

Mutaciones I

Mutaciones génicas

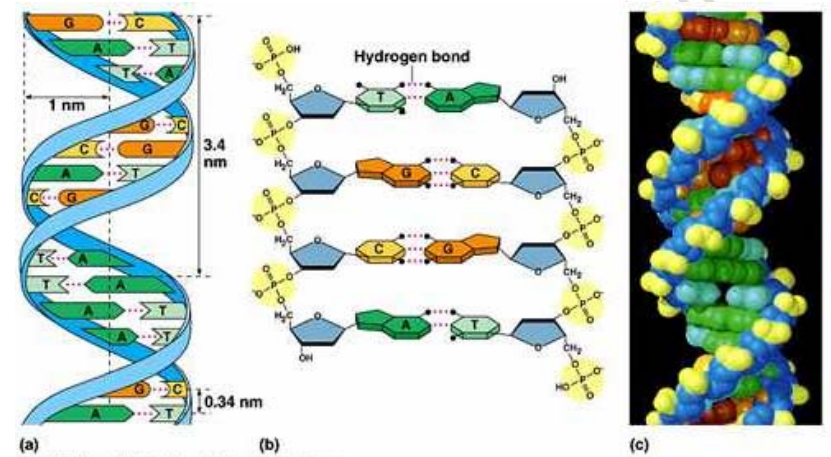
Tecnología Médica-2009
Prof. Katherine Marcelain

MUTACIONES

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

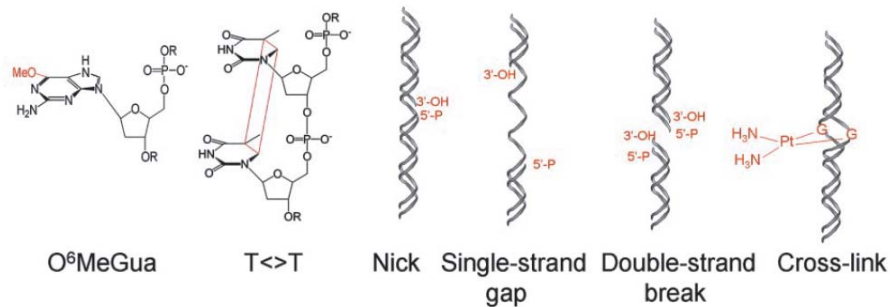
De Vries, 1901

1



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

2



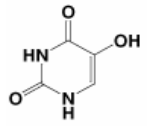
3

DAÑO GENÉTICO

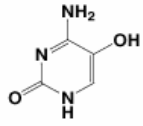
- ❖ Endógeno
 - Metabolismo Oxidativo
 - Síntesis de DNA
- ❖ Exógeno
 - Agentes Químicos
 - Agentes Físicos

4

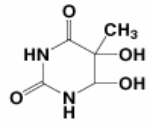
Daño oxidativo: modificación de bases



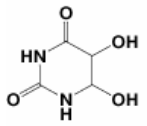
5-hydroxy-dU



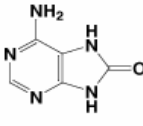
5-hydroxy-dC



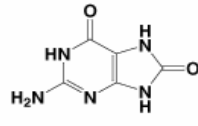
thymine glycol



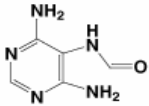
uracil glycol



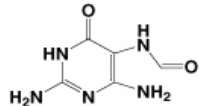
8-oxo-dA



8-oxo-dG



Fapy-dA



Fapy-dG

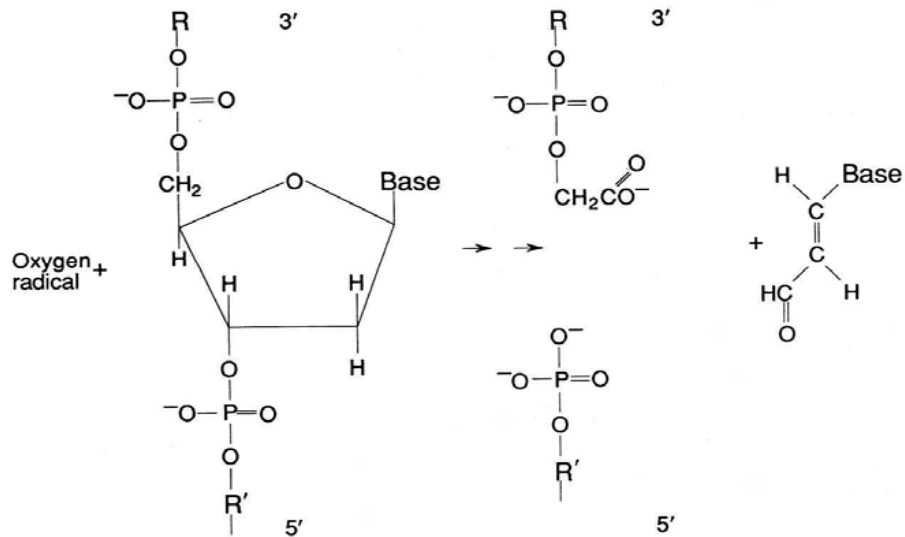
5

• Modificaciones más frecuentes:

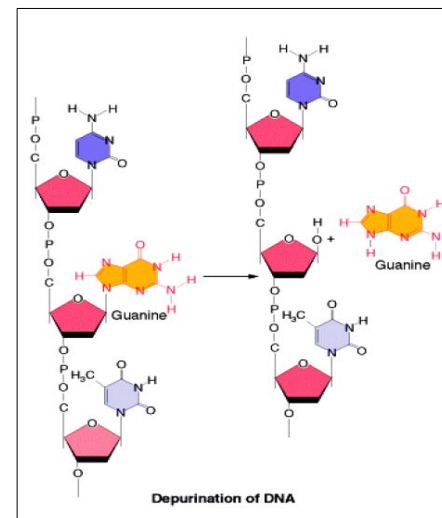
- guanina que se oxida a 8-hidroxi guanina;
- adenina que se oxida a 8-hidroxi adenina;
- Timina que se oxida a timina glicol

6

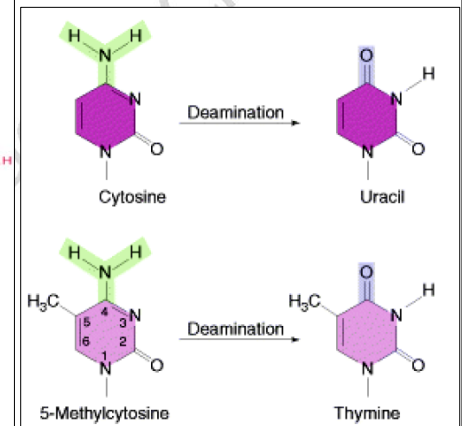
Daño oxidativo: SSB



Daño oxidativo: sitios AP



Desaminación



Estimated Rates of Occurrence of Endogenous DNA Damages in Mammalian Cells

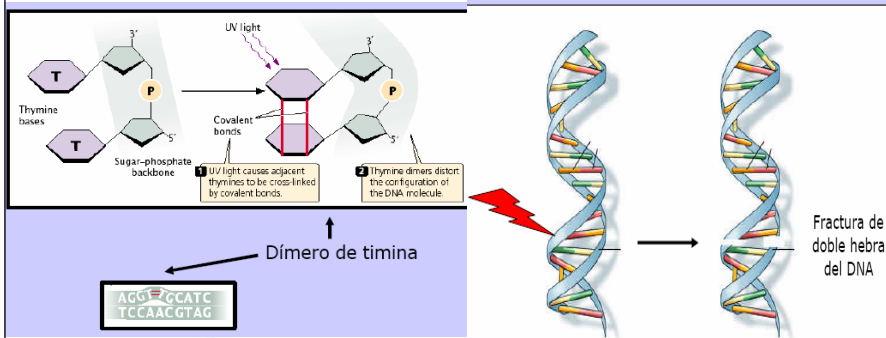
| Damage | Events per Cell per Day |
|-------------------------------|-------------------------|
| Depurination | 12,000 13,920 |
| Depyrimidination | 600 696 |
| Cytosine deamination | 192 |
| Single-strand break | 55,200 |
| O ⁶ -methylguanine | 3,120 |
| Glucose-6-phosphate adduct | 2.7 |
| Thymine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

Mutágenos

- Radiación UV, rayosX, gamma.
- Sustancias químicas que reaccionan con o se unen al DNA
- Sustancias químicas que al ser metabolizadas generan radicales de oxígeno que pueden dañar el DNA.

