













C3 INFORMACIÓN CELULAR

11-MUTACIONES

© J. L. Sánchez Guillén

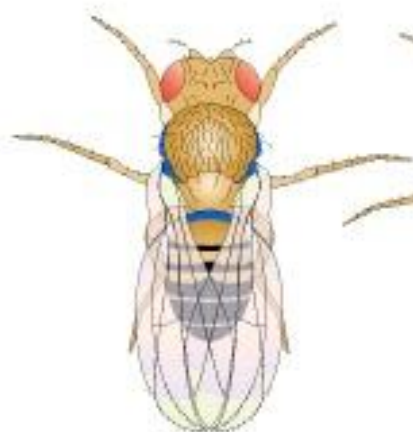
IES Pando - Oviedo – Departamento de Biología y Geología

-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numéricas
-  5- El cáncer: enfermedad genética

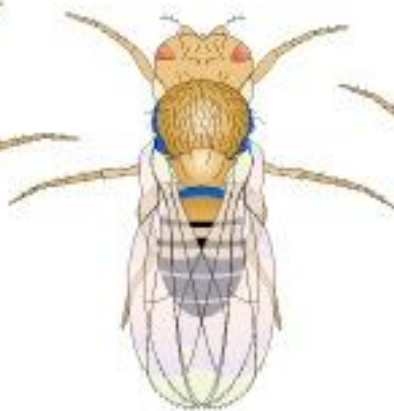
-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numéricas
-  5- El cáncer: enfermedad genética

MUTACIONES

CONCEPTO: Son cambios en la información hereditaria como consecuencia de alteraciones en el material genético: ADN, genes, cromosomas, cariotipo.



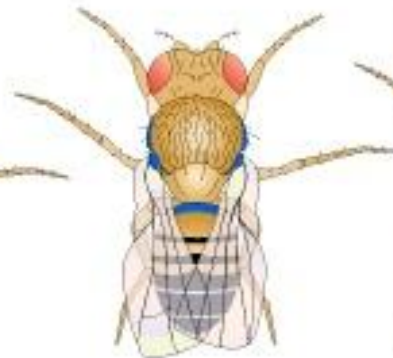
Wild type



Bar eyes



Cut wings



Rudimentary wings



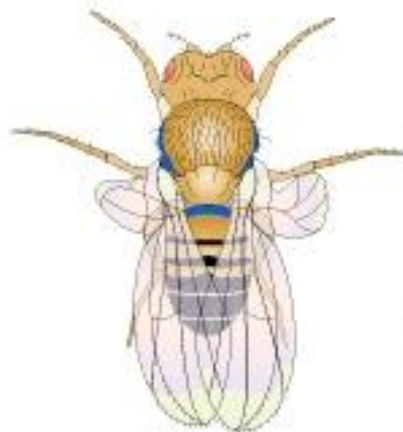
Rotated abdomen



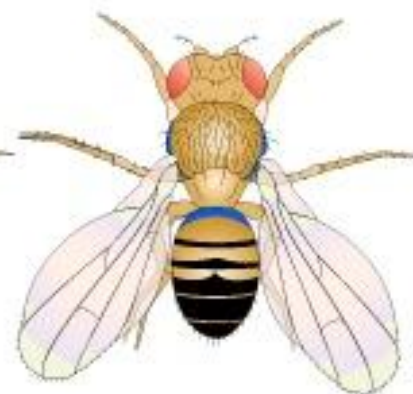
Vestigial wings



Curly wings



Bithorax



Dichaeete

CARACTERÍSTICAS y CLASES:







Pueden producirse en células **somáticas** o en células **germinales** (los más trascendentales). Sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si afectan a las células somáticas se extinguen, por lo general con el individuo, a menos que se trate de un organismo con reproducción asexual.

Pueden ser: **naturales** (espontáneas) o **inducidas** (provocadas artificialmente con radiaciones, sustancias químicas u otros agentes mutágenos).

CLASES:

Se distinguen tres tipos de mutaciones según la extensión del material genético afectado:

- **Génicas**
- **Cromosómicas estructurales**
- **Cromosómicas numéricas o genómicas**

-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numéricas
-  5- El cáncer: enfermedad genética

MUTACIONES GÉNICAS:

Son aquellas que producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen. Existen varios tipos:

▶ **Sustituciones** de pares de bases. Éstas pueden ser:

× **Transiciones:** Es el cambio en un nucleótido de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.

