

Mutación: Cambio genético no eficientemente reparado y habitualmente con manifestación fenotípica

Génicas: a nivel del DNA

Cromosómicas: estructurales (clastogénesis)
numéricas (aneunogénesis)

Somáticas: afectan sólo a un individuo

Germinalas: se transmiten a la descendencia

Espontáneas

Inducidas

MUTACIONES GÉNICAS

MUTACIONES ESPONTÁNEAS

BACTERIAS: 10^{-8} a 10^{-10} / nucleótido

EUCARIONTES: 10^{-7} a 10^{-9} / nucleótido

MUTACIONES PUNTUALES

1.- Sustitución de Bases

Transiciones:

Purina a Purina: AT a GC, GC a AT

Pirimidina a Pirimidina: GC a TA, TA a CG

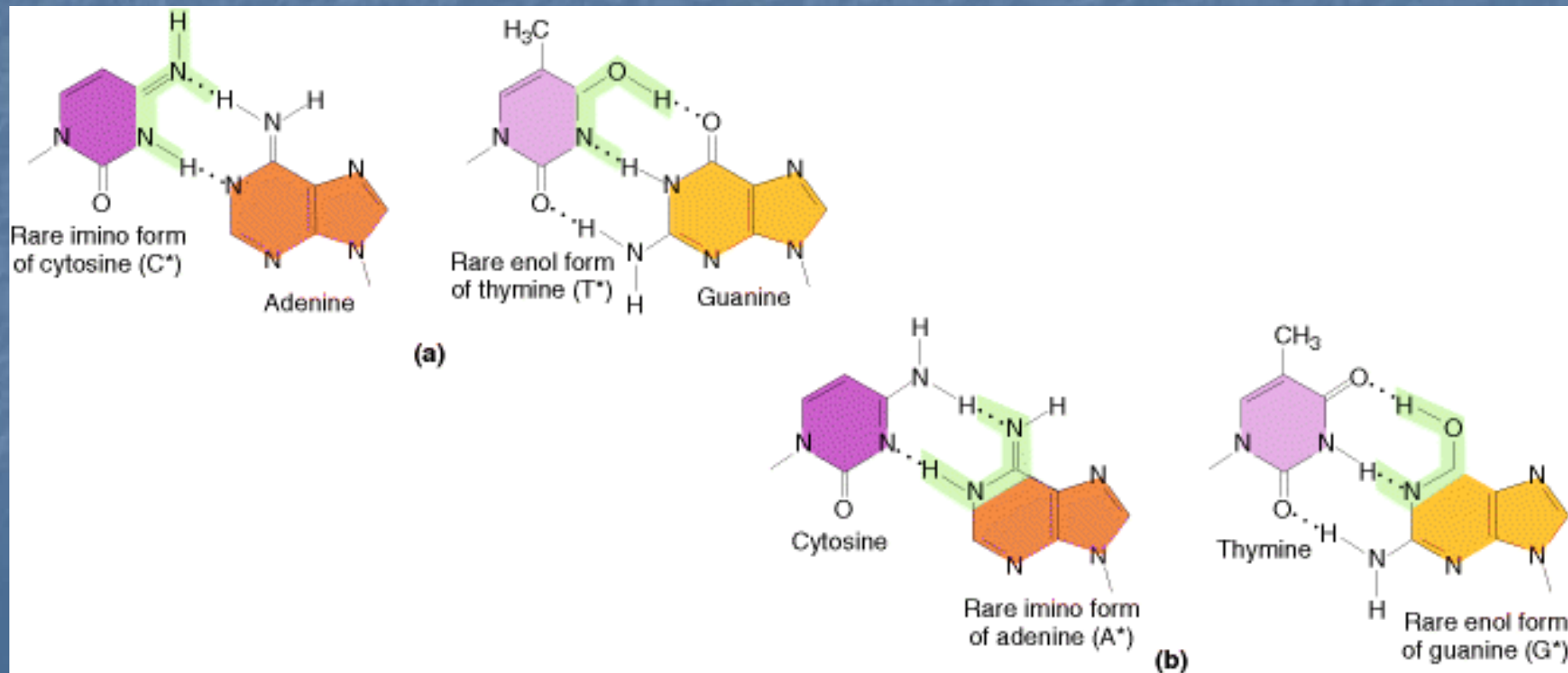
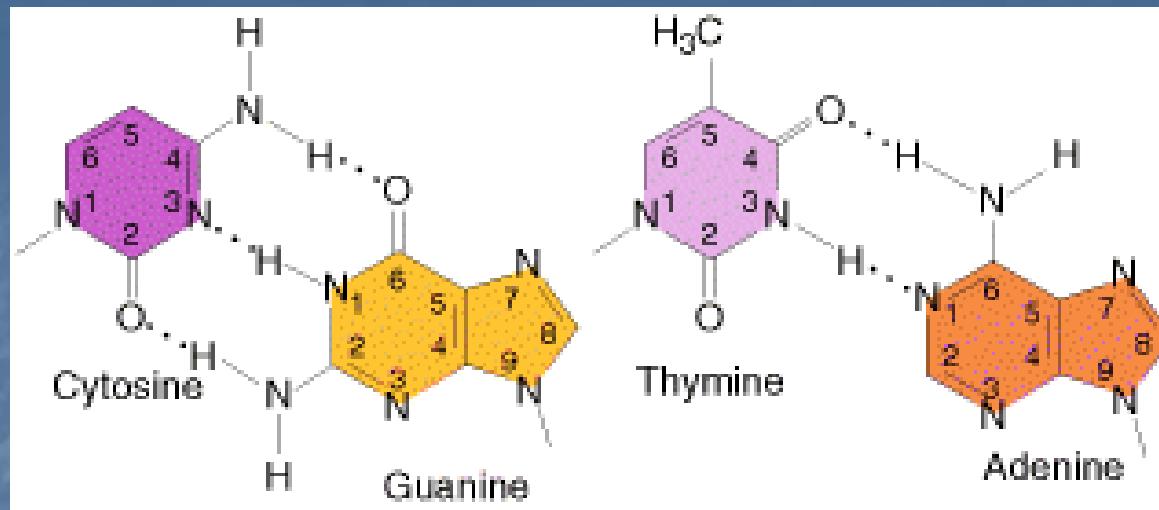
Transversiones:

Purina a Pirimidina: AT a GC, AT a TA, TA a GC, TA a AT

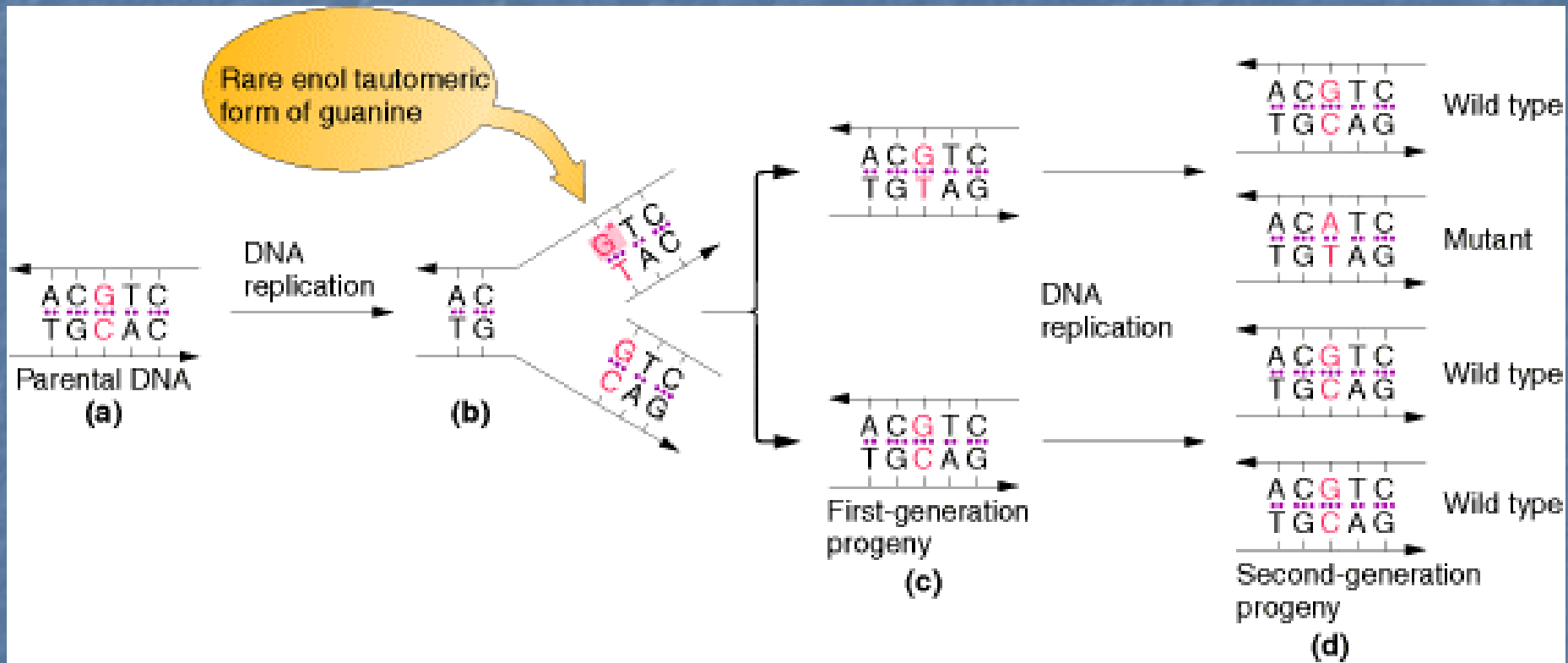
Pirimidina a Purina: GC a TA, CG a AT, GC a CG, CG a GC

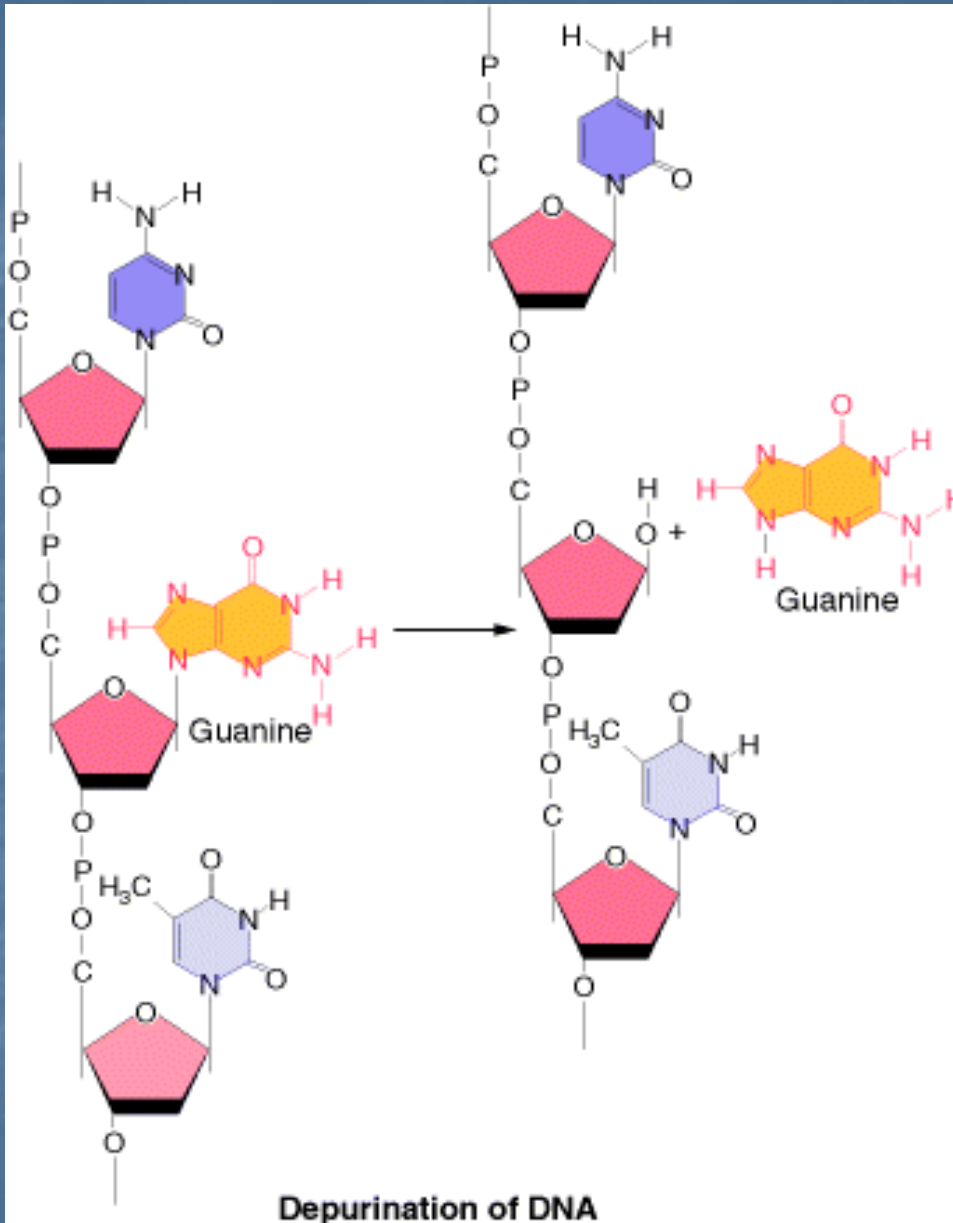
Mecanismo: Errores durante la replicación por apareamiento ilegítimo de bases debido a las formas tautoméricas de éstas (ceto - enol). Normalmente están en su forma ceto.

