

Mutaciones como Fuente de Variación del Material Genético

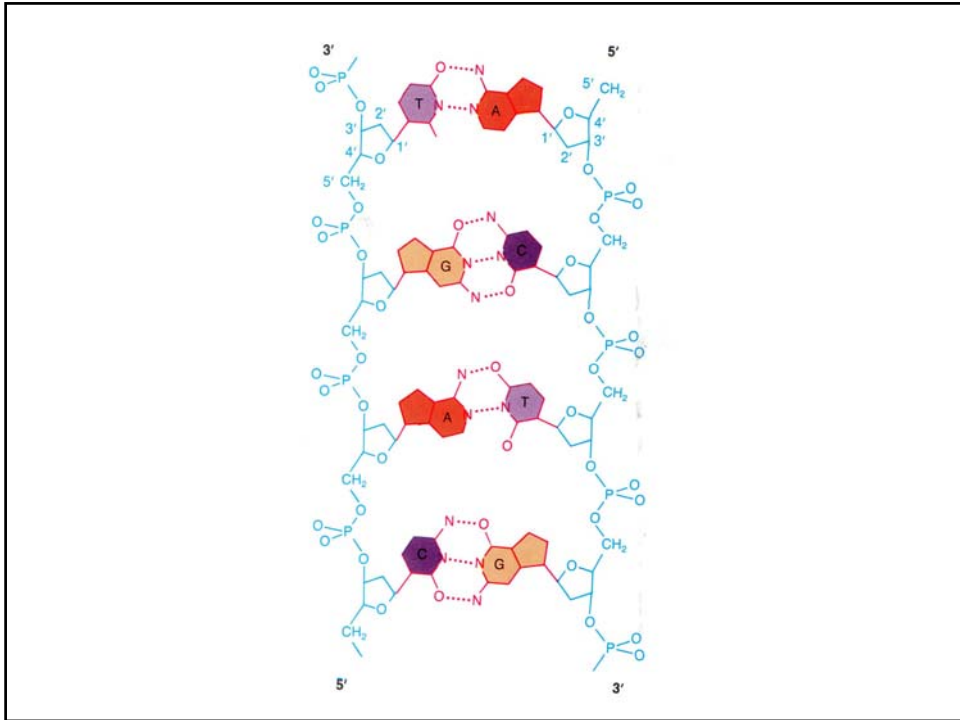
- **Mutaciones Génica**
- **Anomalías Cromosómicas**

Prof. Juana Pincheira V.
Tecnología Médica
2008

MUTACIONES

- **Cambios en el material genético que se propagan a través de sucesivas generaciones tanto en células aisladas como en organismos complejos.**

De Vries, 1901

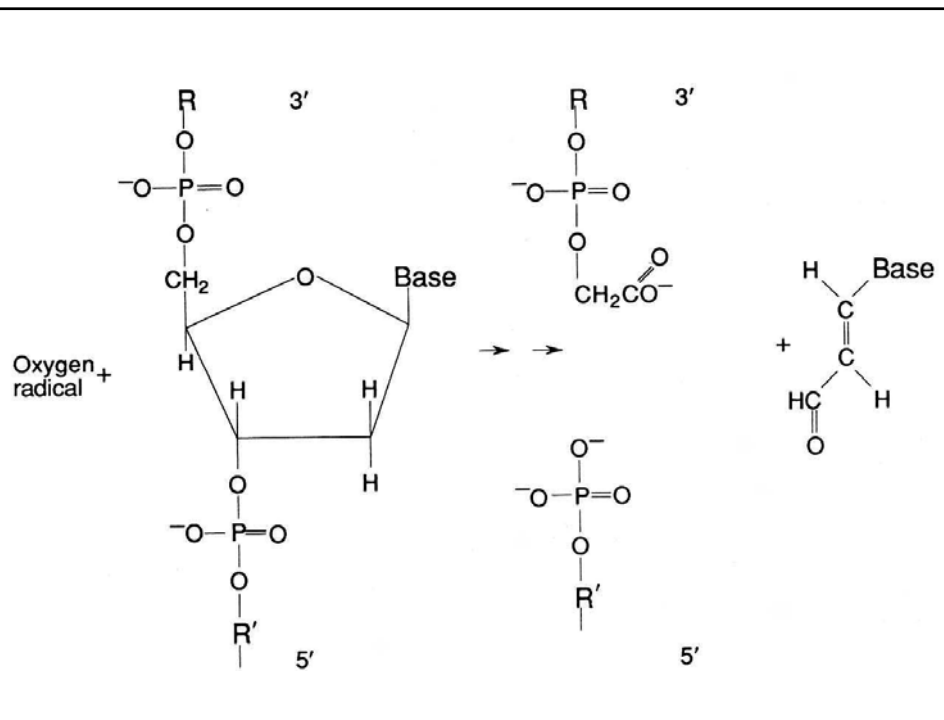
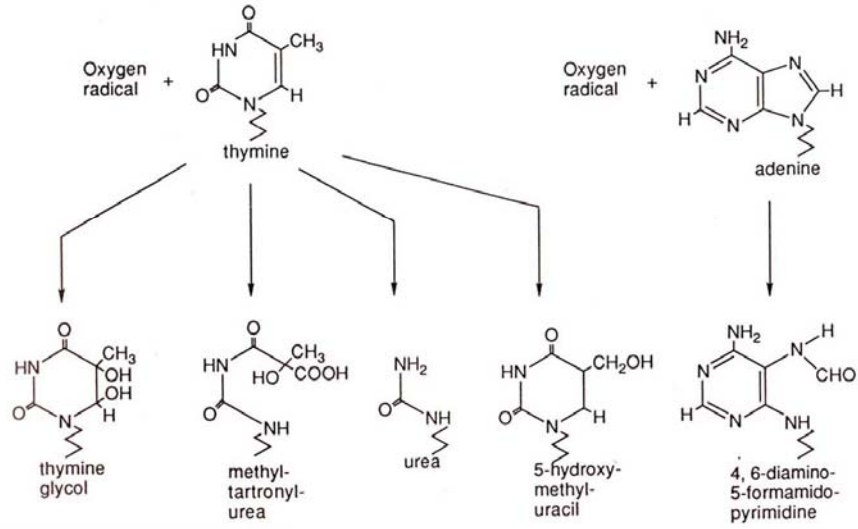


