

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

Germinalles: 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

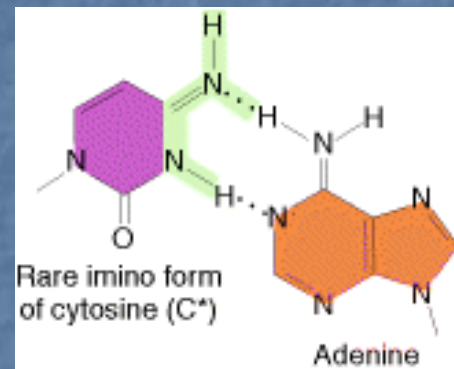
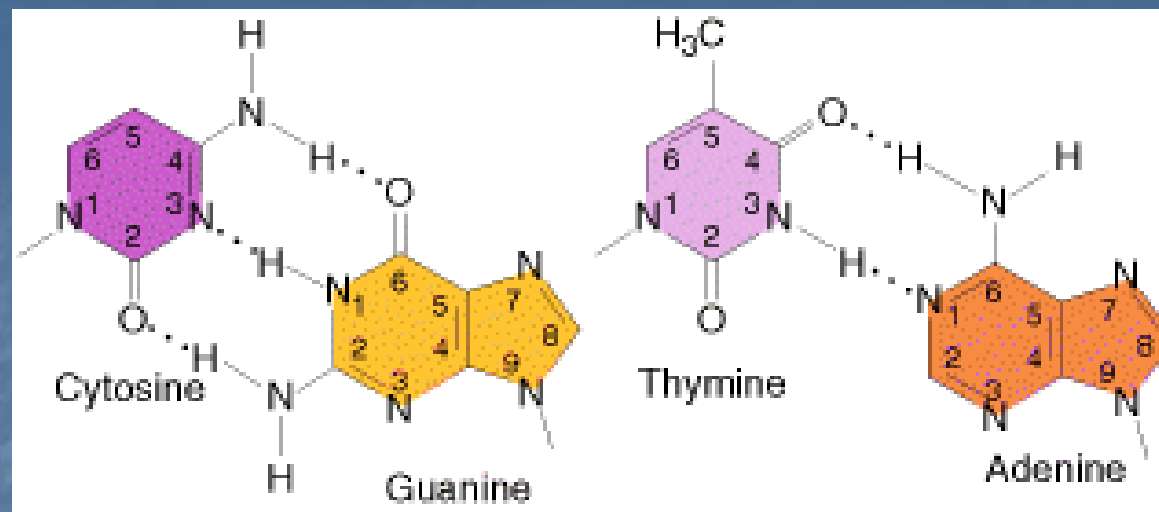
Transversiones:

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

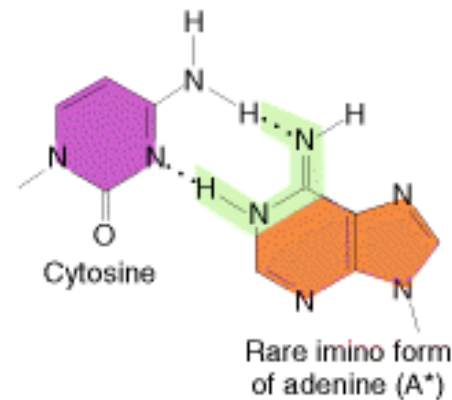
Pirimidina a Purina: GC a TA, CG a AT, GC a CG, CG a GC

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.

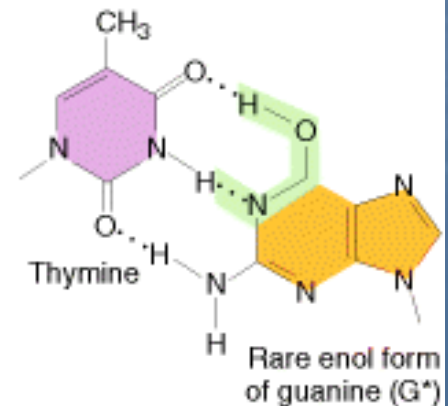
También se producen errores de apareamiento, debido a lesiones de las bases como: **deaminaciones, depurinaciones y daño oxidativo.**



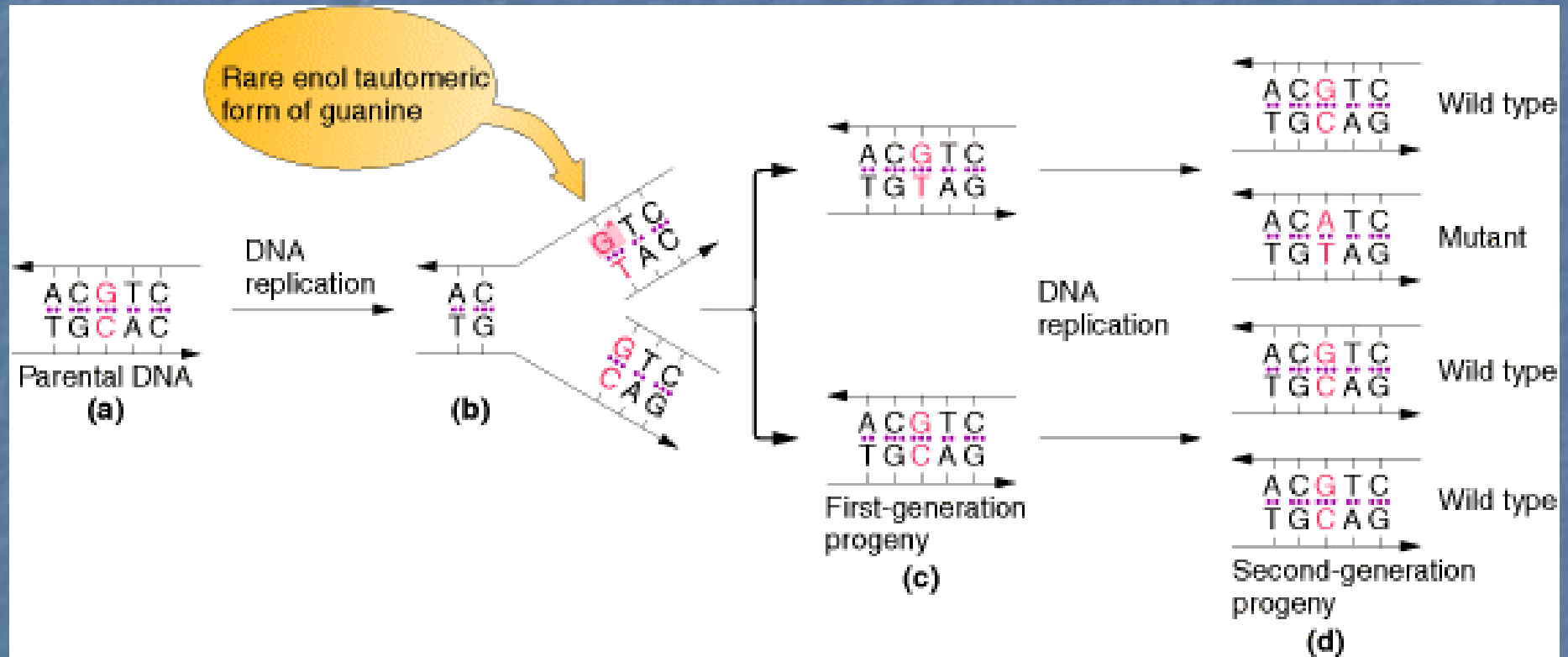
(a)