También se producen errores de apareamiento, debido a lesiones de las bases como: **deaminaciones, depurinaciones y daño oxidativo.**



Generación de una transición GA a AT por forma enol de guanina



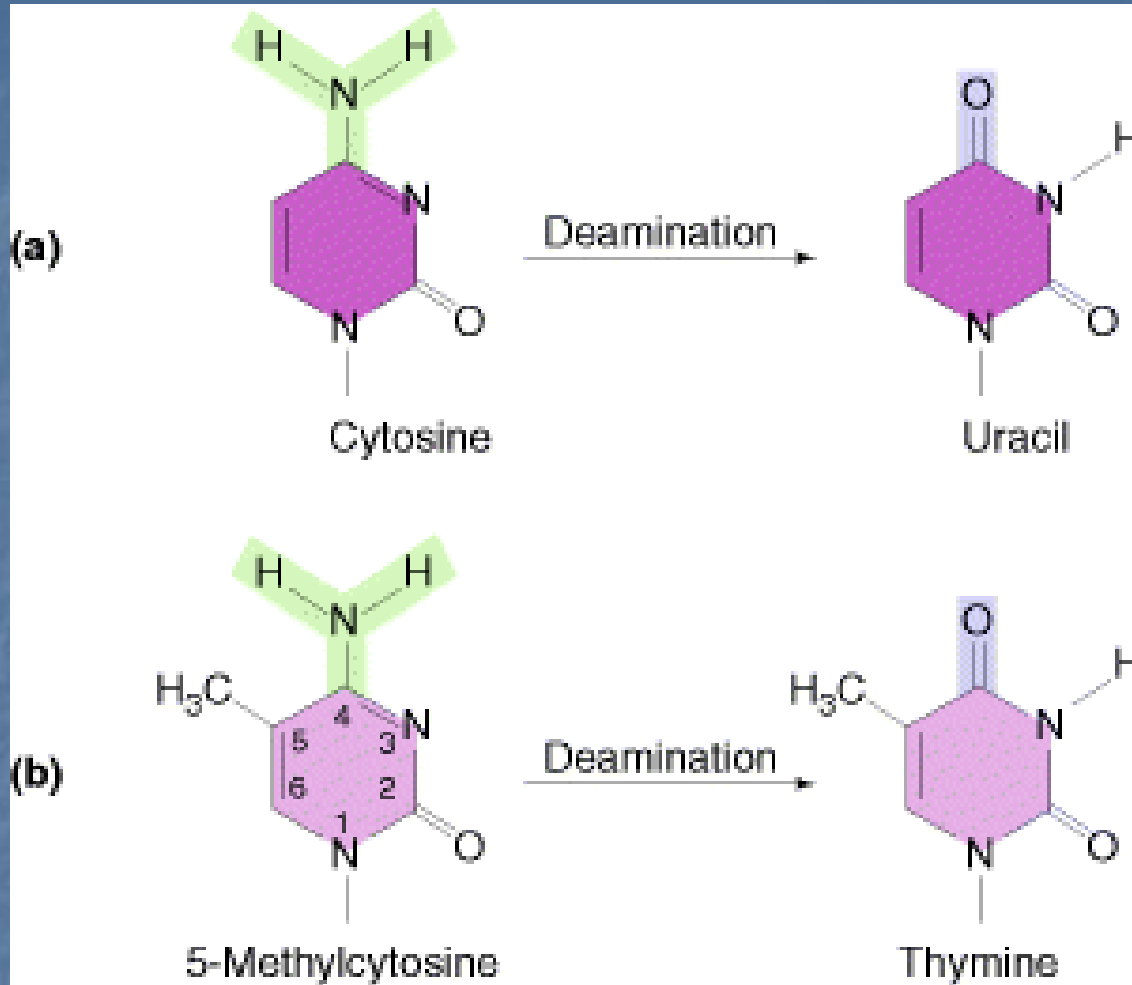


Depurinación:

Ruptura del enlace glicosídico entre la base y la desoxirribosa. Se pierde G o A.

Célula de mamífero pierde 10.000 purinas cada 20 h a 37°C.

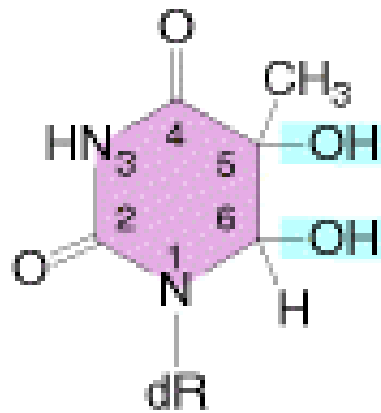
En general los sitios apurínicos son reparados, pero si permanecen se producen mutaciones durante la replicación.



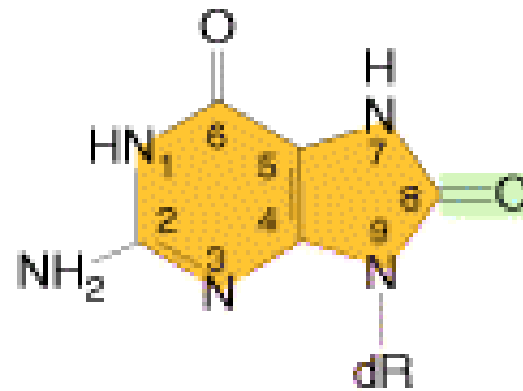
Deaminación

Pérdida de grupo amino en una Citosina genera Uracilo, el que durante la replicación va a ser apareado con Adenina, generando una transición GC a AT.

Ocurre más frecuentemente en sitios donde hay 5-metilcitosina



Thymidine glycol



8-Oxo-7-hydrodeoxyguanosine
(8-oxodG)

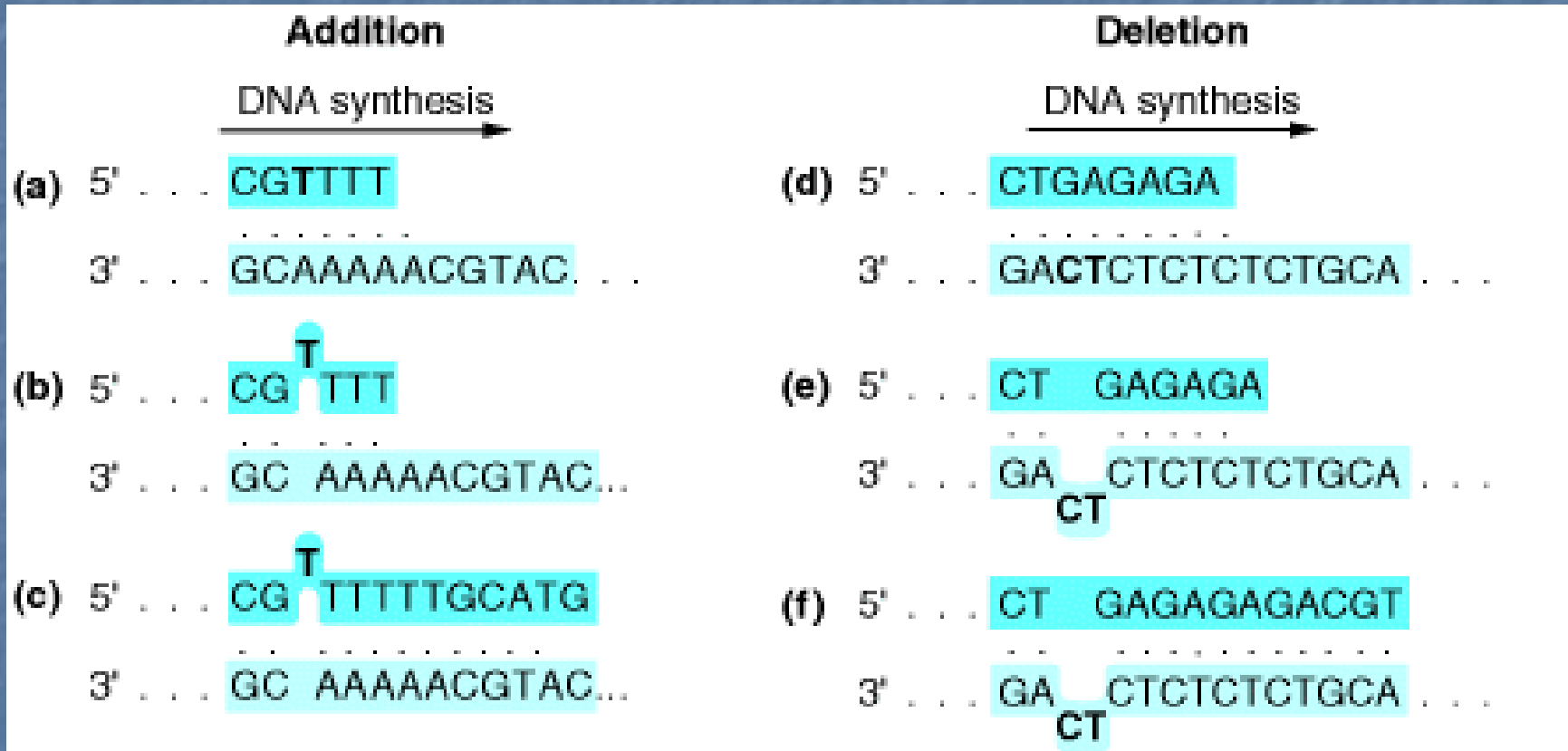
Daño Oxidativo

Producido por: radicales superóxido ($O_2\cdot^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilos (OH).

