

DAÑO Y REPARACIÓN EN EL ADN

MUTACIONES

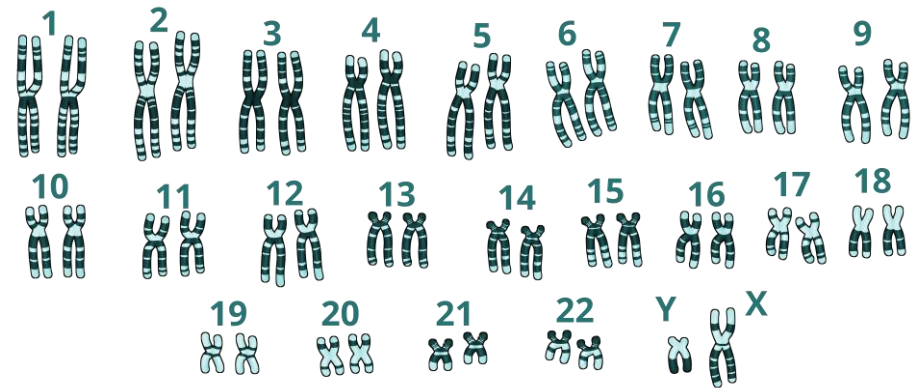
Alteraciones del ADN

Se define la **mutación** como una alteración permanente en la secuencia del DNA de un individuo.

MUTACIONES GÉNICAS: cuando las alteraciones del genoma involucran a uno o a unos pocos nucleótidos.

ABERRACIONES (ANOMALÍAS)

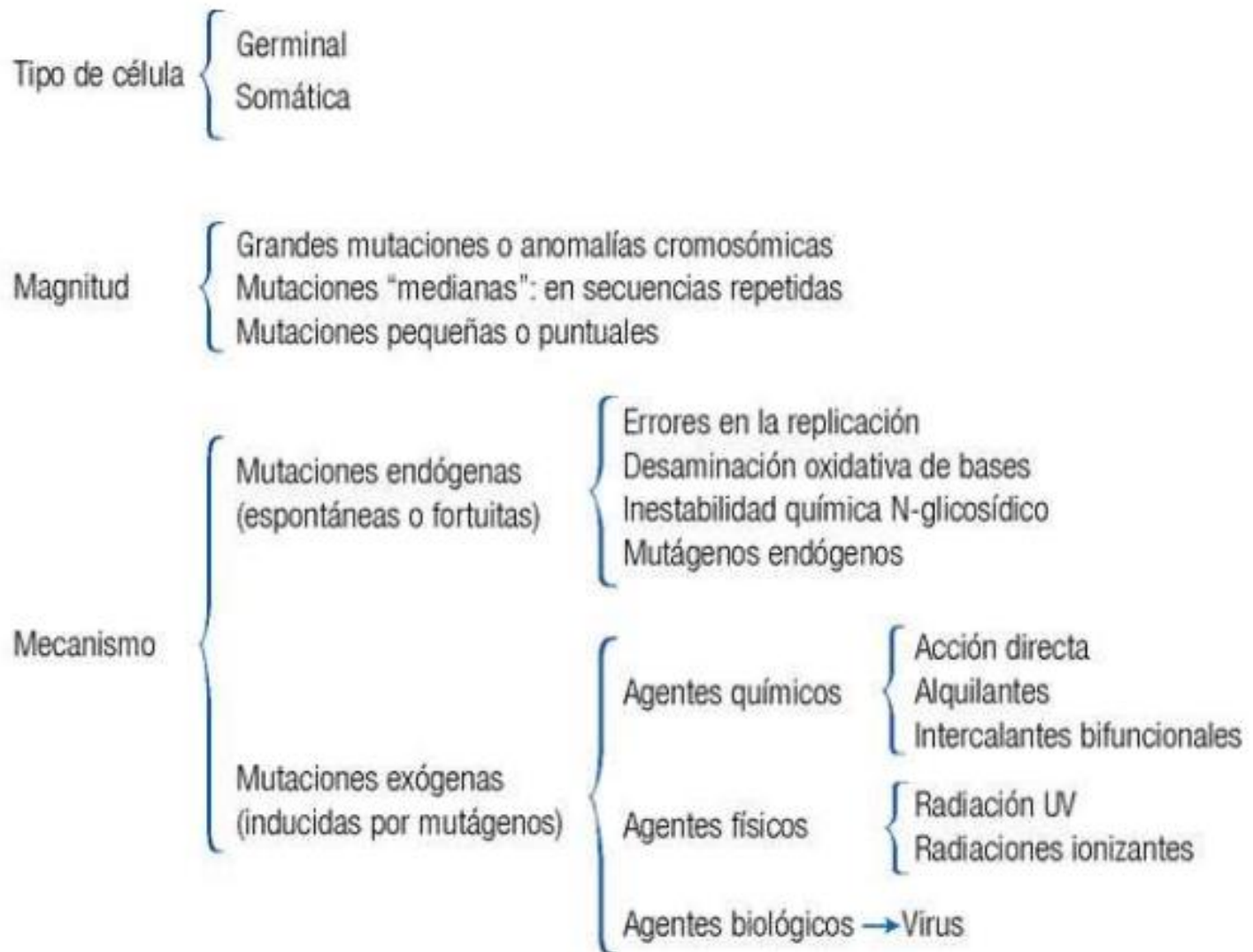
CROMOSÓMICAS: alteraciones de tal magnitud que afectan al cariotipo.



Las mutaciones se producen por errores en la replicación, por la alteración espontánea de nucleótidos o debido a la acción de agentes físicos o químicos (**mutágenos**).

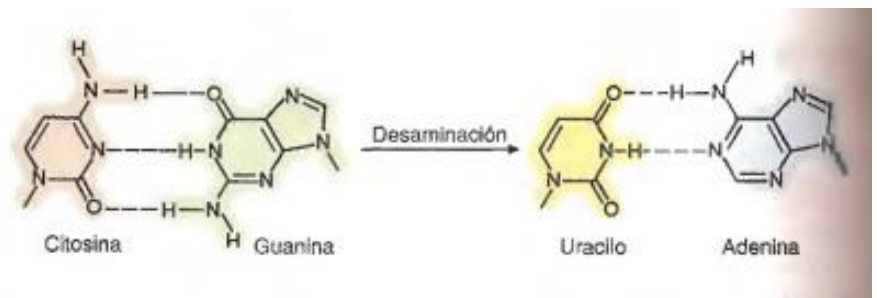
CLASIFICACIÓN DE LAS MUTACIONES

MUTACIONES



MUTACIONES GÉNICAS ESPONTÁNEAS

- La mayor parte de las mutaciones génicas que afectan a las células se producen espontáneamente durante la replicación del ADN.
- Existen mutaciones génicas espontáneas ajenas a la replicación.
 - Desaminación de las bases nitrogenadas de los nucleótidos.
 - Apurinación: cuando una base (purina) se desprende de la desoxirribosa del nucleótido.



MUTÁGENOS AMBIENTALES

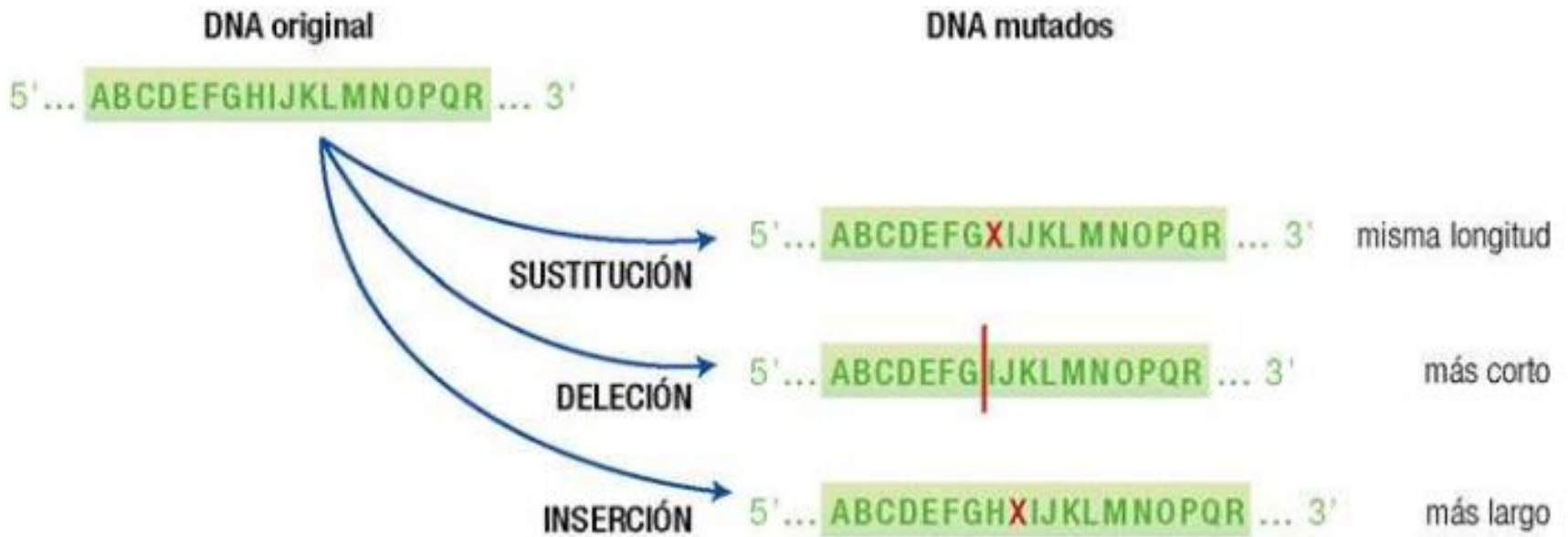
Incluyen compuestos naturales como artificiales:

- Compuestos químicos (son los más difundidos).
- Radiaciones ionizantes (radiación UV de la luz solar, los rayos γ y los rayos X)
- Ciertos virus capaces de introducir segmentos de ADN foráneo en los genes.



