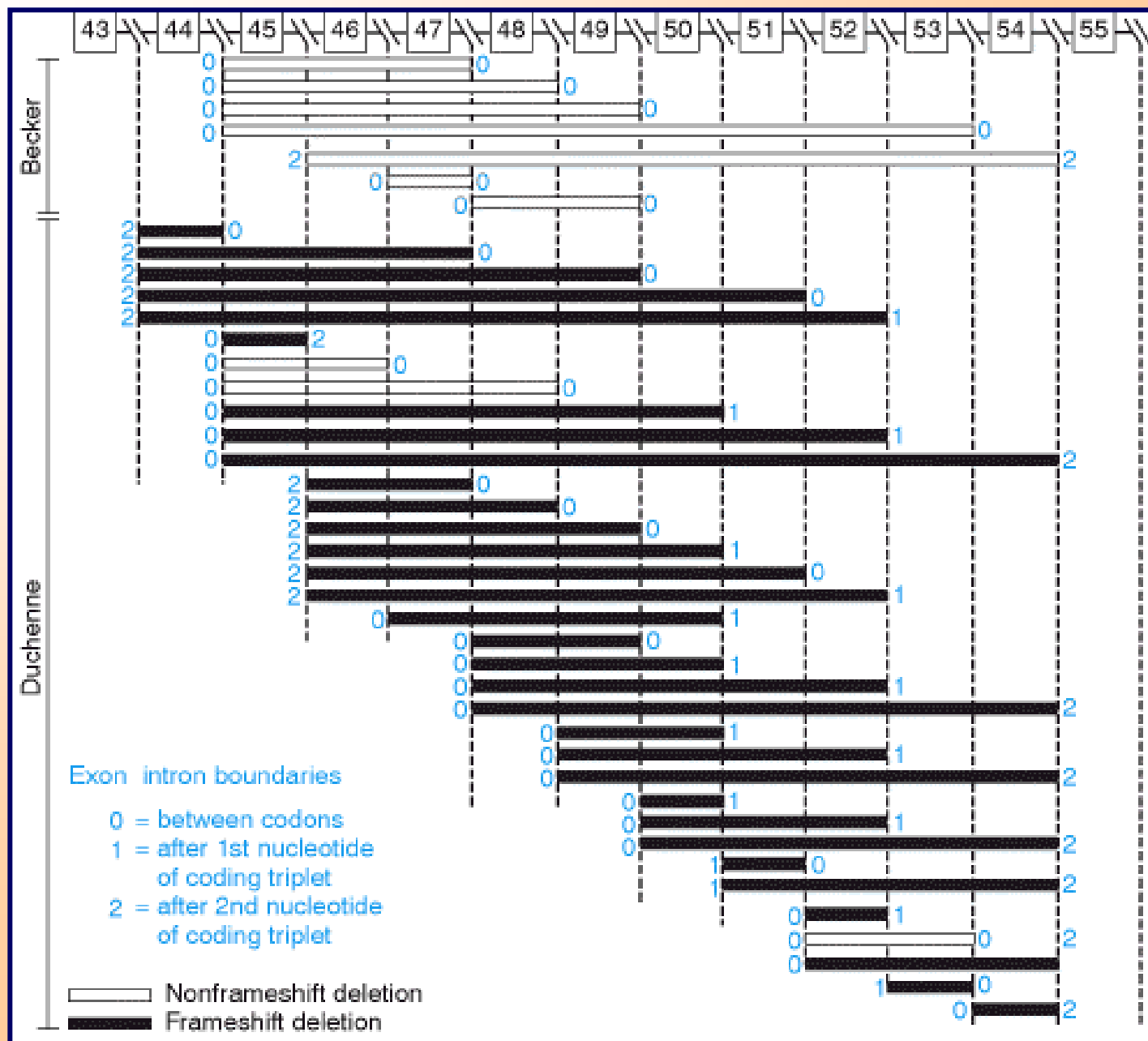
1781-5(C→A) - sostituzione della citosina con una adenina nella nell'introne 5 basi al 5' rispetto alla posizione 1781

