

9. Mutación, reparación y transposición

Fundamentos de Genética
Grado en Bioquímica
Universidad de Granada

Prof. Ángel Martín Alganza (ama@ugr.es)
Departamento de Genética

9. Mutación, reparación y transposición

- 1 ¿Qué son las mutaciones?
- 2 Las mutaciones son preadaptativas
- 3 Clasificación de las mutaciones
- 4 La tasa de mutación es muy variable
- 5 Causas de las mutaciones
 - Mutaciones espontáneas
 - Mutaciones inducidas
- 6 Mecanismos de reparación del DNA

Mutaciones espontáneas e inducidas

espontáneas se producen de manera natural

- No hay ningún agente específico asociado
- Son debidas a cambios aleatorios en la secuencia

inducidas producidas por la influencia de un factor externo

- Acción de agentes naturales o artificiales
- De naturaleza química o radiaciones

Las mutaciones son preadaptativas

Mutaciones espontáneas son la fuente de la resistencia (Prueba de la fluctuación de L-D)

TABLE 15.1

**THE LURIA–DELBRÜCK
EXPERIMENT DEMONSTRATING
THAT SPONTANEOUS MUTATIONS
ARE THE SOURCE OF PHAGE-
RESISTANT BACTERIA**

Number of T1-Resistant Bacteria		
Sample No.	Same Culture (Control)	Different Cultures
1	14	6
2	15	5
3	13	10
4	21	8
5	15	24
6	14	13
7	26	165
8	16	15
9	20	6
10	13	10
Mean	16.7	26.2
Variance	15.0	2178.0

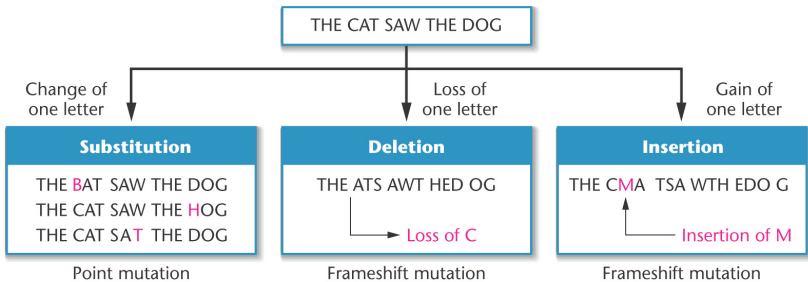
Source: After Luria and Delbrück (1943).

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Clasificación basada en el tipo de cambio molecular

- **Puntual** o de sustitución de bases
 - (Transiciones o transversiones)
 - **Silenciosa** si no cambia el aminoácido
 - **Sin sentido** si resulta en un codón de terminación
 - De **cambio de sentido** si cambia el aminoácido codificado
- De **cambio de fase**, cuando se afecta la pauta de lectura

Mutaciones puntuales y de cambio de fase



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Clasificación basada en los efectos fenotípicos

- Mutación de pérdida de función, nulas o *knockouts*
- Mutaciones que afectan a un carácter morfológico u observables
- Mutaciones con efectos nutricionales o bioquímicos
- Mutaciones del comportamiento
- Mutaciones de regulación
- Mutaciones letales
- Mutaciones condicionales: sensibilidad a la temperatura

