

Il dogma su cui si basa la biologia è che il **DNA** si duplica attraverso il processo della replicazione, viene poi trascritto in **RNA** attraverso il processo di **trascrizione**, ed infine l'RNA messaggero viene tradotto in **proteine** tramite il processo di **traduzione**. Non sempre un'alterazione a livello del DNA provoca un effetto sul prodotto genico, ma definiamo mutazione ogni alterazione permanente a livello del DNA a prescindere dall'effetto che dà a valle.

Classificazione

Le **mutazioni** vengono classificate in diversi modi.

Una prima distinzione viene fatta in base al tipo di cellule in cui queste insorgono:

- **Mutazioni germinali**: se interessano le *cellule germinali*, quindi se coinvolgono i gameti (cellula uovo e spermatozoo), e in questo caso vengono trasmesse alla progenie.
- **Mutazioni somatiche**: se interessano le *cellule somatiche*, insorgono in una determinata popolazione cellulare (*de novo*) e non vengono trasmesse alla progenie.

Possono inoltre essere distinte in mutazioni **spontanee** o **indotte**. Nel primo caso le mutazioni sono il risultato di errori ad opera della polimerasi durante la replicazione del DNA. Nel secondo caso le mutazioni sono provocate da agenti esterni, come **agenti fisici**, **chimici** e anche **biologici**, che prendono il nome di mutageni. Generalmente la DNA polimerasi, cerca di commettere meno errori possibili e sono presenti meccanismi di controllo e riparazione degli errori. Ad esempio, le polimerasi dette "ad alta fedeltà" possiedono, oltre alla classica attività esonucleasica 5' → 3', un'attività esonucleasica 3' → 5', utile alla correzione degli errori (*proofreading*). Questa attività permette di eliminare nucleotidi incorporati erroneamente al 3' OH della catena di DNA nascente. A volte, però, il sistema può essere difettoso.

Mutazioni indotte e agenti mutageni

Si definisce **mutagena** un agente in grado di indurre un'alterazione a livello del DNA. I mutageni possono essere agenti chimici, presenti ad esempio nei prodotti della combustione, fisici, come i raggi UV, o anche biologici, come ad esempio il processo infiammatorio. I mutageni possono provocare cambiamenti a livello della struttura

chimica della molecola del DNA provocando un riarrangiamento fisico all'interno della doppia elica, oppure indurre perdita o la fusione di cromosomi.

Le mutazioni vengono anche classificate come **dominanti** o **recessive** a seconda se coinvolgono nel primo caso un allele dominante o un allele recessivo nel secondo caso.

Cosa sono gli alleli?

Gli alleli sono le forme alternative che un gene può assumere e occupano posizioni identiche sui cromosomi omologhi (*loci*). I due alleli si riferiscono alla stessa *caratteristica* e possono essere entrambi dominanti (AA), entrambi recessivi (aa), oppure uno dominante e uno recessivo (Aa). Nel primo caso, l'individuo che porta per quel carattere due alleli dominanti viene detto **omozigote dominante**. Nel secondo caso, l'individuo che porta entrambi gli alleli recessivi viene denominato omozigote recessivo per quel carattere. Infine, l'individuo eterozigote porta per un determinato carattere un allele dominante e uno recessivo. Ad esempio, [l'albinismo](#) è un'anomalia genetica autosomica recessiva, ovvero si manifesta solo se su entrambi gli alleli è presente il difetto (aa). L'allele dominante prevale sul recessivo, quindi in un individuo eterozigote (Aa) l'albinismo non si manifesta, il soggetto mostra una pigmentazione normale e viene detto "*portatore sano*". Il soggetto omozigote dominante (AA) non porta il difetto su nessuno dei due alleli e mostra una pigmentazione normale.

Mutazioni di sequenza e cromosomiche

Un'ulteriore classificazione considera una suddivisione in **mutazioni di sequenza** e in **mutazioni cromosomiche** a seconda se interessa la sequenza del DNA, nel primo caso, o la struttura cromosomiale/numero di cromosomi, nel secondo caso. La semplice sequenza dei nucleotidi (struttura primaria del DNA) determina l'informazione genetica e i cromosomi (come sovrastruttura di impacchettamento dei filamenti di DNA) sono il sito di stoccaggio di questa informazione. Pertanto la perdita di porzioni cromosomiche equivale a perdita di pezzi di informazione genetica.