TIPOS DE MUTACIONES GÉNICAS PUNTUALES O MEDIANAS

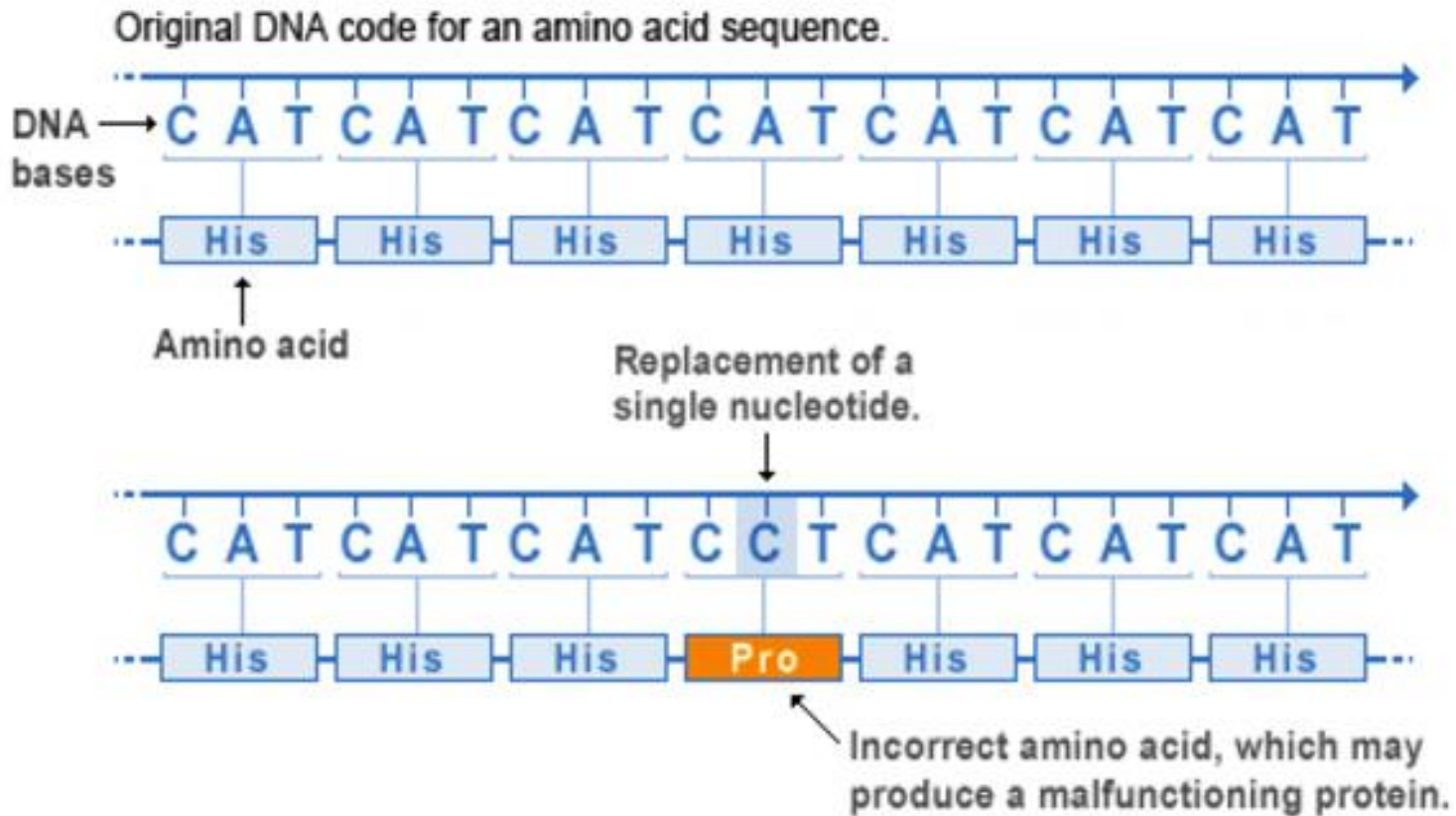
CLASE		INCIDENCIA
SUSTITUCIÓN	Sustitución de un nucleótido por otro	Tipo de mutación comparativamente común en DNA codificante y no codificante
ELIMINACIÓN o DELECCIÓN	Pérdida de uno o varios nucleótidos	Muy común en DNA no codificante pero infrecuente en DNA codificante
INSERCIÓN	Inserción (intercalación) de uno o más nucleótidos	Muy común en DNA no codificante pero infrecuente en DNA codificante. Puede ocurrir “expansiones repetidas de tripletes” es infrecuente, pero puede contribuir a varios trastornos, especialmente neurológicos



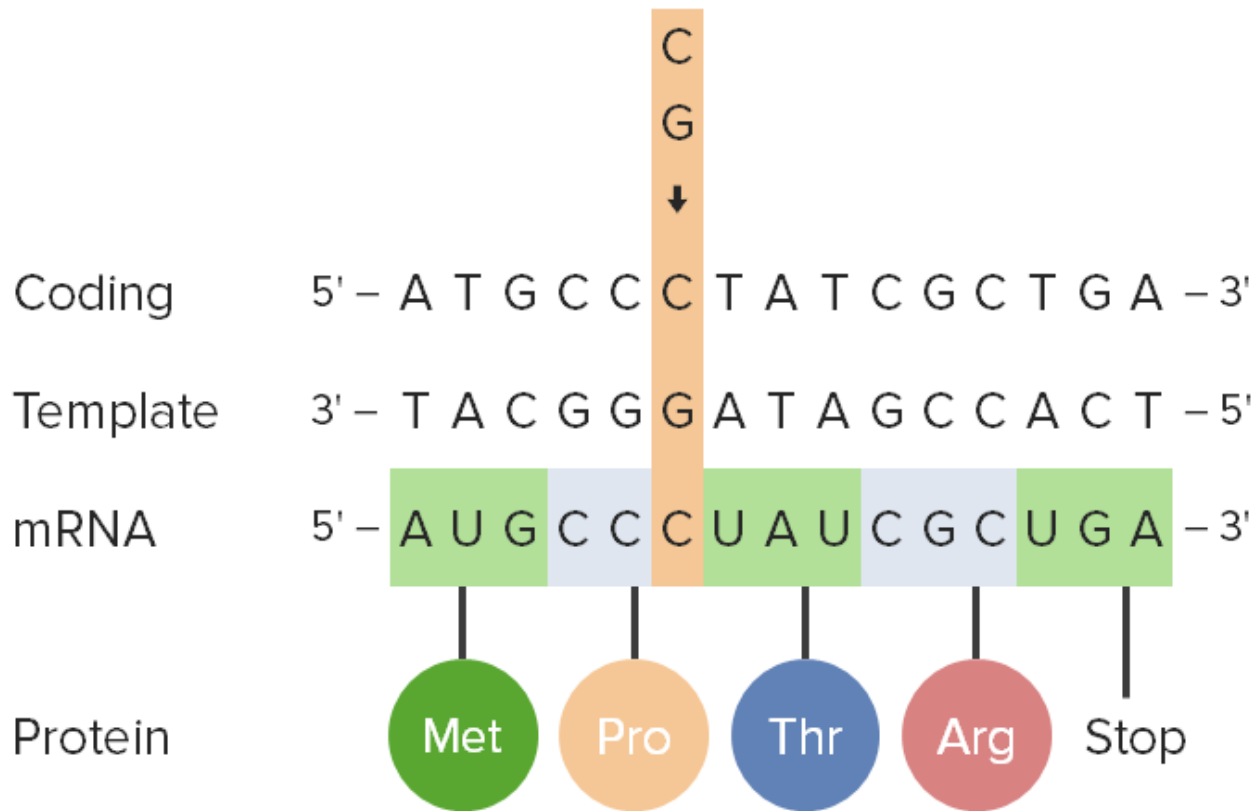
Efecto sobre la secuencia de la proteína sintetizada

