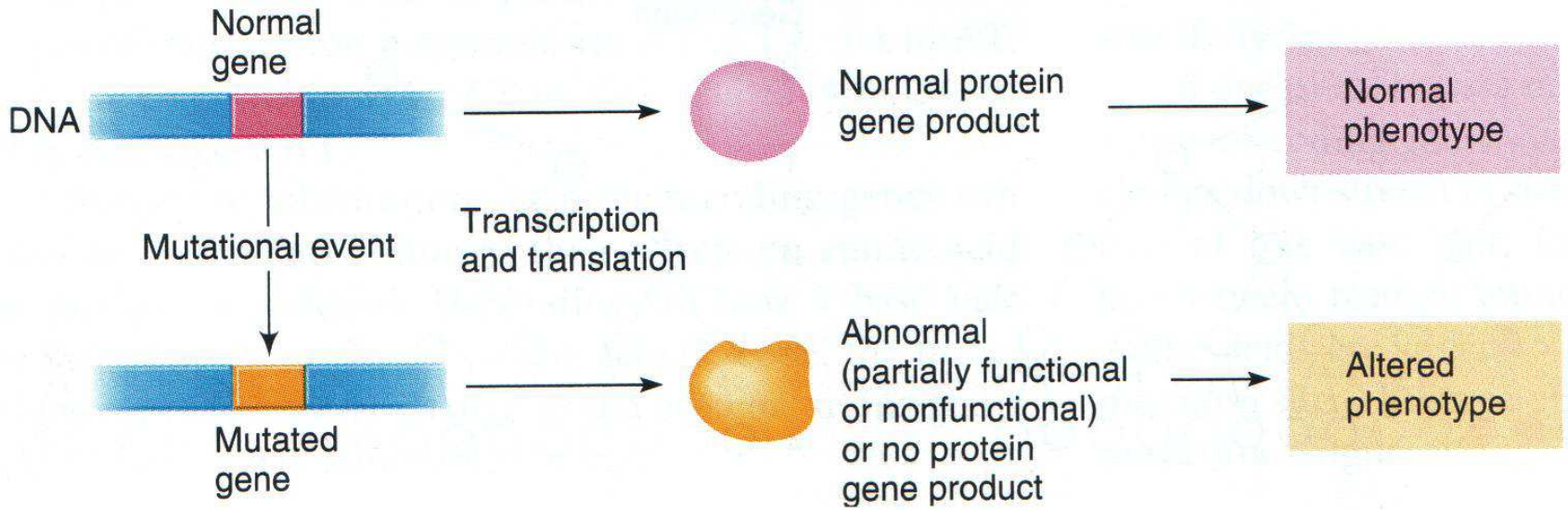
# Mutazioni Geniche

Cambiamenti nella sequenza nucleotidica del DNA. Tali cambiamenti **possono** alterare l'informazione genetica.

- Mutazioni **spontanee** — reazioni chimiche, radiazioni naturali, errori nella replicazione del DNA
- Mutazioni **indotte** — mutageni fisici, chimici, biologici

Figure 19.1

**Concept of a mutation in the protein-coding region of a gene.** (Note that not all mutations lead to altered proteins, and not all mutations are in protein-coding regions.)



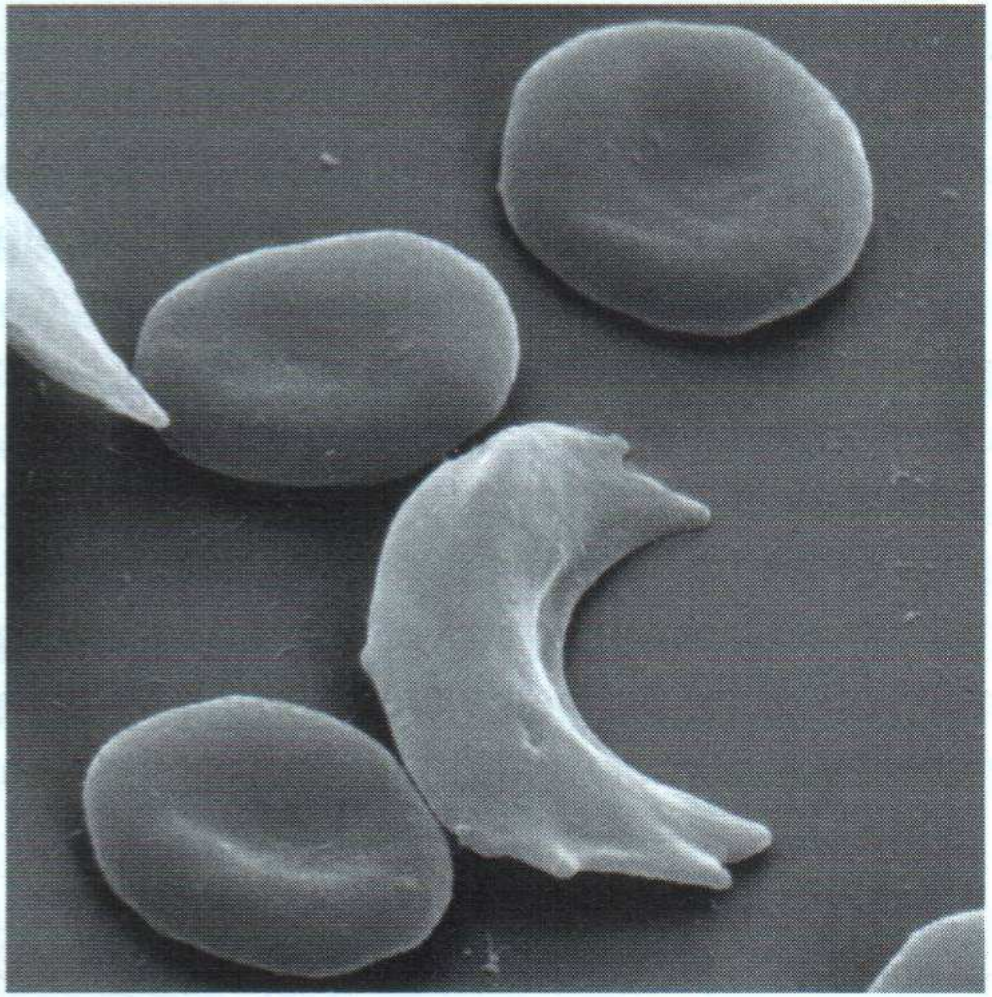
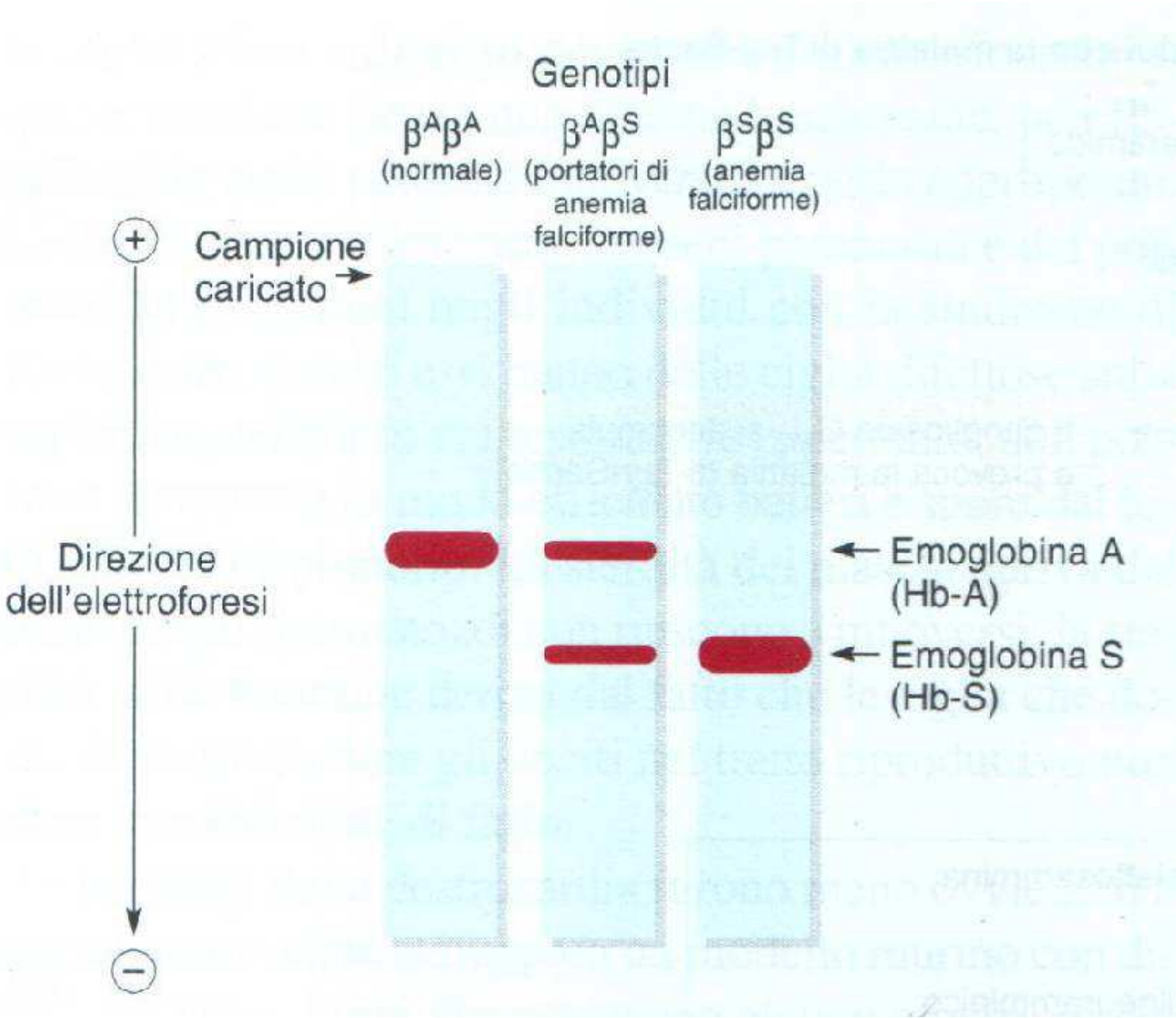


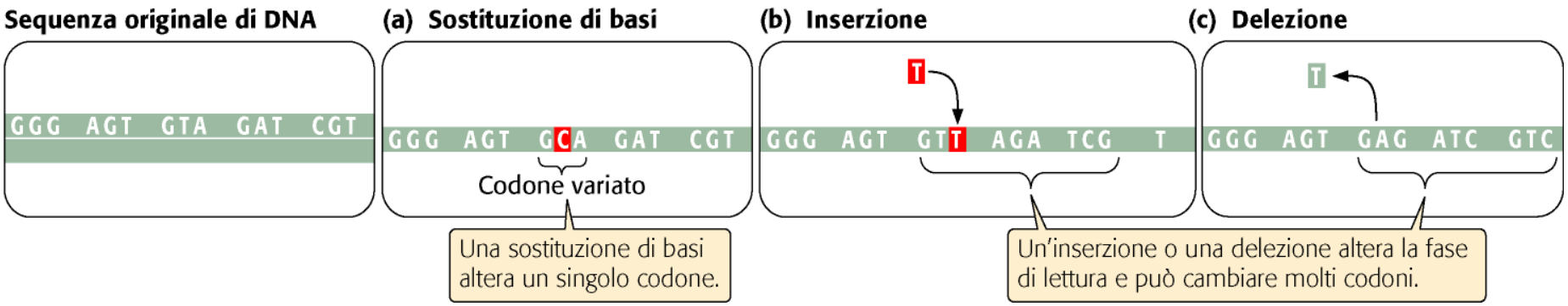
**Figura 4.7**
**Fotografia al microscopio elettronico di tre globuli rossi normali e di uno falciforme.**