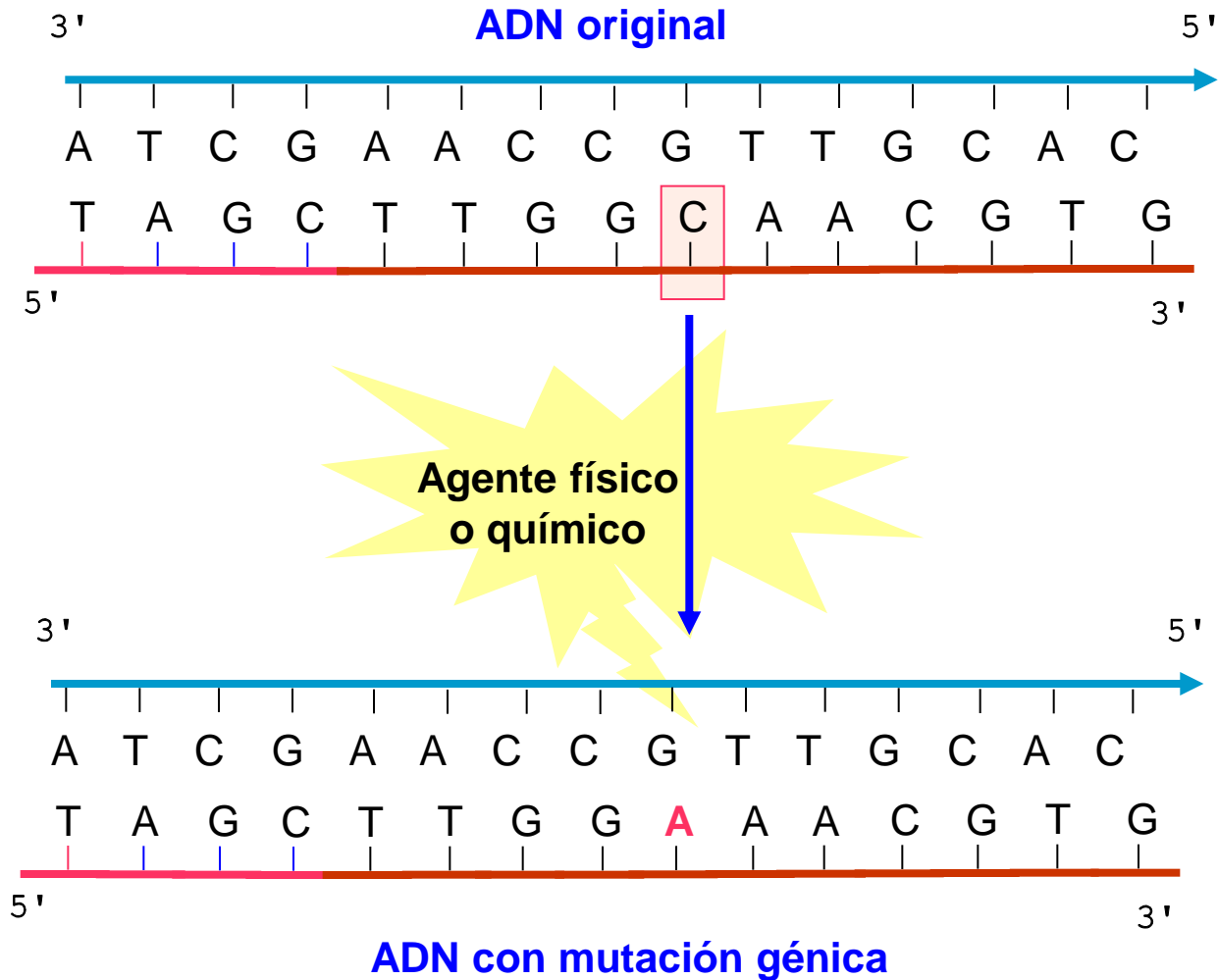
× **Transversiones:** Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.