SUSTITUCIÓN

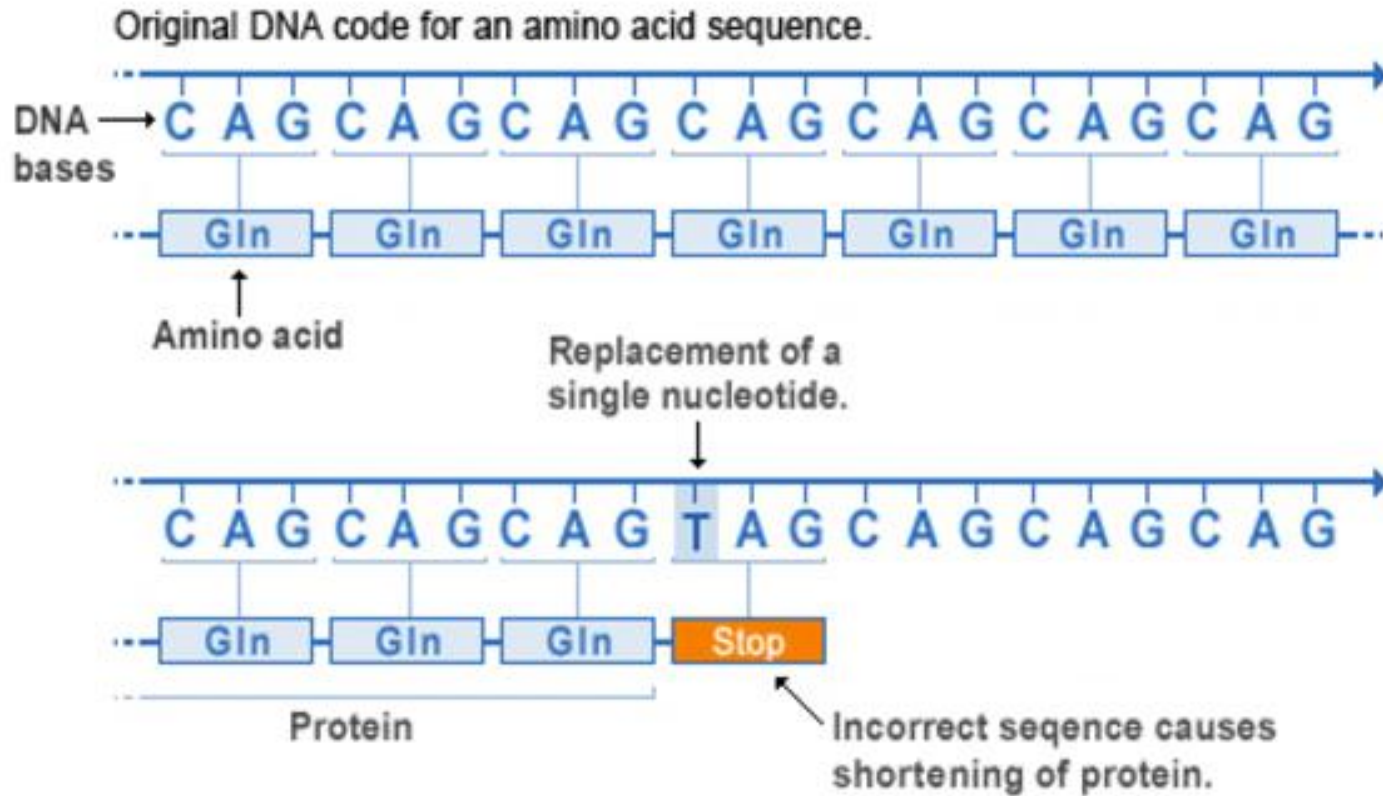
❑ MUTACIÓN NO SILENCIOSA



❑ MUTACIÓN SILENCIOSA



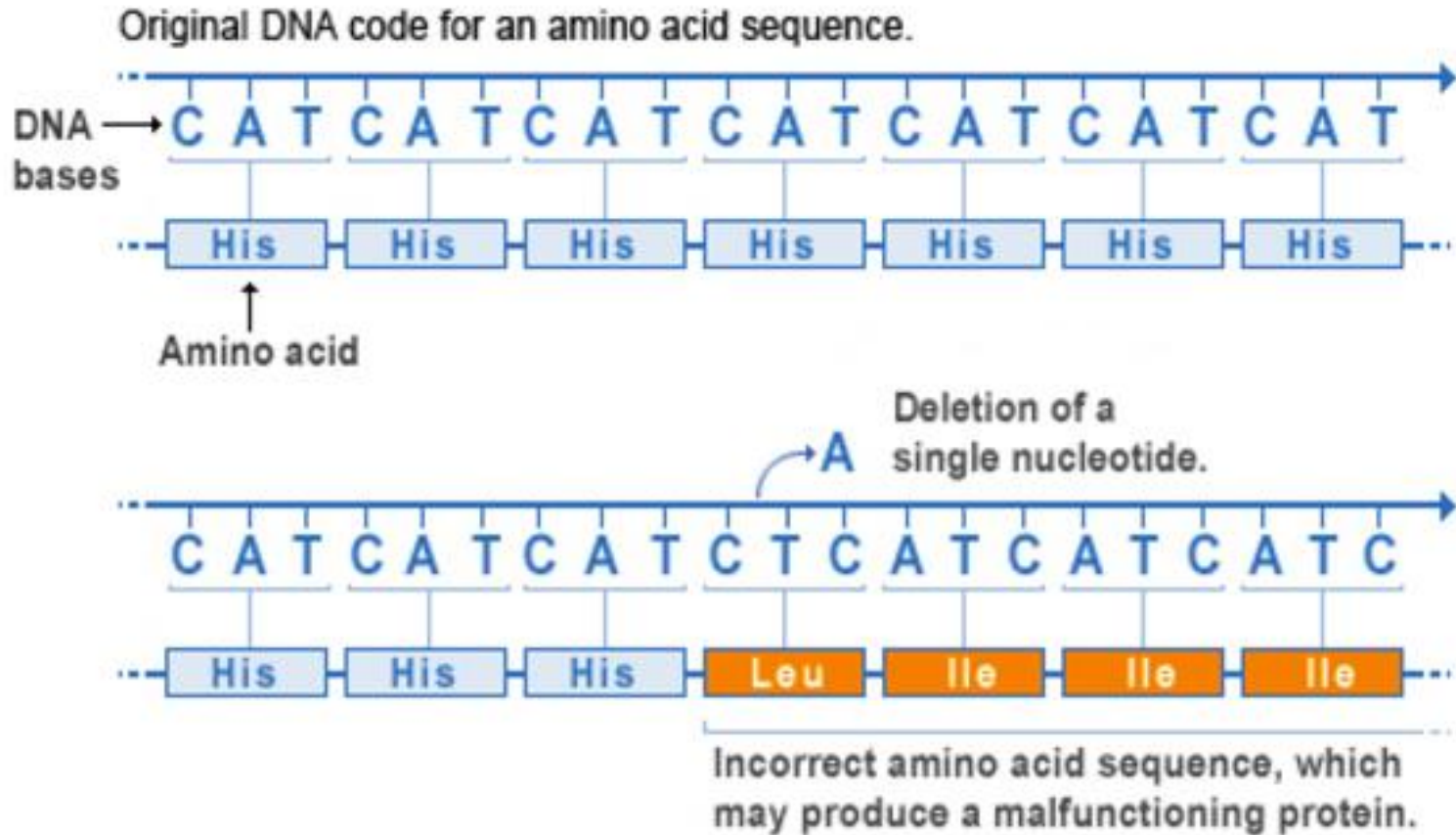
❑ MUTACIÓN SIN SENTIDO



U.S. National Library of Medicine

DELECCIÓN

MUTACIÓN NO SILENCIOSA O SIN SENTIDO

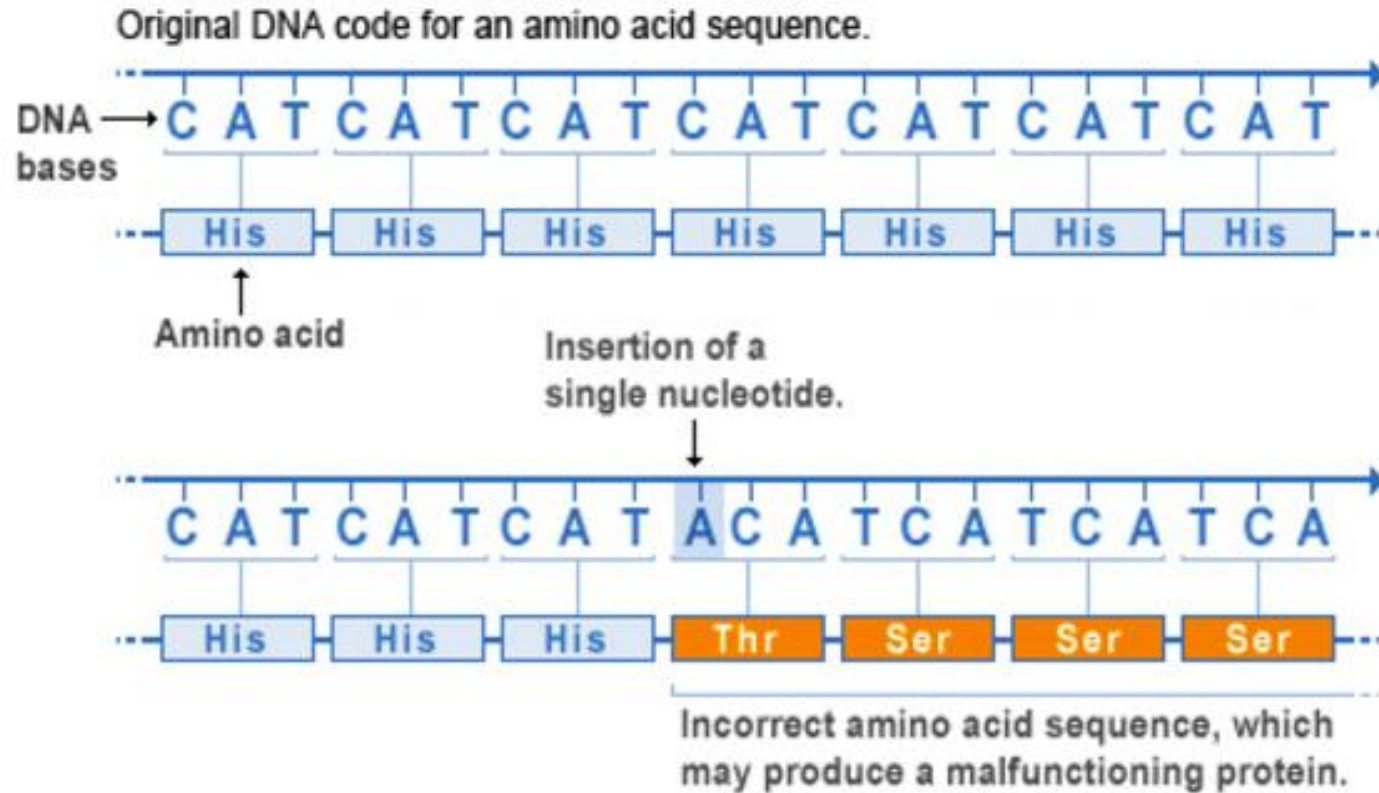


U.S. National Library of Medicine

MUTACIÓN QUE CAMBIA EL MARCO DE LECTURA

INSERCIÓN

MUTACIÓN NO SILENCIOSA O SIN SENTIDO

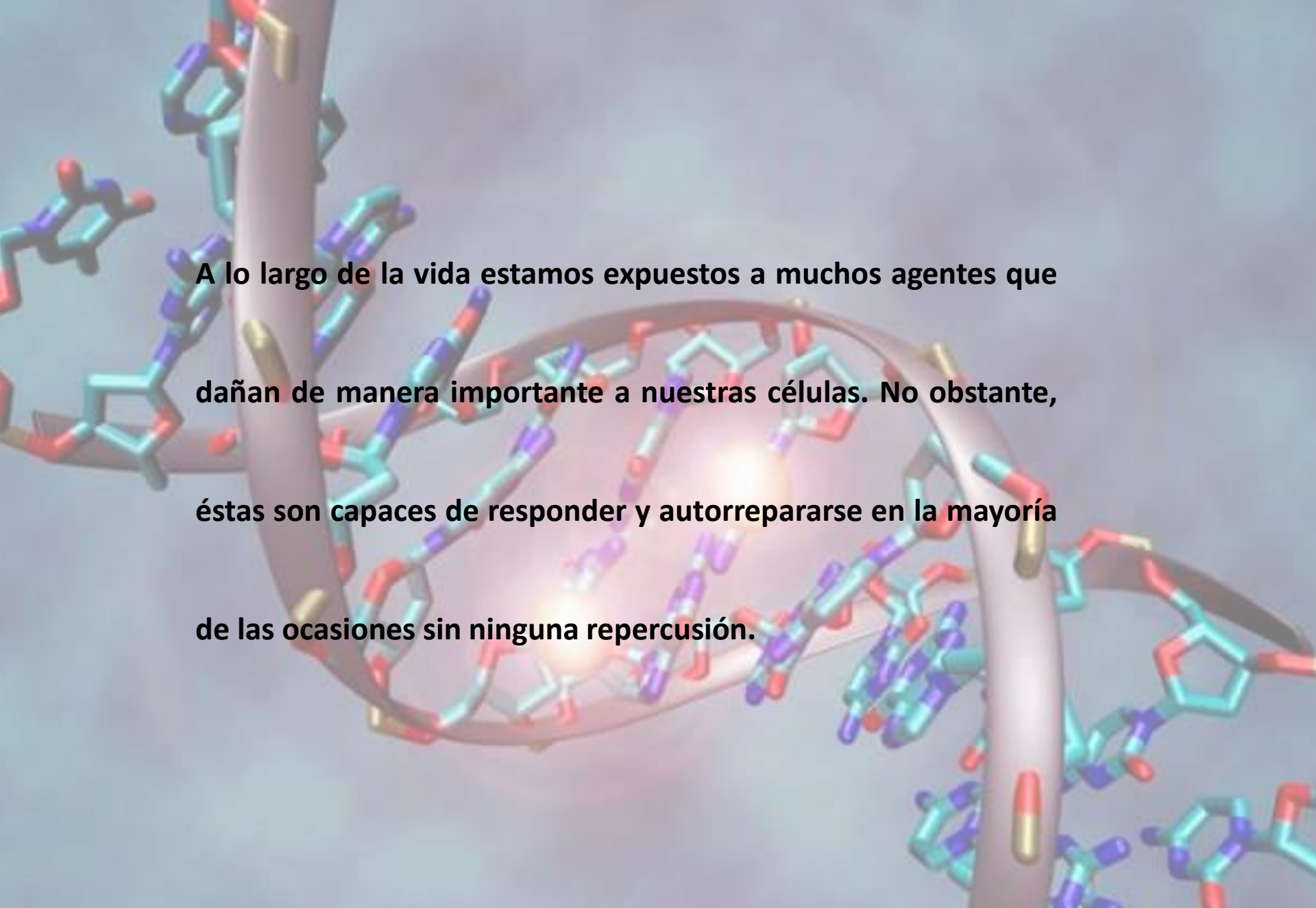


U.S. National Library of Medicine

MUTACIÓN QUE CAMBIA EL MARCO DE LECTURA

Tipo de mutación	Causa posible		
	Sustitución	Delección	Inserción
Mutaciones silenciosas	✓		
Mutaciones no silenciosas	✓	✓	✓
De aminoácido	✓		
Conservadoras			
No conservadoras			
Desplazamiento del marco		✓	✓
Sin desplazamiento del marco		✓ (triple)	✓ (triple)
Terminación prematura	✓	✓	✓
Terminación retrasada	✓	✓	✓

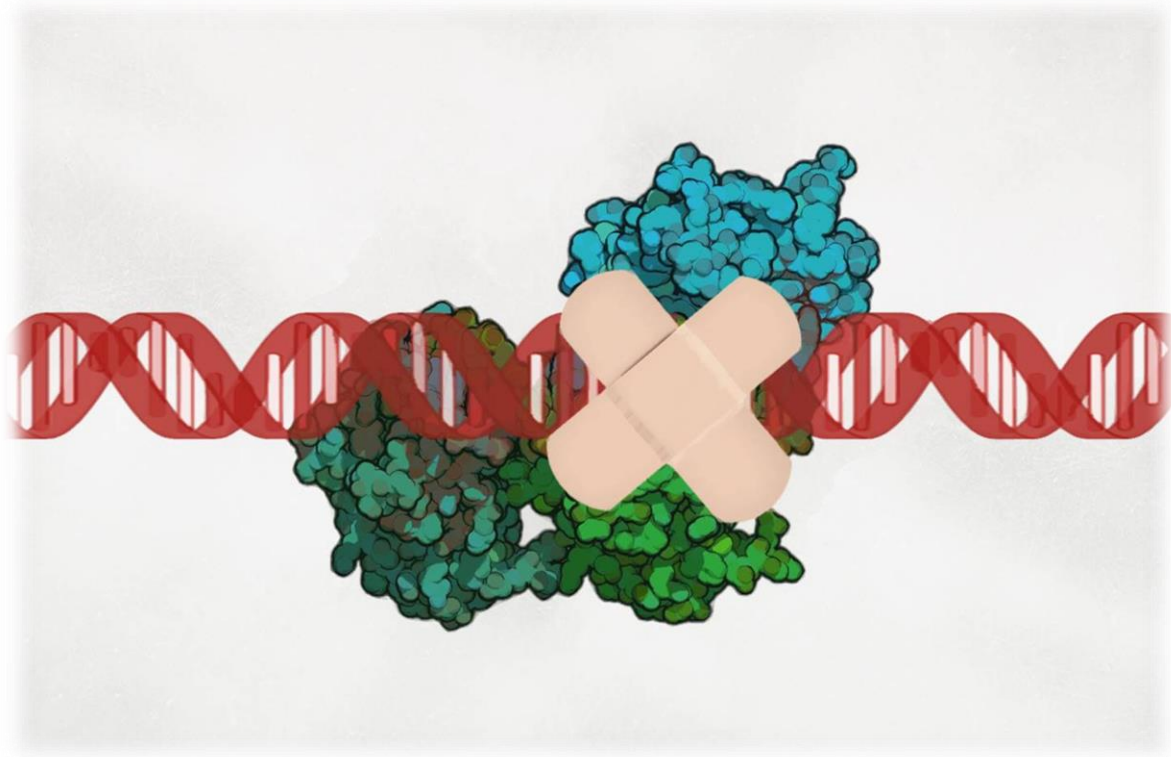
(Cuando no se indica lo contrario, el cambio afecta a una sola base)



A lo largo de la vida estamos expuestos a muchos agentes que dañan de manera importante a nuestras células. No obstante, éstas son capaces de responder y autorrepararse en la mayoría de las ocasiones sin ninguna repercusión.

REPARACIÓN DEL ADN

Mecanismos para corregir errores durante la replicación del ADN y para reparar daños en el ADN durante la vida de la célula.



