

# UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni

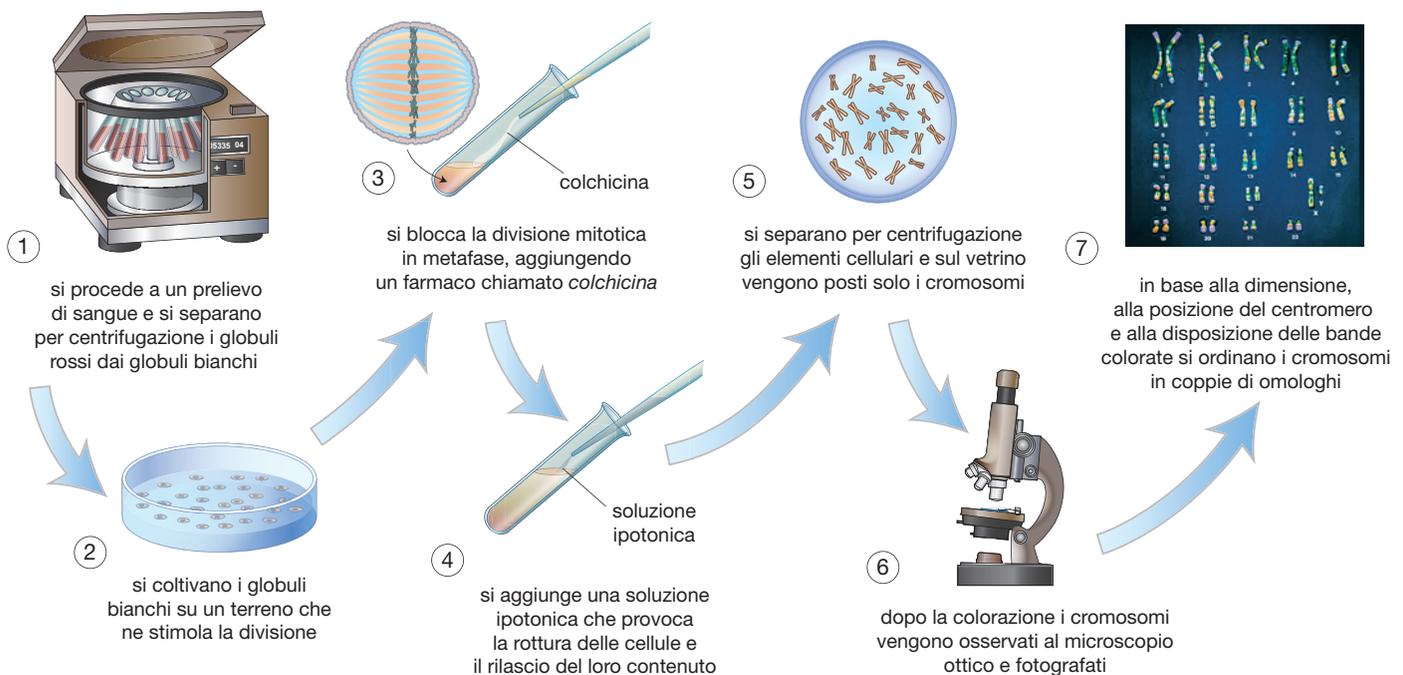
## Il genoma umano

A partire dal 1990 lo studio del genoma umano è oggetto del **Progetto Genoma Umano**, un progetto di ricerca che coinvolge ricercatori di tutto il mondo. Esso si è posto tre scopi principali, il primo dei quali è stato raggiunto già da qualche anno: identificare l'intera sequenza di basi che costituisce il patrimonio genetico della nostra specie; individuare la posizione dei singoli geni sui cromosomi; identificare la loro funzione. Il Progetto Genoma Umano ha aperto nuovi campi di ricerca:

- la **genomica**, che studia i genomi e la loro organizzazione basandosi sulla sequenza di basi nel DNA;
- la **bioinformatica**, cioè l'applicazione informatica e matematica nell'interpretazione dei dati biologici e genetici.

A genomica e bioinformatica si sono affiancati poi altri studi, come quello sugli mRNA derivanti dalla trascrizione dei geni e quello delle proteine presenti in un individuo e codificate dal suo genoma.

