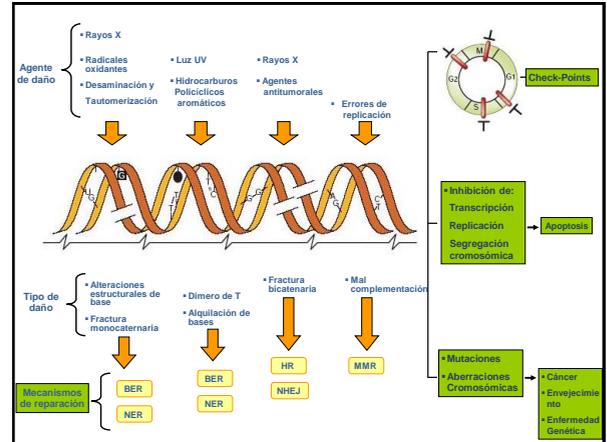


# Mutaciones

Prof. Katherine Marcelain  
Programa de Genética Humana, ICBM.  
Centro de Investigación y Tratamiento del Cáncer

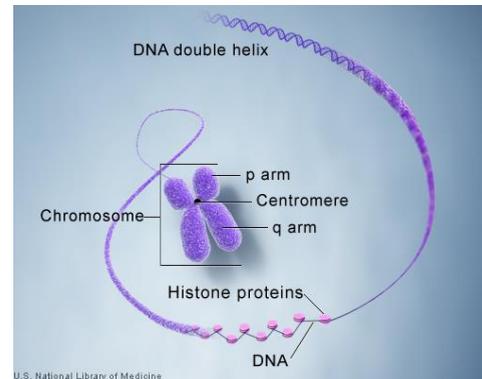
2014



## MUTACIONES

- Cambios en el material genético que se propagan a través de sucesivas generaciones tanto en células aisladas como en organismos complejos.

De Vries, 1901



## AGENTES QUE CAUSAN DAÑO GENÉTICO

- ❖ Endógeno
  - Metabolismo Oxidativo
  - Deaminación de bases
  - Errores en la Replicación del DNA
- ❖ Exógeno
  - Agentes Químicos
  - Agentes Físicos

## Mutágenos

- Radiación UV, rayosX, gamma.
- Sustancias químicas que reaccionan con o se unen al DNA
- Sustancias químicas que al ser metabolizadas generan radicales de oxígeno que pueden dañar el DNA.

Estimated Rates of Occurrence of Endogenous DNA Damages in Mammalian Cells

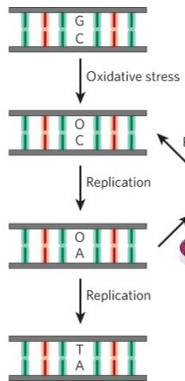
Damage	Events per Cell per Day
Depurination	12,000
Depyrimidination	13,920
Cytosine deamination	600
Single-strand break	696
O <sup>6</sup> -methylguanine	192
Glucose-6-phosphate adduct	55,200
Thymine glycol	3,120
Thymidine glycol	2.7
Hydroxymethyluracil	270
Double-strand break	70
Interstrand cross-link	620
	8.8
	8.0

Errores en replicación: 1 cada 100,000 nucleótidos.  
6 billion pb (en cada célula diploide) → aprox. 120,000 errores cada vez que la célula se divide.

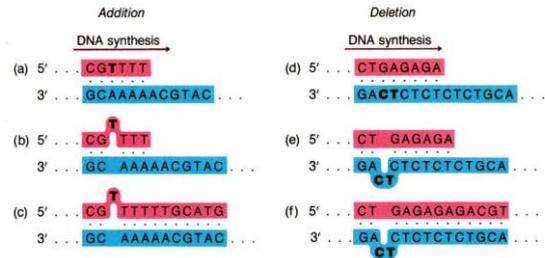
## Mutaciones génicas puntuales

- Sustituciones
- Deleciones
- Inserciones

Sustitución: daño oxidativo (8-oxoG)