Radiación UV

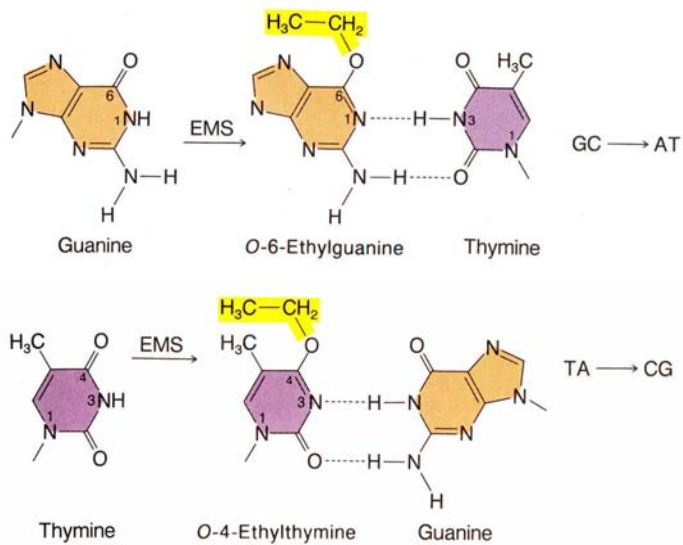
Radiaciones ionizantes



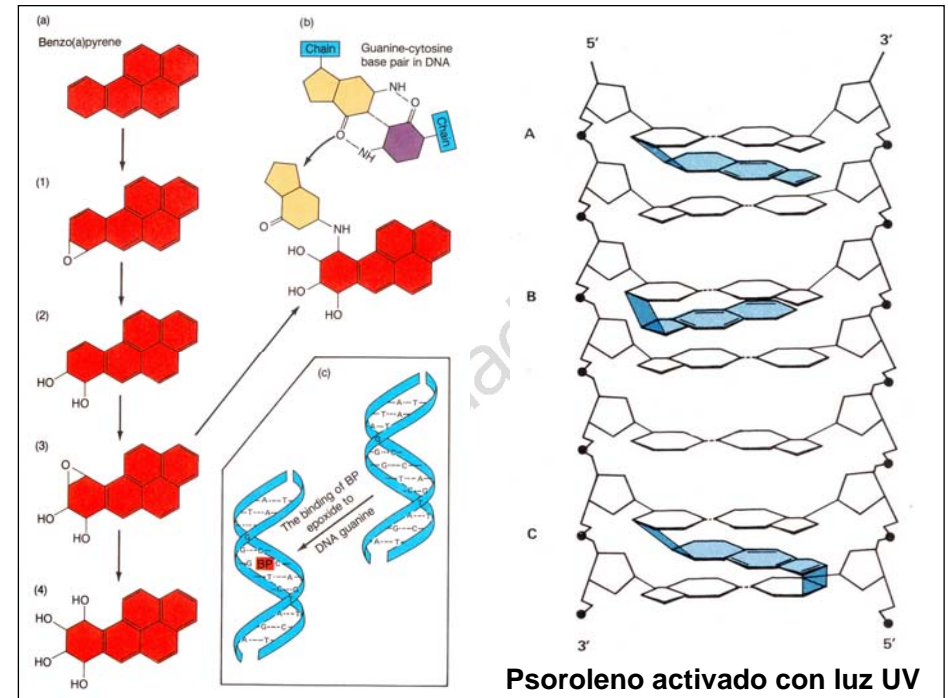
Número y Tipo de Lesiones Inducidas al DNA por Radiaciones Ionizantes.

| 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 |

Agentes alquilantes



13



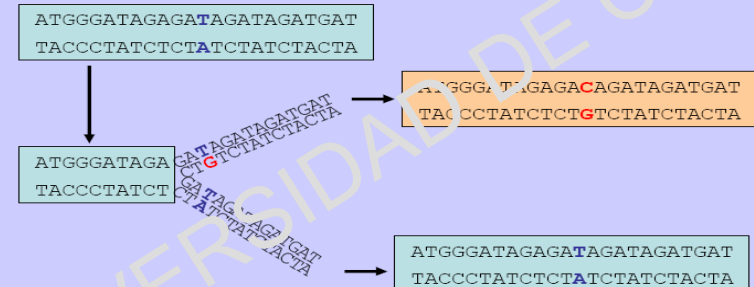
Generación de las mutaciones puntuales o menores

- Sustituciones → Transiciones
- Transversiones
- Deleciones
- Inserciones

15

Mecanismos

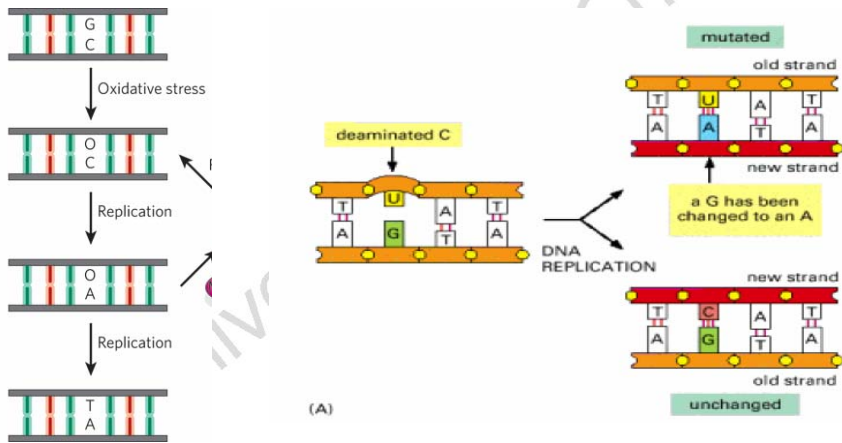
Cambio de bases por errores de replicación