▶ **Perdida o inserción de nucleótidos**, lo que induce a un corrimiento en el orden de lectura. Pueden ser:

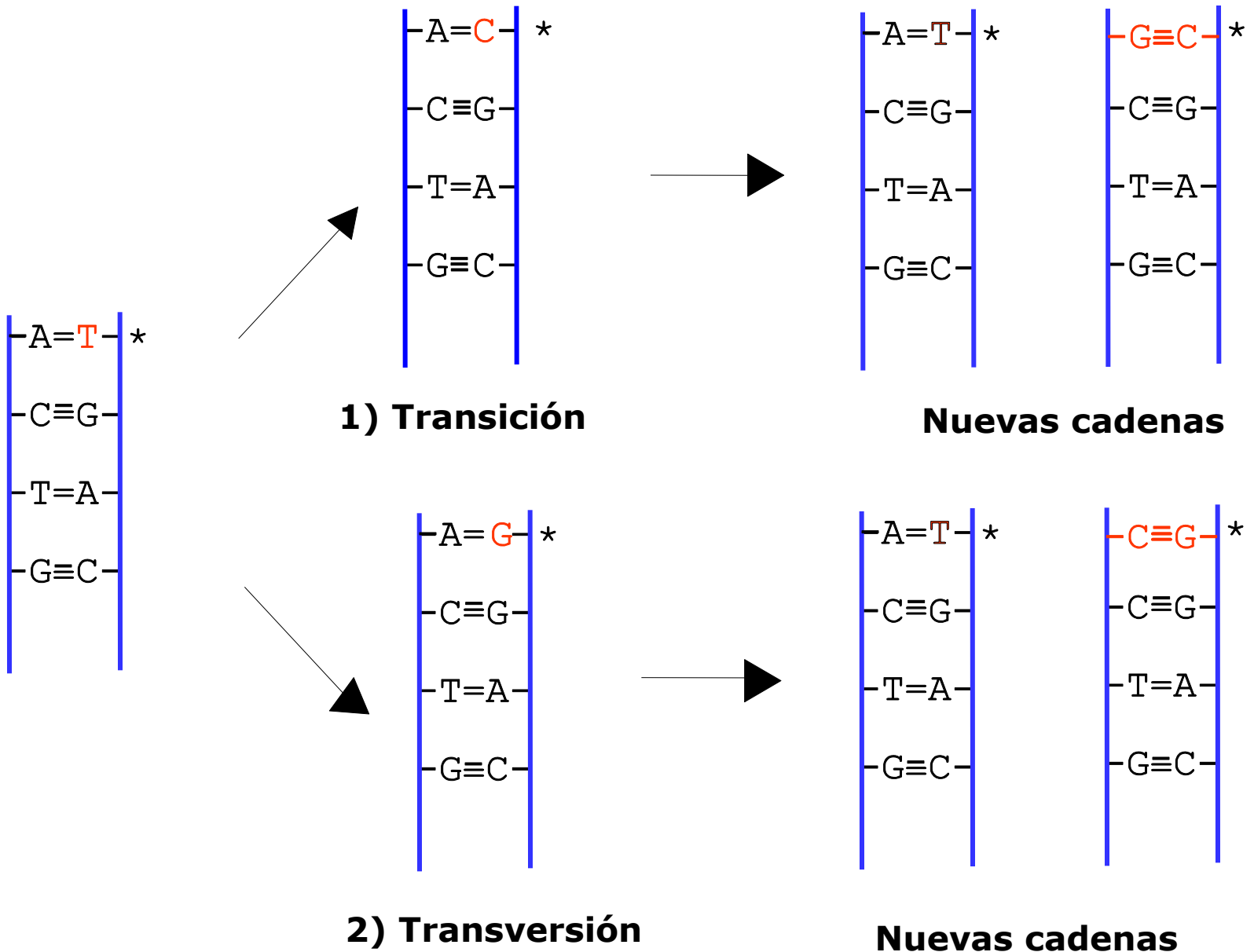
× **Adiciones génicas:** Es la inserción de nucleótidos en la secuencia del gen.

× **Deleciones génicas:** Es la pérdida de nucleótidos.

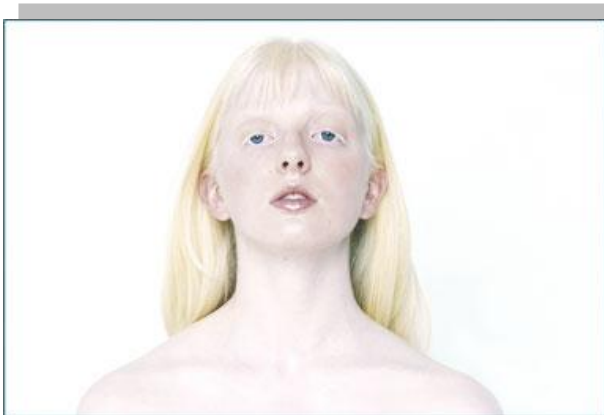
Las mutaciones génicas se producen cuando se altera la secuencia de nucleótidos del gen por causas físicas (radiaciones) o químicas.



