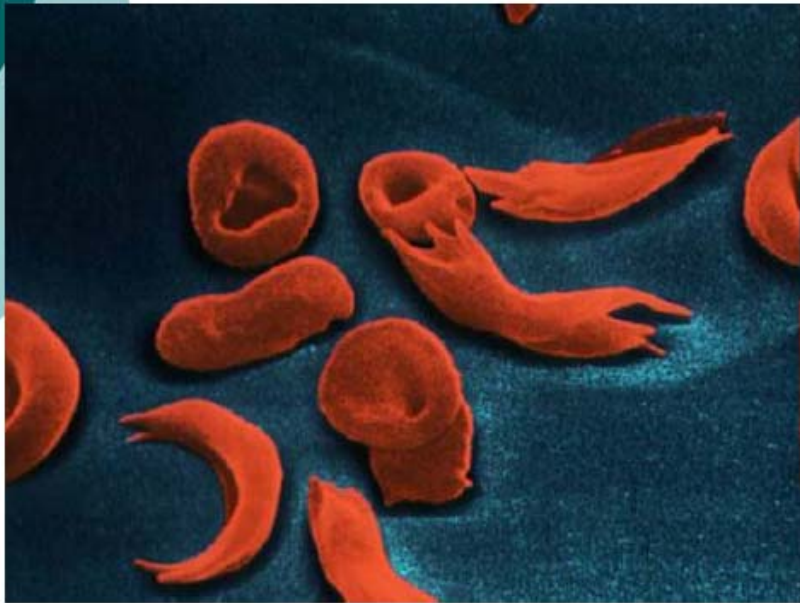


# TEMA 6 (1)

## Mutación y Reparación

---



# La Mutación

---

## **mutación.**

*(Del lat. mutatio, -ōnis).*

1. f. Acción y efecto de mudar o mudarse.

## **mudar.**

*(Del lat. mutāre).*

1. tr. Dar o tomar otro ser o naturaleza, otro estado, forma, lugar, etc. U. t. c. intr.

...

4. f. **Biol.** Alteración producida en la estructura o en el número de los genes o de los cromosomas de un organismo transmisible por herencia.

5. f. **Biol.** Fenotipo producido por aquellas alteraciones.

# Tipos de Mutación

- Mutaciones Somáticas
- Mutaciones en la Línea Germinal

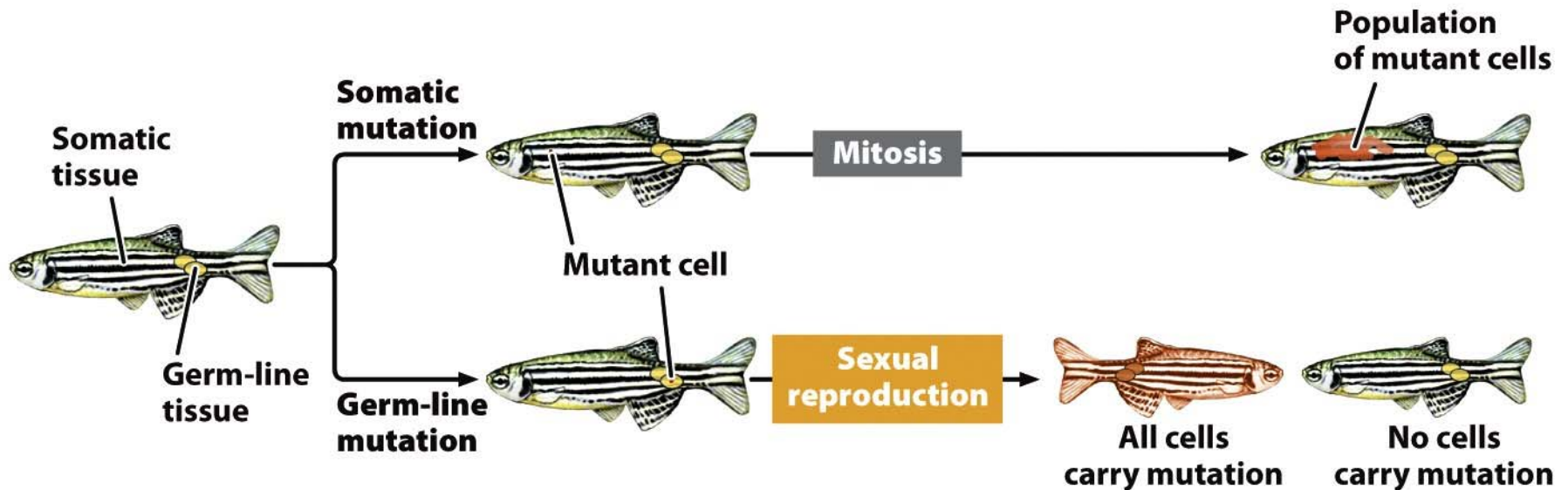


Figure 18-1  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Tipos de Mutación

---

- Mutaciones Somáticas
- Mutaciones en la Línea Germinal



- Mutaciones Génicas
- Mutaciones Cromosómicas



# Mutaciones Génicas

---

- Sustituciones
- Inserciones/Deleciones
- Expansión por Repetición de Trinucleótidos