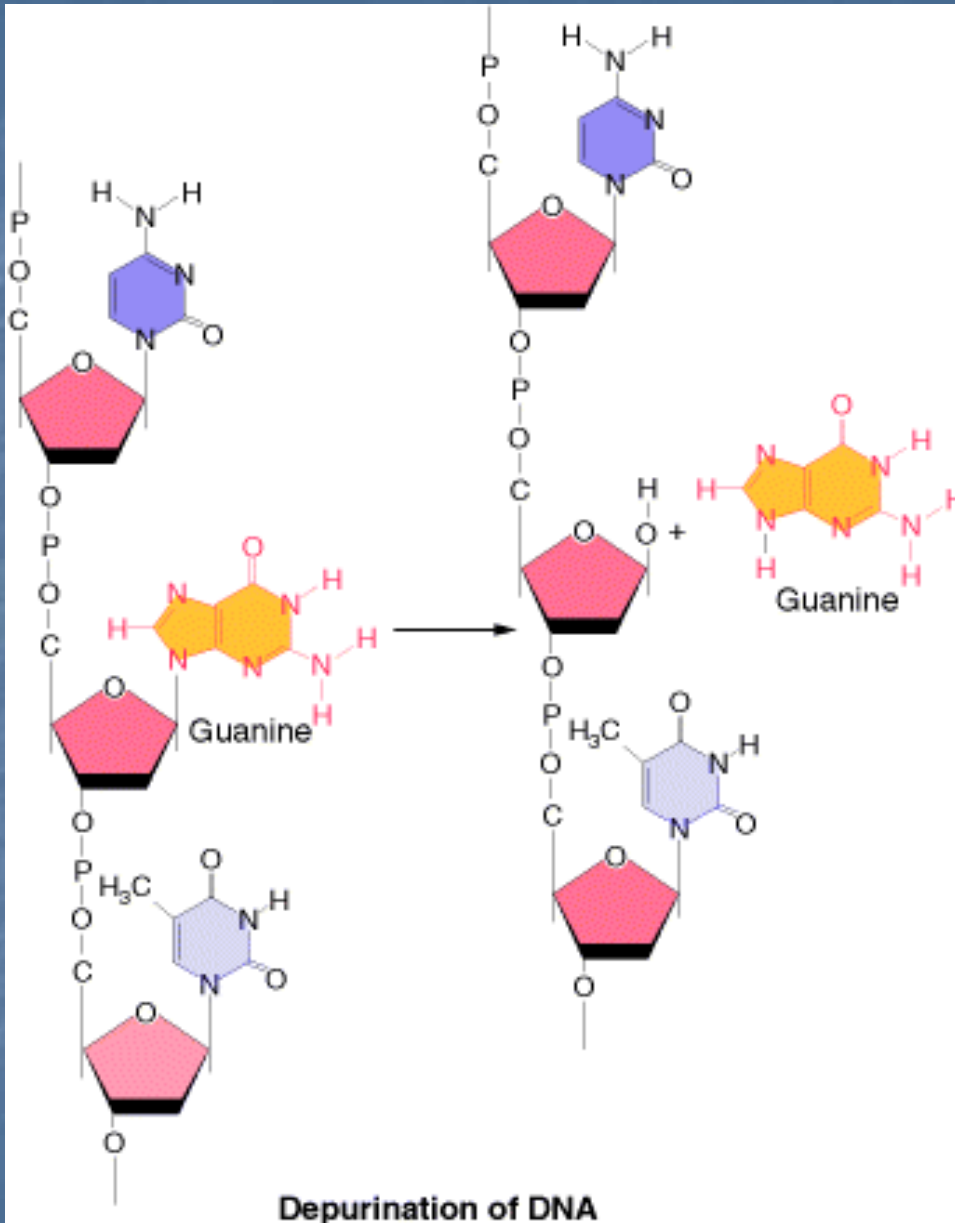


(b)



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



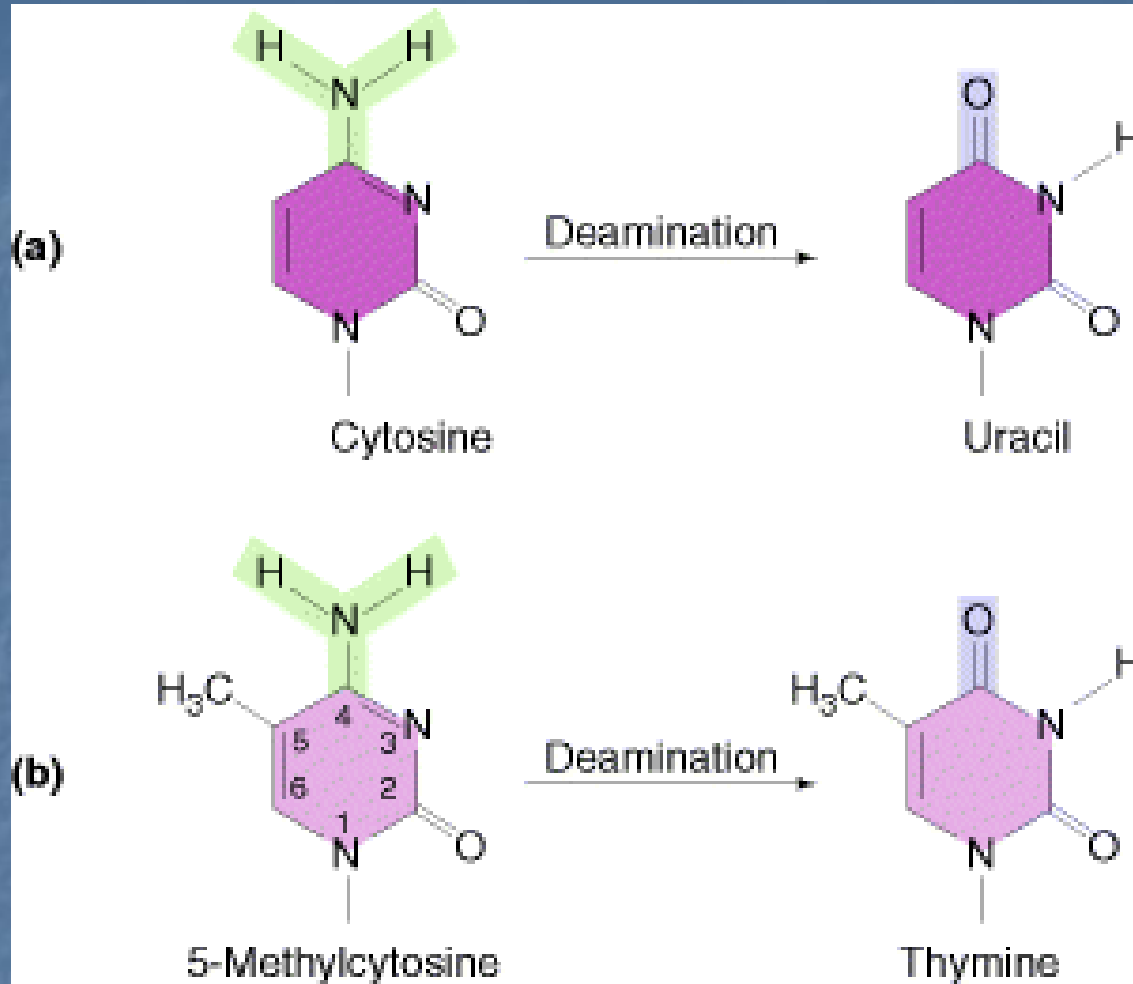


Depurinación:

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

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

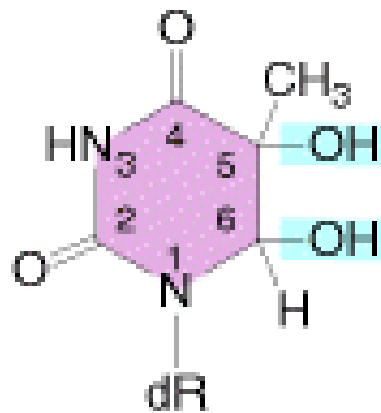
En general los sitios apurínicos son reparados, pero si permanecen se producen mutaciones durante la replicación.