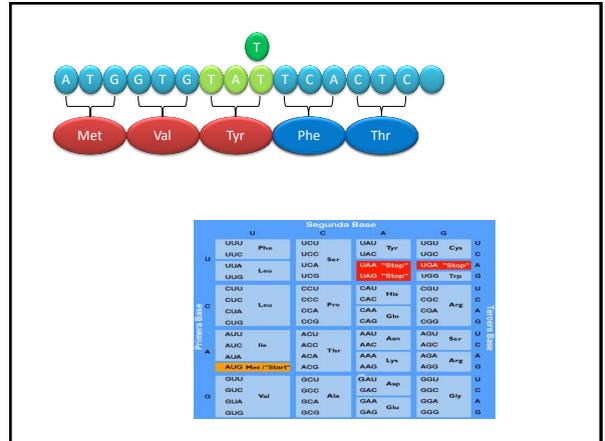
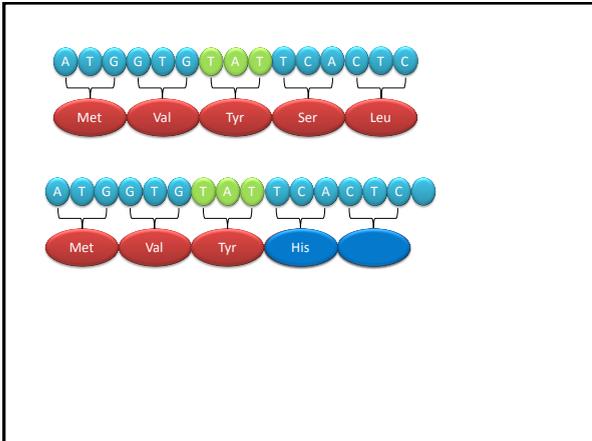
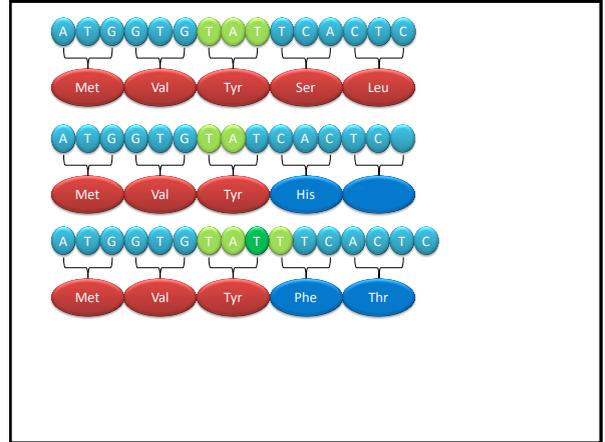
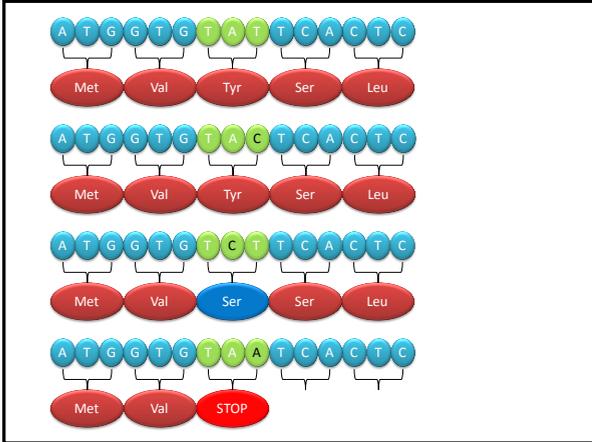
## Inserción y deleción por falla en replicación



Efecto de las mutaciones puntuales

## Código genético

		Segunda Base							
		U	C	A	G				
U	UUU	Phe	UCU	UCC	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC	UAC	UAC		UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	"Stop"	UGA	"Stop"	A
	UUG		UCG		UAG	"Stop"	UGG	Trp	G
C	CUU		CCU		CAU	His	CGU	U	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC		CGC	Arg	C
	CUA		CCA		CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU		ACU		AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC		AGC	Ser	C
	AUA		ACA		AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met / "Start"	ACG		AAG		AGG	Arg	G
G	GUU		GCU		GAU	Asp	GGU	U	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA		GGA	Gly	A
	GUG		GCG		GAG	Glu	GGG		G



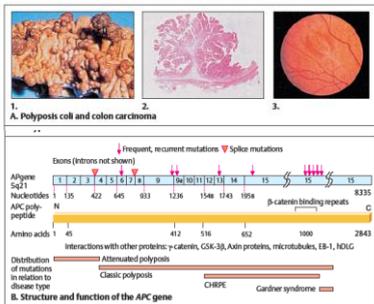
### Mutaciones en regiones reguladoras no codificantes



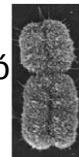
### De la mutación al fenotipo....

