

ZANICHELLI

Fabio Fanti

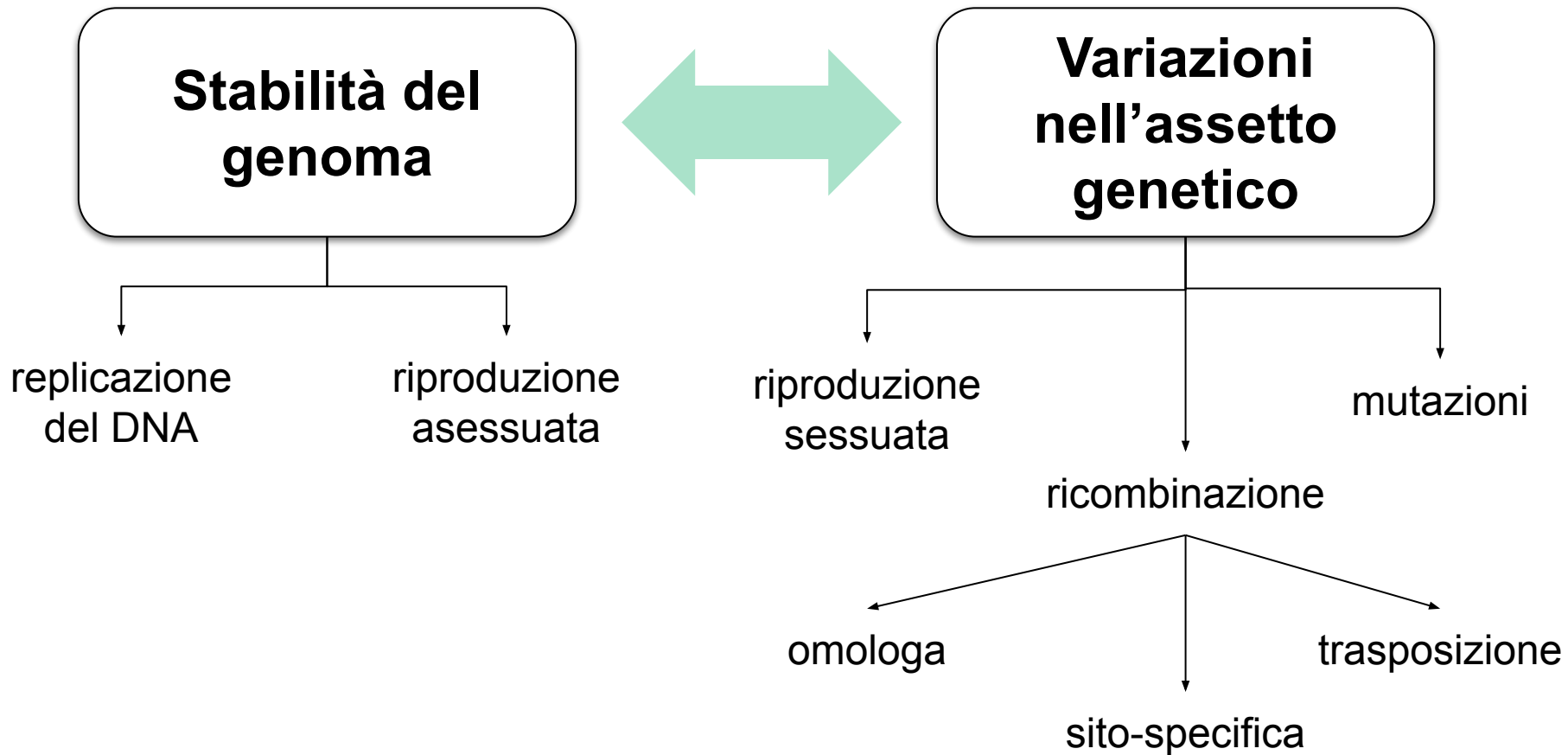
**Biologia,
microbiologia
e tecniche di
controllo sanitario**

Capitolo 9

La variabilità genetica e le mutazioni

1. I meccanismi di ricombinazione

È importante che ci sia un costante equilibrio tra meccanismi conservativi e di cambiamento nel materiale genetico.



2. La ricombinazione omologa o generale

Ricombinazione omologa:

Scambi di materiale genetico tra due sequenze quasi identiche

- *Crossing over* (negli eucarioti)
- *Riparazione del DNA*

Ricombinazione sito - specifica:

Scambi di materiale genetico in corrispondenza di una sequenza specifica

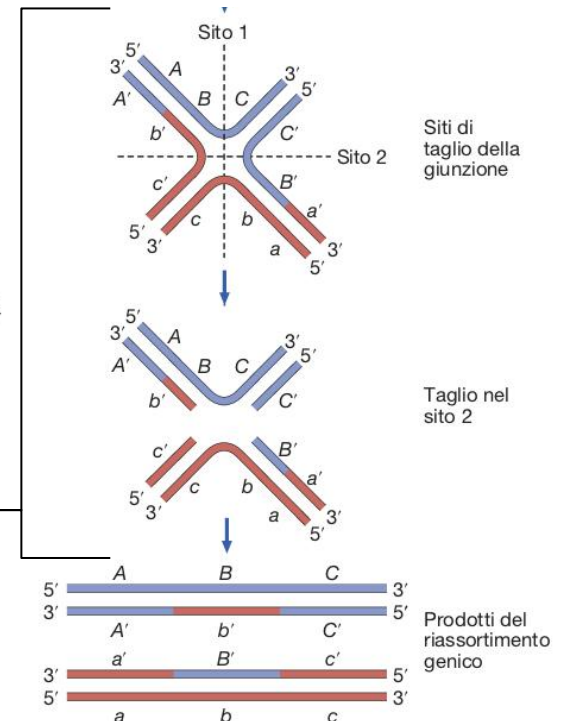
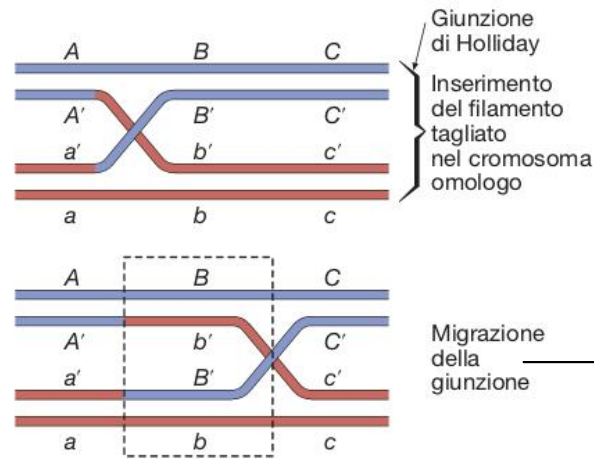
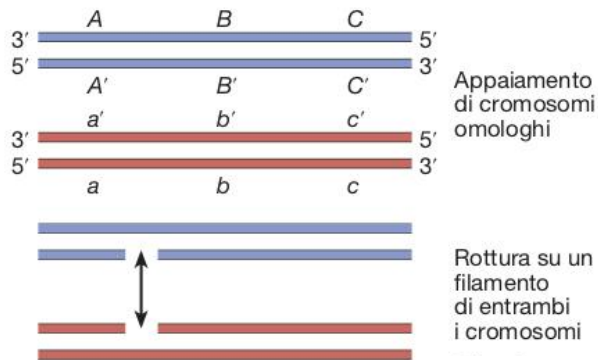


Figura 9.1 La ricombinazione omologa. Sono rappresentati i prodotti del riassortimento genico derivati dal taglio dei filamenti di DNA a livello del sito 2.

3. La ricombinazione per trasposizione senza omologia

Trasposoni

Tratti di DNA in grado di spostarsi da una posizione di un cromosoma ad un'altra.

Non richiede la presenza di sequenze omologhe.