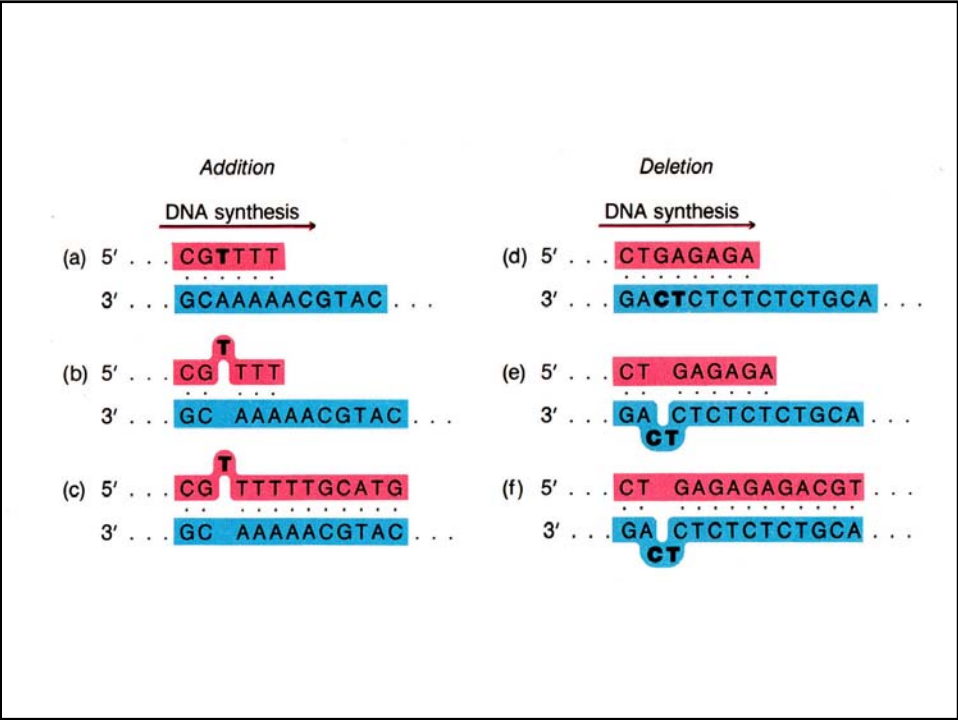
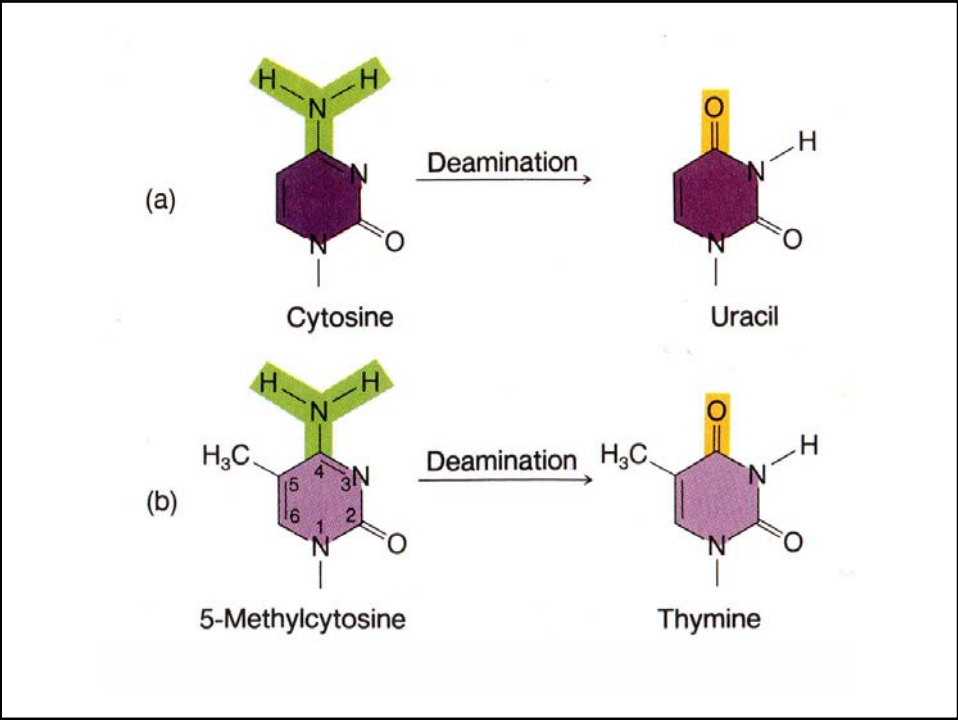
DAÑO GENÉTICO

- ❖ Endógeno
 - Metabolismo Oxidativo
 - Síntesis de DNA

- ❖ Exógeno
 - Agentes Químicos
 - Agentes Físicos

The Nature and Cause of Oxidative DNA Damage

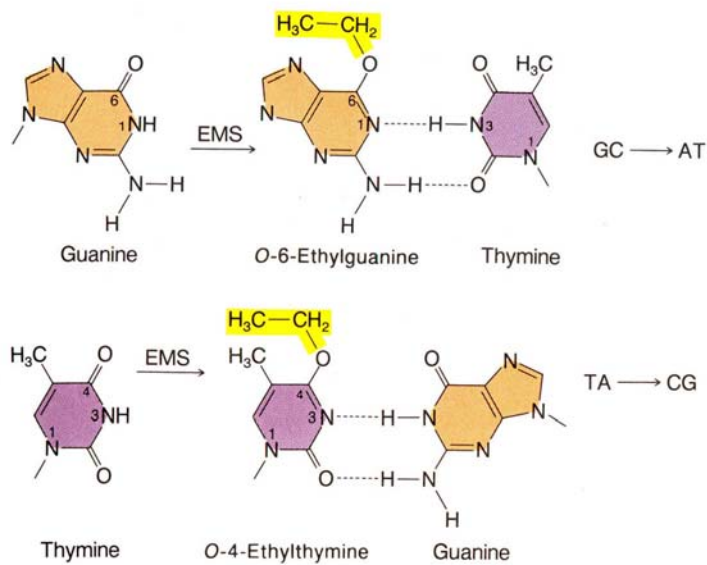


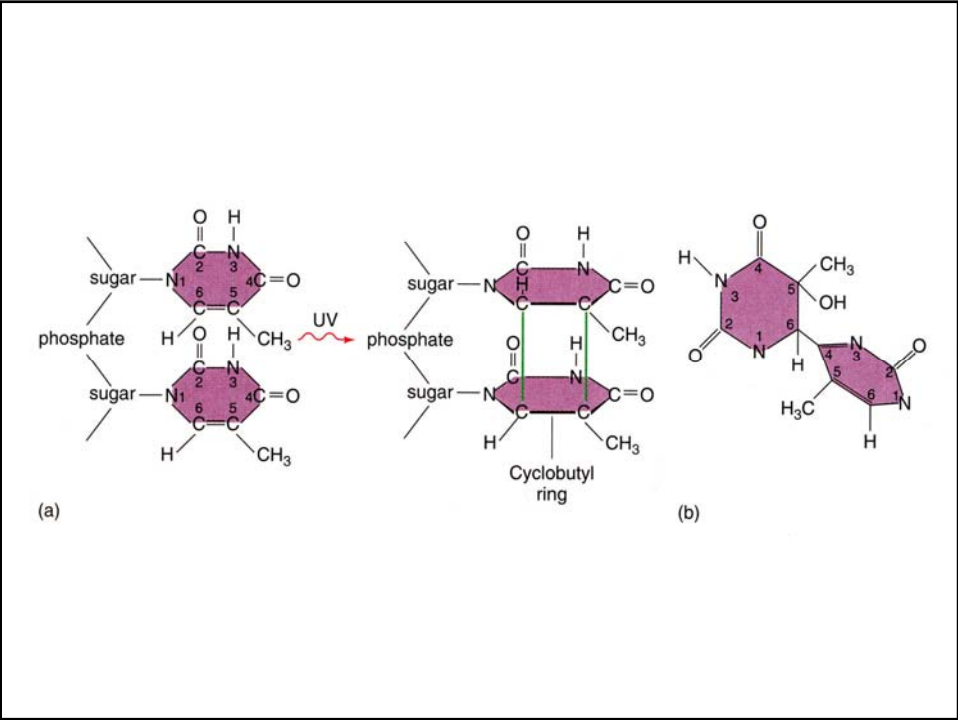
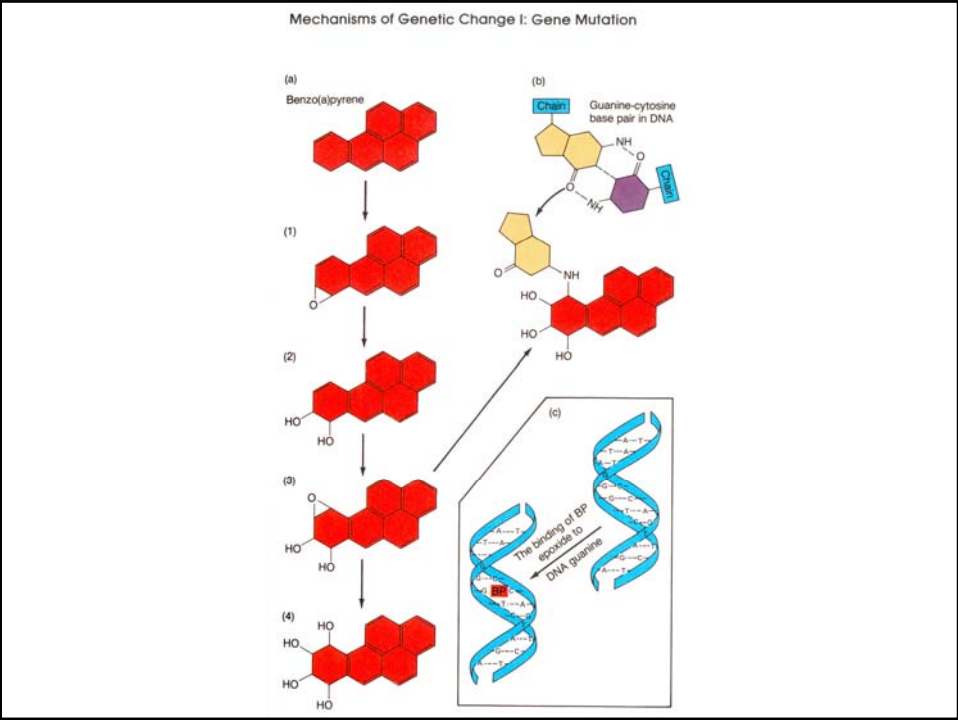