8oxoGuanosina mal aparea con Adenina resultando una transverción G a T

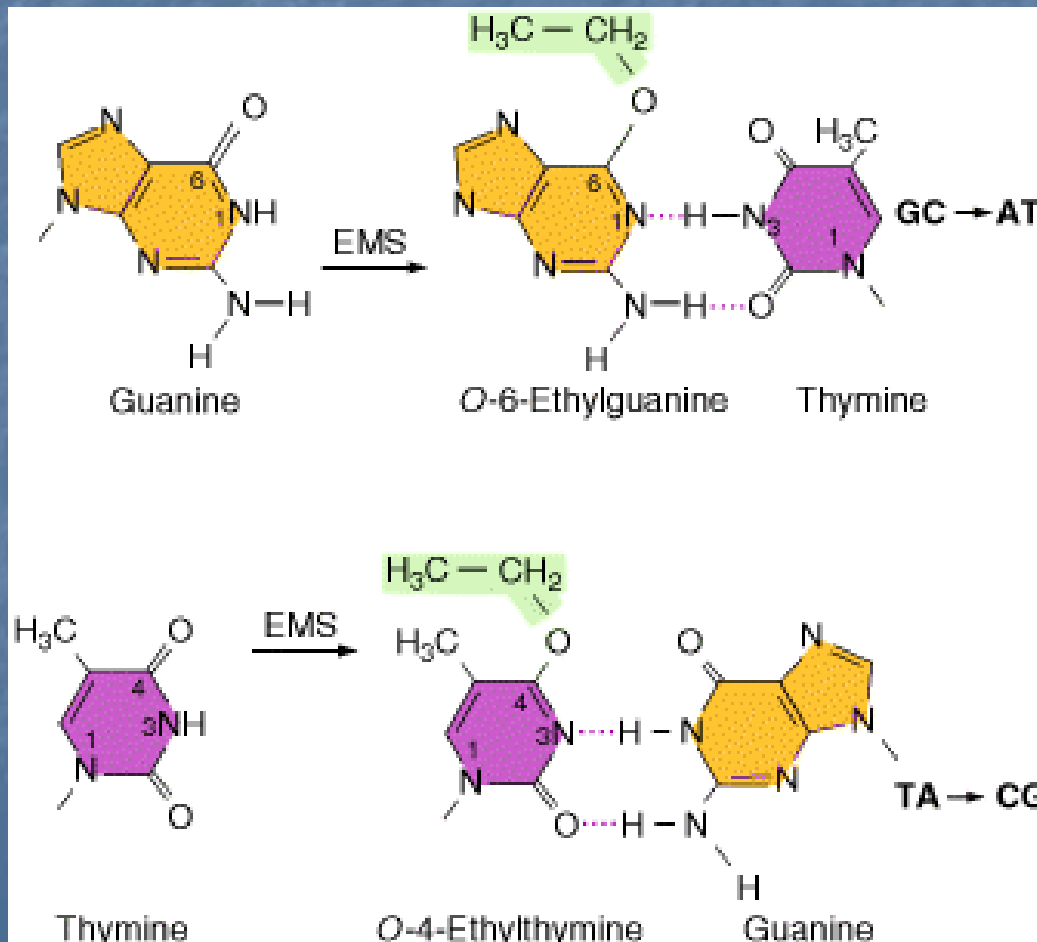
2.- Adición o deleción de pares de nucleótidos

Mecanismo: Errores de replicación o problemas de recombinación

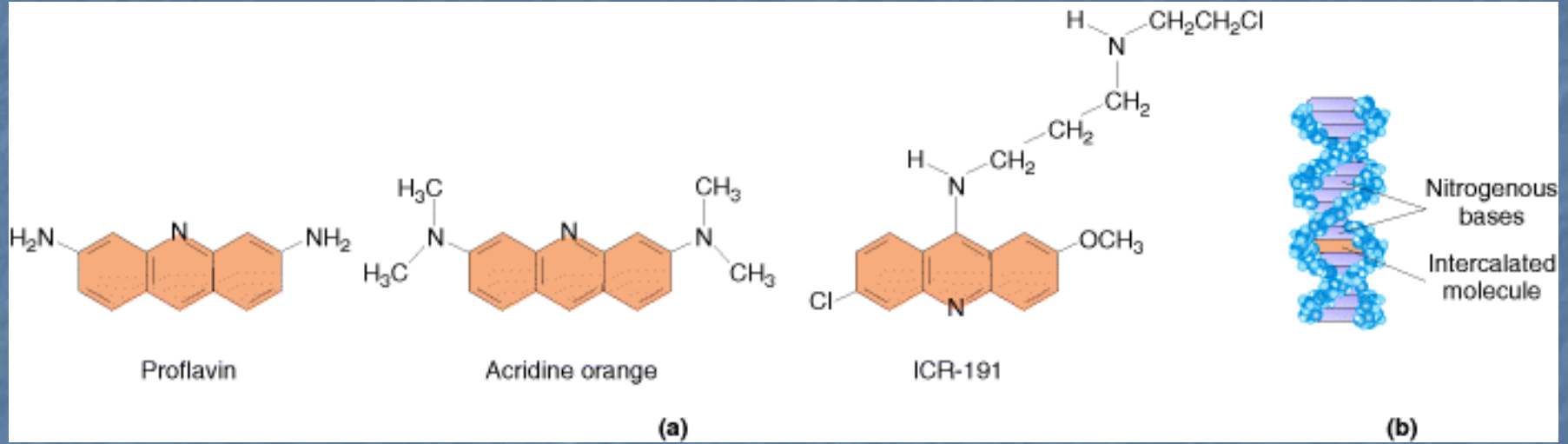


2.- Modificación de bases

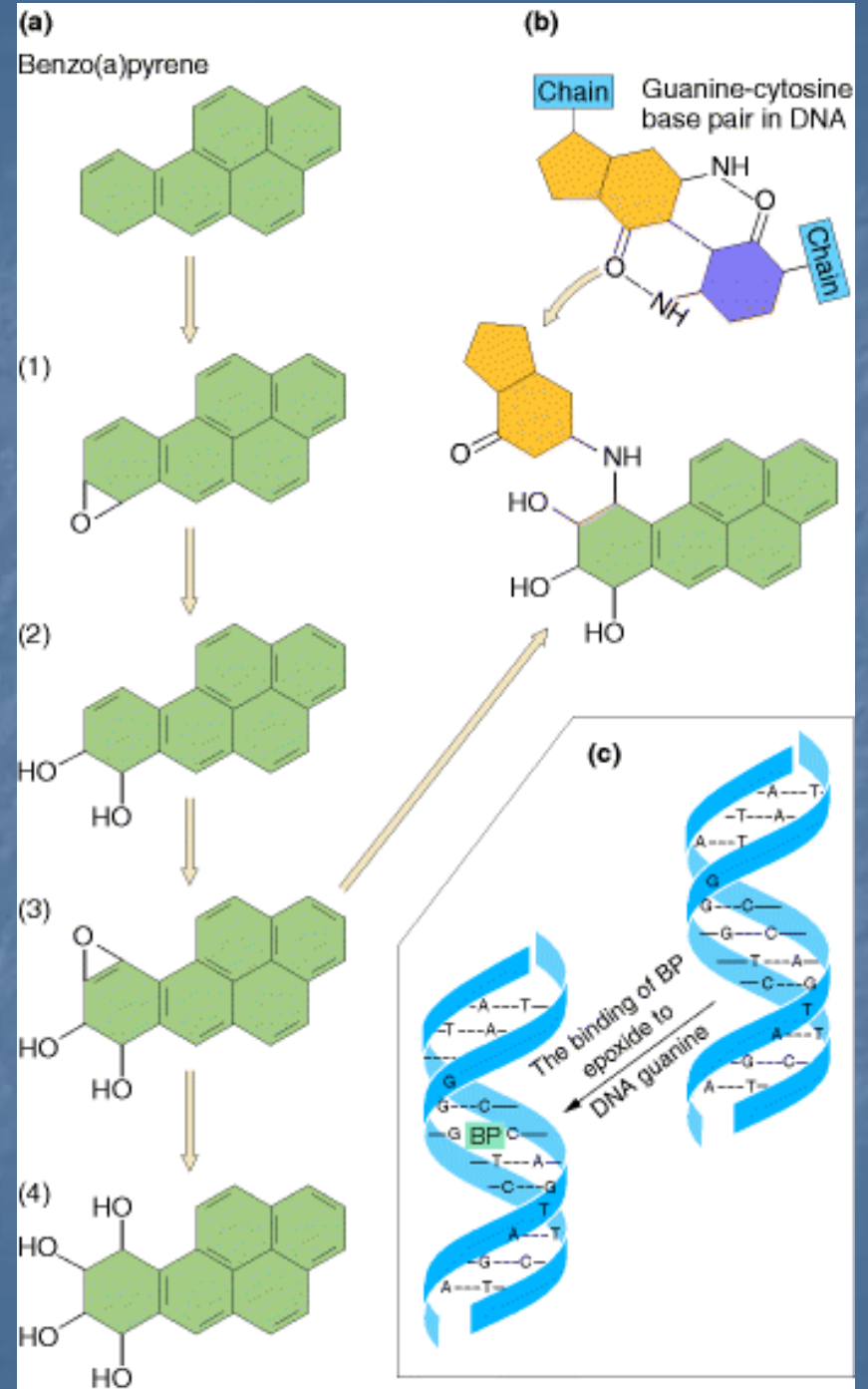
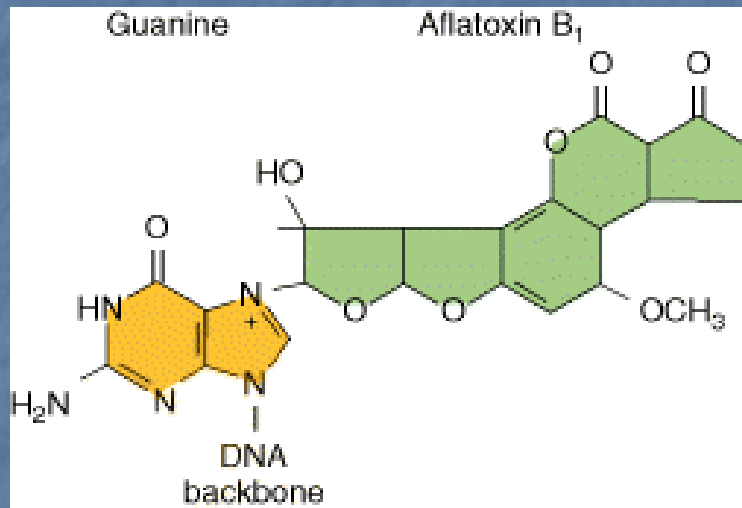
a) Alquilaciones



