

Cambiamenti ereditari possono insorgere in ogni genoma in modo casuale. Le mutazioni stanno alla base del processo evolutivo e a loro si devono le differenze fenotipiche riscontrabili nei singoli individui. Le mutazioni hanno portato differenze nei geni, insorgendo in modo casuale nei genomi di ogni specie. Esse possono verificarsi nella linea germinale ed essere di conseguenza trasmesse alla progenie (quando non sono letali) oppure possono avvenire a livello delle cellule somatiche. In questo caso a subire le conseguenze portate dalla mutazione è soltanto la cellula che la subisce e tutte le cellule che da essa derivano per mitosi. Le mutazioni possono distinguersi in spontanee e indotte. Le prime si verificano a causa di fattori endogeni, quali errori nella replicazione del DNA o errori nella sua riparazione. Si pensi che a ogni divisione cellulare, nell'arco di 2-3 ore, si verifica il processo di replicazione di 3 miliardi di coppie di basi. Ciò significa che in un secondo vengono replicate 100.000 coppie di basi: durante il processo non è perciò da escludersi che si possano verificare degli errori. All'interno del DNA codificante tali mutazioni produrranno così modificazioni nei geni, la maggior parte delle quali saranno letali per la singola cellula che le porta, mentre non si avranno conseguenze per le altre cellule.

I motivi più comuni per i quali si verificano le mutazioni spontanee si devono a:

1. tautomeria delle basi: le quattro basi del DNA sono parzialmente instabili, questo vuol dire che ogni base può esistere in due diverse forme. Di queste due forme una è frequente mentre l'altra è rara. Le forme tautomeriche rare sono anche quelle che determinano gli appaiamenti errati.

La forma enolica della guanina si appaia con T e non con C.

2. deaminazioni e depurinazioni: reazioni di idrolisi che si verificano nel DNA in soluzione acquosa in modo spontaneo, modificando le basi nucleotidiche.

Le deaminazioni sono:

- da Citosina a Uracile (appaiamento con A)
- da Adenina a Ipoxantina (appaiamento con C)
- da Guanina a Xantina (appaiamento con C).

Le depurinazioni avvengono per la rottura del legame glicosidico di una purina dal nucleotide.

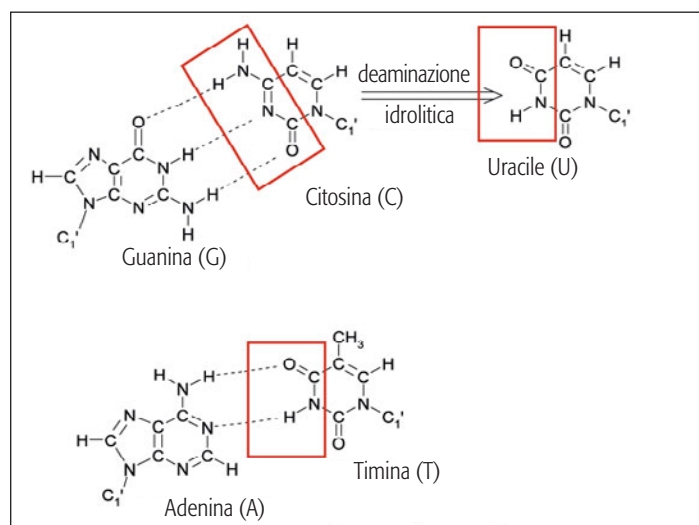
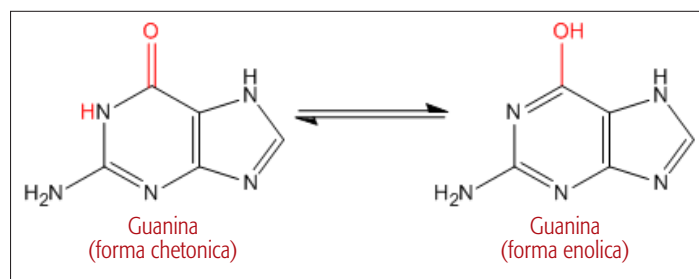
3. errori causati dalla DNA polimerasi, non corretti poi dallo stesso enzima (nel proof reading)

Le mutazioni indotte invece si verificano a causa di fattori esogeni (UV, mutageni chimici e ionizzanti).

