

# Temas actuales: genética mitocondrial

Bioinformática

24-2-17

Elvira Mayordomo



# Dos tipos de DNA

- DNA mitocondrial (mtDNA):
  - Se obtiene por vía materna
  - En los humanos es muy corto (16.569 bp)
  - Se conoce mucho mejor dónde está la información (regiones codificantes, casi todo)
  - Muta mucho más que el DNA cromosómico
  - Las mutaciones patógenas están asociados a enfermedades crónicas, progresivas y mortales
  - Es importante distinguir las mutaciones patógenas de las inocuas



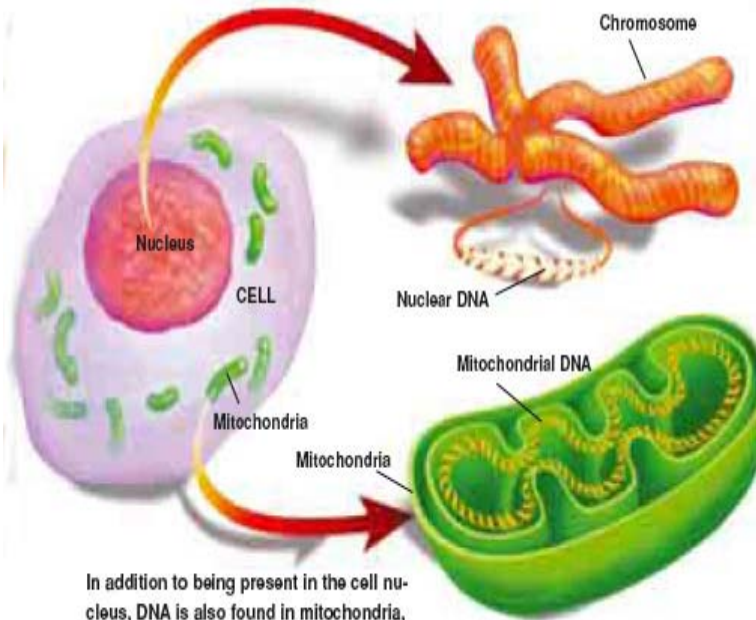
# Hoy veremos ...

- **¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?**
- Tasa de mutaciones del mtDNA
- Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia
- Enfermedades mitocondriales
- Reconstruyendo la evolución del mtDNA
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- Retos bioinformáticos

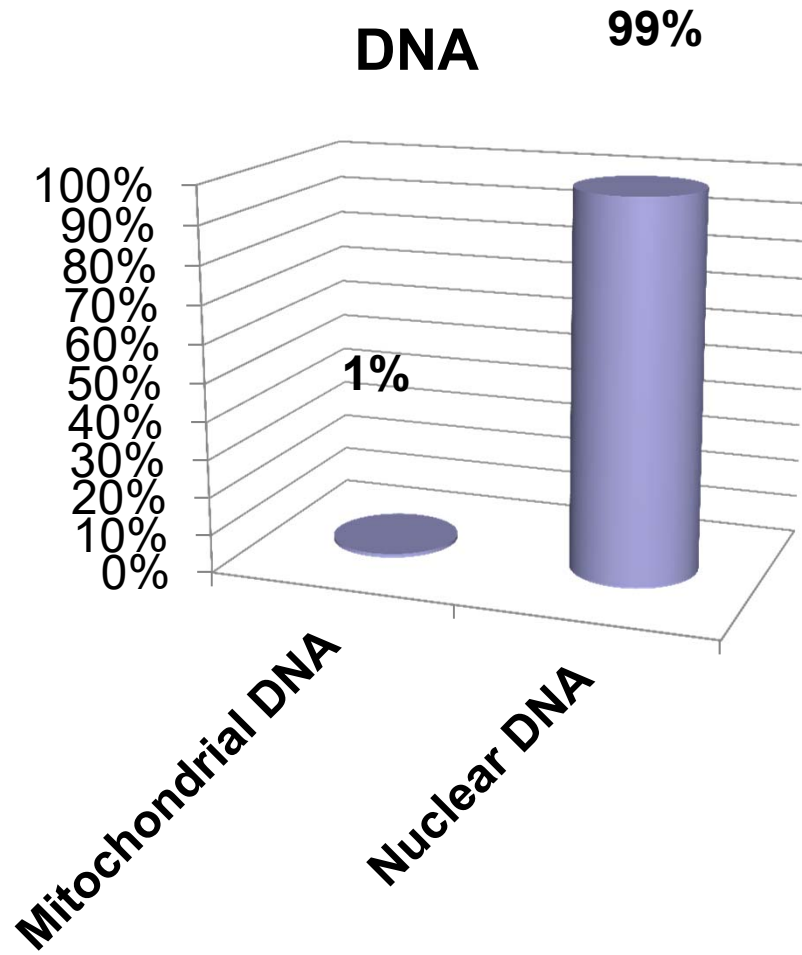


# Genoma mitocondrial:

- Este genoma consiste en un **cromosoma circular, 16.5kb de tamaño** que se encuentra dentro del orgánulo de la mitocondria, no en el núcleo.
- La mayoría de las células contienen al menos 1,000 moléculas de mtDNA distribuidas entre cientos de mitocondrias.
- No todo el RNA y proteínas están codificados en el DNA nuclear.
- El mtDNA contiene 37 genes, y codifica 2 tipos de rRNA y 22 tRNA
- Los genes codifican 13 proteínas



In addition to being present in the cell nucleus, DNA is also found in mitochondria, the centers of energy production.