Tasa de mutaciones espontáneas

TABLE 15.2

RATES OF SPONTANEOUS MUTATIONS AT VARIOUS LOCI IN DIFFERENT ORGANISMS

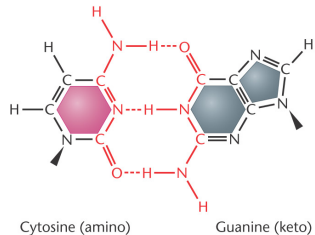
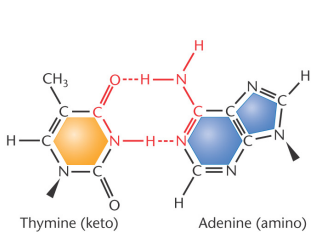
Organism	Character	Gene	Rate	Units
Bacteriophage T2	Lysis inhibition	$r \rightarrow r^{-}$	1×10^{-8}	Per gene replication
	Host range	$h^{+} \rightarrow h$	3×10^{-9}	
	Lactose fermentation	$lac^{-} \rightarrow lac^{+}$	2×10^{-7}	
	Lactose fermentation	$lac^{+} \rightarrow lac^{-}$	2×10^{-6}	
	Phage T1 resistance	$Tl-s \rightarrow Tl-r$	2×10^{-8}	
	Histidine requirement	$his^{+} \rightarrow his^{-}$	2×10^{-6}	
	Histidine independence	$his^{-} \rightarrow his^{+}$	4×10^{-8}	
<i>E. coli</i>	Streptomycin dependence	$str-s \rightarrow str-d$	1×10^{-9}	Per cell division
	Streptomycin sensitivity	$str-d \rightarrow str-s$	1×10^{-8}	
	Radiation resistance	$rad-s \rightarrow rad-r$	1×10^{-5}	
	Leucine independence	$leu^{-} \rightarrow leu^{+}$	7×10^{-10}	
	Arginine independence	$arg^{-} \rightarrow arg^{+}$	4×10^{-9}	
	Tryptophan independence	$trp^{-} \rightarrow trp^{+}$	6×10^{-8}	
<i>Salmonella typhimurium</i>	Tryptophan independence	$trp^{-} \rightarrow trp^{+}$	5×10^{-8}	Per cell division
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	Penicillin resistance	$pen^{+} \rightarrow pen^{-}$	1×10^{-7}	Per cell division
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Streptomycin sensitivity	$str^{+} \rightarrow str^{-}$	1×10^{-6}	Per cell division
<i>Neurospora crassa</i>	Inositol requirement	$inos^{+} \rightarrow inos^{-}$	8×10^{-8}	Mutant frequency among asexual spores
	Adenine independence	$ade^{-} \rightarrow ade^{+}$	2×10^{-8}	
<i>Zea mays</i>	Shrunken seeds	$sh^{+} \rightarrow sh^{-}$	1×10^{-6}	Per gamete per generation
	Purple	$pr^{+} \rightarrow pr^{-}$	1×10^{-5}	
	Colorless	$c^{+} \rightarrow c^{-}$	2×10^{-6}	
	Sugary	$su^{+} \rightarrow su^{-}$	2×10^{-6}	
<i>Drosophila melanogaster</i>	Yellow body	$y^{+} \rightarrow y$	1.2×10^{-6}	Per gamete per generation
	White eye	$w^{+} \rightarrow w$	4×10^{-5}	
	Brown eye	$bw^{+} \rightarrow bw$	3×10^{-5}	
	Ebony body	$e^{+} \rightarrow e$	2×10^{-5}	
	Eyeless	$ey^{+} \rightarrow ey$	6×10^{-5}	
<i>Mus musculus</i>	Piebald coat	$s^{+} \rightarrow s$	3×10^{-5}	Per gamete per generation
	Dilute coat color	$d^{+} \rightarrow d$	3×10^{-5}	
	Brown coat	$b^{+} \rightarrow b$	8.5×10^{-4}	
	Pink eye	$p^{+} \rightarrow p$	8.5×10^{-4}	
<i>Homo sapiens</i>	Hemophilia	$h^{+} \rightarrow h$	2×10^{-5}	Per gamete per generation
	Huntington disease	$Hu^{+} \rightarrow Hu$	5×10^{-6}	
	Retinoblastoma	$R^{+} \rightarrow R$	2×10^{-5}	
	Epiloia	$Ep^{+} \rightarrow Ep$	1×10^{-5}	
	Aniridia	$An^{+} \rightarrow An$	5×10^{-6}	
	Achondroplasia	$A^{+} \rightarrow A$	5×10^{-5}	

Mutaciones espontáneas surgen de errores de replicación

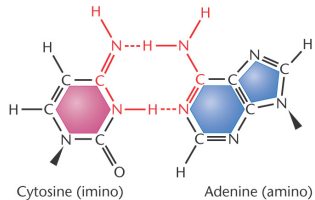
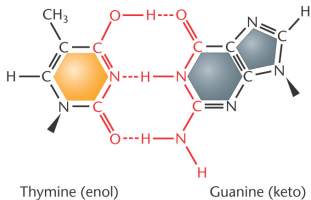
- **Inserción incorrecta** de un nucleótido por la DNA polimerasa
- Las formas tautoméricas incrementan la probabilidad de emparejamientos incorrectos
- **Desplazamiento de la replicación** por *indels*
 - Lazo en cadena molde y se desplaza
 - La DNA polimerasa resbala durante la replicación
 - Tartamudeo de la DNA polimerasa (repetición de nucleótidos)
 - (Preferencia por regiones con secuencias repetidas)
- **Cambios tautoméricos** (isómeros estructurales de bases)
- Depurinación (pérdida base) y desaminación (amino → ceto)
- Daño oxidativo
- Transposones