La trasposizione si realizza:

- per spostamento del trasposone
- per trasposizione replicativa

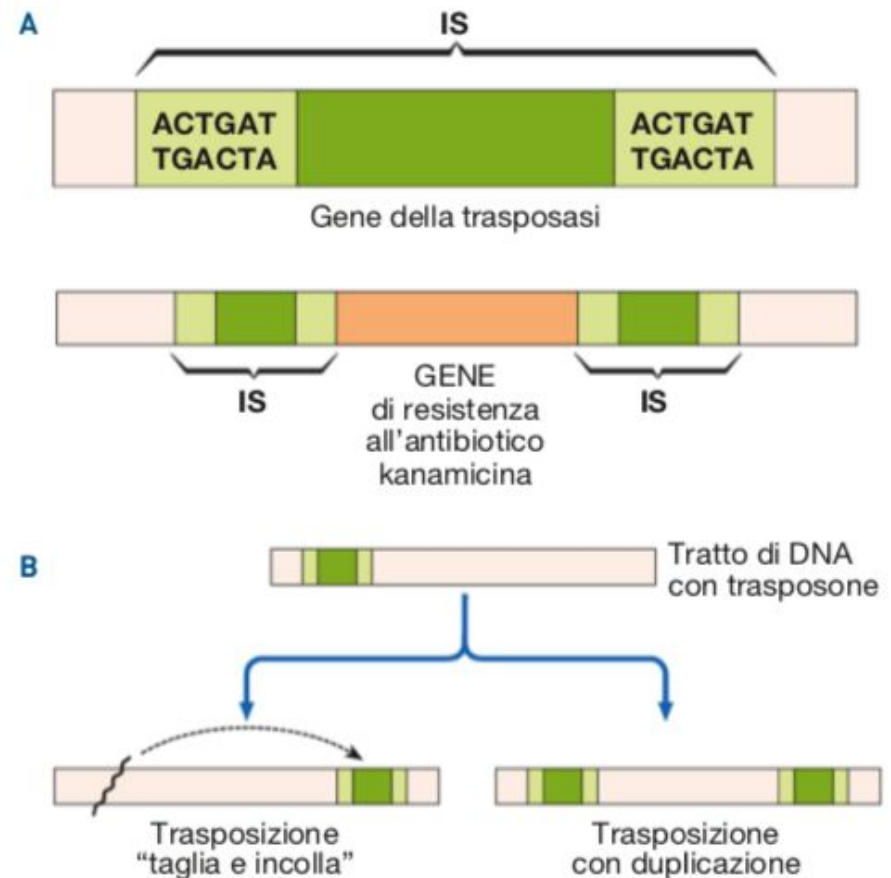


Figura 9.2 Elementi genici mobili. (A) La struttura di una sequenza d'inserzione e di un trasposone che ingloba il gene per la resistenza all'antibiotico kanamicina. (B) I modi in cui può avvenire la trasposizione.

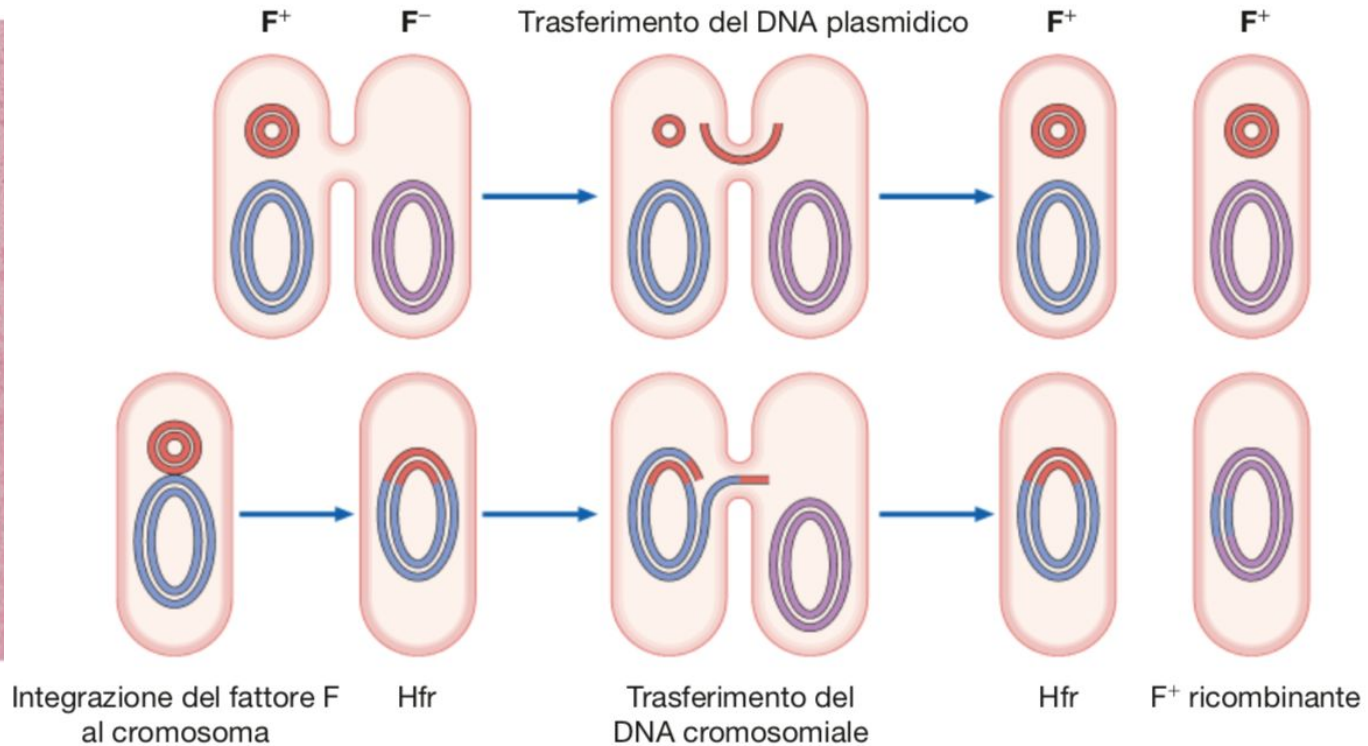
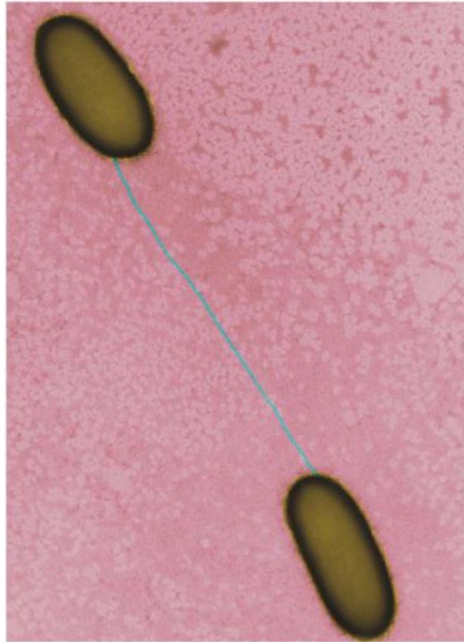
4. La ricombinazione con trasferimento genico orizzontale

Nonostante la riproduzione batterica avvenga per **scissione binaria**, compaiono periodicamente ceppi batterici geneticamente diversi dalle cellule originarie.

Le cause di questi eventi possono essere:

- il verificarsi di **mutazioni**
- lo **scambio** di materiale genico tra cellule (**trasferimento genico orizzontale**), che può coinvolgere:
 - il DNA cromosomiale di due cellule (donatore e ricevente)
 - il DNA plasmidico e quello cromosomiale
 - il DNA di un virus e quello batterico

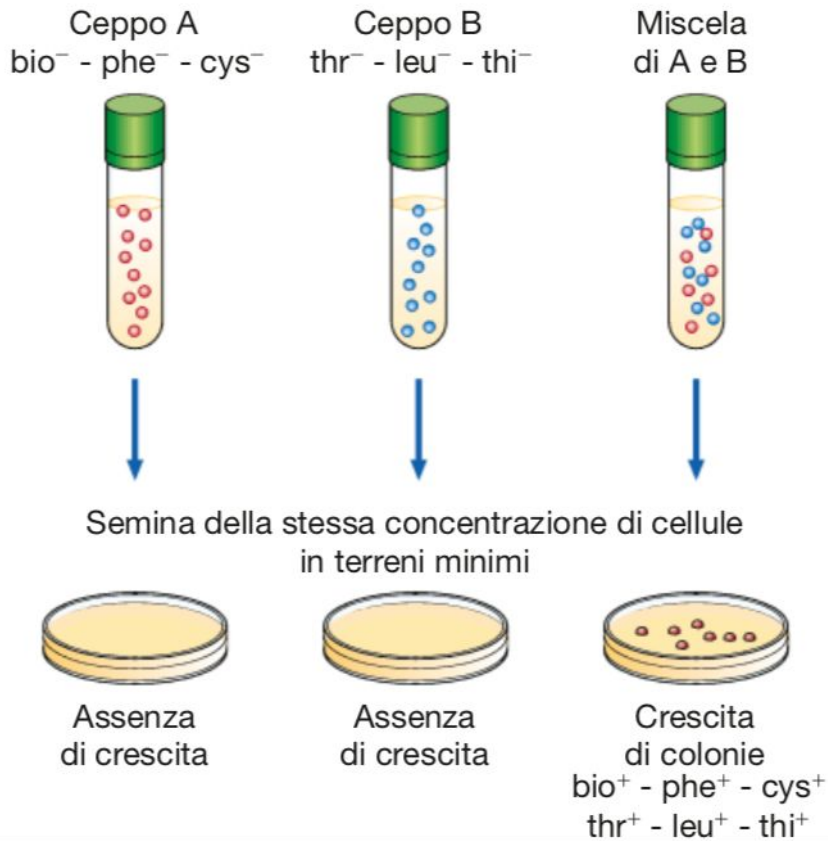
5. La coniugazione batterica e il fattore F