# DNA nuclear vs. DNA mitocondrial

## DNA nuclear

- en el **núcleo** de la célula
- 2 juegos de **23 cromosomas**
- materno y paterno**
- puede "**discriminar** entre individuos del mismo linaje materno"
- doble hélice**
- encerrado** por una envoltura nuclear
- DNA **empaquetado** en cromatina

## DNA mitocondrial

- en las **mitocondrias** de la célula
- Un cromosoma, cada mitocondria puede tener **varias copias**
- Sólo materno**
- no puede "discriminar** entre individuos del mismo linaje materno "
- Circular**
- libre** de una envoltura nuclear
- DNA **no empaquetado** en cromatina



# Las interacciones entre los genomas mitocondrial y nuclear

- Los **fenotipos** asociados a mutaciones en los genes del DNA nuclear son a menudo **indistinguibles** de aquellos debidos a mutaciones de mtDNA
- El genoma nuclear codifica aproximadamente 200 factores necesarios para:
  - el mantenimiento y la expresión de mtDNA
  - el **ensamblaje de las mismas proteínas**
- Las mutaciones en muchos de estos 200 genes nucleares pueden conducir a trastornos con fenotipo similar al de las enfermedades de mtDNA.



# Hoy veremos ...

- ¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?
- **Tasa de mutaciones del mtDNA**
- Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia
- Enfermedades mitocondriales
- Reconstruyendo la evolución del mtDNA
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- Retos bioinformáticos



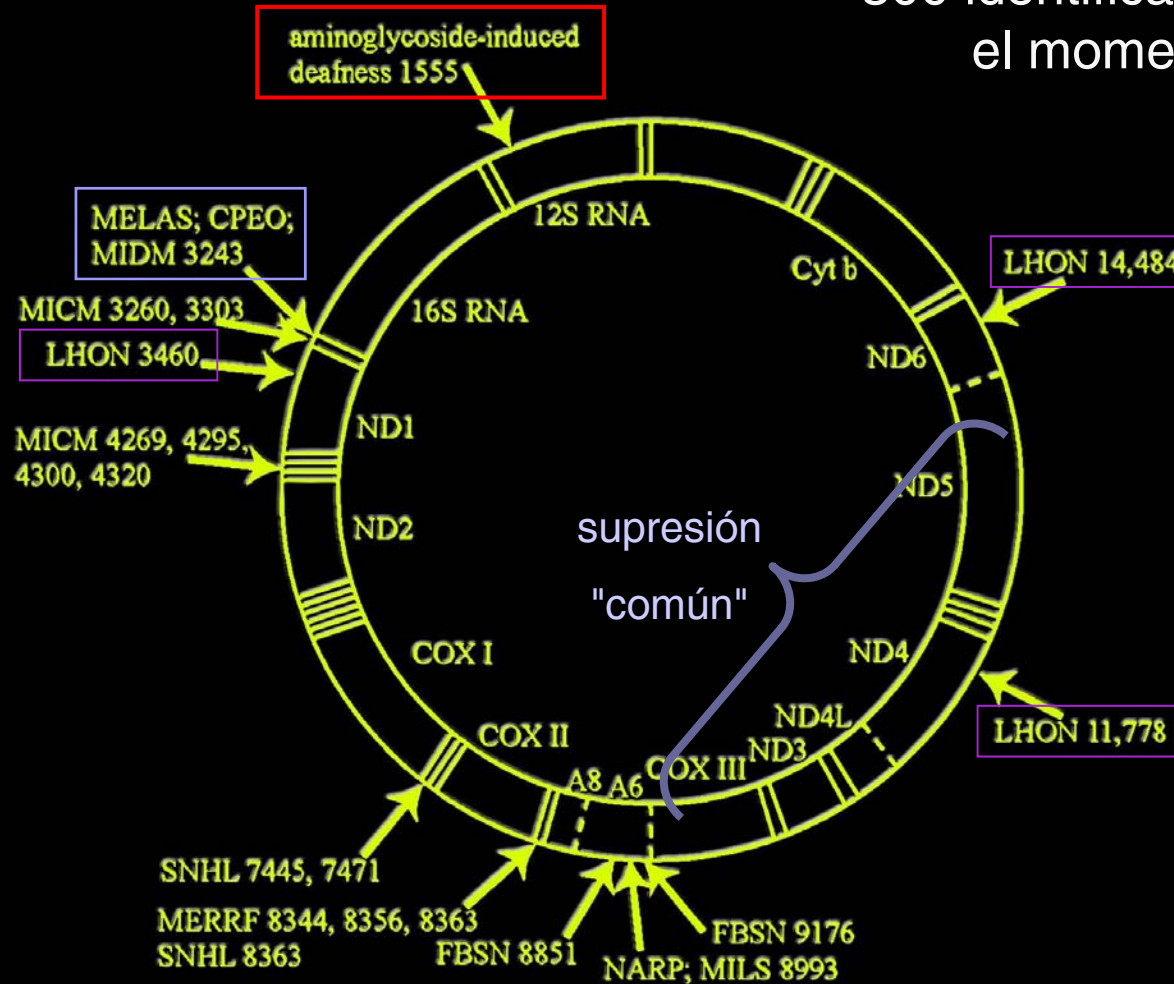


## ¿Por qué es la tasa de mutación mitocondrial es tan alta?

- El mtDNA tiene una tasa alta de mutación, de **10 a 17 veces mayor** que la observada en el DNA nuclear.
- Aunque existen sistemas de mtDNA de **reparación, no son suficientes** para contrarrestar el daño oxidativo sufrido por el genoma mitocondrial.
- El mtDNA carece de la protección de las histonas
- La tasa de mutación del mtDNA se puede aumentar por **factores ambientales o por la mutación de genes nucleares** involucrados en el mantenimiento de mtDNA

# mutaciones patógenas heredadas en mtDNA

~ 300 identificadas hasta el momento





# Hoy veremos ...

- ¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?
- Tasa de mutaciones del mtDNA
- **Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia**
- Enfermedades mitocondriales
- Reconstruyendo la evolución del mtDNA
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- Retos bioinformáticos