Ricordiamo che nei gameti sono contenuti solo 23 cromosomi (uno per ciascuna coppia di omologhi). Per averne una visione di insieme si può preparare il **cariotipo**, ossia una fotografia in cui i cromosomi di una cellula vengono ordinati in base alla loro forma e dimensione. Per visualizzare i singoli cromosomi è necessario che la cellula si trovi nella *metafase della mitosi*.



Gli studi più recenti stimano che i geni che compongono il genoma umano siano circa 25 000. Tale numero è di poco superiore al numero di geni presenti in altri organismi viventi molto meno complessi: una pianta, ad esempio, possiede circa 18 000 geni. Questo risultato è abbastanza sorprendente in quanto si riteneva che l'essere umano dovesse possedere almeno 100 000 geni.

Un'altra scoperta importante è stata che i geni corrispondono solo al 3% dell'intera sequenza di basi. La maggior parte del DNA è quindi costituita da **DNA non codificante** che, per questa ragione, era stato denominato *DNA-spazzatura*. Oggi si ipotizza che

# UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni

queste sequenze di basi, pur non venendo tradotte in proteine, non siano affatto inutili.

Oltre al sequenziamento del genoma umano, i ricercatori si sono dedicati al sequenziamento dei genomi di altri esseri viventi allo scopo di poterli confrontare. Tale confronto ha fornito interessanti informazioni sulla nostra storia evolutiva. L'animale che ha il DNA più simile al nostro è risultato essere lo scimpanzé (*Pan troglodytes*) che ha sequenze uguali alle nostre per il 98,77% del suo genoma.

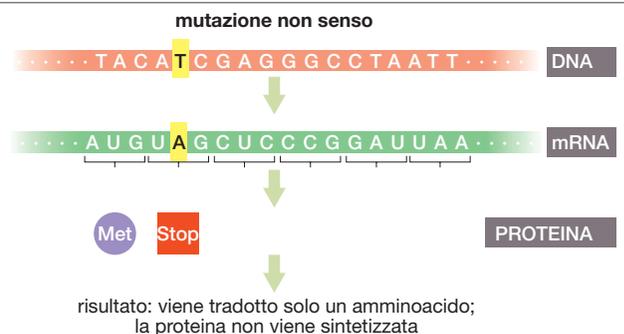
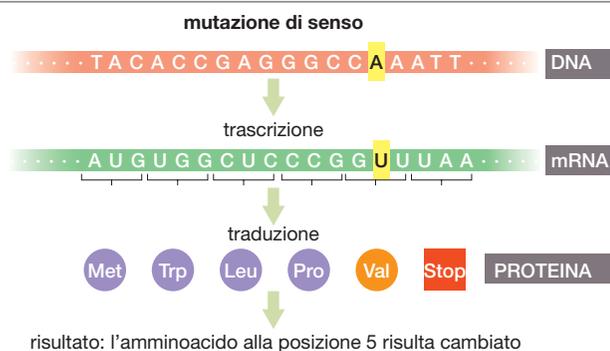
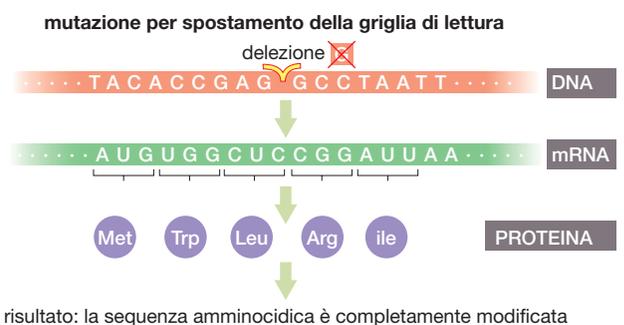
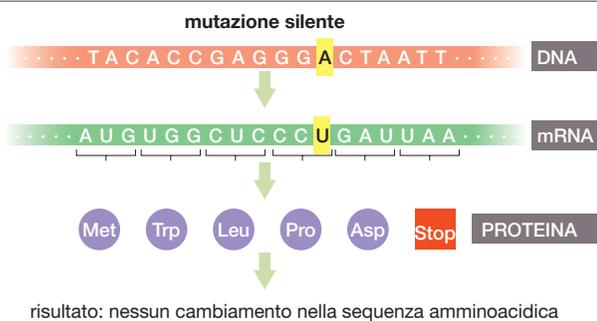
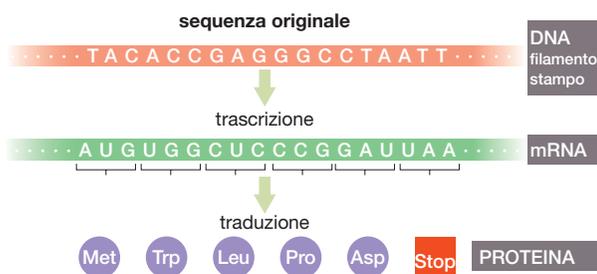
## Le mutazioni puntiformi

