

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

Germinales: se transmiten a la descendencia

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

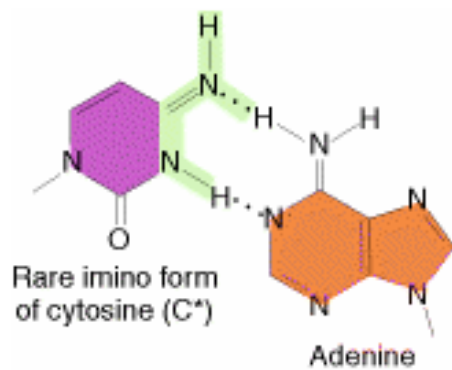
Transversiones:

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

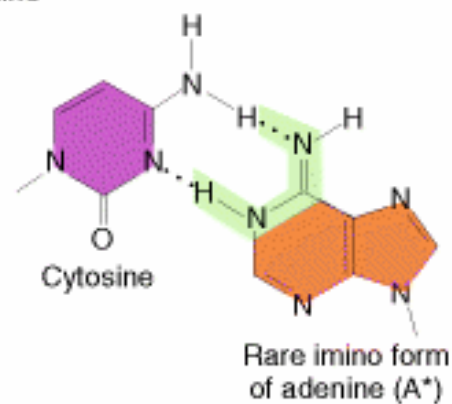
Pirimidina a Purina: GC a TA, CG a AT, GC a CG, CG a GC

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.

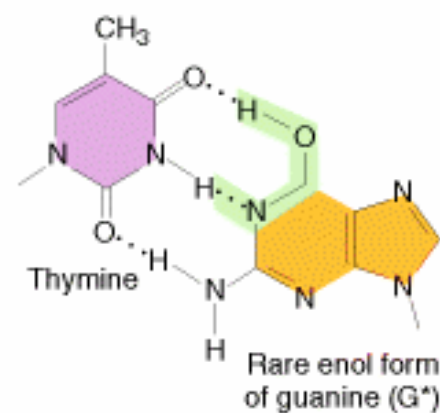
También se producen errores de apareamiento, debido a lesiones de las bases como: **deaminaciones, depurinaciones y daño oxidativo.**