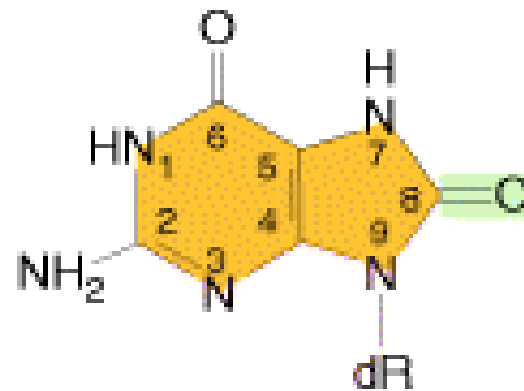
Deaminación

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)

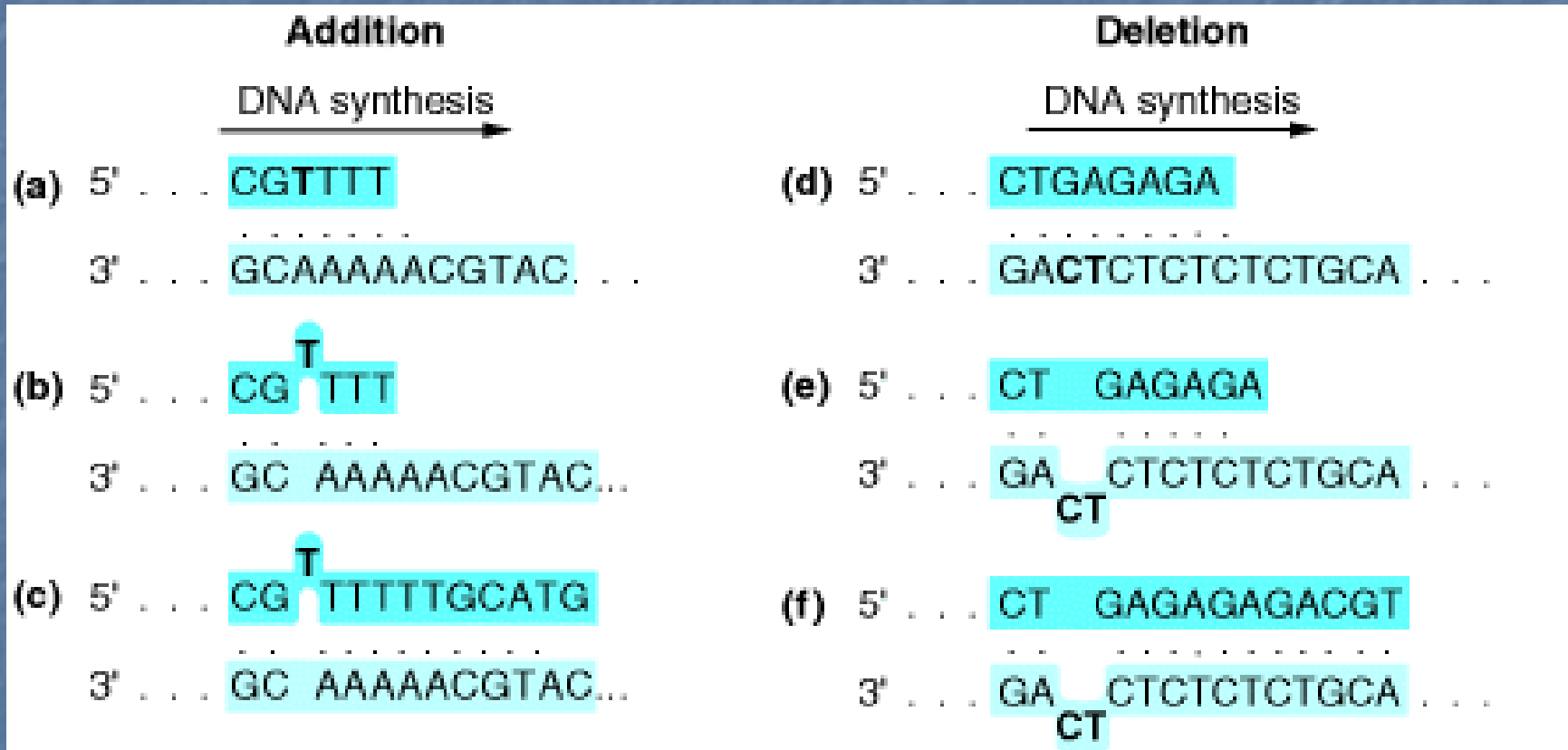
Daño Oxidativo

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

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

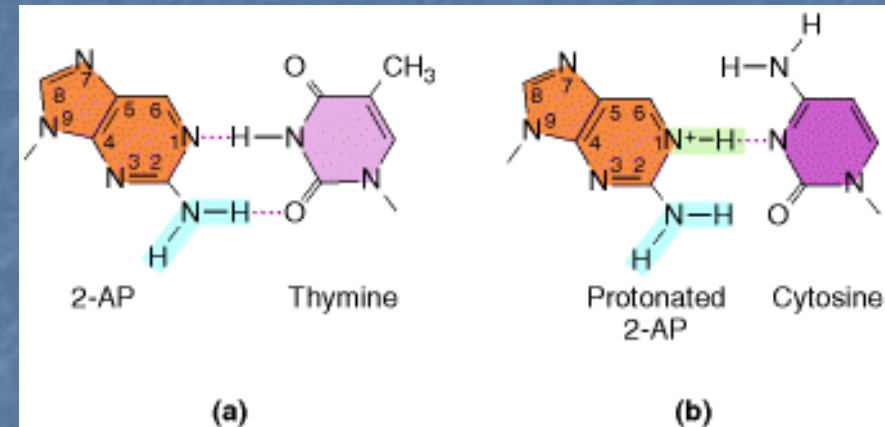
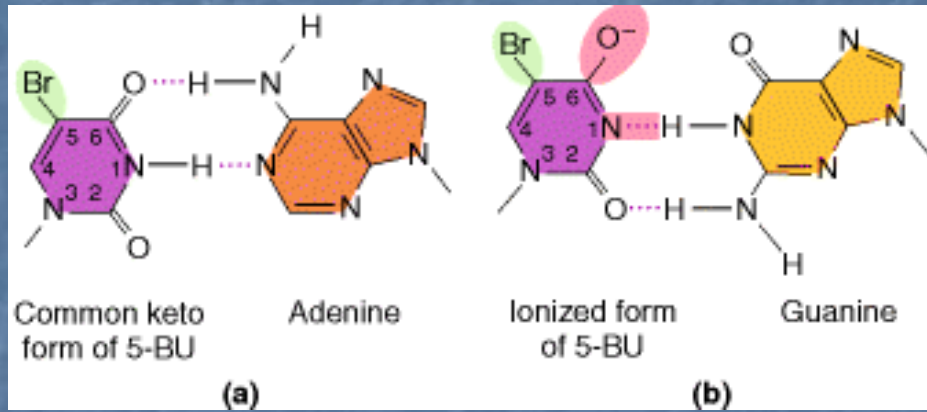
2.- Adición o deleción de pares de nucleótidos (indel)