Gli errori che possono interessare il DNA sono chiamati **mutazioni**. A seconda che riguardino le cellule germinali dell'organismo (quelle che originano i gameti) oppure quelle somatiche, le mutazioni vengono distinte in **mutazioni germinali** e **mutazioni somatiche**. Le mutazioni germinali interessano i gameti e quindi sono trasmesse alle generazioni successive. Le mutazioni somatiche, invece, hanno conseguenze limitate al solo individuo che le porta; talvolta esse possono predisporre all'insorgere del cancro.

Le mutazioni puntiformi sono cambiamenti che riguardano una sola base azotata del DNA: a causa dell'alterazione di questo nucleotide, si assiste a una variazione del corrispondente mRNA, che tuttavia non determina necessariamente un cambiamento del fenotipo.

1. Una mutazione puntiforme può verificarsi, per esempio, per la **sostituzione** di una base azotata con una base differente.

2. Una mutazione puntiforme può essere costituita anche da una **delezione** o **inserzione** di basi, cioè dall'eliminazione o dall'inserimento di una base nella sequenza.

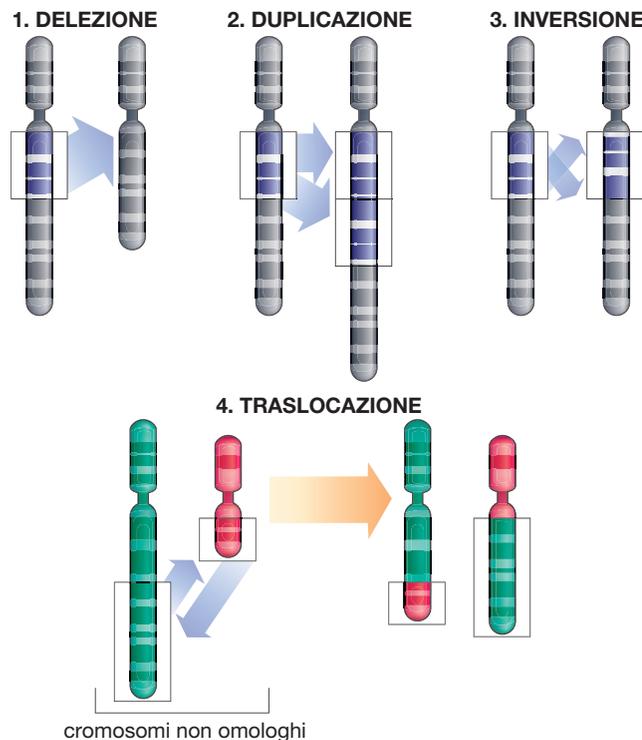


### Le alterazioni cromosomiche

Le mutazioni cromosomiche e le mutazioni genomiche sono alterazioni che riguardano ampie porzioni del DNA. In particolare, le **mutazioni cromosomiche** sono alterazioni di un segmento di DNA che può essere eliminato o duplicato oppure può subire un cambiamento di posizione. Questo accade quando una molecola di DNA si spezza e i frammenti si ricongiungono in modo tale da modificare completamente la sequenza dell'informazione genetica.

Si conoscono quattro tipi di **mutazioni cromosomiche**.