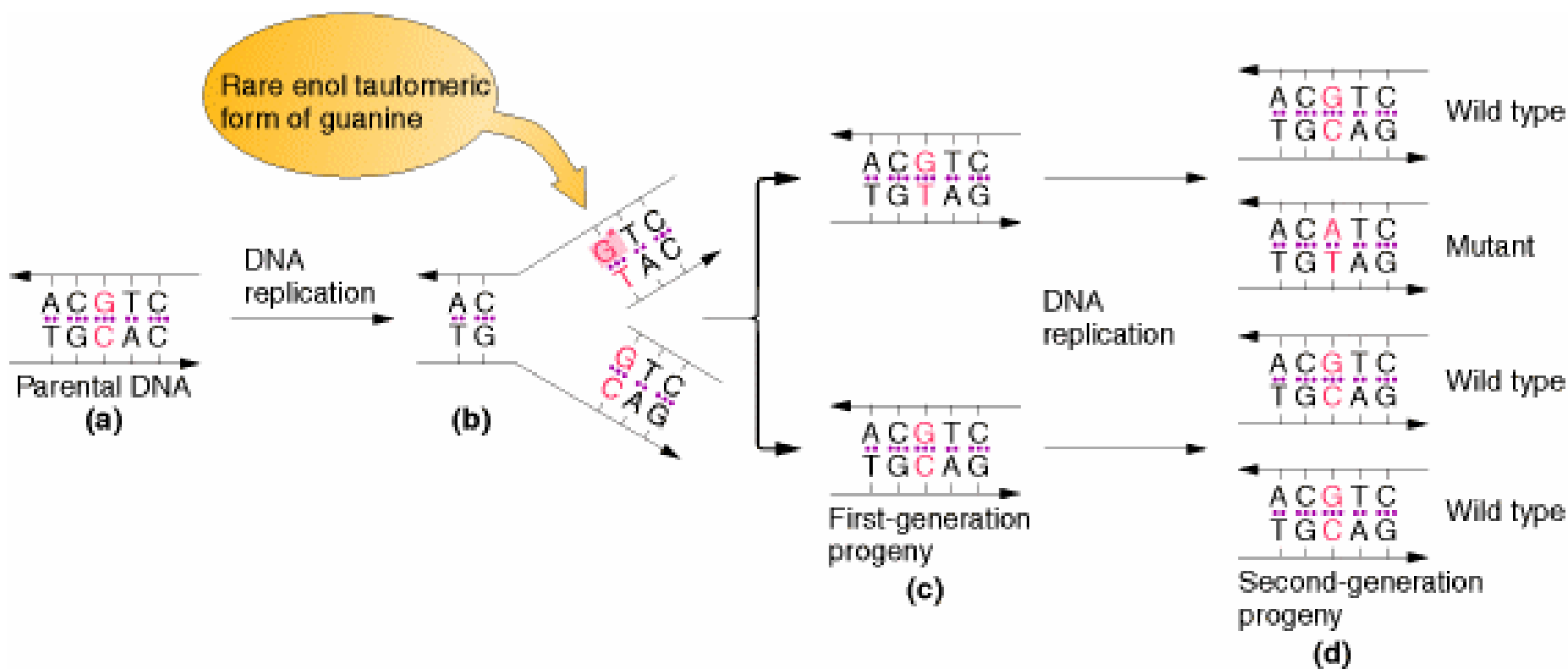


(a)



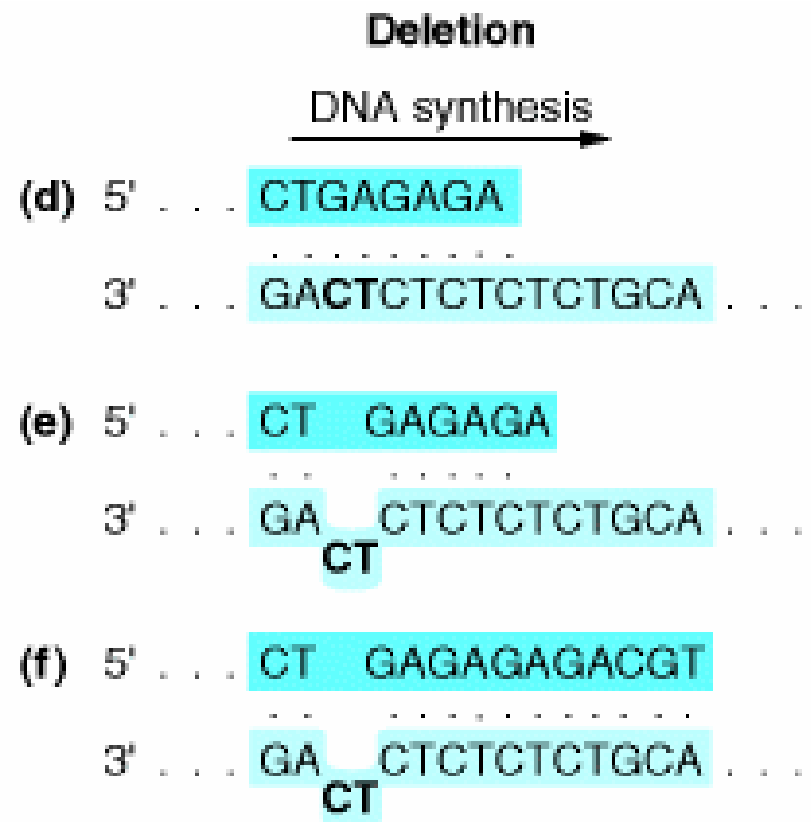
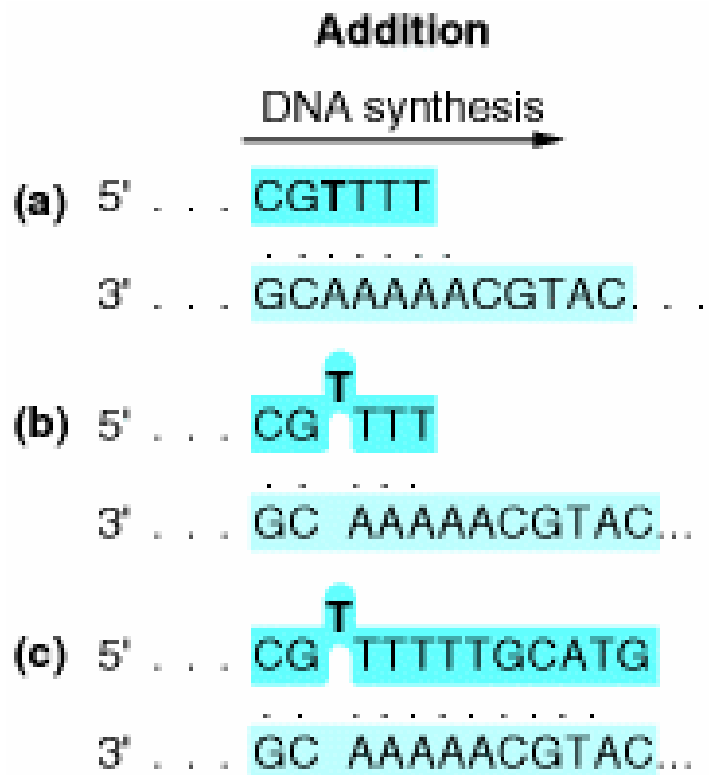
(b)