# Sustituciones

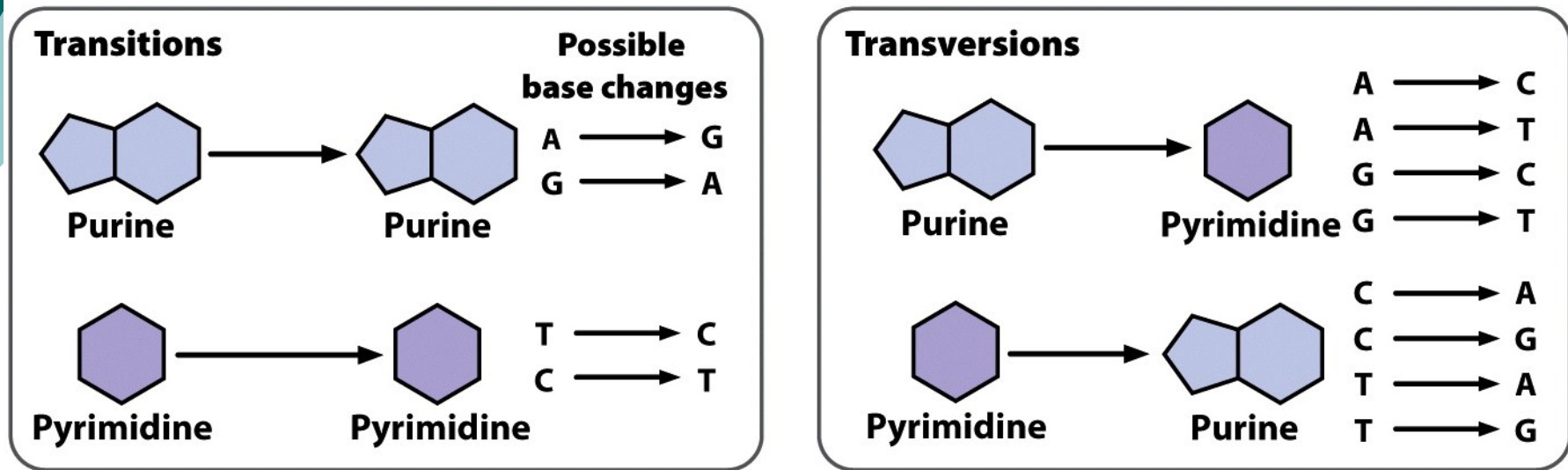


Figure 18-3  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Sustituciones

---

GCTCGTGTTTCGGTAA



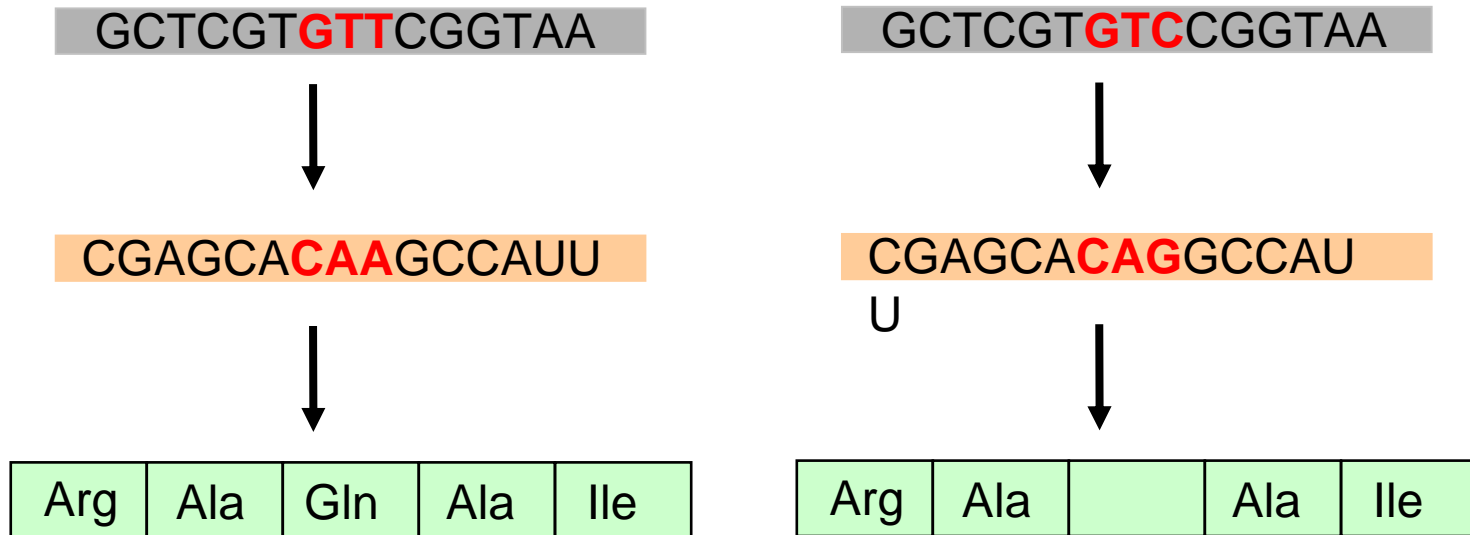
CGAGCACAAAGCCAUU



Arg	Ala	Gln	Ala	Ile
-----	-----	-----	-----	-----

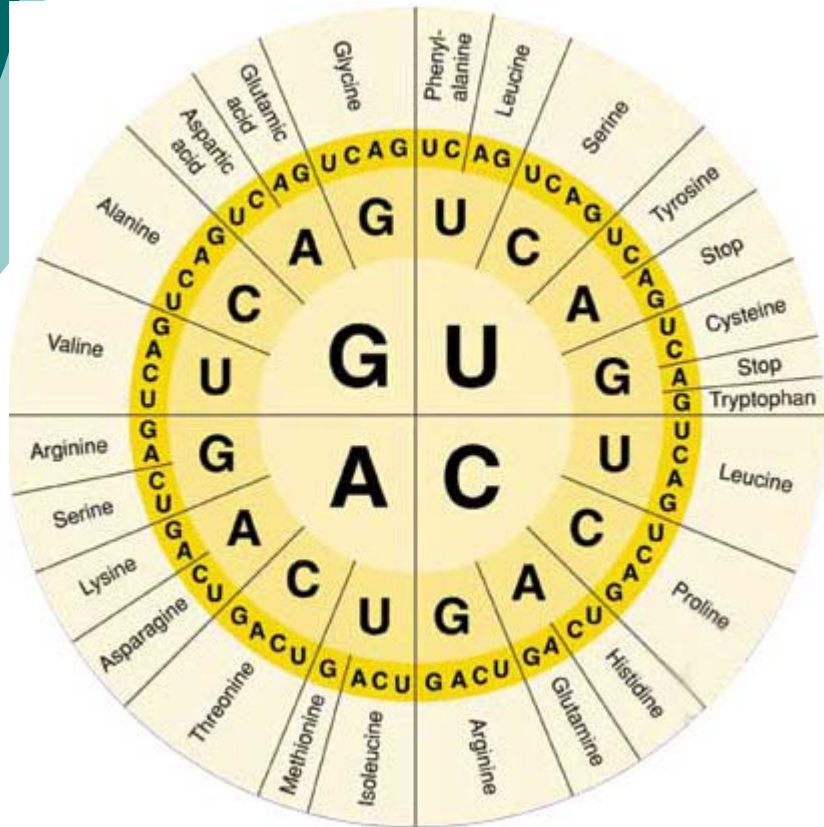
# Sustituciones

---





# Sustituciones



GCTCGT**GTC**CGGTA



CGAGCA**CAG**GCCA

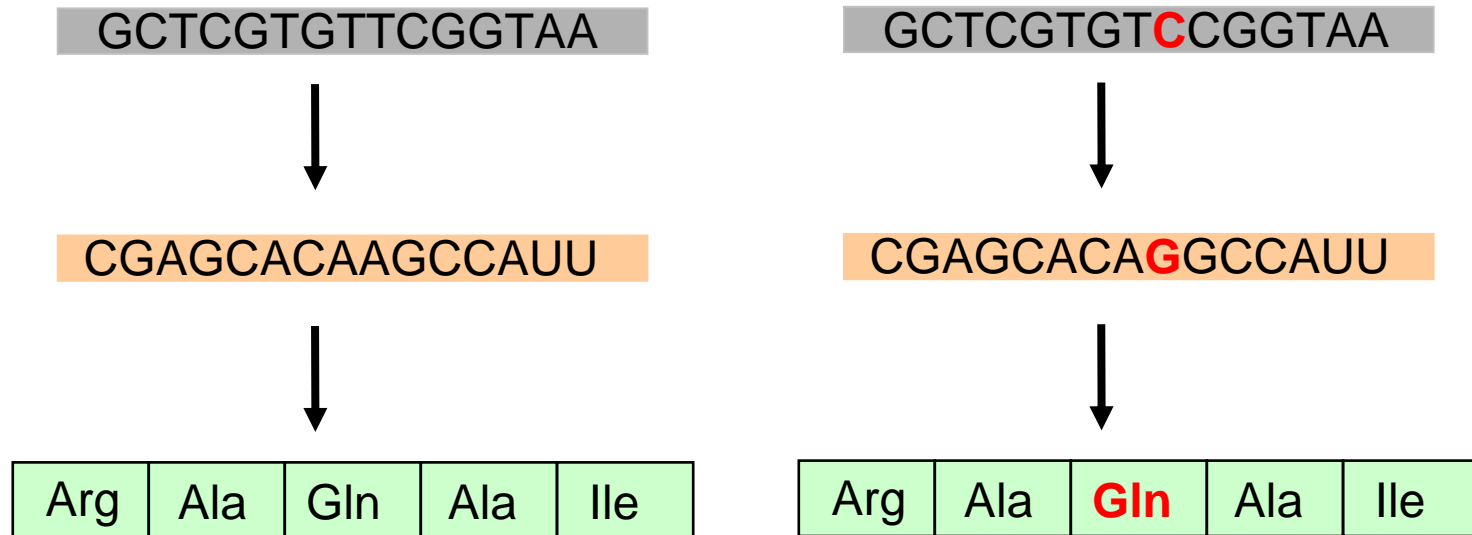
U



Arg	Ala	<b>Gln</b>	Ala	Ile
-----	-----	------------	-----	-----

# Sustituciones

---



**MUTACIÓN SINÓNIMA O SILENCIOSA**

**TAMBIÉN EXISTEN MUTACIONES NEUTRALES!**

# Sustituciones

---

GCTCGTGTTCGGTAA



CGAGCACAAAGCCAUU



Arg	Ala	Gln	Ala	Ile
-----	-----	-----	-----	-----

GCTCGTGT**G**CGGTAA

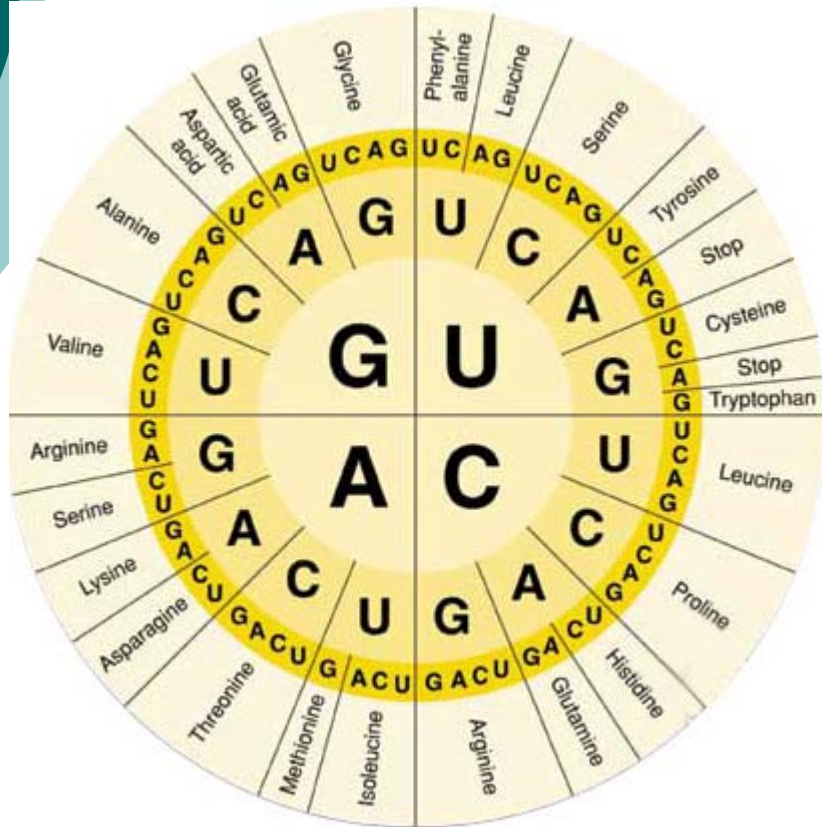


CGAGCACAC**G**CCAUU



Arg	Ala		Ala	Ile
-----	-----	--	-----	-----

# Sustituciones



GCTCGTGT**G**CGGTAA



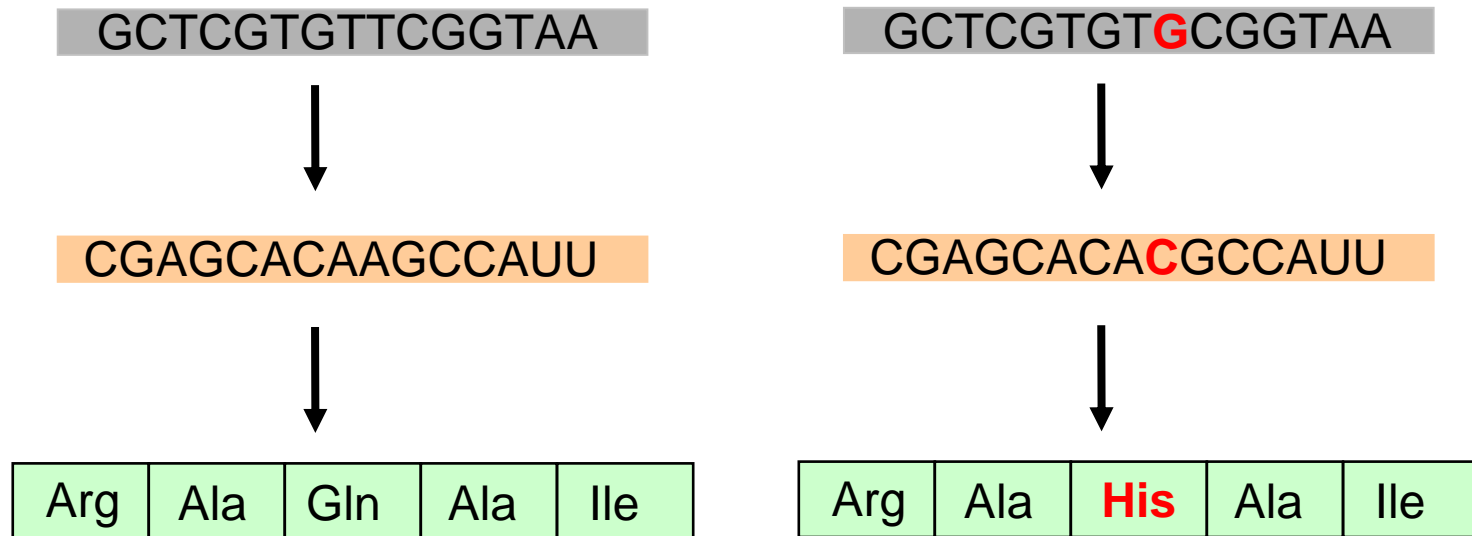
CGAGCACAC**C**GCCAUU



Arg	Ala	<b>His</b>	Ala	Ile
-----	-----	------------	-----	-----

# Sustituciones

---

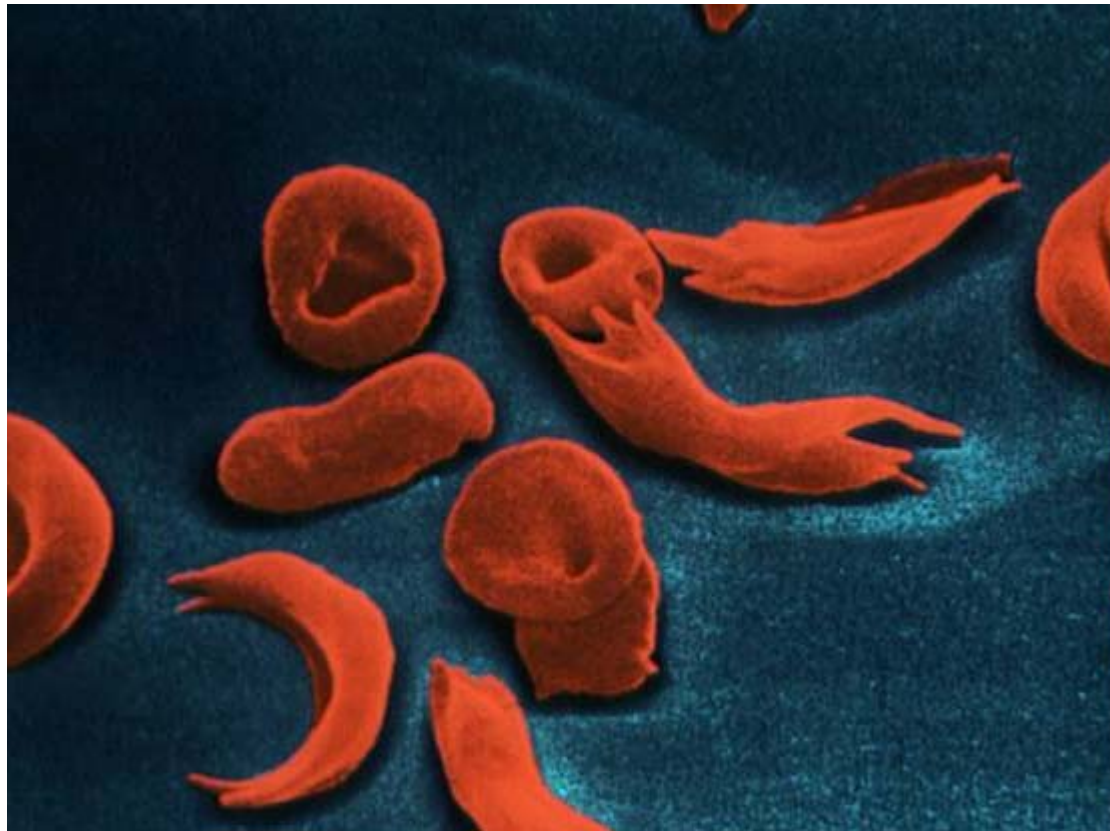


**MUTACIÓN DE CAMBIO DE SENTIDO (O  
MUTACIÓN DE AMINOÁCIDO)**

**MUTACIÓN PÉRDIDA O GANANCIA DE FUNCIÓN**

# Anemia Falciforme

---



# Sustituciones

---

GCTCGTGTTCGGTAA



CGAGCACAAGCCAUU



Arg	Ala	Gln	Ala	Ile
-----	-----	-----	-----	-----

GCTCGT**A**TTCGGTAA

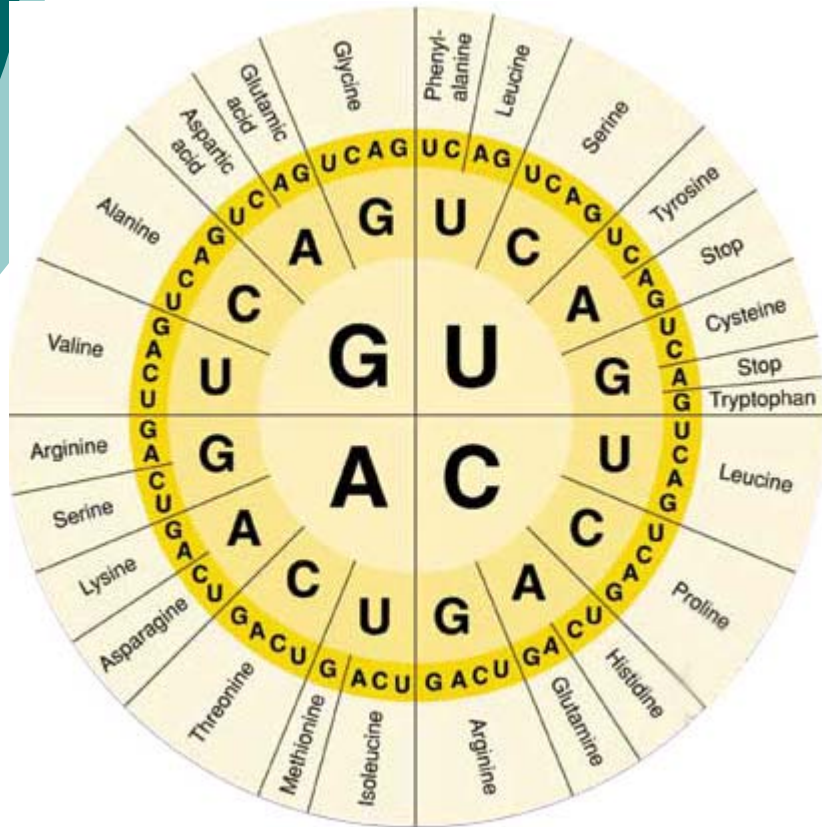


CGAGCA**U**AAGCCAUU



Arg	Ala		Ala	Ile
-----	-----	--	-----	-----

# Sustituciones



GCTCGT**A**TTCGGTAA



CGAGCA**U**AAGCCAUU