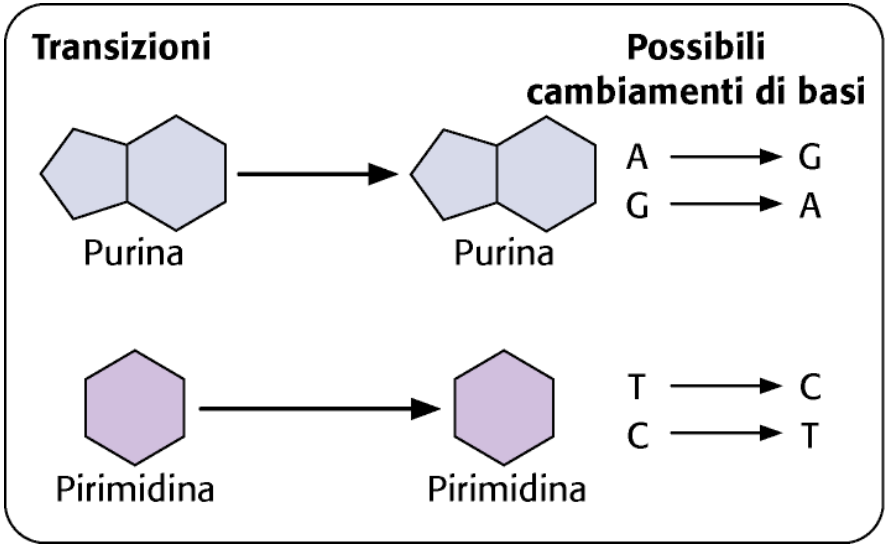

Genotipi
$\beta^A\beta^A$ (normale)
$\beta^A\beta^S$ (portatori di anemia falciforme)
$\beta^S\beta^S$ (anemia falciforme)
+
Campione caricato
Direzione dell'elettroforesi
−
Emoglobina A (Hb-A)
Emoglobina S (Hb-S)

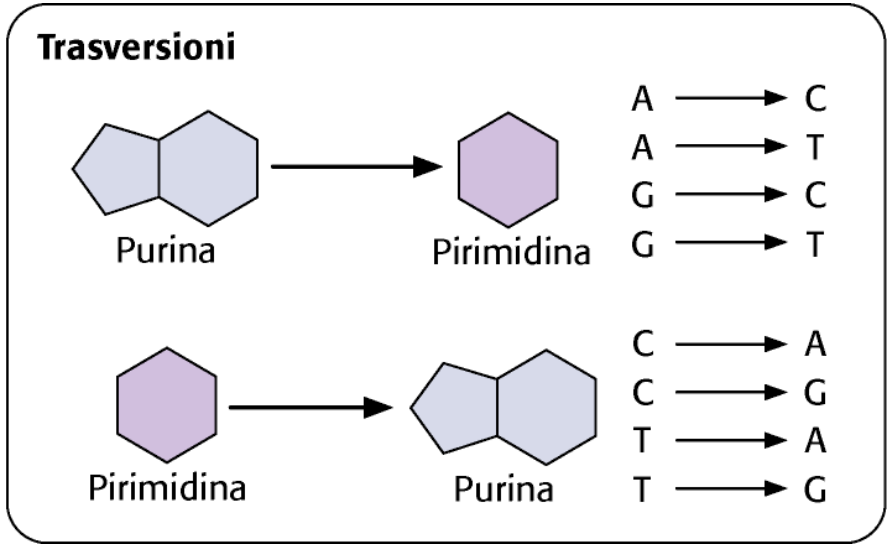
Mutazioni **puntiformi**: alterano un singolo nucleotide (una coppia di basi)

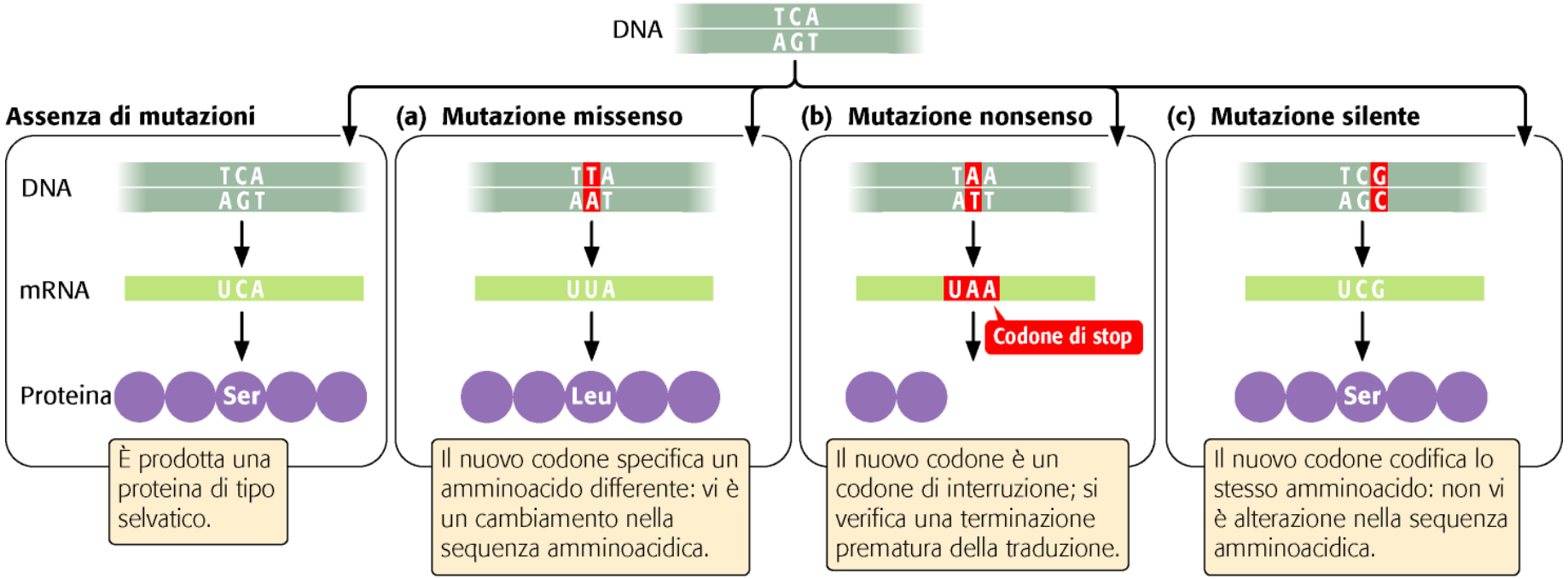
- Mutazioni per **sostituzione** di base

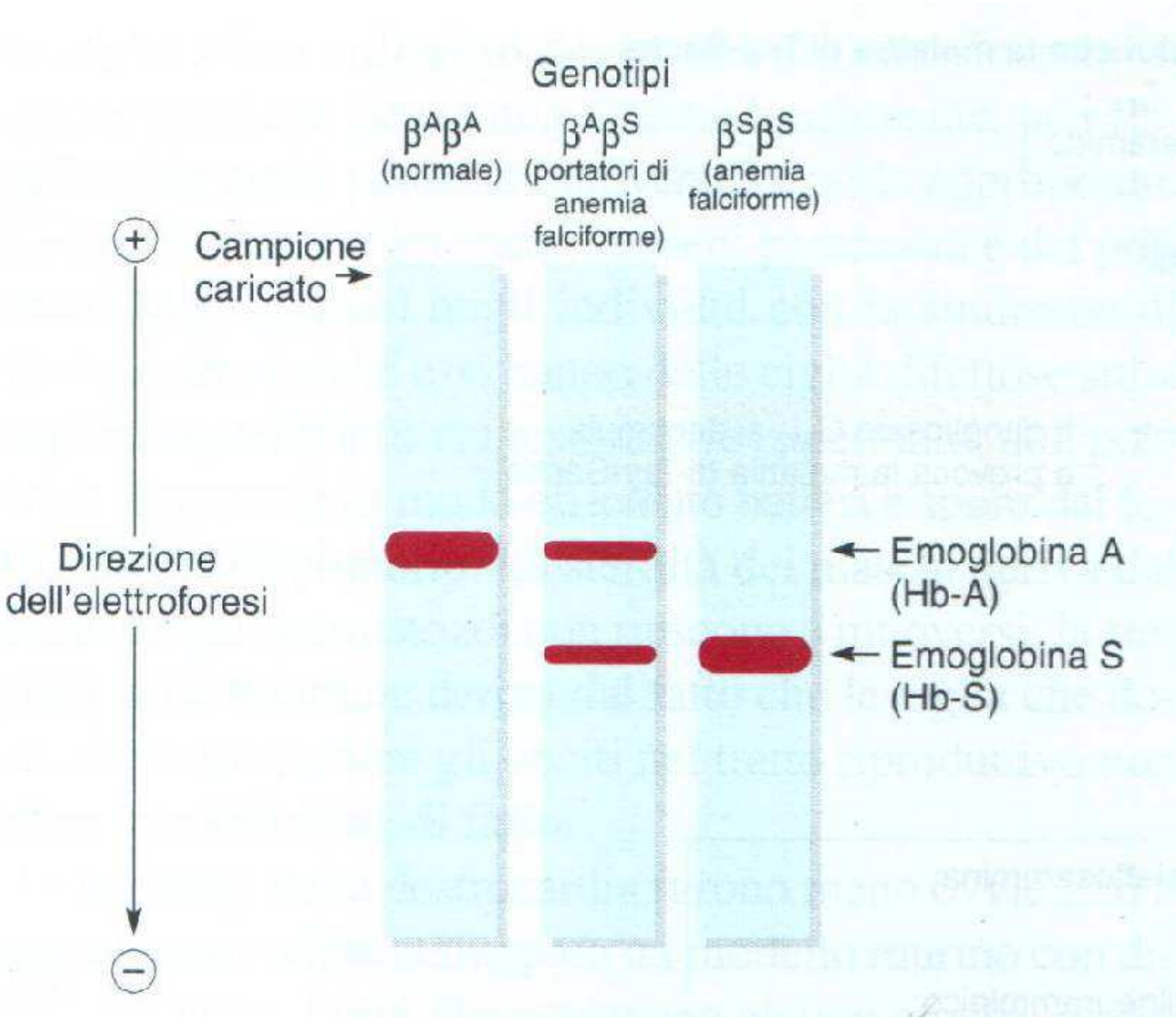
- Mutazioni per **inserzione/delezione** di base


Sequenza originale di DNA
GGG AGT GTA GAT CGT
(a) Sostituzione di basi
GGG AGT GCA GAT CGT
Codone variato
Una sostituzione di basi altera un singolo codone.
(b) Inserzione
T
GGG AGT GTT AGA TCG T
(c) Delezione
T
GGG AGT GAG ATC GTC
Un'inserzione o una delezione altera la fase di lettura e può cambiare molti codoni.


Transizioni
Possibili cambiamenti di basi
Purina
Purina
A → G
G → A
Pirimidina
Pirimidina
T → C
C → T


Trasversioni
Purina
Pirimidina
A → C
A → T
G → C
G → T
Pirimidina
Purina
C → A
C → G
T → A
T → G


DNA
TCA
AGT
Assenza di mutazioni
DNA
TCA
AGT
mRNA
UCA
Proteina
Ser
È prodotta una proteina di tipo selvatico.
(a) Mutazione missenso
TTA
AAT
UUA
Leu
Il nuovo codone specifica un amminoacido differente: vi è un cambiamento nella sequenza amminoacidica.
(b) Mutazione nonsenso
TAA
ATT
UAA
Codone di stop
Il nuovo codone è un codone di interruzione; si verifica una terminazione prematura della traduzione.
(c) Mutazione silente
TCG
AGC
UCG
Ser
Il nuovo codone codifica lo stesso amminoacido: non vi è alterazione nella sequenza amminoacidica.