2.- Adición o delección de pares de nucleótidos

Mecanismo: Errores de replicación o problemas de recombinación



EFECTO DE LAS MUTACIONES PUNTUALES EN LAS PROTEÍNAS

1.- Sustitución de bases

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

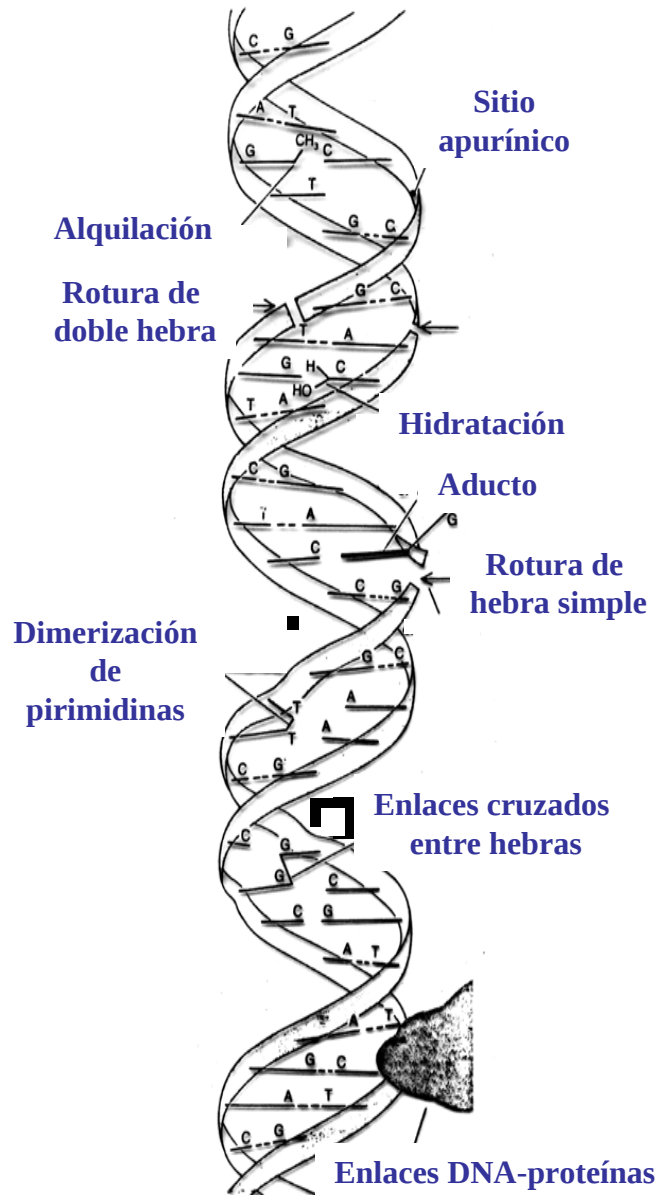
2.- Adición o delección de bases