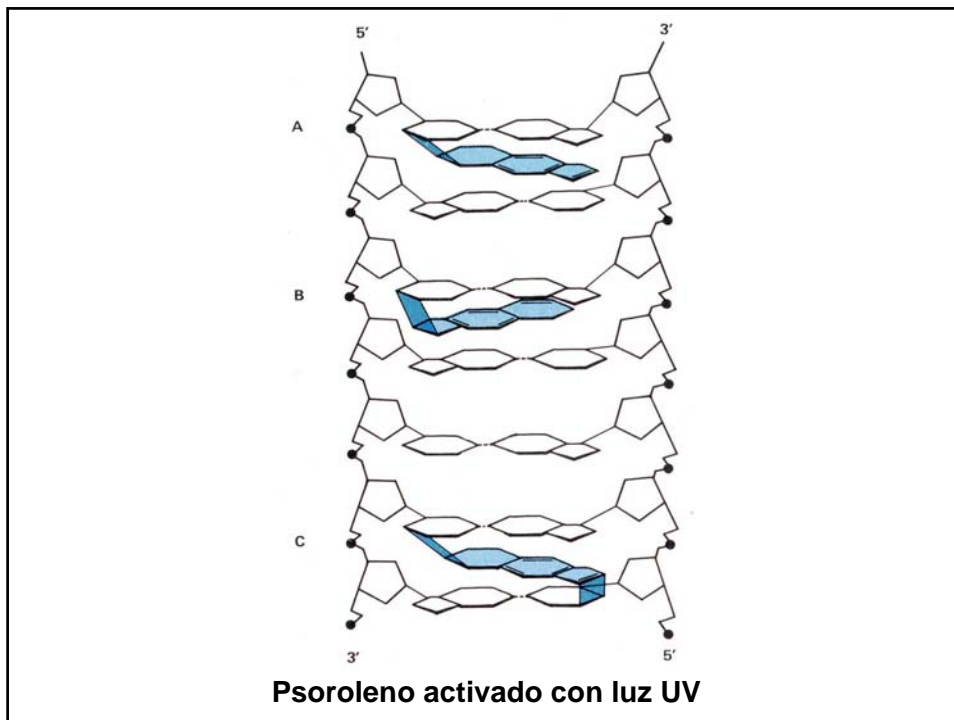
Estimated Rates of Occurrence of Endogenous DNA Damages in Mammalian Cells

Damage	Events per Cell per Day
Depurination	12,000
	13,920
Depyrimidination	600
	696
Cytosine deamination	192
Single-strand break	55,200
O ⁶ -methylguanine	3,120
Glucose-6-phosphate adduct	2.7
Thymine glycol	270
Thymidine glycol	70
Hydroxymethyluracil	620
Double-strand break	8.8
Interstrand cross-link	8.0