16

Sustituciones

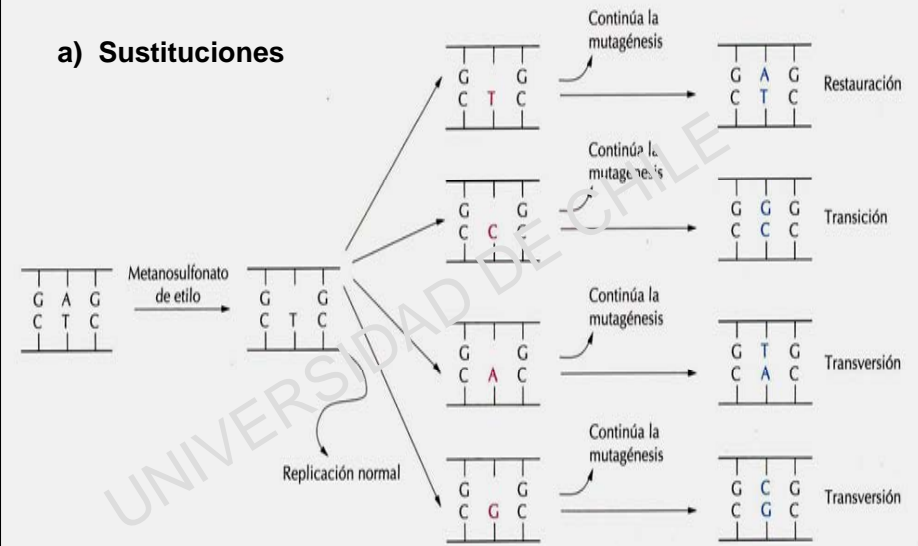
8-oxoG



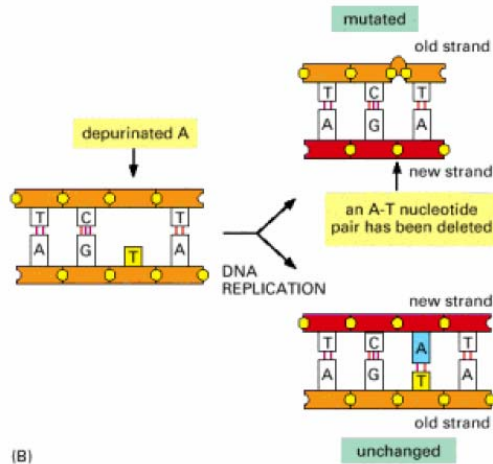
17

Mutaciones Génicas Puntuales

a) Sustituciones

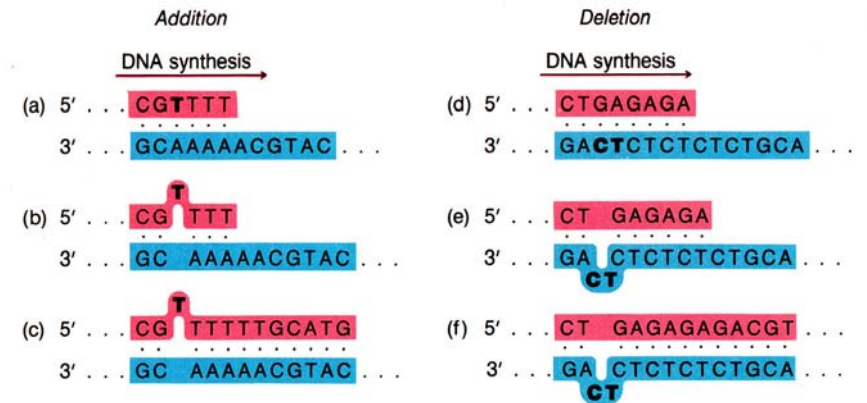


Delección



19

Adición y deleción por falla en replicación

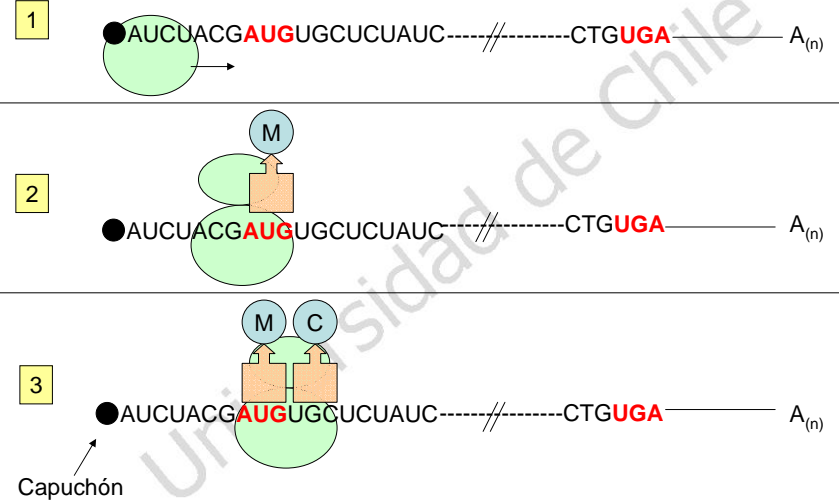


20

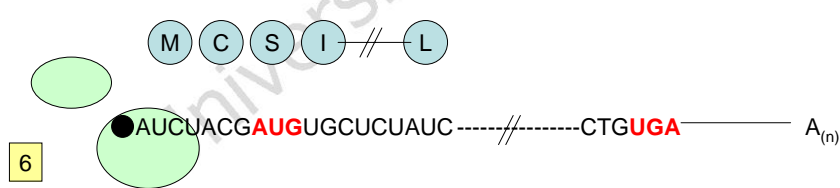
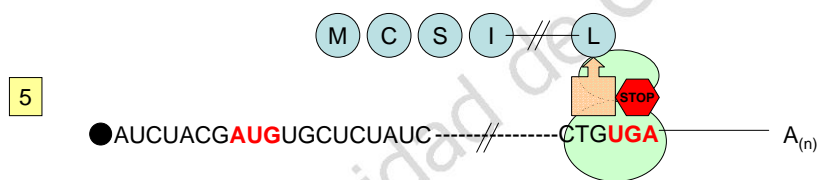
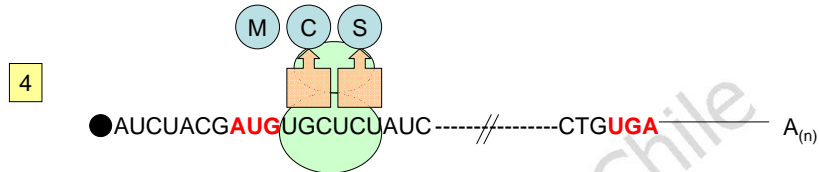
Efecto de las mutaciones puntuales