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

Tipos de lesiones que se pueden inducir en el DNA



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

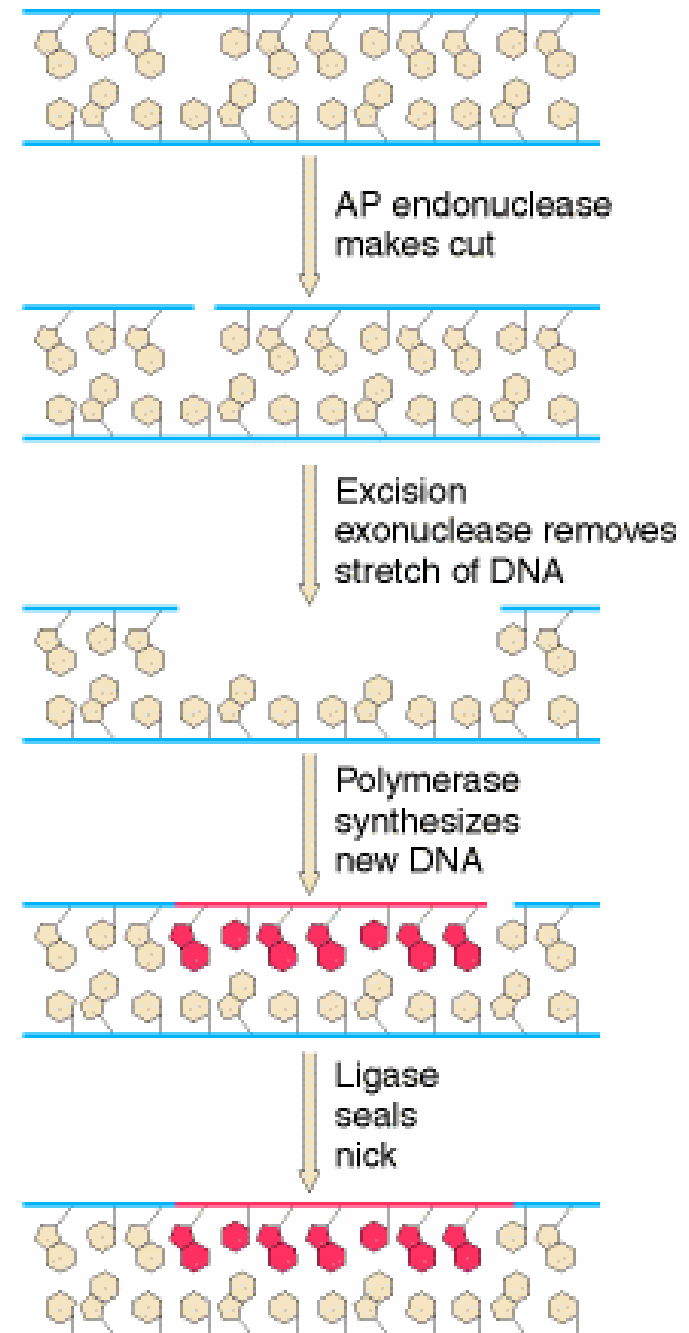
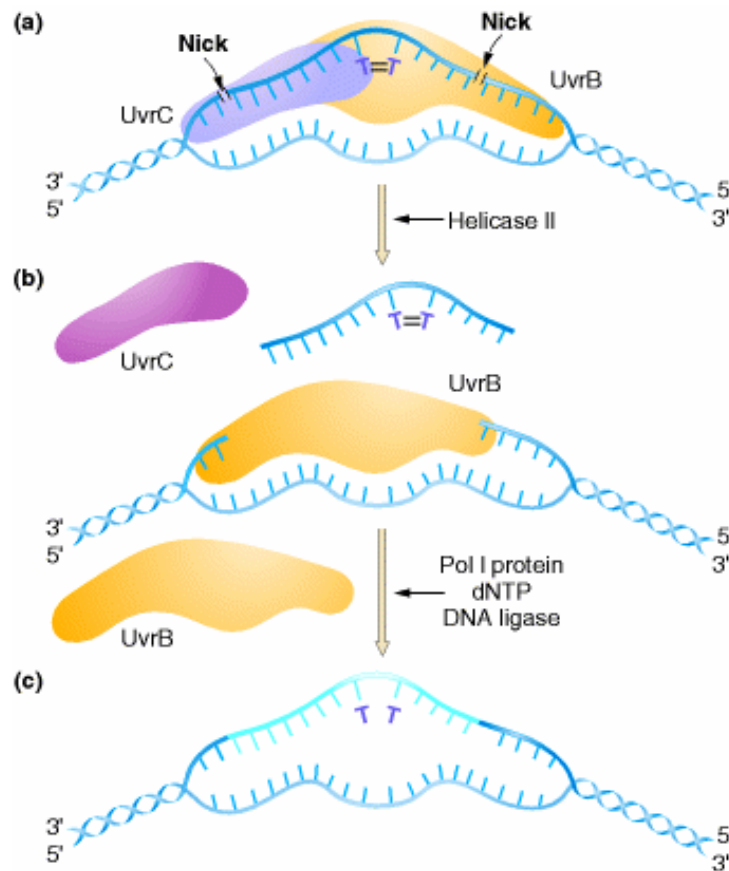
Alquiltransferasas: Remueven grupos alquilo como los de O6-metilguanina transfiriéndolos a una citocina. Es saturable