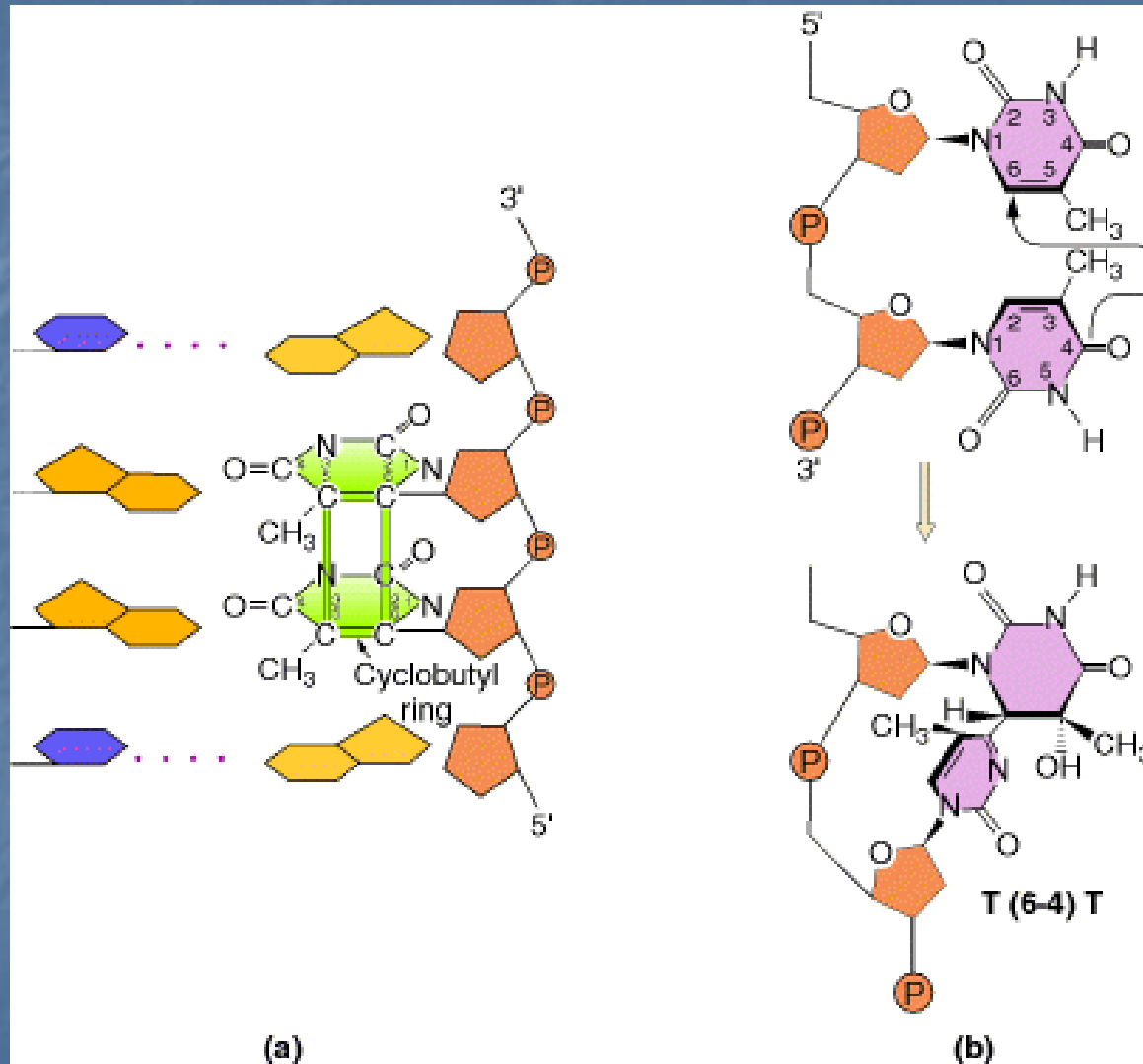
b) Intercalaciones



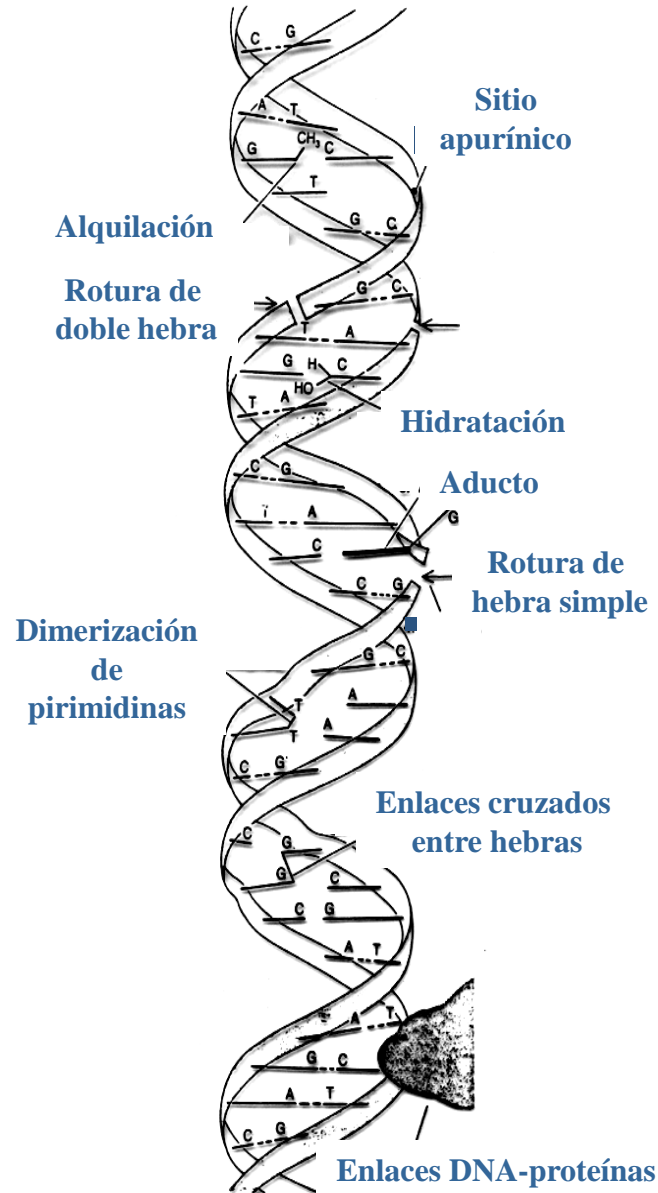
c) Formación de aductos



d) Formación de dímeros de pirimidina



Tipos de lesiones que se pueden inducir en el DNA



Sistemas de Reparación del DNA

1.- Premutagénico: Enzimas que neutralizan compuestos antes de que actúen

Superóxido dismutasa: Radicales superóxido a peróxido de hidrógeno

Catalasa: peróxido de hidrógeno a agua

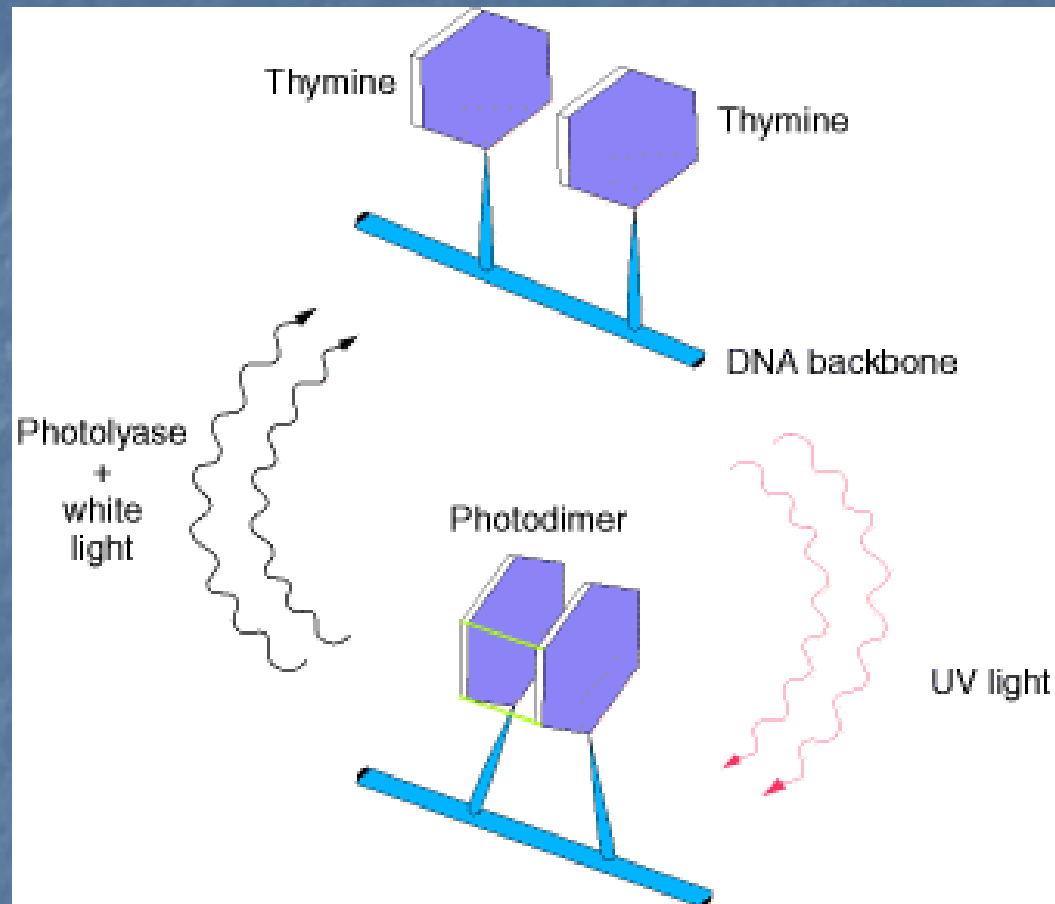
Producto del gen mut T: impide la incorporación de 8-oxoG

2.- Reversión del daño: Enzimas que sacan las bases dañadas

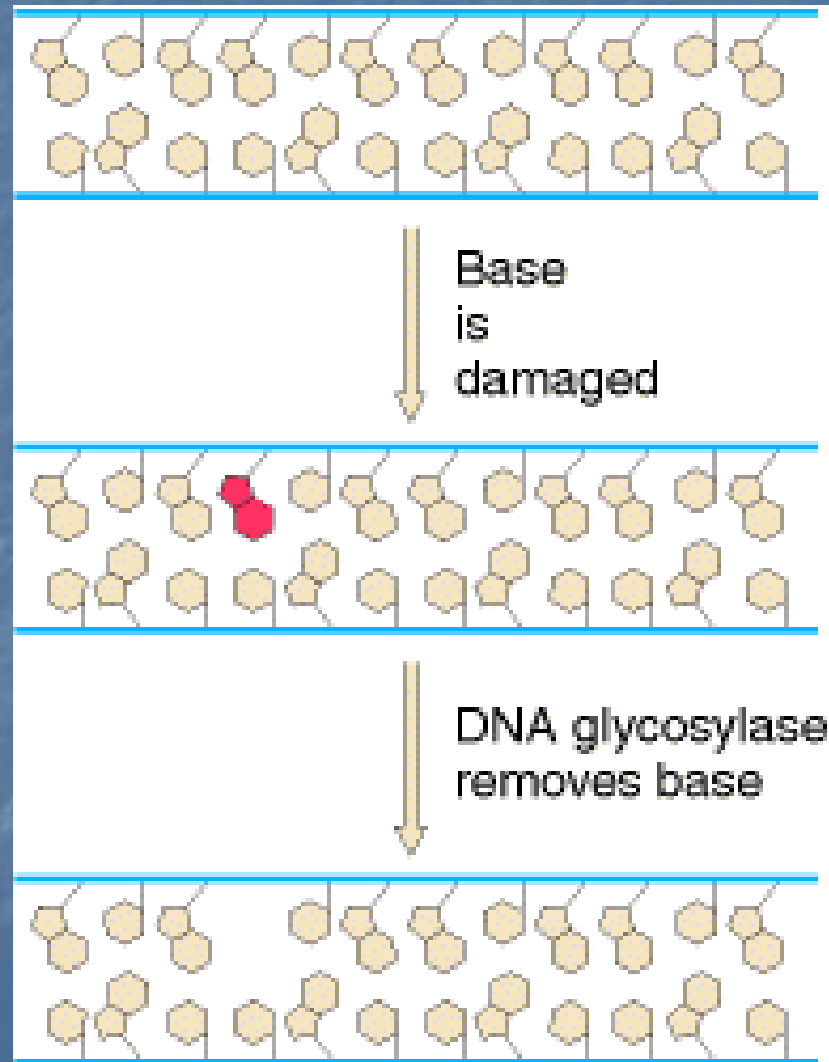
Alquiltransferasas: Remueven grupos alquilo como los de O6-metilguanina transfiriéndolos a una citocina. Es saturable

AP-endonucleasa: Ruptura de el enlace fosfodiéster en el sitio AP y posterior reparación por excisión