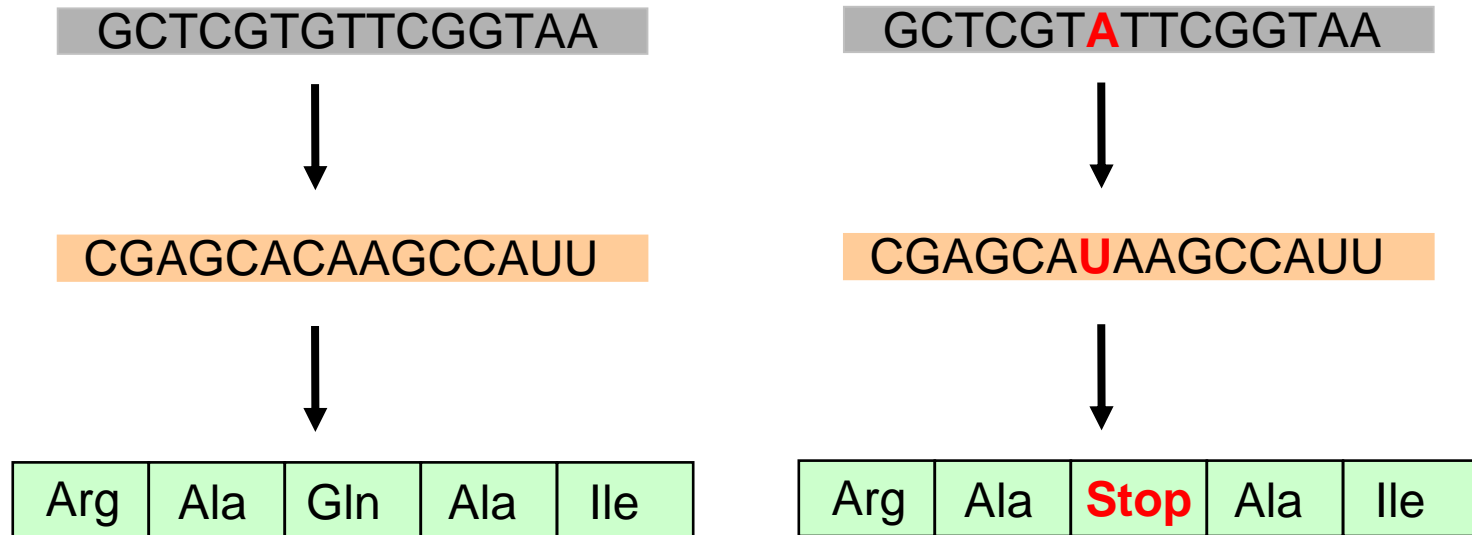


Arg	Ala	<b>Stop</b>	Ala	Ile
-----	-----	-------------	-----	-----



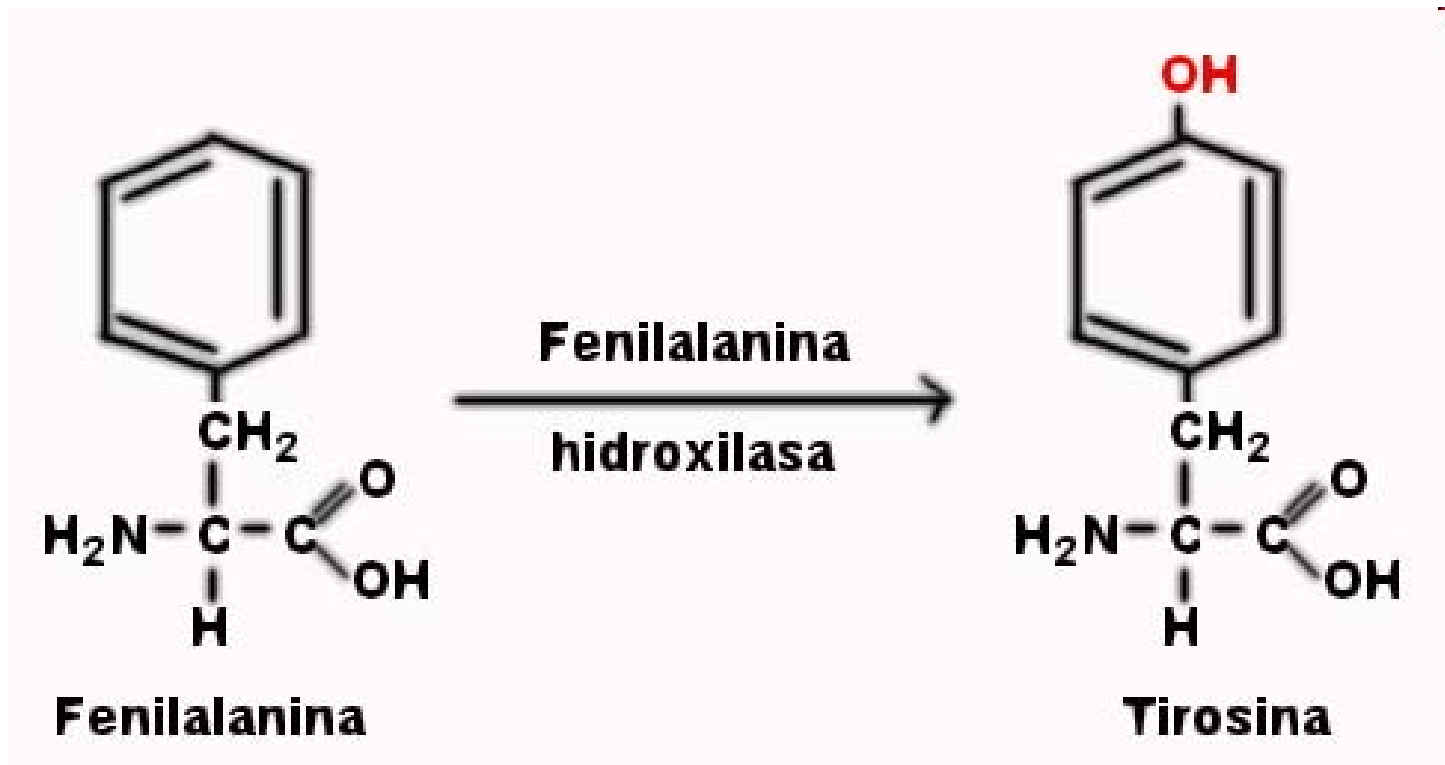
# Sustituciones

---



**MUTACIÓN SIN SENTIDO (O MUTACIÓN TERMINADORA)**

# Fenilcetonuria



# Inserción

---

GCTCGTGTTCGGTAA



CGAGCACAAGCCAUU



Arg	Ala	Gln	Ala	Ile
-----	-----	-----	-----	-----

G**A**CTCGTGTGCGGTAA



**C**UGAGCACACGCCAUU



<b>Leu</b>	<b>Ser</b>	<b>Thr</b>	<b>Arg</b>	<b>His</b>
------------	------------	------------	------------	------------

# Delección

---

GCTCGTGTTCGGTAA



CGAGCACAAGCCAUU



Arg	Ala	Gln	Ala	Ile
-----	-----	-----	-----	-----

G..TCGTGTGCGGTAA



C..AGCACACGCCAUU



<b>Gln</b>	<b>His</b>	<b>Thr</b>	<b>Pro</b>	
------------	------------	------------	------------	--

# Expansión Repetición Trinucleótidos

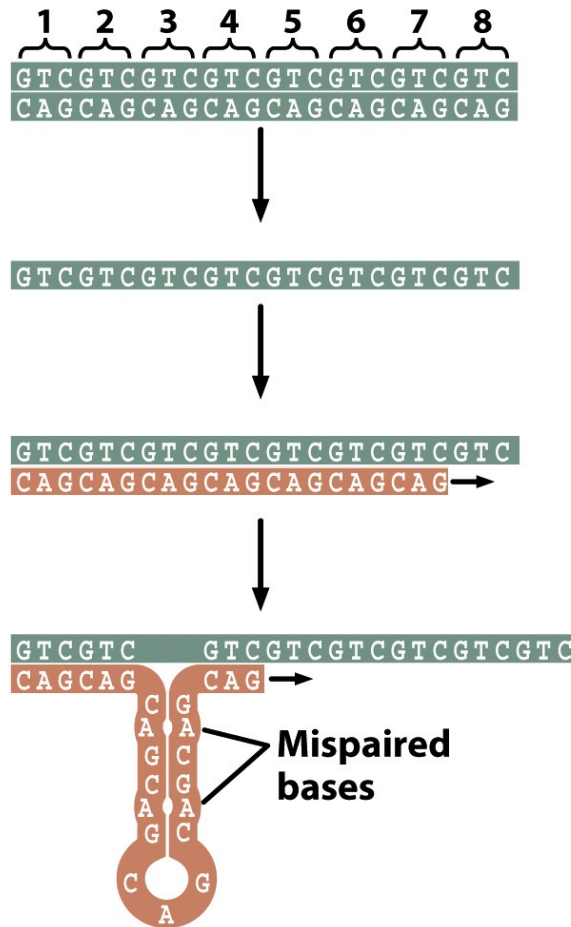


Figure 18-5 part 1  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company

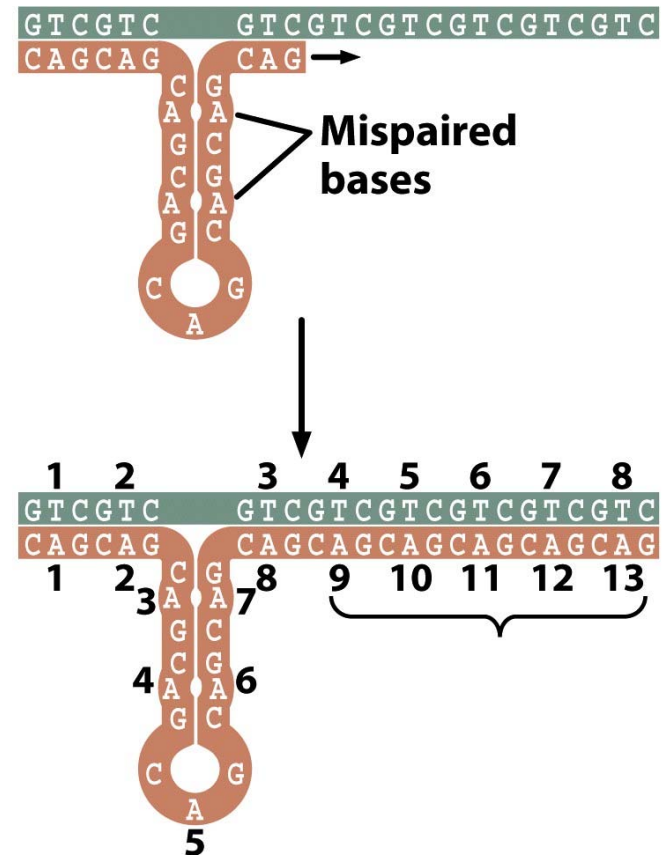
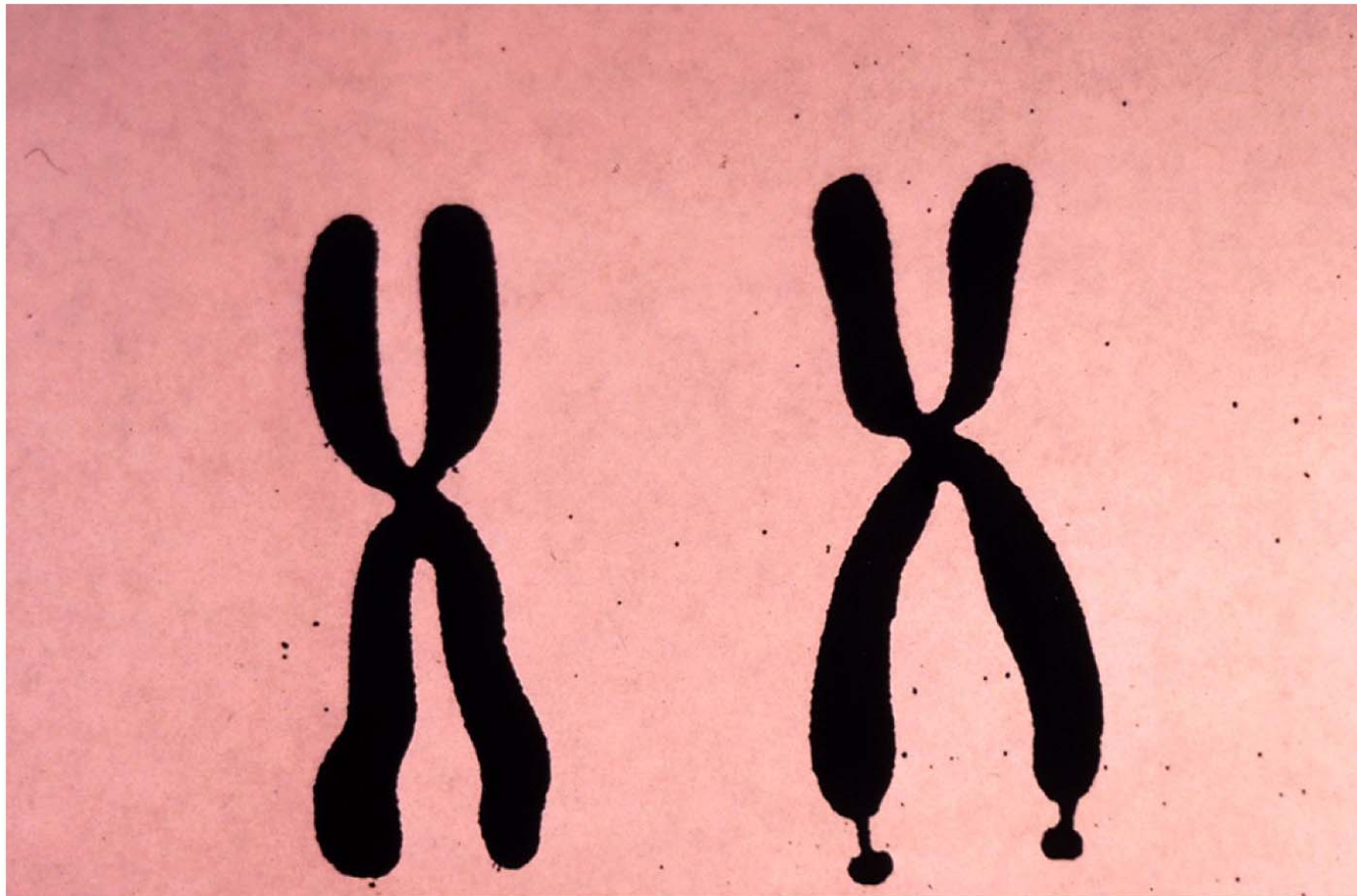


Figure 18-5 part 2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company

# Síndrome del X Frágil

---



**Figure 18-4**  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Expansión Repetición Trinucleótidos

**Table 18.1 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	CTG	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*	CCCCGCCCGCG	2–3	12–13

\*Technically not a trinucleotide repeat but does entail a multiple of three nucleotides that expands and contracts in similar fashion to trinucleotide repeats.