- **Recesividad.**
  - » En el heterocigoto, el alelo normal (no mutado) es suficiente para mantener la funcionalidad de la célula, por lo tanto no va a presentar la enfermedad. Se requiere que ambos alelos estén mutados (generalmente con ausencia o disminución en la función de la proteína) para que se genere la enfermedad.
- **Dominancia**
  - » Haploinsuficiencia. En el heterocigoto, el alelo normal (no mutado) no es suficiente para mantener la funcionalidad celular, por lo tanto, se manifiesta la enfermedad.
  - » Dominante negativo. En el heterocigoto, la proteína codificada por el alelo mutado interfiere con la proteína codificada por el alelo normal (anula su función). Por lo tanto, se expresa la enfermedad.

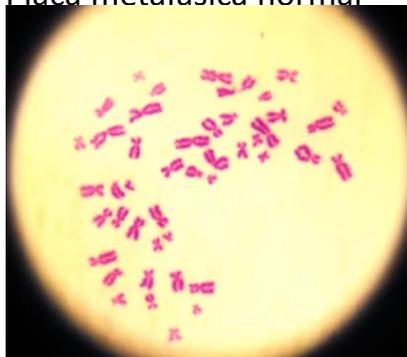
## APC en adenoma poliposo (cancer de colon)



## Mutaciones cromosómicas



## Placa metafásica normal

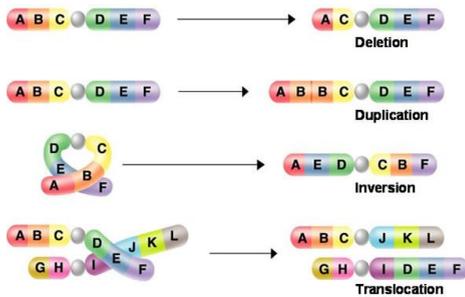


Cortesía Prof. Ana Erazo, Tesista Magister en Genética, Fac de Medicina, U. de Chile. 2013.

## Mutaciones cromosómicas Estructurales

- Con variación en el número de genes:
  - Delecciones-Duplicaciones
- Con variación en la disposición de los genes:
  - Inversiones, Translocaciones

## Mutaciones estructurales



Gen	Chr	Gene	Symbol	Description
378	Hs	459773	WASHBP	WAS protein family homolog 6 pseudogene
566	Hs	459287	NOG2L	Nucleolar complex associated 2 homolog (S. cerevisiae)
236	Hs	450455	ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier
565	Hs	272330	AGRN	Agurin
1344	Hs	42806	SDFA	Stromal cell derived factor 4
252	Hs	284284	B3GALT6	UDP-Gal4betaGal beta 1,3-galactosyltransferase polypeptide 6
487	Hs	191387	UBE2J2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2, J2 (UBE2 homolog, yeast)
933	Hs	6449	CPSF3L	Cleavage and polyadenylation specific factor 3-like
553	Hs	55370	MGRAB	Matrix-remodelling associated 8
1205	Hs	513704	CNCL2	Casein kinase A interacting protein 1
254	Hs	713640	LOC148413	Hypothetical LOC148413
302	Hs	110268	MRF120	Mitochondrial ribosomal protein L20
523	Hs	449009	VWA1	Von Willebrand factor A domain containing 1
328	Hs	655263	ATAD3A	ATPase family, AAA domain containing 3A
406	Hs	657061	SSU72	SSU72 RNA polymerase II CTD phosphatase homolog (S. cerevisiae)
228	Hs	135805	MB2	Mandibular homolog 2 (Drosophila)
226	Hs	709189	CDC2L2	Cell division cycle 2-like 2 (PITSLRE proteins)
319	Hs	655255	EP11-343P4	Similar to solute carrier family 35, member E2
222	Hs	709189	CDC2L2	Cell division cycle 2-like 2 (PITSLRE proteins)
844	Hs	654792	YADK	YAD kinase
391	Hs	430405	CDNA	CDNA, clone IMAGE4002157
1056	Hs	709208	GNE1	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1
969	Hs	496255	PRKCF	Protein kinase C, zeta
252	Hs	591454	PEX10	Peroxisome biogenesis factor 10
792	Hs	555527	EER1	EER1 retention in endoplasmic reticulum 1 homolog (S. cerevisiae)
284	Hs	26156	PANTC4	Pantothenate kinase 4
297	Hs	513898	TNFRSF14	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 14 (dispersive entry mod.)
309	Hs	462033	C1orf93	Chromosome 1 open reading frame 93
655	Hs	292929	TDRGH1	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 14 (dispersive entry mod.)