Le mutazioni di sequenza o mutazioni geniche sono alterazioni della sequenza nucleotidica e possono essere mutazioni puntiformi, delezioni o inserzioni, o mutazioni a triplette ripetute.

Mutazioni puntiformi

La mutazione puntiforme è una sostituzione di un nucleotide con un altro che può provocare conseguenze più o meno gravi alterando o meno la funzionalità della proteina. A seconda dell'effetto provocato sulla proteina dividiamo le mutazioni puntiformi in **silenti**, **di senso** o di **stop**.

Nella mutazione **silente** cambia la sequenza del DNA, cambiano uno o più nucleotidi, ma il trascritto prodotto non risulta alterato nella sua funzionalità. La mutazione pur essendoci a livello di sequenza non produce effetti.

Le mutazioni di **senso** sono mutazioni che invece comportano alterazioni sul trascritto: cambia il nucleotide e cambia anche la sequenza della proteina che viene codificata. Tuttavia l'effetto può essere molteplice a seconda dei casi. Infatti questo tipo di mutazione può essere più o meno dannoso a seconda se si tratta di mutazione *conservativa* o *non conservativa*.

- **conservativa** quando, ad esempio, un amminoacido basico come la lisina viene mutato in un altro amminoacido, ma sempre basico, come l'istidina. In questo caso cambia l'amminoacido, ma la struttura chimica è conservata per cui la proteina potrebbe continuare a funzionare.
- **non conservativa** quando un amminoacido basico, come l'arginina, viene mutato in un amminoacido appartenente ad un'altra categoria, ad esempio quella degli amminoacidi acidi come l'acido glutammico. In quest'ultimo caso la probabilità che la proteina così mutata continui a funzionare è bassissima.

Nella mutazione di **stop** l'alterazione porta alla formazione di un codone di stop (TAA, TAG, TGA), per cui si avrà l'interruzione errata della traduzione della proteina durante la sua codifica e la conseguente formazione di una proteina tronca. Solitamente una proteina così tronca risulta non funzionante o possiede una funzionalità alterata.

Delezioni e inserzioni

Nel caso delle delezioni o inserzioni abbiamo la perdita o l'inserzione di un nucleotide all'interno della sequenza di DNA. Quando viene inserito un nucleotide all'interno della sequenza, o quando viene eliminato, la proteina che ne deriva potrebbe iniziare nello stesso modo dell'originale non mutata, ma a valle mostrare una sequenza alterata. L'inserzione/delezione infatti potrebbe modificare lo schema di lettura, si parla infatti di mutazione di **frameshift**. Nella figura 1 è mostrato un

esempio di una mutazione frameshift: viene inserito un nucleotide (“A” in rosso) nel terzo codone e i nucleotidi successivi scalano di un posto modificando lo schema di lettura.

Mutazioni da triplette ripetute

Le mutazioni da triplette ripetute sono caratterizzate dalla ripetizione di una tripletta di nucleotidi. Queste alterazioni sono molto tipiche di alcuni tipi di patologie. Sono facilmente riconoscibili esaminando un albero genealogico, poiché mostrano il **fenomeno dell’anticipazione**, ovvero man mano che le generazioni vanno avanti i soggetti si ammalano sempre più precocemente.

La [Sindrome dell’X Fragile](#) ad esempio è una patologia causata da mutazioni da triplette ripetute ed è la seconda causa di ritardo mentale dopo la Sindrome di Down. Presenta il fenomeno dell’anticipazione poiché il numero di triplette aumenta man mano che vanno avanti le generazioni, con un aumento delle manifestazioni fenotipiche e cliniche della patologia. Colpisce prevalentemente i maschi perché sono in emizigosi per il cromosoma X. Le femmine sono affette da ritardo mentale nel 30-50% dei casi (di solito in maniera lieve).

Mutazioni cromosomiche

Le mutazioni cromosomiche comprendono anomalie di struttura o di numero.

Mutazioni cromosomiche di numero

Con il termine **ploidia** definiamo il numero di cromosomi presenti nel nucleo delle cellule. La **diploidia (2n)** è la condizione di normalità nell’uomo, definita dalla presenza di due copie di ciascun cromosoma, definiti **omologhi**, uno ereditato dalla mamma, l’altro dal padre all’atto della fecondazione e fusione dei gameti che essendo **aploidi (n)** presentano soltanto 23 cromosomi singoli. Pertanto ciascuna cellula somatica nell’organismo dell’uomo possiede 23 coppie di cromosomi per un totale di 46 cromosomi. L’assetto cromosomico di un individuo è definito **cariotipo**.