Mecanismo: Errores de replicación o problemas de recombinación



Mutaciones Inducidas por agentes mutagénicos

1.- Incorporación de Análogos de Bases

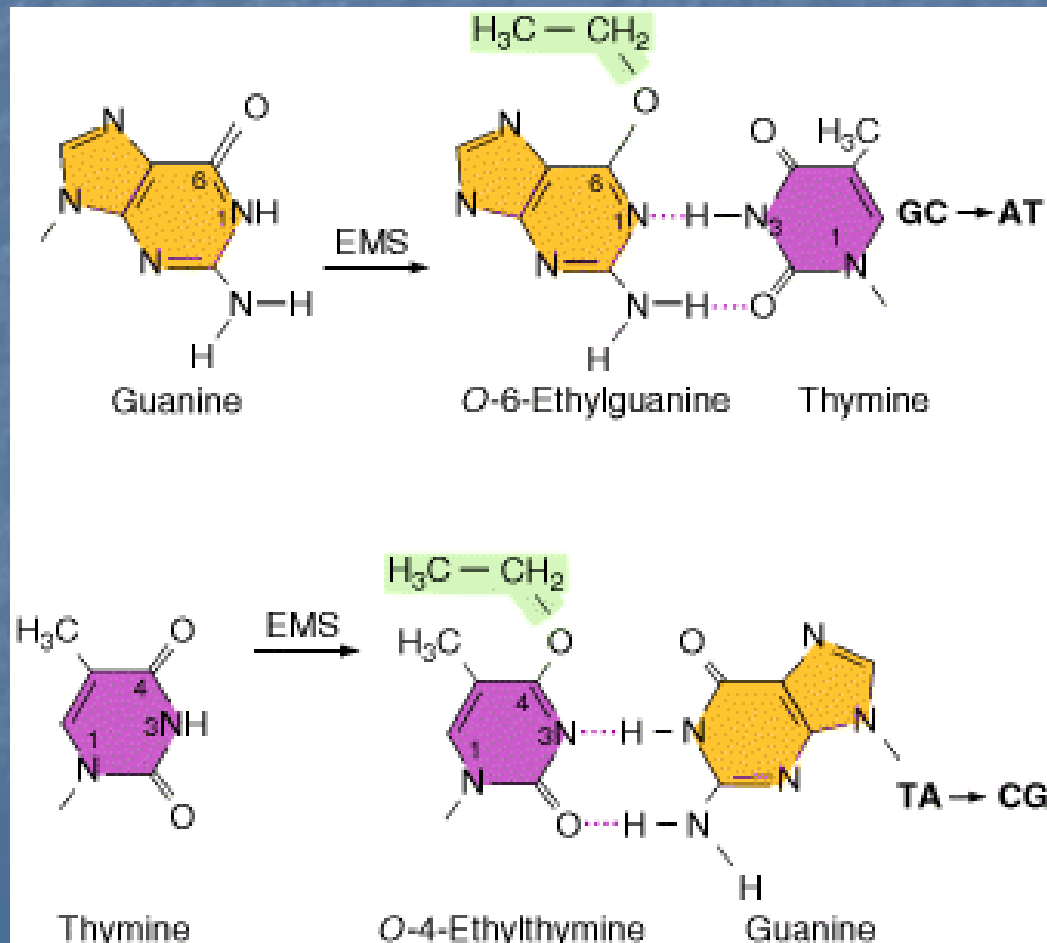


5-bromouracilo, análogo de timina.
su forma ionizada aparea con G

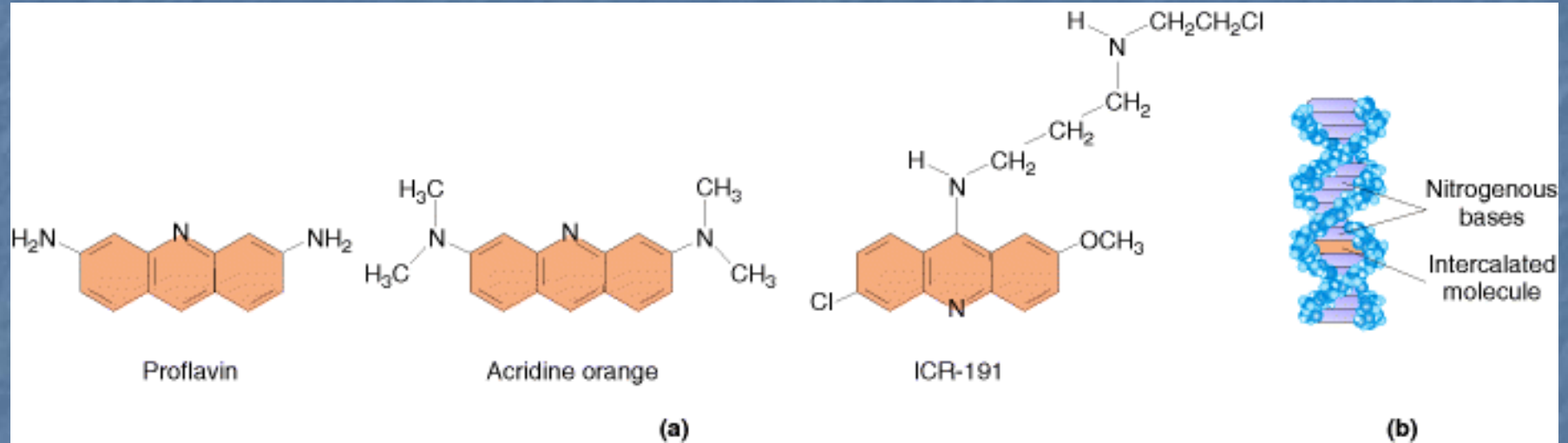
2-aminopurina, análogo de adenina.
Su forma protonada puede aparear con C

2.- Modificación de bases

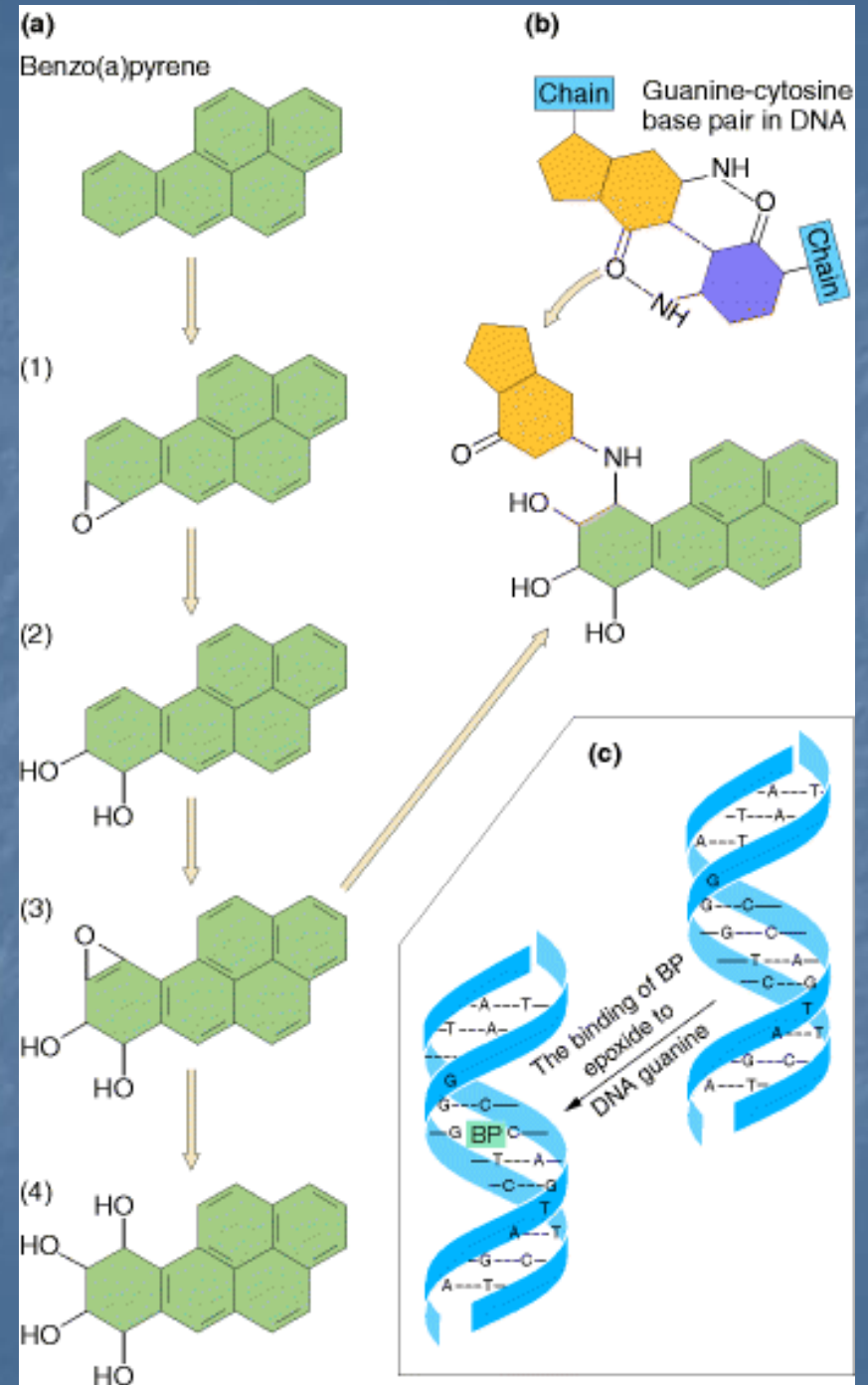
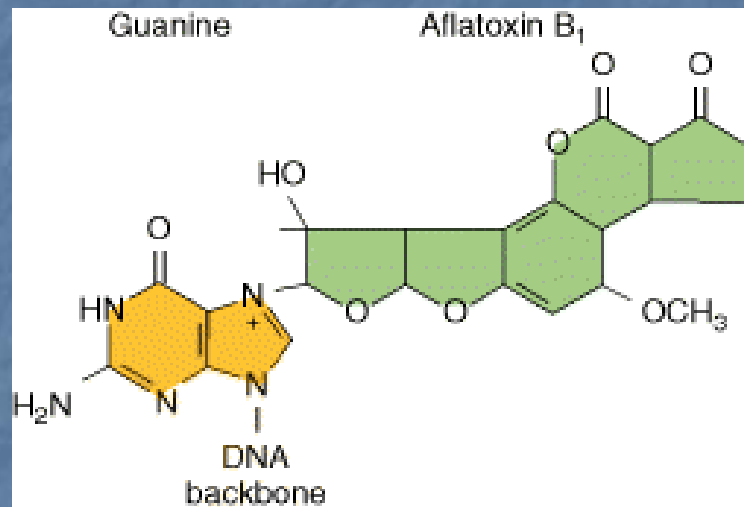
a) Alquilaciones