Le mutazioni possono essere distinte in base all'ampiezza del cambiamento in:

- **geniche:** causate da errori nella duplicazione del DNA (come le mutazioni puntiformi);
- **cromosomiche:** si verificano dei riarrangiamenti a livello della struttura dei cromosomi. Un segmento di DNA può cambiare posizione od orientamento senza che avvenga una perdita dell'informazione genetica oppure può essere duplicato o eliminato;
- **genomiche:** variazione nel numero di cromosomi (in più o in meno rispetto alla norma) che si verificano per errori nel processo di separazione dei cromosomi omologhi durante la meiosi.

Le mutazioni non sono distribuite in maniera uniforme e casuale lungo il genoma, ma esistono delle zone calde in cui esse si verificano più frequentemente.



Mutazioni geniche

Mutazioni geniche, spontanee, molto comuni che avvengono per via di errori che si verificano nel corso della duplicazione o della riparazione del DNA sono le **mutazioni puntiformi**, ovvero le mutazioni che riguardano un singolo gene e che coinvolgono una sola coppia di basi. Esse risultano dall'aggiunta, dalla perdita o dalla sostituzione di una base del DNA, causando sempre un cambiamento a livello della sequenza del messaggero (ciò non significa che abbiano sempre effetto sul fenotipo).

Le sostituzioni di basi possono essere classificate come **transizioni**, ovvero lo scambio di una purina con un'altra (A ↔ G) oppure lo scambio di una pirimidina con un'altra (C ↔ T), e **transversioni** (cioè lo scambio tra una pirimidina e una purina e viceversa).

Le sostituzioni di base possono essere inoltre raggruppate a seconda della capacità codificante e per questo possono essere suddivise in quattro gruppi:

- **mutazioni sinonime**: sono mutazioni **silenti**, cioè che non modificano la sequenza del prodotto genico e sono anche quelle che più frequentemente si verificano: il cambiamento di una base con un'altra non ha nessuna conseguenza perché la tripletta così modificata codifica ancora per lo stesso amminoacido della precedente non mutata. Sono dette **neutre** invece quelle mutazioni che, pur inserendo un amminoacido diverso, generano un nuovo codone che codifica per un amminoacido compatibile e passano quindi inosservate perché non hanno alcun effetto sul fenotipo.

Ciò si verifica quando:

- la tripletta mutata codifica per un amminoacido diverso che non va ad alterare la funzione della proteina;
- il gene non viene espresso;
- il gene coinvolto dalla mutazione codifica per una proteina non indispensabile;
- la mutazione è soppressa da un'altra mutazione.

- **mutazioni non senso**: avvengono raramente e comportano la sostituzione di un codone (codificante per un amminoacido) con un codone di stop, quindi portano all'instabilità dell'mRNA e all'interruzione del processo di traduzione così da determinare una proteina trunca e non funzionale oppure dannosa.

- **mutazioni missenso**: sono mutazioni che modificano la sequenza del prodotto genico (quindi è possibile trovare in una proteina un amminoacido al posto di un altro) e per questo possono influire con un effetto positivo, negativo (come la perdita di funzione) oppure non avere alcun effetto (rappresentando così solamente un polimorfismo a singolo nucleotide).

A loro volta possono essere distinte in **conservative** (portano alla sostituzione di un amminoacido con un altro chimicamente simile) e **non conservative** (ovvero la sostituzione di amminoacido con un altro con cui non vi è somiglianza chimica).

- **mutazioni frame-shift**: mutazioni che comportano l'inserimento o la rimozione di singole coppie di basi nella sequenza del DNA, portando così a far slittare di una base la lettura dell'mRNA: inserendo o rimuovendo una base, tutte le triplette successive risultano alterate (vedi figura pagina successiva).

Mutazione silente



Cambiamento nel codone che non comporta un cambiamento dell'amminoacido: nell'esempio, una mutazione da AT a GC in terza posizione del codone forma un codone che codifica ancora per lisina (Lys).