Table 18-1

*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

© 2009 W. H. Freeman and Company

# Anticipación Genética

---

- Algunos rasgos genéticos adquieren una expresión más intensa o se expresan a edad más temprana a medida que pasan las generaciones.
- Se correlaciona con el tamaño de la expansión.



## Causas de las Mutaciones (481-488)

---

- Mutaciones **espontáneas**, ocurren de forma natural.
- Mutaciones **inducidas**, causadas por sustancias químicas, ambientales o radiaciones.



# Mutaciones Espontáneas

---

- ¿Apareamiento con formas tautoméricas?
- Tambaleo
- Deslizamiento de Cadenas
- Entrecruzamiento desigual
- Cambios químicos espontáneos (depurinación y desaminación)

## Common forms

## Rare forms

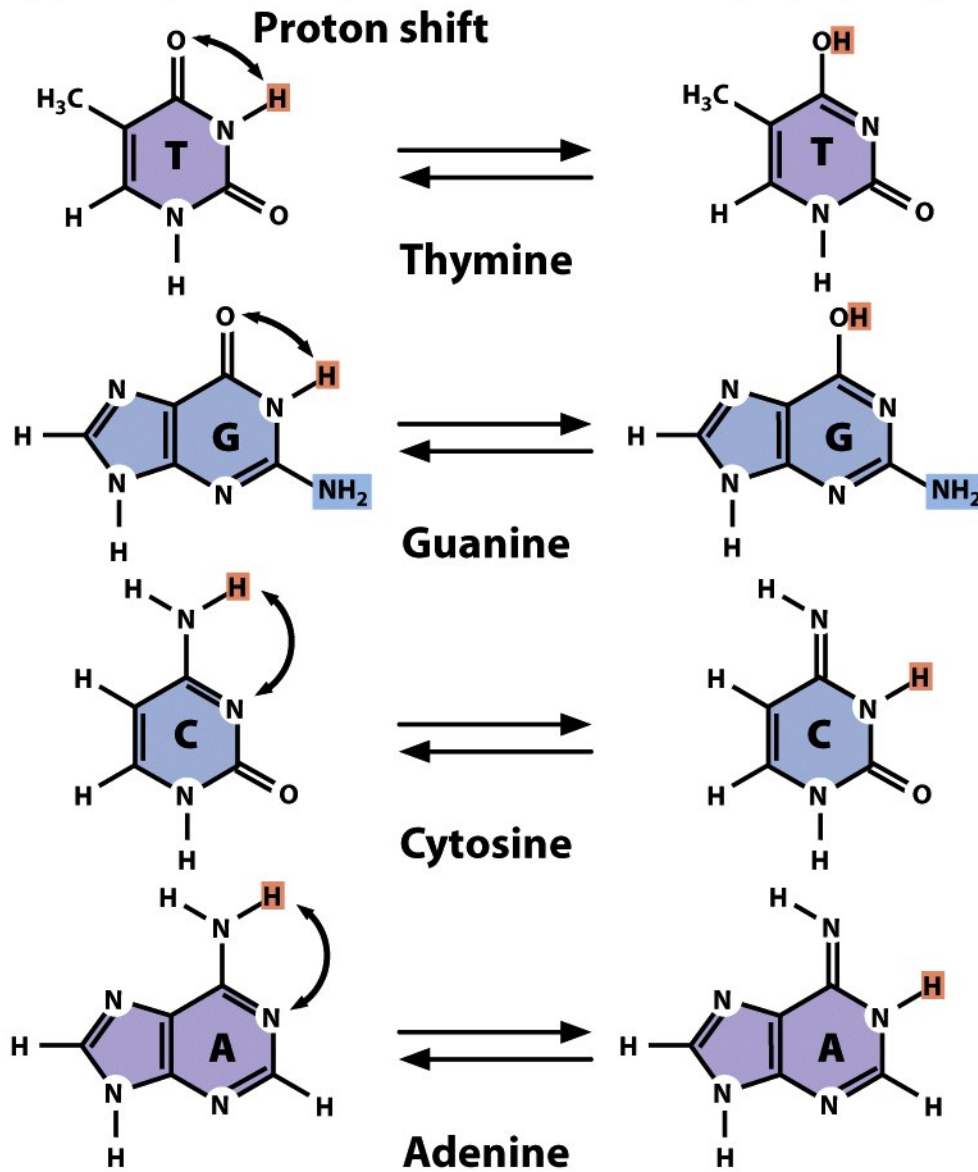


Figure 18-10a

*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

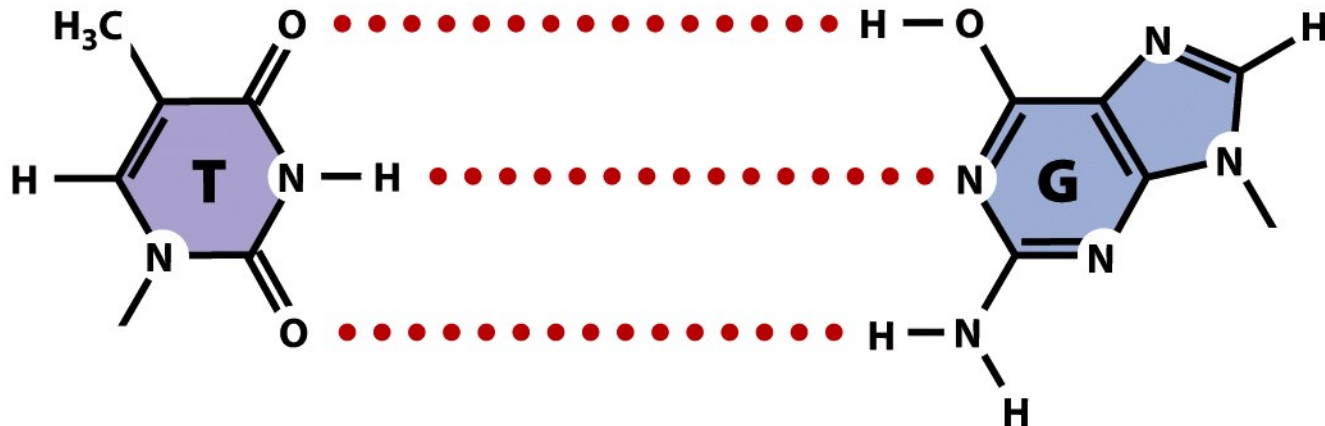
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Anomalous base-pairing arrangements



**Cytosine (rare form)**

**Adenine (common form)**



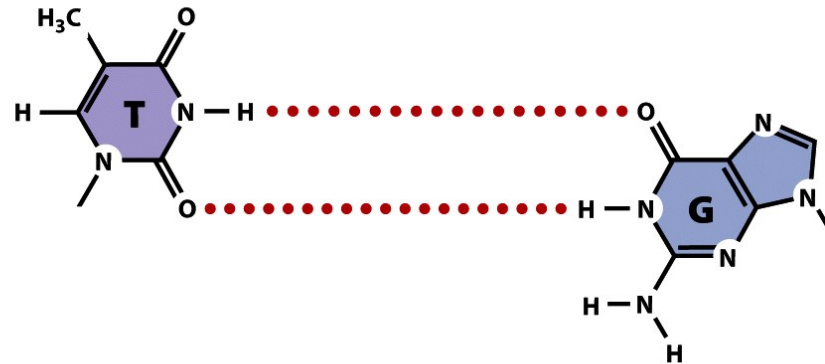
**Thymine (common form)**

**Guanine (rare form)**

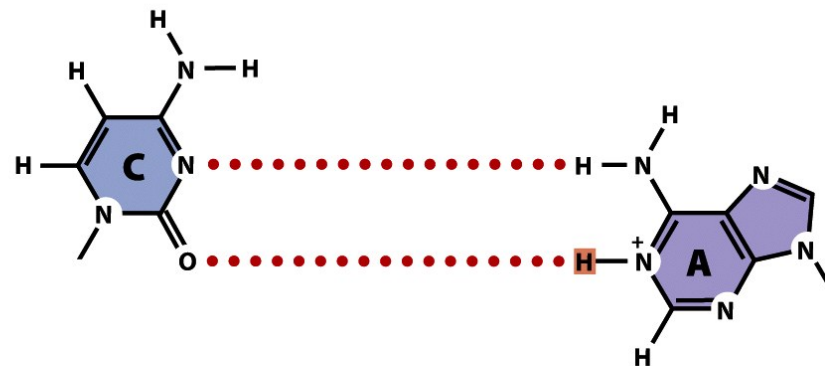
Figure 18-10b part 2

# Titubeo

## Non-Watson-and-Crick base pairing



### Thymine-guanine wobble



### Cytosine-adenine protonated wobble

# Titubeo (error incorporado)

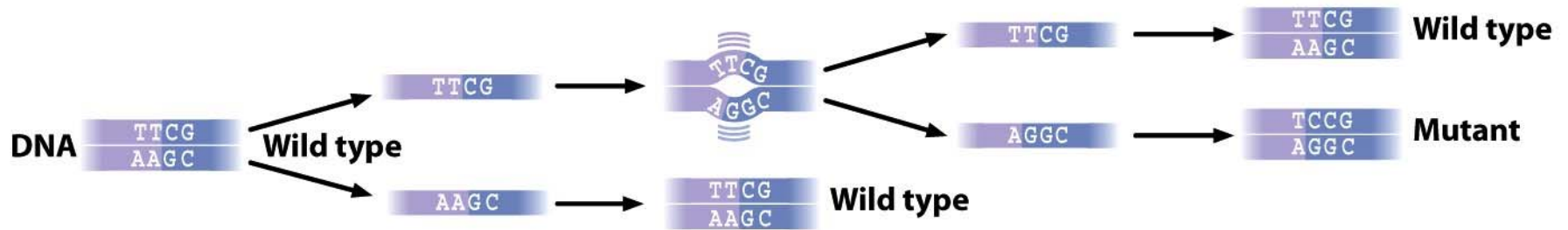


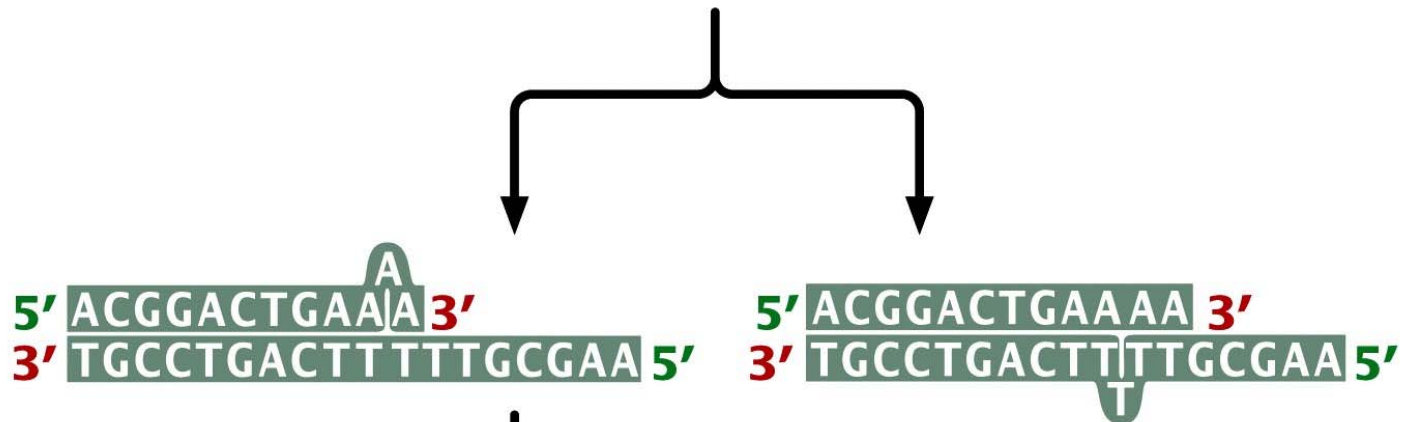
Figure 18-12

*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

© 2009 W. H. Freeman and Company

# Deslizamiento de Cadenas

- Newly synthesized strand 5' TACGGACTGAAAA 3'  
Template strand 3' ATGCCTGACTTTTGGCGAAG 5'