Mechanisms of Genetic Change I: Gene Mutation

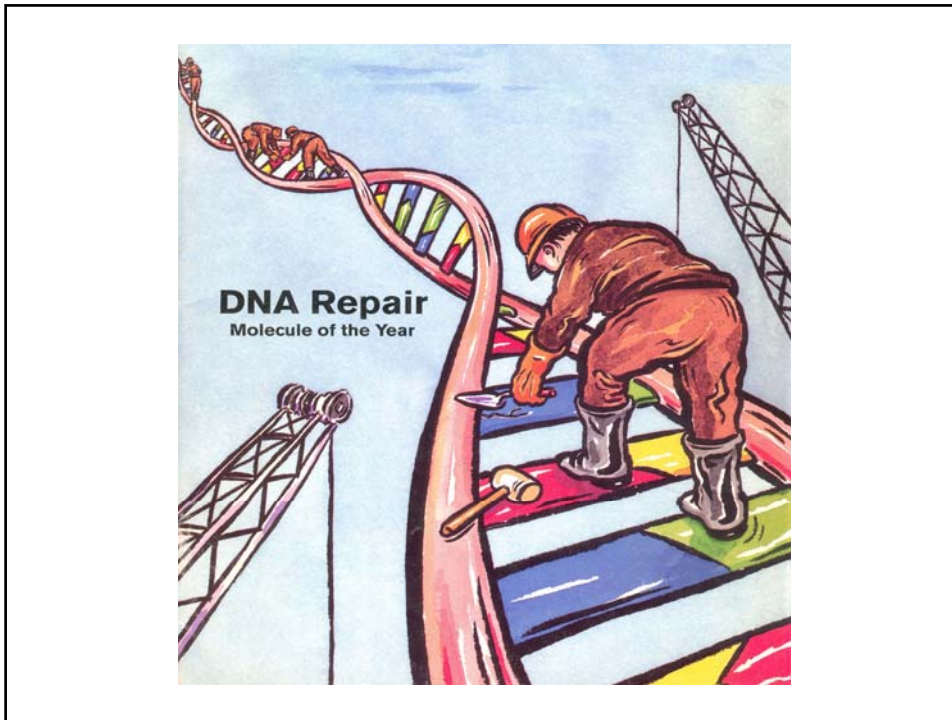






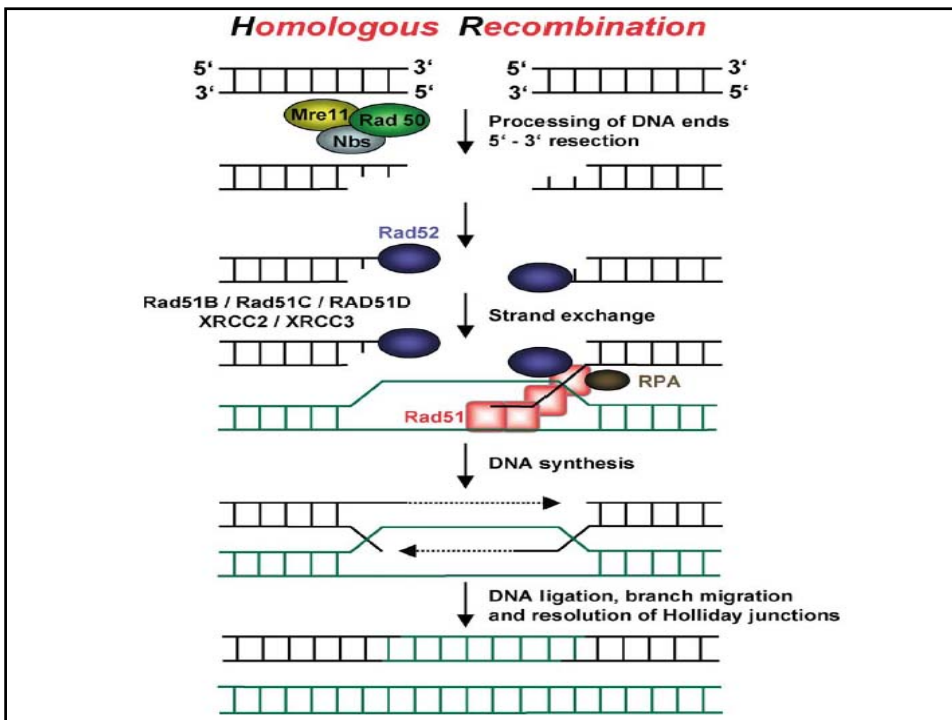
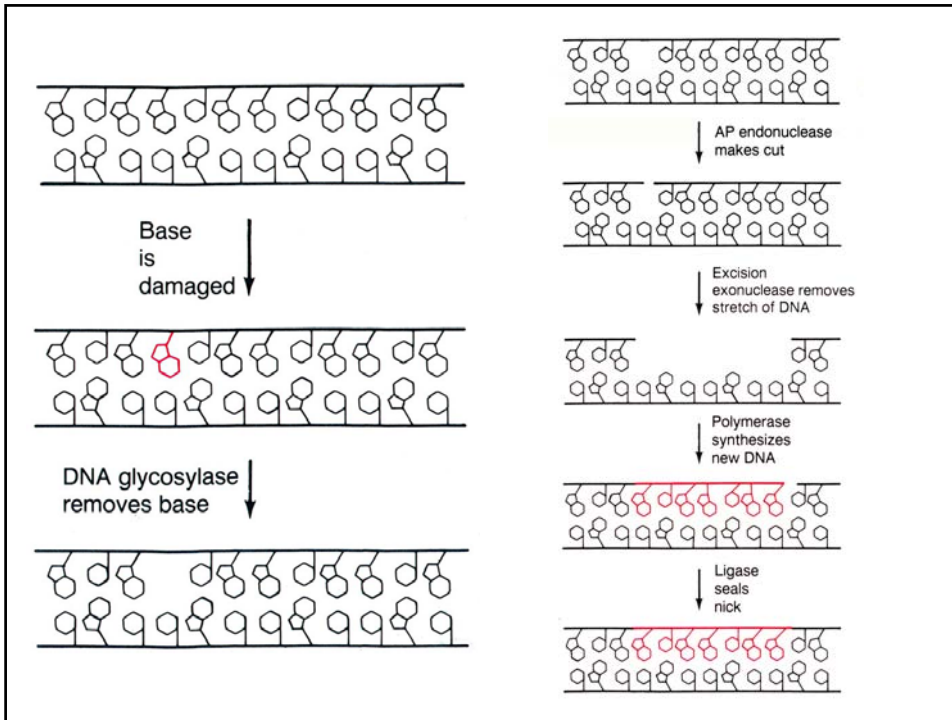
Número y Tipo de Lesiones Inducidas al DNA por Radiaciones Ionizantes.

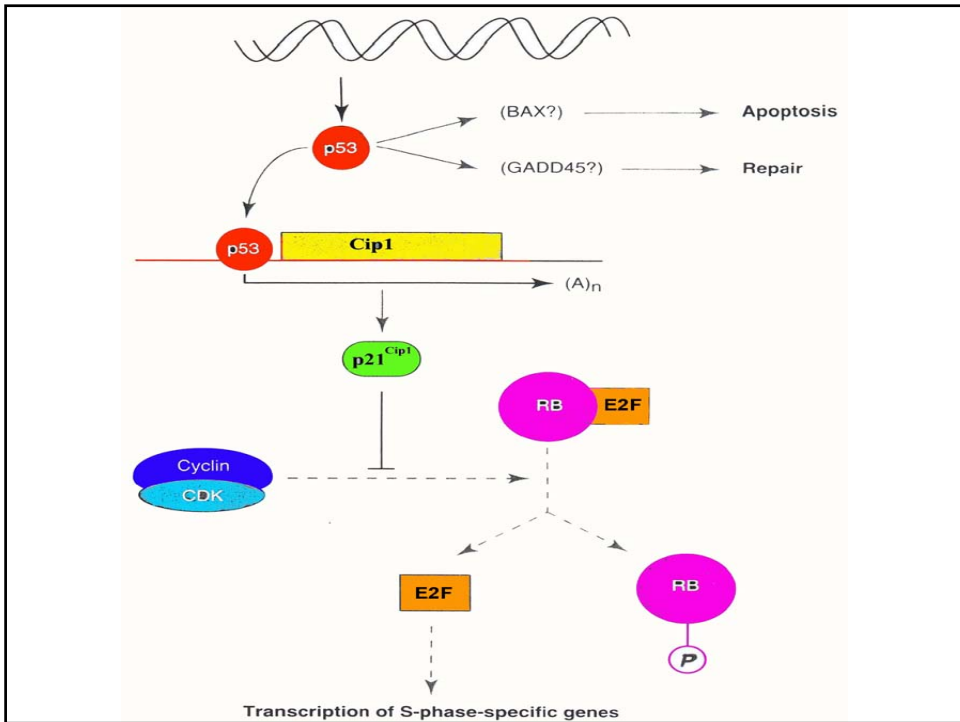
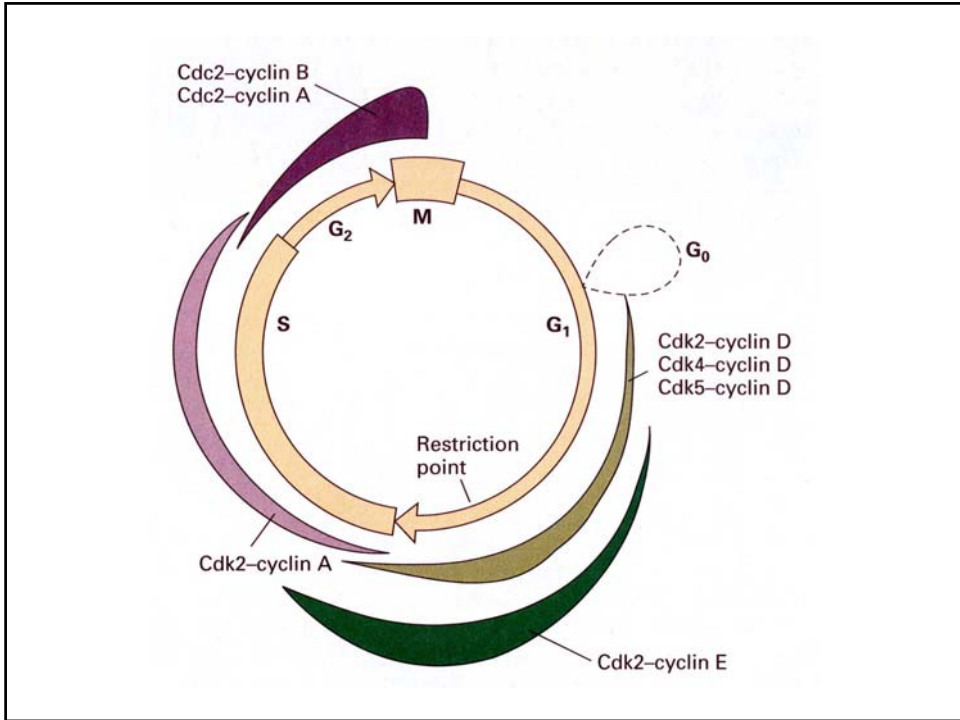
Tipo de lesión	Número por Gy
▪ Fracturas dobles	40
▪ Fracturas simples	500-1000
▪ Daño de bases	1000-2000
▪ Daño a las pentosas	800-1600
▪ Uniones cruzadas DNA-DNA	30
▪ Uniones cruzadas DNA-Proteínas	150
▪ Sitios alcalinos lábiles	200-300