Mutazione neutra



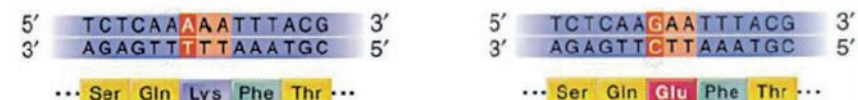
Sostituzione di un amminoacido con un altro che ha proprietà chimiche simili: nell'esempio, una mutazione per transizione da AT a GC cambia il codone lisina (Lys) ad arginina (Arg).

Mutazione nonsenso



Sostituzione di un amminoacido con un codone di stop: nell'esempio, una mutazione per transversione da AT a TA cambia il codone per lisina (Lys) a codone di stop UAA.

Mutazione missenso



Sostituzione di un amminoacido in un altro: nell'esempio, una transizione da AT a GC cambia il codone per lisina (Lys) ad acido glutammico (Glu).

Mutazioni cromosomiche

Le mutazioni cromosomiche comportano dei grossi riarrangiamenti nel DNA cambiando la struttura dei cromosomi. Questo tipo di mutazioni possono essere causate sia da agenti mutageni sia da errori casuali nella duplicazione dei cromosomi.

Si classificano in:

- **delezioni:** sono mutazioni che eliminano un segmento del cromosoma e quindi sono irreversibili. Le conseguenze di queste mutazioni dipendono solo dalle parti dei geni (o dal gene) che sono rimosse.
- **duplicazione:** si verifica un raddoppiamento di un tratto del cromosoma, la cui dimensione è variabile. I tratti duplicati possono essere localizzati in punti diversi del genoma oppure essere uno di seguito all'altro (in tandem). Sono causate da errori nel crossing-over che si verifica durante la meiosi. I cromosomi omologhi possono rompersi in due diversi punti e in seguito ciascun cromosoma va ad attaccarsi al pezzo dell'altro, quindi si verificherebbero contemporaneamente una delezione e una duplicazione. Ciò che ne risulterà sarà che uno dei cromosomi conterrà un segmento di DNA duplicato, mentre l'altro cromosoma sarà senza un segmento.
- **inversione:** in seguito alla rottura del cromosoma, il segmento cambia il suo orientamento e infine si reinserisce nello stesso cromosoma da cui si è staccato. Nel caso in cui il punto di rottura porti al suo interno anche una parte del segmento di DNA codificante una proteina, questa risulterà non funzionante.
- **traslocazione:** è un cambiamento nella localizzazione di un segmento cromosomico. Un segmento di DNA si stacca dal cromosoma cui appartiene inserendosi in un altro cromosoma oppure si inserisce nuovamente nel cromosoma d'ori-

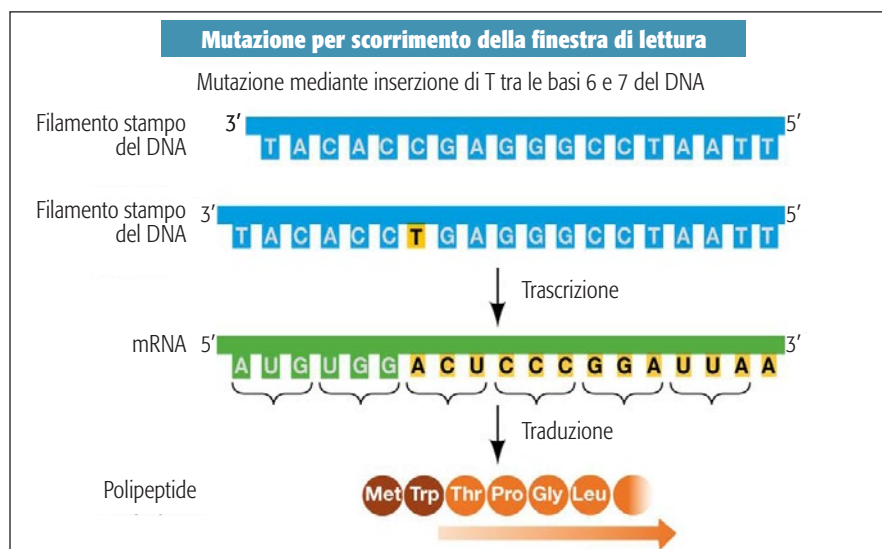
gine ma in un punto diverso. Queste mutazioni portano a delezioni e duplicazioni che possono ostacolare il normale processo di appaiamento dei cromosomi durante la meiosi, e ciò significa che alcuni dei gameti prodotti sono sbilanciati e possono non essere vitali.