Questa normale condizione numerica può essere alterata, ad esempio nel caso della **polisomia** in cui si ha la presenza di più di due cromosomi omologhi. L’esempio più comune è la **trisomia**, in cui si ha la presenza di un cromosoma in più, e la patologia più comunemente associata a questa condizione è la [sindrome di Down](#),

anche chiamata trisomia del 21. In alcuni casi può essere presente uno solo dei due cromosomi omologhi e questa condizione è definita **monosomia**. Le monosomie autosomiche sono incompatibili con la vita poiché la perdita di materiale genetico è troppo eccessiva, mentre quelle dei cromosomi sessuali possono essere compatibili con la vita.

Un esempio è la **Sindrome di Turner (X0)**, la monosomia del cromosoma X, i cui soggetti affetti sono di sesso femminile per la mancanza l' Y, che nell'uomo identifica il sesso maschile. Tuttavia l'assenza dell'intero cromosoma Y comporta una serie di problematiche tra cui ipogonadismo, riduzione dei caratteri sessuali, tendenza alla sterilità e alla bassa statura.

Trisomie e monosomie sono provocate dall'unione di un gamete **euploide**, con assetto cromosomico completo di 23 cromosomi, con un gamete **aneuploide**, che ha alterazioni nel numero di cromosomi presenti, ad esempio 22 o 24 cromosomi oppure da una non-disgiunzione meiotica durante lo sviluppo embrionale. Esiste anche una rara forma di Sindrome di Down (4% dei casi), detta "da traslocazione", in cui il cromosoma 21 in più è ereditato da uno dei due genitori. In quest'ultimo caso il genitore che porta la traslocazione è fenotipicamente normale, ma possiede il cromosoma 21 traslocato solitamente sul cromosoma 14. L'assetto cromosomico della progenie sarà composto da due cromosomi 21 ereditati da entrambi i genitori e dal terzo cromosoma 21 situato sul cromosoma 14 ereditato dal genitore portatore.

Mutazioni cromosomiche di struttura

In questo caso il numero totale dei cromosomi non cambia, per l'uomo sarà sempre 46. Possiamo dividere queste mutazioni in due categorie: con perdita o guadagno di materiale genetico oppure senza perdita o guadagno di materiale genetico.

Nel primo caso è possibile imbattersi in **delezioni**, in cui si ha la perdita di materiale genetico poiché viene perso un frammento di cromosoma; **in duplicazioni**, in cui si ha un aumento del materiale genetico poiché parte del cromosoma viene duplicato; oppure in **traslocazioni** non bilanciate, in cui abbiamo uno scambio di materiale genetico tra cromosomi durante il quale parte dell'informazione genetica viene persa.

Le **traslocazioni bilanciate**, invece, appartengono al secondo caso poiché durante lo scambio di materiale genetico tra cromosomi non avviene nessuna perdita di informazione. Un altro caso appartenente alla seconda categoria è l'**inversione** che

non prevede una perdita o un guadagno di materiale genetico, ma in seguito ad una rottura una parte del cromosoma viene riunita in posizione invertita per cui si avrà una inversione anche della sequenza genica

Alterazioni di struttura particolari e facilmente individuabili durante l'esame del **cariotipo** sono il **cromosoma ad anello**, in cui un cromosoma si ripiega su se stesso formando un cerchio, oppure l' **isocromosoma**, condizione caratterizzata da un cromosoma che possiede la stessa informazione genetica, e quindi la stessa struttura, sia sul suo braccio lungo che su quello corto. La formazione del cromosoma ad anello è dovuta alla perdita dei telomeri, le estremità infatti vengono definite "appiccicose". Queste alterazioni strutturali si ritrovano prevalentemente a livello somatico, la loro presenza nella linea germinale implicherebbe la mancata formazione del feto.

Conclusioni

Mutazioni a livello del DNA sono alla base di moltissime patologie con diverso tasso di gravità. È di fondamentale importanza pertanto capire come le mutazioni siano strutturate, indagarne le cause e valutare gli effetti che queste provocano sul fenotipo in modo da sviluppare metodi e terapie per contrastarle.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <https://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/genetica/mutazioni-geniche-cromosomiche-e-genomiche/>