## Amplificación de N-myc

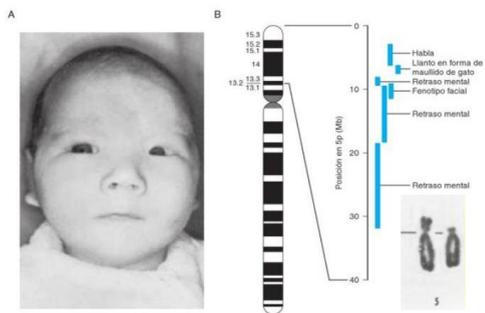
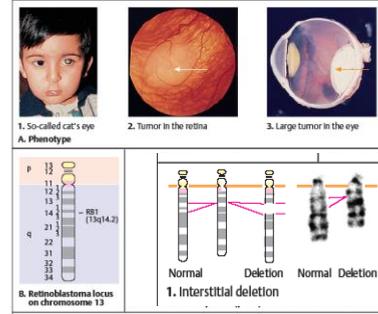
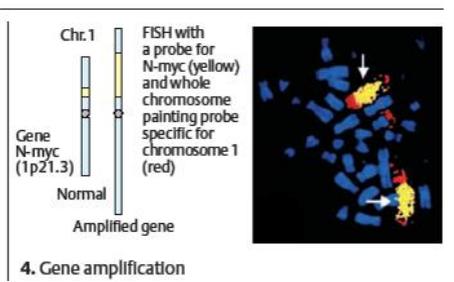
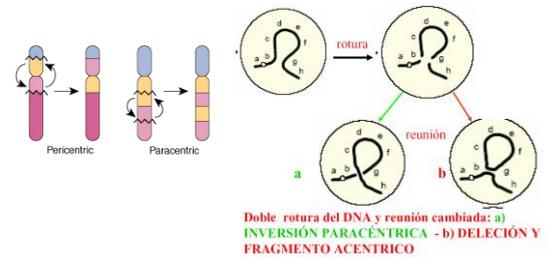
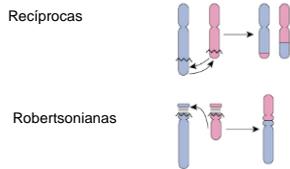


Figura 6-7 ■ A: Lactante con el síndrome del «maullido de gato», que resulta de la delección de parte del cromosoma 5p. Nótese la cara característica con hiperelevismo, epicanjo y retrognatismo. B: Mapa de la relación fenotipo-cariotipo determinada mediante análisis CGH sobre matrices de los cromosomas del (5p). (Basada en datos de Zhang X, Snijders A, Szegaves R, et al.: High resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.)

## Inversiones



## Translocaciones



Balancedas – No balanceadas

## Cromosoma Filadelfia en Leucemia mieloide crónica

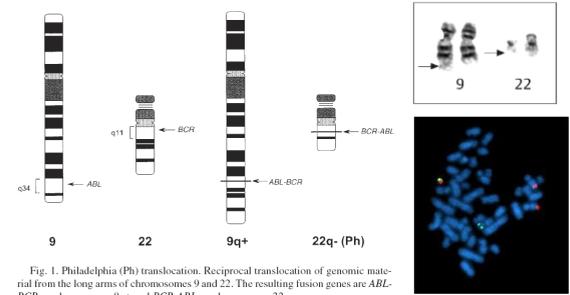


Fig. 1. Philadelphia (Ph) translocation. Reciprocal translocation of genomic material from the long arms of chromosomes 9 and 22. The resulting fusion genes are *ABL-BCR* on chromosome 9q+ and *BCR-ABL* on chromosome 22q-.

