

## 7. Mutación, reparación y transposición

Fundamentos de Genética  
Grado en Bioquímica  
Universidad de Granada

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



## 7. Mutación, reparación y transposición

Clasificación de las mutaciones

La tasa de mutación es muy variable

Causas de las mutaciones

Mutaciones espontáneas  
Mutaciones inducidas

Mecanismos de reparación del DNA



## 7. Mutación, reparación y transposición

Clasificación de las mutaciones

La tasa de mutación es muy variable

Causas de las mutaciones

Mutaciones espontáneas  
Mutaciones inducidas

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

Sample No.	Number of T1-Resistant Bacteria	
	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 la localización de la mutación

**somáticas** No se transmiten a la descendencia

**germinales** Son heredables

**autosómicas** Enmascaradas cuando son recesivas

**ligadas al X** Expresadas sólo en machos o hembras homocigóticas

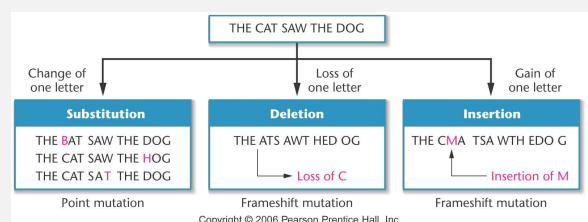


## Clasificación basada en el tipo de cambio molecular

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



## Mutaciones puntuales y de cambio de fase



## 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



## 7. Mutación, reparación y transposición

Clasificación de las mutaciones

La tasa de mutación es muy variable

Causas de las mutaciones

- Mutaciones espontáneas
- Mutaciones inducidas

Mecanismos de reparación del DNA



## Tasa de mutaciones espontáneas

Organism	Character	Gene	Rate	Units
Bacteriophage T2	Lytic inhibition	$i^- \rightarrow i^+$	$1 \times 10^{-6}$	Per gene replication
	Host range	$h^- \rightarrow h^+$	$3 \times 10^{-6}$	
	Lactose fermentation	$lac^- \rightarrow lac^+$	$2 \times 10^{-6}$	
	Lactose fermentation	$lac^+ \rightarrow lac^-$	$2 \times 10^{-6}$	
	Phage T1 resistance	$rT_1^- \rightarrow rT_1^+$	$2 \times 10^{-6}$	
	Histidine requirement	$his^- \rightarrow his^+$	$2 \times 10^{-6}$	
	Histidine independence	$his^+ \rightarrow his^-$	$4 \times 10^{-6}$	
	Streptomycin dependence	$strA^- \rightarrow strA^+$	$1 \times 10^{-6}$	Per cell division
	Streptomycin sensitivity	$str^S \rightarrow str^R$	$1 \times 10^{-6}$	
	Reduction resistance	$rad^- \rightarrow rad^+$	$1 \times 10^{-5}$	
E. coli	Lactose independence	$lac^- \rightarrow lac^+$	$7 \times 10^{-10}$	
	Arginine independence	$arg^- \rightarrow arg^+$	$4 \times 10^{-9}$	
	Tryptophan independence	$trp^- \rightarrow trp^+$	$6 \times 10^{-8}$	
	Tryptophan independence	$trp^+ \rightarrow trp^-$	$5 \times 10^{-8}$	Per cell division
Salmonella typhimurium	Tryptophan independence	$trp^- \rightarrow trp^+$	$1 \times 10^{-7}$	Per cell division
Diplococcus pneumoniae	Penicillin resistance	$pen^R \rightarrow pen^S$	$1 \times 10^{-7}$	Per cell division
Chlamydomonas reinhardtii	Streptomycin sensitivity	$str^S \rightarrow str^R$	$1 \times 10^{-6}$	Per cell division
Neurospora crassa	Inositol requirement	$ino^- \rightarrow ino^+$	$8 \times 10^{-6}$	Mutant frequency among asexual spores
	Adenine independence	$ade^- \rightarrow ade^+$	$2 \times 10^{-6}$	
Zea mays	Shrunken seeds	$sh^- \rightarrow sh^+$	$1 \times 10^{-5}$	Per gamete per generation
	Purple	$pr^- \rightarrow pr^+$	$1 \times 10^{-5}$	
	Colorless	$c^- \rightarrow c^+$	$2 \times 10^{-4}$	
	Sugary	$su^- \rightarrow su^+$	$2 \times 10^{-4}$	
Drosophila melanogaster	Yellow body	$y^- \rightarrow y^+$	$1.2 \times 10^{-4}$	
	White eye	$w^- \rightarrow w^+$	$4 \times 10^{-5}$	Per gamete per generation
	Brown eye	$baw^- \rightarrow baw^+$	$3 \times 10^{-5}$	
	Ebony body	$e^- \rightarrow e^+$	$2 \times 10^{-5}$	
	Eyebars	$ey^- \rightarrow ey^+$	$8 \times 10^{-5}$	
Mus musculus	Pinkish coat	$l^- \rightarrow l^+$	$3 \times 10^{-5}$	Per gamete per generation
	Dilute coat color	$d^- \rightarrow d^+$	$3 \times 10^{-5}$	
	Brown coat	$b^- \rightarrow b^+$	$8.5 \times 10^{-4}$	
	Pink eye	$p^- \rightarrow p^+$	$8.5 \times 10^{-4}$	
	Hemophilia	$h^- \rightarrow h^+$	$2 \times 10^{-5}$	
	Huntington disease	$hst^- \rightarrow hst^+$	$5 \times 10^{-6}$	Per gamete per generation
Homo sapiens	Retinoblastoma	$Rb^- \rightarrow Rb^+$	$2 \times 10^{-5}$	
	Epilepsy	$Ep^- \rightarrow Ep^+$	$1 \times 10^{-5}$	
	Arteriosclerosis	$Ar^- \rightarrow Ar^+$	$5 \times 10^{-5}$	
	Achondroplasia	$A^- \rightarrow A^+$	$5 \times 10^{-5}$	