I danni causati da tali tipi di mutazioni sono correlati all'informazione ge-

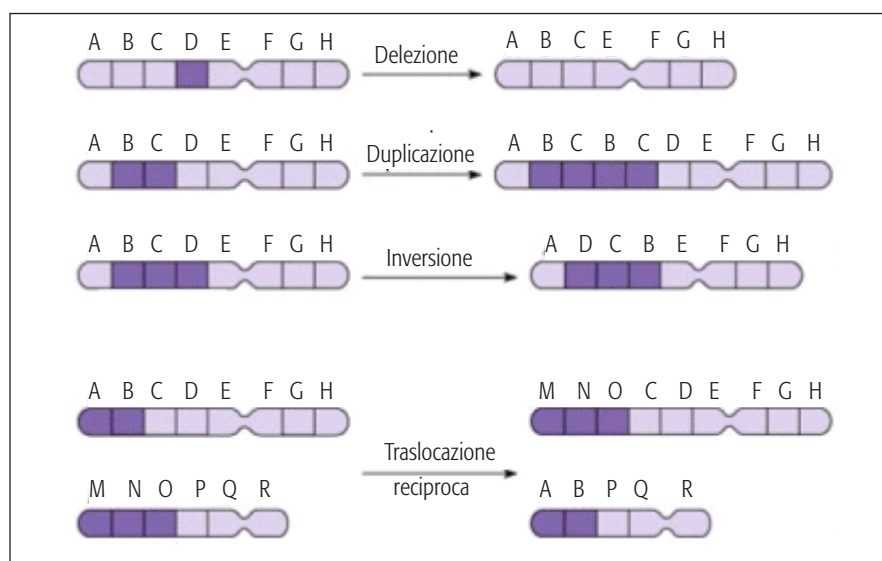
netica persa, poiché se si verificano all'interno di un gene la sua funzione può andare perduta.

Mutazioni genomiche

Tra le mutazioni riguardanti i cromosomi vi sono anche quelle genomiche che comportano una **variazione nel numero** degli stessi e possono estendersi e comprendere interi assetti cromosomici.



Esempio di mutazione frame-shift: dopo il punto in cui si è verificata l'inserzione, tutti gli amminoacidi sono modificati.



Nella figura...le lettere A, B, C ecc. corrispondono a tratti del DNA, i quadratini viola corrispondono ai tratti che subiscono uno spostamento.

Errori nella duplicazione del DNA: le mutazioni

Si distinguono in:

- **aneuploidia:** consiste nell'aggiunta o nella perdita di uno o più cromosomi rispetto al normale. Tra queste rientrano la:
 - nullisomia (perdita di una coppia di cromosomi omologhi);
 - monosomia (perdita di un solo cromosoma);
 - trisomia (a una coppia di cromosomi omologhi si aggiunge un cromosoma);

- tetrasomia (nell'assetto cromosomico vi è una coppia in più).

Le anomalie di numero che riguardano gli autosomi hanno spesso esito letale, provocano infatti aborti spontanei oppure morte perinatale, ma ci sono casi in cui è possibile che tali mutazioni si accompagnino a dei fenotipi particolari e semplici da rilevare (esempi ne sono le trisomie). Le mutazioni che si verificano nei cromosomi sessuali, pur non rive-

landosi letali, comportano gravi problemi in quei soggetti portatori. In questi individui infatti si riscontrano spesso seri problemi di fertilità.

- **monoploidia:** presenza di un solo assetto cromosomico;
- **poliploidia:** vi è un cambiamento di interi assetti cromosomici, possono infatti essere presenti più di due assetti (in altre parole: il numero di cromosomi di un organismo è un multiplo del numero aploide della specie cui lo stesso appartiene).

Nullisomia	$(2n - 2)$	due cromosomi in meno
Monosomia	$(2n - 1)$	un cromosoma in meno
Trisomia	$(2n + 1)$	un cromosoma in più
Tetrasomia	$(2n + 2)$	due cromosomi in più