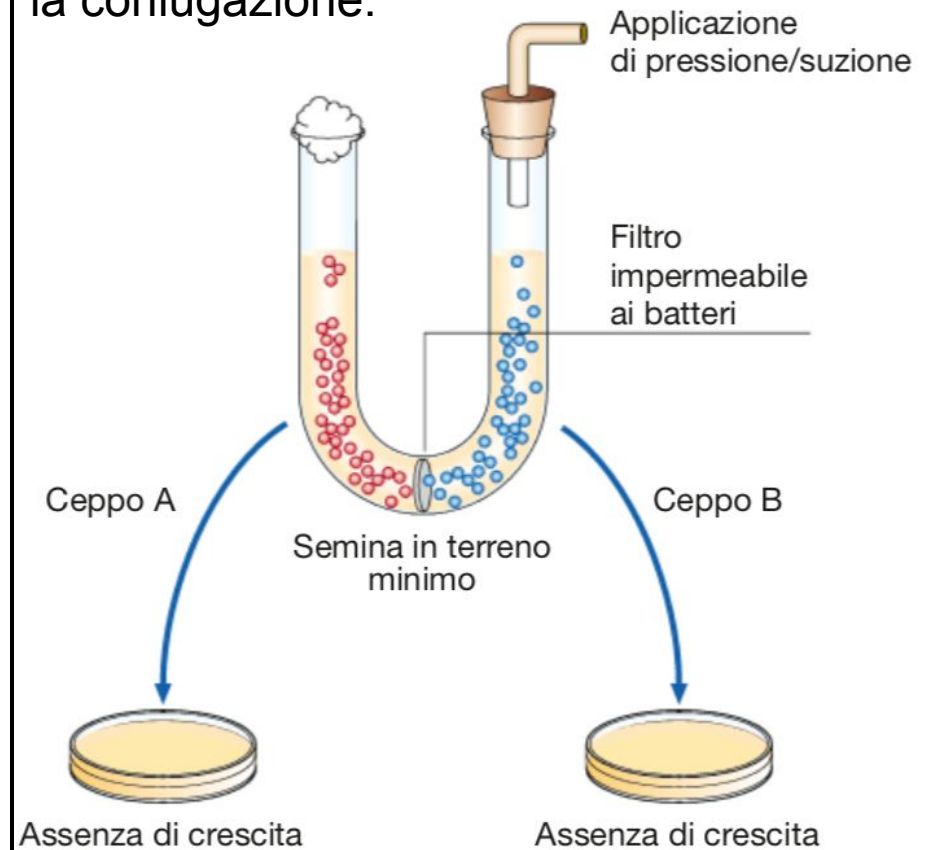
- Unione diretta di due cellule batteriche attraverso un **pilum F**.
- Il materiale genetico può essere cromosomico o plasmidico.
- Solo le cellule dotate del plasmide F (F^+) possono condividere il proprio DNA.
- Le cellule riceventi F^- si trasformano in cellule F^+ .
- Il plasmide F è in grado di integrarsi nel cromosoma batterico.

5. La coniugazione batterica e il fattore F

Esperimento di **Lederberg e Tatum**: dimostra l'esistenza della coniugazione batterica.



Esperimento di **Bernard Davis**: dimostra che il contatto fisico tra due ceppi batterici è indispensabile perché avvenga la coniugazione.



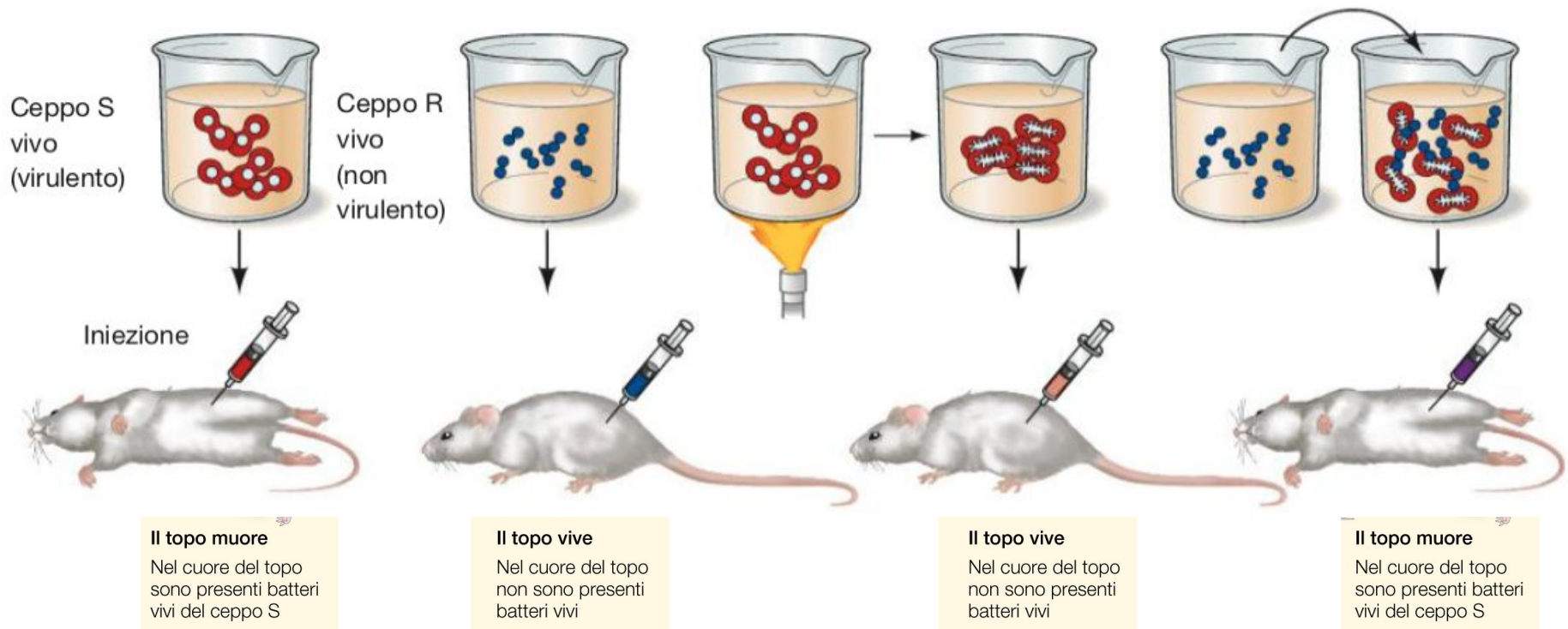
6. La trasformazione batterica

Acquisizione diretta di materiale genetico libero.

Il DNA può essere cromosomiale, plasmidico o derivante da lisi cellulare.