21

Esquema simplificado de la traducción de un gen



22



23

| | | Segunda Base | | | | Tercera Base |
|--------------|--------------------------|--------------|---------|-------------------|-------------------|--------------|
| | | U | C | A | G | |
| Primera Base | U | UUU Phe | UCU Ser | UAU Tyr | UGU Cys | U |
| | UUC | | | UAC | UGC | C |
| | UUA | Leu | UCA | UAA "Stop" | UGA "Stop" | A |
| | UUG | | UCG | UAG "Stop" | UGG Trp | G |
| C | CUU | | CCU Pro | CAU His | CGU Arg | U |
| | CUC | Leu | CCC | CAC | CGC | C |
| | CUA | | CCA | CAA Gln | CGA | A |
| | CUG | | CCG | CAG | CGG | G |
| A | AUU | Ile | ACU Thr | AAU Asn | AGU Ser | U |
| | AUC | | ACC | AAC | AGC | C |
| | AUA | | ACA | AAA Lys | AGA Arg | A |
| | AUG Met / "Start" | | ACG | AAG | AGG | G |
| G | GUU | | GCU Ala | GAU Asp | GGU Gly | U |
| | GUC | Val | GCC | GAC | GGC | C |
| | GUA | | GCA | GAA Glu | GGA | A |
| | GUG | | GCG | GAG | GGG | G |

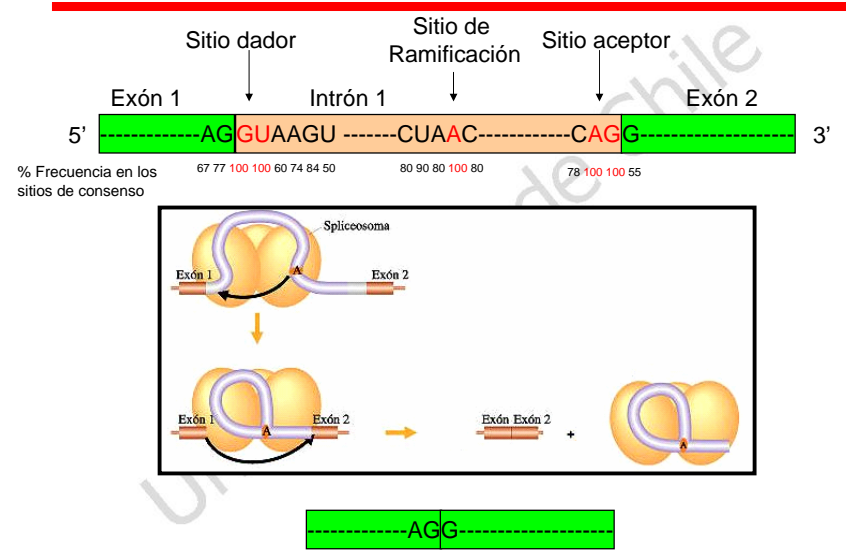
24

Mutaciones en regiones reguladoras no codificantes



| Mutaciones Silenciosas (Silent) | | | |
|---|------|-----|-----|
| ATG | GAA | GCA | CGT |
| Met | Glu | Ala | Gly |
| ATG | GAG | GCA | CGT |
| Met | Glu | Ala | Gly |
| Mutaciones sin sentido (Nonsense) | | | |
| ATG | GAA | GCA | CGT |
| Met | Glu | Ala | Gly |
| ATG | TAA | GCA | CGT |
| Met | STOP | | |
| Mutaciones nulas (Missense) | | | |
| ATG | GAA | GCA | CGT |
| Met | Glu | Ala | Gly |
| ATG | GAC | GCA | CGT |
| Met | Asp | Ala | Gly |
| Mutación por cambio de Marco (Frameshift) | | | |
| ATG | GAA | GCA | CGT |
| Met | Glu | Ala | Gly |
| ATG | AAG | CAC | GT |
| Met | Lys | His | |

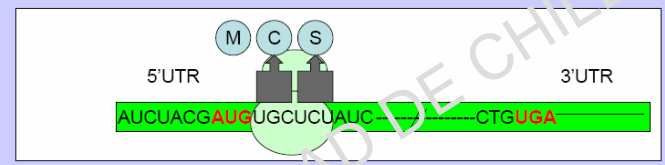
Splicing (simplificado)



Efecto de las sustituciones

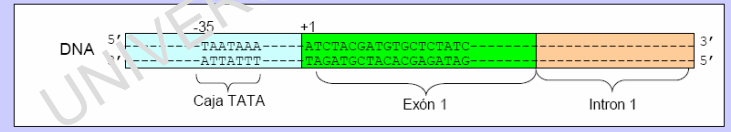
3) en 5'UTR y 3'UTR:

¿Efecto?

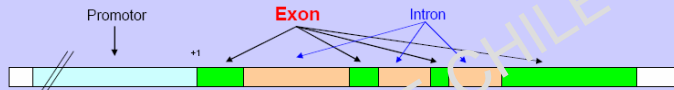


4) en promotor:

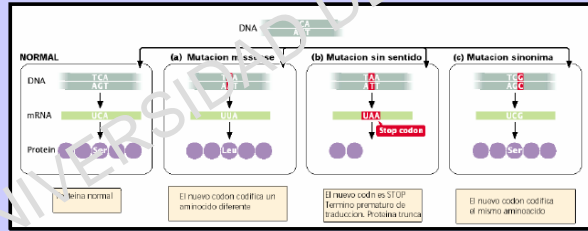
¿Efecto?