# Herencia y enfermedades mitocondriales

- Más de **100 reordenamientos y 100 mutaciones** puntuales diferentes se han identificado en mtDNA que pueden causar enfermedades en humanos, a menudo relacionadas con el sistema nervioso central y el aparato motor
- Las enfermedades que resultan de estas mutaciones muestran **patrones de herencia diferentes** debido a 3 características inusuales de las mitocondrias.
  1. **La segregación replicativa/deriva genética**
  2. **Homoplasmia y Heteroplasmia**
  3. **La herencia materna**
- Entre las tres consiguen el efecto **“maternal bottleneck”**



# Herencia: idea principal

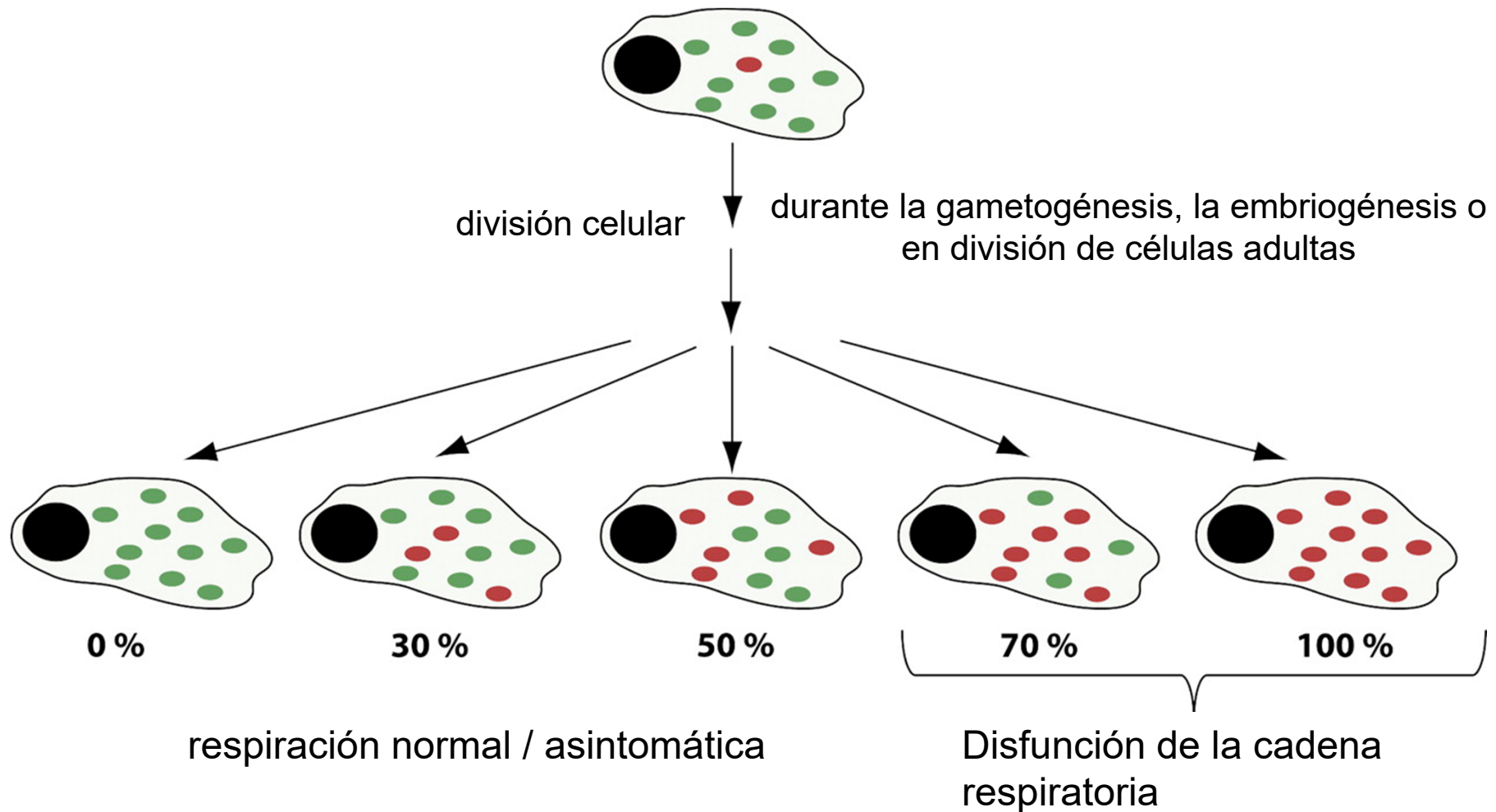
- Primero se seleccionan aleatoriamente unas pocas copias de mtDNA
- Después se replican esas copias
- Por tanto puede cambiar mucho el porcentaje de mutaciones en madre e hijos
- A continuación explicación más técnica ...



# La segregación replicativa

- En la división celular, varias copias de mtDNA en cada una de las mitocondrias de una célula se replican y **reparten aleatoriamente entre las mitocondrias** recién sintetizadas.
- Las mitocondrias a su vez **se distribuyen al azar** entre las dos células hijas. Esto se conoce como la **segregación replicativa**.
- Esta **deriva genética** es una característica única de la mitocondria, con ausencia del estrecho control de segregación que ocurre en la replicación de los 46 cromosomas nucleares.