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

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

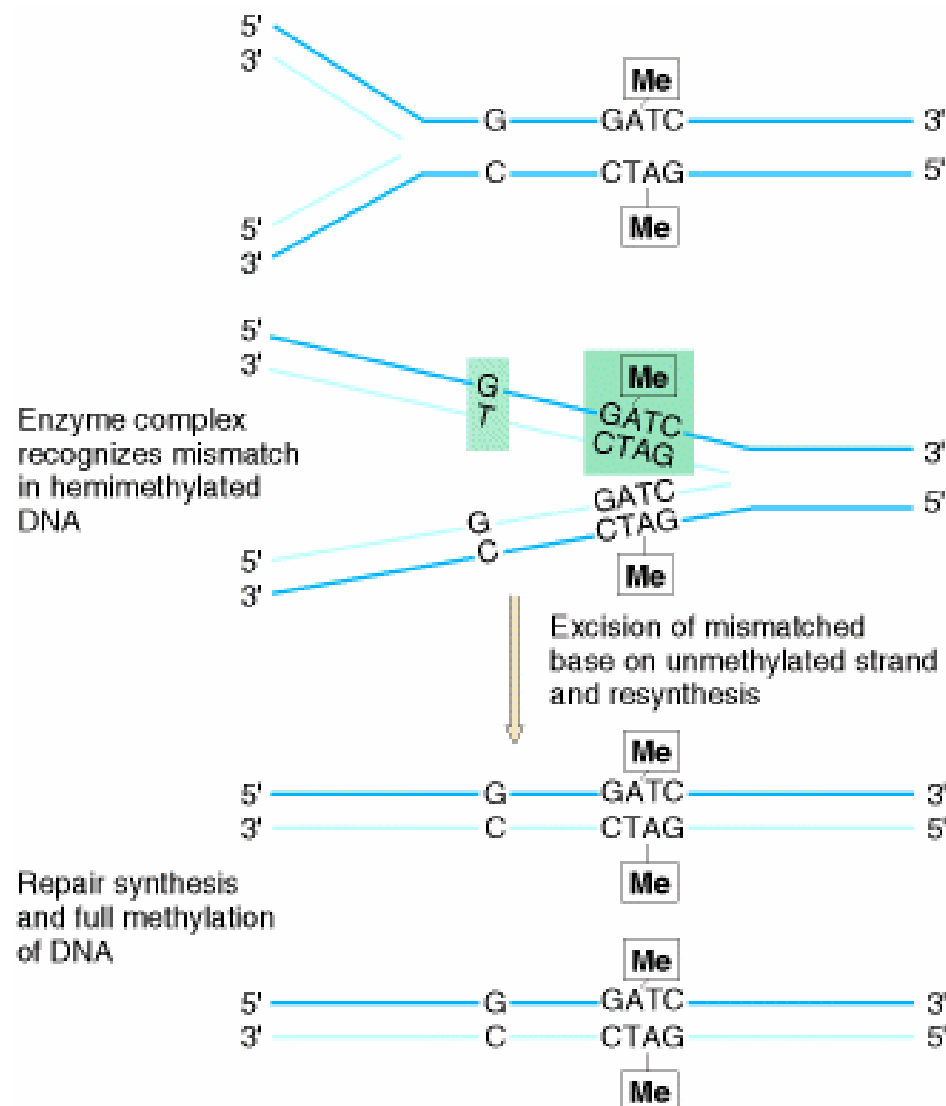
Procariontes: 12 a 13 nucleótidos. En *E. coli* genes *uvrA*, *B* y *C*