Puntos más importantes:

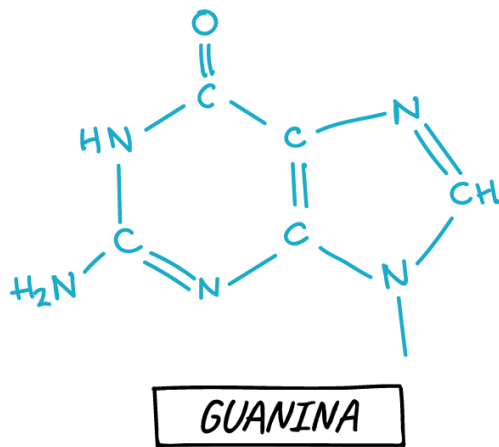
- Las células tienen varios mecanismos para prevenir los daños o cambios permanentes en la secuencia del ADN.
- Durante la síntesis de ADN, la mayoría de las ADN polimerasas "comprueban su trabajo" y arreglan la mayoría de las bases mal emparejadas en un proceso llamado **revisión y corrección**.
- Inmediatamente después de la síntesis de ADN, es posible detectar y reemplazar cualquier base mal emparejada restante en un proceso llamado **reparación de mal apareamiento**.
- Si el ADN se daña, se puede reparar por varios mecanismos, que incluyen **reversión directa, reparación por escisión y reparación de ruptura de la doble cadena**.

ELIMINACIÓN DE AGENTES MUTÁGENOS

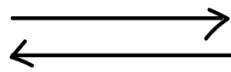
No es propiamente una vía de reparación, sino que consiste en evitar las lesiones antes de que se produzcan, mediante la neutralización de compuestos mutágenos.



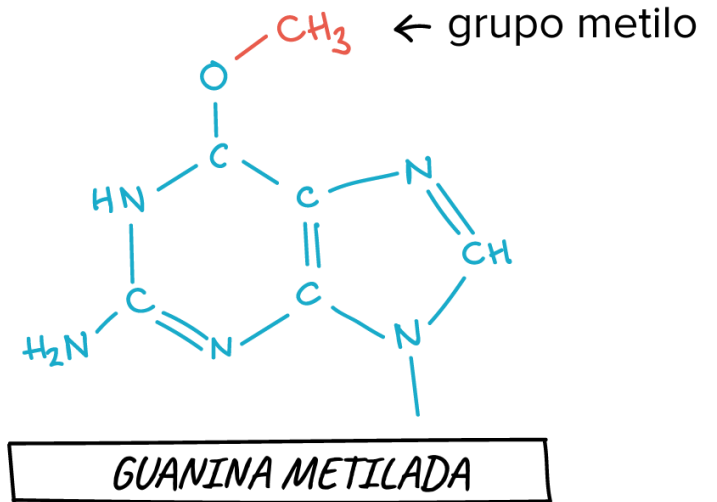
REPARACIÓN POR MECANISMO DE REVERSIÓN DIRECTA



reacción con
químico nocivo
añade grupo metilo



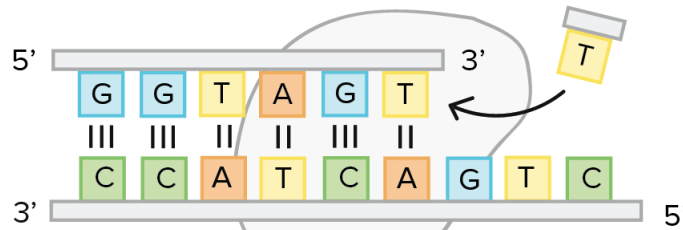
enzima elimina
grupo metilo



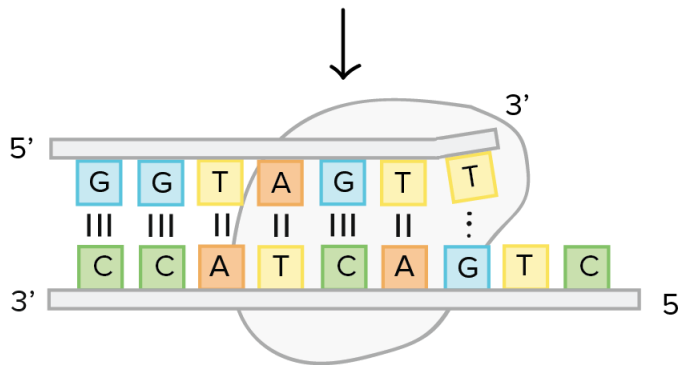
DAÑOS EN UNA SOLA CADENA DE ADN:

MECANISMO DE REVISIÓN Y CORRECCIÓN DE LA ADN POLIMERASA

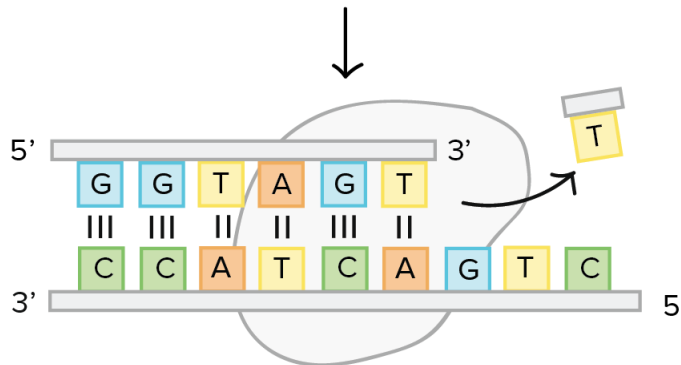
Corrige errores durante la replicación del ADN



Polimerasa agrega un nucleótido incorrecto a la nueva cadena de ADN



Polimerasa detecta que las bases están mal emparejadas

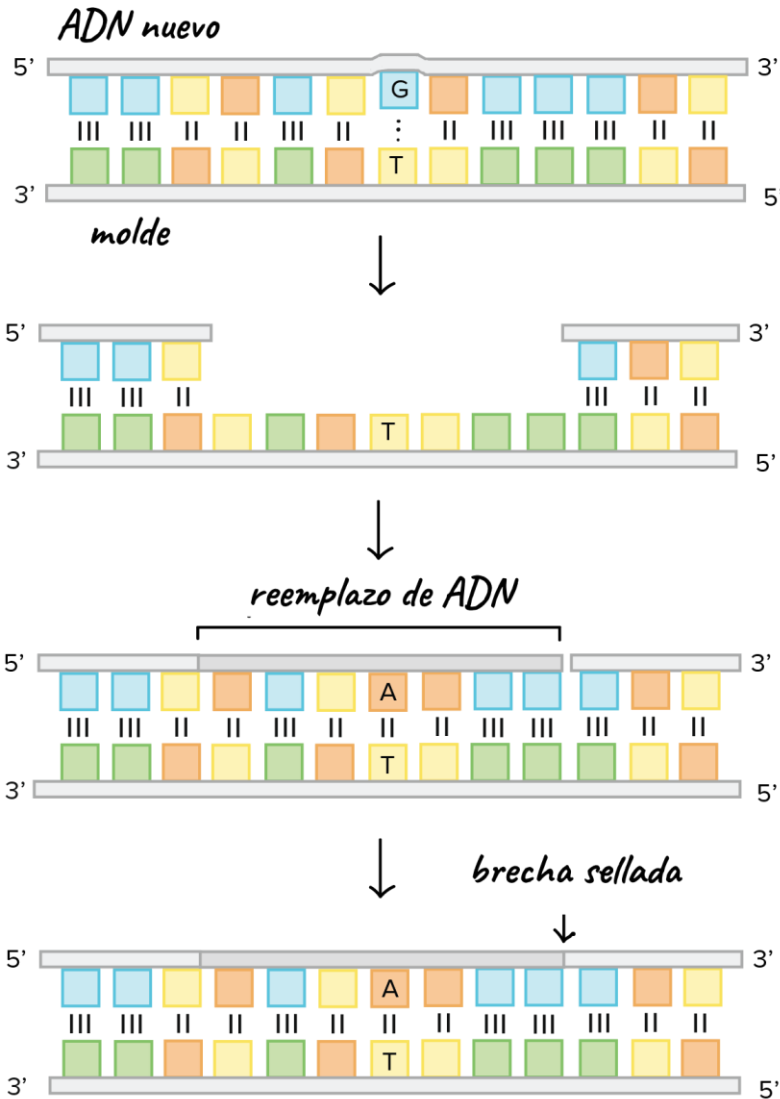


Polimerasa usa actividad 3' → 5' exonucleasa para quitar nucleótido incorrecto

DNA polimerasas eucarióticas: actividades polimerasa y exonucleasa

Polimerasa:	Procariotas			Eucariotas				
	I	II	III	α	β	γ	δ	ϵ
Ubicación subcelular				Núcleo	Núcleo	Mitocondria	Núcleo	Núcleo
Actividades enzimáticas:								
Primasa (inicio)	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Polimerasa 5' → 3' (elongación)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3'-Exonucleasa (o 3' → 5') (corrección de pruebas)	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
5'-Exonucleasa (o 5' → 3') (eliminación de cebadores)	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Función en la célula:								
Replicación (síntesis continuada de hebras nuevas, adelantada y retardada)	No	No	Sí	Sólo inicialmente	No	Sí	Sí	Sí
Empalme de fragmentos de Okazaki	Sí	No	No	No	No		Sí (con nucleasas)	

REPARACIÓN DE MAL APAREAMIENTO DE BASES



Se detecta emparejamiento erróneo en ADN recién sintetizado

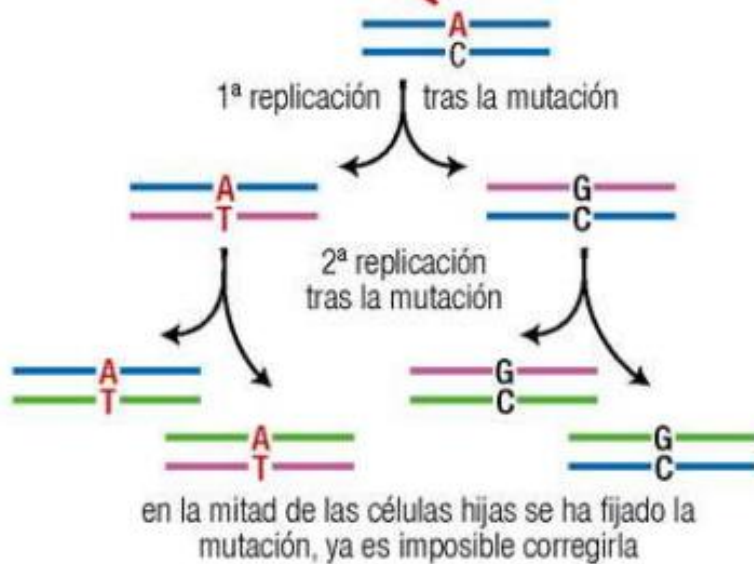
La nueva cadena de ADN se corta, y se elimina el nucleótido mal emparejado junto con vecinos

ADN polimerasa reemplaza el segmento faltante por los nucleótidos correctos

Una ADN ligasa sella la brecha en el esqueleto de ADN

Consecuencias si no se corrige el nucleótido mal emparejado:

nucleótido incorporado incorrectamente durante la replicación

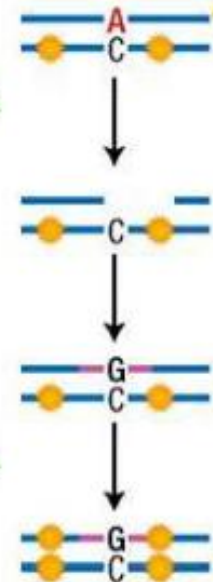


Corrección de nucleótidos mal emparejados:

la hebra progenitora está metilada (●) en alguna de sus bases, pero la hebra nueva aún no ha tenido tiempo de metilarse

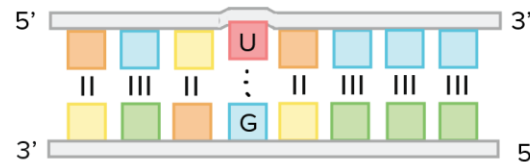
las proteínas de reparación reconocen el emparejamiento incorrecto y diferencian la hebra nueva porque no está metilada, actuando sobre ella

más tarde, las metilasas de la célula metilarán la hebra nueva

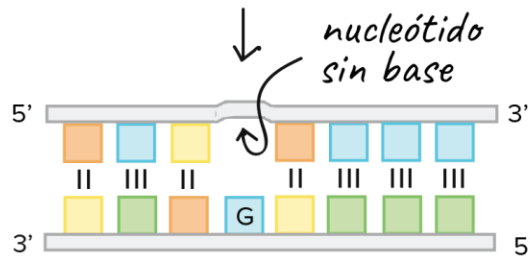


REPARACIÓN POR ESCISIÓN

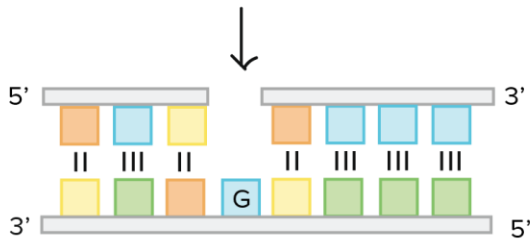
- REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE BASES



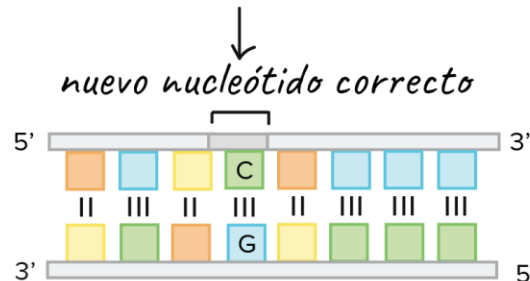
Desaminación convierte base de citosina en uracilo



Se detecta y elimina uracilo dejando nucleótido sin base

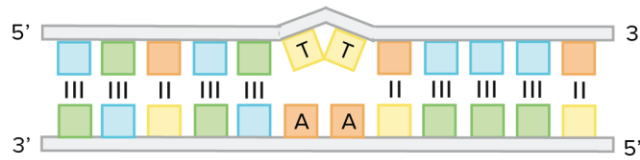


El nucleótido sin base se elimina, dejando agujero pequeño en esqueleto de ADN

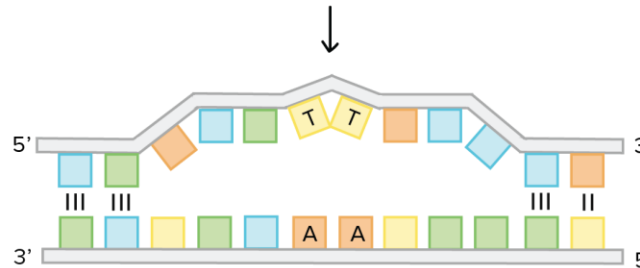


ADN polimerasa llena el agujero con la base correcta y la ligasa cierra la brecha