Genotipi
$\beta^A\beta^A$ (normale)
$\beta^A\beta^S$ (portatori di anemia falciforme)
$\beta^S\beta^S$ (anemia falciforme)
+
Campione caricato
Direzione dell'elettroforesi
−
Emoglobina A (Hb-A)
Emoglobina S (Hb-S)

filamento singolo di un gene normale per la globina β

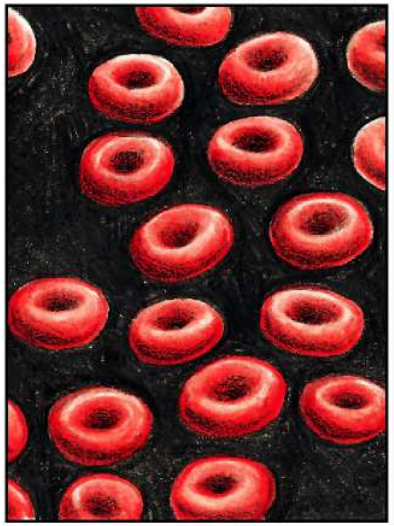
G T G C A C C T G A C T C C T G A G G A G ---

G T G C A C C T G A C T C C T G T G G A G ---

filamento singolo di un gene mutato per la globina β

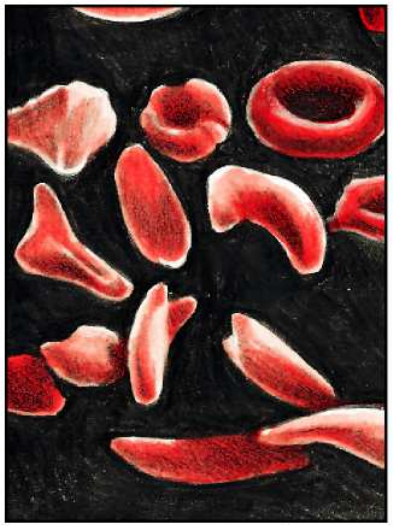
unico nucleotide cambiato (mutazione)

(A)



(B)

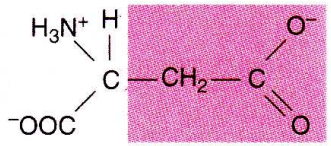
5 μm



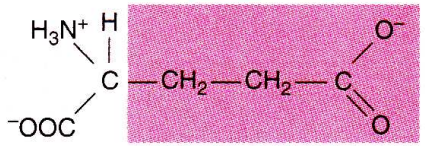
(C)

5 μm

**Acidic**

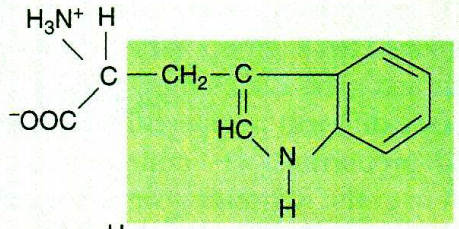


Aspartic acid
(Asp) (D)

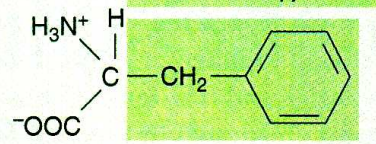


Glutamic acid
(Glu) (E)

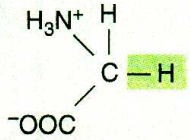
**Neutral, nonpolar**



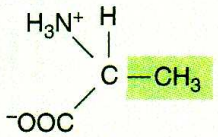
Tryptophan
(Trp) (W)



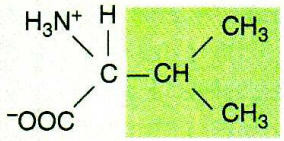
Phenylalanine
(Phe) (F)



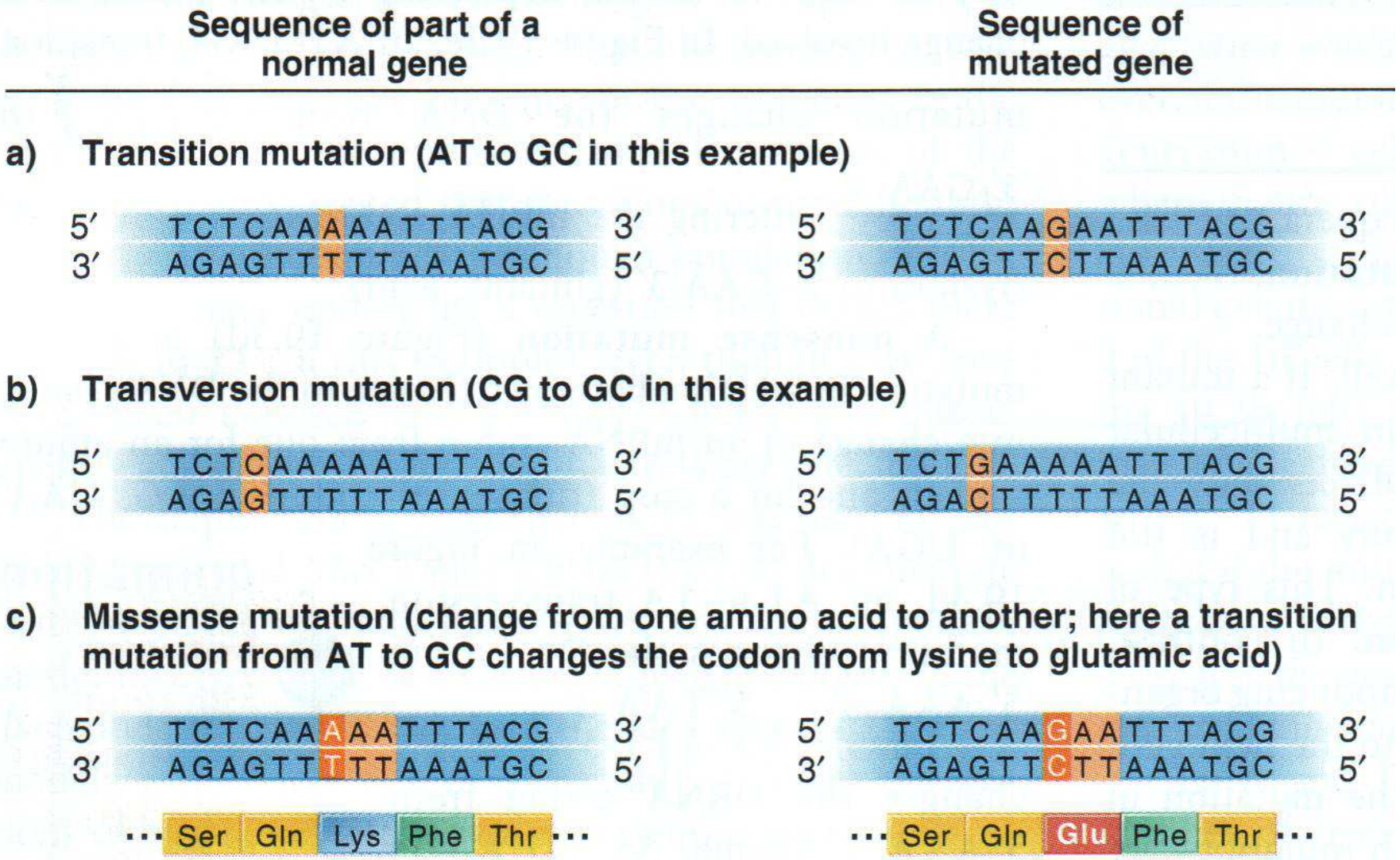
Glycine
(Gly) (G)

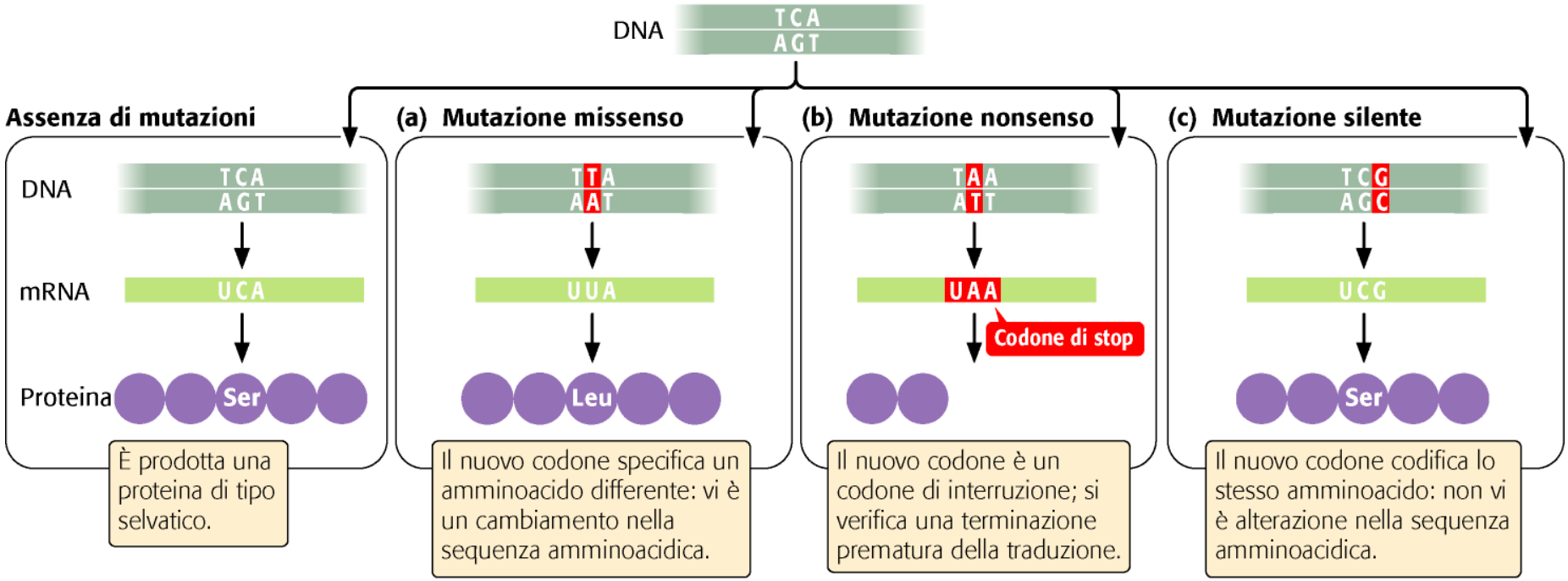


Alanine
(Ala) (A)



Valine
(Val) (V)