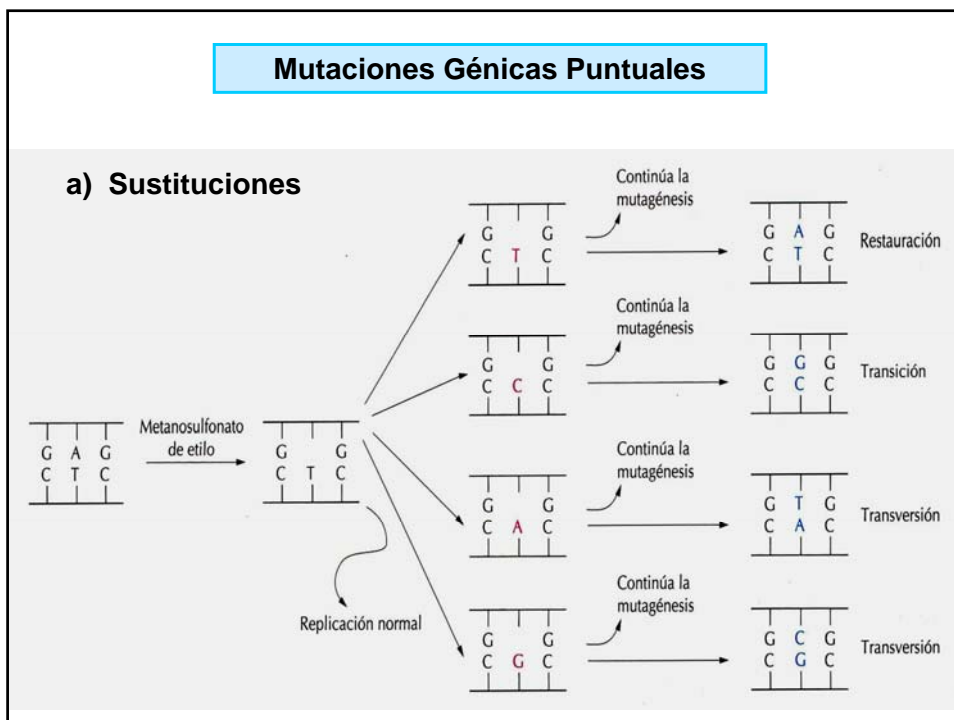
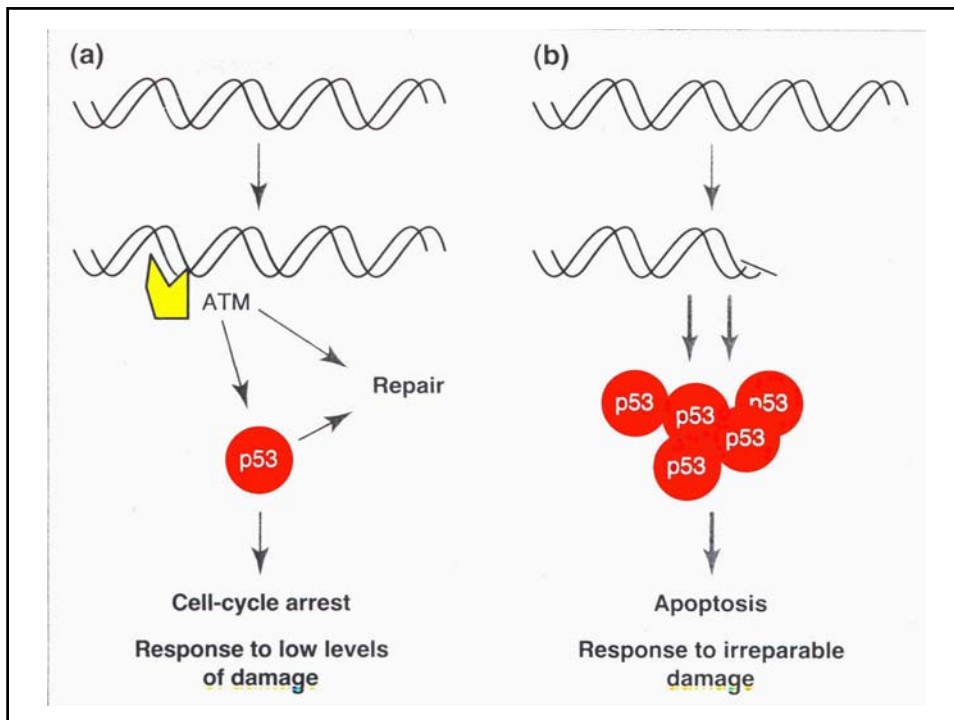