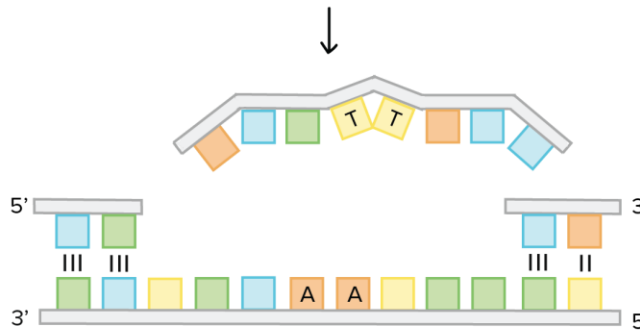
• REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS



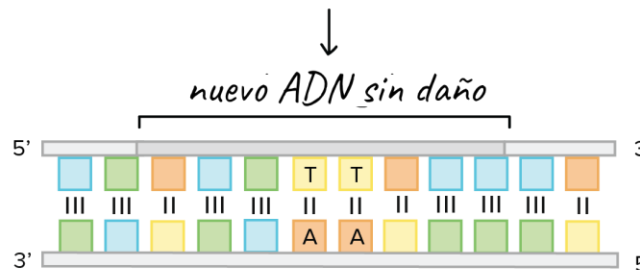
Radiación UV produce un dímero de timina



Cuando se detecta el dímero, ADN que lo rodea se abre para formar burbuja



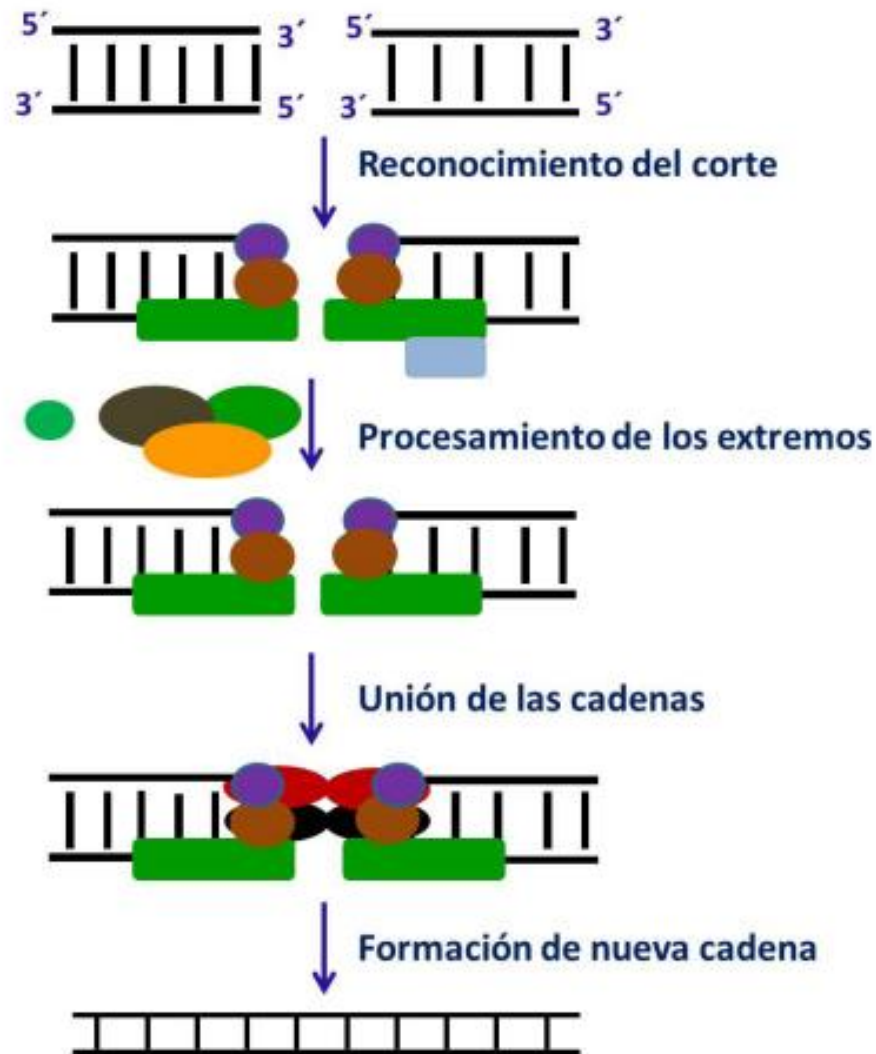
Enzimas cortan la región dañada de la burbuja



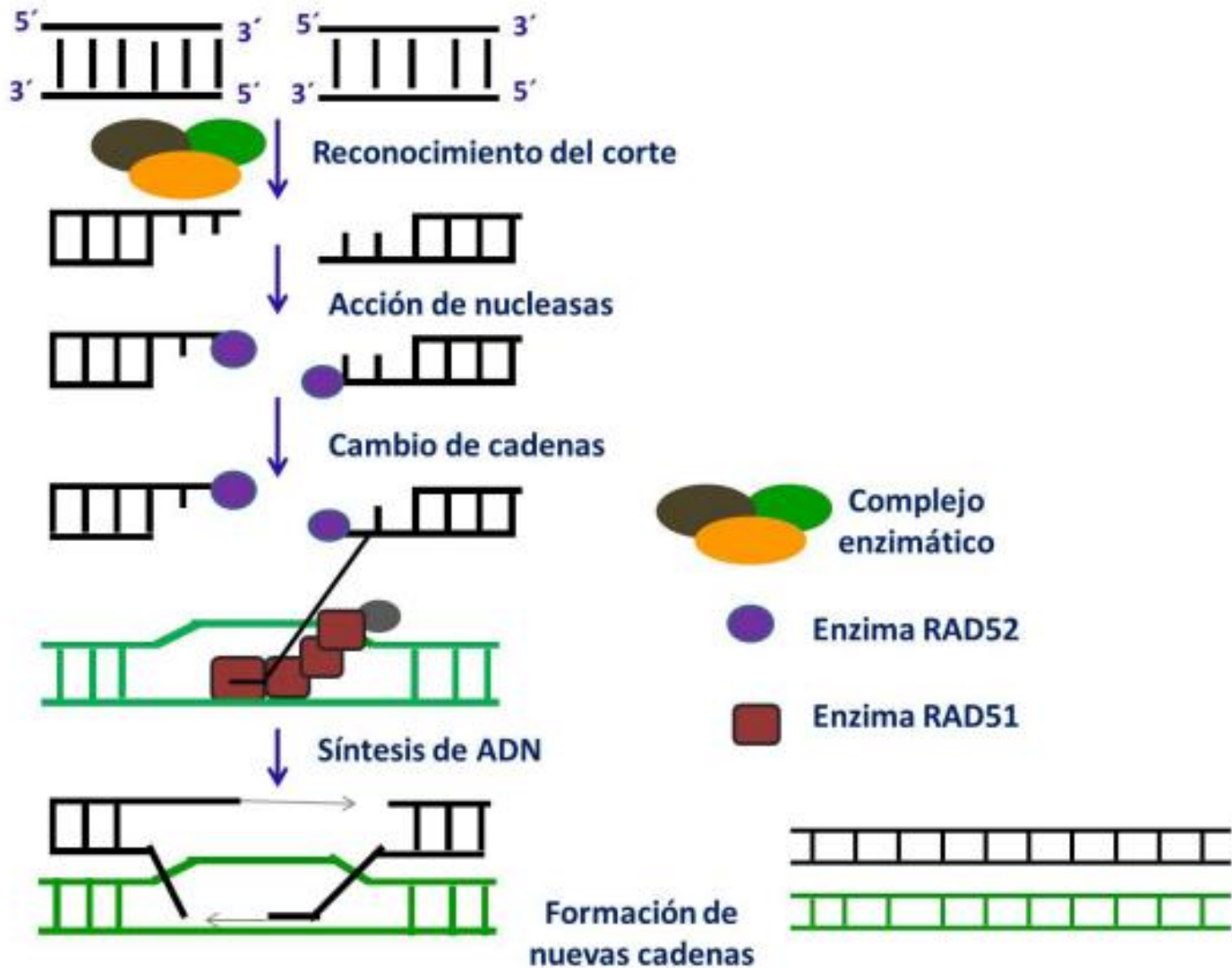
Un ADN polimerasa reemplaza el ADN escindido (cortado), y una ligasa sella el esqueleto

DAÑOS EN AMBAS CADENAS DE ADN:

REPARACIÓN POR UNIÓN DE EXTREMOS NO HOMÓLOGOS

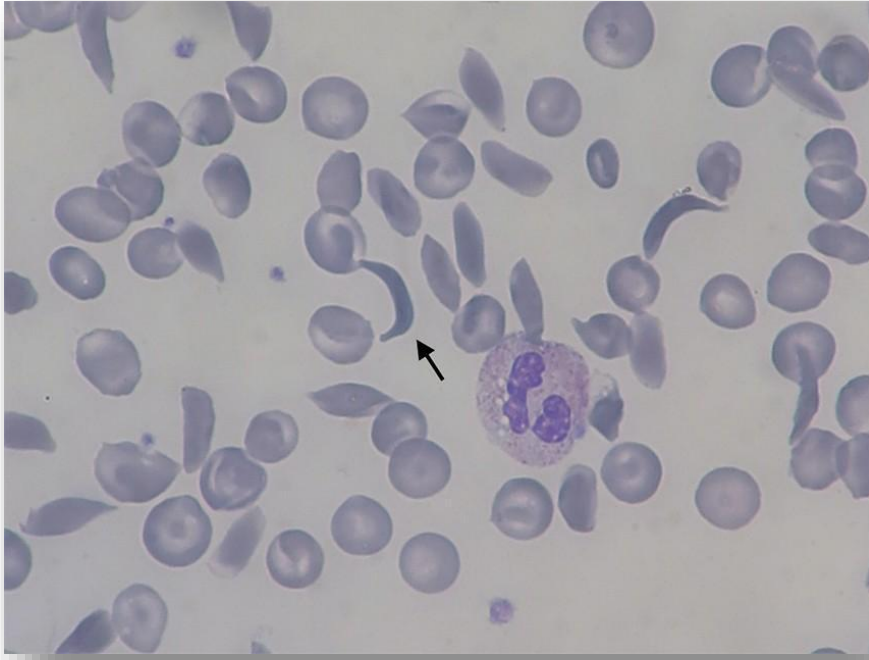


REPARACIÓN POR RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA



EJEMPLOS DE ENFERMEDADES MOLECULARES

UN EJEMPLO DE MUTACIÓN GÉNICA POR SUSTITUCIÓN

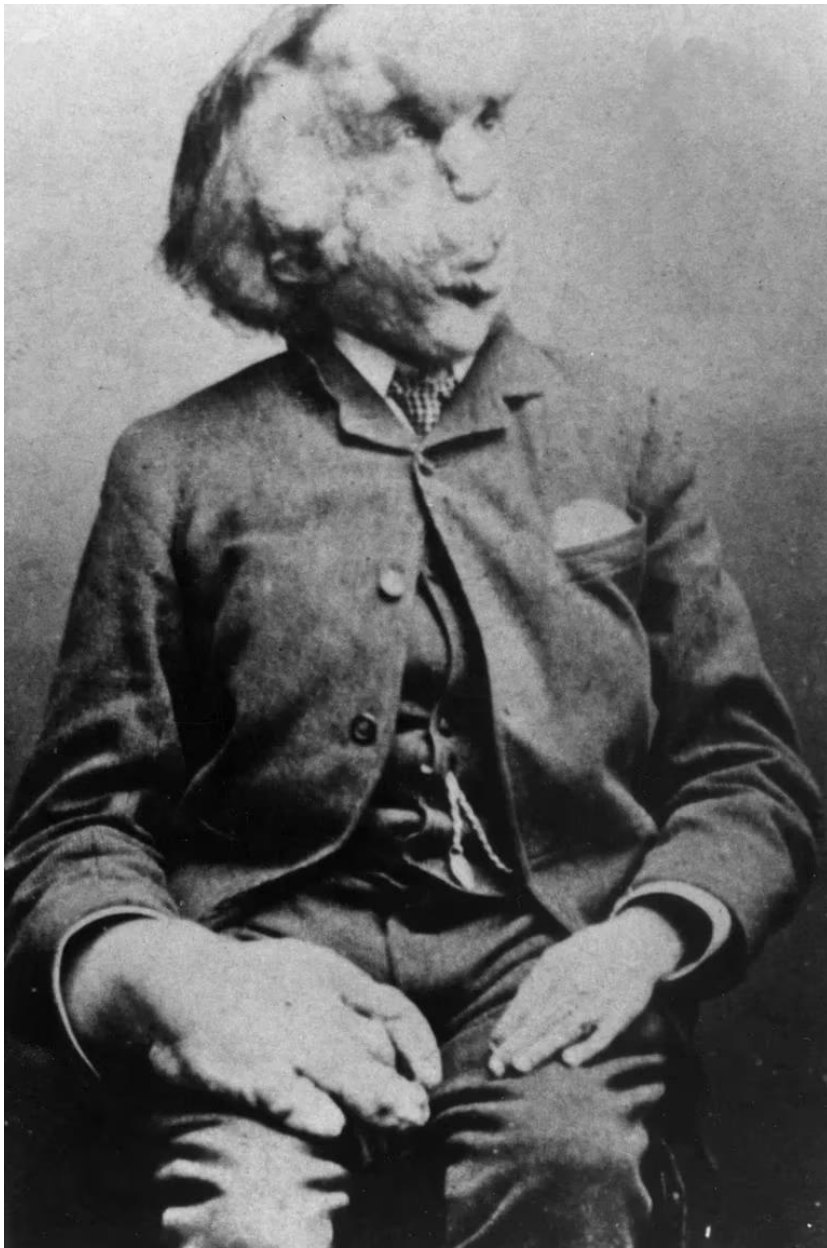


En la anemia falciforme el gen que codifica para una de las subunidades que forman la hemoglobina (la beta-globina) tiene un solo cambio de nucleótido en la posición del sexto aminoácido. La anemia falciforme causa glóbulos rojos con forma de “medialuna”.

LA ANEMIA FALCIFORME

Las personas sufren de anemia, episodios de dolor extremo en pecho, articulaciones y abdomen, hinchazón de manos y pies.





The "Elephant Man" from a photograph taken in 1880

EL HOMBRE ELEFANTE

John Merrick, el “Hombre Elefante”(nació en 1862 y vivió 28 años), es el caso más representativo de lo que se considera físicamente monstruoso en el ser humano. Condición más severa del Síndrome de Proteo, caracterizado por un crecimiento desproporcionado y asimétrico de las partes del cuerpo, del tejido conectivo y la piel y por malformaciones vasculares, entre otros, debido a la sustitución de una G por una A en el gen llamado AKT1 del cromosoma 14. Este gen dirige la actividad de decenas de proteínas que regulan la muerte celular programada.

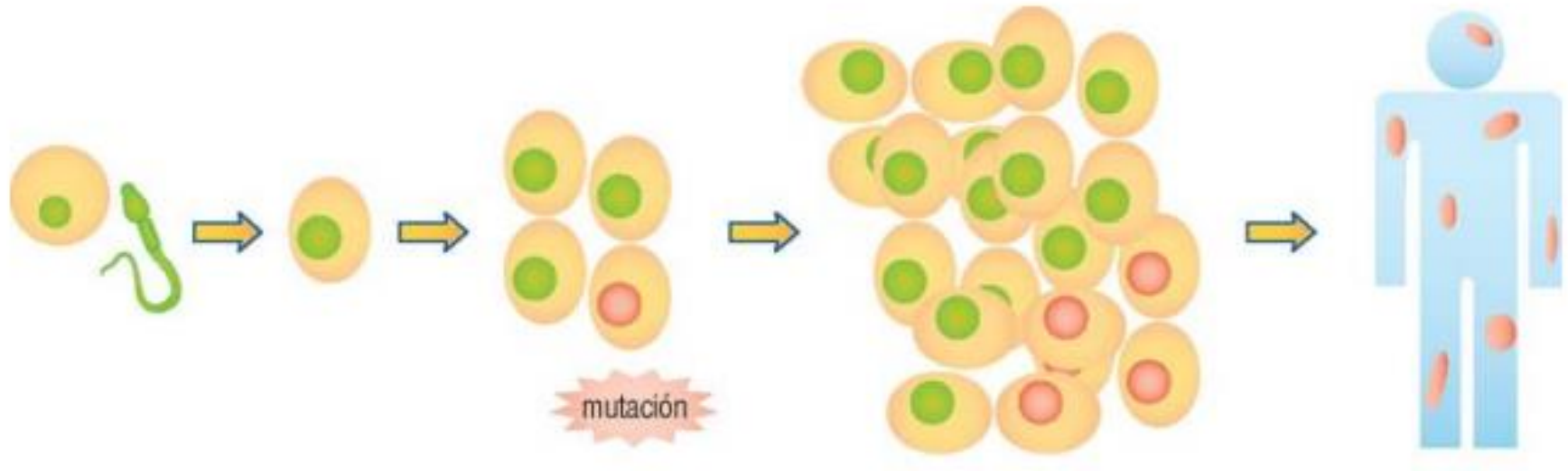
ACONDROPLASIA o ENANISMO

La acondroplasia (de los vocablos griegos a: sin; chondro: cartílago y plasia: crecimiento), más conocidos como enanismo. Esta patología se caracteriza por lo reducido de los huesos largos del cuerpo, mientras que la longitud de la columna vertebral es normal. La mutación que produce esta enfermedad se trata de una sustitución de una G por una A o por una C, aparece de forma espontánea cada 20,000 nacimientos y se ha localizado en el cromosoma número 4, concretamente en el gen que producirá una proteína llamada FGFR3. Esta proteína tiene un papel relevante en la creación de hueso durante el crecimiento.



LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS PUEDEN SER *ESTRUCTURALES* O *NUMÉRICAS*.

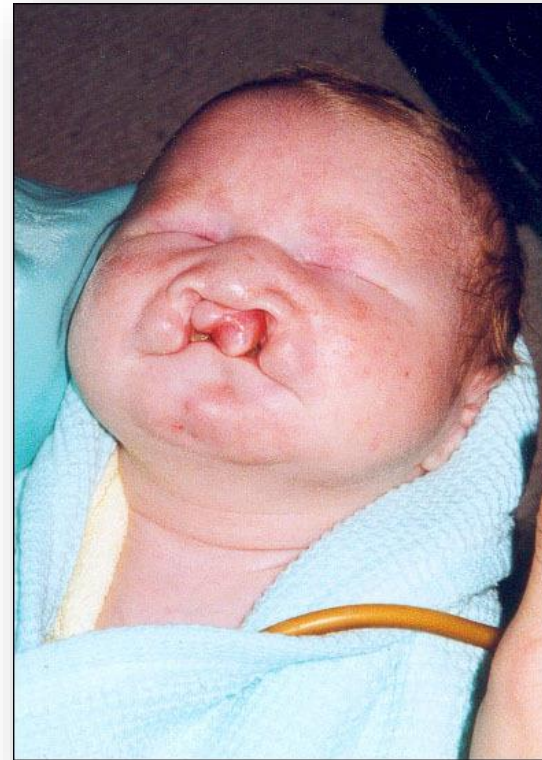
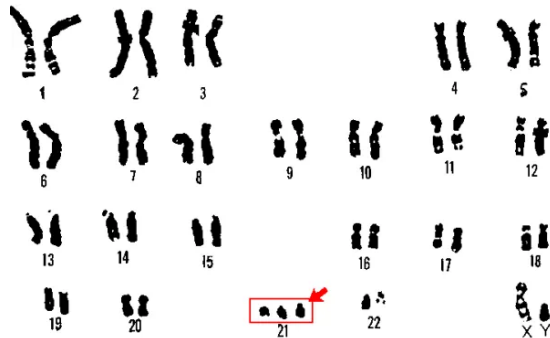
Ejemplos de aberraciones numéricas



Las trisomías (trastornos citogenéticos con alteración en el número de cromosomas) se dan en individuos portadores de una mutación somática que se ha producido después del cigoto, pero antes de alcanzar su desarrollo completo.