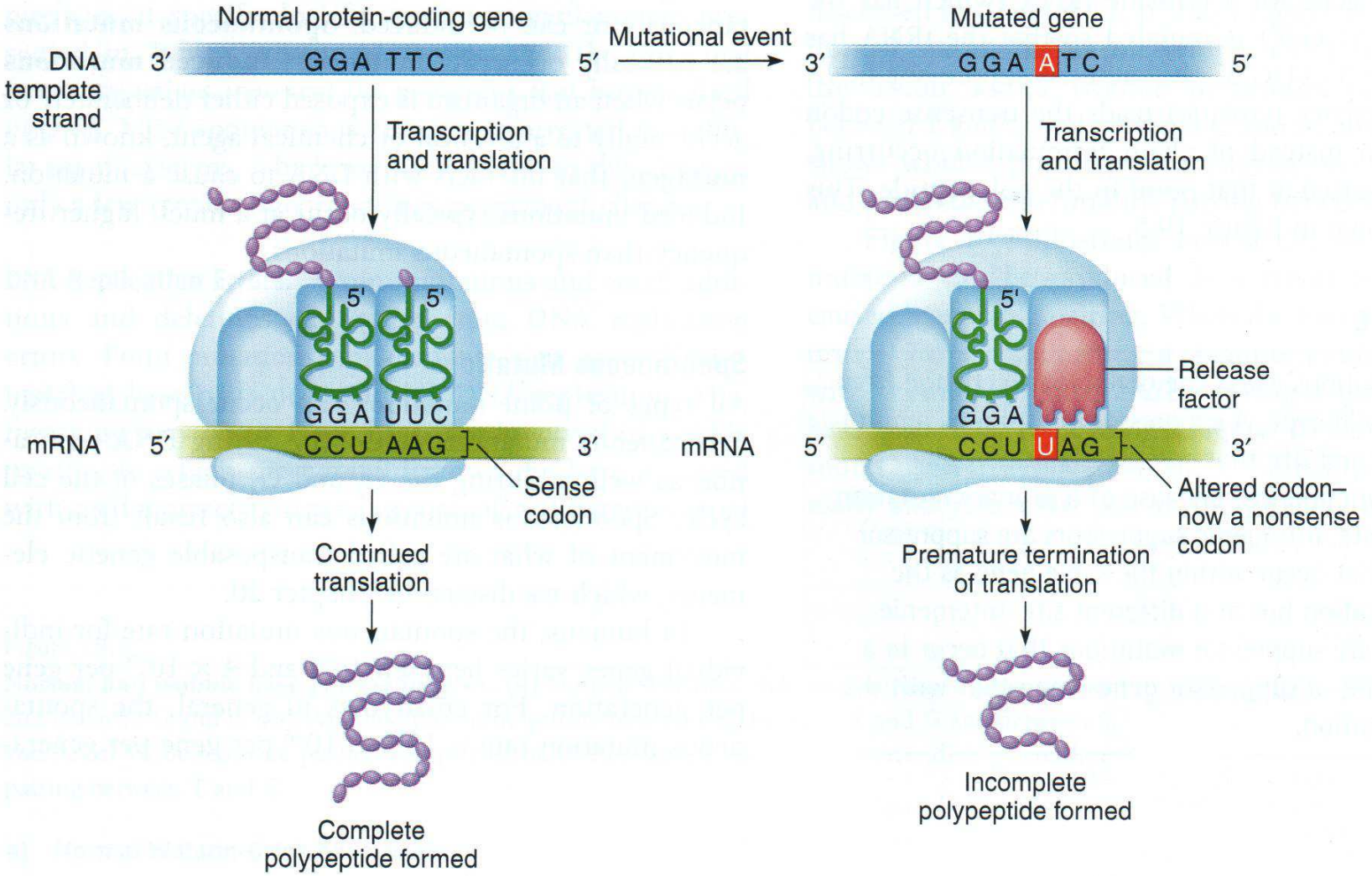

Sequence of part of a normal gene
Sequence of mutated gene
a) Transition mutation (AT to GC in this example)
5′ TCTCAAAAATTTACG 3′
3′ AGAGTTTTTAAATGC 5′
5′ TCTCAAGAATTTACG 3′
3′ AGAGTTCTTAAATGC 5′
b) Transversion mutation (CG to GC in this example)
5′ TCTCAAAAATTTACG 3′
3′ AGAGTTTTTAAATGC 5′
5′ TCTGAAAAATTTACG 3′
3′ AGACTTTTTAAATGC 5′
c) Missense mutation (change from one amino acid to another; here a transition mutation from AT to GC changes the codon from lysine to glutamic acid)
5′ TCTCAAAAATTTACG 3′
3′ AGAGTTTTTAAATGC 5′
5′ TCTCAAGAATTTACG 3′
3′ AGAGTTCTTAAATGC 5′
··· Ser Gln Lys Phe Thr ···
··· Ser Gln Glu Phe Thr ···

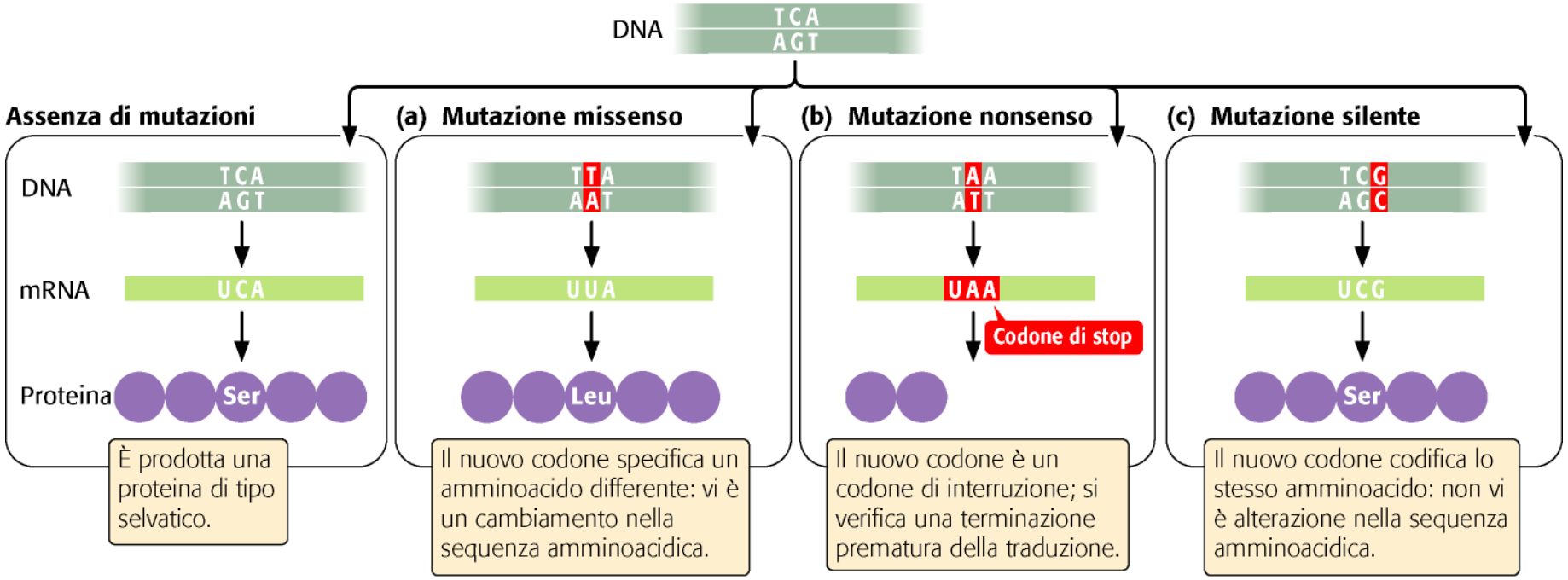

DNA
TCA
AGT
Assenza di mutazioni
DNA
TCA
AGT
mRNA
UCA
Proteina
Ser
È prodotta una proteina di tipo selvatico.
(a) Mutazione missenso
TTA
AAT
UUA
Leu
Il nuovo codone specifica un amminoacido differente: vi è un cambiamento nella sequenza amminoacidica.
(b) Mutazione nonsenso
TAA
ATT
UAA
Codone di stop
Il nuovo codone è un codone di interruzione; si verifica una terminazione prematura della traduzione.
(c) Mutazione silente
TCG
AGC
UCG
Ser
Il nuovo codone codifica lo stesso amminoacido: non vi è alterazione nella sequenza amminoacidica.

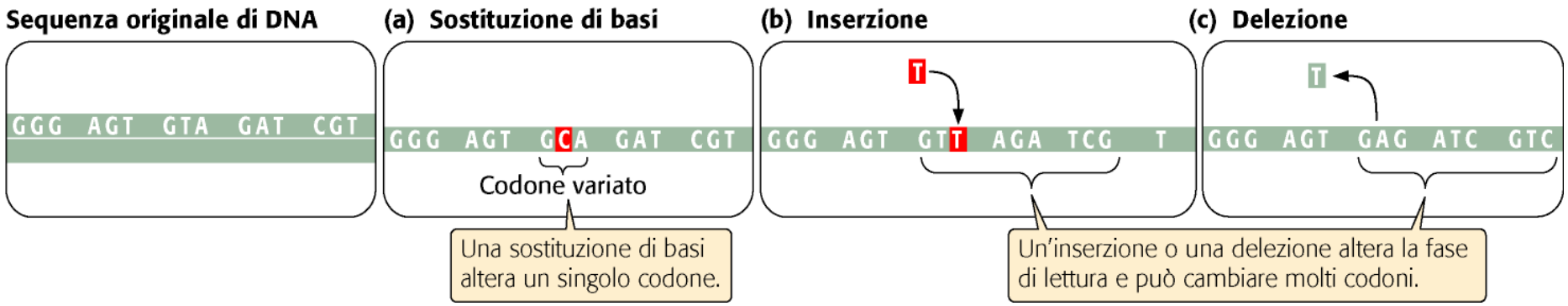
**d) Nonsense mutation (change from an amino acid to a stop codon; here a transversion mutation from AT to TA changes the codon from lysine to UAA stop codon)**

**Figure 19.4**

**A nonsense mutation and its effect on translation.**




DNA
TCA
AGT
Assenza di mutazioni
DNA
TCA
AGT
mRNA
UCA
Proteina
Ser
È prodotta una proteina di tipo selvatico.
(a) Mutazione missenso
TTA
AAT
UUA
Leu
Il nuovo codone specifica un amminoacido differente: vi è un cambiamento nella sequenza amminoacidica.
(b) Mutazione nonsenso
TAA
ATT
UAA
Codone di stop
Il nuovo codone è un codone di interruzione; si verifica una terminazione prematura della traduzione.
(c) Mutazione silente
TCG
AGC
UCG
Ser
Il nuovo codone codifica lo stesso amminoacido: non vi è alterazione nella sequenza amminoacidica.

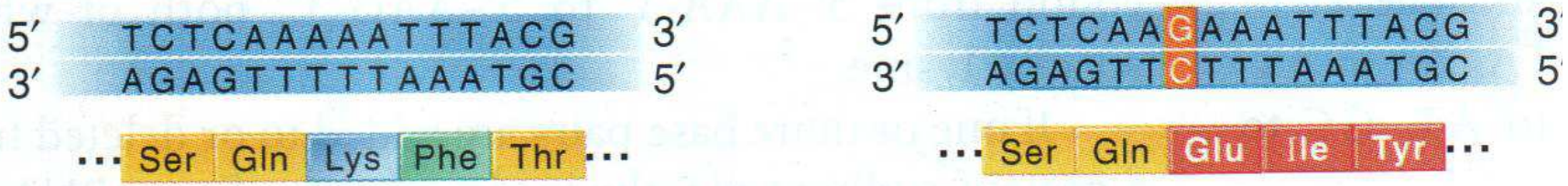

Sequenza originale di DNA
GGG AGT GTA GAT CGT
(a) Sostituzione di basi
GGG AGT GCA GAT CGT
Codone variato
Una sostituzione di basi altera un singolo codone.
(b) Inserzione
T
GGG AGT GTT AGA TCG T
(c) Delezione
T
GGG AGT GAG ATC GTC
Un'inserzione o una delezione altera la fase di lettura e può cambiare molti codoni.

L’inserzione o delezione di uno o più nucleotidi in una regione codificante per una proteina **può causare** lo scivolamento del registro di lettura del mRNA a partire dal codone in cui è avvenuta la mutazione.

Le mutazioni che alterano il registro di lettura (**reading-frame**) sono le mutazioni **frame-shift**.

Le mutazioni frame-shift sono causate da inserzione o delezione di un numero di basi non multiplo di tre.

**g) Frameshift mutation (addition or deletion of one or more base pairs leading to change in reading frame; here the insertion of a GC base pair scrambles the message after glutamine)**