1. Nel caso in cui un tratto di DNA si stacchi e risulti perduto si parla allora di **delezione**.
2. Si ha una **duplicazione**, invece, se un frammento di cromosoma viene duplicato e si posiziona in prossimità di un frammento uguale già esistente.
3. Nel caso in cui un segmento di DNA si spezzi e si riattacchi ma con l'orientamento invertito si parla di **inversione**.
4. Infine si ha una **traslocazione** quando un frammento di cromosoma si stacca e si va a legare a un altro cromosoma non omologo.



Le **mutazioni genomiche** consistono in una variazione del numero di cromosomi rispetto alla norma: il cariotipo dell'organismo risulta, quindi, composto da cromosomi in più o in meno rispetto al numero tipico della specie.

Nella maggior parte dei casi, un embrione con numero di cromosomi anomalo non si sviluppa. Esistono però delle eccezioni: nelle persone affette dalla **sindrome di Down**, la **trisomia** riguarda il cromosoma 21. Sembra oggi accertato che la presenza del cromosoma soprannumerario determini una maggiore produzione della proteina *beta-amiloide* che, accumulandosi nel cervello, provoca le disfunzioni mentali tipiche della sindrome.

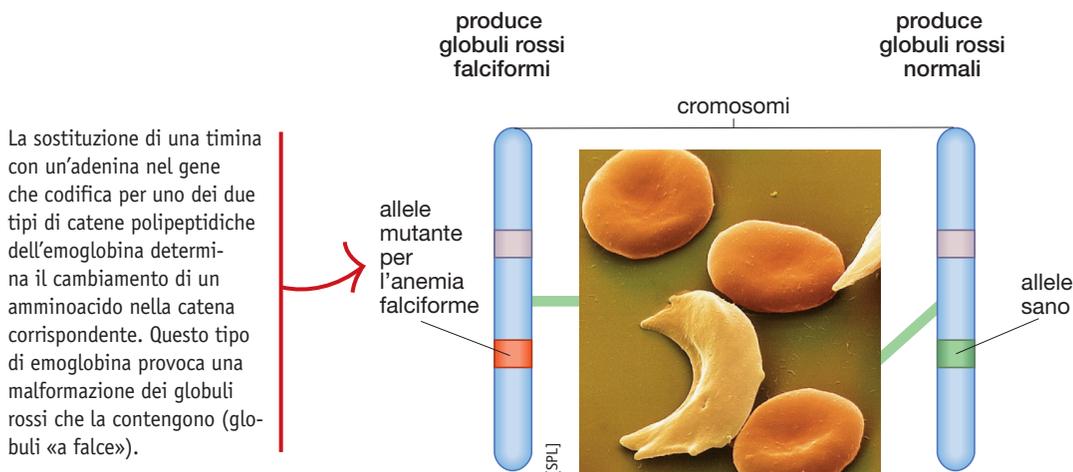
### Le malattie genetiche autosomiche

A meno che non sia silente, la mutazione di un gene provoca un cambiamento nella proteina codificata che, in genere, non è in grado di funzionare.

Si verificano diversi casi, a seconda che l'allele di quel gene sia recessivo oppure dominante.

Se l'allele è **recessivo**, esso si manifesta nel fenotipo degli individui omozigoti che risultano **affetti dalla malattia**. In questo caso, infatti, nessuno dei due alleli presenti sui cromosomi omologhi è in grado di codificare per la proteina corretta che, pertanto, è completamente assente nell'organismo. Alcune malattie si manifestano anche nell'eterozigote quando la proteina prodotta da un solo allele non è quantitativamente sufficiente a garantire la condizione normale. In altri casi gli eterozigoti non sono affetti dalla malattia ma avendo una copia dell'allele mutante possono trasmetterlo alla prole: per questo motivo vengono definiti **portatori sani**.

L'**anemia falciforme** è una malattia che si manifesta sia negli omozigoti recessivi per l'allele mutante, sia negli eterozigoti. Questi ultimi producono sia globuli rossi normali che globuli anormali e presentano disturbi meno gravi degli omozigoti recessivi (per i quali i globuli sono tutti anormali). La forma a falce dei globuli anormali rende difficoltosa la loro circolazione nei vasi sanguigni e ne provoca l'occlusione.