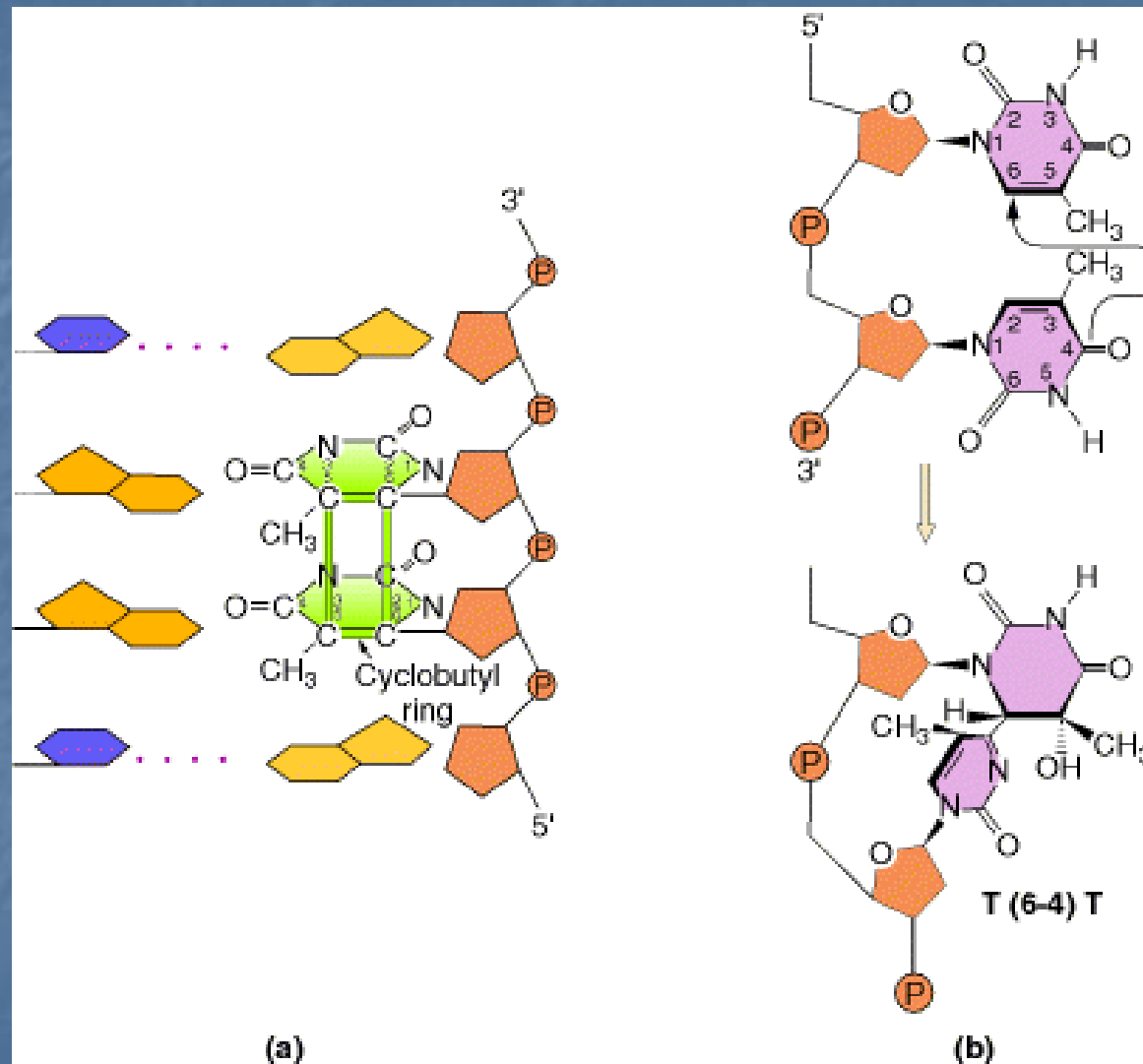
b) Intercalaciones



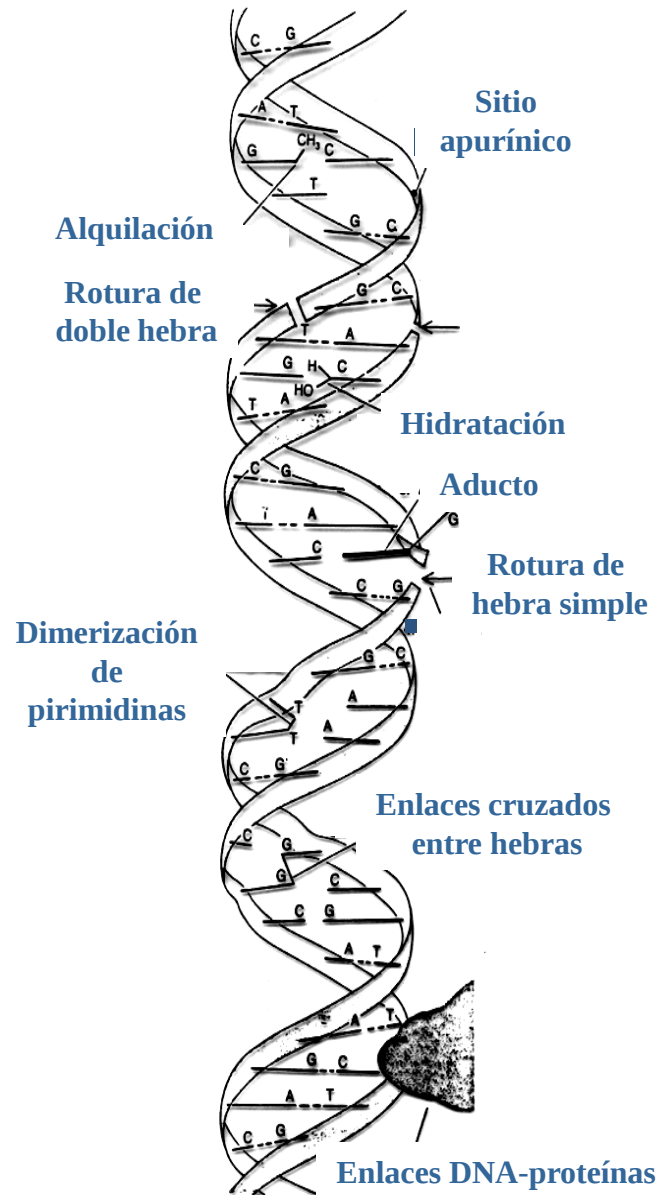
c) Formación de aductos



d) Formación de dímeros de pirimidina



Tipos de lesiones que se pueden inducir en el DNA



Sistemas de Reparación del DNA

1.- Pre-daño: Enzimas que neutralizan compuestos antes de que actúen

Superóxido dismutasa: Radicales superóxido a peróxido de hidrógeno

Catalasa: peróxido de hidrógeno a agua

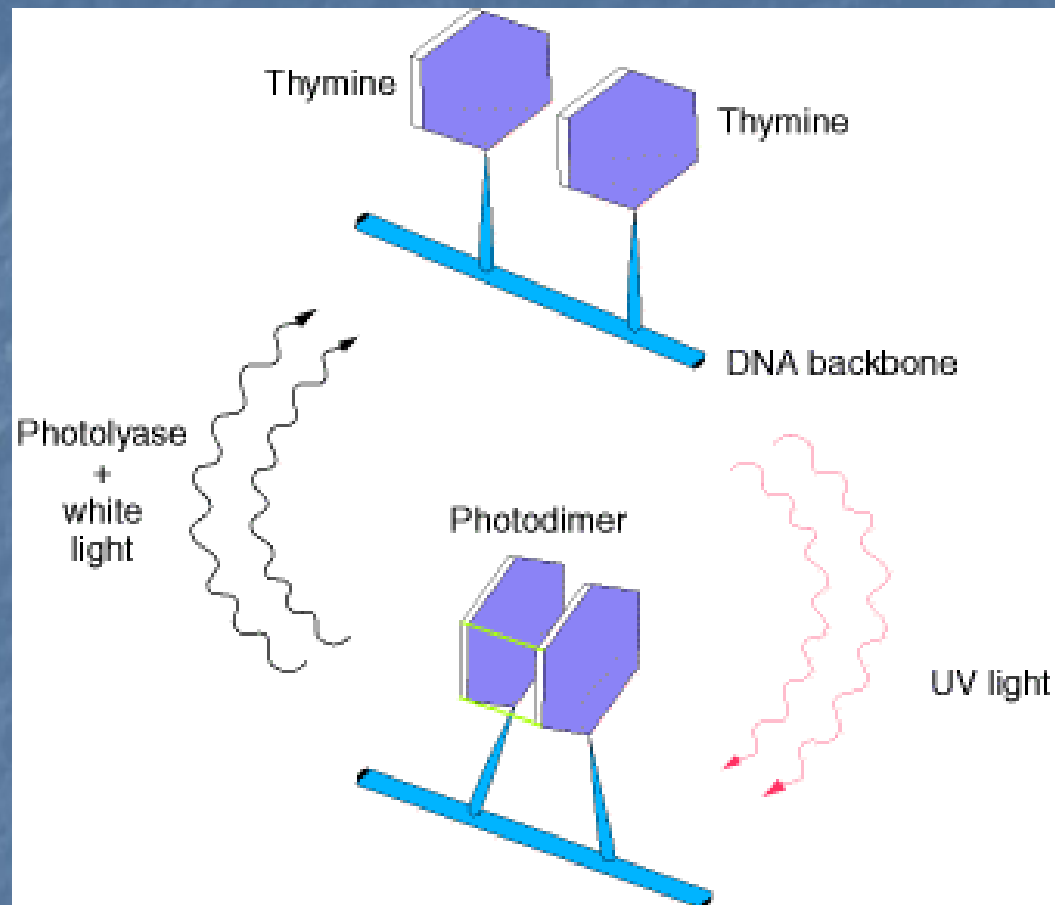
Producto del gen mut T: impide la incorporación de 8-oxoG