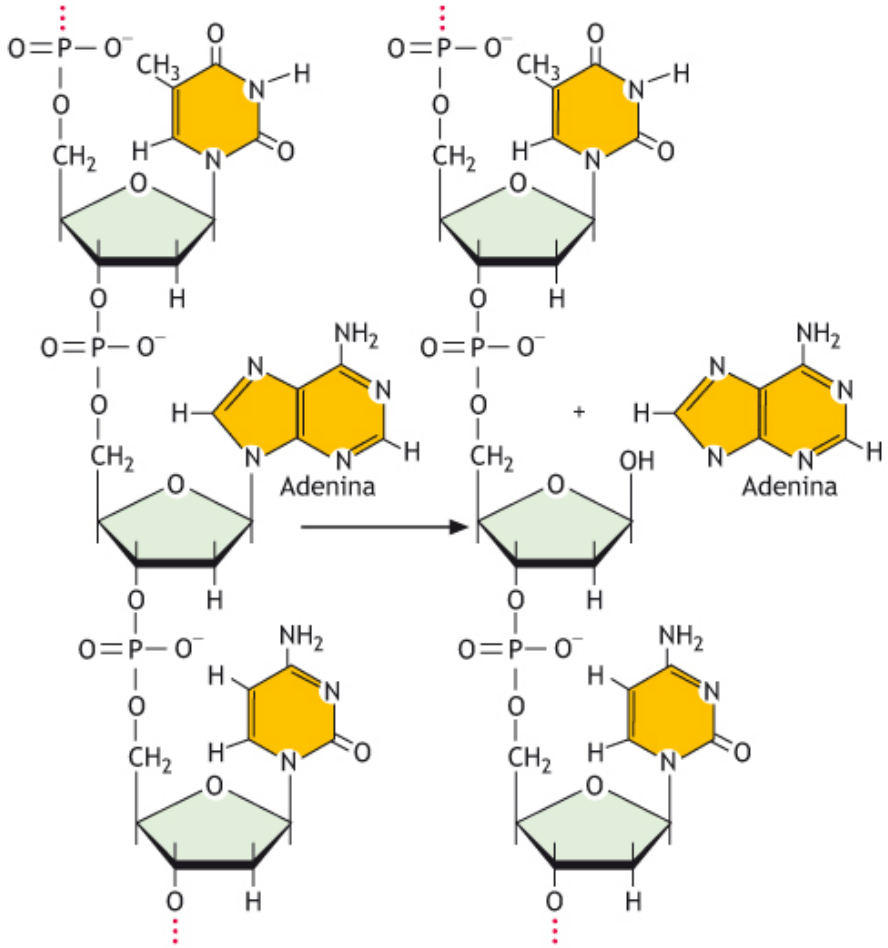


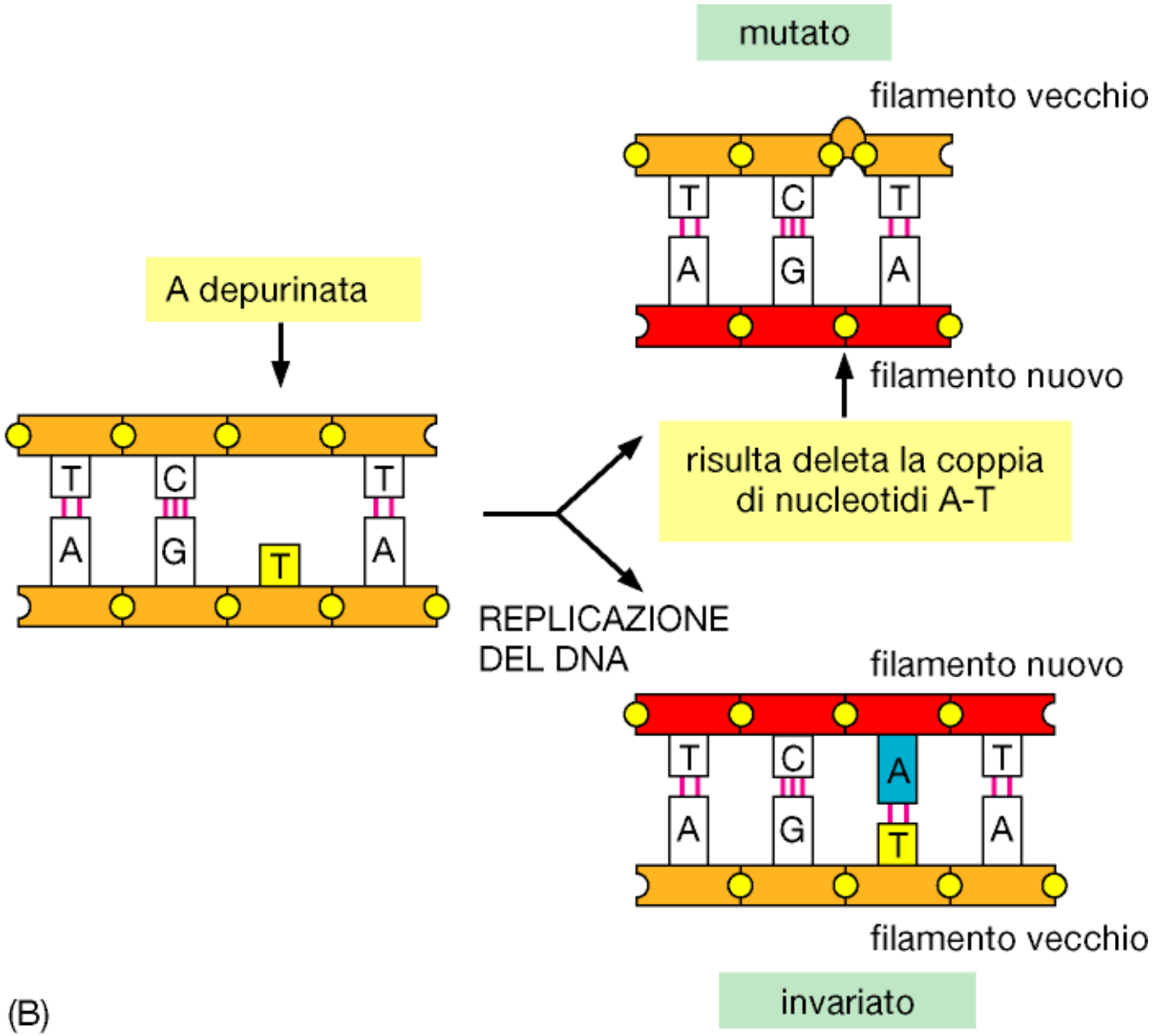
# Mutazioni spontanee

Reazioni chimiche idrolitiche possono originare mutazione:

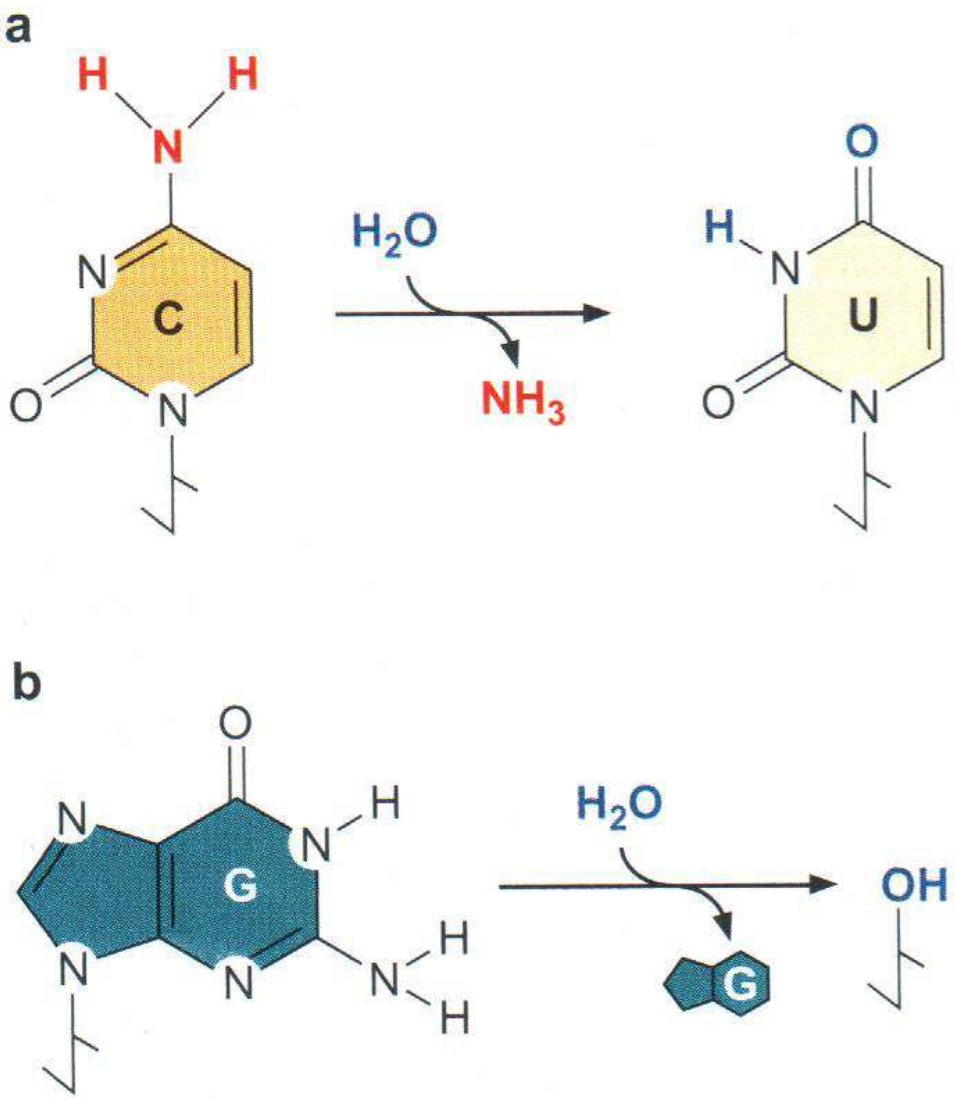
- Depurinazione rottura del legame N-glicosidico
- Deaminazione es: C → U

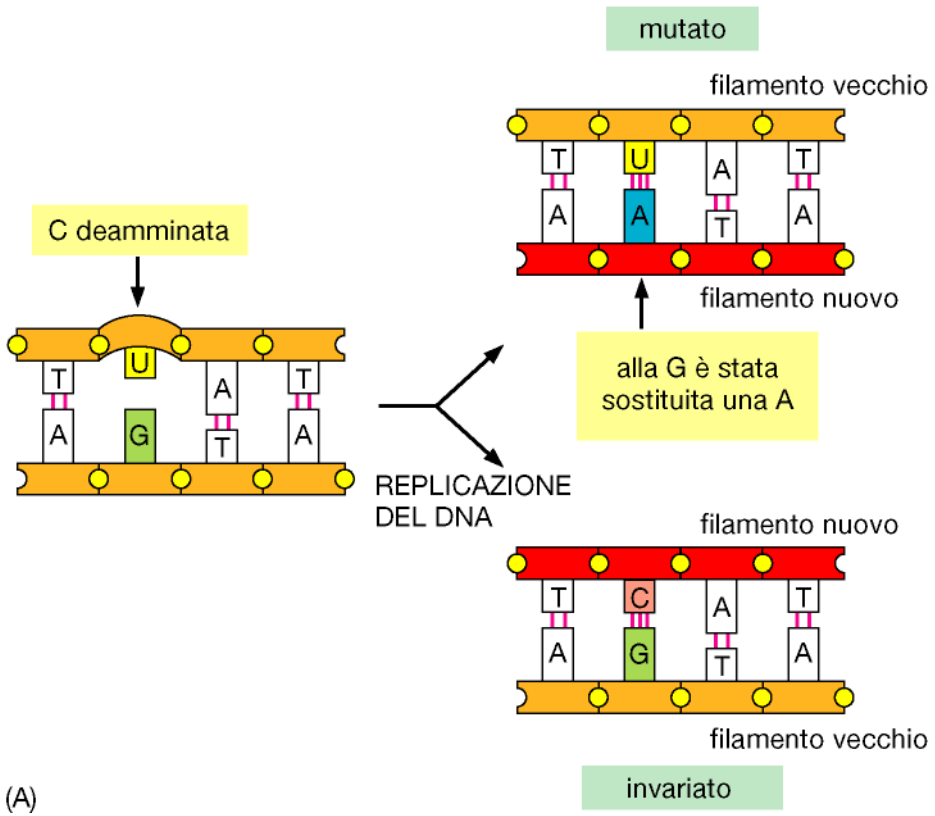
La deaminazione di una 5-$^{m}$C produce T. **Hot spot** per transizioni C → T