Fotoliasa: Remueve fotodímeros de pirimidina en presencia de luz visible



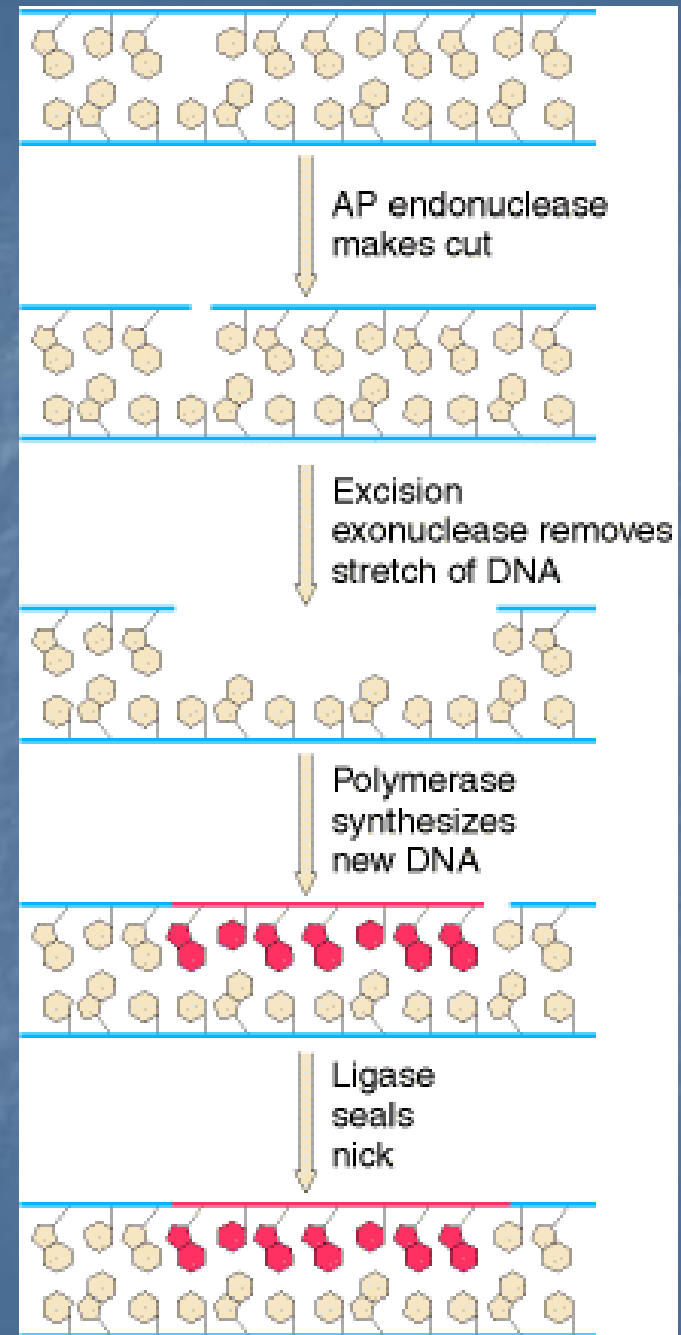
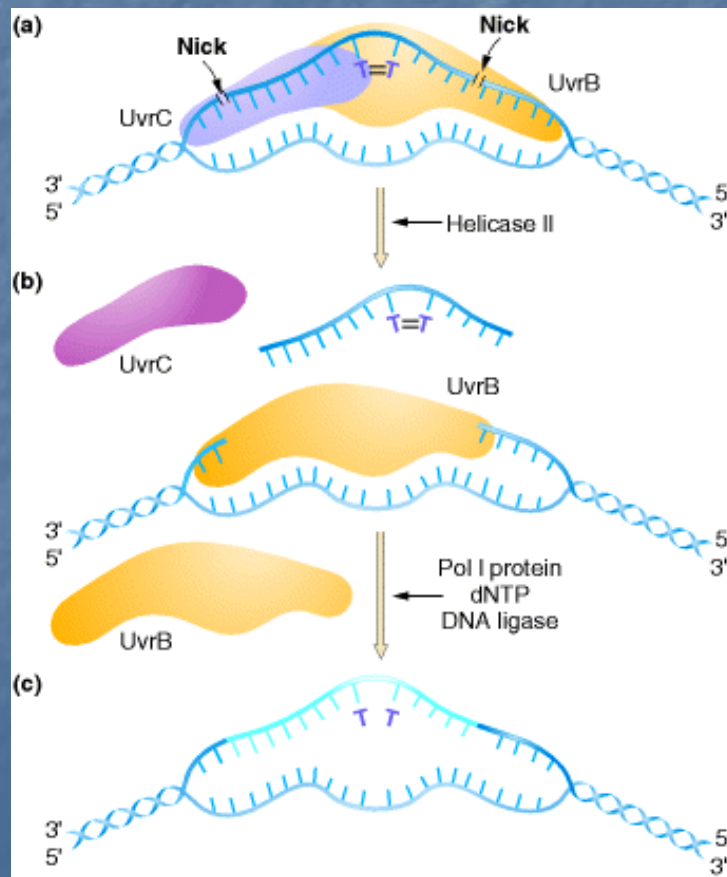
Glicosilasas: Ruptura de enlace N-glicosídico (Base- azúcar), liberación de base, se genera un sitio AP que luego es reparado.



3.- Reparación por Excisión: Ruptura de enlace fosfodiéster en ambos lados de la lesión, sacar el trozo, síntesis de tipo reparativa, unión por ligasa.

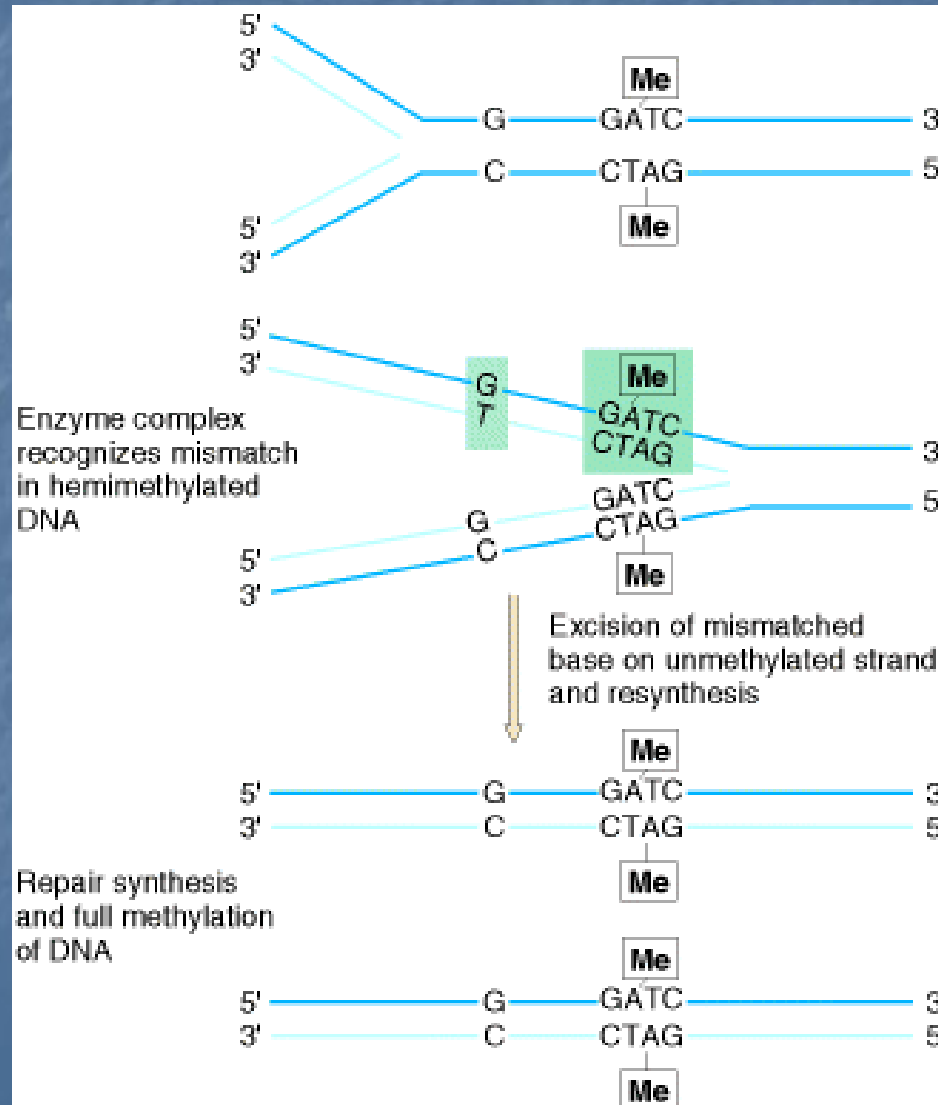
Procariontes: 12 a 13 nucleótidos. En *E. coli* genes *uvrA*, *B* y *C*

Eucariontes: 27 a 29 nucleótidos. En humanos participan por lo menos 17 proteínas



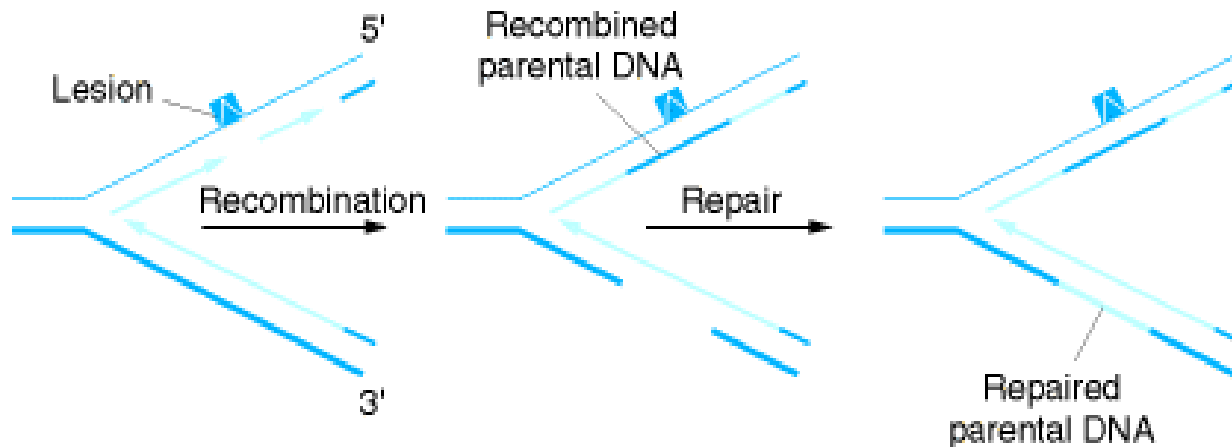
4.- Reparación post Replicación

Mismatch: Detecta errores producidos en la replicación. Reconoce la hebra nueva sin metilación y repara

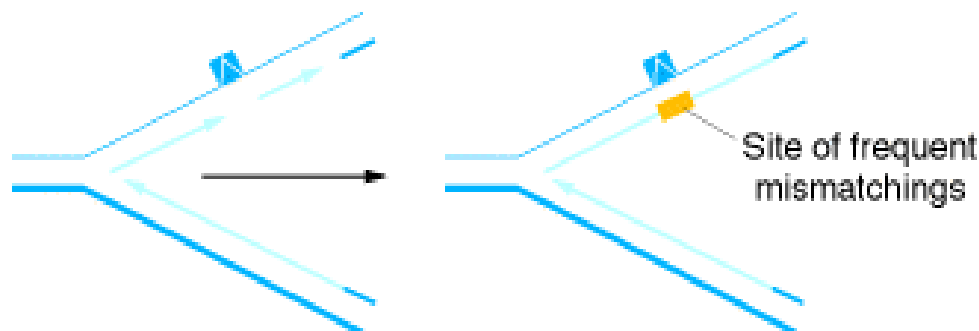


Recombinacional: La replicación se detiene donde hay una lesión, deja un espacio y continúa, el espacio es llenado por recombinación con la molécula hermana

(a) Postreplication recombination repair

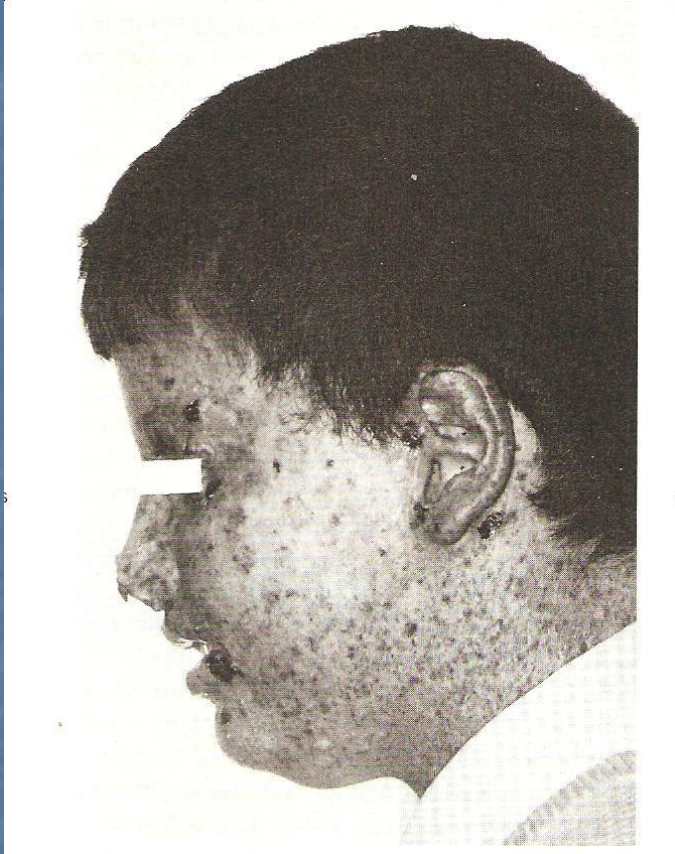


(b) Error-prone (SOS) replication (lesion bypass)



Sistema SOS de bacterias:

Asegura la supervivencia permitiendo la replicación sin reparar los daños en el DNA



Xeroderma pigmentosum : incapacidad de reparar daño por luz UV, puede darse por 6 mutaciones distintas

