

Genetica Molecolare

Anno accademico 2019/2020

Lezione 3

Mutazioni

Le mutazioni sono cambiamenti nella sequenza di DNA che possono essere ereditate.

Le mutazioni possono essere distinte in **mutazioni germinali** e **mutazioni somatiche**.

Le **mutazioni della linea germinale** vengono trasferite ai discendenti attraverso i gameti. Dall'unione di due cellule uovo, di cui una o entrambe portano una mutazione, origina uno zigote portatore della mutazione. Da questo zigote verranno generate tutte le cellule dell'organismo, che porteranno a loro volta la mutazione. Questo organismo darà a sua volta origine a gameti che porteranno la mutazione e potranno tramandarla alla progenie.

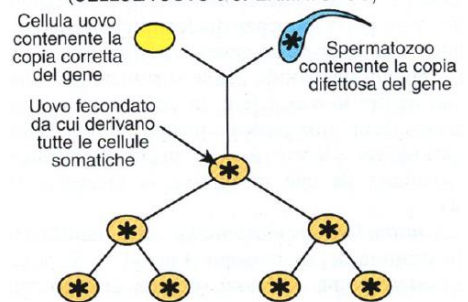
Per quanto riguarda le **mutazioni somatiche**, cellule uovo che non portano mutazioni daranno luogo ad uno zigote che non ha mutazioni. Una mutazione può però insorgere nello zigote o nelle cellule da questo generate mediante divisione. Le cellule che discendono da quella in cui si è originata la mutazione porteranno a loro volta la mutazione. Questa mutazione può essere trasmessa alla progenie solo se interessa anche le cellule della linea germinale dell'organismo. Tanto è precoce l'insorgenza della mutazione tanto maggiore è la possibilità che questa interessi anche le cellule della linea germinale.

L'individuo che si genera da cellule portatrici della mutazione somatica sarà definito **mosaico**, perché costituito da due o più linee cellulari che differiscono per il loro genotipo (*mosaicismo genetico*) o cariotipo (*mosaicismo cromosomico*), pur derivando dallo stesso zigote.

Sono possibili diversi gradi di mosaicismo, da alto se la mutazione si è presentata presto in fase di sviluppo embrionale, a basso se la mutazione si è presentata tardi nello sviluppo.

L'insorgenza di mutazioni è un fenomeno casuale, tranne se l'individuo è esposto ad un ambiente mutageno.

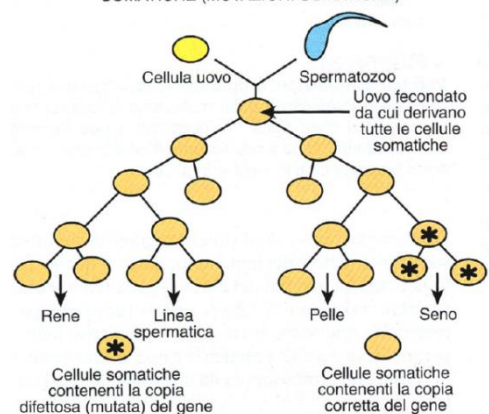
B EREDITÀ DI UNA MUTAZIONE DI UNA CELLULA GERMINALE (CELLULA UOVO o SPERMATOZOO)



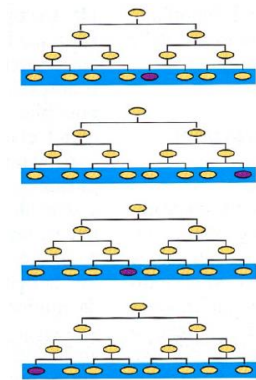
Cellule somatiche contenenti il gene

Gene difettoso (mutato) in tutte

A CAMBIAMENTI GENETICI NELLE CELLULE SOMATICHE (MUTAZIONI SOMATICHE)



Questo è stato dimostrato da Luria e Delbruck. Sono stati utilizzati batteri esposti all'azione di un batteriofago, il fago T1, che li infetta e ne provoca la lisi. È possibile isolare cellule batteriche che sono diventate resistenti all'azione del fago, le quali hanno una mutazione che evita la lisi della cellula in seguito all'infezione.

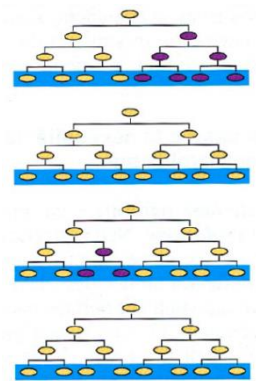


Gli scienziati hanno fatto diverse colture di cellule batteriche originate da cloni diversi. Successivamente hanno sottoposto le cellule batteriche così ottenute all'azione del fago, ed hanno successivamente valutato quante cellule batteriche erano diventate resistenti.

Se l'insorgenza della mutazione che determina la resistenza fosse indotta dall'esposizione al fago, si dovrebbe trovare circa lo stesso numero di cellule resistenti in ogni coltura analizzata.

Se invece la mutazione che dà resistenza non è indotta dall'infezione da parte del fago ma è un fenomeno casuale, ci si aspetta un numero di cellule resistenti diverso tra le colture.

L'esperimento ha effettivamente dimostrato che le cellule batteriche resistenti variavano da coltura a coltura; la resistenza non era quindi indotta dall'esposizione al batteriofago.



Le mutazioni si distinguono in mutazioni **geniche**, **cromosomiche** e **genomiche**.

Le mutazioni **geniche** sono mutazioni puntiformi SNPs, che sono quelle responsabili della maggior parte delle malattie genetiche.

Le mutazioni **cromosomiche** alterano la struttura dei cromosomi e sono rappresentate da **traslocazioni**, **inserzioni**, **delezioni**, **inversioni**.

Le mutazioni **genomiche** alterano il numero di cromosomi, uno o pochi nel caso di **aneuploidie**, oppure interi assetti cromosomici nel caso di **poliploidie**.

Mutazioni missenso.

Le mutazioni missenso sono mutazioni che cambiano l'amminoacido codificato dalla tripletta di DNA. Rappresentano il 45-50% delle mutazioni che causano malattie genetiche.

Le mutazioni **neutre** si hanno quando l'amminoacido codificato dalla tripletta mutata è chimicamente simile all'amminoacido codificato dalla tripletta wild type. Mutazioni di questo tipo non alterano la funzionalità della proteina mutata.

Mutazioni **silenti** si hanno quando la sostituzione della coppia di basi non cambia l'amminoacido, per via del fatto che il codice genetico è degenerato.

Mutazioni **frameshift** si hanno per delezione o inserzione di coppie di basi ed alterano il frame di lettura della sequenza di DNA.

La mutazione frameshift è frequente nella *fibrosi cistica*, dove spesso si trova la delezione della fenilalanina 508. Questa mutazione inattiva la funzionalità della proteina.

Le mutazioni possono colpire la regione codificante di un gene e possono comprometterne la funzione. Le mutazioni possono compromettere la funzione di una proteina anche quando non ricadono nella regione codificante di un gene. La mutazione può insorgere in regioni regolatrici oppure nei siti di splicing. Le mutazioni possono anche insorgere nelle regioni 5' e 3' non tradotte.

Le mutazioni interessano il DNA. Gli mRNA che vengono trascritti possono avere delle mutazioni, ma queste sono presenti solo nel singolo trascritto.