Le cellule che ricevono il DNA devono essere in grado di acquisirlo e integrarlo al proprio materiale genetico (competenza)

Esperimento di Griffith (1928)

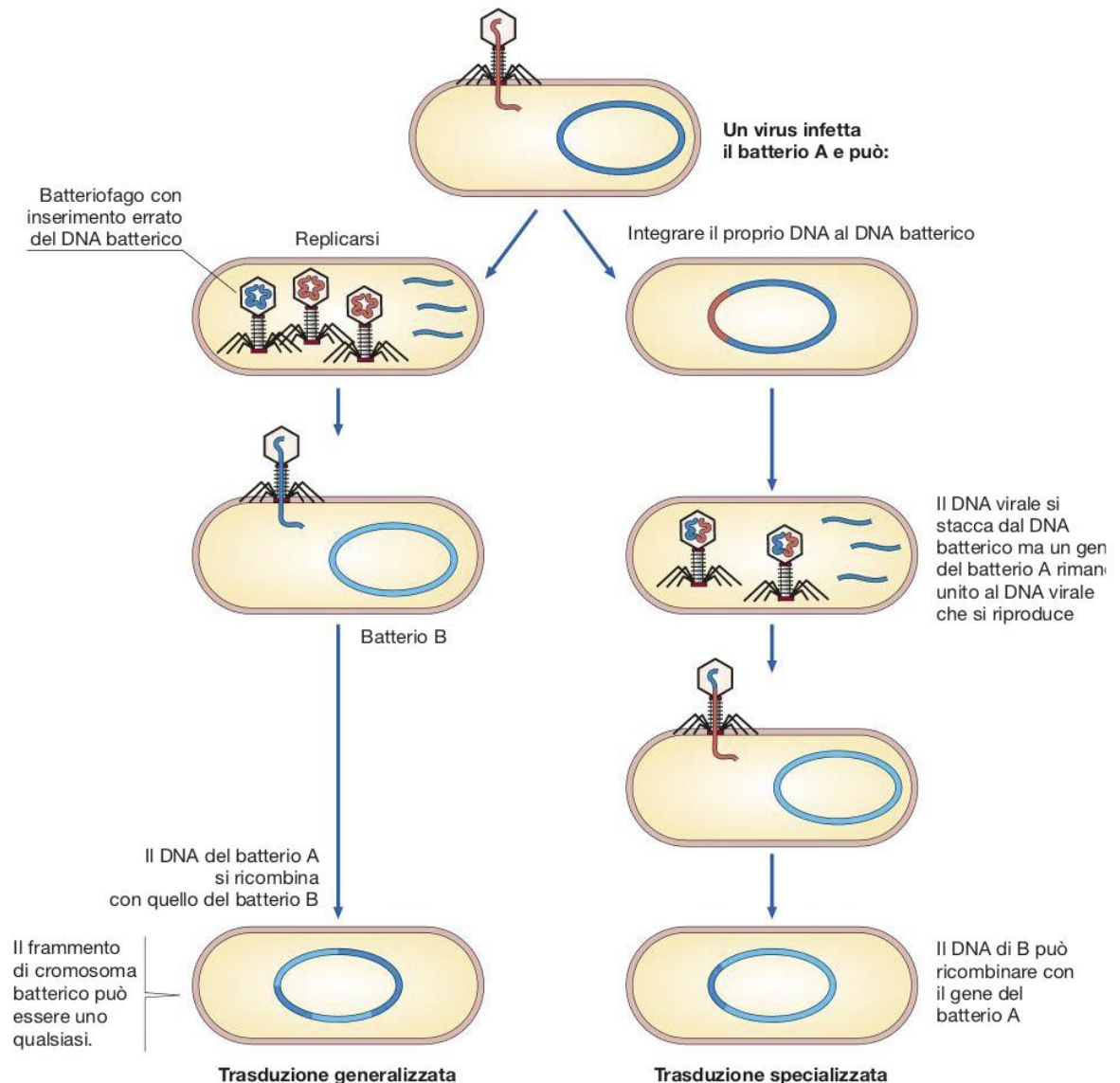


7. La trasduzione batterica e i suoi vettori

Trasferimento di geni attraverso virus batteriofagi.

Si distingue una trasduzione:

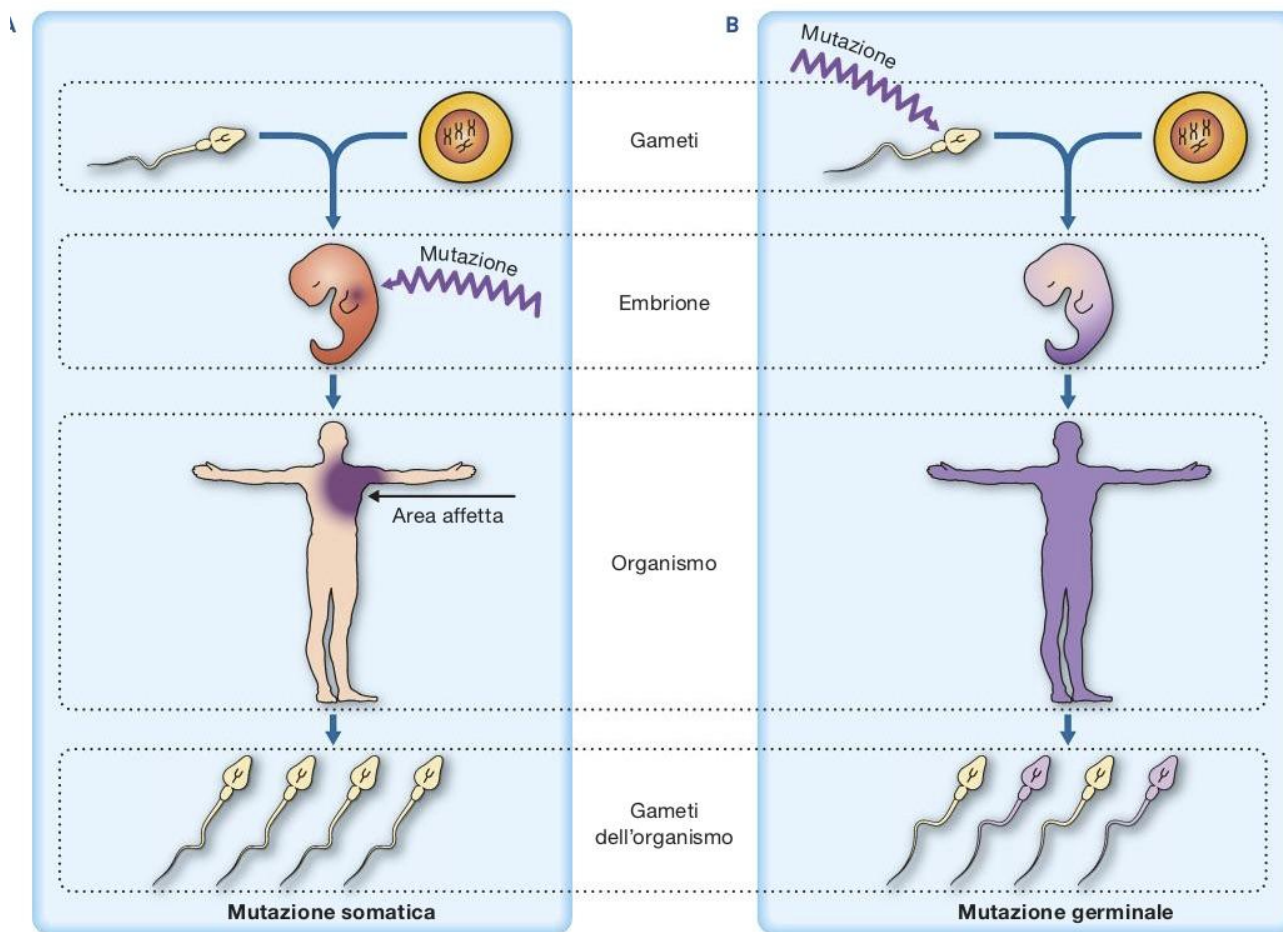
- **generalizzata**, in cui il virus veicola frammenti del genoma batterico inseriti erroneamente nel capsido durante il ciclo litico.
- **specializzata**, in cui il virus, effettuando un ciclo lisogeno, integra nel genoma alcuni frammenti del genoma batterico in punti prestabiliti.



8. Le mutazioni vantaggiose e svantaggiose

Mutazione: cambiamento ereditario nel genoma, trasmesso alla progenie.

- **Somatica**: cellule di un tessuto specializzato, non sono ereditarie.
- **Germinali**: trasmessa in tutte le cellule dell'embrione.



9. La classificazione delle mutazioni

1. Mutazioni geniche o puntiformi

Sostituzione, inserzione o delezione di una o poche basi all'interno di un filamento di DNA

2. Mutazioni cromosomiche

Traslocazione, delezione o duplicazione di interi segmenti di DNA. Hanno un bersaglio più ampio delle mutazioni geniche e riguardano porzioni di cromosomi, provocando aberrazioni cromosomiche.

3. Mutazioni genomiche

Aumento o diminuzione del numero di cromosomi presenti in un individuo. Come conseguenza si registrano condizioni di poliploidia o aneuploidia.