Cambios tautoméricos → emparejamientos anómalos

(a) Standard base-pairing arrangements

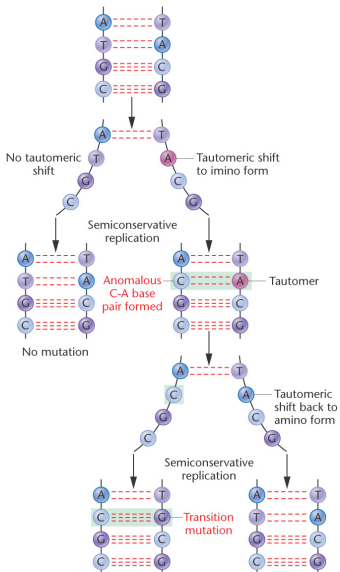


(b) Anomalous base-pairing arrangements



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

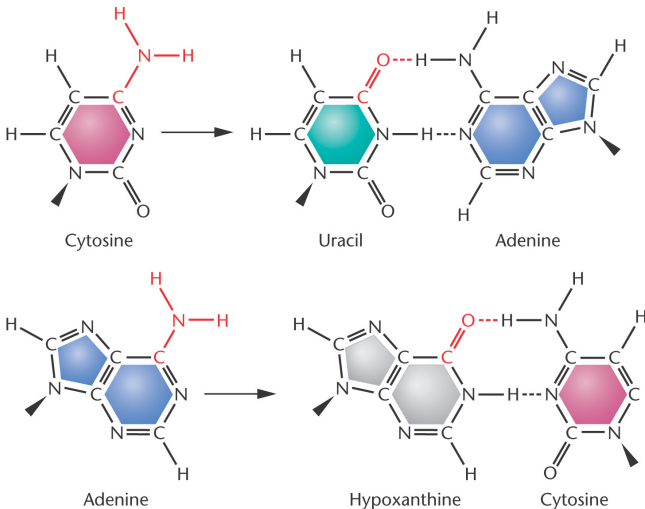
Mutaciones de transición por cambios tautoméricos



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



Emparejamiento erróneo por desaminación

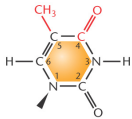


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Las mutaciones inducidas se producen por daños del DNA causados por agentes químicos y radiaciones (mutágenos o agentes mutagénicos)

- **Análogos de bases** (sustituyen nucleótidos durante la síntesis)
- **Agentes alquilantes**, ceden grupos alquilo (CH_3 ; $\text{CH}_3\text{—CH}_2$)
 - Gases mostaza, etilmetano sulfonato (EMS), etiletano sulfonato (EES)
- **Colorantes de acridina** (proflavina, naranja de acridina)
- **Radiación ultravioleta** (UV), que produce dímeros de timina
- **Radiación ionizante** (rayos X, gamma, cósmicos)

El 5-bromouracilo es un análogo de la adenina



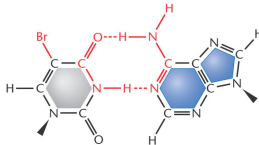
Thymine



5-Bromouracil (keto form)



5-Bromouracil (enol form)



5-BU (keto form)

Adenine



5-BU (enol form)

Guanine

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Agentes alquilantes

TABLE 15.3

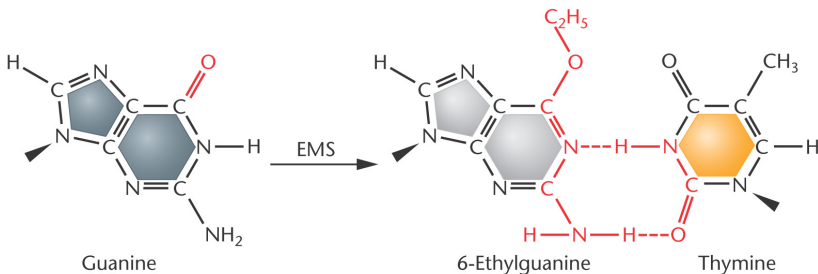
ALKYLATING AGENTS

Common Name or Symbol	Chemical Name	Chemical Structure
Mustard gas (sulfur)	Di-(2-chloroethyl) sulfide	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$
EMS	Ethylmethane sulfonate	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
EES	Ethylethane sulfonate	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Acción del alquilante Etilmetanosulfonato (EMS)