# La segregación replicativa puede conducir a deriva genética



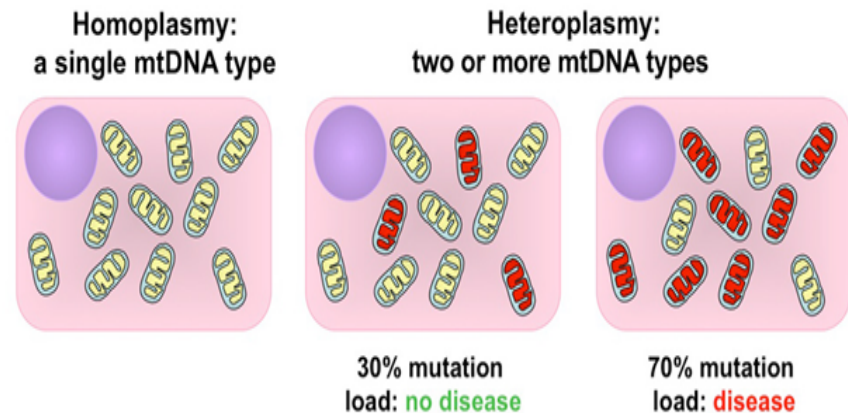
**efecto umbral**

Algunos tipos de células / tejidos pueden derivar hacia homoplasmia

# Homoplasma y Heteroplasma

- Una célula hija puede recibir por casualidad mitocondrias que contienen sólo una población pura de mtDNA normal o una población pura de mtDNA mutante (**homoplasma**)
- También puede recibir una mezcla de mitocondrias, unas con y otras sin mutación (**heteroplasma**)

In normal conditions mtDNA is **HOMOPLASMIC**  
Many pathogenic mutations are **HETEROPLASMIC**







# La herencia materna de mtDNA

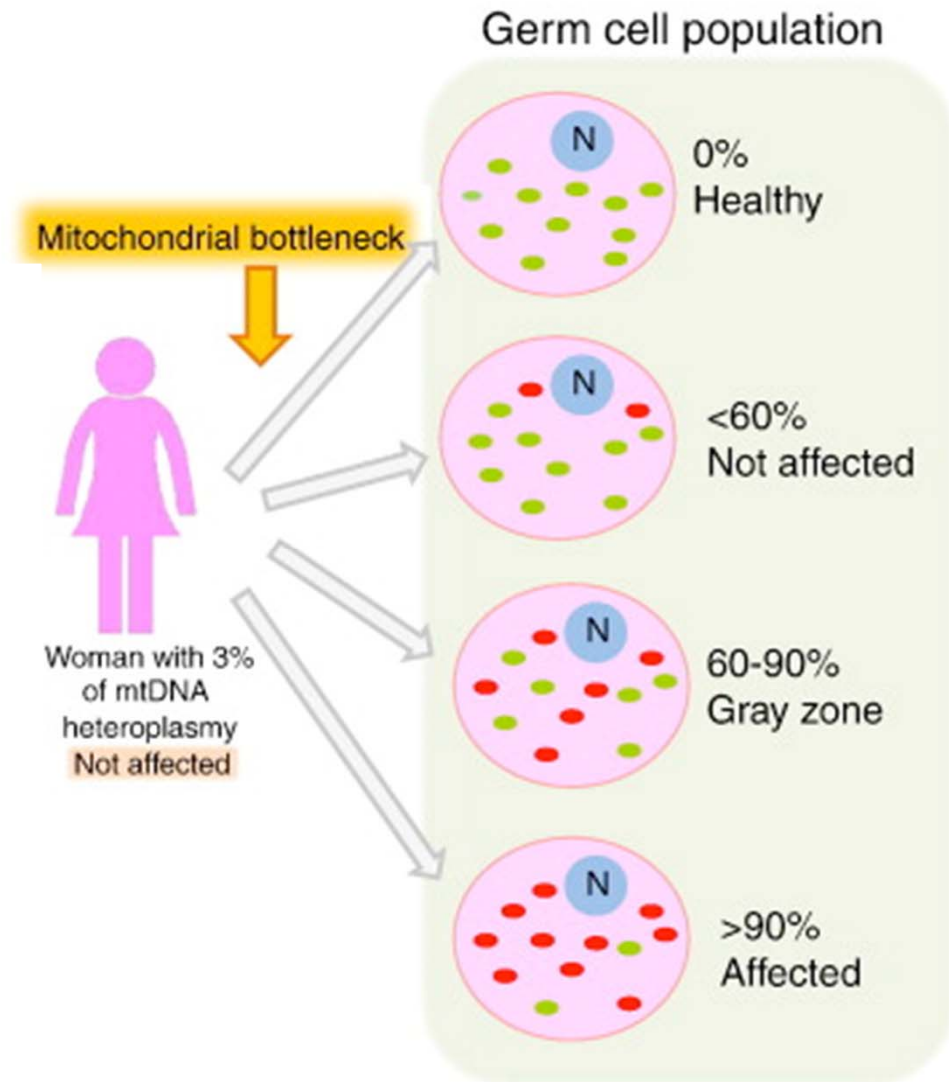
- Las mitocondrias de esperma generalmente se eliminan del embrión por lo que el mtDNA se hereda de la madre.
- **Todos** los hijos de una **mujer que es homoplásmica** para una mutación de mtDNA heredarán la mutación
- **Ninguno** de los descendientes de un **varón que lleva la misma mutación** heredará el DNA defectuoso
- Se sabe que la herencia materna de una mutación de mtDNA homoplásmica causa **Leber, neuropatía óptica hereditaria**. (Pérdida de la visión central en varones)