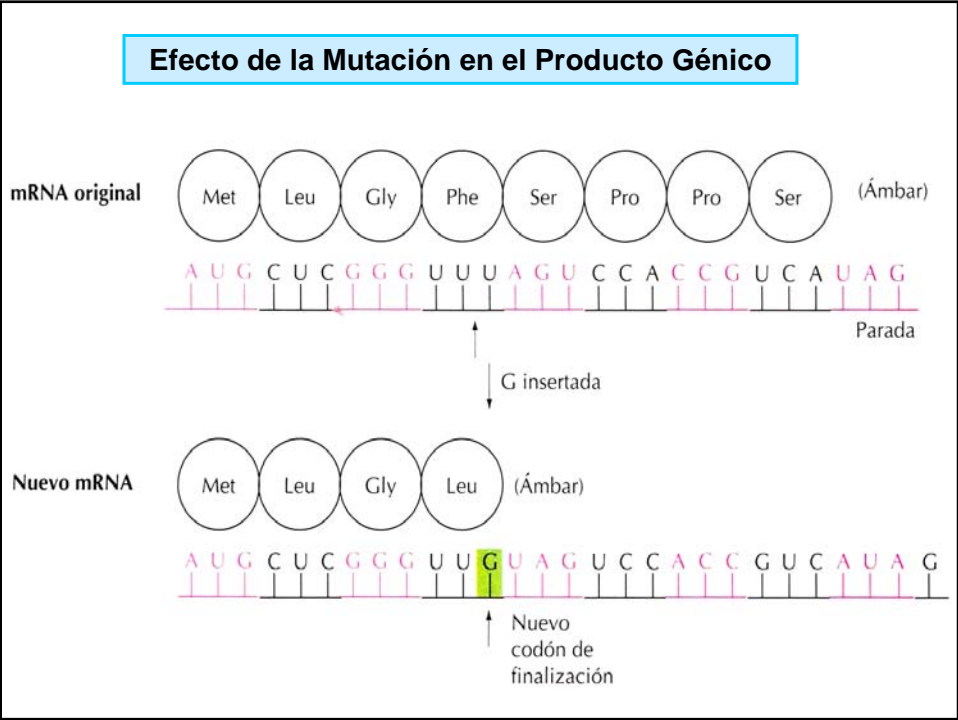
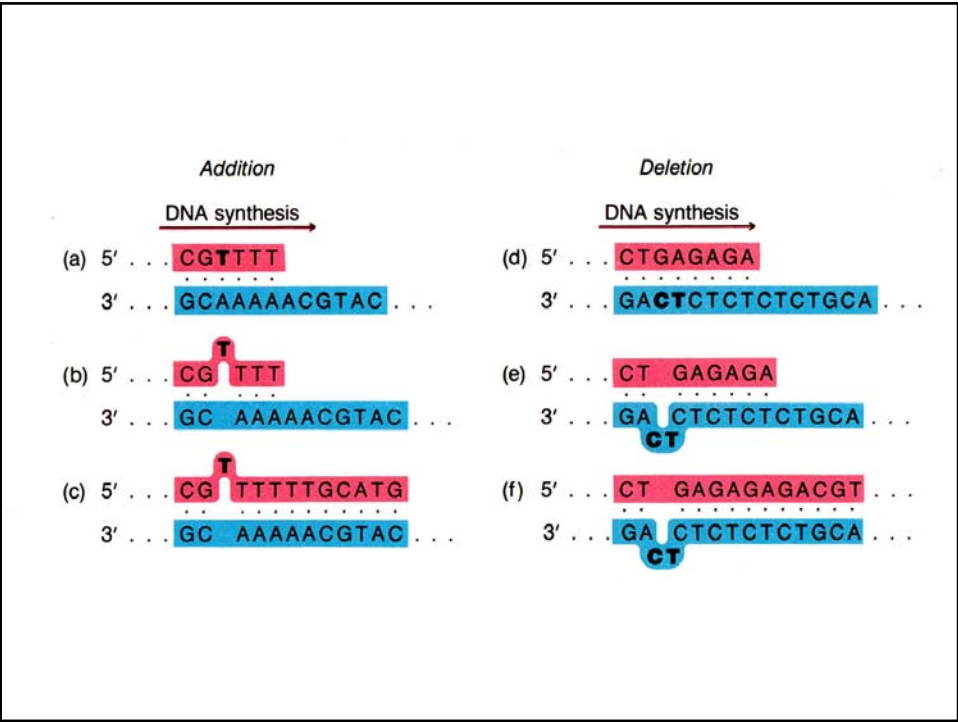
Sensores y Mecanismos Encargados de la Eliminación del Daño en el DNA.

Mecanismos	Sensores
A) Escisión de nucleótidos (NER)	XPC-HR23/XPA-RPA (fotoproducto 6-4) XPE-DDB1-DDB2 (anillo de ciclobutilo)
B) Escisión de bases alteradas (BER)	Glicosilasas (sitios AP)
C) Reparación de bases mal complementadas (MMR)	Complejo Mut S α (hMSH2 / hMSH6)
Delección o Inserción de bases	Complejo Mut S β (hMSH2/hMSH3)
D) Reparación de fracturas bicatenarias	
- Recombinación homóloga (HR)	ATM/ATR (Mre11/Rad 50/Nbs1)
- Recombinación no homóloga (NHEJ)	DNA PKcs Ku (Mre11/Rad 50/Nbs1)









Clasificación de Mutaciones Génicas

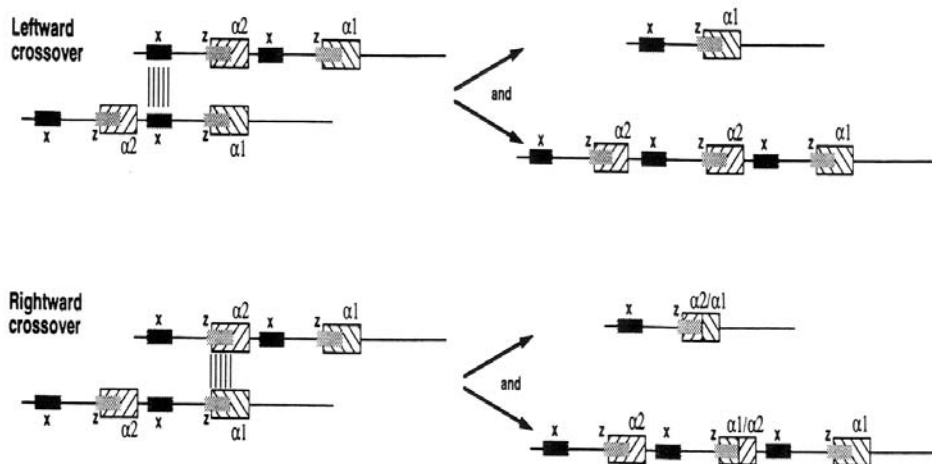
A. Región codificante

- Silenciosas
- Neutras
- Sentido erróneo (missense)
- Sin sentido (nonsense)
- Cambio en el marco de lectura (frameshift)

B. Región no codificante

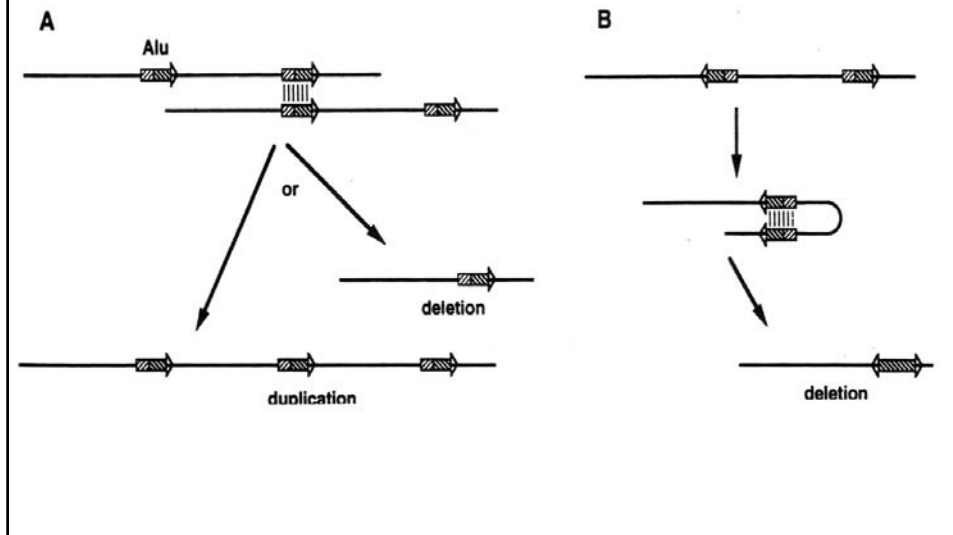
- Splicing
- Regulatorias

Mutaciones Génicas Mayores



Duplicación y Delección de genes para la α globina

Deleción – Duplicación de Secuencias Génicas (100 pb – 4-5 kb)



