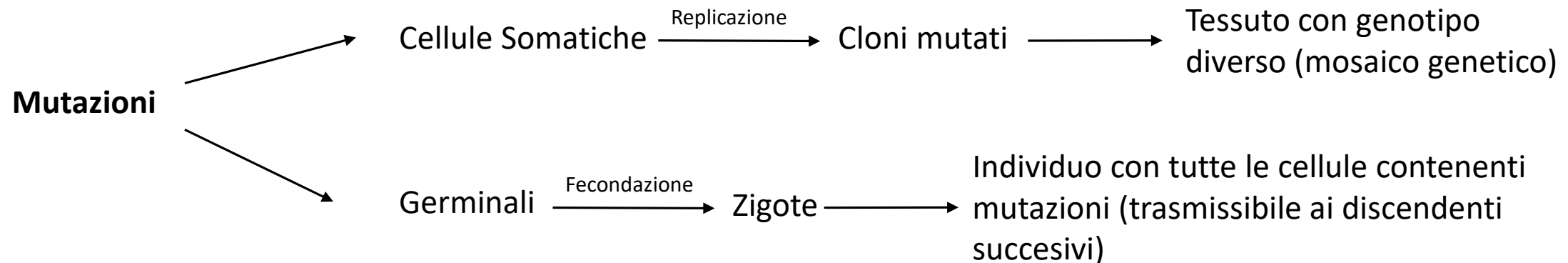


# LA MUTAZIONE GENETICA

Il termine mutazione, termine introdotto da Hugo de Vries nel 1901, indica una o più modifiche stabili ed ereditabili nella sequenza nucleotidica di un genoma o più generalmente di materiale genetico (sia DNA che RNA) dovuta ad agenti esterni o al caso, ma non alla ricombinazione genetica.

**GENOTIPO:** insieme di tutti i geni che compongono il DNA

**FENOTIPO:** insieme delle caratteristiche osservabili



# Mutazioni geniche

Sono cambiamenti della sequenza nucleotidica del DNA. Si possono verificare per: **sostituzione di base; inserzione/duplicazione/delezione (frameshift).**

Le sostituzioni di base si suddividono in:

**transizioni:** sostituzione di una purina (A, G) con un'altra purina o di una pirimidina (T, C) con un'altra pirimidina;

**transversioni:** sostituzione di una purina con una pirimidina o viceversa; l'orientamento delle purine e pirimidine nelle due eliche è invertito.

N.B. Le sostituzioni di basi possono creare mutanti:

**missenso:** inserimento di un aminoacido sbagliato in un polipeptide per cui si ha la produzione di una proteina difettosa;

**nonsenso:** la tripletta modificata non codifica per alcun aminoacido per cui si ha la produzione di proteine tronche.

La mutazione **frameshift** è dovuta a inserzione o delezione di una o poche coppie di basi (mai nel numero di tre o multipli di tre). Ne deriva uno scorrimento del frame di lettura dal sito mutato in poi. Se la base o sequenza inserita è identica a quella precedente si parla di duplicazione.

La mutazione **silenti** si ha quando la mutazione non corrisponde alla variazione fenotipica (codoni sinonimi)

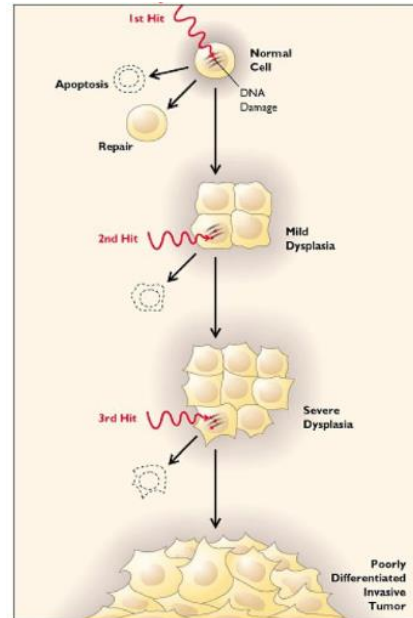
Mutazioni **neutre** invece non hanno effetto sul fenotipo e la mutazione passa inosservata



**Mutazioni Spontanee** – Eventi rari che insorgono con una frequenza da circa  $10^{-4}$  a  $10^{-9}$ , in assenza di specifici agenti esterni identificabili