Le malattie causate da **alleli dominanti** si manifestano sia negli omozigoti che negli eterozigoti e generalmente si sviluppano solo in tarda età. Se tali malattie si manifestassero in età precoce, scomparirebbero in una sola generazione: morendo in giovane età o non potendosi riprodurre, gli individui portatori dell'allele dominante non potrebbero trasmetterlo ai figli (come accade invece per gli alleli recessivi che si conservano negli eterozigoti).

### Le malattie genetiche legate ai cromosomi sessuali

I geni portati sui cromosomi sessuali (X e Y) determinano caratteri denominati **caratteri legati al sesso**. Nella nostra specie, per fare un esempio, sul cromosoma Y si trova il gene responsabile della presenza dei peli sui lobi delle orecchie, che è assente sul cromosoma X. Una femmina (i cui cromosomi sessuali sono XX), quindi, non può manifestare questo carattere.

Un aspetto particolarmente importante della trasmissione dei caratteri legati ai cromosomi sessuali riguarda alcune malattie genetiche relativamente diffuse, che vengono

## UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni

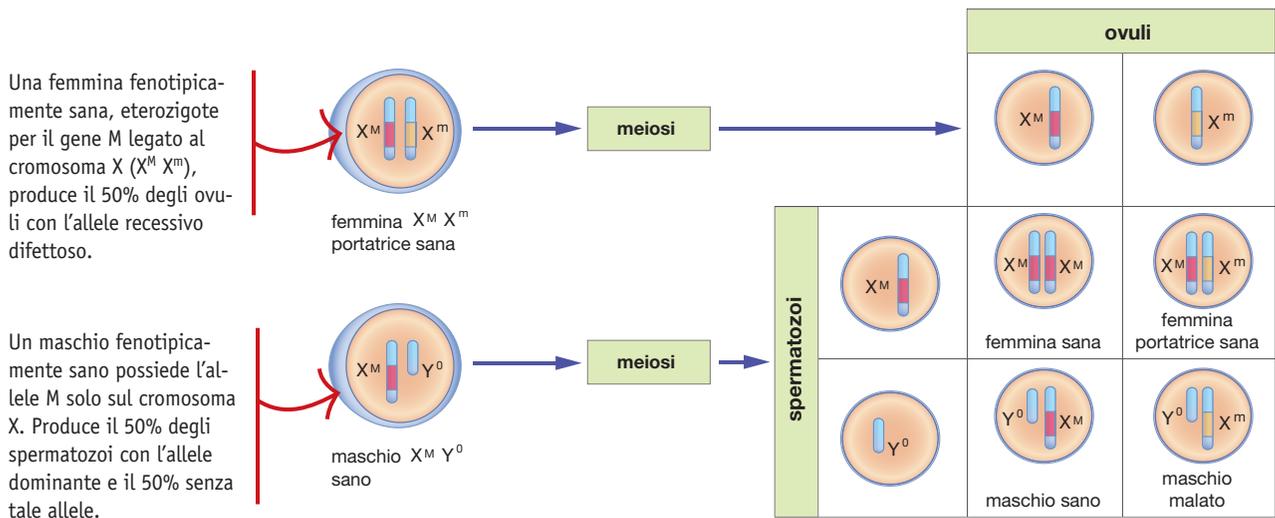
causate da alleli recessivi portati dal cromosoma X, come per esempio il **daltonismo** e l'**emofilia**.

Possono verificarsi diversi casi.

**a.** Le femmine eterozigoti sono, in genere, fenotipicamente normali. L'allele sano portato da uno dei due cromosomi X permette alle cellule di svolgere normalmente le proprie funzioni. Tuttavia, dato che possono produrre gameti con l'allele recessivo, vengono definite *portatrici sane*.

**b.** Le femmine omozigoti recessive per quel carattere sono ammalate.

**c.** I maschi che possiedono l'allele recessivo (sul cromosoma X) manifestano il fenotipo della malattia: il cromosoma Y, infatti, è privo dell'allele per quel carattere e, di conseguenza, l'allele recessivo viene espresso nel fenotipo.



Tra le malattie genetiche che vengono determinate da alleli recessivi localizzati sul cromosoma X (chiamate per questo *X-linked*, e cioè «legate alla X») troviamo il daltonismo e l'emofilia.

Il **daltonismo**, ad esempio, è un difetto della vista che determina una visione a colori piuttosto limitata: le persone normali apprezzano più di 150 colori diversi, mentre i daltonici ne distinguono soltanto 25 circa.