Efecto de las sustituciones



1) secuencia codificante

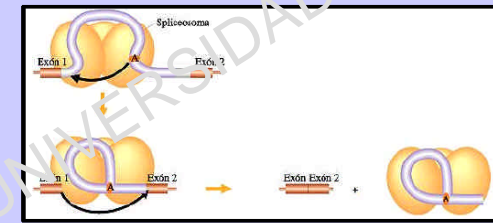
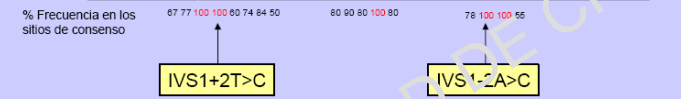
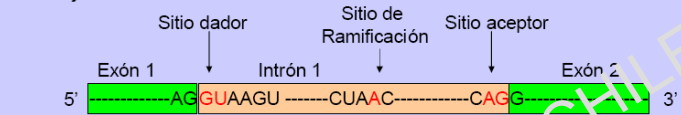


| Nomenclatura de mutaciones | DNA | Prot |
|----------------------------|----------|---------|
| | c.930C>T | p.S310L |
| | c.930C>A | p.S310X |
| | c.931A>G | p.S310S |

29

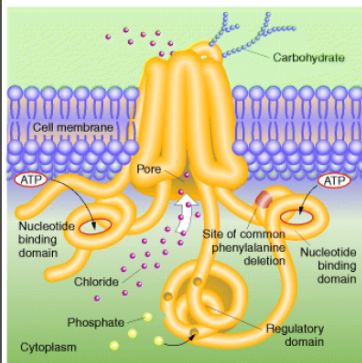
Efecto de las sustituciones

2) intrón

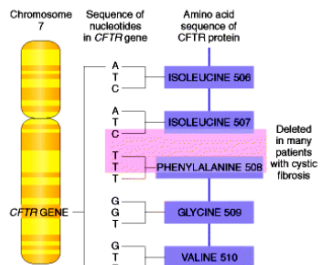


30

Múltiples sitios de mutación de un gen: ejemplo fibrosis quística.



| Nombre | FREC. (%) | Mutación | Consecuencia |
|------------|-----------|---|----------------------------------|
| ΔF508 | 67 | Delección de 3 pb entre nucleótidos 1652 y 1655 en el exón 10 | Delección de Phe en el codón 508 |
| G542 stop | 3,4 | G→T en el nucleótido 1756 en el exón 11 | Gly→Stop en el codón 542 |
| G551D | 2,4 | G→A en el nucleótido 1784 en el exón 11 | Gly→Asp en el codón 551 |
| W1282 stop | 2,1 | G→A en el nucleótido 3978 en el exón 20 | Trp→Stop en el codón 1282 |
| 3905 | 2,1 | Inserción de un nt de T después del nucleótido 3905 en el exón 20 | Corrimiento de marco de lectura |
| N1303K | 1,8 | C→G en el nucleótido 4041 en el exón 21 | Asn→Lys en el codón 1303 |
| 3849+10 | 1,4 | C→T en fig. de restric. EcoRI de kbC→T | Splicing aberrante |
| 621 +1G→T | 1,3 | G→T en el nucleótido 1 desde el extremo 5' del intrón 4 | Mutación de splicing |
| 1717 -1G→A | 1,1 | G→A en el nucleótido 1 desde el extremo 3' del intrón 10 | Mutación de splicing |
| 1078delT | 1,1 | Delección de T en el nucleótido 1087 en el exón 7 | Corrimiento de marco de lectura |
| 2789 +G→A | 1,1 | G→A a 5 nt desde el extremo 5' del intrón 14b | Mutación de splicing |