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



## 7. Mutación, reparación y transposición

Clasificación de las mutaciones

La tasa de mutación es muy variable

Causas de las mutaciones

- Mutaciones espontáneas
- Mutaciones inducidas

Mecanismos de reparación del DNA

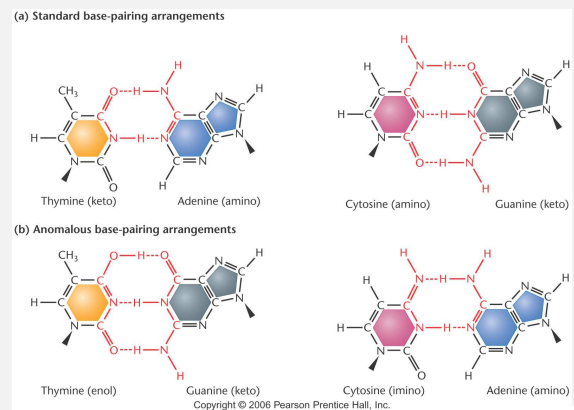


## Mutaciones espontáneas surgen de errores de replicación

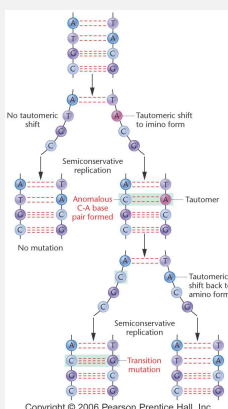
- ▶ **Inserción incorrecta** de un nucleótido por la DNA polimerasa
- ▶ Las formas tautoméricas incrementan la probabilidad de emparejamientos incorrectos
- ▶ **Desplazamiento de la replicación por indels**
  - ▶ Lazo en cadena molde y se desplaza
  - ▶ La DNA polimerasa resbala durante la replicación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