**INSERCIÓN**



**DELECIÓN**



# Entrecruzamiento Desigual

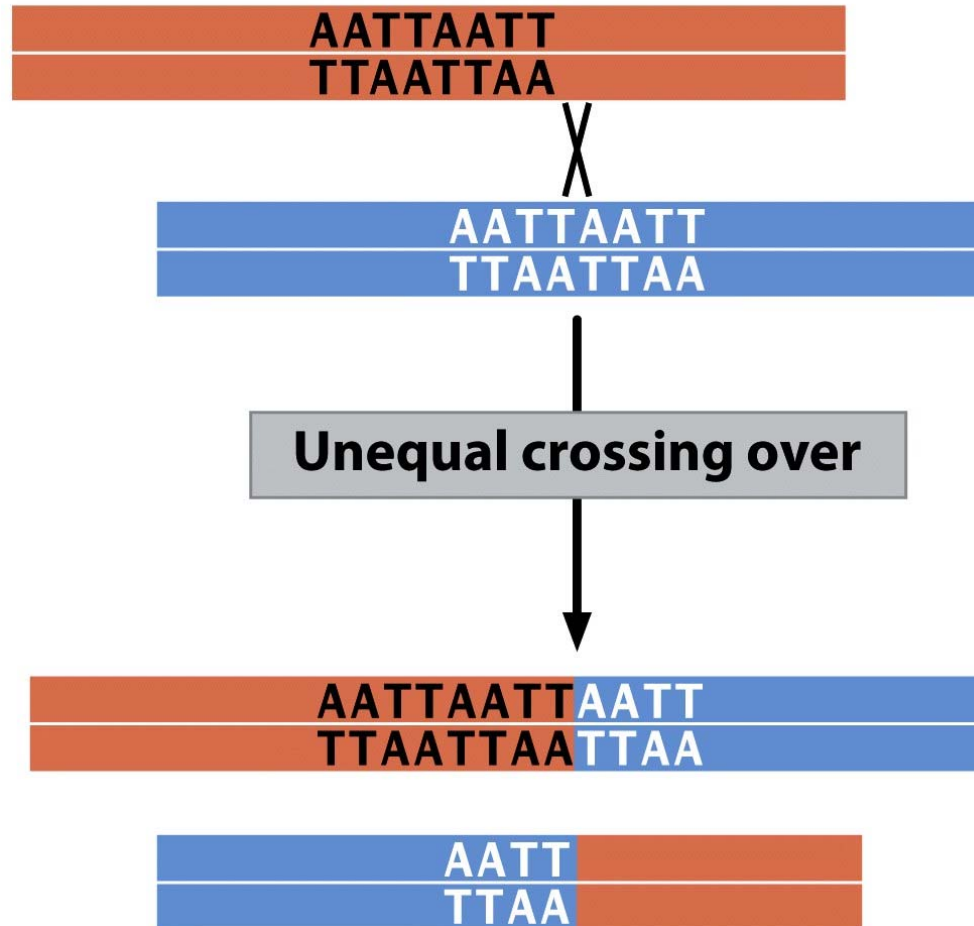


Figure 18-14  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



# Depurinación

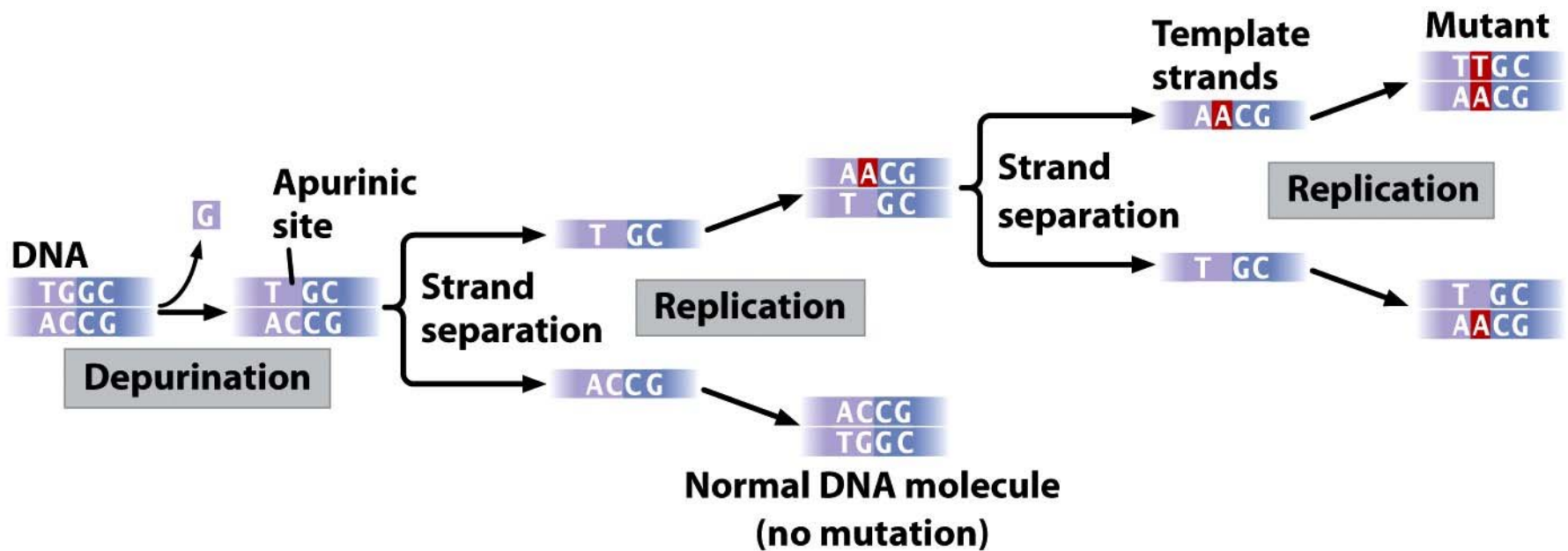


Figure 18-15b  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Mutaciones Inducidas (mutágenos)

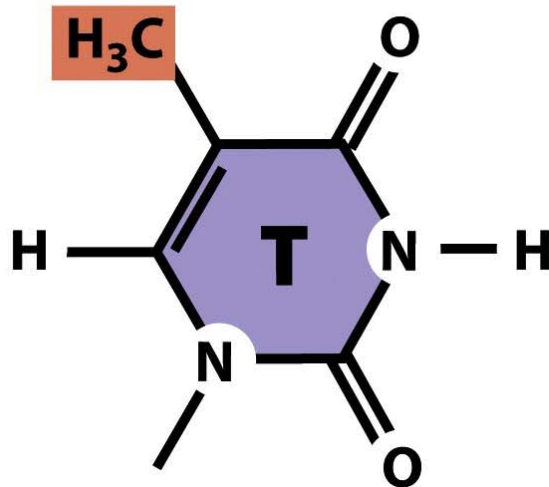
---

- Análogos de Bases
- Agentes Alquilantes
- Desaminación
- Hidroxilamina
- Reacciones Oxidativas
- Agentes Intercalantes
- Radiación

# Análogos de Bases

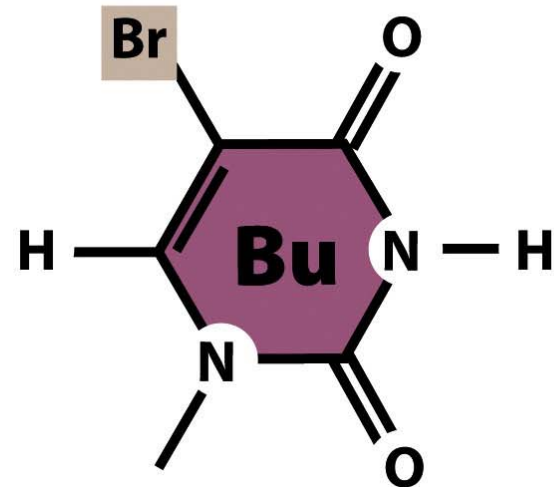
---

**Normal base**



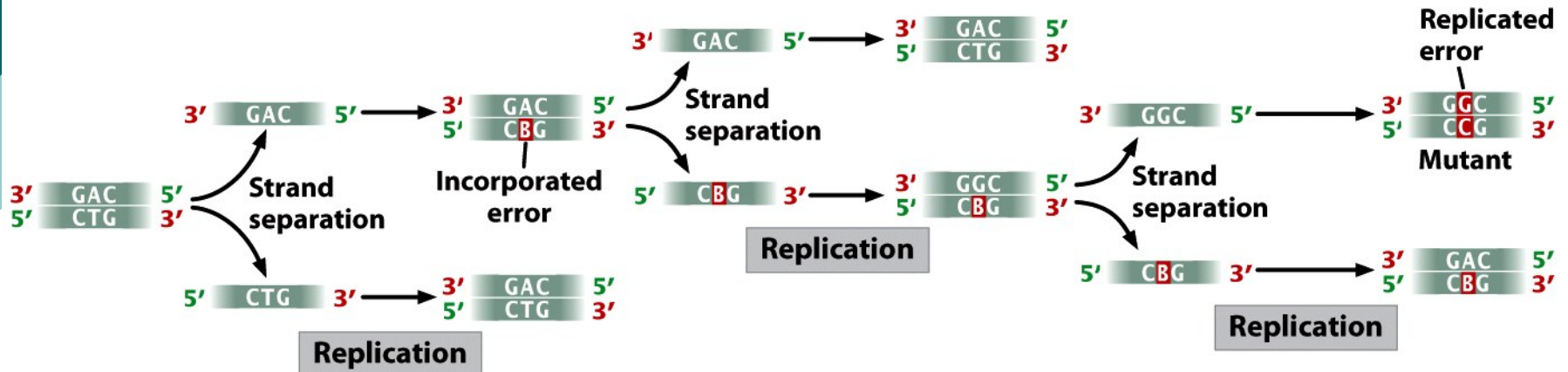
**Thymine**

**Base analog**



**5-Bromouracil**

# Análogos de Bases



**Conclusion: Incorporation of bromouracil followed by mispairing leads to a TA → CG transition mutation.**

Figure 18-18  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Agentes Alquilantes

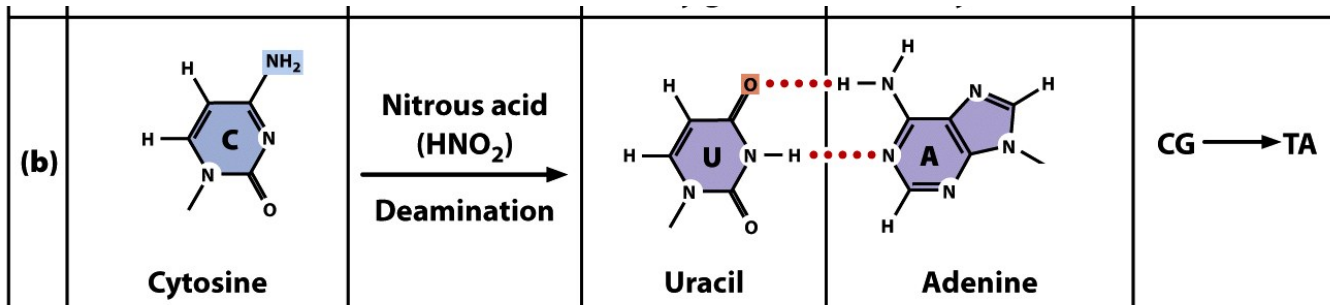
Gas Mostaza

	Original base	Mutagen	Modified base	Pairing partner	Type of mutation
(a)	 Guanine	EMS Alkylation	 $O^6$ -Ethylguanine	 Thymine	CG $\rightarrow$ TA

Adición de grupos alquilo (grupos metilo  $CH_3$  o grupos etilo  $CH_3-CH_2$ ) a las bases nucleotídicas

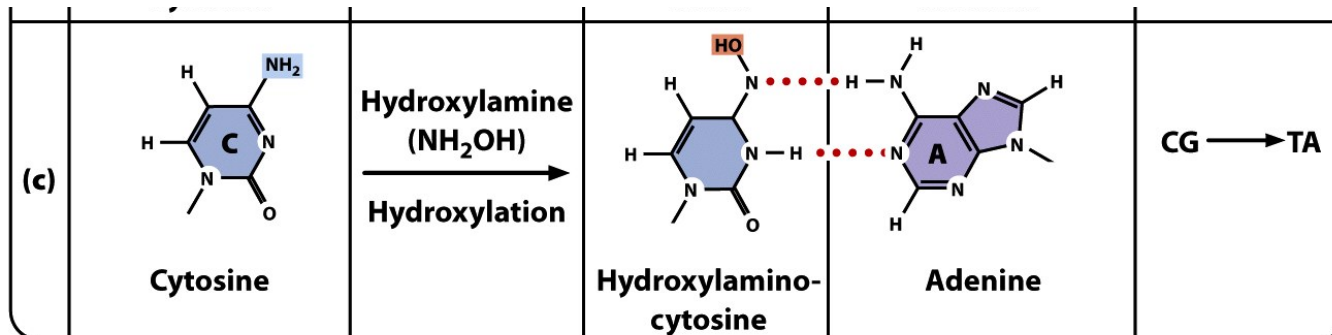
# Desaminación

Ácido Nitroso



# Hidroxilación

Hidroxilamina



# Reacciones Oxidativas

Formas oxidativas  
del oxígeno  
(metabolismo,  
radiación,  
peróxidos, ozono  
y ciertas drogas)