10. Meccanismo molecolare delle mutazioni ed effetti sul fenotipo

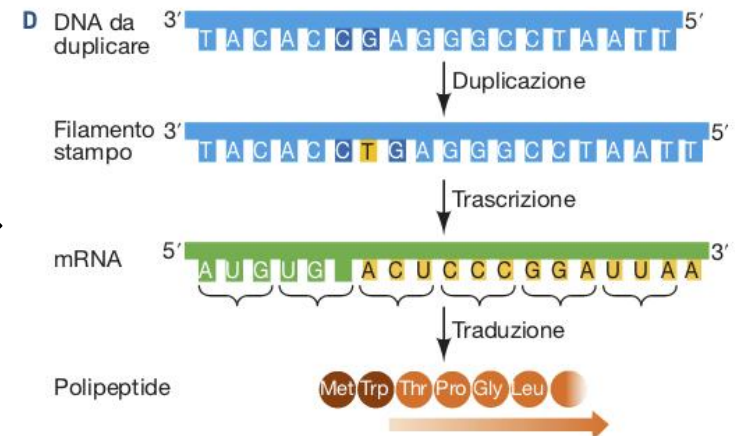
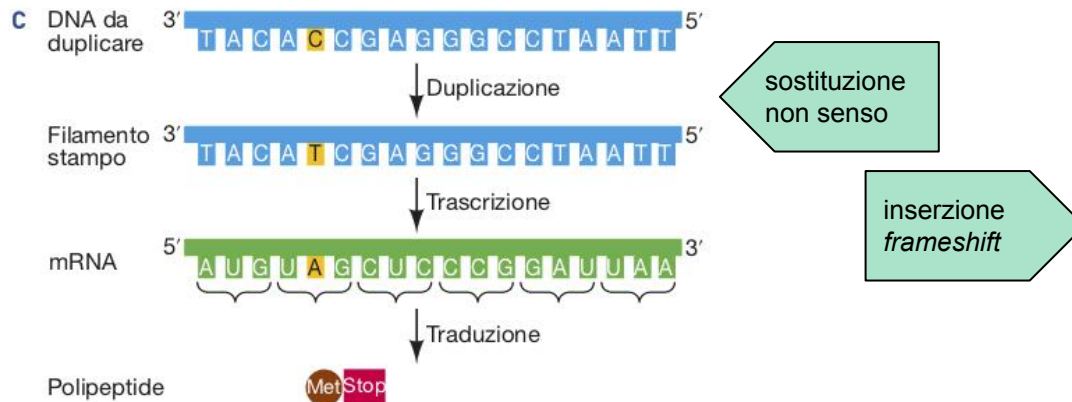
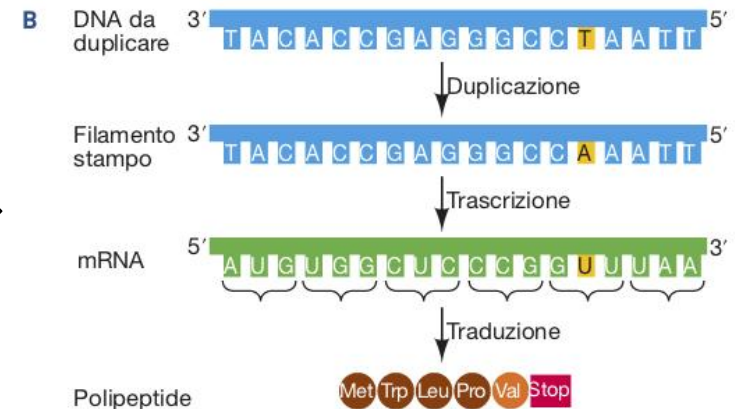
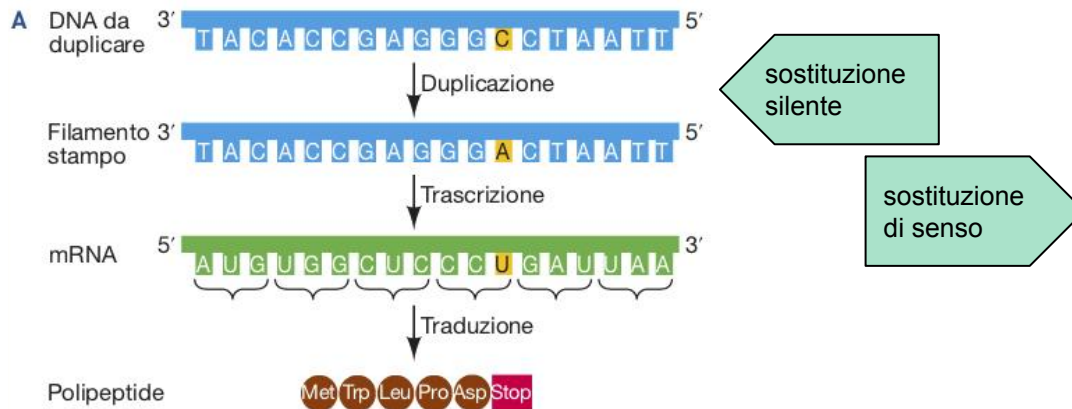
Mutazioni geniche o puntiformi

- **Sostituzione:** un nucleotide si sostituisce ad un altro. Le conseguenze possono essere:
 - *silenti*, se non hanno ripercussioni sulla sintesi proteica (es.: sostituzione di un codone con uno codificante per lo stesso aminoacido)
 - *di senso*, se viene sostituito un aminoacido (es.: anemia falciforme)
 - *non-senso*, se la sostituzione porta a un arresto nella sintesi proteica.
- **Inserzione o delezione:** un nucleotide viene inserito in più o eliminato dalla sequenza. Le conseguenze di queste mutazioni possono essere dovute allo *scorrimento della finestra di lettura (frameshift)*, che altera tutta l'informazione a valle della mutazione.



10. Meccanismo molecolare delle mutazioni ed effetti sul fenotipo

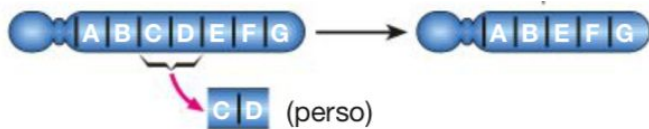
Mutazioni geniche o puntiformi



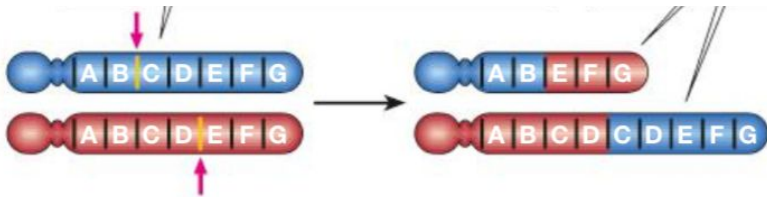
10. Meccanismo molecolare delle mutazioni ed effetti sul fenotipo

Mutazioni cromosomiche

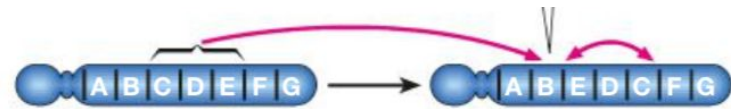
Delezione: perdita di un segmento di DNA



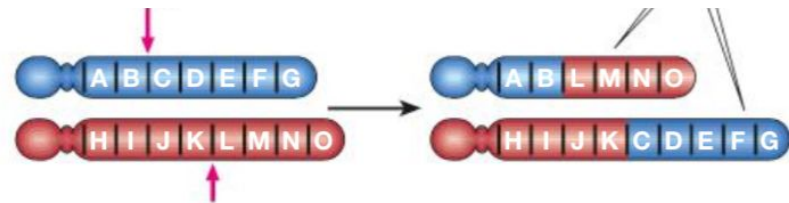
Duplicazione: cromosomi omologhi si rompono in diversi punti e si riuniscono, scambiandosi i segmenti



Inversione: reinserimento di un segmento in modo invertito



Traslocazione: cromosomi non omologhi si scambiano frammenti



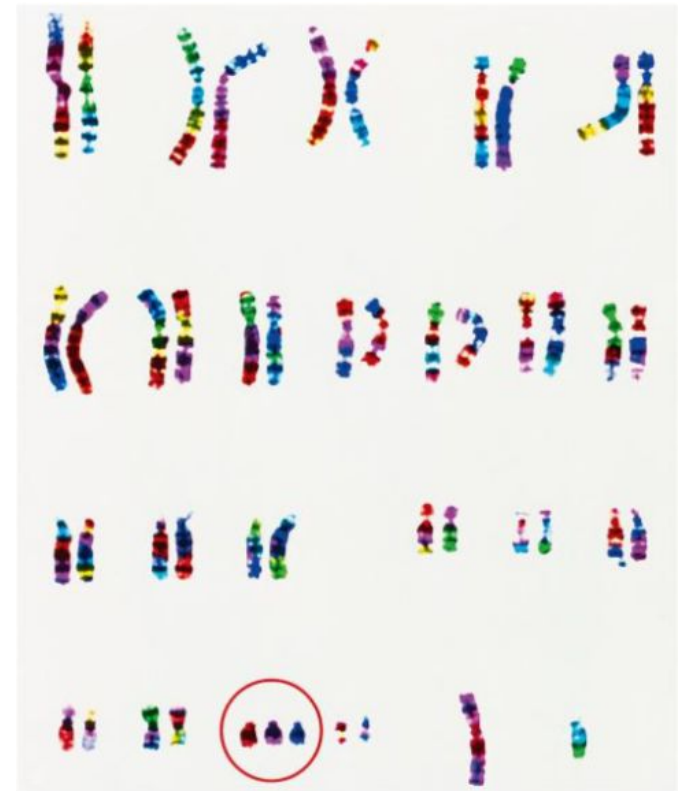
10. Meccanismo molecolare delle mutazioni ed effetti sul fenotipo

Mutazioni genomiche

- **euploidia aberrante**: presenza di un intero corredo genetico in più o in meno.
- **aneuploidia**: il numero di cromosomi non è un multiplo esatto di n (monosomia o trisomia).