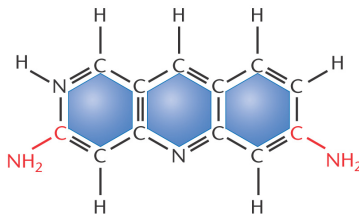
convirtiendo guanina en 6-etilguanina, que empareja con la timina



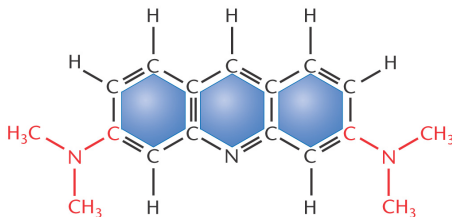
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Proflavina y naranja de acridina

se intercalan en el DNA causando mutaciones de cambio de fase



Proflavin

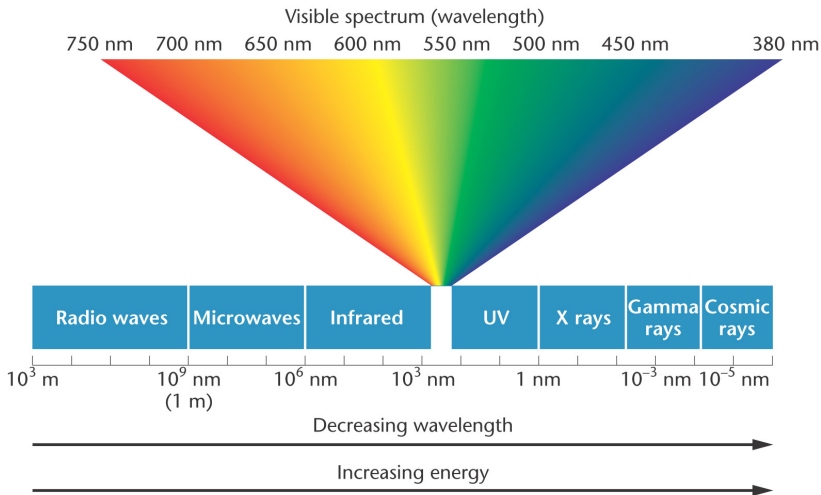


Acridine orange

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Espectro electromagnético

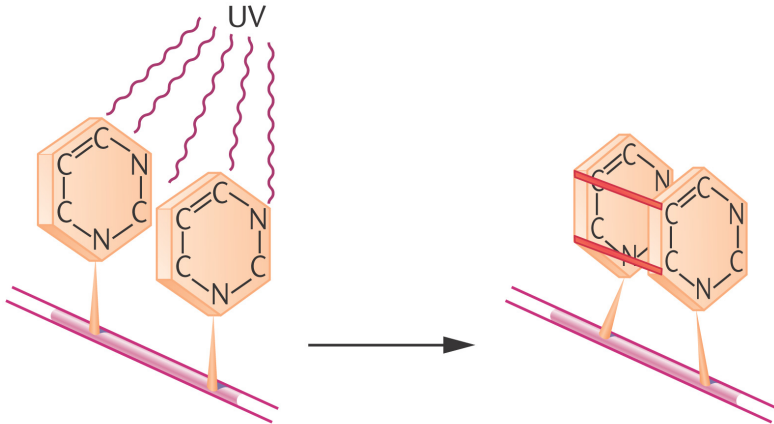
Las longitudes de onda por debajo del espectro visible son energéticas y perjudiciales



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Inducción de un dímero de timina por radiación UV

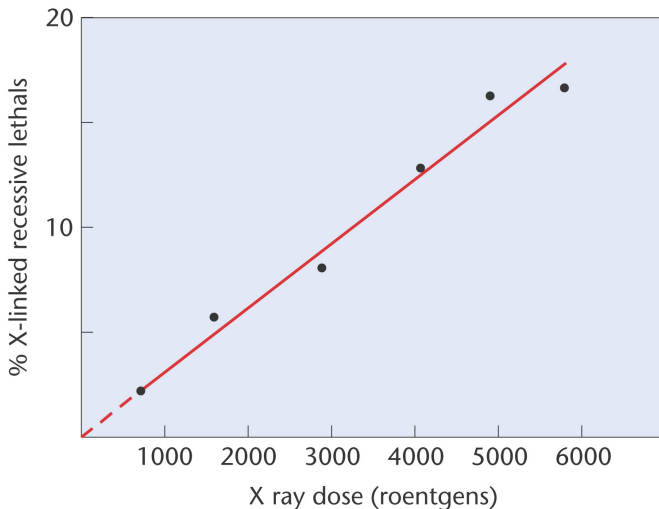
que conduce a una distorsión del DNA



Dimer formed between adjacent thymidine residues along a DNA strand

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Mutaciones recesivas ligadas al X *versus* dosis de rayos X