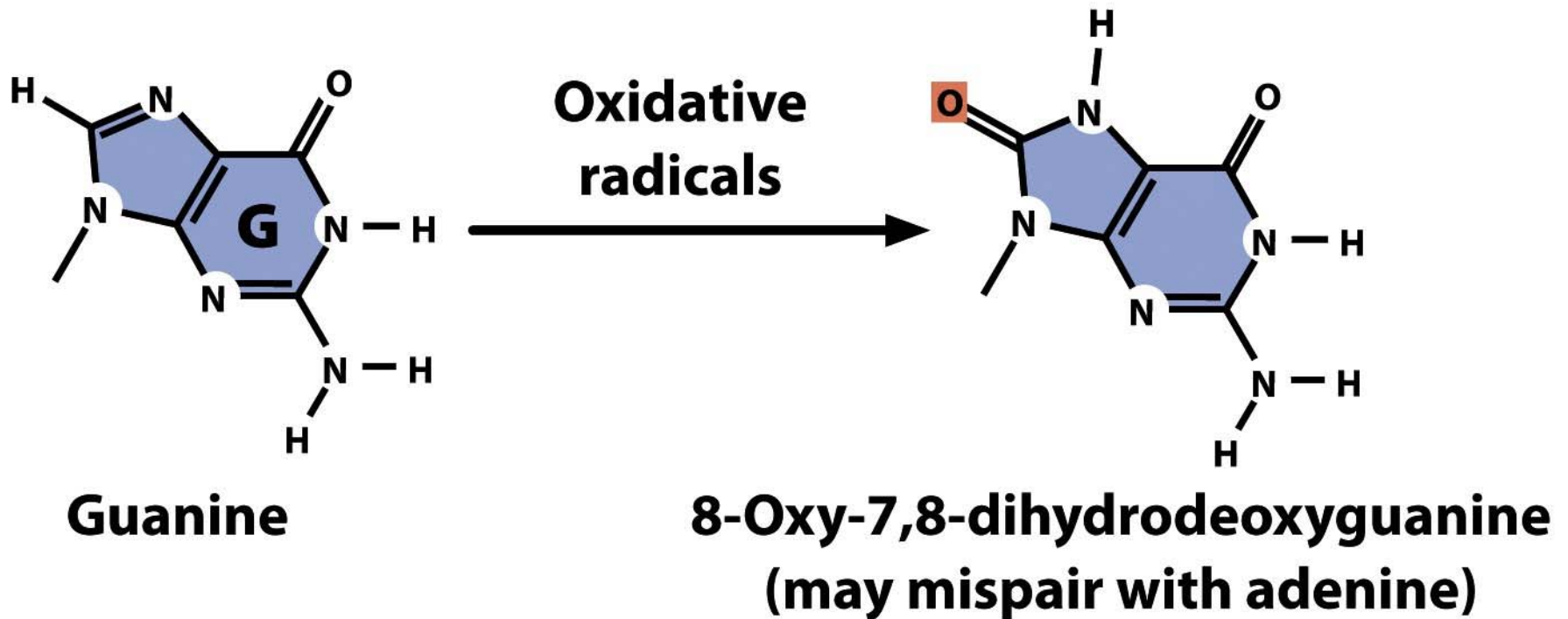


Figure 18-20  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



# Agentes Intercalantes

---

Se intercalan entre bases adyacentes del ADN y distorsionan la estructura tridimensional de la doble hélice.

Bromuro de Etidio

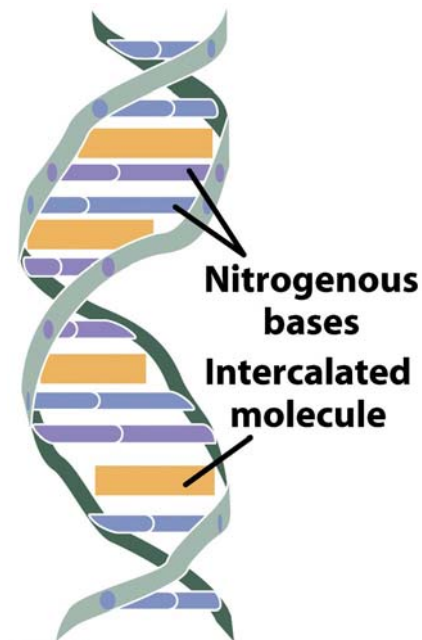


Figure 18-21b  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Radiaciones

---

- **Rayos Ionizantes** (Rayos X): transforman moléculas estables en radicales libres e iones reactivos que modifican la estructura de bases. También pueden romper físicamente el ADN.
- **Luz UV**

# Dímeros pirimidínicos (TT, CC, TC)

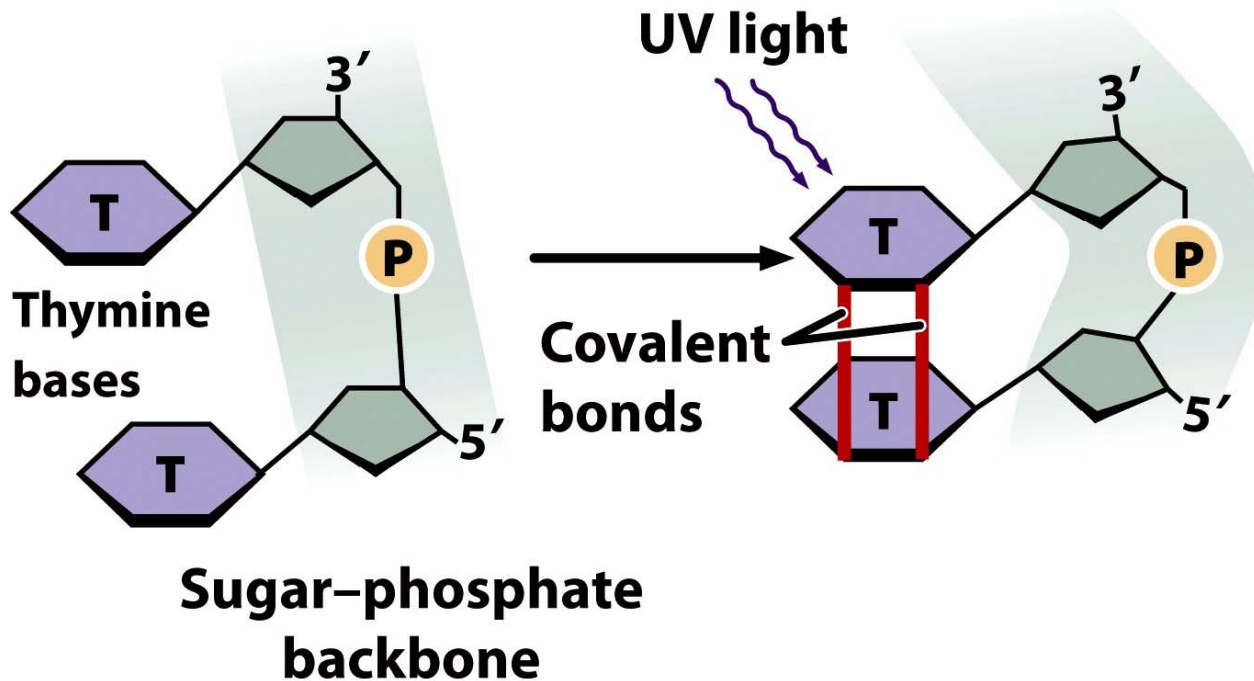


Figure 18-22a  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

Se inhibe la replicación y la transcripción



Figure 18-22b  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Resumen Causas/Consecuencias Mutación

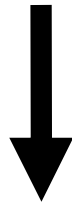
---

- **Modificación Secuencia Nucleotídica**
  - Apareamiento incorrecto
  - Deslizamiento de las cadenas
- **Cambios Químicos**
  - Análogos de bases
  - Modificación de bases
- **Alteración de la Estructura**
  - Dímeros de pirimidinas
  - Bases anormales

# Reparación del ADN

---

**Menos de 1 error por  
cada 100 millones de  
nucleótidos**



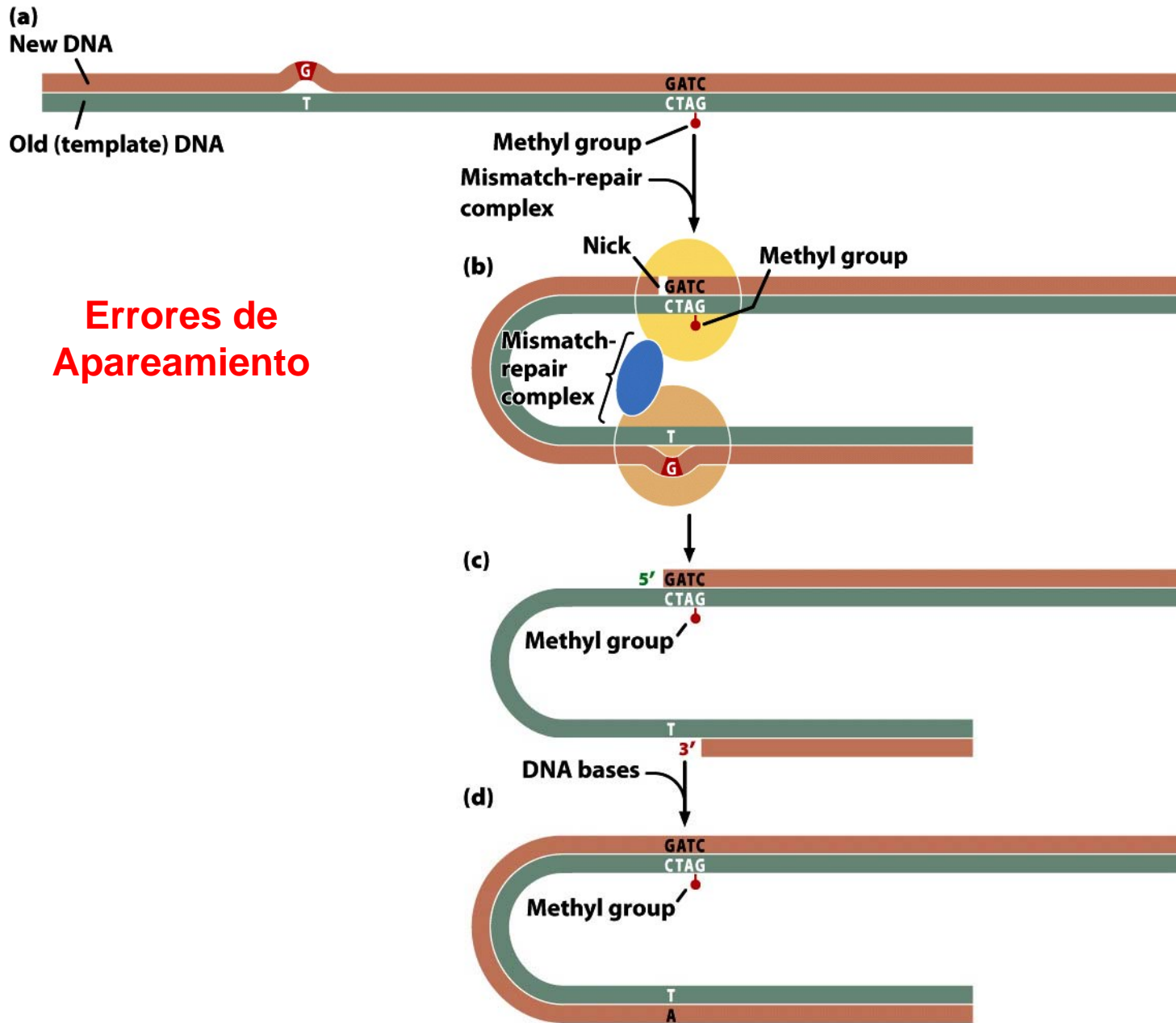
**Se calcula que < 1 de  
cada 1000 lesiones en  
el ADN se convierte en  
mutación**



# Sistemas de Reparación

---

<b>Error de Apareamiento</b>	Errores de la replicación: bases mal apareadas y deslizamiento de cadenas
<b>Directo</b>	Dímeros de pirimidina
<b>Escisión de bases</b>	Bases anormales, bases modificadas y dímeros de pirimidina
<b>Escisión de nucleótidos</b>	Alteración del ADN que distorsiona la doble hélice: bases modificadas y anormales o dímeros de pirimidina