### Cancerogenesi



- Malattie cardiovascolari
- Malattie neurodegenerative
- Malattie autoimmuni

## Cause esogene ed endogene delle mutazioni spontanee

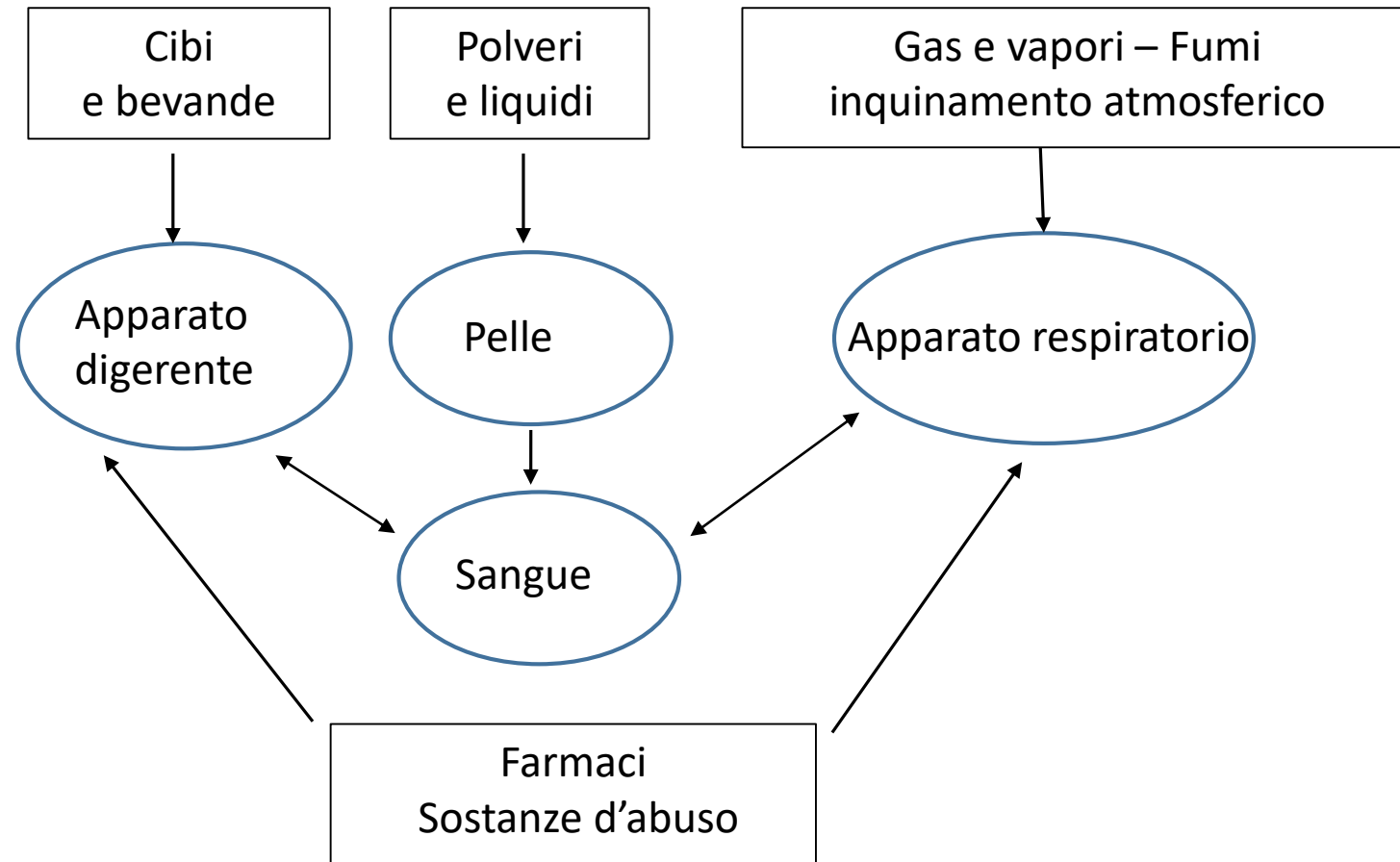
Solo una parte delle mutazioni spontanee può essere attribuita a **cause esogene**, ovvero alla presenza nell'ambiente di agenti mutageni, come radiazioni, radionuclidi, analoghi di basi del DNA e altri composti chimici che possono interagire casualmente con il DNA.

**Cause endogene** - processi fisico-chimici che determinano la rottura dell'elica del DNA in seguito a fenomeni di idrolisi o di ossidazione oppure in seguito a fenomeni quali riparazione, riparazione e ricombinazione.

### Il metabolismo delle sostanze esogene

**Xenobiotici** – sostanze estranee all'organismo che possono causare effetti biologici indesiderati

## Le principali vie di esposizione agli xenobiotici



Le principali vie di esposizione agli xenobiotici

## Metabolismo degli xenobiotici

**Fase I o di funzionalizzazione:** Reazioni di ossidazione che inseriscono nella molecola un centro funzionale o reattivo, elettrofilo, come il gruppo epossico o nucleofilo (-OH; -COOH; -NH<sub>2</sub>) ma possono aver luogo anche a reazioni di ossiriduzione o di idrolisi

**Fase II o di coniugazione:** Reazione di sintesi o di coniugazione con un gruppo idrofilico (Glutatione, acetile, solfato, glucuronide) fornito da un substrato endogeno.

### 1. Ossidazioni microsomiali

- A) Monoossigenasi FAD-dipendenti (FMO): aggiungono ossigeno ad ammine, composti di zolfo e composti organofosforici
- B) Monoossigenasi citocromo P450-dipendenti (dette ossigenasi a funzione mista) (CYP)

### 2. Ossidazioni non microsomiali: presenti nel citosol o nei mitocondri

- A) Deidrogenasi (citosolica)
  - alcol deidrogenasi (ADH) (alcoli → aldeidi)
  - aldeide deidrogenasi (ALDH) (aldeidi → acidi)
- B) Ammina ossidasi (mitocondriale)
- C) Reduttasi (citosolica)
- D) Idrolisi (microsomale e citosolica)
  - carbossilesterasi (arilesterasi)
  - amidasi
  - acetilcolinesterasi (funzione nel sistema nervoso normale)
  - solfatasi
  - glicosilasi
- E) Idratazione dell'epossido (microsomale e citosolico)
  - epossido idrolasi (EH)
- F) Riduzione dei chinoni (citosolica)
  - NAD(P)H chinone reduttasi (DT diaforasi)
  - cicloossigenasi (COX)