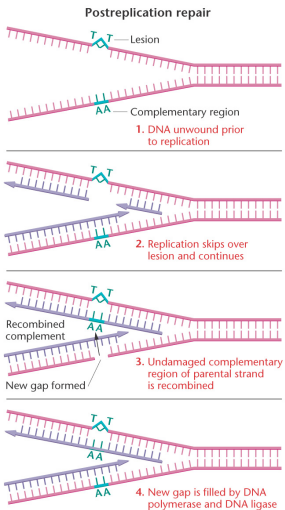
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Sistemas de reparación del DNA contrarrestan mutaciones

- **Corrección de pruebas** de la DNA polimerasa
 - Que invierte el sentido, escinde el nucleótido y lo reemplaza
- **Reparación de emparejamientos erróneos**
 - Se activa después de la corrección de pruebas
 - Se reconocen emparejamientos erróneos
 - Se reconoce la cadena correcta por su metilación
- **Replicación postreplicativa**
 - Por recombinación dirigida por la proteína Rec A
- **Sistema de reparación SOS** de *E. coli*
 - Permite replicar el DNA aún en presencia de lesiones (emparejamientos erróneos y huecos)
- **Reparación por fotorreactivación**; reversión del daño por UV
- **Reparación por escisión** de bases y de nucleótidos
- **Reparación de roturas de doble cadena** en eucariotas

La reparación postreplicativa

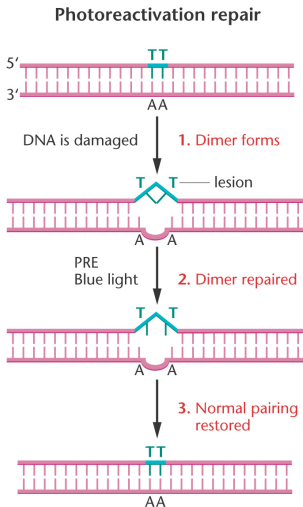
se produce si la replicación se ha saltado una lesión, como un dímero de timina



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Reparación por fotorreactivación

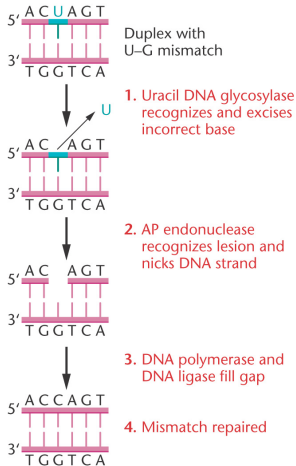
La enzima fotorreactivadora (PRE) corta el enlace que forma el dímero de timina



Reparación por escisión de bases (BER)

realizada por la uracilo DNA glicosilasa, AP endonucleasa, DNA polimerasa, ligasa

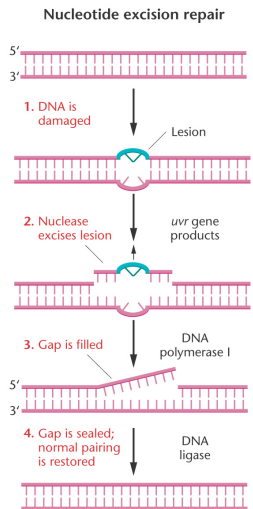
Base excision repair



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Reparación por escisión de nucleótidos (NER)

de un dímero de timina inducido por radiación UV



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Reparación de roturas de la doble cadena en eucariotas

causadas, por ejemplo, por exposición a radiaciones ionizantes

- **Reparación de roturas de la doble cadena del DNA** (reparación DSB)
 - Restaura la unión de ambas cadenas al nivel de la rotura
- **Reparación por recombinación homóloga**
 - Se **recluta** la información genética de la región homóloga de la cromátida hermana
- **Reparación por recombinación no homóloga** o unión de extremos
 - Por acción de una quinasas, que se une a extremos rotos de doble cadena
 - Restaura las uniones a nivel de la rotura con pérdida de residuos