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



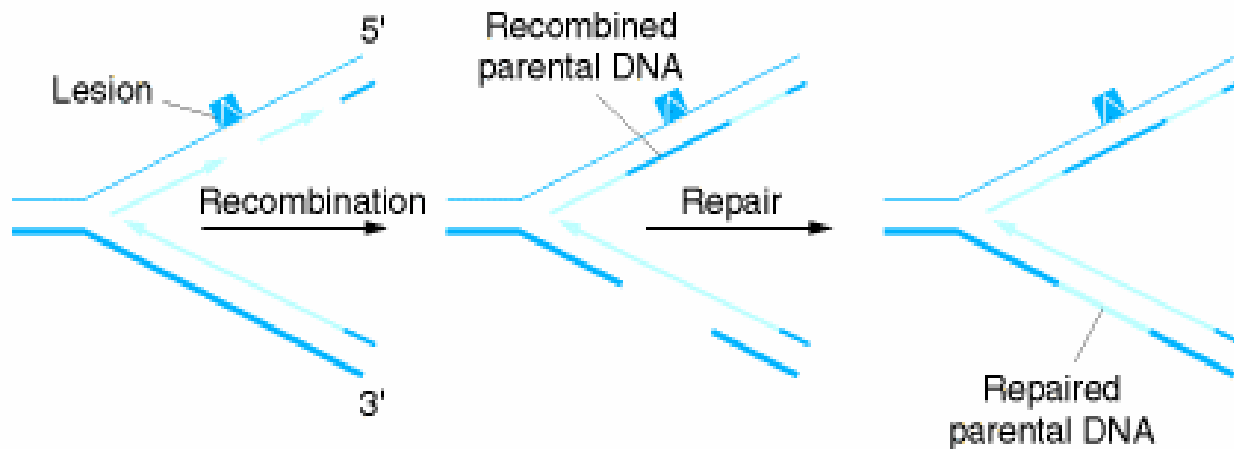
4.- Reparación post Replicación

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

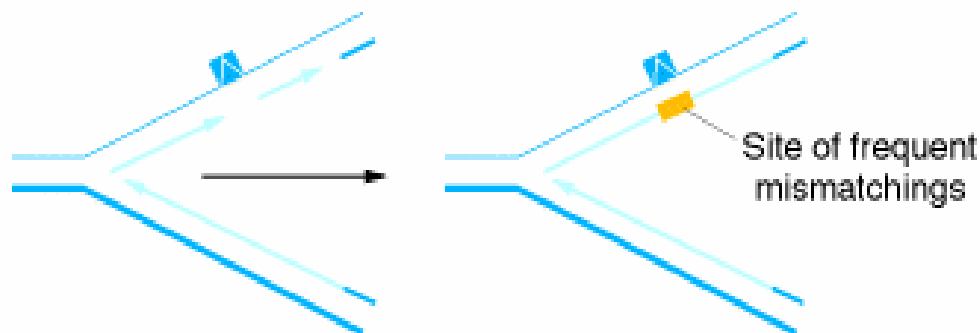


Recombinacional: La replicación se detiene donde hay una lesión, deja un espacio y continúa, el espacio es llenado por recombinación con la molécula hermana

(a) Postreplication recombination repair



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



Sistema SOS de bacterias:

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