## Errores de Apareamiento

Figure 18-25  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company

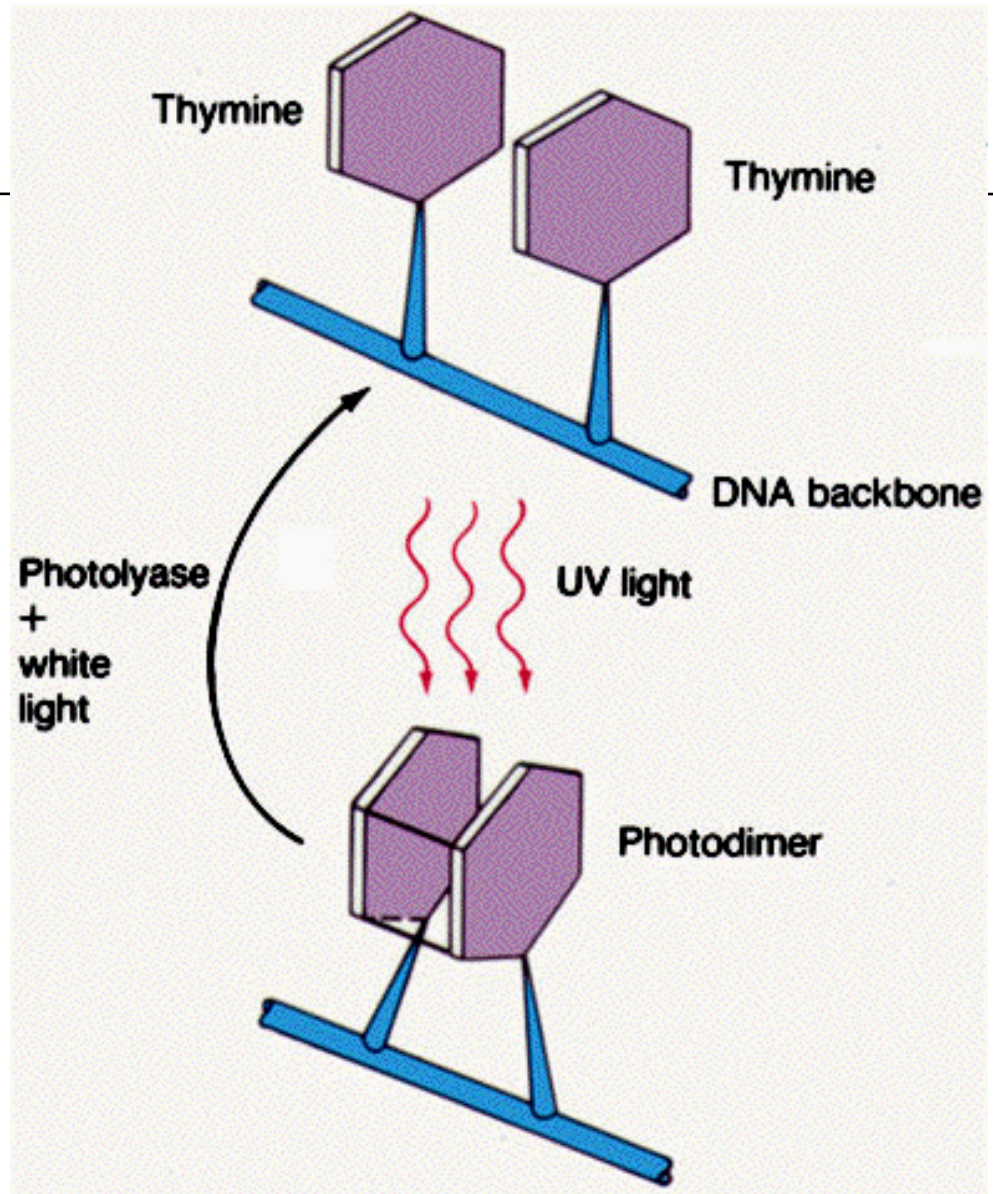
# Sistemas de Reparación

---

<b>Error de Apareamiento</b>	Errores de la replicación: bases mal apareadas y deslizamiento de cadenas
<b>Directo</b>	Dímeros de pirimidina
<b>Escisión de bases</b>	Bases anormales, bases modificadas y dímeros de pirimidina
<b>Escisión de nucleótidos</b>	Alteración del ADN que distorsiona la doble hélice: bases modificadas y anormales o dímeros de pirimidina



## Reparación Directa



# Sistemas de Reparación

---

<b>Error de Apareamiento</b>	Errores de la replicación: bases mal apareadas y deslizamiento de cadenas
<b>Directo</b>	Dímeros de pirimidina
<b>Escisión de bases</b>	Bases anormales, bases modificadas y dímeros de pirimidina
<b>Escisión de nucleótidos</b>	Alteración del ADN que distorsiona la doble hélice: bases modificadas y anormales o dímeros de pirimidina