### ■ Mutazioni spontanee e mutazioni indotte

Le mutazioni del DNA possono verificarsi spontaneamente, cioè senza l'intervento di cause esterne, oppure possono essere determinate da fattori esterni alla cellula, chiamati **agenti mutageni**. Sono agenti mutageni alcune sostanze chimiche e diversi tipi di radiazioni.

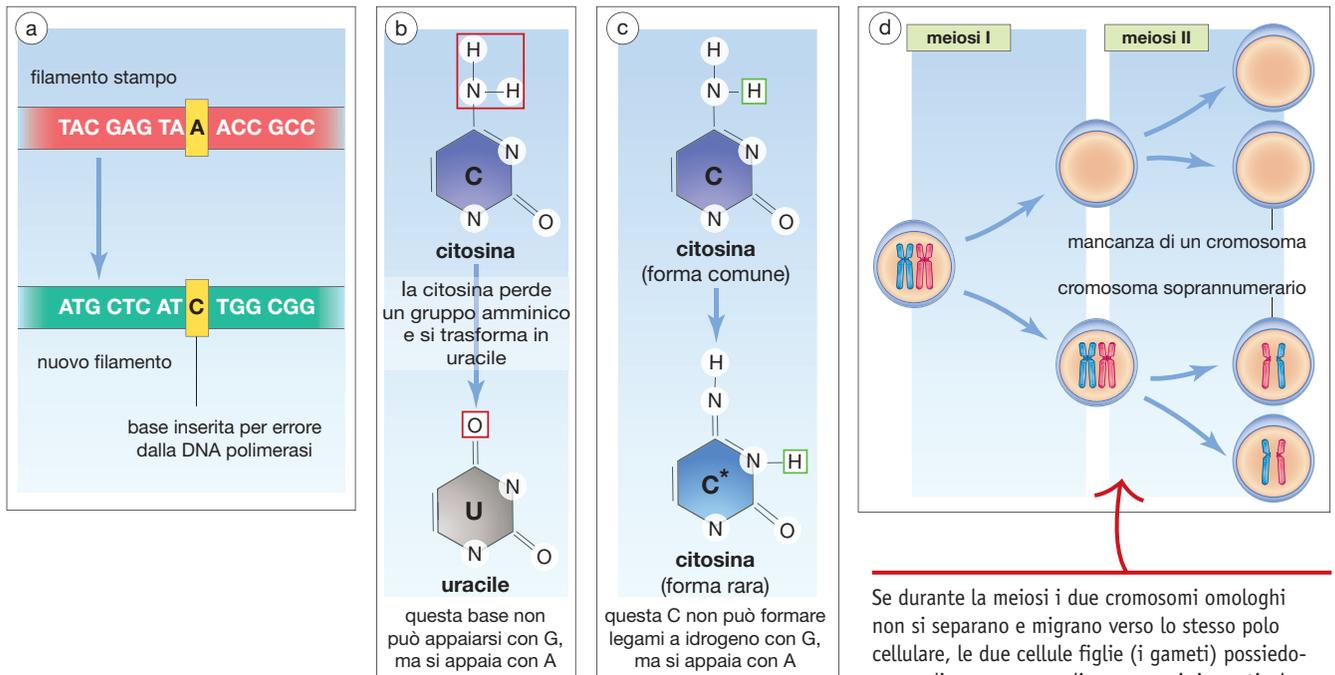
Le mutazioni spontanee sono eventi che si verificano molto raramente: nelle cellule eucariotiche, a seconda del tipo di cellula, si verifica una mutazione ogni  $10^4$ - $10^9$  coppie di basi duplicate.

In genere, si tratta di mutazioni puntiformi che consistono nella sostituzione, nell'eliminazione o nell'aggiunta di un solo nucleotide al filamento di DNA.

In particolare, queste mutazioni possono insorgere nei seguenti casi.

**a.** A seguito di un errore nell'inserimento delle basi da parte della DNA polimerasi durante la duplicazione del filamento stampo.

## UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni



**b.** A seguito di un cambiamento di una base determinato da una reazione chimica casuale.

**c.** Per una momentanea trasformazione di una base in una forma diversa da quella consueta.

**d.** A seguito di un errore nella separazione dei cromosomi omologhi durante la meiosi che determina una variazione nel numero normale di cromosomi.

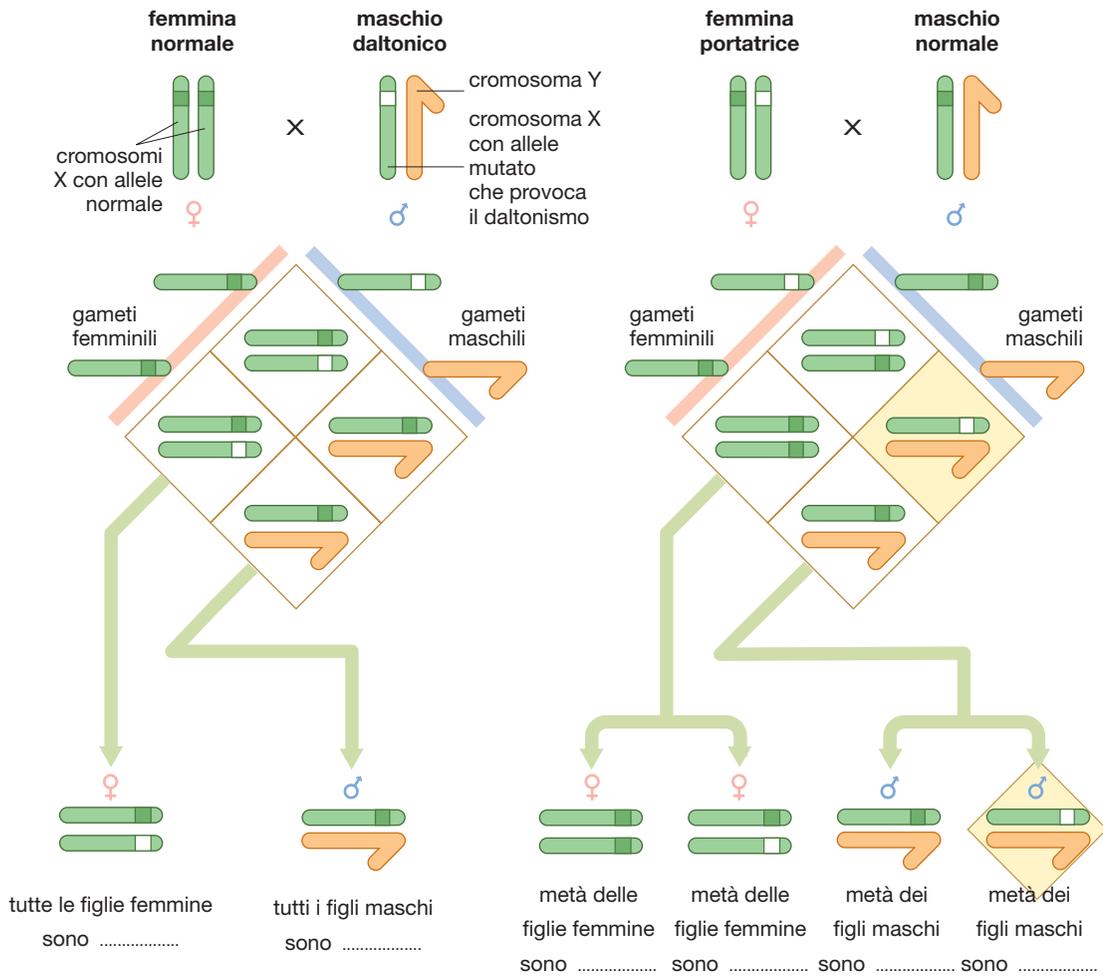
Gli agenti mutageni che provocano cambiamenti permanenti nel materiale genetico possono essere di natura chimica o fisica. Quando una cellula viene esposta a questi agenti, la frequenza di mutazione del suo DNA aumenta notevolmente.

Le sostanze chimiche classificate come mutagene secondo le leggi europee sono circa un centinaio; a queste devono essere aggiunti i materiali radioattivi e i mutageni fisici come i raggi X e i raggi ultravioletti.