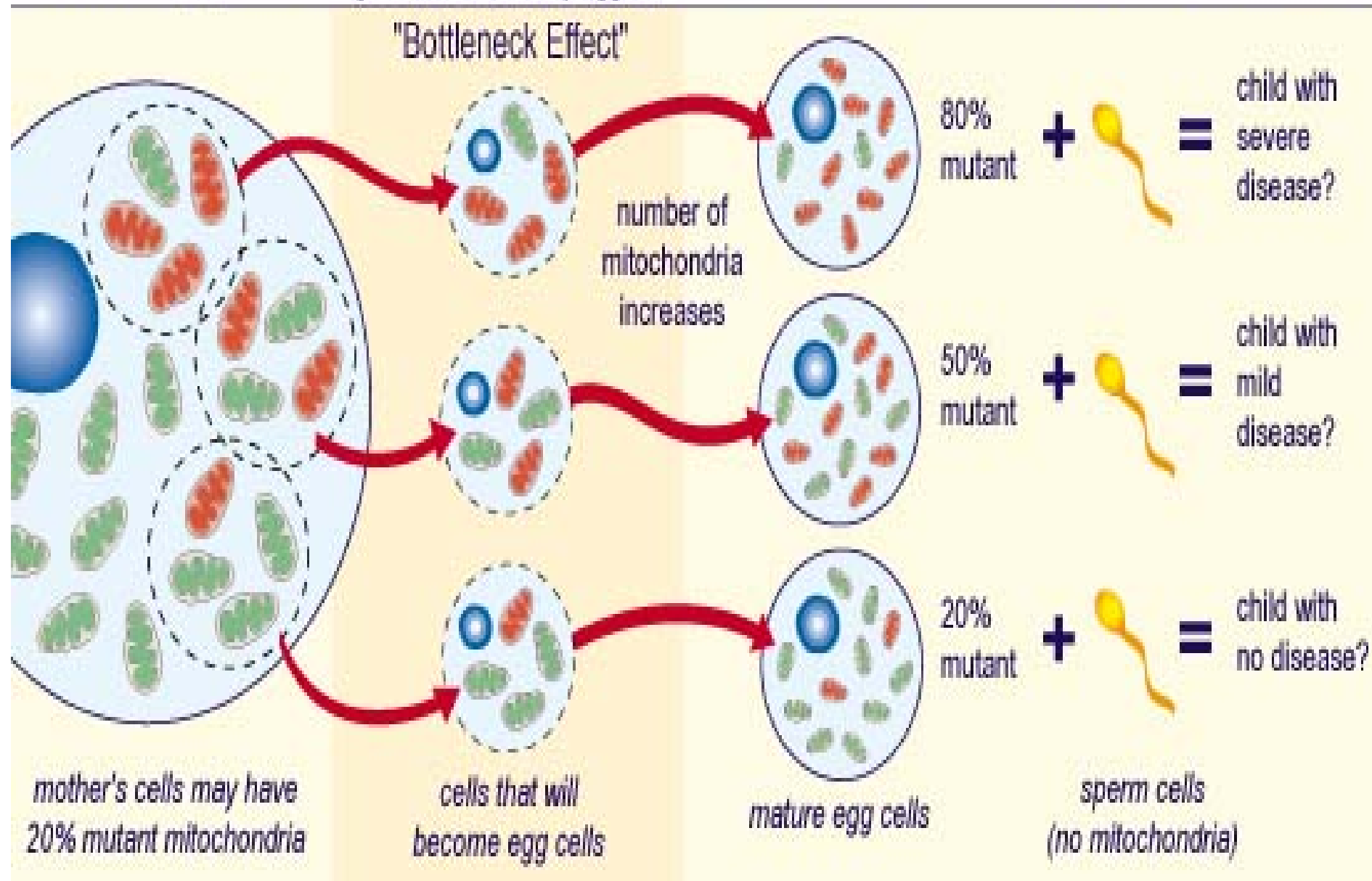
# Cuello de botella materno

- El número de moléculas de mtDNA dentro del ovocito se reduce antes de ser amplificado a una enorme cantidad en los ovocitos maduros. Esta restricción y la posterior amplificación de mtDNA durante la ovogénesis se denomina **Cuello de botella genético mitocondrial**.
- El cambio del porcentaje de mtDNA mutante presente en la descendencia de una madre con heteroplasmia surge de la selección de sólo un subconjunto de mtDNA durante la ovogénesis.

# Cuello de botella materno



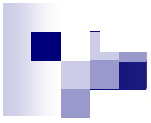
| mother with mild or no symptoms | small number of mother's mitochondria, selected randomly, goes into each early egg cell | contribution from mother | contribution from father | possible outcome |
|---------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|------------------|
|---------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|------------------|