Posizione delle mutazioni che causano perdita di funzione del gene PAX3

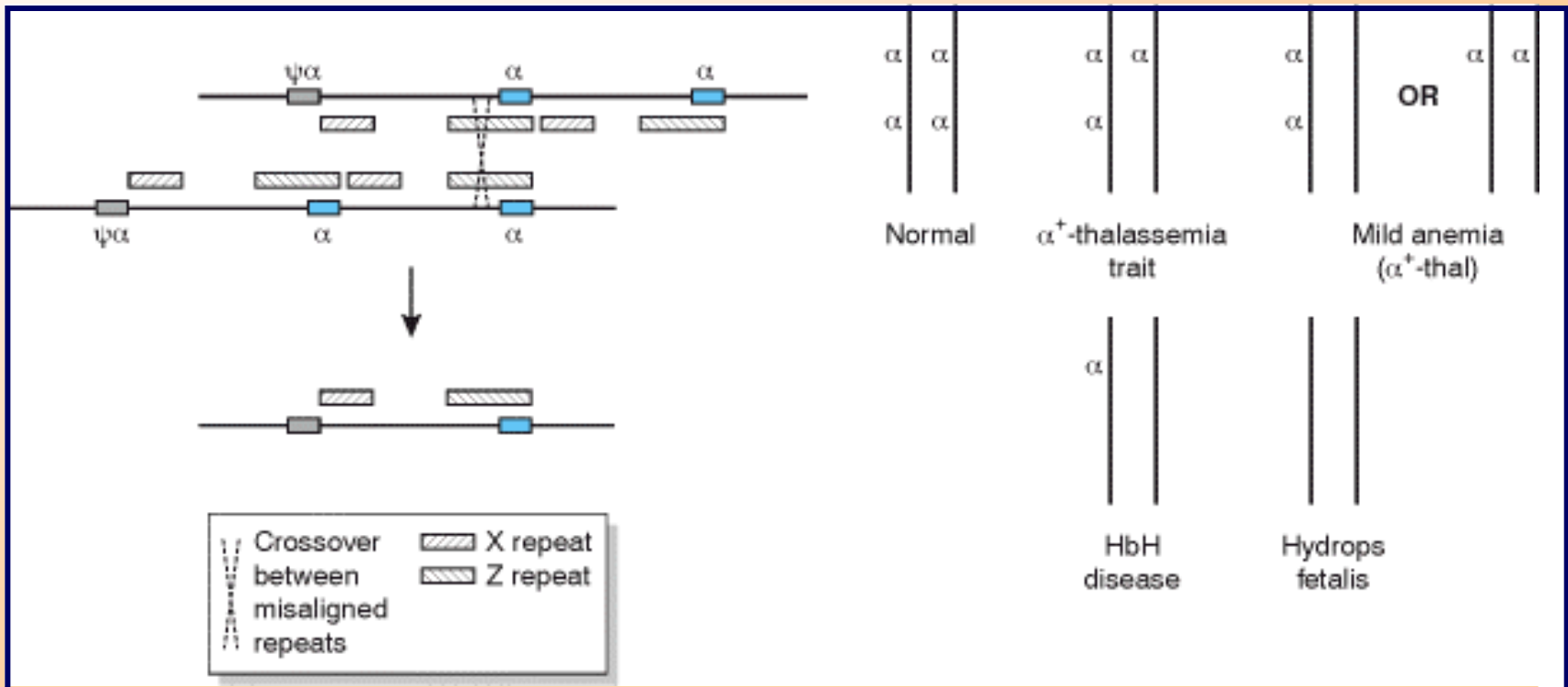


Effetto di grandi delezioni che eliminano interi esoni





Meccanismo di duplicazione genica



Le mutazioni possono provocare:

perdita di funzione

perdita parziale

perdita totale

acquisto di funzione

sovraespressione

nuova funzione

effetto negativo sul prodotto normale

Gli effetti della PERDITA DI FUNZIONE possono essere

- RECESSIVI**

- DOMINANTI**

 - aploinsufficienza**

Effetti di livelli decrescenti di HPRT (ipoxantina fosforibosil transferasi) sul fenotipo

Attività dell'HPRT
(% del normale)

Fenotipo

>60

normale

8-60

neurologicamente normale, iper-
uricemia (gotta)

1,6-8

problemi neurologici (coreoatetosi)

1,4-1,6

Sindrome di Lesh-Nyhan
(automutilazioni, coreoatetosi),
intelligenza normale

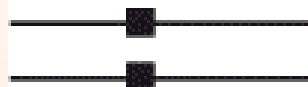
<1,4

Sindrome classica di Lesh-Nyhan
(automutilazioni, coreoatetosi),
ritardo mentale

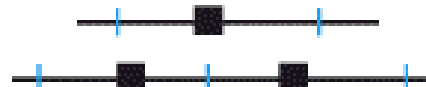
Gli effetti dell' ACQUISTO DI FUNZIONE sono quasi sempre

- **DOMINANTI**
 - **sovraespressione**

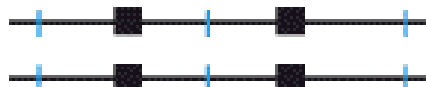
Normal



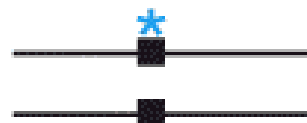
Charcot Marie Tooth disease (CMT1A)



Heterozygous for 1.5-Mb duplication

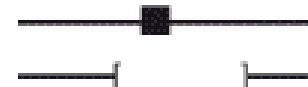


Homozygous for 1.5-Mb duplication severe disease

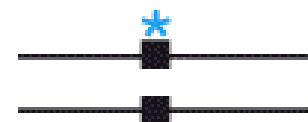


Activating point mutation

Tomaculous neuropathy (HNPP)