Síndrome de Microdeleción (1.000 a 3.000 kb)

- Di George (22 q)
- Miller-Dicker (17 p)
- De Soto (5q)
- Prader-Wili / Angelman (15q)
- Rubinstan-Taybi (16p)

Mutaciones Génicas Mayores: c) Amplificación de trinucleótido

Normal DNA replication



Error in DNA replication

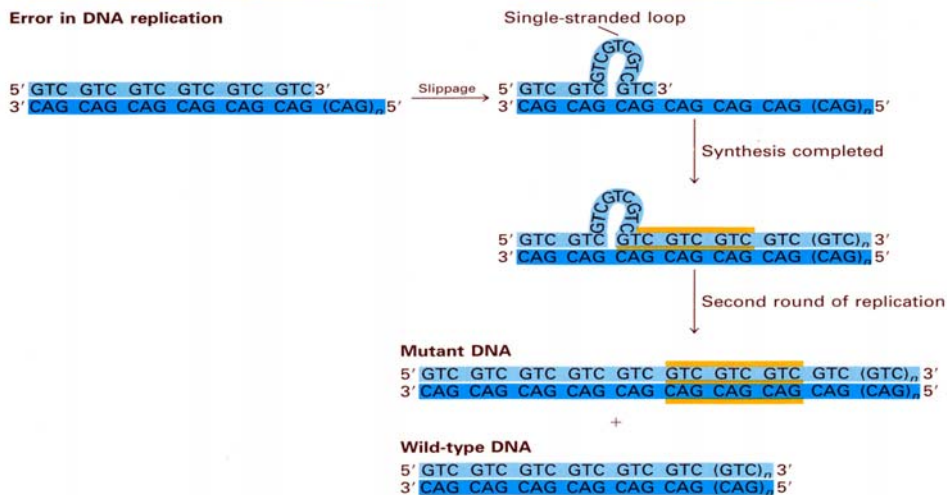
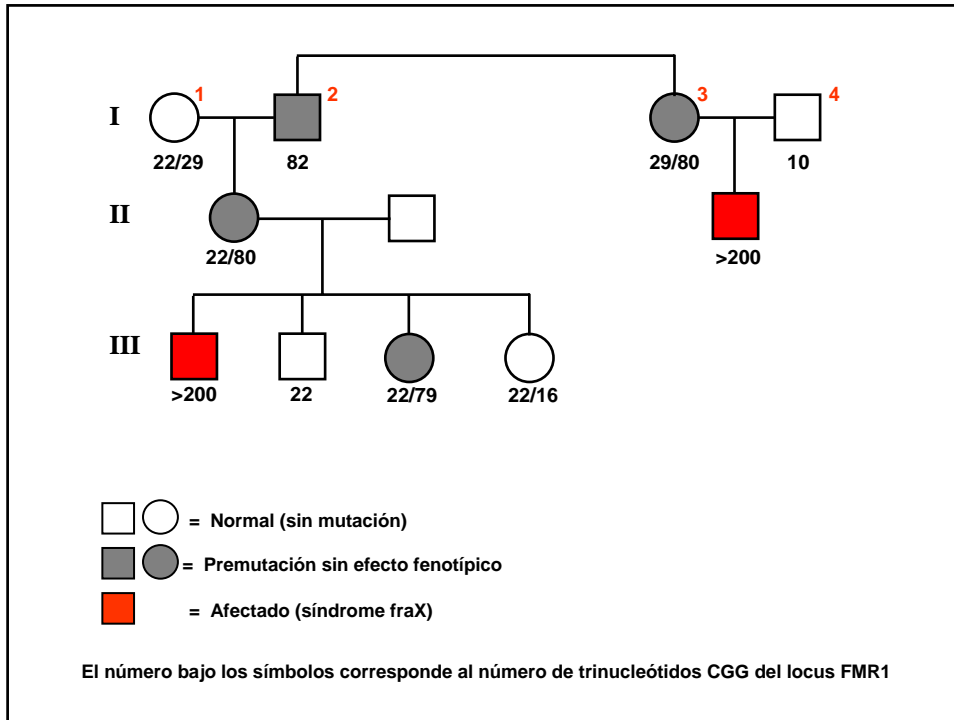


Tabla 2.4. Enfermedades debidas a expansiones de tripletes repetidos

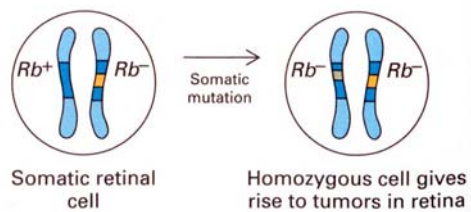
Enfermedad	Secuencias repetidas	N.º de repeticiones	N.º de mutaciones
Enfermedad de Huntington	CAG	9-35	37-100
Enfermedad de Kennedy	CAG	17-24	40-55
Ataxia espino-cerebelosa 1 (SCA1)	CAG	19-36	43-81
Ataxia espino-cerebelosa 2 (SCA2)	CAG	15-24	35-39
Enfermedad de Joseph-Machado (MJD, SCA3)	CAG	12-36	67- >79
Ataxia espino-cerebelosa 6 (SCA6)	CAG	4-16	21-27
Atrofia palidolusiana dentatorrubral (DRPLA)	CAG	7-23	49- >75
Ataxia de Freidreich	GAA	17-22	200-900
Distrofia miotónica	CTG	5-35	50-4000
X frágil sitio A (FRAXA)	CGG	6-54	200- >1000



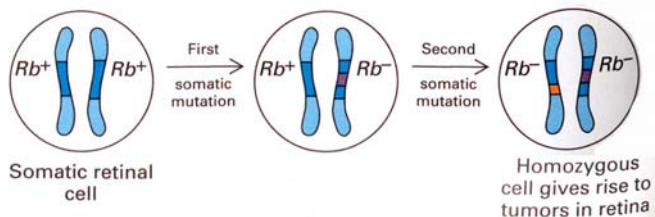
Efecto de la Mutación en la Función del Producto