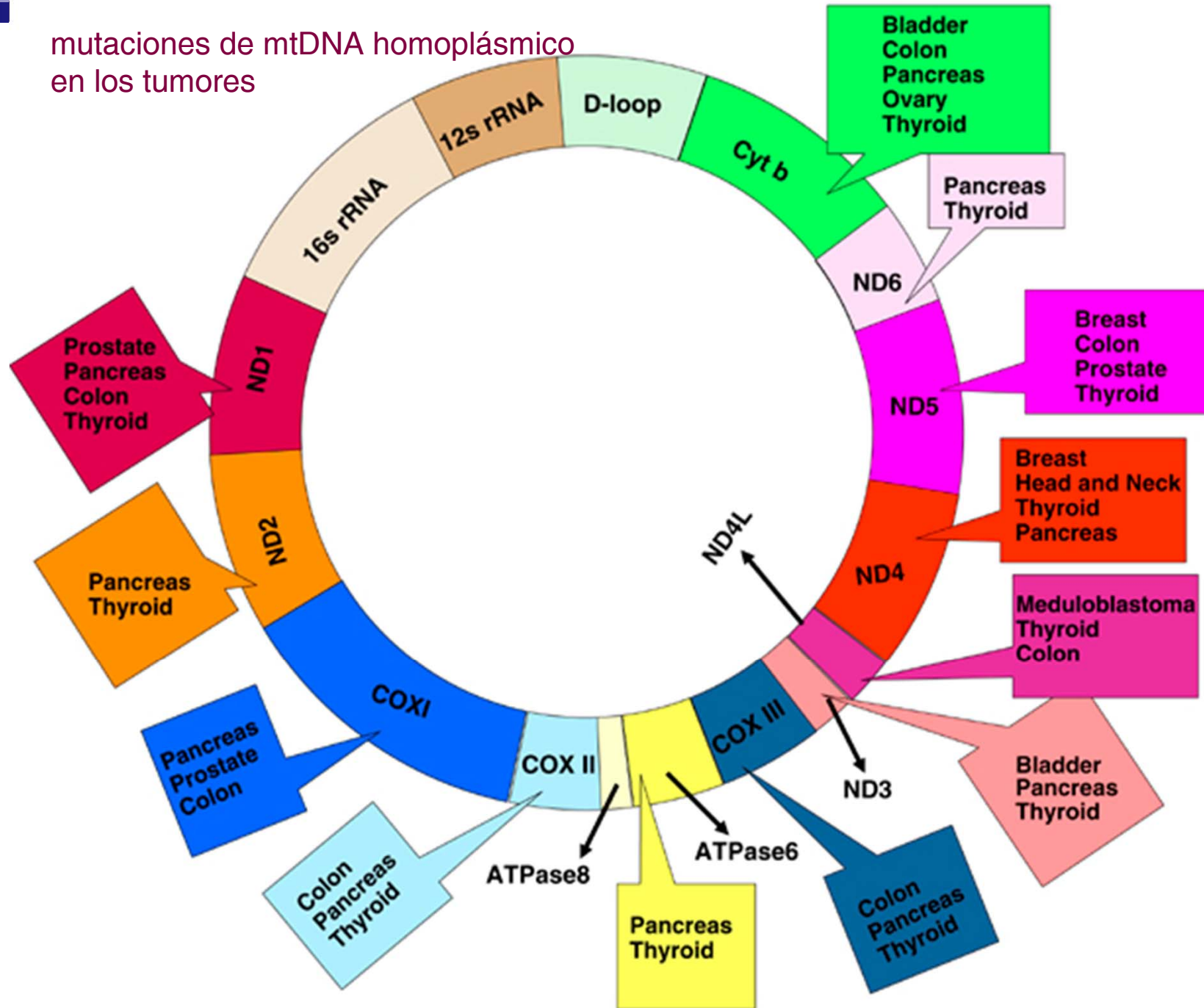


# Hoy veremos ...

- ¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?
- Tasa de mutaciones del mtDNA
- Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia
- **Enfermedades mitocondriales**
- Reconstruyendo la evolución del mtDNA
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- Retos bioinformáticos



mutaciones de mtDNA homoplásmico  
en los tumores





# Algunas enfermedades asociadas con mtDNA

- **MERRF** (Epilepsia mioclónica con fibras rojas desiguales)
- **MELAS** (encefalomiopatía, epilepsia, acidosis láctica, episodios tipo ictus)
- **LHON** (Atrofia óptica hereditaria de Leber)
- **Kearn-Sayre** (Problemas en los ojos, bloqueo cardíaco, ataxia y pérdida de la coordinación)
- **síndrome de Leigh** (Enfermedad cerebral grave poco frecuente en la infancia, también con problemas del corazón)

1 de cada 4.000 niños en EE.UU. desarrollan una enfermedad mitocondrial antes de los 10 años



## Métodos de Diagnóstico

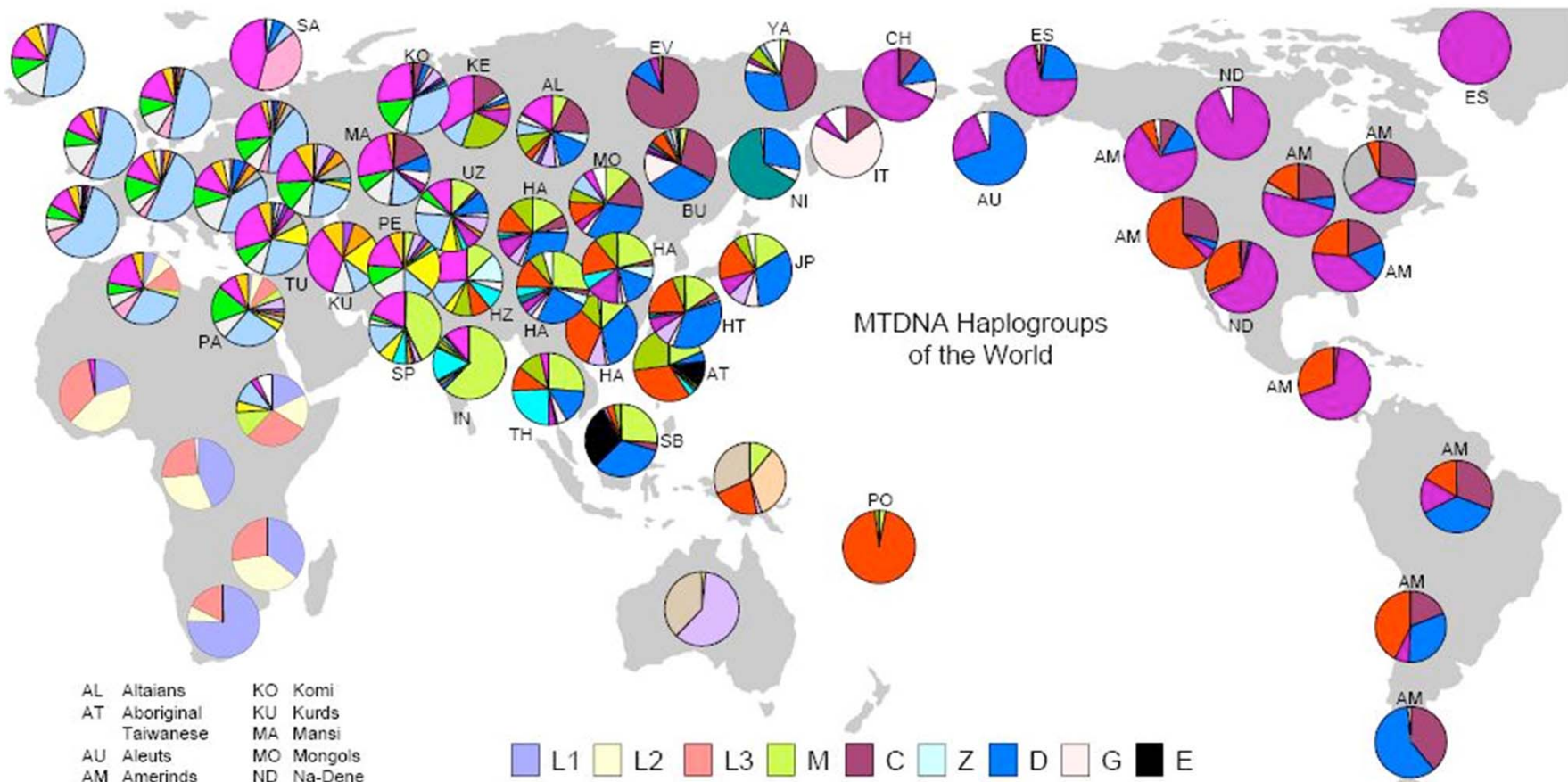
- Los patrones de herencia complejos y la heterogeneidad clínica de las enfermedades mitocondriales a menudo resultan en un **diagnóstico incorrecto o tardío** de las personas afectadas.
- Una historia clínica detallada y un examen junto con la interpretación experimentada de una batería de análisis de laboratorio **complejos** son necesarios para hacer un diagnóstico preciso.
- Una **historia detallada de la familia** es esencial en la detección de una línea materna de la herencia.
  - **pleiotropía** y **expresividad variable** es común en los diferentes miembros de la familia afectados (debido a heteroplasmia).
  - **pleiotropía** – múltiples efectos fenotípicos de un solo alelo o par de alelos.