Heterozygous for deletion



Loss-of-function point mutation

Key:

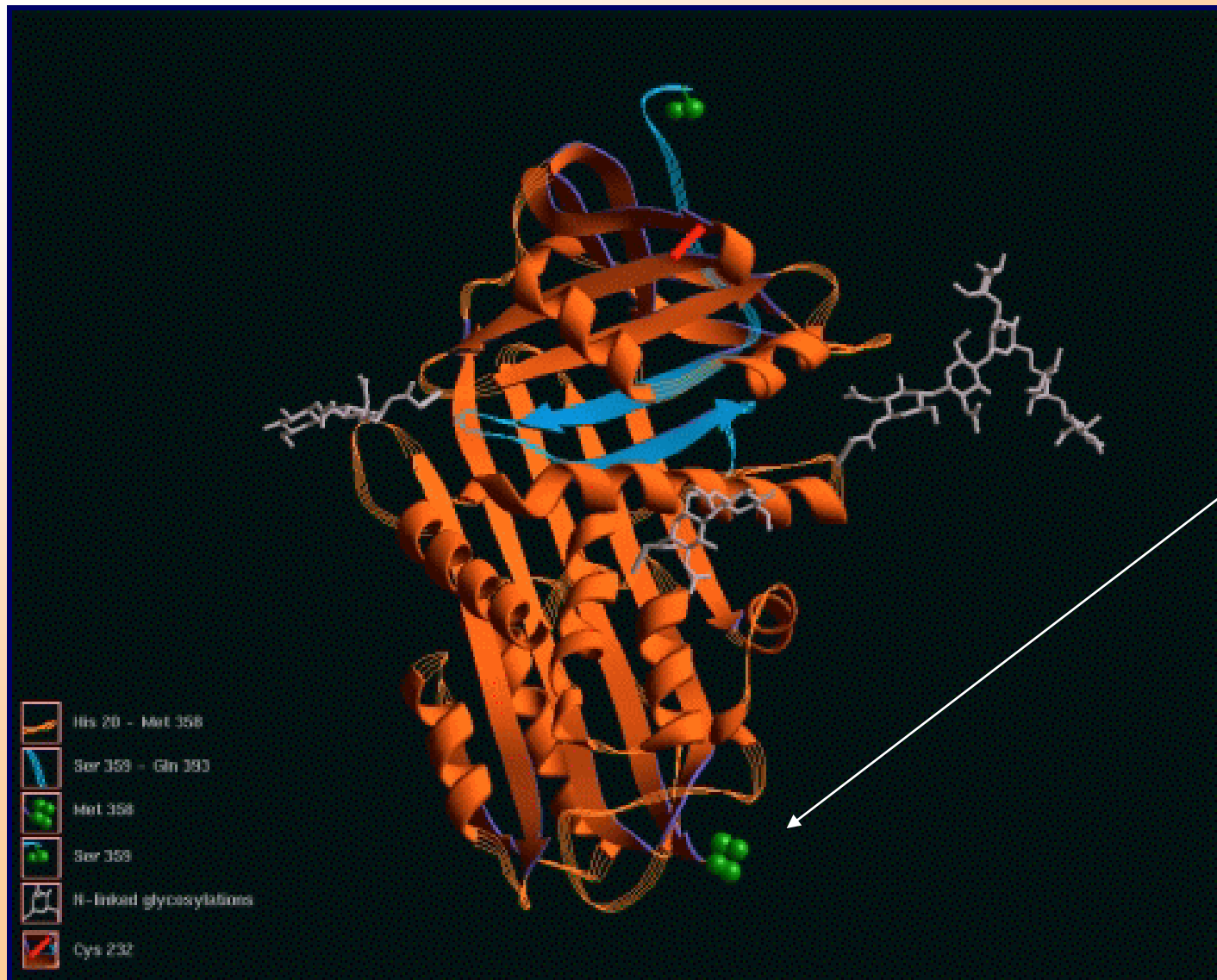
■ *PMP22*

|—■—| Limits of 1.5 Mb duplicated region

Gli effetti dell' ACQUISTO DI FUNZIONE sono quasi sempre

- DOMINANTI**
 - sovraespressione**
 - nuova funzione**

$\alpha 1$ -antitripsina (inibisce alcuni enzimi proteolitici)



Mutazione
Pittsburg
M358R

**Met358-
Ser359 =**
esca per
elastasi

Arg358 =
esca per
trombina,
patologia
letale della
coagulazione

Gli effetti dell' ACQUISTO DI FUNZIONE sono quasi sempre

- **DOMINANTI**
 - **sovraespressione**
 - **nuova funzione**
 - **effetto dominante negativo**