Esempi:

- Trisomia 21 o sindrome di Down
- Trisomia 13 o sindrome di Patau
- Trisomia 18 o sindrome di Edwards
- Sindrome di Turner (femmine X0)
- Sindrome di Klinefelter (maschi XXY)



11. I meccanismi di riparazione del DNA

1. Escissione di nucleotidi

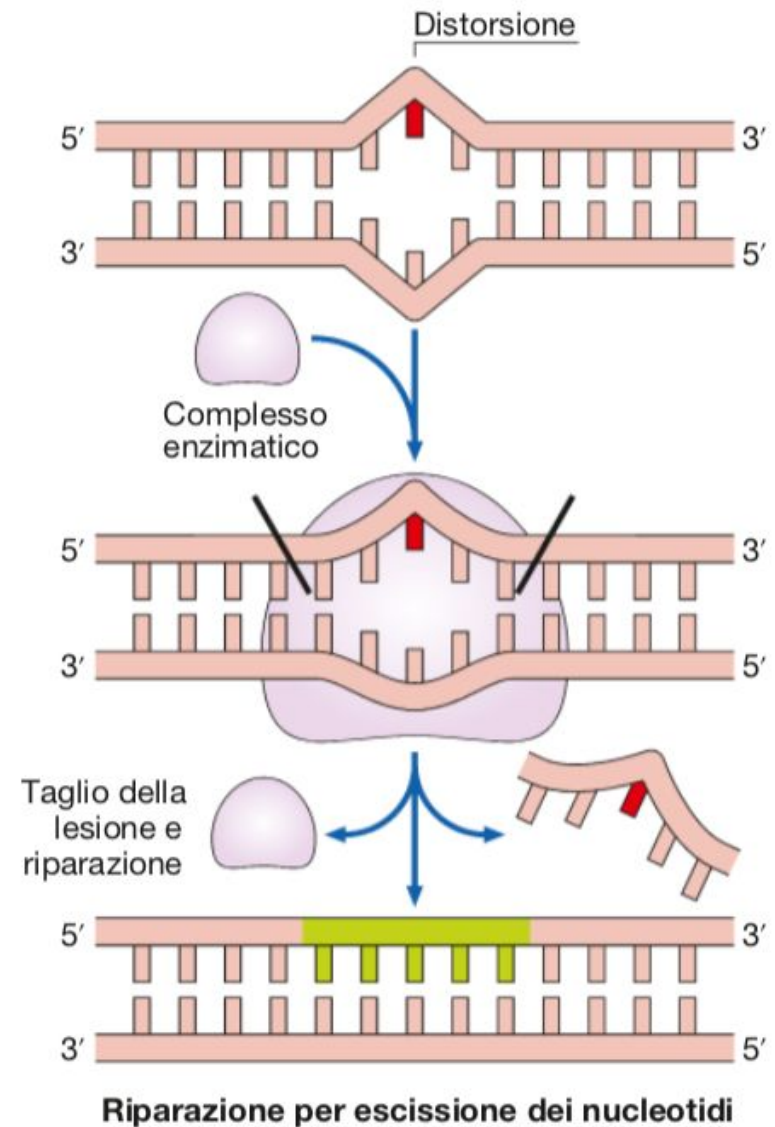
Apertura della doppia elica, rimozione dei nucleotidi danneggiati, sintesi del filamento complementare

2. Riparazione per escissione di basi

L'enzima *DNA glicosidasi* libera la base danneggiata e la sostituisce con una corretta

3. Riparazione per ricombinazione

Sintesi di una copia di DNA, costituita da un cromatidio fratello (eucarioti, per danni da radicali, radiazioni ionizzanti, agenti ossidanti)