Clases de mutaciones génicas: Transiciones y transversiones



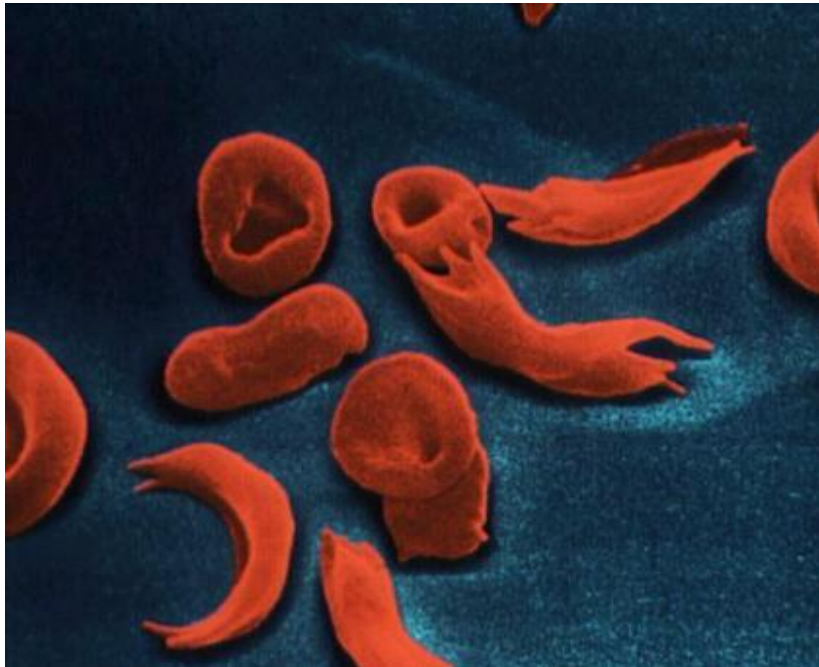
El albinismo es causado por una mutación génica.



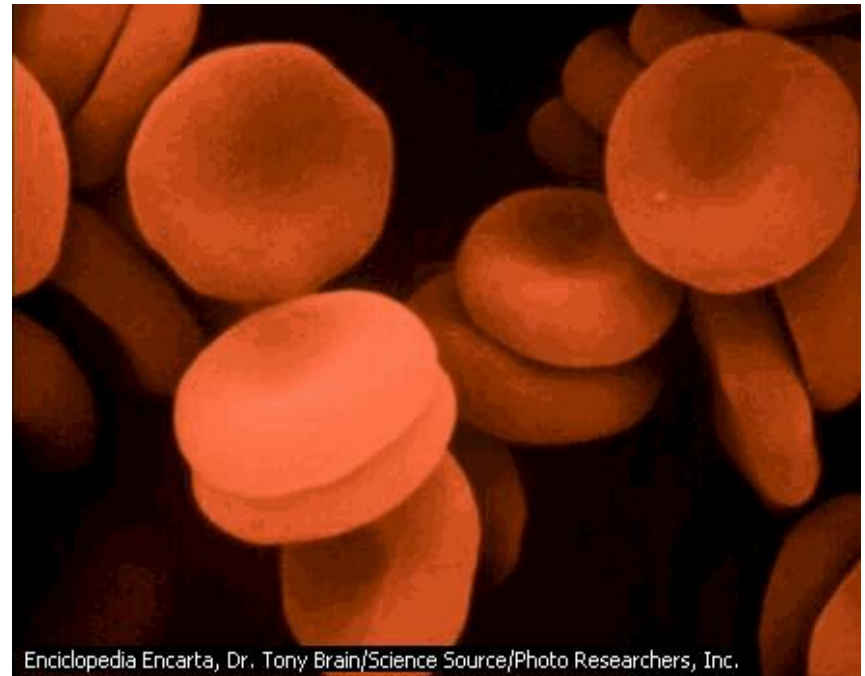
UN caso de mutación génica: La anemia falciforme o drepanocitosis.