## Mutaciones cromosómicas numéricas

- Poliploidía: → Aumento del set completo de cromosomas. Múltiplos de 23. → triploidía, tetraploidía...
- Aneuploidía: Pérdida o ganancia de uno o más cromosomas →  $2n+1$ ;  $2n-1$

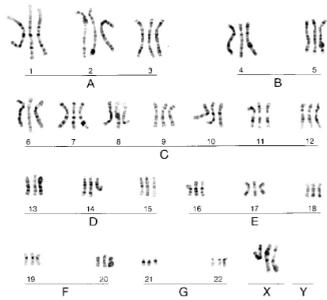
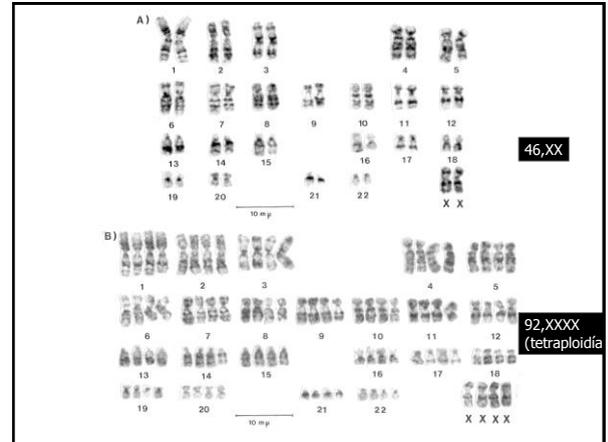
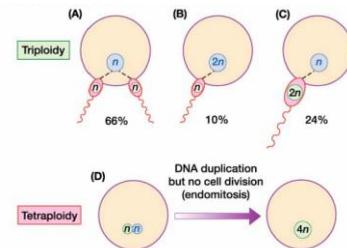


figure 12.11

**Polyiploids in humans are lethal.** Individuals with three copies of each chromosome (triploids) account for 17 percent of all spontaneous abortions and 3 percent of stillbirths and newborn deaths.

## Origen de poliploidías



re 2-19 Human Molecular Genetics, 3/e. © Garland Science 2004

## Aneuploidías

Table 1 | Incidence of aneuploidy during development

Gestation (weeks)	0		6-8		20		40	
	Sperm	Oocytes	Pre-implantation embryos	Pre-clinical abortions	Spontaneous abortions	Stillbirths	Livebirths	
Incidence of aneuploidy	1-2%	~20%	~20%	?	35%	4%	0.3%	
Most common aneuploidies	Various	Various	Various	?	45,X; +16; +21; +22	+13; +18; +21	+13; +18; +21	XXX; XXY; XYY

table 12.5

### Comparing and Contrasting Trisomies 13, 18, and 21

Type of Trisomy	Incidence at Birth	Percent of Conceptions That Survive 1 Year After Birth
13 (Patau)	1/12,500-1/21,700	<5%
18 (Edward)	1/6,000-1/10,000	<5%
21 (Down)	1/800-1/826	85%