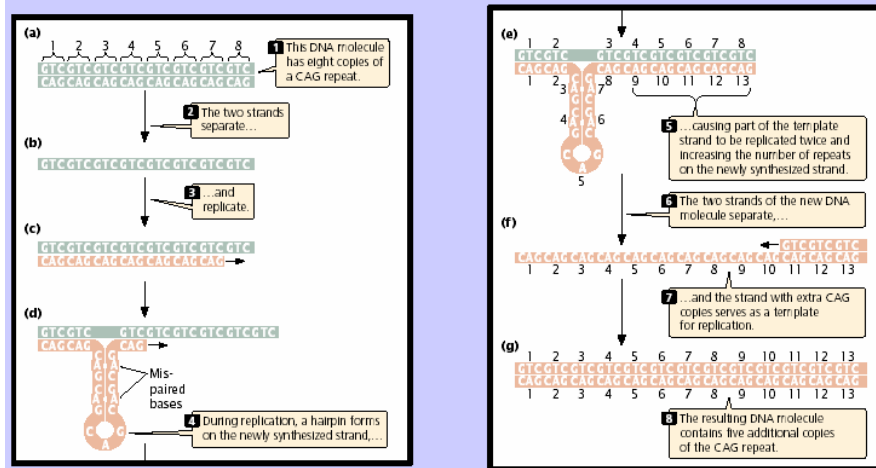


Mutaciones genicas mayores

- Expansión de trinucleotidos
- Delecion-duplicacion de secuencias genicas

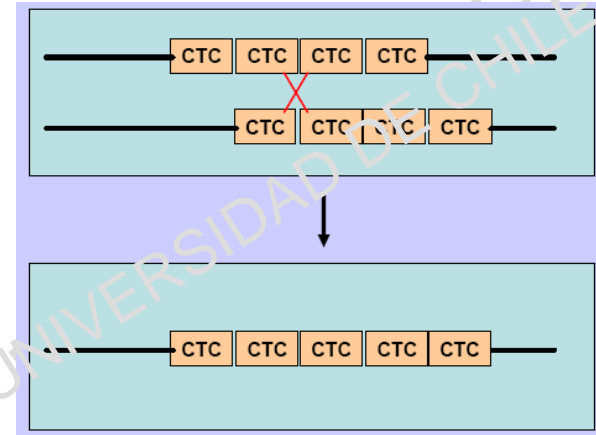
32

Expansión de trinucleotidos repetidos por error en replicación



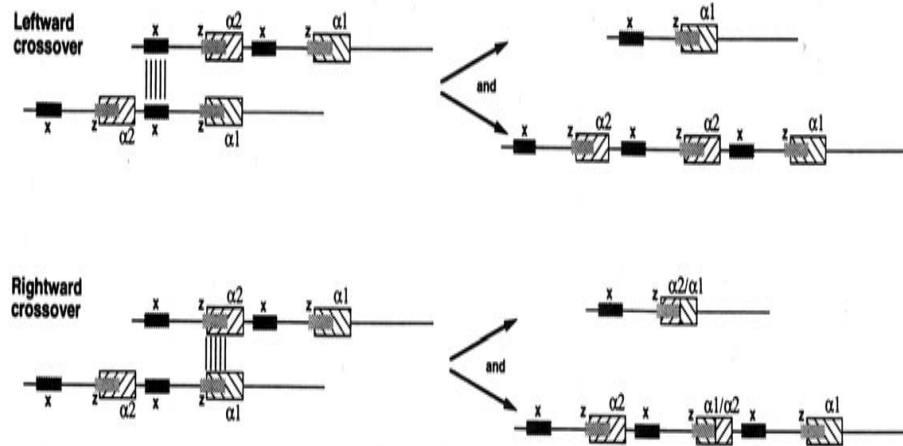
33

Expansión de trinucleotidos repetidos por crossing-over desigual



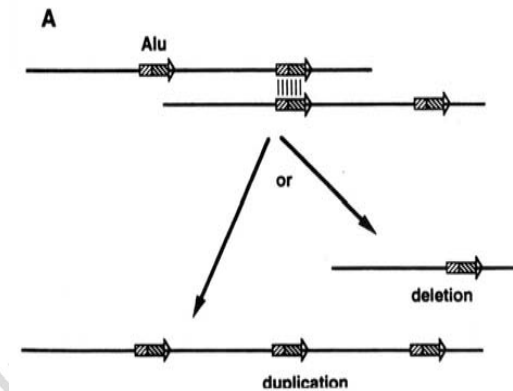
34

Duplicación y Delección de genes para la α globina



35

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



36

Ejemplo de enfermedades causadas por expansión de trinucleótidos repetidos

Table 17.1 Examples of genetic diseases caused by expanding trinucleotide repeats

| Disease | Repeated Sequence | Number of Copies of Repeat | |
|---|-------------------|----------------------------|---------------|
| | | Normal Range | Disease Range |
| Spinal and bulbar muscular atrophy | CAG | 11-33 | 40-62 |
| Fragile-X syndrome | CGG | 6-54 | 50-1500 |
| Jacobsen syndrome | CGG | 11 | 100-1000 |
| Spinocerebellar ataxia (several types) | CAG | 4-44 | 21-130 |
| Autosomal dominant cerebellar ataxia | CAG | 7-19 | 37--220 |
| Myotonic dystrophy | CTC | 5-37 | 44-3000 |
| Huntington disease | CAG | 9-37 | 37-121 |
| Friedreich ataxia | GAA | 6-29 | 200-900 |
| Dentatorubral-pallidoluysian atrophy | CAG | 7-25 | 49-75 |
| Myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type ^a | CCCCCCCCG | 2-3 | 12-13 |

37

Síndrome de X frágil

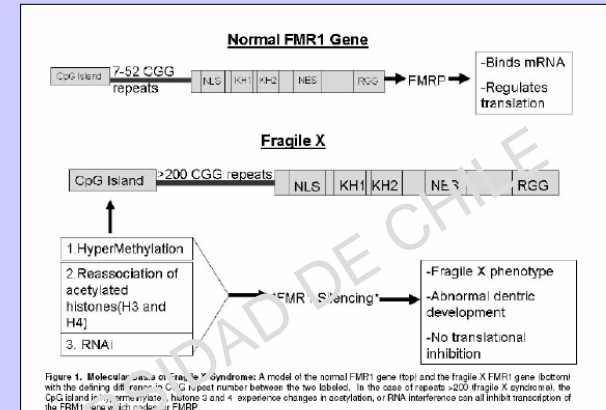
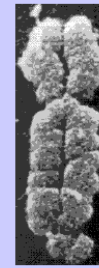
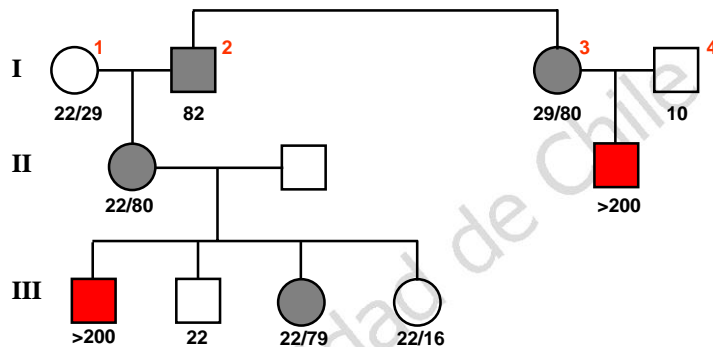