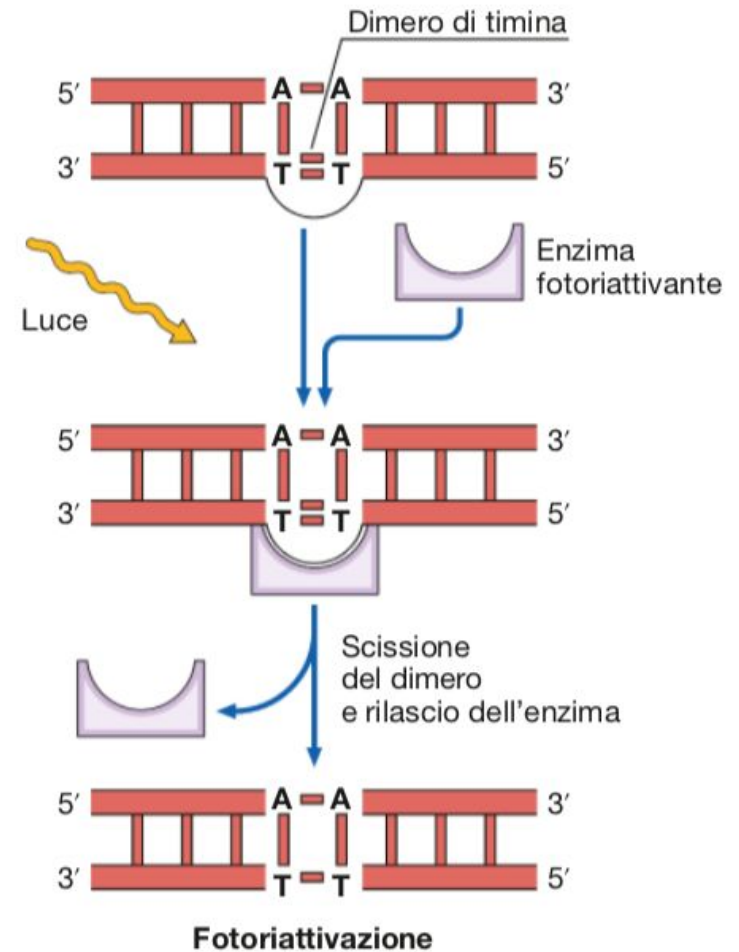
11. I meccanismi di riparazione del DNA

4. Modifica degli appaiamenti errati

Sistema che corregge gli errori della DNA polimerasi dopo ogni replicazione

5. Fotoriattivazione

Uso dell'energia luminosa per riparazione dai raggi UV



12. Il sistema di riparazione SOS nei procarioti

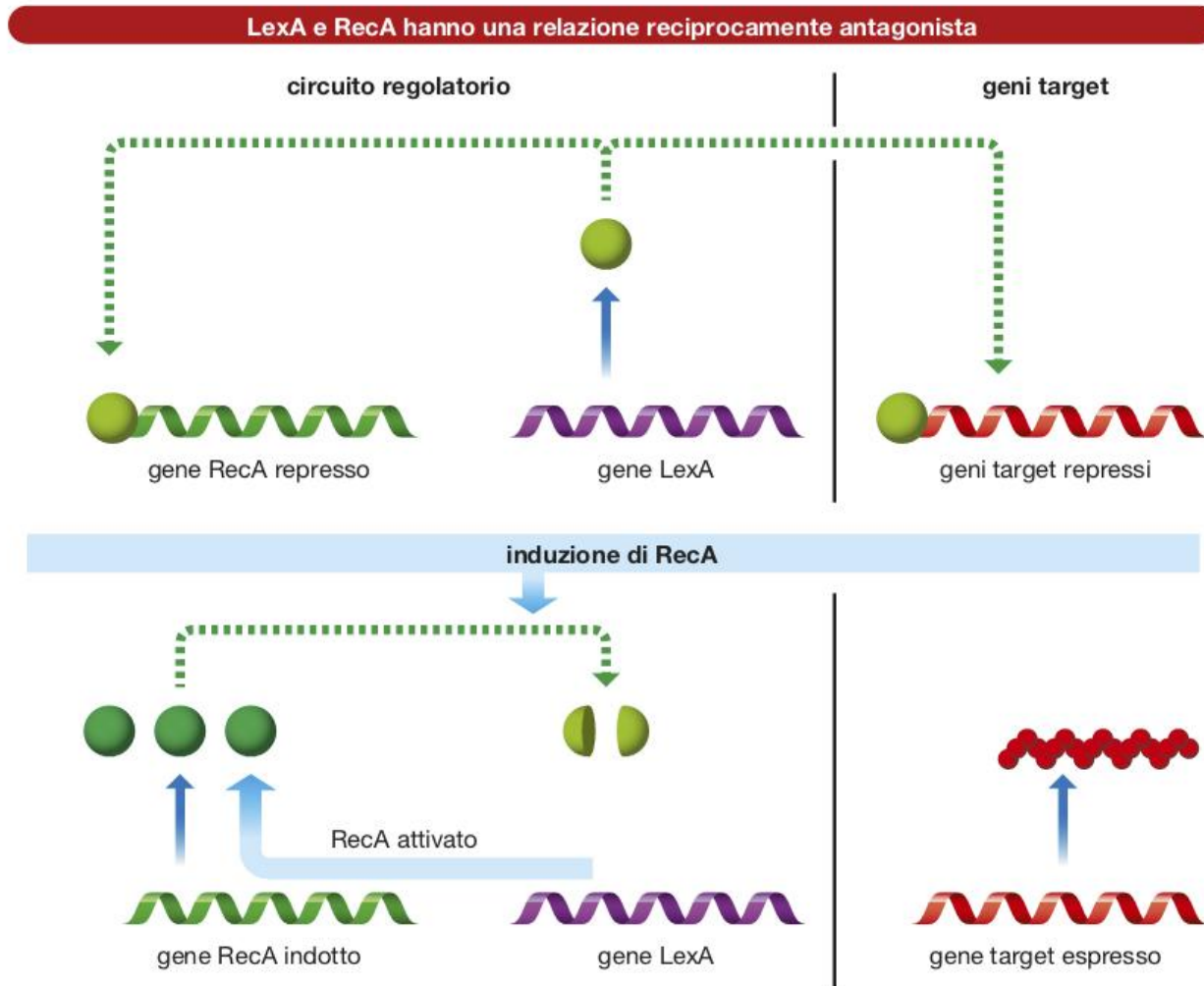


Figura 9.14 Il sistema SOS. La proteina LexA reprime molti geni, inclusi RecA e LexA. L'attivazione di RecA porta alla scissione proteolitica di LexA e induce la sintesi di questi geni.

13. Le mutazioni spontanee e indotte

Mutazioni spontanee

Eventi rari, per errori naturali, con frequenza bassa.

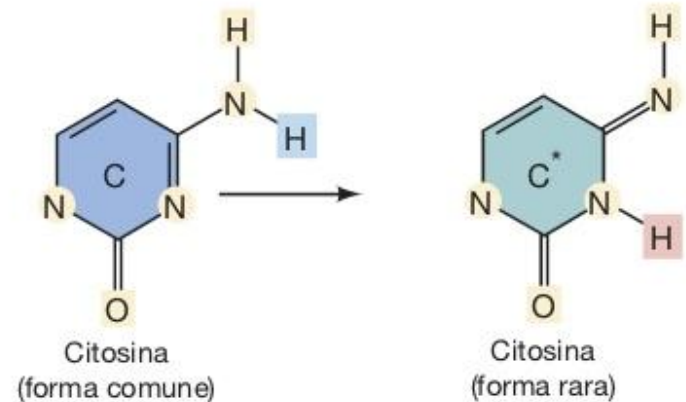
Sono dovute a:

- errori della DNA polimerasi
- tautomeria delle basi
- instabilità delle basi
- imperfezioni nella meiosi

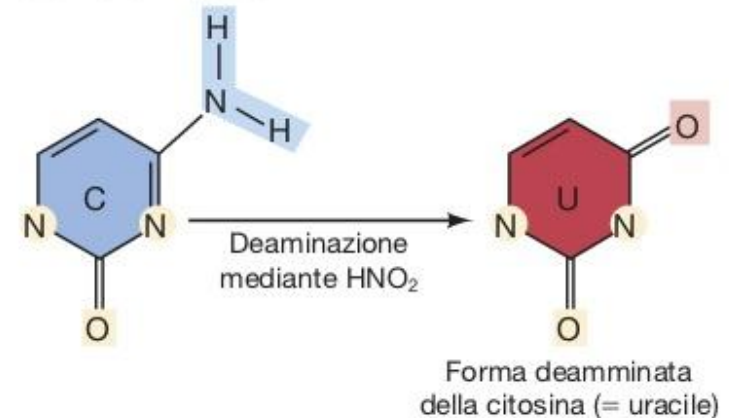
Mutazioni Indotte

Causate dall'azione di agenti mutageni chimici o fisici

A Mutazione spontanea



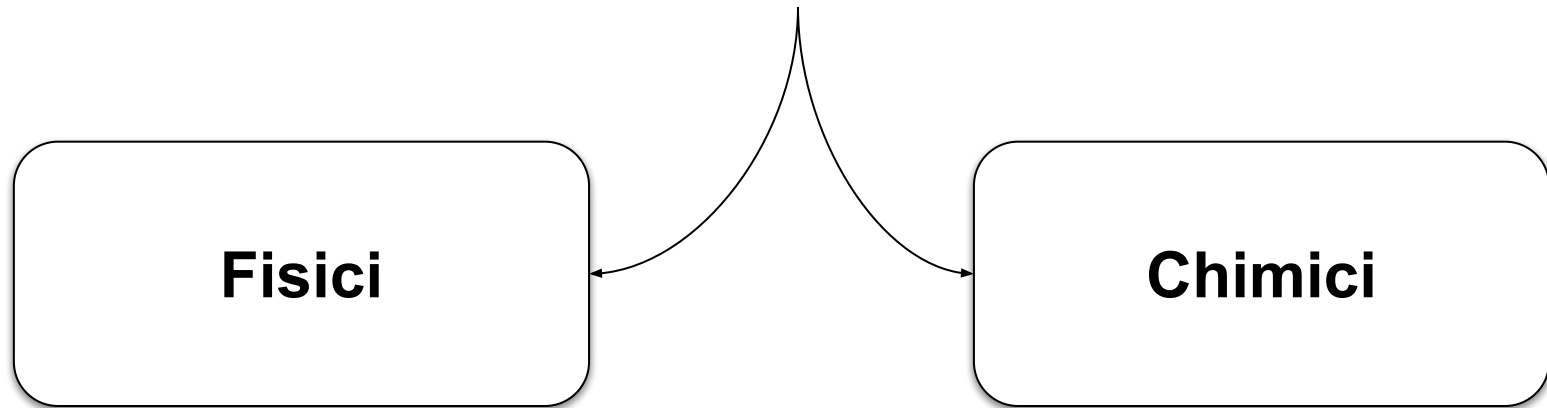
B Mutazione indotta



14. Gli agenti mutageni fisici, chimici e biologici

Agenti mutageni

Sostanze che causano mutazioni nel
DNA.