# Hoy veremos ...

- ¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?
- Tasa de mutaciones del mtDNA
- Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia
- Enfermedades mitocondriales
- **Reconstruyendo la evolución del mtDNA**
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- Retos bioinformáticos



- |    |                      |    |                 |
|----|----------------------|----|-----------------|
| AL | Altaians             | KO | Komi            |
| AT | Aboriginal Taiwanese | KU | Kurds           |
| AU | Aleuts               | MA | Mansi           |
| AM | Amerinds             | MO | Mongols         |
| BU | Buryats              | ND | Na-Dene         |
| CH | Chukchi              | NI | Nivkhs          |
| ES | Eskimo               | PA | Palestine-Egypt |
| EV | Evenks               | PE | Persians (Iran) |
| HA | Han Chinese          | PO | Polynesians     |
| HT | Han Taiwanese        | SA | Saami           |
| HZ | Hazara               | SB | Sabah (Borneo)  |
| IN | India                | SP | South Pakistan  |
| IT | Itelmen              | TH | Thailand        |
| JP | Japanese             | TU | Turks           |
| KE | Kets                 | UZ | Uzbeks          |
|    |                      | YA | Yakuts          |

- |  |       |  |    |  |    |  |   |  |   |  |   |  |   |  |   |  |   |
|--|-------|--|----|--|----|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|
|  | L1    |  | L2 |  | L3 |  | M |  | C |  | Z |  | D |  | G |  | E |
|  | Q     |  | N  |  | I  |  | W |  | A |  | X |  | Y |  | R |  | B |
|  | F     |  | HV |  | H  |  | V |  | P |  | J |  | T |  | U |  | K |
|  | Other |  |    |  |    |  |   |  |   |  |   |  |   |  |   |  |   |

Specific tribes or locations are shown at left. Unlabelled pies are for general population in the area. African, American, and especially Polynesian areas are very large. The data in this chart is supposed to represent the situation before the recent European expansion beginning about 1500 AD. Assignments in Australia are somewhat iffy.

Copyright © 2005 J. D. McDonald

algunos haplotipos se han relacionado con alteraciones metabólicas y predisposición a enfermedades