Anemia de Fanconi: incapacidad de remover entrecruzamientos de hebras de DNA

Ataxia-telangiectasia: células anormalmente sensibles a radiaciones ionizantes

Síndrome de Bloom. Alta frecuencia de quiebres cromosómicos

EFECTO DE LAS MUTACIONES PUNTUALES EN LAS PROTEÍNAS

1.- Sustitución de bases

Mutación silenciosa: Cambia a triplete para el mismo aminoácido
AGC a CGG = arginina

Mutación neutral: Cambia a diferente aminoácido funcionalmente equivalente
AAA a AGA = lisina a arginina

Mutación con sentido cambiado (Missense): Cambia a diferente aminoácido no funcional
GAU a GGU = aspártico a glicina

Mutación sin sentido (nonsense): Cambia a codón de término
UGU a UGA = cisteína a término

2.- Adición o deleción de bases

Mutación de corrimiento de marco de lectura (Frameshift):

UUA UAC UGU AGA AAA
Leu Tyr Cys Arg Lys

UUA UAU GUA GAA AA
Leu Tyr Val Glu

ABERRACIONES (MUTACIONES) CROMOSÓMICAS

ESTRUCTURALES: Cambios que eliminan, añaden o reordenan partes sustanciales de uno o mas cromosomas

- Deleciones
- Duplicaciones
- Inversiones (paracéntricas y pericéntricas)
- Translocaciones

NUMÉRICAS: Cambios en el número de cromosomas

- Euploidias (Poliploidias)
- Aneuploidias (nulisomias, trisomias)

ABC DEF

GHI JKL

Estructurales:

Delección: BC DEF terminales o intersticiales

Duplicación: AB BC DEF

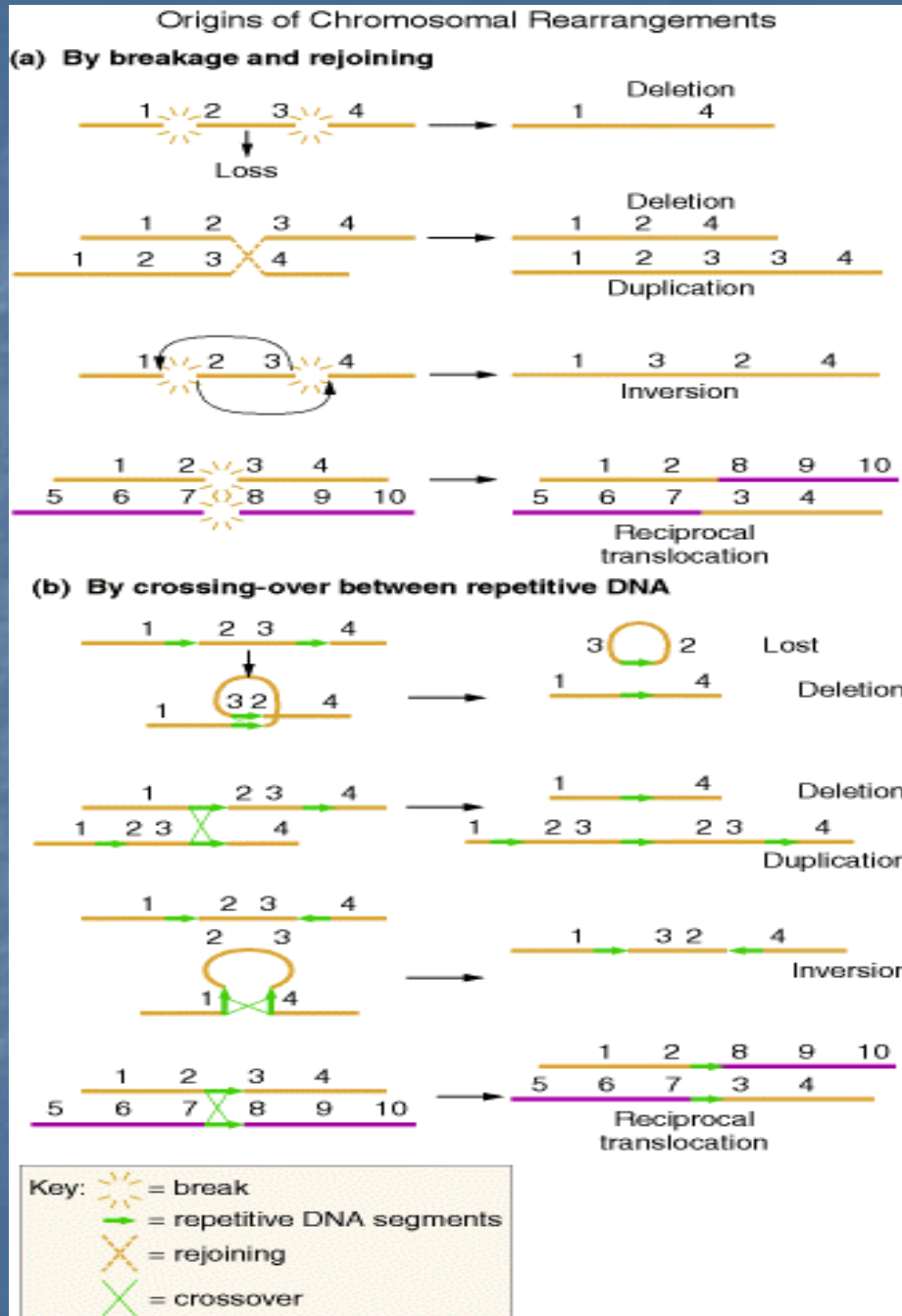
Inversión:

Pericéntrica : ABD CEF

Paracéntrica: ABC EDF

Translocación: ABC D K L

Quiebres Cromosómicos (Clastogénesis)



Delección

Duplicación

Inversión

Translocación

Crossing-over en DNA repetitivo

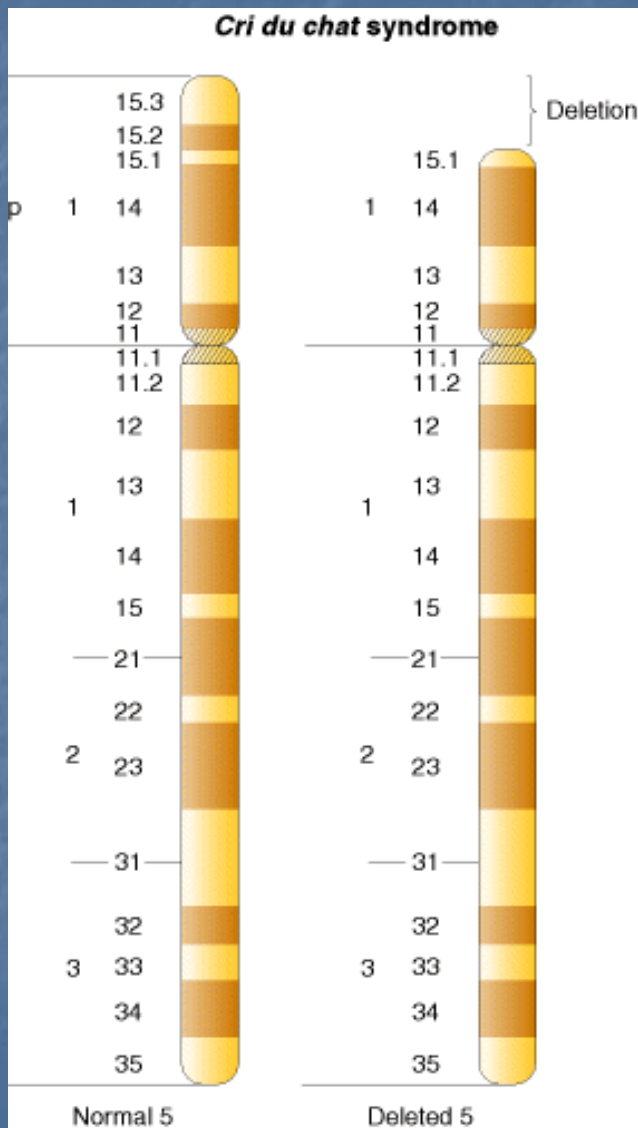
Delección

Duplicación

Inversión

Translocación

Deleciones



Síndrome de Cri du chat (maullido de gato), LeJeune 1963

Pérdida de aproximadamente la mitad del brazo corto del cromosoma 5.

Incidencia. 1/50.000 nacidos vivos

Malformaciones anatómicas, complicaciones cardíacas y gastrointestinales, retraso mental, desarrollo anormal de la glotis y la laringe (llanto similar al maullido de gato)




Duplicaciones

Cuando se encuentra cualquier parte del material genético- un locus o un fragmento de un cromosoma – más de una vez en el genoma

Consecuencia de una duplicación errónea o de un entrecruzamiento desigual durante la meiosis.

Pueden dar lugar a: redundancia génica y por consiguiente efectos fenotípicos

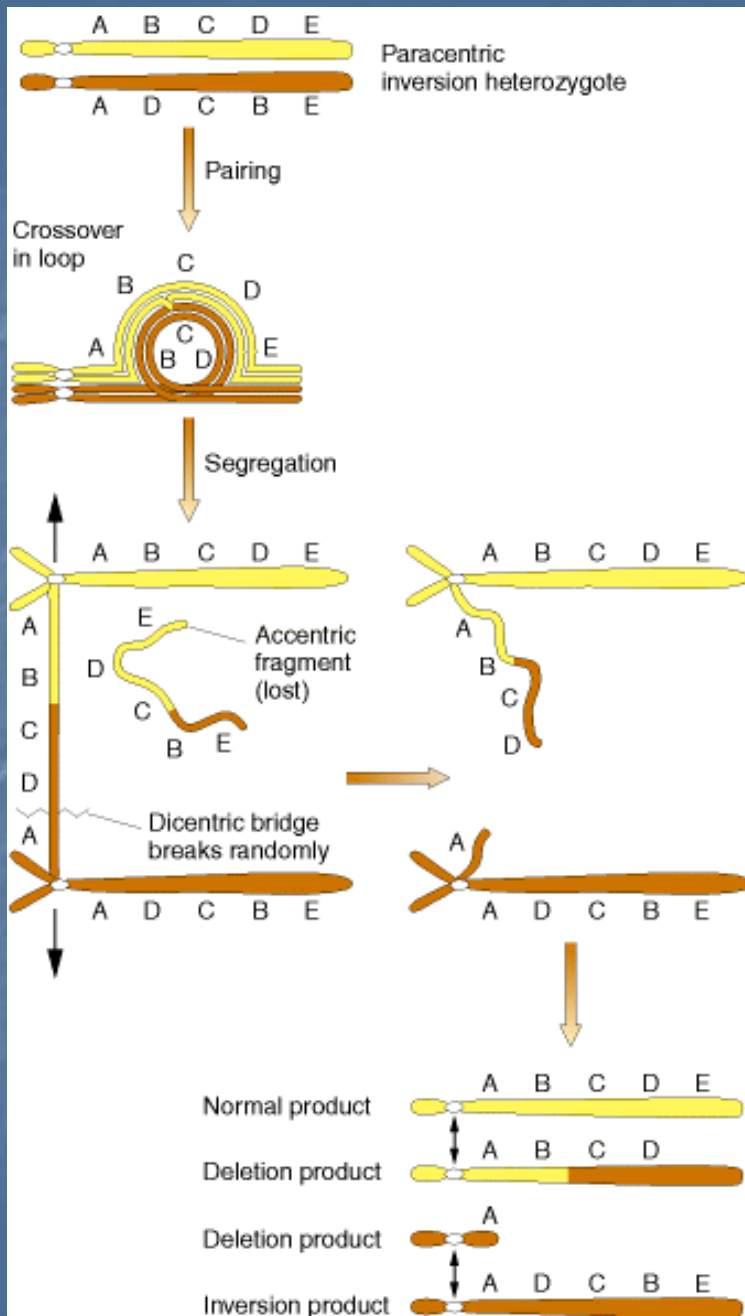
Han sido una causa importante de variabilidad genética durante la evolución

Número de facetas	fenotipo	cromosomas
779	normal	
358	Bar	
68	Doble Bar	

Inversiones

No implica pérdida de información genética, es sólo una reordenación lineal de la secuencia de un cromosoma
Requiere de dos roturas y de la posterior reinsertión del segmento invertido

Consecuencias en la formación de gametos
Efecto de posición



Translocaciones

Es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar del genoma.