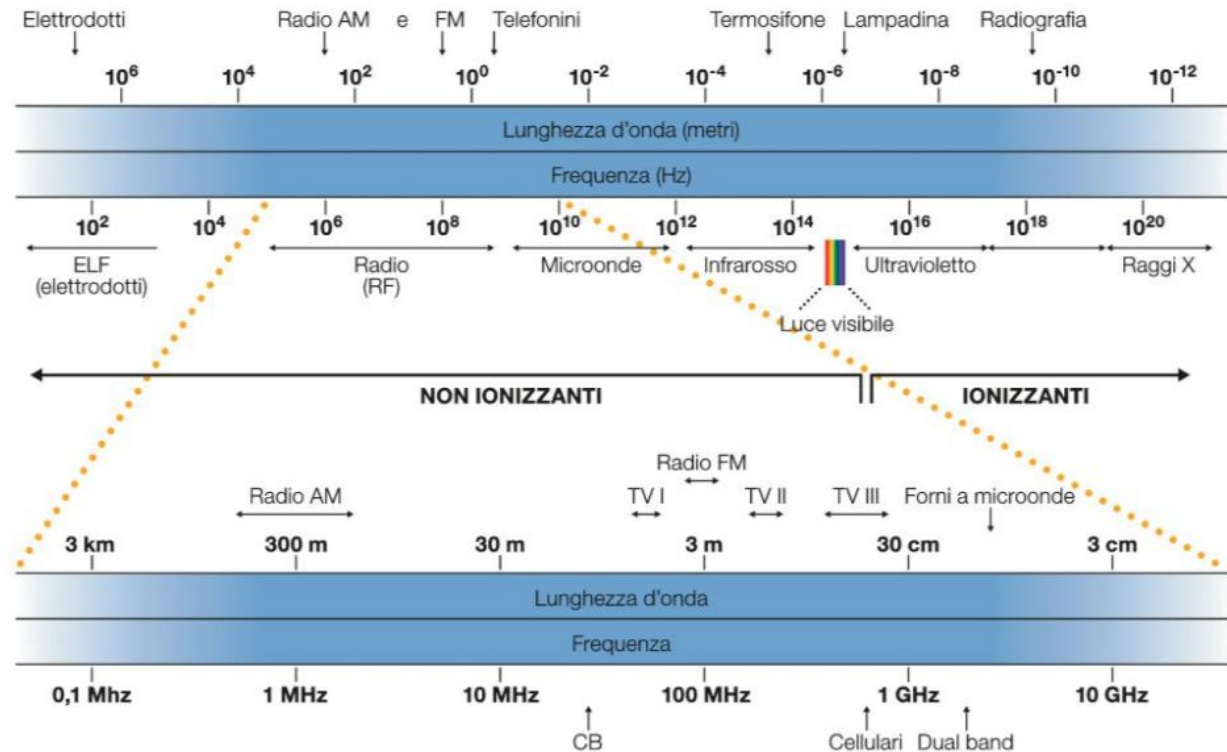


15. Gli agenti mutageni fisici e loro effetti

Radiazioni

Possono essere di origine:

- cosmica
- terrestre
- antropica



Si distinguono:

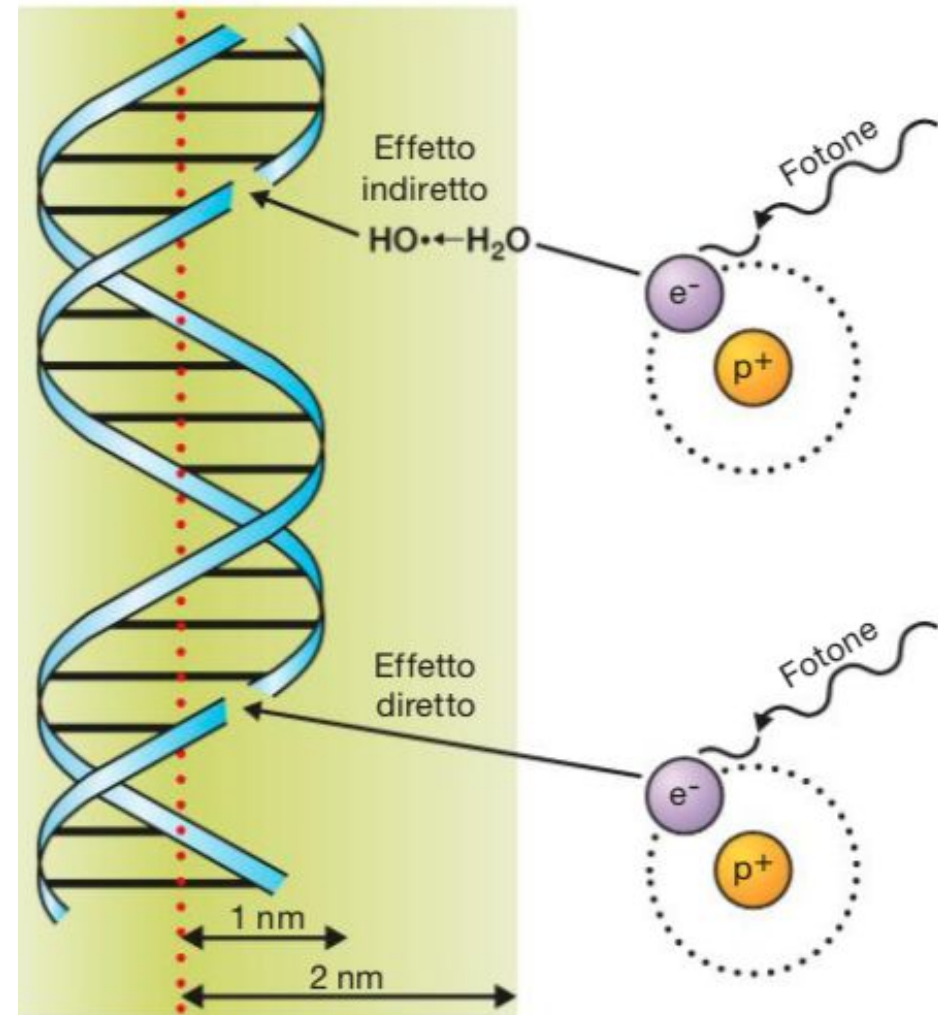
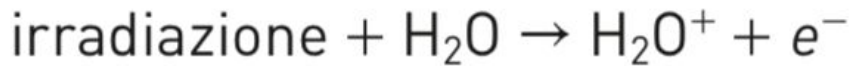
- radiazioni ionizzanti
- radiazioni non ionizzanti

15. Gli agenti mutageni fisici e loro effetti

Radiazioni ionizzanti

Provocano un danno *diretto* sul DNA (eliminazione di basi azotate), oppure ionizzano altre molecole, che a loro volta agiscono sul DNA (danno *indiretto*).

Es.: *Fotolisi dell'acqua*

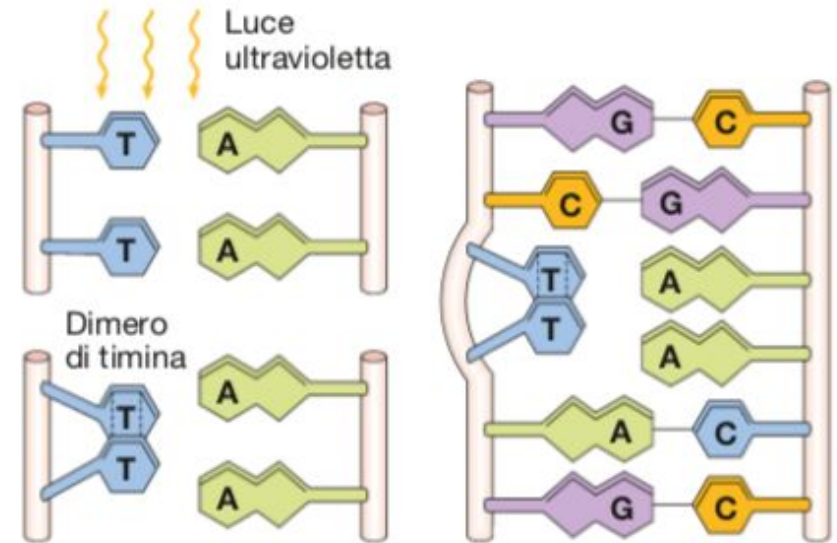


15. Gli agenti mutageni fisici e loro effetti

Radiazioni non ionizzanti

Sono le radiazioni UV.

Provocano la formazione di *dimeri fra due timine adiacenti*.



Danni cellulari delle radiazioni

- alterazione della fluidità e permeabilità della membrana plasmatica.
- attivazione dell'apoptosi

16. Gli agenti mutageni chimici e loro effetti

Diretti

interagiscono direttamente con il DNA



- Analoghi delle basi
- Intercalanti
- Agenti che reagiscono con il DNA

Promutageni

diventano mutageni durante il processo metabolico



- Ammine aromatiche
- IPA
- Aflatossine
- Nitrosammine
- Carbammati
- Idrocarburi alogenati

Indiretti

interferiscono con la replicazione del DNA (antitumorali)



- Bleomicina
- Mitomicina
- Antracicline
- Antimetaboliti
- Inibitori della mitosi

17. Mutazioni e retromutazioni nei batteri

Le mutazioni più frequenti nei batteri sono:

- Capacità di resistere agli antibiotici (mutanti **antibiotico-resistenti**)
- Perdita della capacità di sintetizzare sostanze indispensabili per la crescita (mutanti **nutrizionali**)
- Variazioni nella forma o nella pigmentazione
- Cambiamenti nella struttura antigenica
- Capacità di produrre annessi cellulari
- Capacità di resistere all'attacco di virus (mutanti **fago-resistenti**)
- Necessità di sviluppare solo in determinate condizioni (mutanti **condizionali**)

Una **retromutazione** può annullare la corrispondente mutazione, riportando al genotipo originario, o annullando le manifestazioni fenotipiche senza alterare il genotipo.