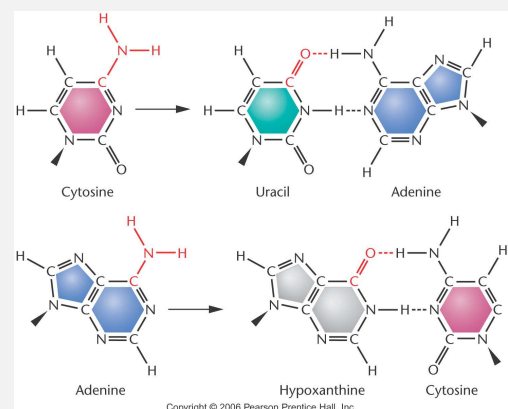
## Cambios tautoméricos $\rightarrow$ emparejamientos anómalos



## Mutaciones de transición por cambios tautoméricos



## Emparejamientos erróneos por desaminación

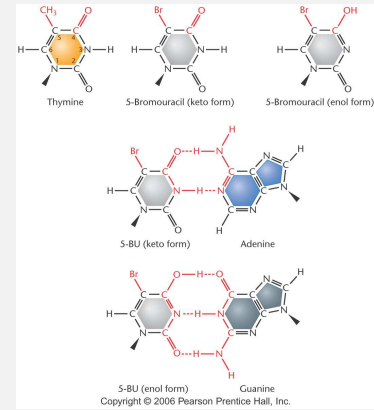


## Las mutaciones inducidas se producen por daños del DNA causados por agentes químicos y radiaciones (mutágenos o agentes mutagénicos)

- ▶ **Análogos de bases** (sustituyen nucleótidos durante la síntesis)
- ▶ **Agentes alquilantes**, ceden grupos alquilo ( $\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ )
  - ▶ Gases mostaza, etilmetano sulfonato (EMS), etilethano 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



## Agentes alquilantes

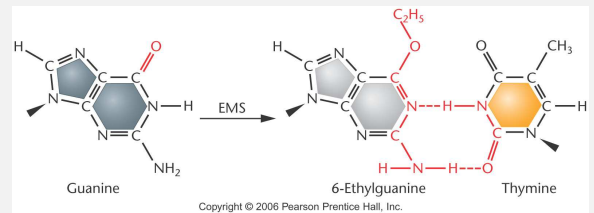
Common Name or Symbol	Chemical Name	Chemical Structure
Mustard gas (sulfur)	Di-(2-chloroethyl) sulfide	$\text{Cl—CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl}$
EMS	Ethylmethane sulfonate	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—S(=O)}_2\text{—CH}_3$
EES	Ethylethane sulfonate	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—S(=O)}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



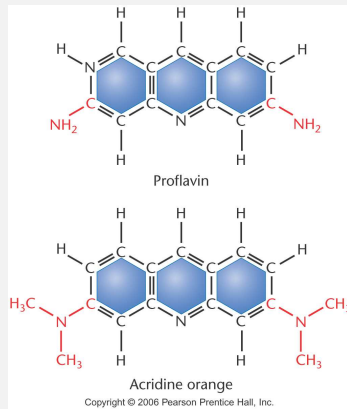
## Acción del alquilante Etilmetanosulfonato (EMS)