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

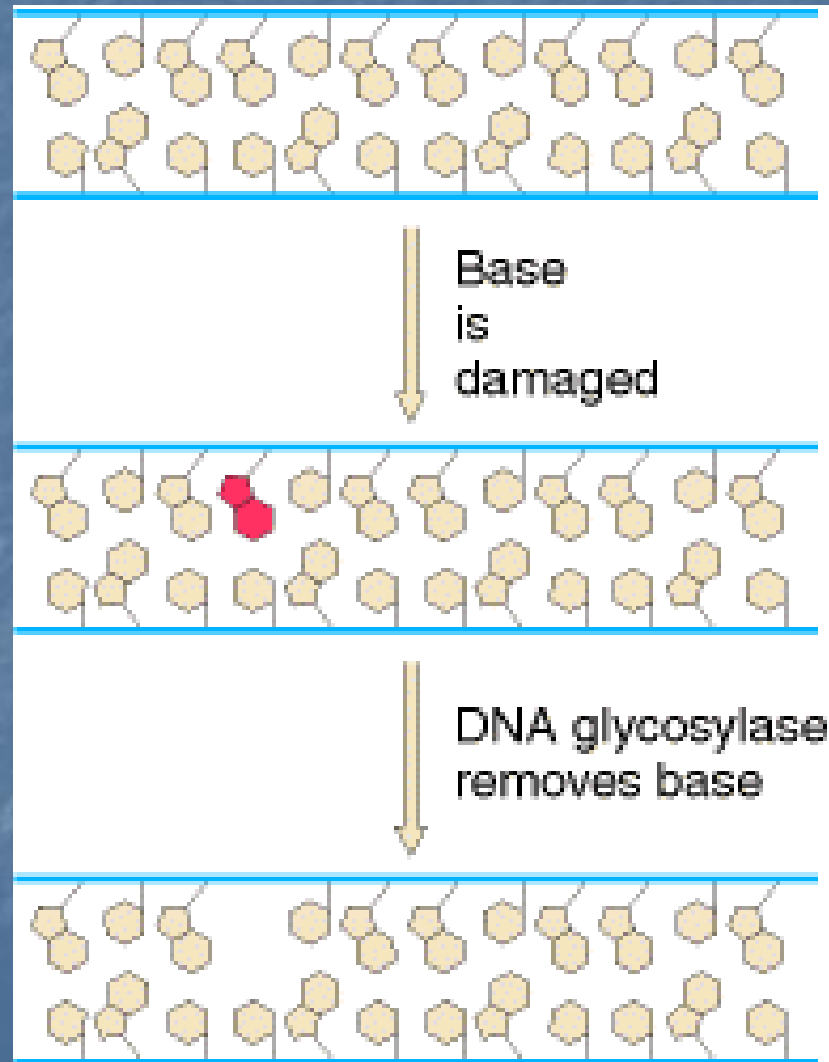
Alquiltransferasas: Remueven grupos alquilo como los de O6-metilguanina transfiriéndolos a una citocina. Es saturable

Fotoreactivación: CDP-fotoliasa

Fotoliasa: Remueve fotodímeros de pirimidina en presencia de luz visible



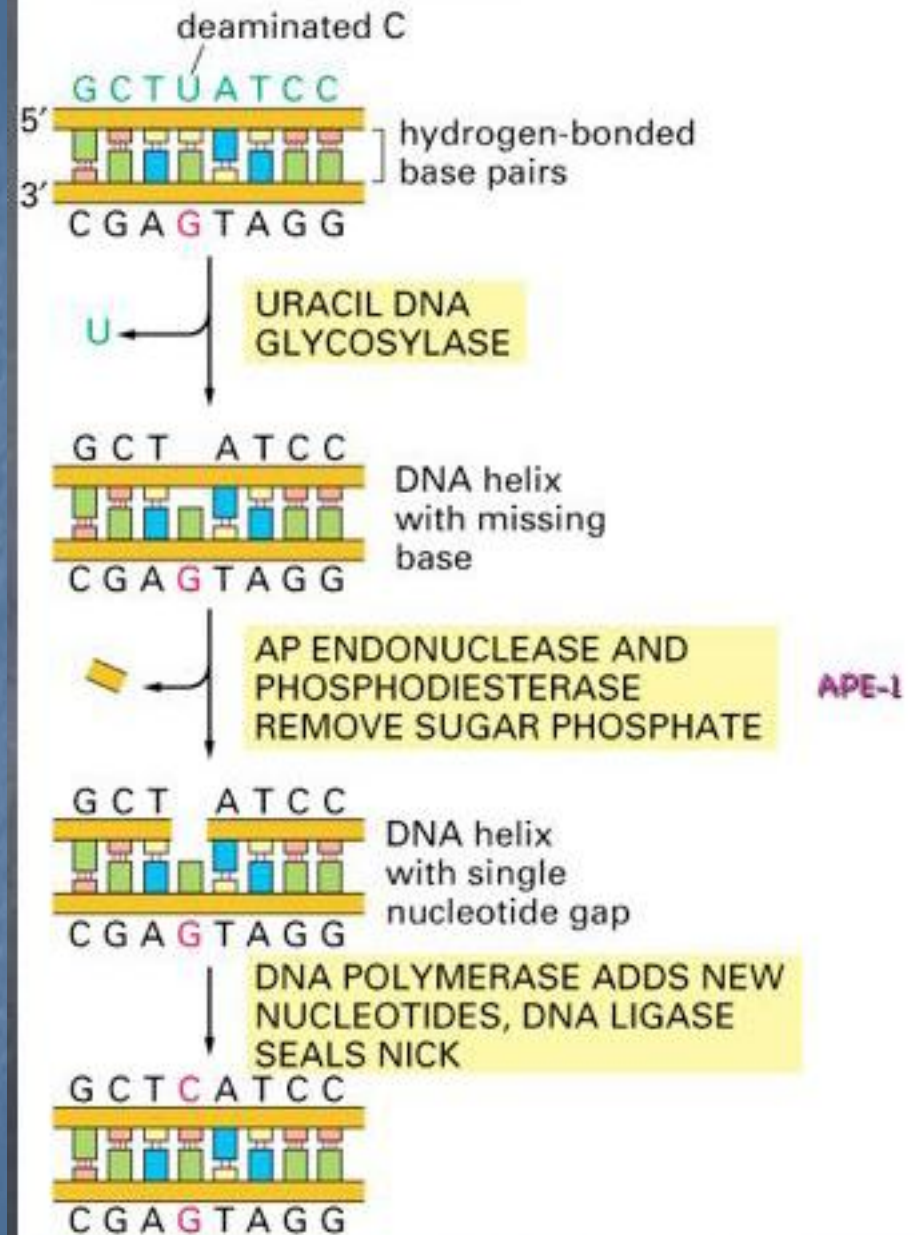
Glicosilasas: Ruptura de enlace N-glicosídico (Base- azúcar), liberación de base, se genera un sitio AP que luego es reparado.