Esta enfermedad genética da lugar, en las personas que la padecen, a una forma de hemoglobina, la hemoglobina S. Debido a esto los glóbulos rojos adoptan una forma de hoz cuando disminuye su oxigenación, obturando los capilares sanguíneos.

La causa está en una mutación del gen que genera las cadenas β de la hemoglobina, gen que se localiza en el cromosoma 11, donde ha ocurrido un cambio en el codón GAG a GTG, que da por resultado la sustitución de un aminoácido, valina, por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β .



Anemia falciforme



Enciclopedia Encarta, Dr. Tony Brain/Science Source/Photo Researchers, Inc.

Glóbulos rojos normales

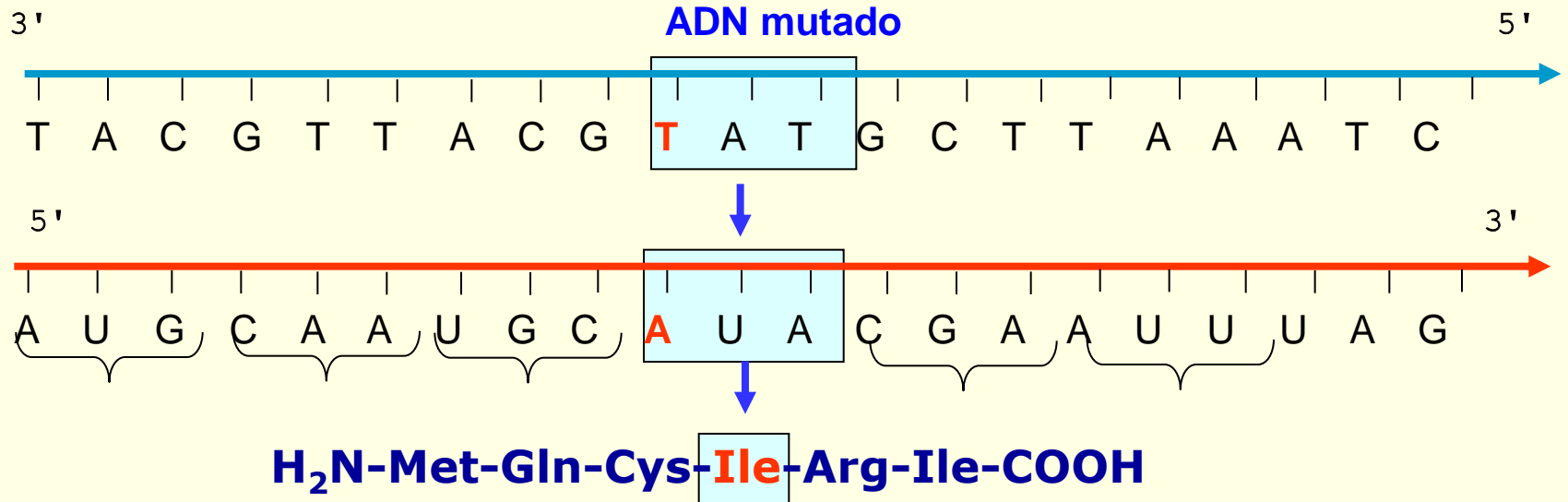
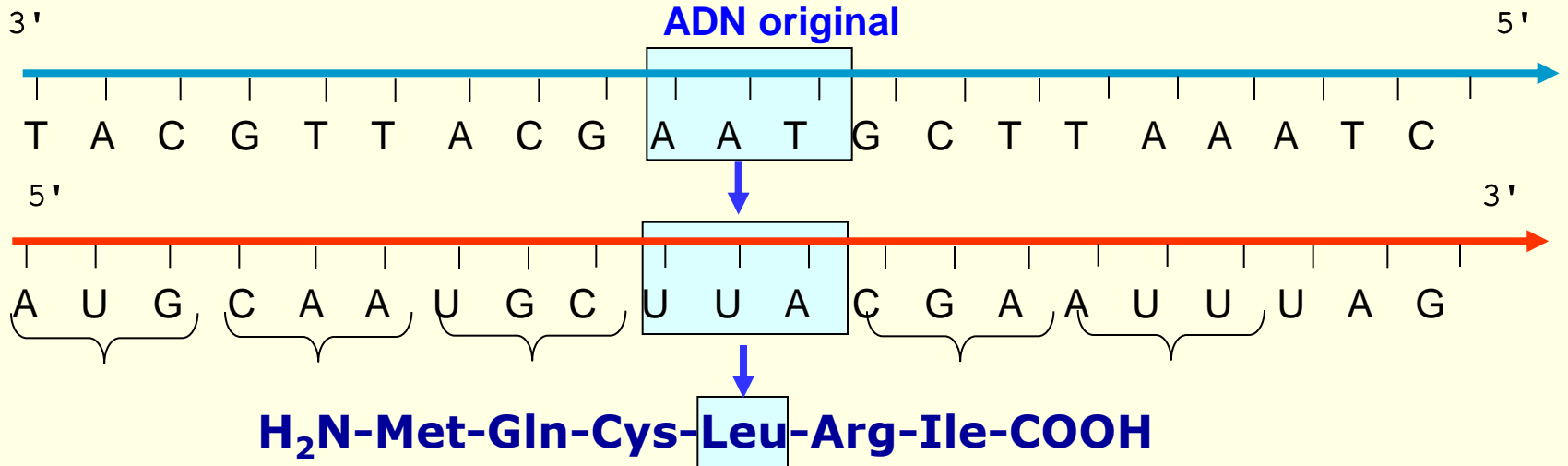
Mutaciones génicas: Consecuencias.