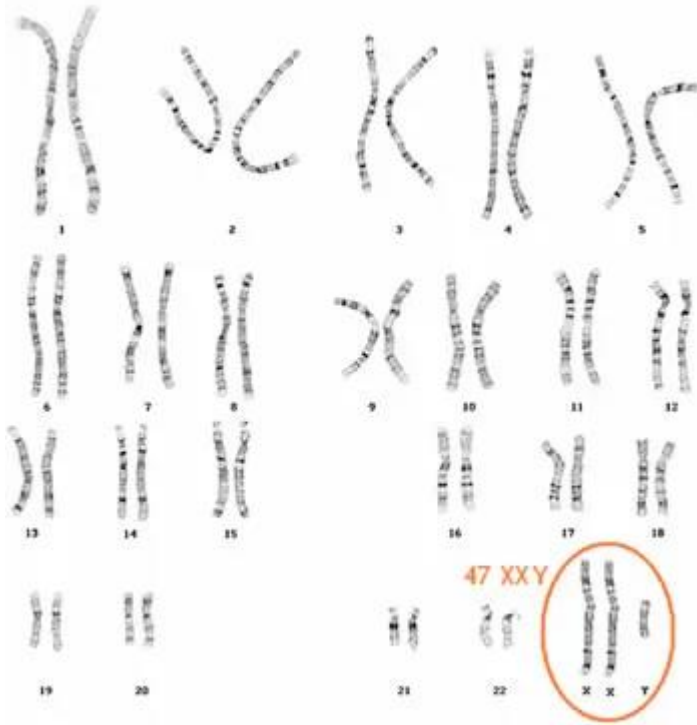
SÍNDROME DE DOWN (TRISOMÍA 21)



SÍNDROME DE PATAU (TRISOMÍA 13)

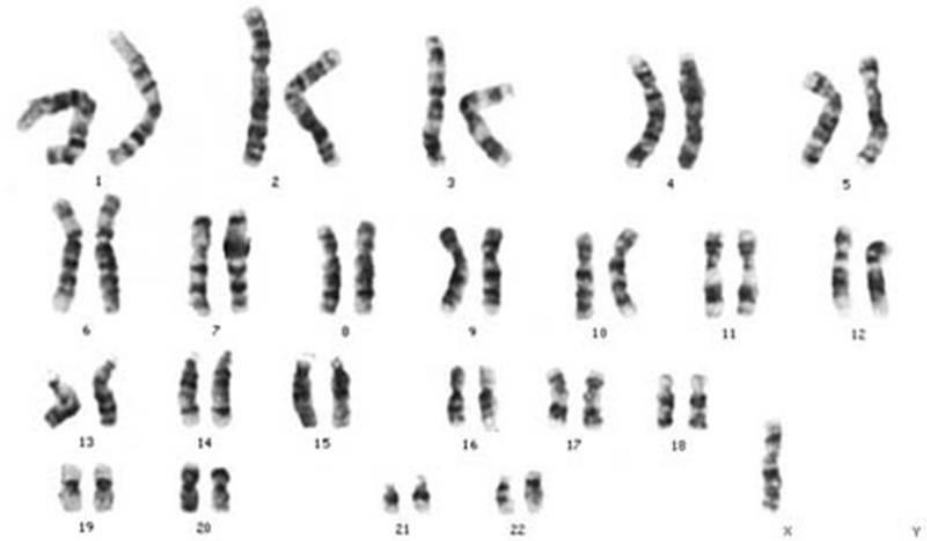
En las aberraciones cromosómicas, algunas de estas mutaciones producen en los individuos deformidades severas o alteraciones fisiológicas de gravedad diversa.

MUTACIONES EN EL PAR 23



“Síndrome de Klinefelter”

Es una afección genética que se produce cuando una persona masculina nace con una copia adicional del cromosoma X. Los efectos del síndrome varían de una persona a otra, por lo general puede afectar adversamente el crecimiento testicular y genera testículos más pequeños de lo normal, lo cual puede llevar a una menor producción de testosterona. El síndrome también puede causar reducción de la masa muscular, reducción del vello corporal y facial, y agrandamiento del tejido mamario.



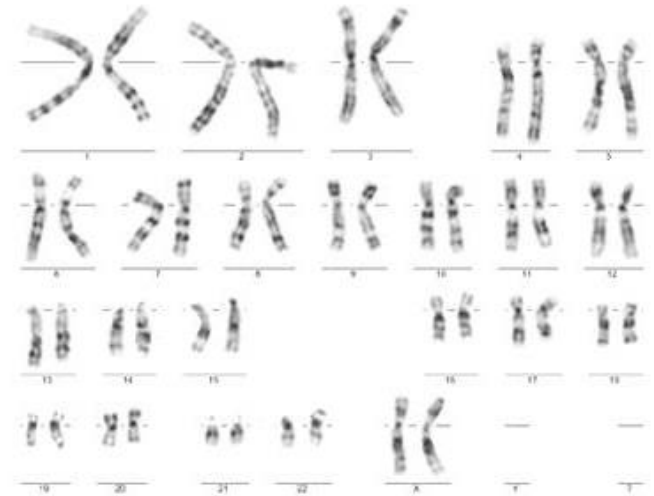
“Síndrome de Turner”

Trastorno que afecta solamente a las personas de sexo femenino, se produce cuando falta un cromosoma X de forma total o parcial. Los signos y síntomas del síndrome varían entre las niñas y mujeres que padecen el trastorno. En general, puede causar una variedad de problemas médicos y de desarrollo, como baja estatura, la falta de desarrollo de los ovarios y defectos cardíacos.

INTERSEXUALIDAD (antiguamente llamada hermafroditismo)

Es un grupo de afecciones en las cuales hay una discrepancia entre los genitales internos y externos (los testículos y los ovarios).

- **INTERSEXUALIDAD 46 XX (pseudohermafroditismo femenino):** Personas que presentan genotipo femenino (XX) y, aunque tienen útero y ovarios, los genitales externos son masculinos.
- **INTERSEXUALIDAD 46 XY (pseudohermafroditismo masculino):** Las personas presentan un genotipo masculino (XY) y genitales femeninos o ambiguos o no se han formado completamente.
- **INTERSEXUALIDAD GONADAL VERDADERA (hermafroditismo verdadero):** Puede tener cromosomas XX, cromosomas XY o ambos. La persona tiene tanto tejido ovárico como testicular. Los genitales externos pueden ser ambiguos o pueden tener apariencia masculina o femenina.
- **TRASTORNOS DE INTERSEXUALIDAD COMPLEJA O INDETERMINADA DEL DESARROLLO SEXUAL:** Son aquellas configuraciones de cromosomas distintos a las combinaciones simples 46, XX o 46, XY que pueden ocasionar trastornos del desarrollo sexual. Incluyen, entre otros, 45, XO (solamente un cromosoma X) y 47 XXY, 47, XXX - ambos casos tienen un cromosoma sexual adicional, sea un X o un Y. Estos trastornos no ocasionan una afección en la cual haya discrepancia entre órganos genitales externos e internos. Sin embargo, puede haber problemas con los niveles de hormonas sexuales, el desarrollo sexual en general y alteración de la cantidad de números de cromosomas sexuales.

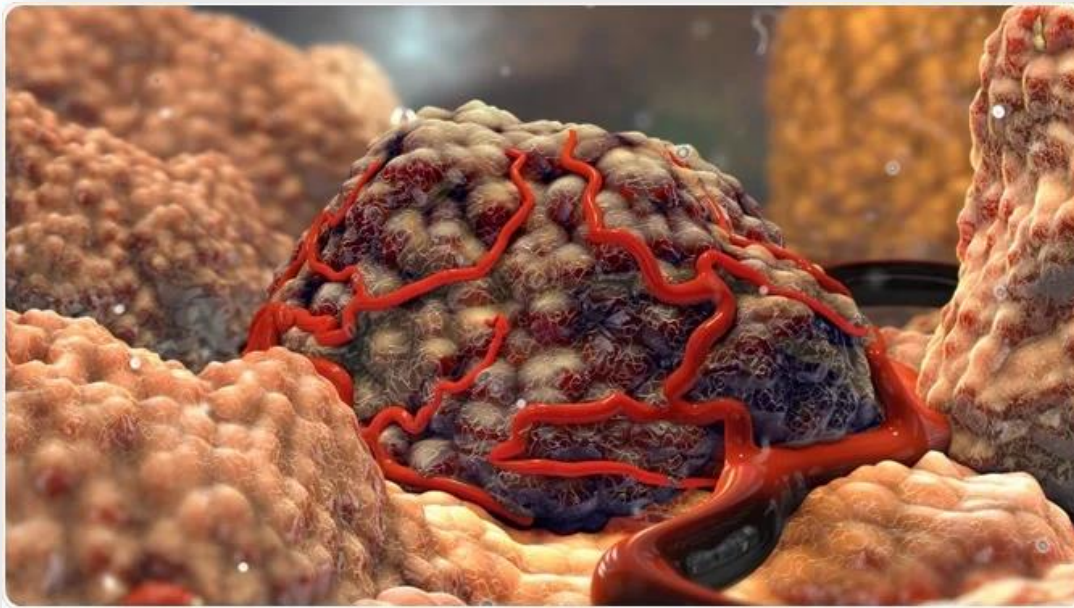


Cariotipo de un individuo intersexual 46 XX

Las causas de la intersexualidad pueden ser muchas. Muchas de ellas se deben a deficiencias de las enzimas relacionadas con la producción de hormonas sexuales. En algunos casos, como en la intersexualidad gonadal se desconocen.

¿Qué tiene que ver el daño del ADN con el cáncer?

El **cáncer** se produce cuando las células se dividen de forma descontrolada, ignorando las señales normales de "alto" hasta producir un tumor. Este mal comportamiento es causado por **mutaciones** acumuladas, cambios permanentes en la secuencia del ADN de las células.



Las mutaciones genéticas que causan cáncer pueden ser consecuencia de los efectos nocivos de los productos químicos, de la luz solar, radiaciones, de los medicamentos, de los virus que insertan ADN foráneo o de otros agentes medioambientales. En algunas familias, estos genes anómalos que provocan cáncer son hereditarios.

Para sobrevivir y reproducirse los organismos deben ser genéticamente estables:

- ✓ Mecanismo extremadamente preciso de la replicación del ADN.
- ✓ Funcionamiento de una variedad de maquinarias proteicas que, de manera continua, registran el ADN, buscan daño y corrigen.