Figure 1. Molecular basis of Fragile X Syndrome: A model of the normal FMR1 gene (top) and the fragile X FMR1 gene (bottom) with the deleted 88 repeats in CCG repeat number between the two labeled. In the case of repeats >200 (fragile X syndrome), the CpG island is hypermethylated, histone 3 and 4 experience changes in acetylation, or RNA interference can all inhibit transcription of the FMR1 gene and synthesis of FMRP.

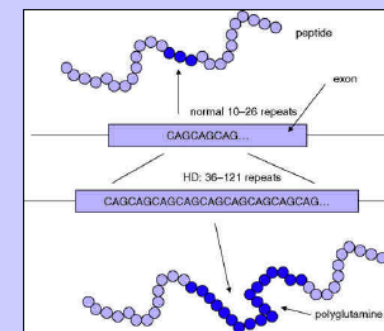
- *FMR1* ? FMRP : importante en plasticidad de las sinapsis
- Afecta a hombres y mujeres
- Retardo mental, autismo, facies dismórficas, macrorquidia, falla ovárica



- ○ = Normal (sin mutación)
- ● = Premutación sin efecto fenotípico
- = Afectado (síndrome fraX)

El número bajo los símbolos corresponde al número de trinucleótidos CGG del locus *FMR1*₃₉

Enfermedad de Huntington



- *HD* ? Huntingtonina (Gen HD codifica por proteína huntingtonina)
- Alta expresión en SNC. Función poco clara, importante en cuerpo estriado y corteza frontal
- Inicio ± 40a
- Manifestaciones neurológicas (mov coreicos) y psiquiátricas (transtornos del ánimo y depresión)

- Recesividad

- Dominancia

- » Pérdida de heterocigosidad

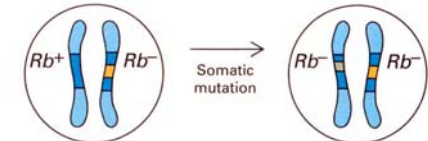
- » Haploinsuficiencia

- » Dominante negativo

41

Pérdida de la Heterocigosidad

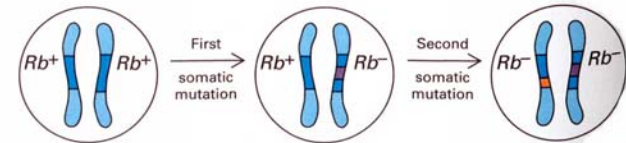
(a) Hereditary retinoblastoma



Somatic retinal cell

Homozygous cell gives rise to tumors in retina

(b) Sporadic retinoblastoma



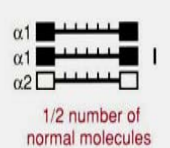
Somatic retinal cell

Homozygous cell gives rise to tumors in retina

42

Available type of unassembled chains Assembled chains Consequences of Mutation

Pro $\alpha 1^0$ stoichiometric effect:

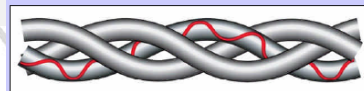


Normal type I collagen

1/2 normal amount
↓
reduced number of type 1 fibrils

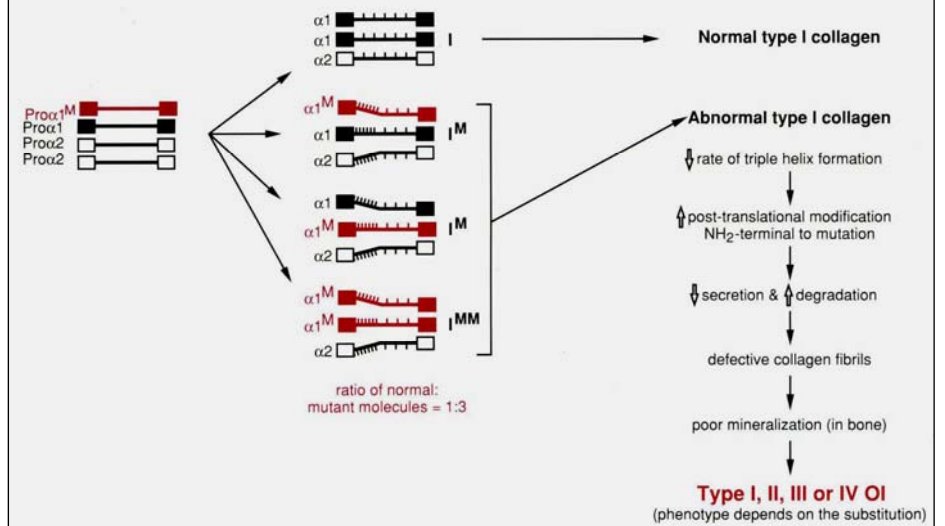
Type I OI

Colágeno: Gly - X - Y



43

Pro $\alpha 1^M$ stoichiometric effect:



44