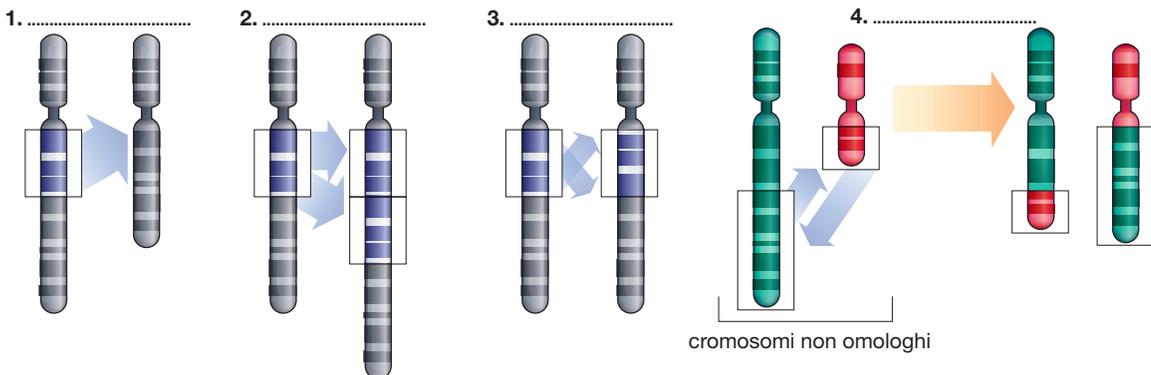
Non tutte le mutazioni risultano svantaggiose. In alcuni casi, la mutazione germinale casuale di un gene fornisce la variabilità genetica su cui agisce la selezione naturale, il principale motore dell'evoluzione biologica.

# UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni

## 1 Completa la figura :



## 2 Completa la figura indicando per ciascuno schema il tipo di mutazione cromosomica.



## UNITÀ 2. Il genoma e le sue mutazioni

### 3 Completa le seguenti frasi scegliendo i termini corretti tra quelli indicati nei corrispondenti riquadri.

A. L'insieme dei geni di un individuo costituisce il ..... Negli esseri umani esso è organizzato in ..... coppie di ..... che sono presenti in tutte le cellule ad eccezione dei ..... che ne contengono la metà.

cariotipo, genoma, gameti, cromosomi, nucleosomi, 46, 23, 22

B. Gli ..... nella duplicazione del DNA sono dette mutazioni. Esse possono consistere in una variazione della sequenza di ..... nel DNA o della struttura o del numero di ..... di una specie. Se una mutazione si verifica in un gamete è detta mutazione ....., se invece si verifica in una cellula qualsiasi del corpo è detta mutazione .....

errori, alleli, basi, amminoacidi, enzimi, cromatidi, cromosomi, somatica, non senso, germinale, puntiforme

C. Una mutazione ..... riguarda il cambiamento di una sola base di DNA. Qualora la mutazione non determini nessun cambiamento nella ..... codificata dal gene mutato si parla di mutazione ....., qualora invece produca un cambiamento nella ..... degli amminoacidi si dice mutazione ..... di .....

sequenza, tripletta, proteina, cromosomica, puntiforme, delezione, silente, di senso, non senso

D. La maggior parte delle malattie genetiche umane sono portate da un ..... recessivo localizzato su un ....., ovvero un cromosoma non sessuale. In questo caso la malattia si manifesta in tutti gli individui ..... poiché nessuno dei due cromosomi omologhi è in grado di codificare la proteina corretta. Gli ..... invece sono detti ..... sani poiché non sono affetti dalla malattia ma possono trasmetterla.

gene, allele, cromosoma, autosoma, gamete, eterozigoti, omozigoti, monozigoti, individui, portatori, daltonici

E. Il ..... è un difetto della vista che impedisce di riconoscere con precisione i colori. Esso è dovuto a un mal funzionamento di un gene portato dal cromosoma ..... Questa malattia è più frequente nei ....., dato che questi ultimi possiedono solo una copia di questo cromosoma e non possono sopperire alla mancanza della ..... codificata dal gene in questione.

daltonismo, nanismo acondroplastico, albinismo, 21, X, Y, portatori sani, maschi, daltonici, emofiliaci, proteina, mutazione