Adenina
Adenina

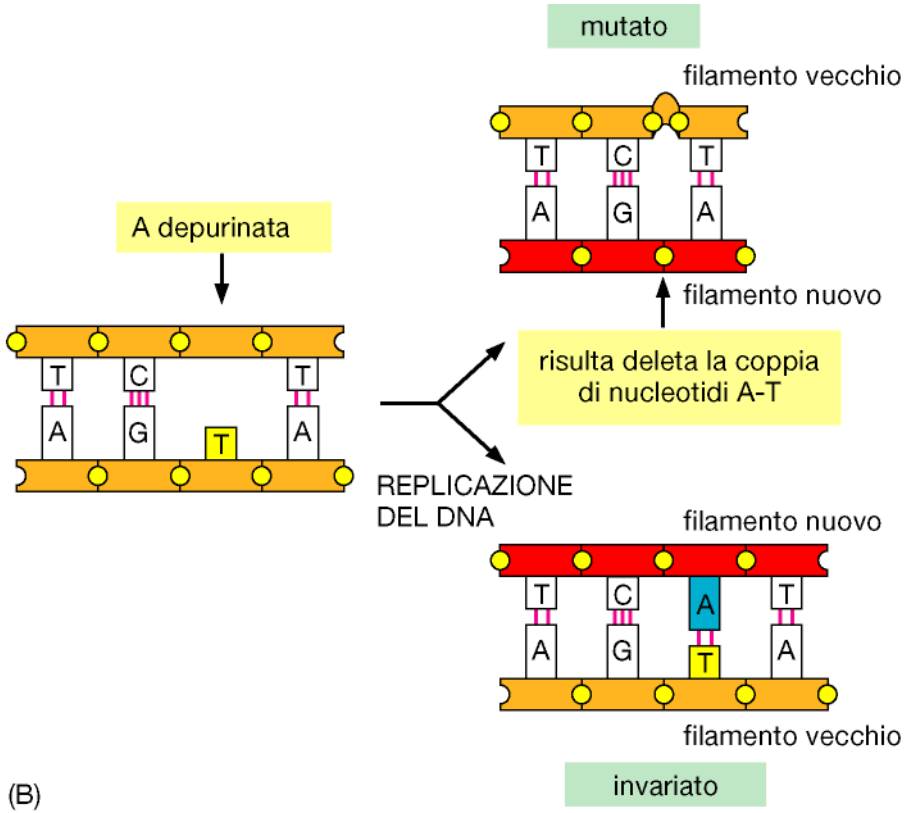

mutato
filamento vecchio
T
C
T
A
G
A
filamento nuovo
A depurinata
risulta deleta la coppia
di nucleotidi A-T
T
C
T
A
G
T
A
REPLICAZIONE
DEL DNA
filamento nuovo
T
C
A
T
A
G
T
A
filamento vecchio
invariato

(B)

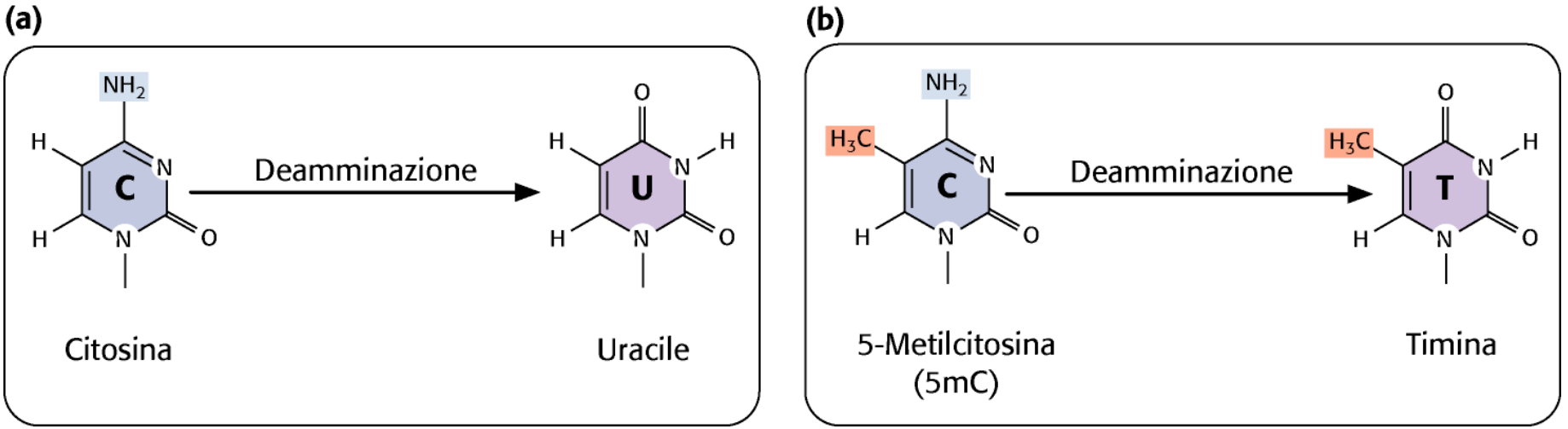

a
H
H
N
N
C
O
N
H2O
NH3
O
H
N
U
O
N
b
O
N
H
N
G
N
N
H
H
H2O
OH
G

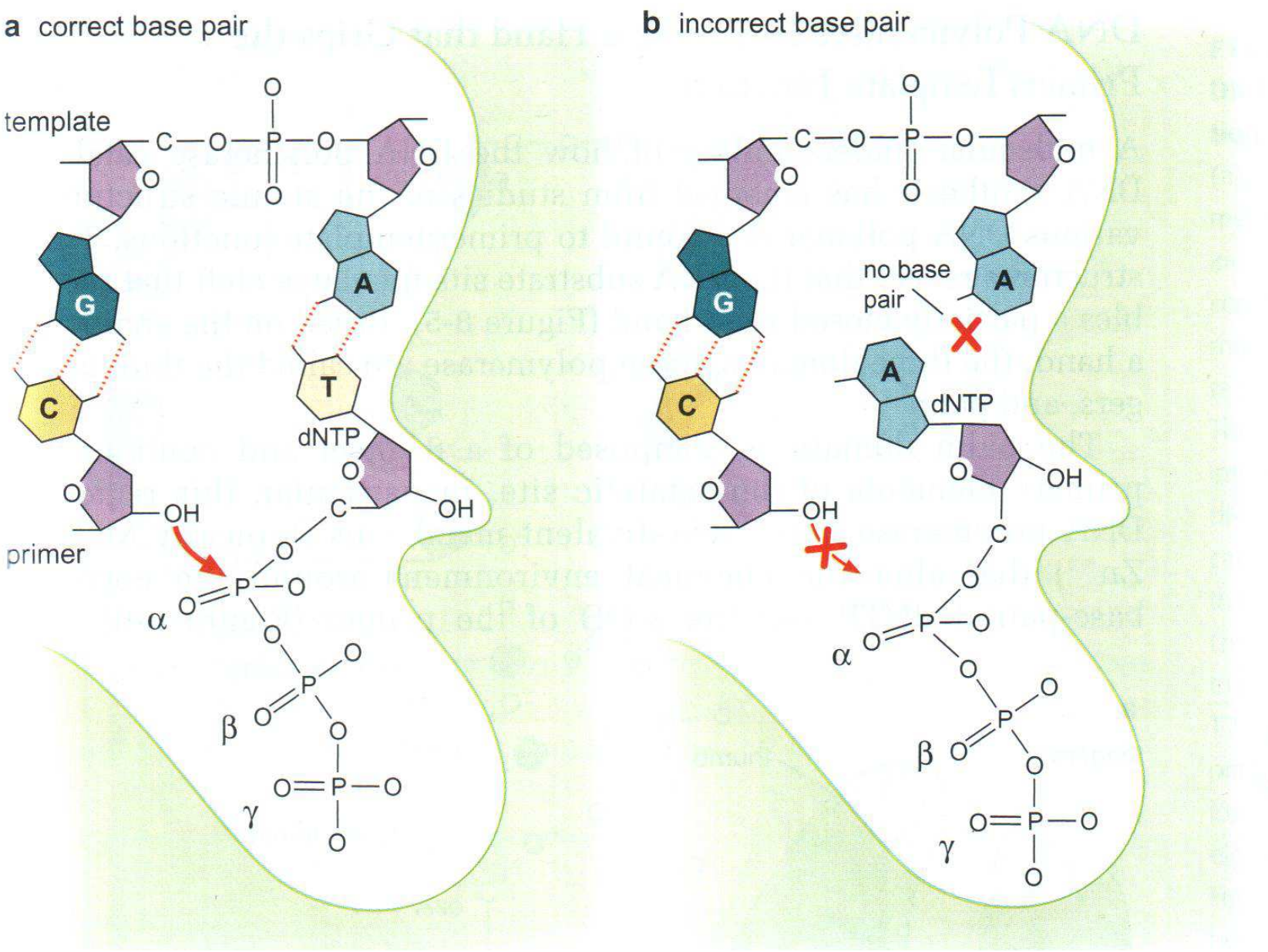

mutato
filamento vecchio
C deamminata
T U A T
A A T A
filamento nuovo
alla G è stata sostituita una A
T A A T
A G T A
REPLICAZIONE DEL DNA
filamento nuovo
T C A T
A G T A
filamento vecchio
invariato

(A)


mutato
filamento vecchio
A depurinata
T C T
A G A
filamento nuovo
risulta deleta la coppia di nucleotidi A-T
T C T
A G T A
REPLICAZIONE DEL DNA
filamento nuovo
T C A T
A G T A
filamento vecchio
invariato

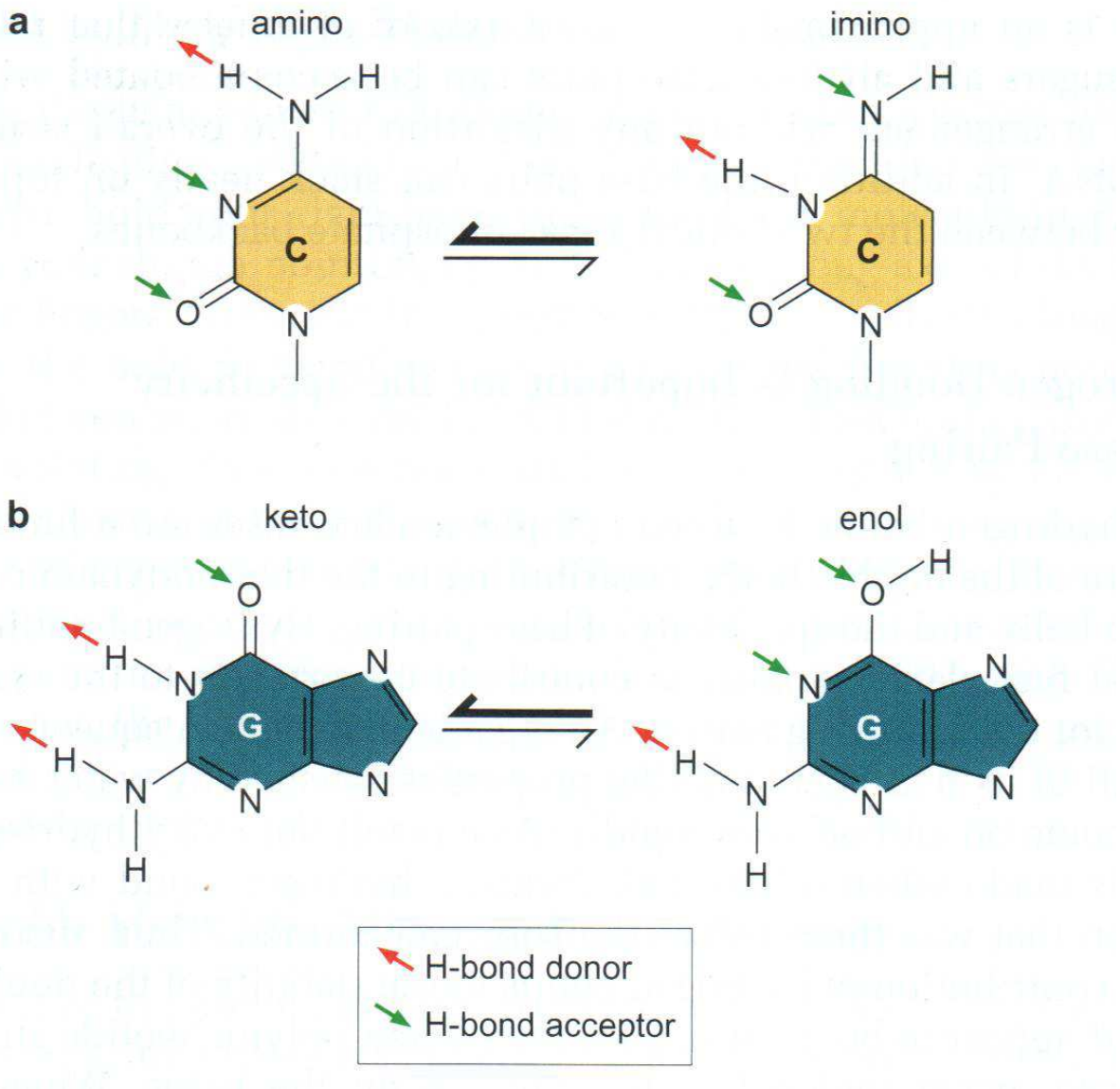
(B)