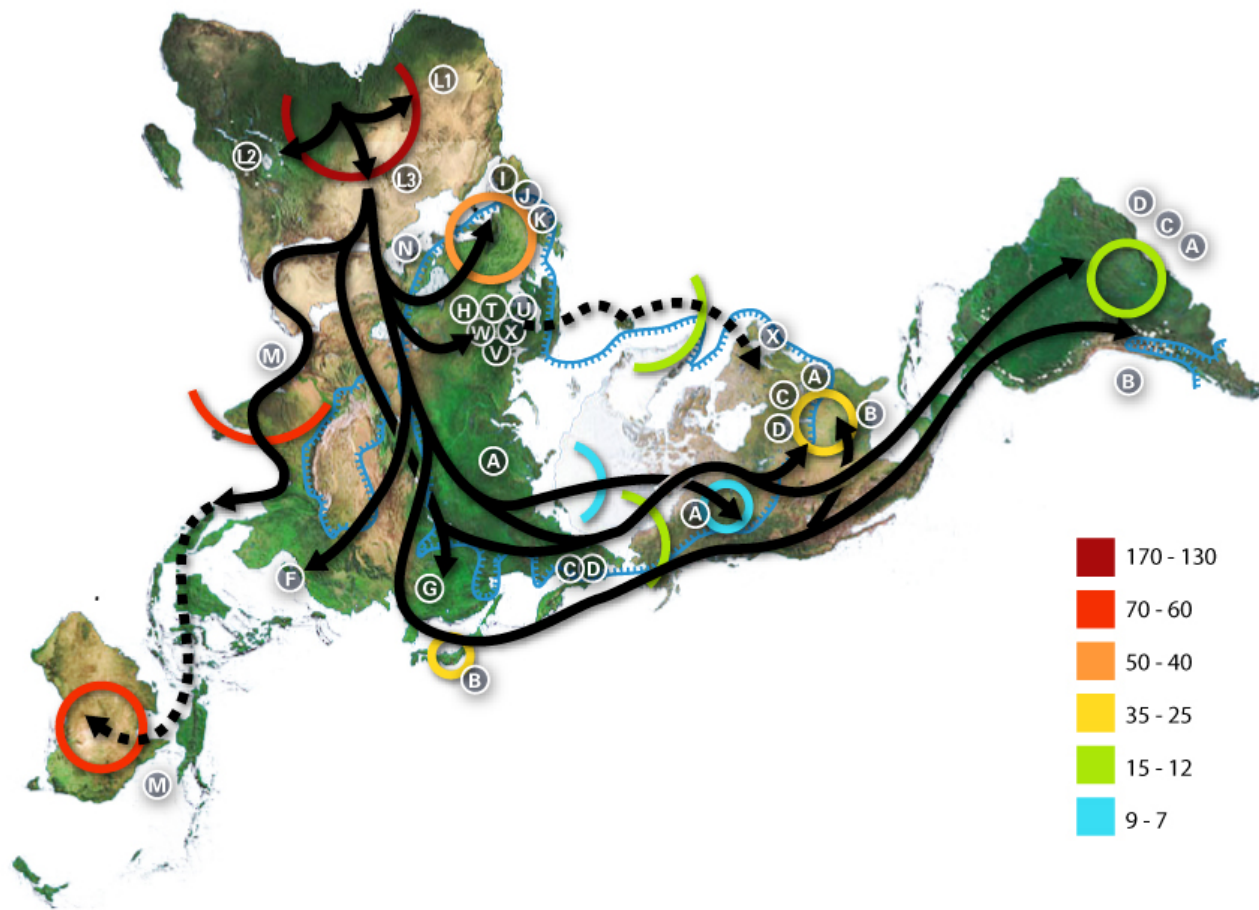


# Mapa de haplogrupos

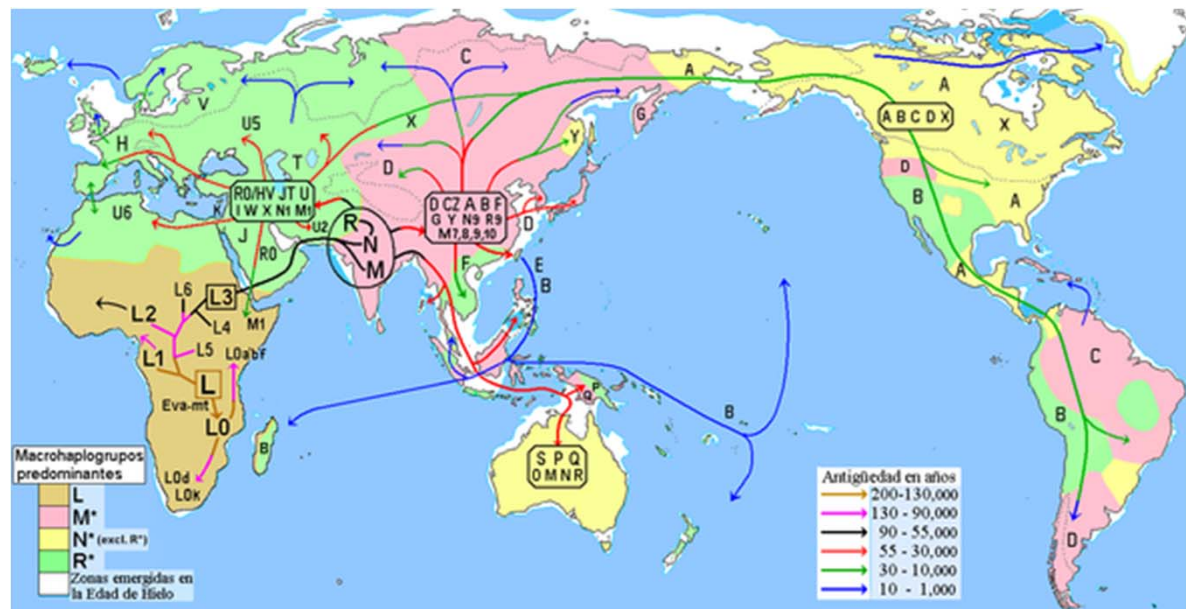
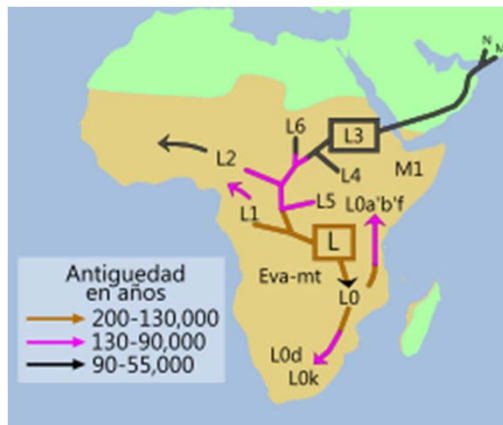
- Mapa de haplogrupos en

[http://www.eupedia.com/europe/maps\\_mtdna\\_haplogroups.shtml](http://www.eupedia.com/europe/maps_mtdna_haplogroups.shtml)

# Haplogrupos



# La Eva mitocondrial





# Filogenia mitocondrial

- Tenemos las secuencias de mtDNA de algunos individuos y queremos reconstruir su historia evolutiva
- Se trata de construir el **árbol filogenético** que nos dice qué individuos tienen un antepasado común y a qué profundidad
- Si tenemos un nuevo individuo con una mutación, **sitarlo en el árbol nos dice si se trata de una mutación patógena**
- Se conocen 30000 secuencias de DNA mitocondrial humano



# Hoy veremos ...

- ¿Qué es el DNA mitocondrial (mtDNA)?
- Tasa de mutaciones del mtDNA
- Herencia de mtDNA: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia
- Enfermedades mitocondriales
- Reconstruyendo la evolución del mtDNA
  - Las 7 Evas, estudios poblacionales
  - Detectar si una mutación es patógena
- **Retos bioinformáticos**





# Retos en bioinformática

- Evolución
  - Estudios poblacionales: definición haplogrupos
  - Construcción de grandes filogenias
  - Visualización de grandes filogenias
  - Predicción de patogenicidad
- Bases de Datos, extracción de información útil:  
heteroplasma
- Genética forense
- ...