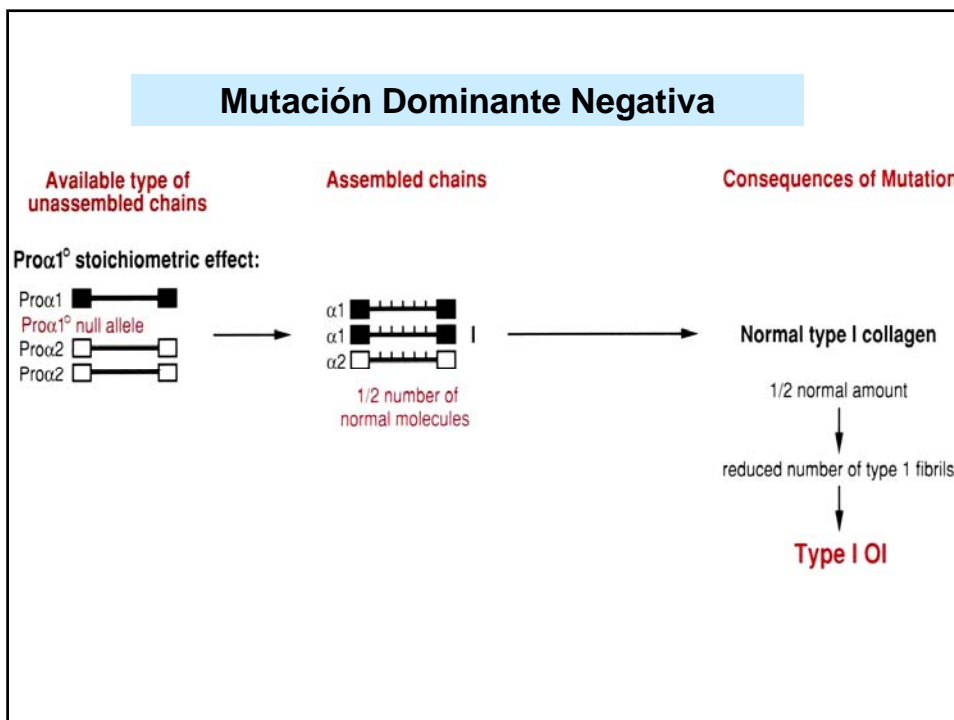
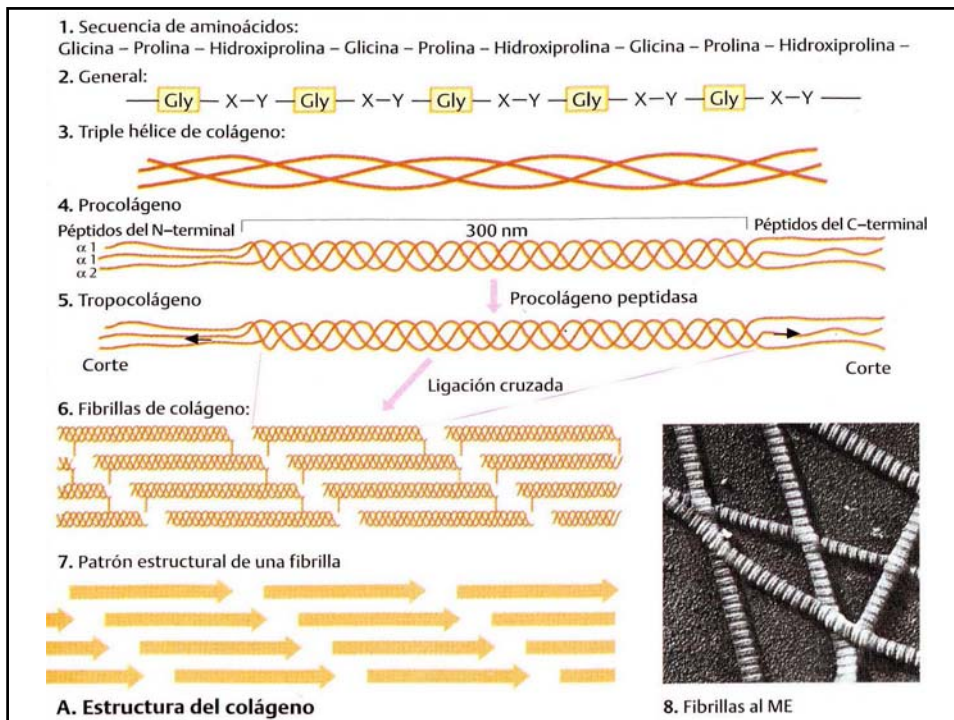
A) Pérdida de la Heterocigocidad

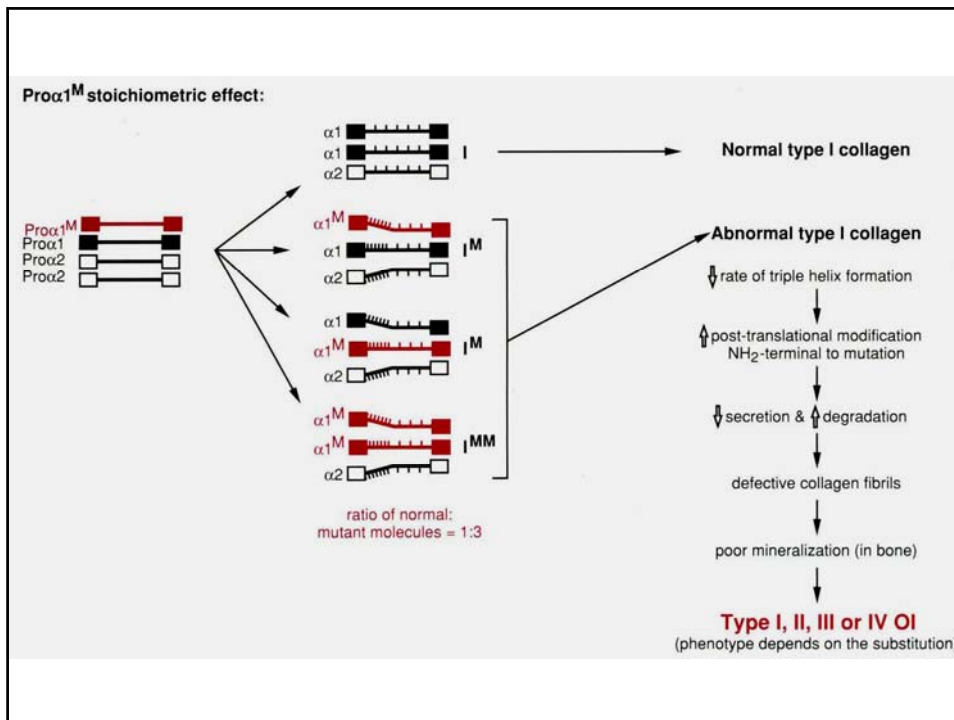
(a) Hereditary retinoblastoma



(b) Sporadic retinoblastoma







MUTACIONES

Tipos Mutaciones Puntuales	Efecto	Ejemplos de Patologías Humanas
• Silenciosas (dentro o fuera de la región codificante) (23%)	Ninguno	Fibrosis quística
• Con sentido erróneo (missense) (73%)	A*, hipomórfico función alterada	β Globina
• Sin sentido (nonsense) (4%)	A*	Fibrosis quística
• Cambio en el marco de lectura	A*	Fibrosis quística
• Splicing (ag / gt)	A*	β Globina (β Talasemia)
• Splicing (fuera ag / gt)	Hipomórfico	β Globina
• Regulatoria (TATA u otras)	Hipomórfico	β Globina
• Regulatoria (sitio poli A)	Hipomórfico	β Globina
Mutaciones Génicas Mayores		
• Deleciones	A*	Ataxia-telangiectasia
• Inserciones	A*	Hemofilia A repetición LINE (Factor VII)
• Duplicaciones	A*, gen interrumpido	Distrofia de Duchenne
• Inversiones	A*	Hemofilia A (Factor VIII)
• Expansión de secuencias	A*	X-Frágil, Distrofia miotónica

ag / gt = En los 2 primeros o 2 últimos nucleótidos del intron.

A* = Ausencia de producto génico funcional.