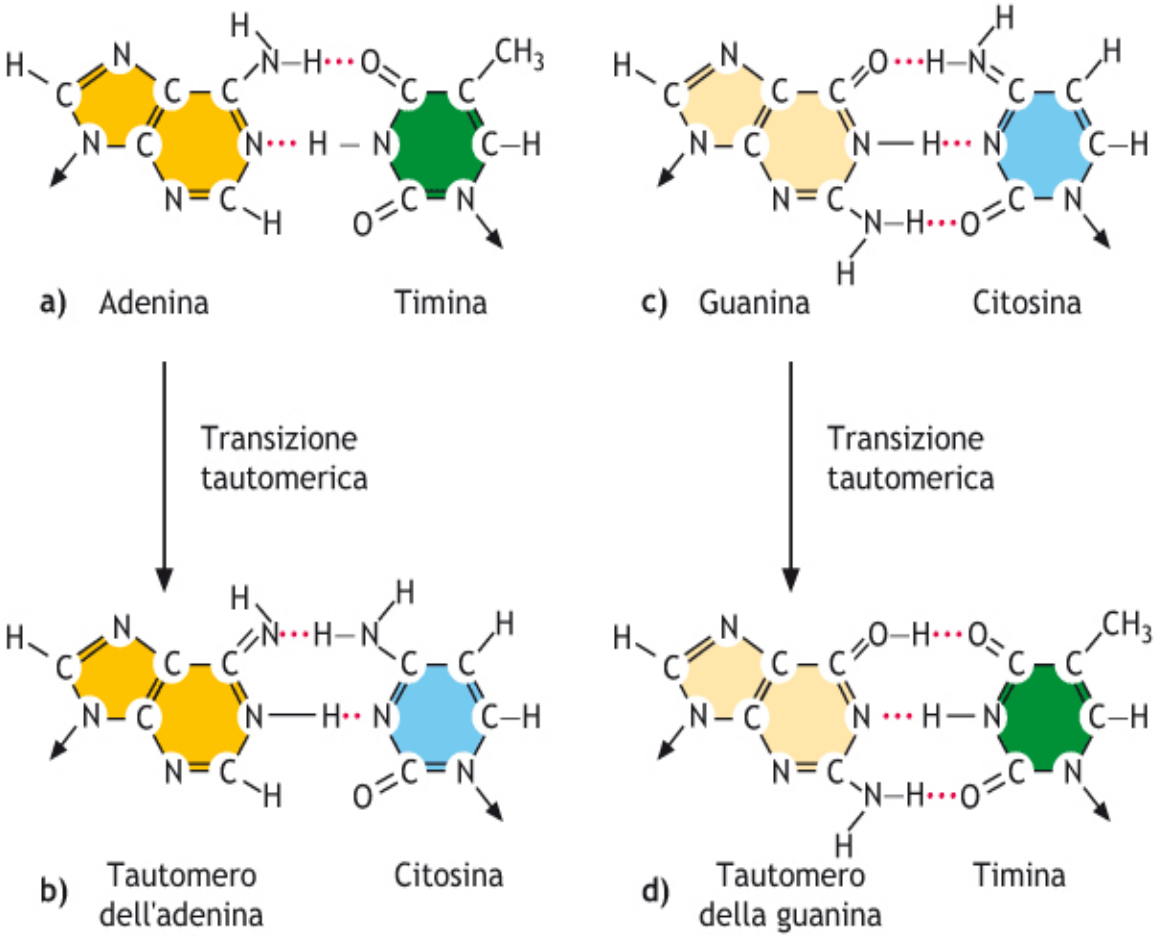

(a)
NH2
H
N
C
H
N
O
Deamminazione
O
H
N
H
U
H
N
O
Citosina
Uracile
(b)
NH2
H3C
N
C
H
N
O
Deamminazione
O
H3C
N
H
T
H
N
O
5-Metilcitosina
(5mC)
Timina


a correct base pair
template
G
C
A
T
dNTP
primer
OH
α
β
γ
b incorrect base pair
no base
pair
G
C
A
A
dNTP
OH
OH
α
β
γ

Le mutazioni spontanee dovute ad errori da parte della DNA polimerasi sono dovuti alla **tautomeria** delle basi.

Nella forma tautomerica (rara) le basi possono appaiarsi con basi diverse da quelle canoniche.


a
amino
imino
H
H
N
N
C
O
N
H
N
C
O
N
H
N
b
keto
enol
O
H
N
G
N
N
H
N
H
O
H
N
G
N
N
H
N
H
H-bond donor
H-bond acceptor


a) Adenina
Timina
Transizione tautomerica
b) Tautomero dell'adenina
Citosina
c) Guanina
Citosina
Transizione tautomerica
d) Tautomero della guanina
Timina

## Mutazioni indotte

| | |
|---|---|
| •Agenti fisici | radiazioni ionizzanti, raggi UV |
| •Agenti chimici | agenti alchilanti, analoghi di base, agenti intercalanti |
| •Agenti biologici | trasposoni |

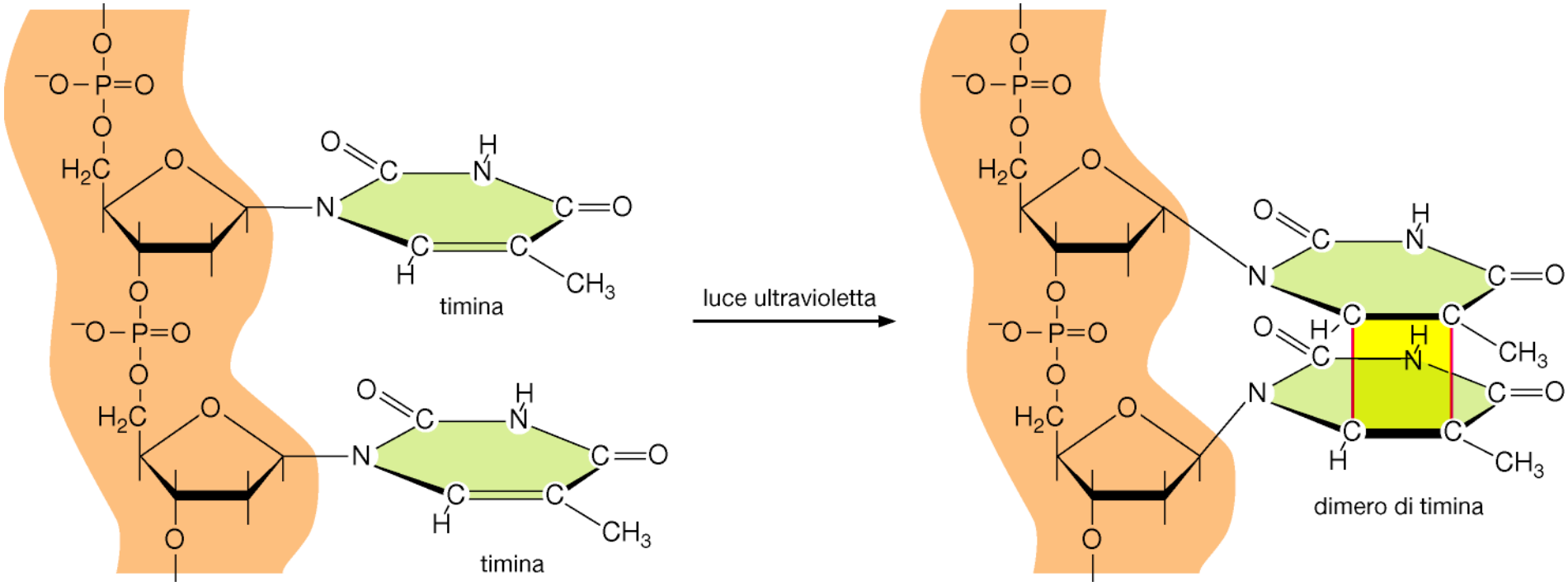
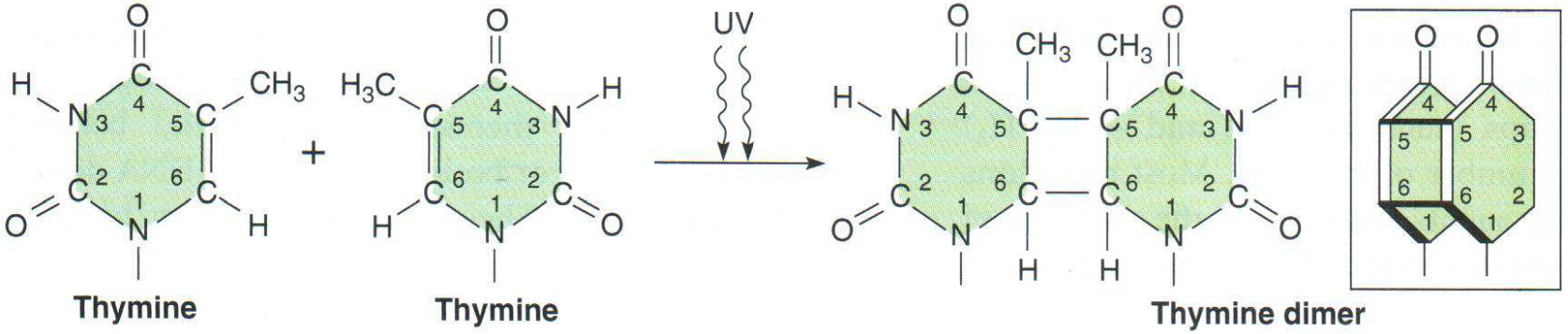
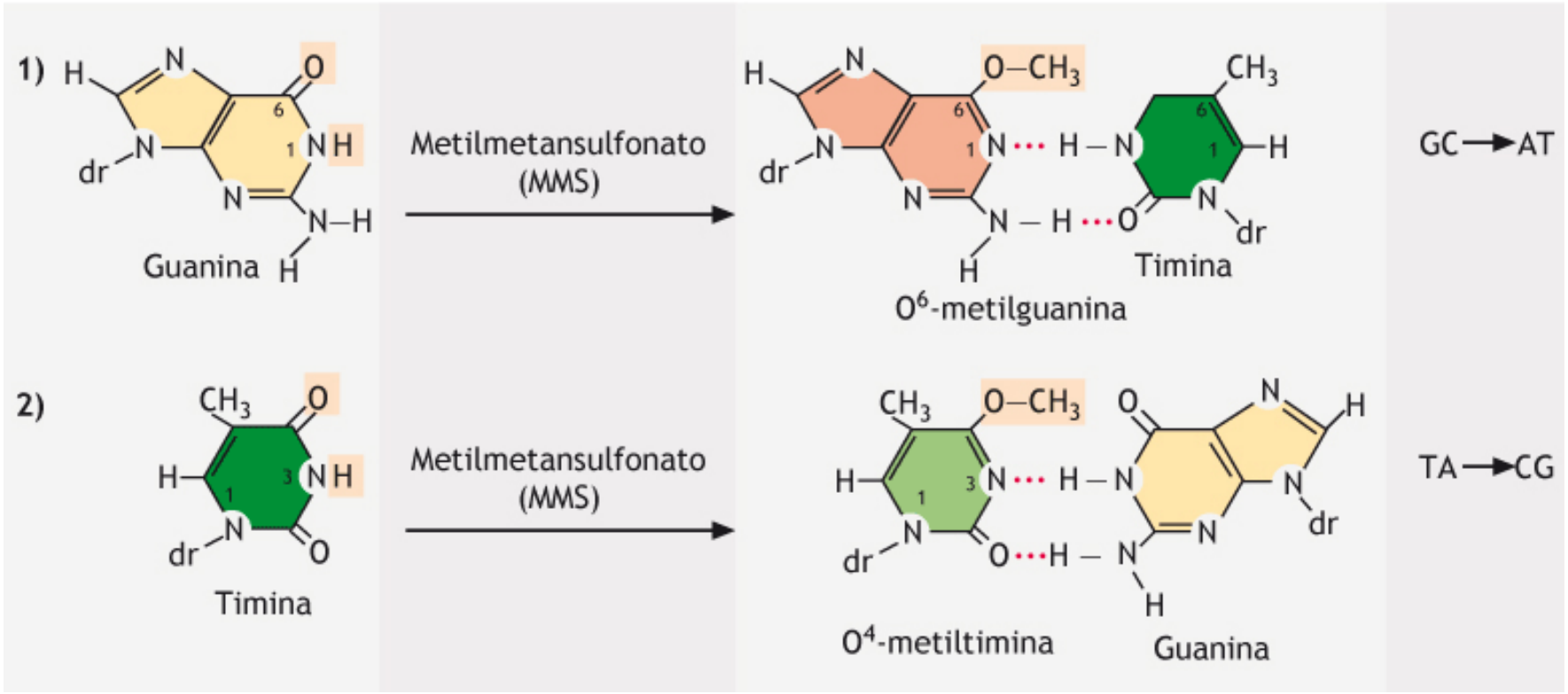

timina
timina
luce ultravioletta
dimero di timina

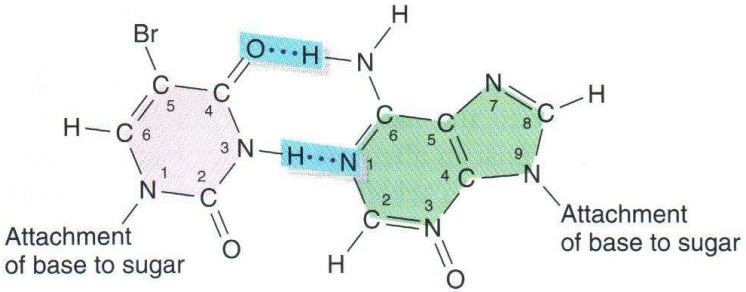
**Figure 19.9**

**Production of thymine dimers by ultraviolet light irradiation.** The two components of the dimer are covalently linked in such a way that the DNA double helix is distorted at that position.