3.- Reparación por Escisión de bases (BER):

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

(A) BASE EXCISION REPAIR

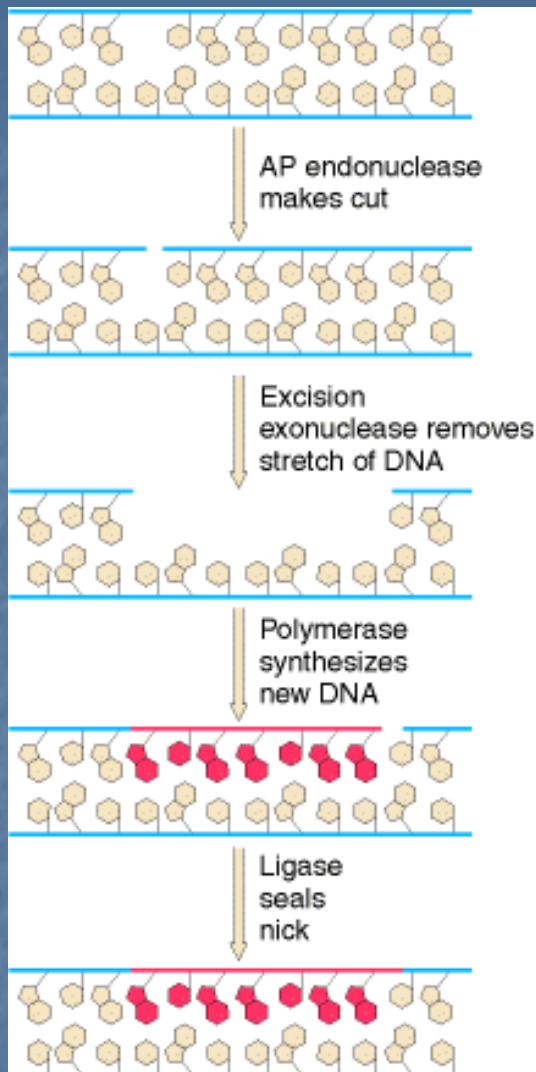


4.- Reparación por Escisión de nucleótidos (NER): Corrección de aductos voluminosos que distorsionan la cadena de DNA, dímeros de ciclobutano-pirimidina o daños de mas de una base

1. Reconocimiento de la o las bases dañadas
2. Ensamblaje del complejo multiproteico en el sitio dañado
3. Corte de la cadena dañada varios nucleótidos río arriba y río abajo
4. Eliminación de los nucleótidos que haya entre los cortes
5. Síntesis de DNA y unión con ligasa

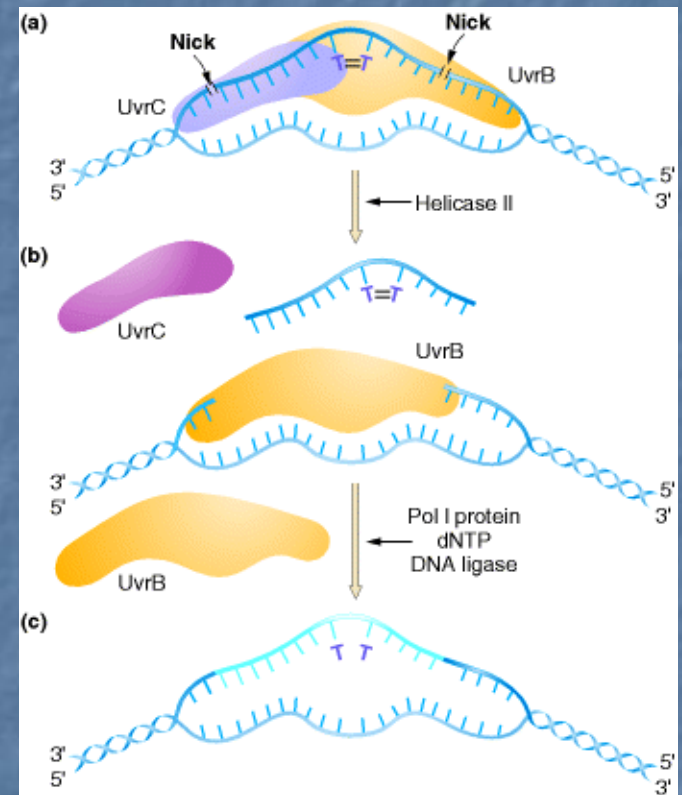
Reparación Genómica Global (GGR)

Reparación Acoplada a la Transcripción (TC-NER)



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



GGR

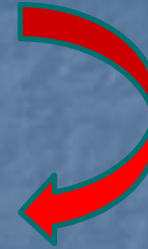
TC-NER

Reconocimiento de
hebra dañada

Reconocimiento del complejo
de transcripción detenido



TFIIH: las 10 subunidades
de los factores generales
de transcripción



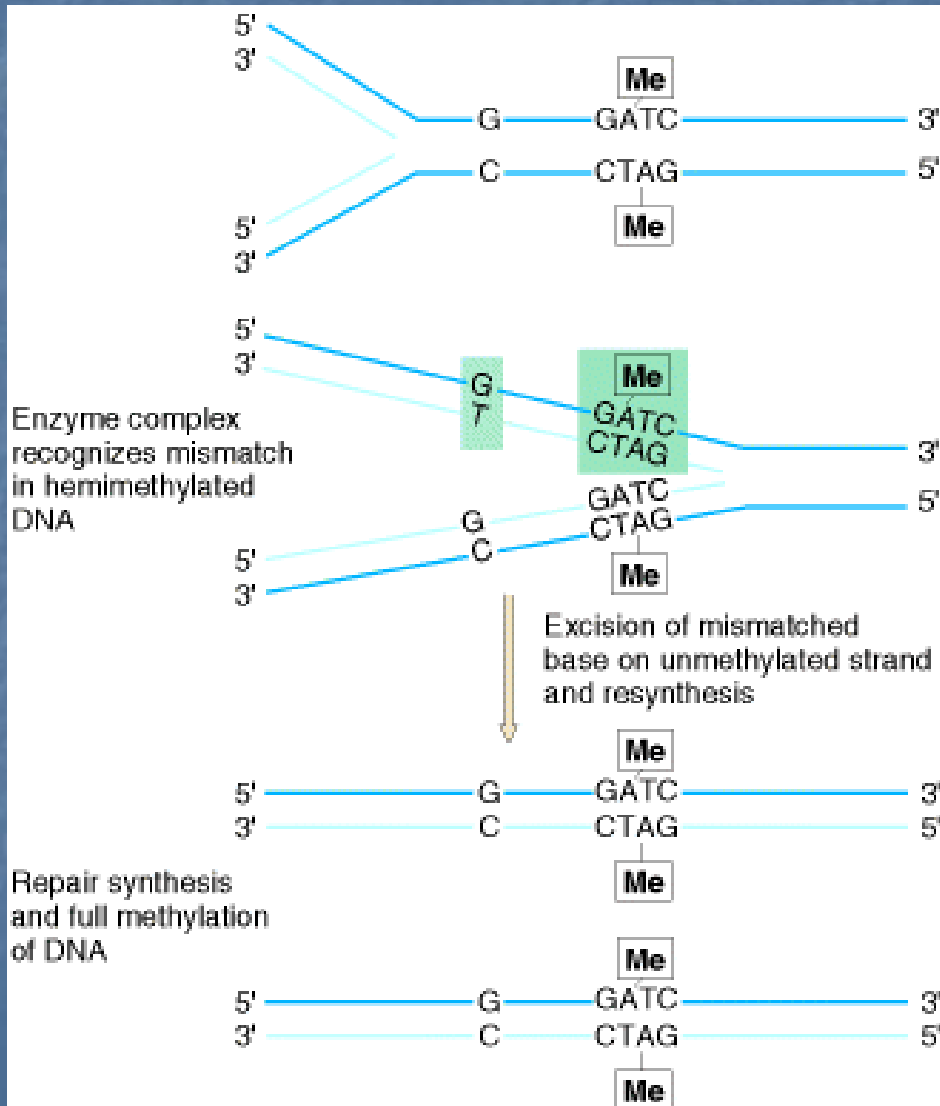
Ensamblaje y unión del complejo multiproteico al DNA: XPB y XPD son Helicasas que desenrollan el DNA, RPA se une a hebra simple y estabiliza la estructura.