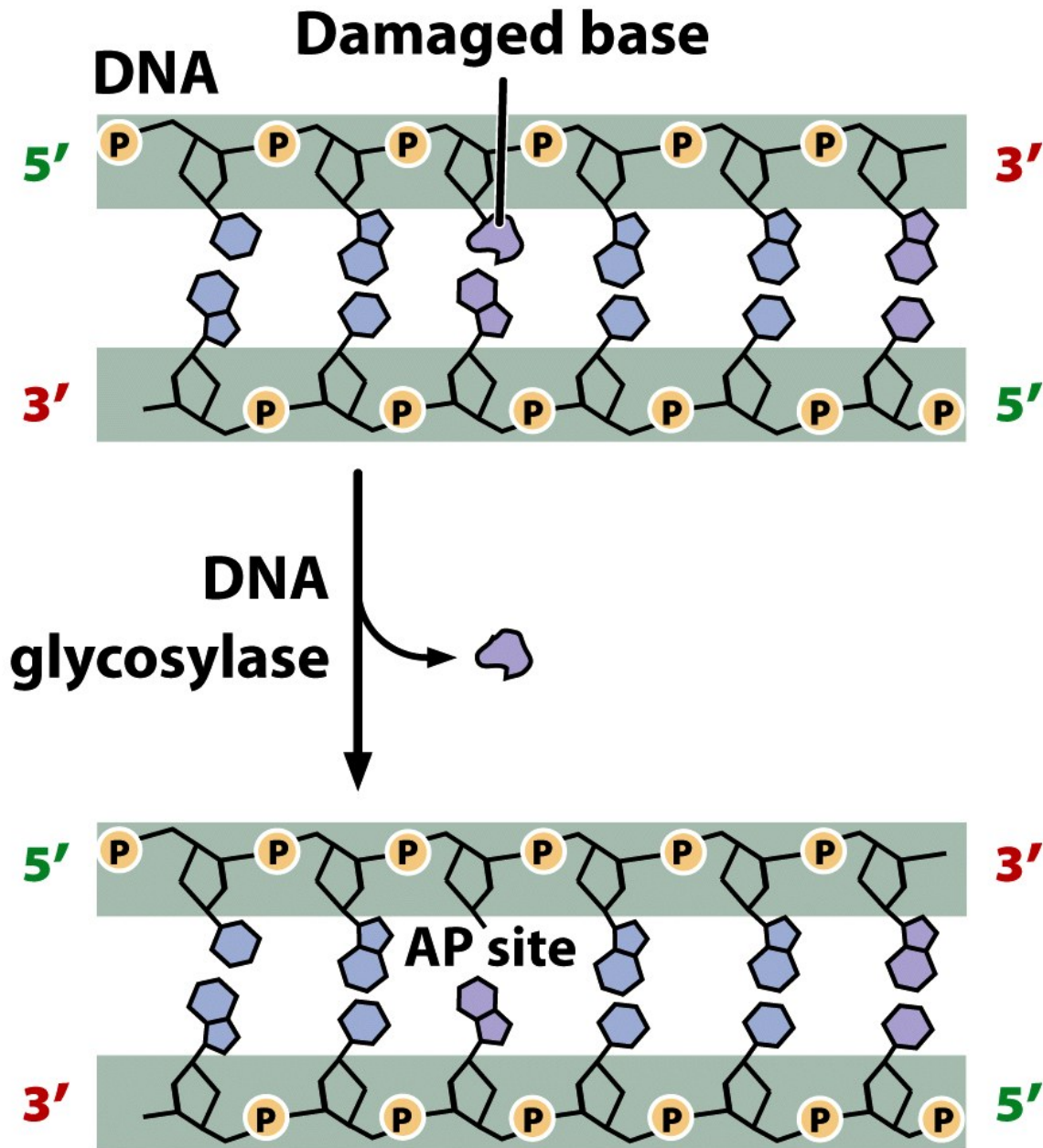


Figure 18-27 part 1  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

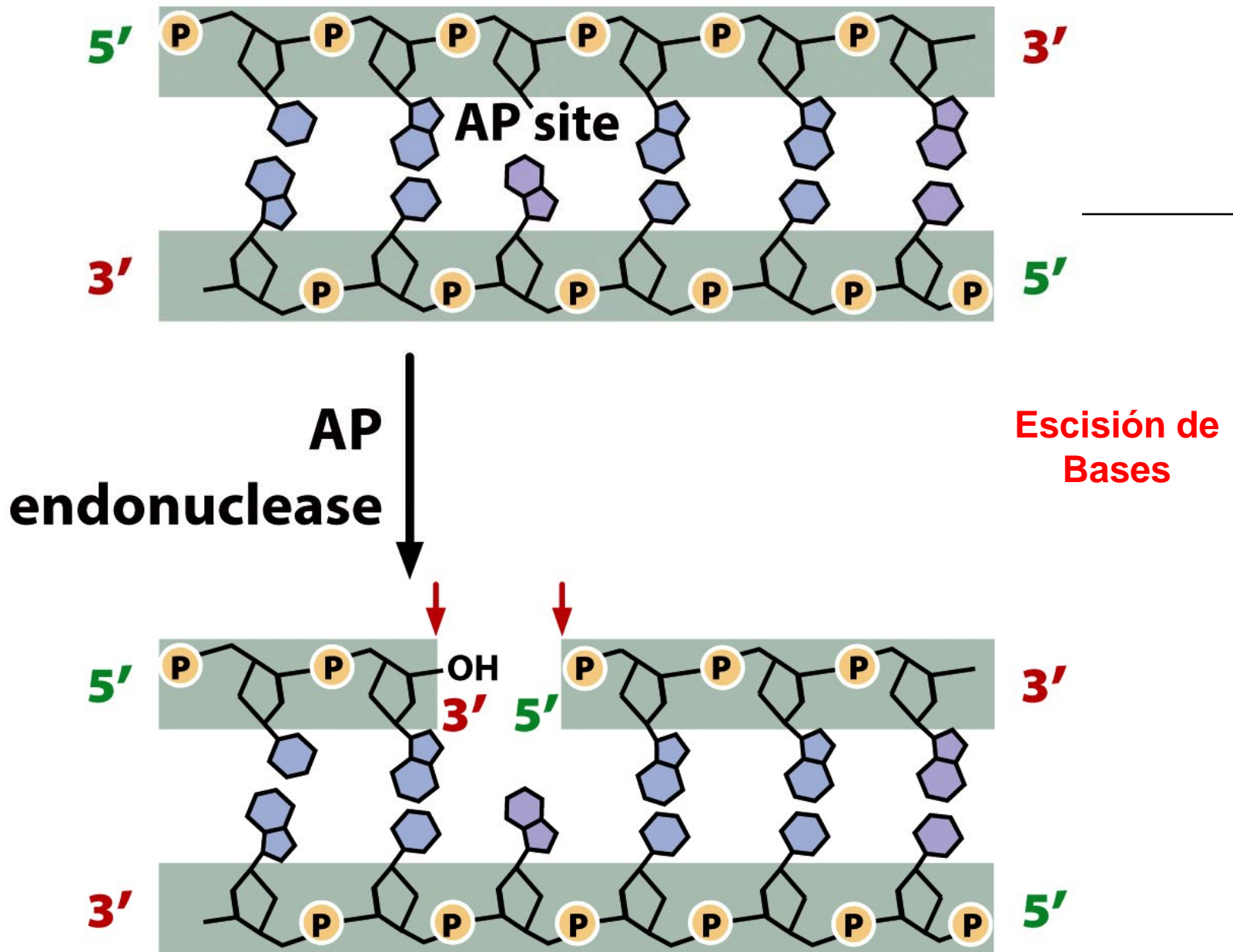


Figure 18-27 part 2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

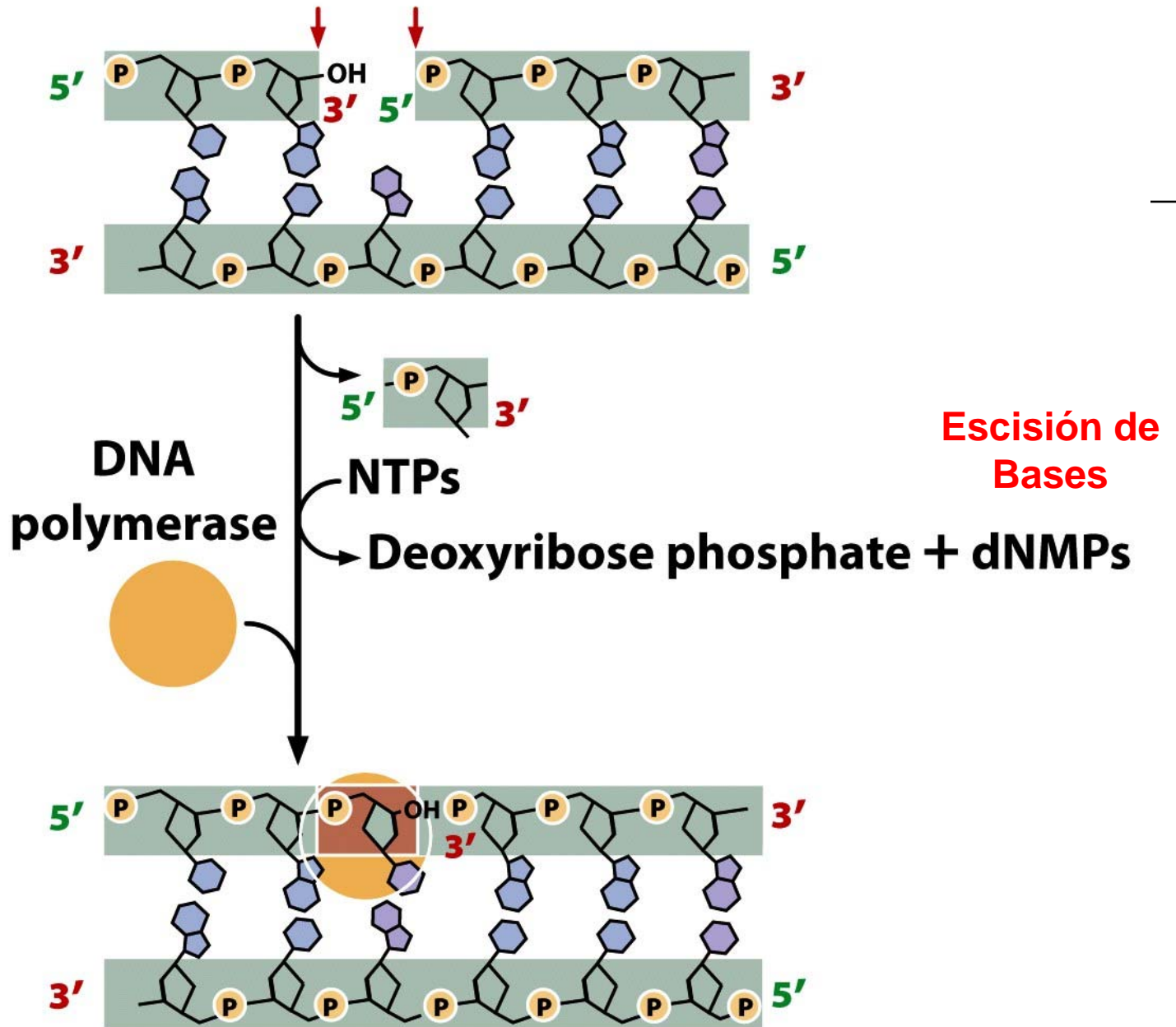
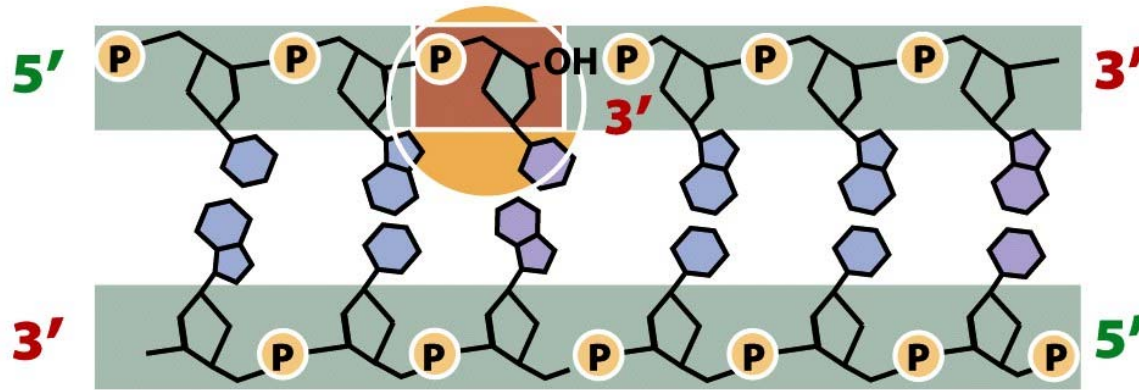


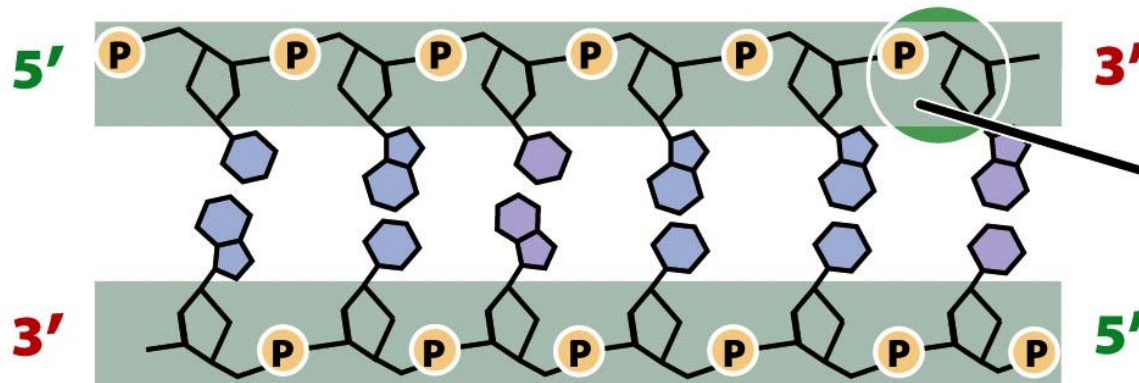
Figure 18-27 part 3  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company



**DNA ligase**



**Escisión de Bases**



**New DNA**

Figure 18-27 part 4  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company

# Sistemas de Reparación

---

<b>Error de Apareamiento</b>	Errores de la replicación: bases mal apareadas y deslizamiento de cadenas
<b>Directo</b>	Dímeros de pirimidina
<b>Escisión de bases</b>	Bases anormales, bases modificadas y dímeros de pirimidina
<b>Escisión de nucleótidos</b>	Alteración del ADN que distorsiona la doble hélice: bases modificadas y anormales o dímeros de pirimidina

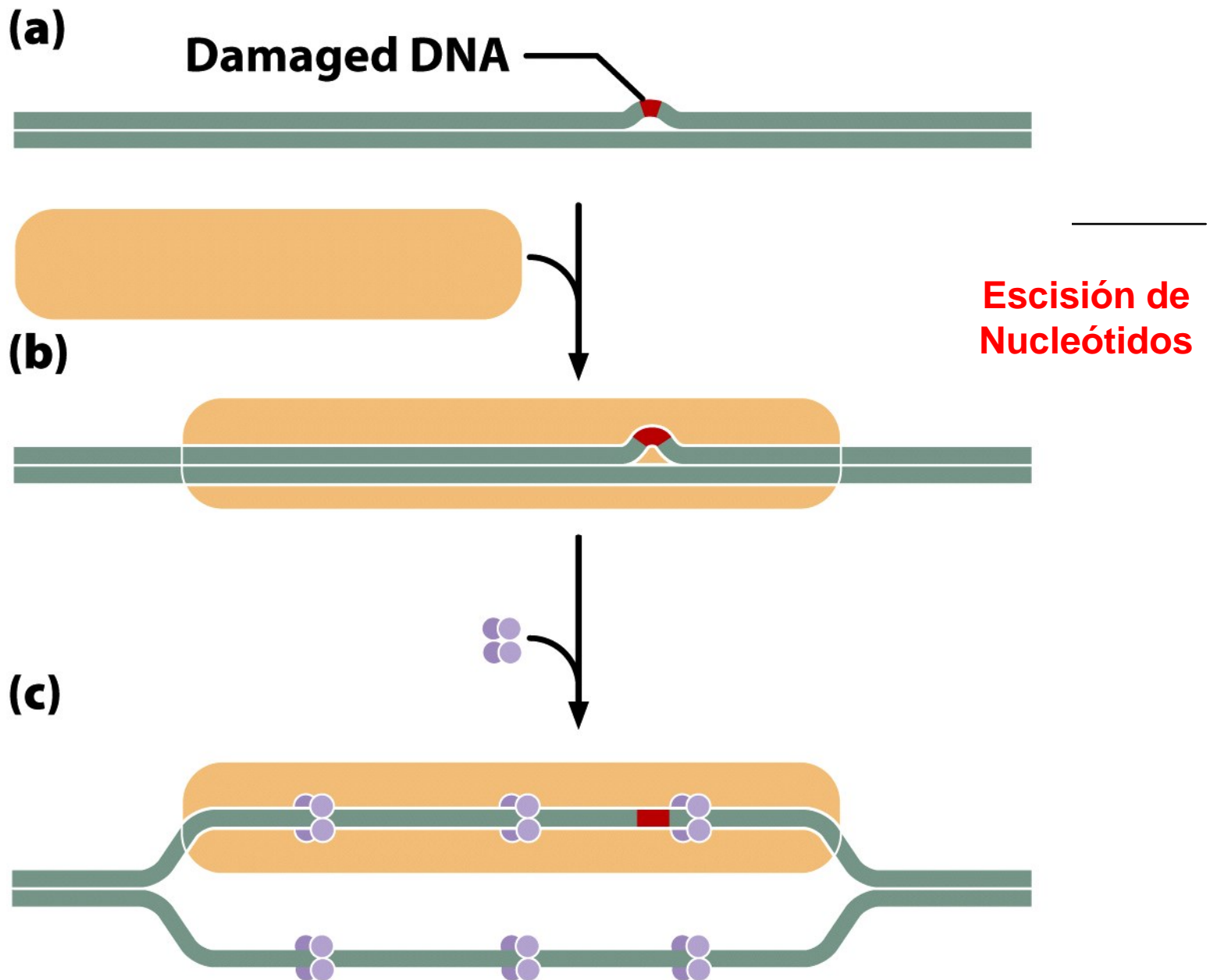
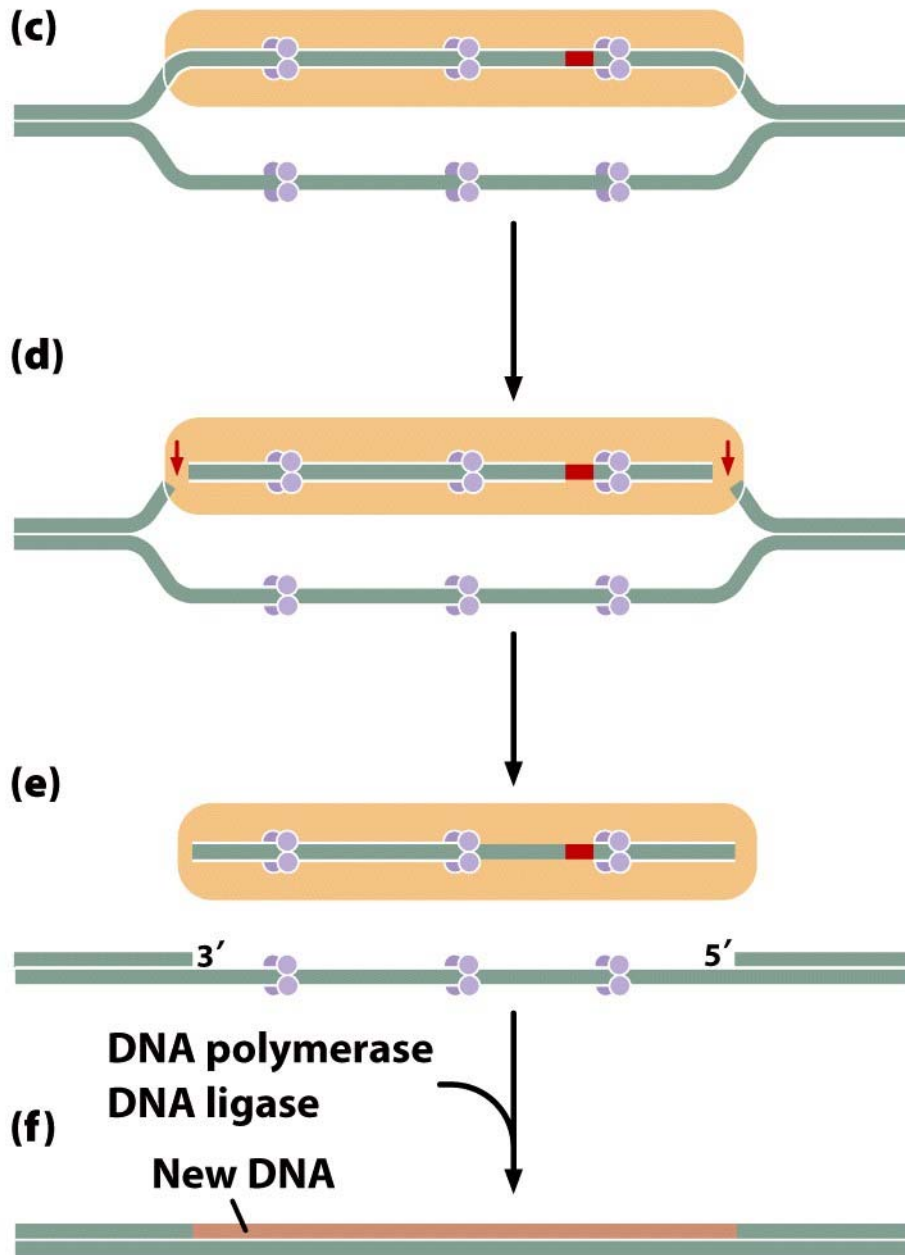


Figure 18-28 part 1  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company





**Escisión de Nucleótidos**

Figure 18-28 part 2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company



# Vía Básica Reparación del ADN

---

- Necesidad de una doble cadena
- Un mismo error puede ser corregido por distintas vías de reparación