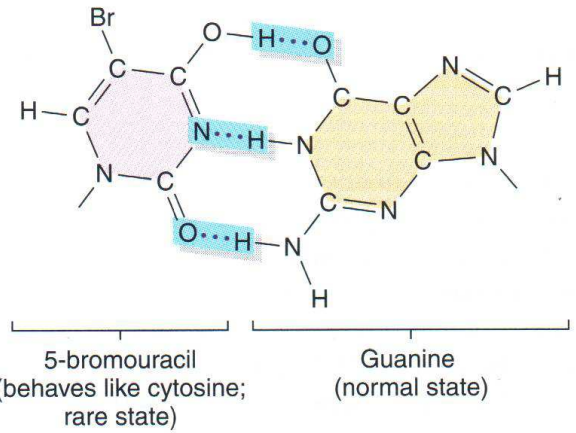



1)
Guanina
Metilmetansulfonato
(MMS)
O6-metilguanina
Timina
GC → AT
2)
Timina
Metilmetansulfonato
(MMS)
O4-metiltimina
Guanina
TA → CG

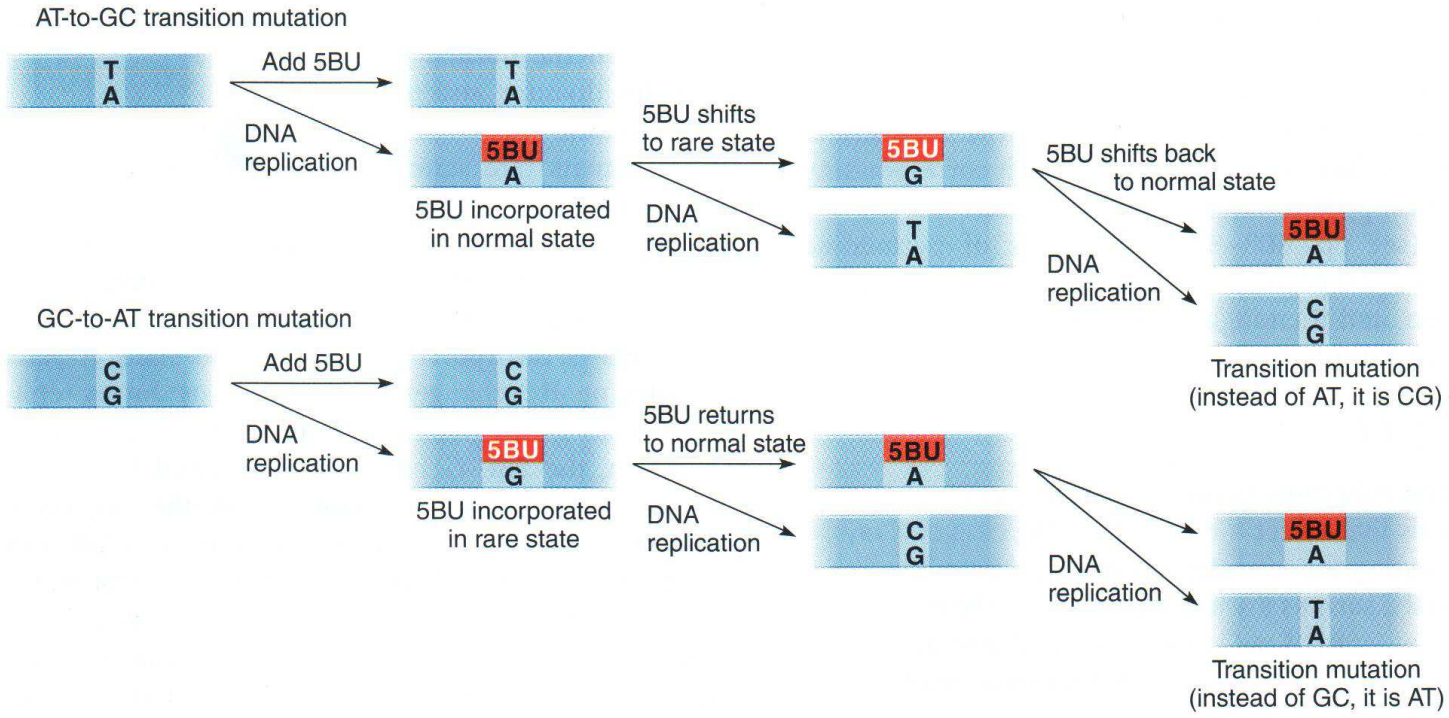
**a) Base pairing of 5-bromouracil in its normal state**

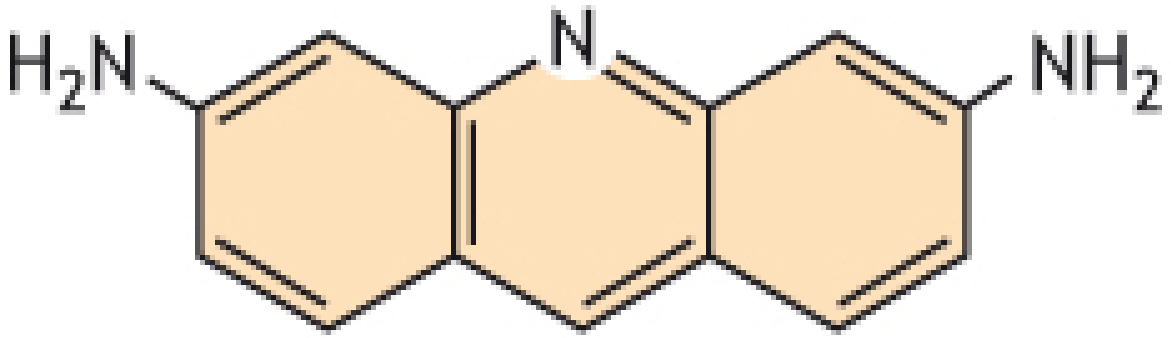



**b) Base pairing of 5-bromouracil in its rare state**

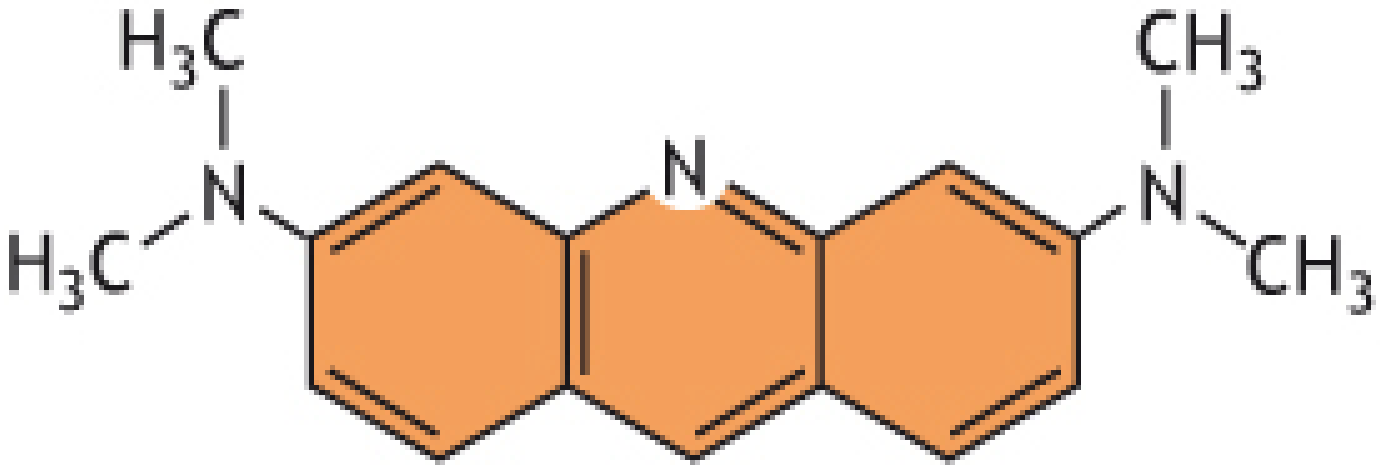



**c) Mutagenic action of 5BU**



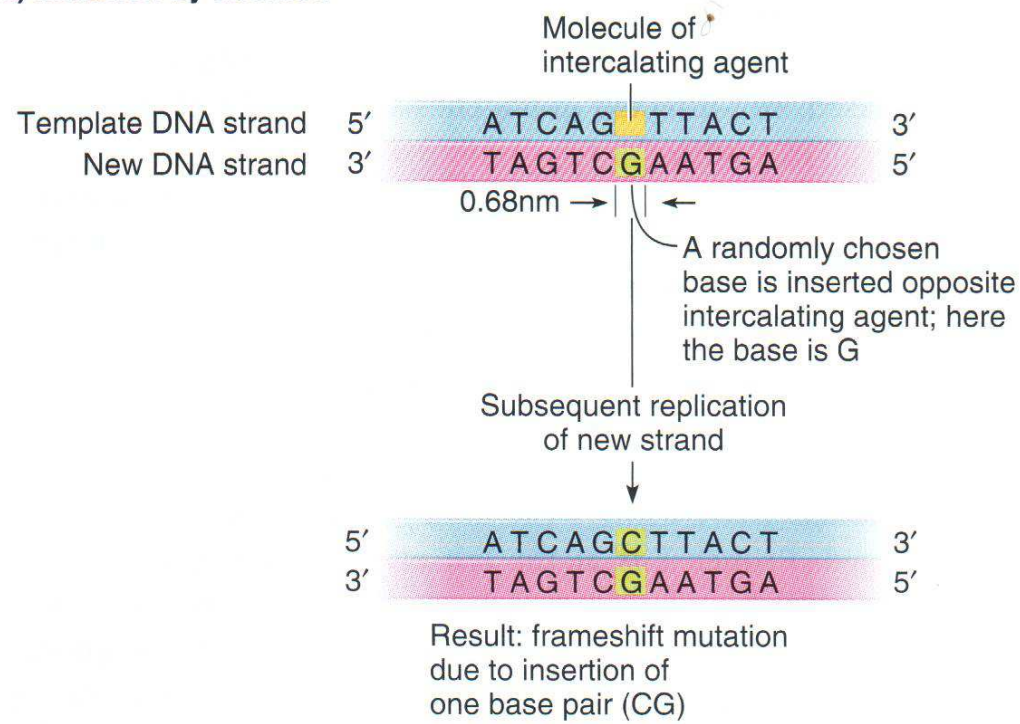



Proflavina




Arancio di acridina

**a) Mutation by addition**




**b) Mutation by deletion**