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



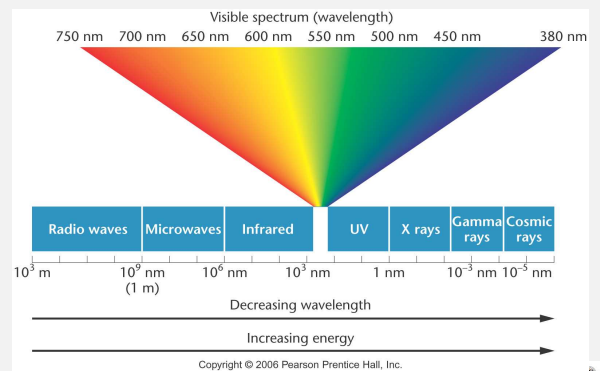
## Proflavina y naranja de acridina

se intercalan en el DNA causando mutaciones de cambio de fase



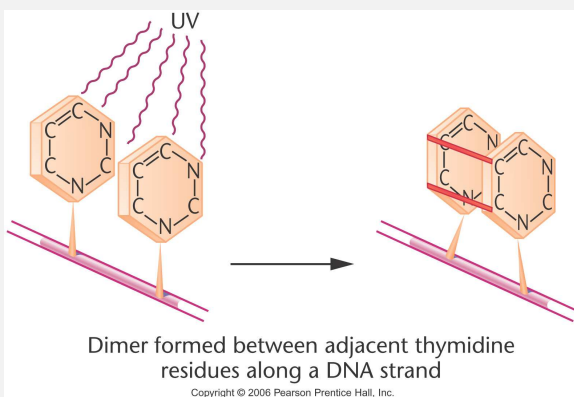
## Espectro electromagnético

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

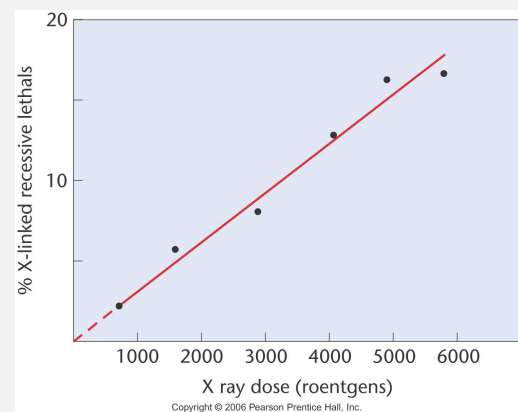


## Inducción de un dímero de timina por radiación UV

que conduce a una distorsión del DNA



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



## 7. Mutación, reparación y transposición

### Clasificación de las mutaciones

La tasa de mutación es muy variable

Causas de las mutaciones  
Mutaciones espontáneas  
Mutaciones inducidas

### Mecanismos de reparación del DNA



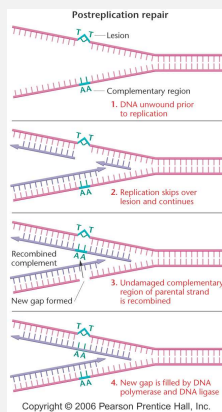
## Sistemas de reparación del DNA contrarrestan mutaciones

- ▶ **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



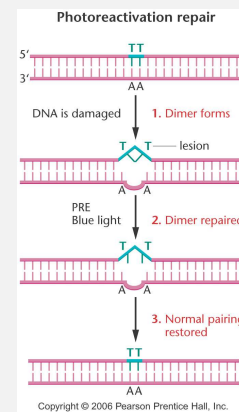
## La reparación postreplicativa

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



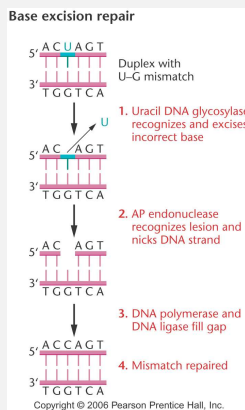
## Reparación por fotorreactivación

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



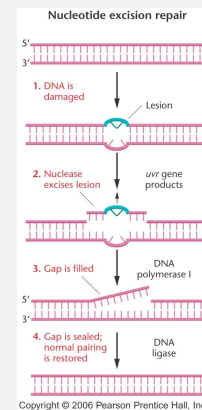
## Reparación por escisión de bases (BER)

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



## Reparación por escisión de nucleótidos (NER)

de un dímero de timina inducido por radiación UV



## 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 quinasa, que se une a extremos rotos de doble cadena
  - ▶ Restaura las uniones a nivel de la rotura con pérdida de residuos