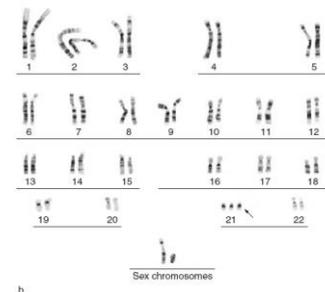
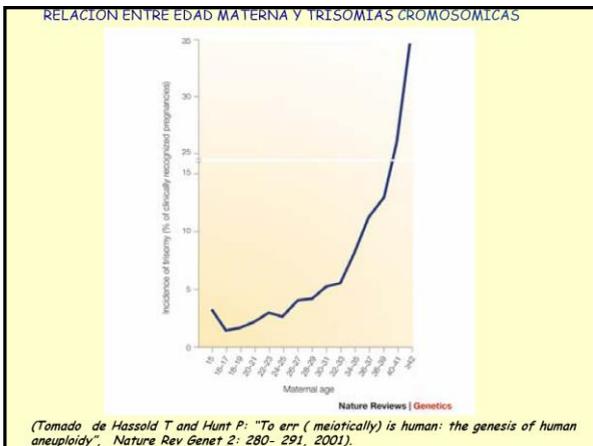
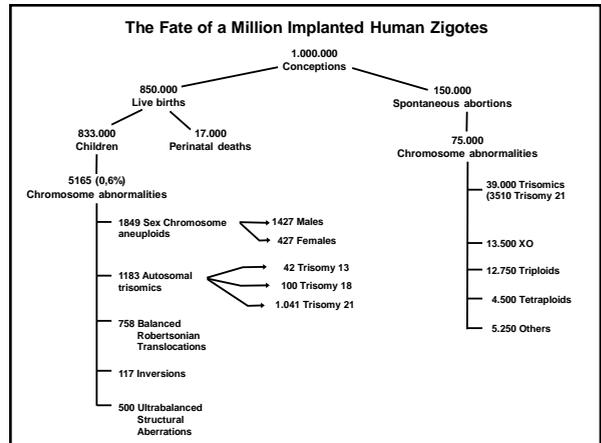
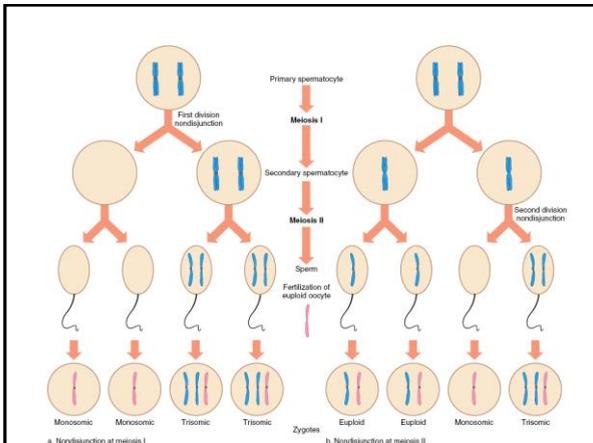
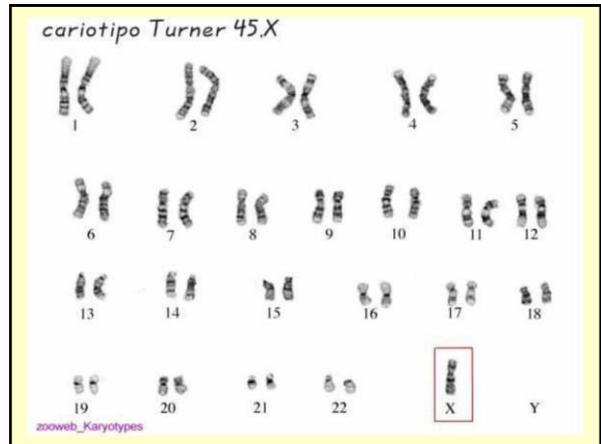
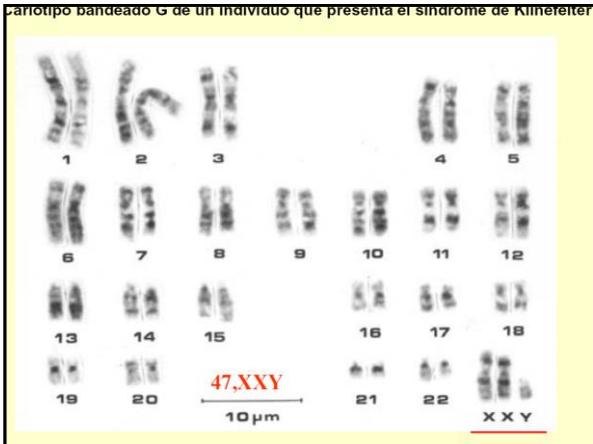


figure 12.1

**Trisomy 21 Down syndrome.** (a) Wendy Weisz enjoys studying art at Cuyahoga Community College. (b) A karyotype (chromosome chart) for trisomy 21 Down syndrome shows the extra chromosome 21.



**Origen parental de las aneuploidías**

	Paterno %	Materno %
Trisomía 13	15	85
Trisomía 18	10	90
Trisomía 21	5	95
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

Mutaciones: la base del cambio.....