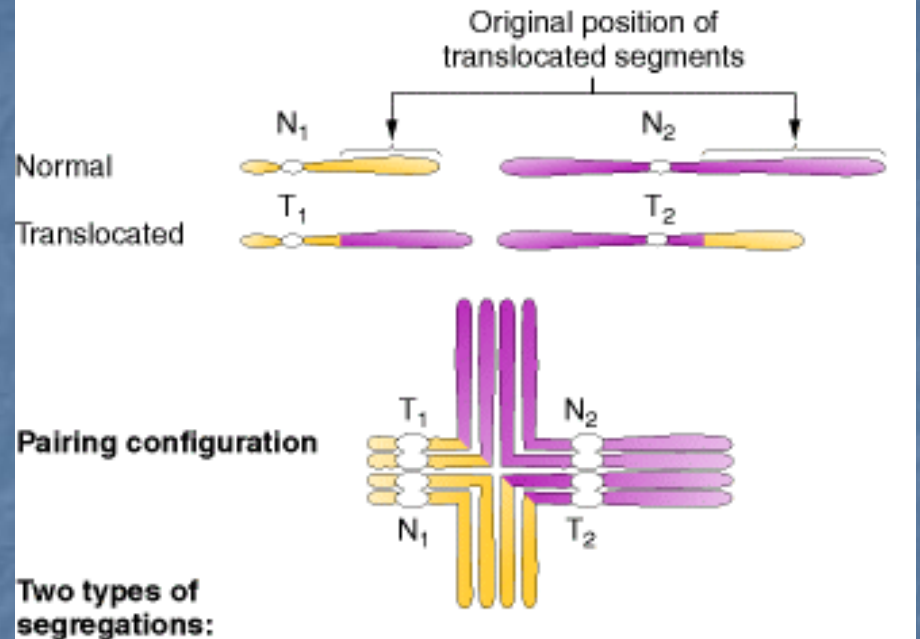
Translocación recíproca:

intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos
No hay pérdida o ganancia de información genética, sólo hay un reordenamiento por lo que no afecta la viabilidad del individuo que la lleva

Efectos de posición

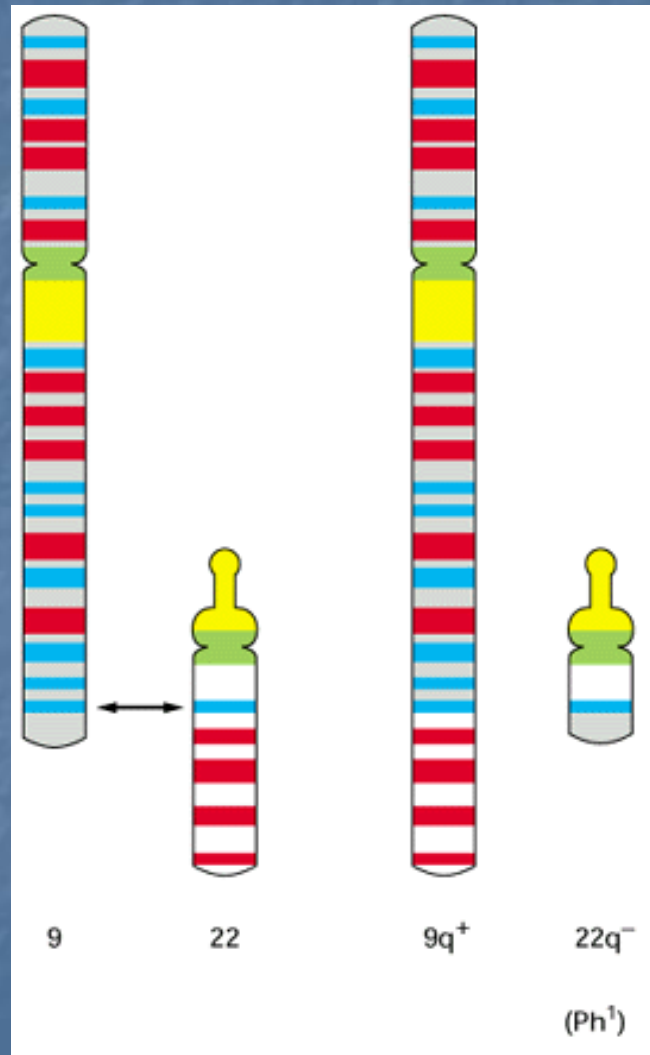
Efectos en la producción de gametos: semiesterilidad, sólo el 50% de los hijos de padres heterocigotos para una translocación recíproca podrán sobrevivir

Translocation heterozygote



Adjacent-1	Products
Up $T_1 + N_2$	Duplication of purple, deletion of orange translocated segment Duplication of orange, deletion of purple translocated segment } Often inviable
Down $T_2 + N_1$	
Alternate	
Up $T_1 + T_2$	Translocation genotype Normal } Both complete and viable
Down $N_1 + N_2$	

Translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22



Aberraciones Numéricas

Euploidias:

Monoploides: $1n$ o $1x$

Poliploides: Aumento del número completo de cromosomas
Triploide ($3n, 3x$), Tetraploide ($4n, 4x$), Pentaploide ($5n, 5x$), etc.

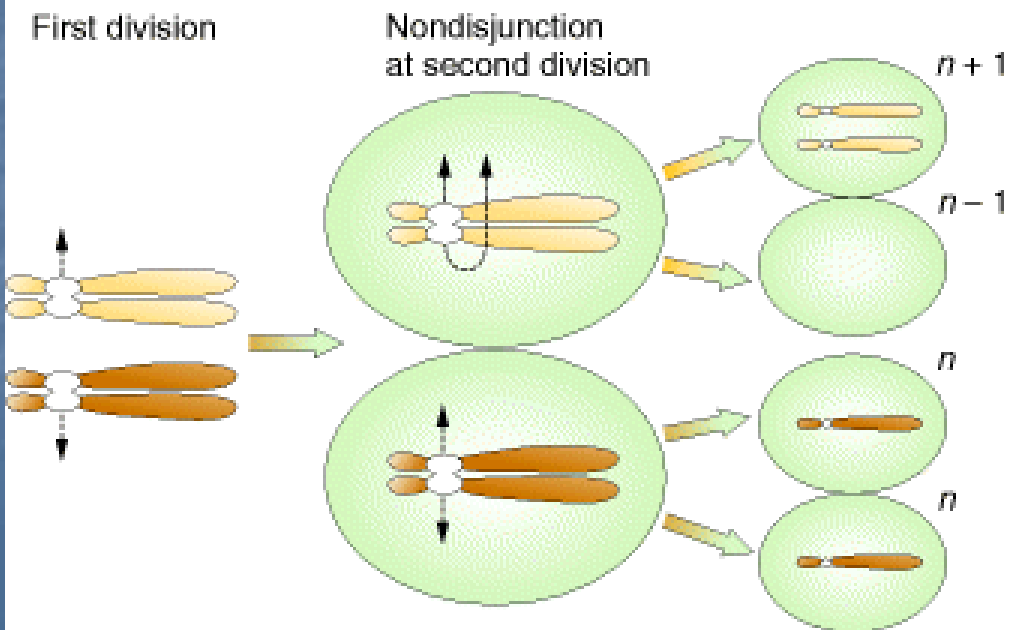
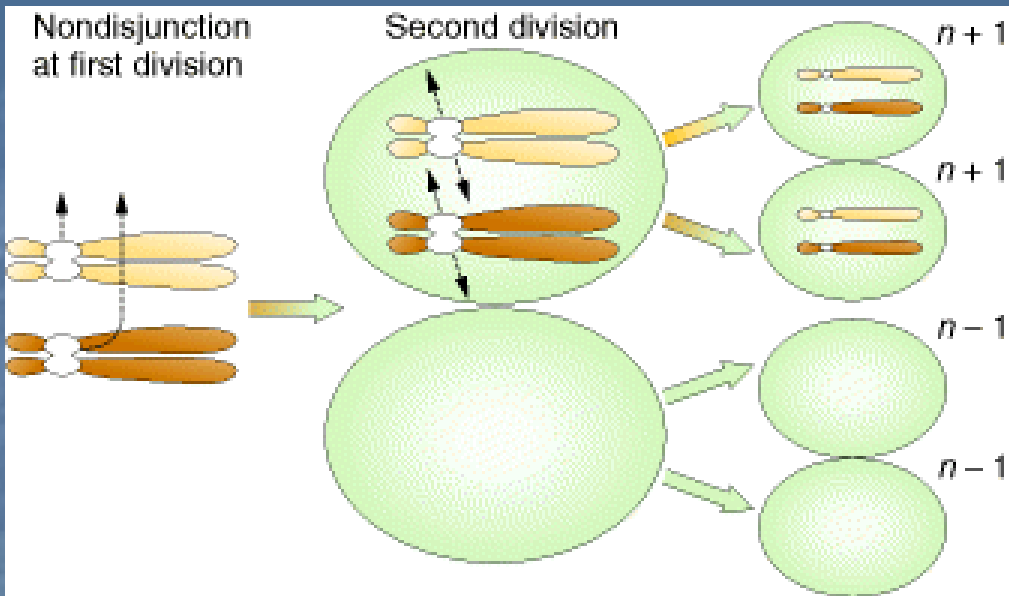
Aneuploidias:

Nulisomia: $2n - 2$

Monosomia: $2n - 1$

Trisomia: $2n + 1$

Tetrasomia: $2n + 2$

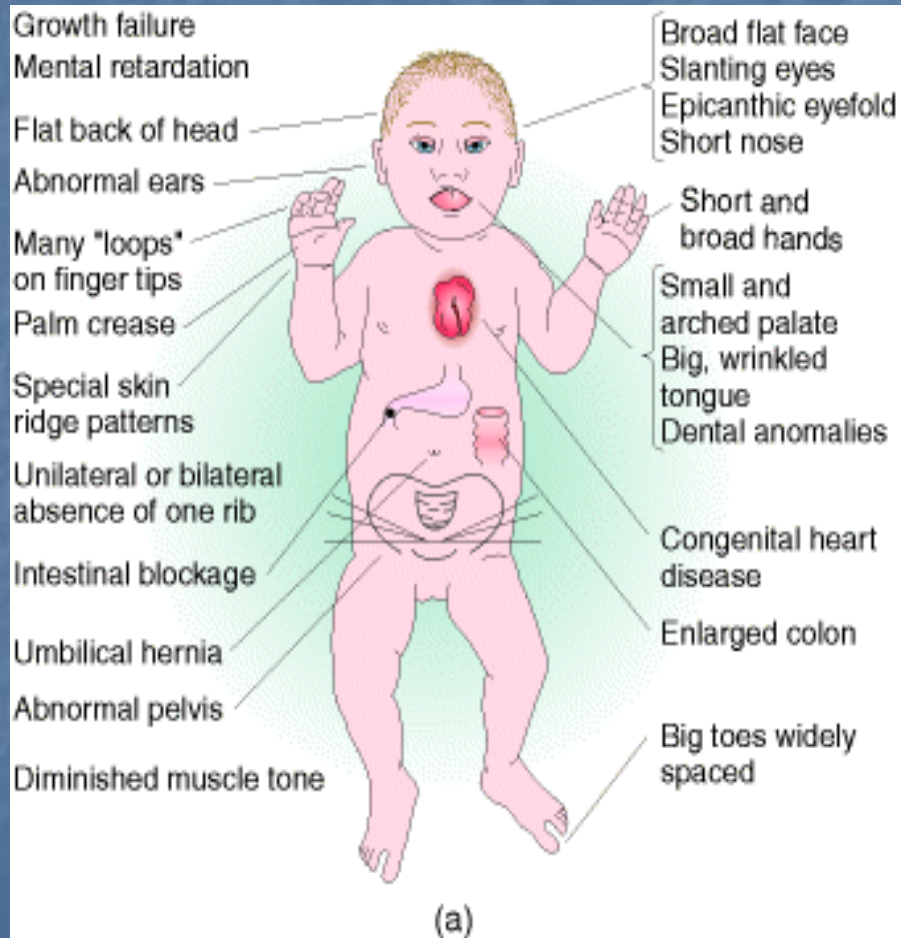


No-disyunción meiótica:
generan individuos aneuploides

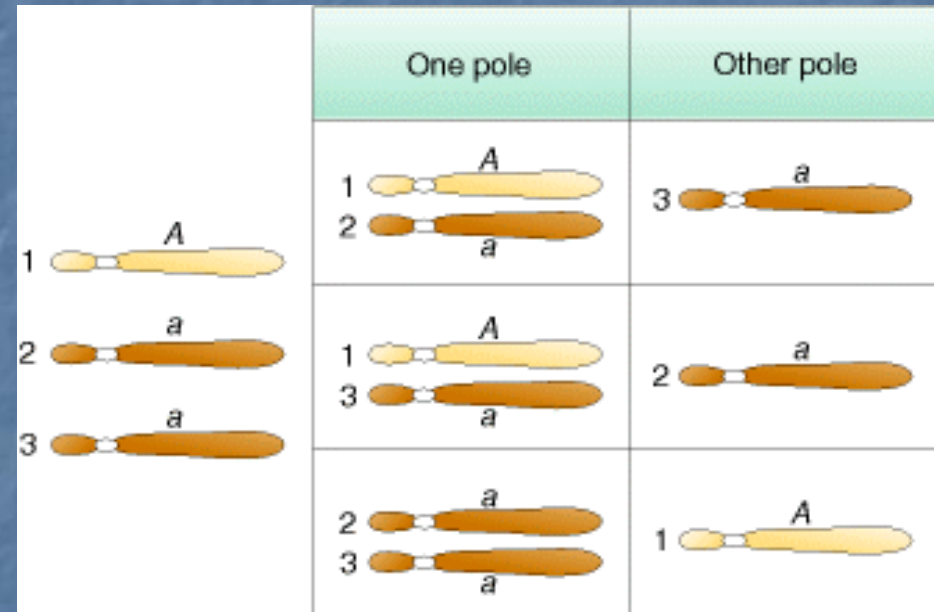
Compuestos que alteran el huso
mitótico producen alteraciones
cromosómicas numéricas

Aneunógenos

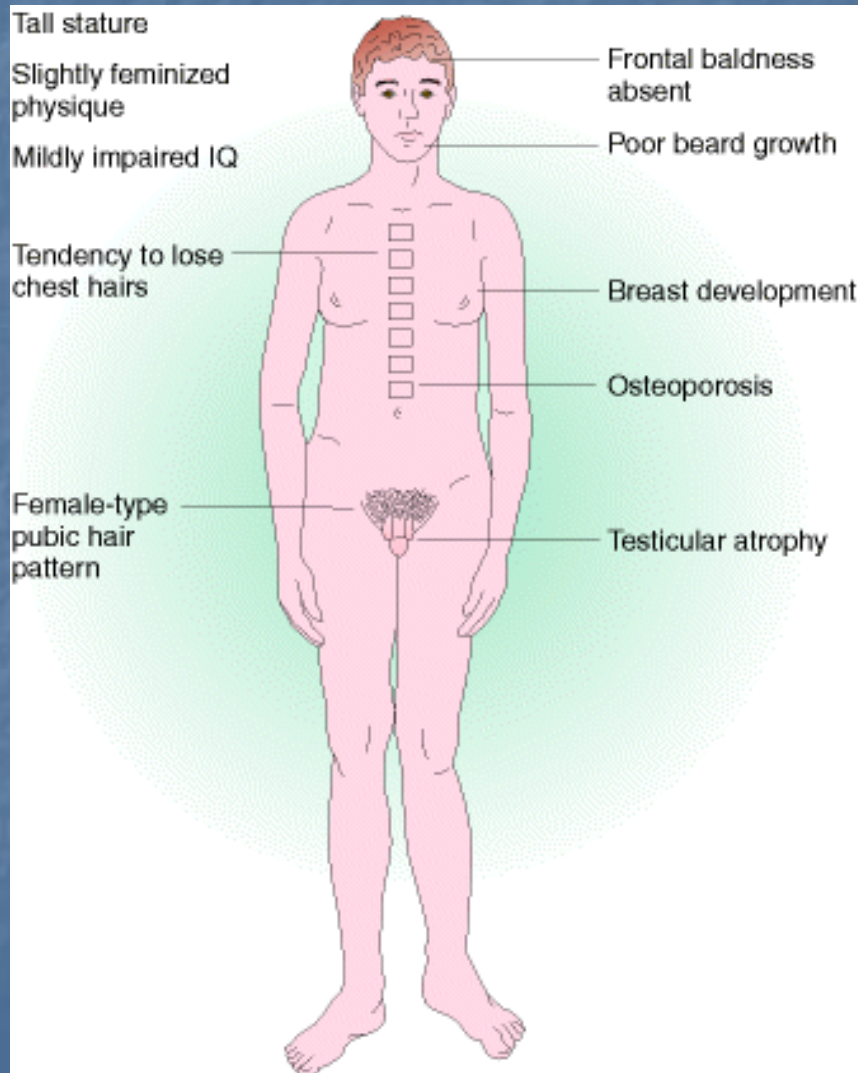
Síndrome de Down (Trisomia 21)



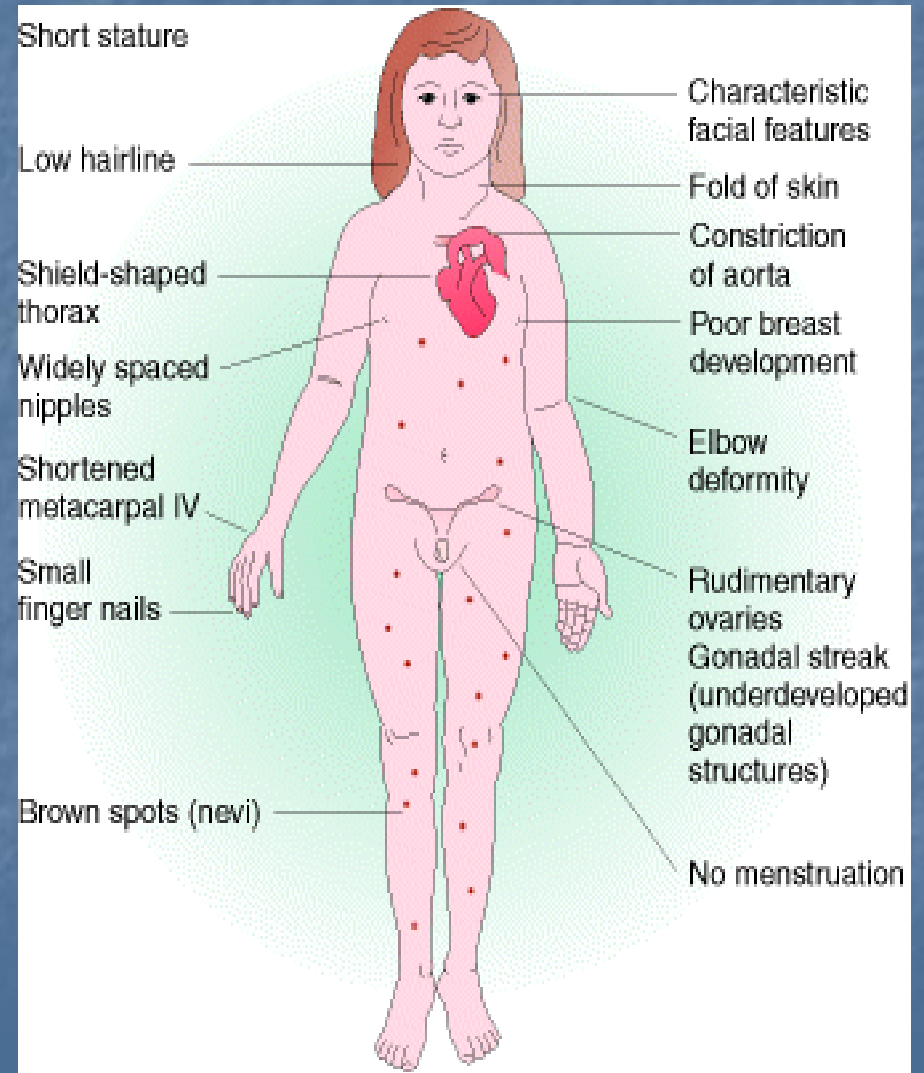
Segregación de cromosomas en los Gametos de un individuo trisómico

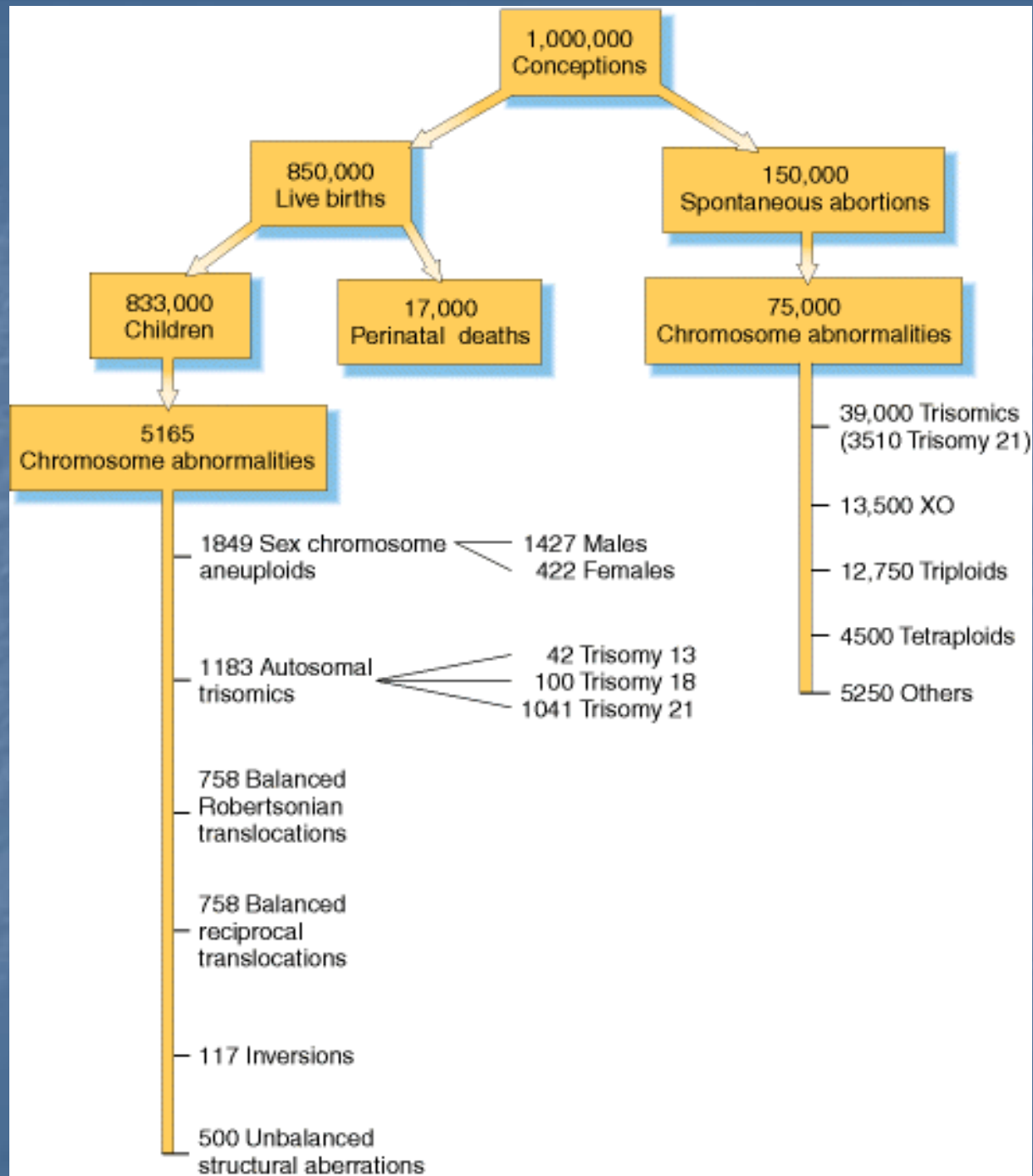


Síndrome de Klinefelter (Trisomia XXY)



Síndrome de Turner (Monosomía XO)





Incidence of Down syndrome per number of births