Corte y escisión de la base dañada: 15-24 nucleótidos antes del daño, 2-8 nucleótidos después del daño.
Síntesis de DNA y unión con ligasa

4.- Reparación post Replicación

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



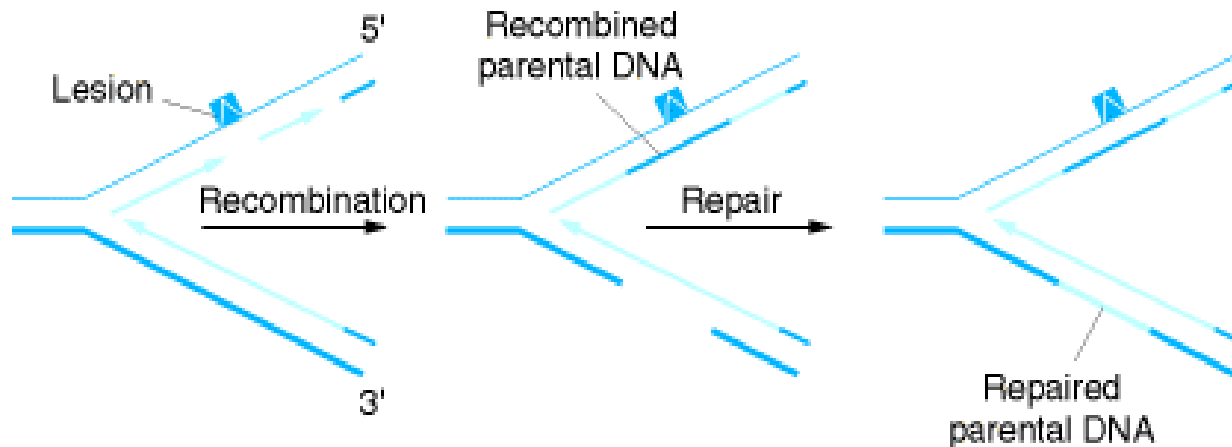
MutS reconoce la base mal apareada y se une a ellas, atrayendo a otras 3 proteínas al sitio (MutL, MutH y UvrD)

MutH reconoce la cadena metilada y corta la cadena hija con la base incorrecta, el corte puede ser a cientos de pares de bases del apareamiento erróneo

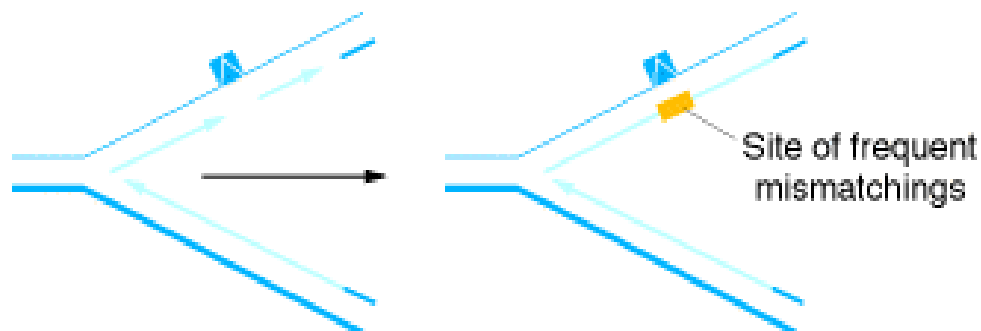
Se elimina el trozo en la nueva hebra, se sintetiza nuevamente y se une por ligasas

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

EFFECTO DE LAS MUTACIONES PUNTUALES EN LAS PROTEÍNAS

1.- Sustitución de bases

Mutación silenciosa (sinónimas): Cambia a triplete para el mismo aminoácido AGA a AGC = arginina

Mutación neutral (sustitución conservadora) 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

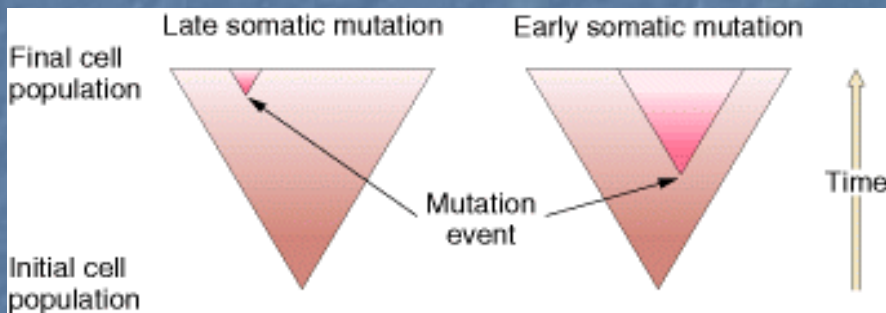
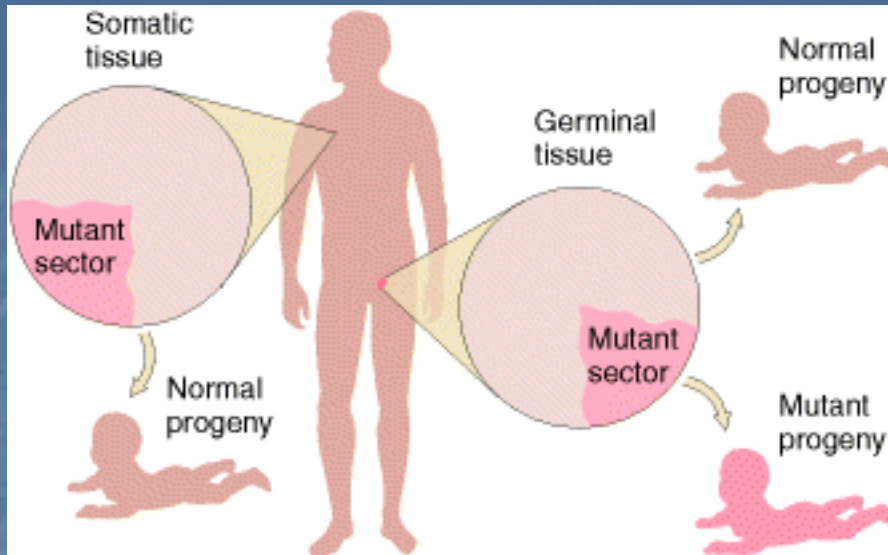
Mutación sin sentido (nonsense): Cambia a codón de término UGU a UGA = cisteína a término

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



Mutaciones Somáticas: Daño Genético
 Embrionaria: Muerte embrionaria
 Anomalías congénitas viables
 No-embrionaria: Muerte celular
 Transformada
 Cáncer

Mutaciones Germinales: Daño y Riesgo Genético
 Esterilidad (no viabilidad de los gametos)
 Muerte Embrionaria
 Anomalías congénitas viables
 Portadores de mutaciones