Las **sustituciones** provocan la alteración de un único triplete y, por tanto, salvo que indiquen un triplete de parada, o un aminoácido del centro activo de una enzima, pueden no ser perjudiciales. Sin embargo, las mutaciones que impliquen un corrimiento en el orden de lectura, **adiciones** o **deleciones**, salvo que se compensen entre sí, pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y sus consecuencias suelen ser graves.

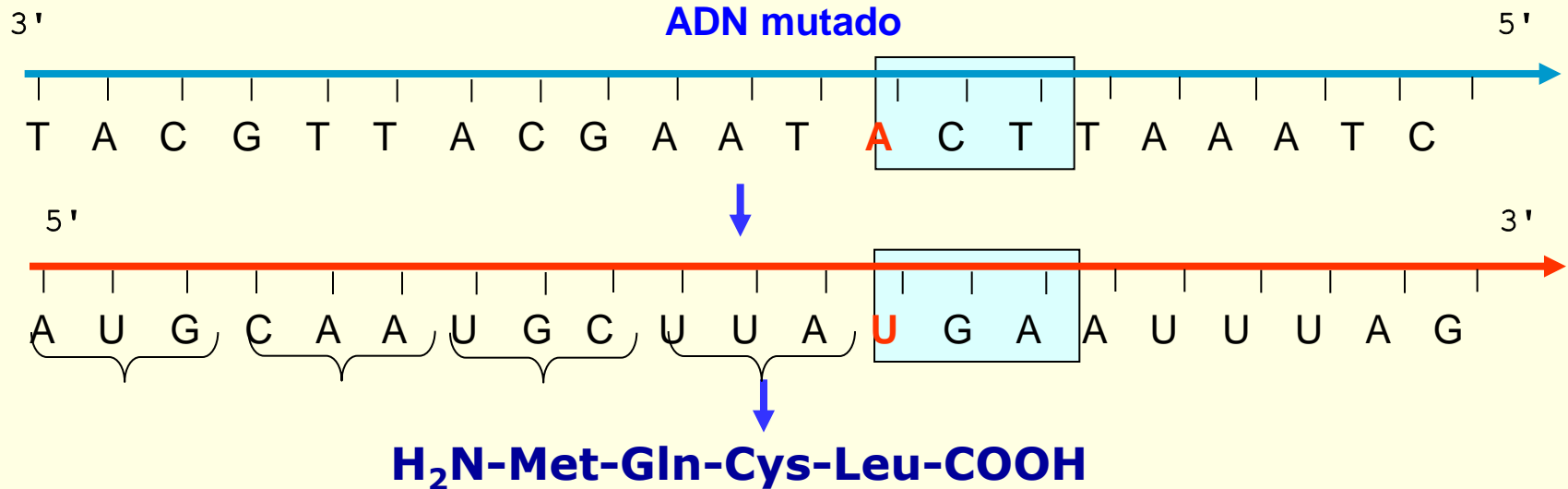
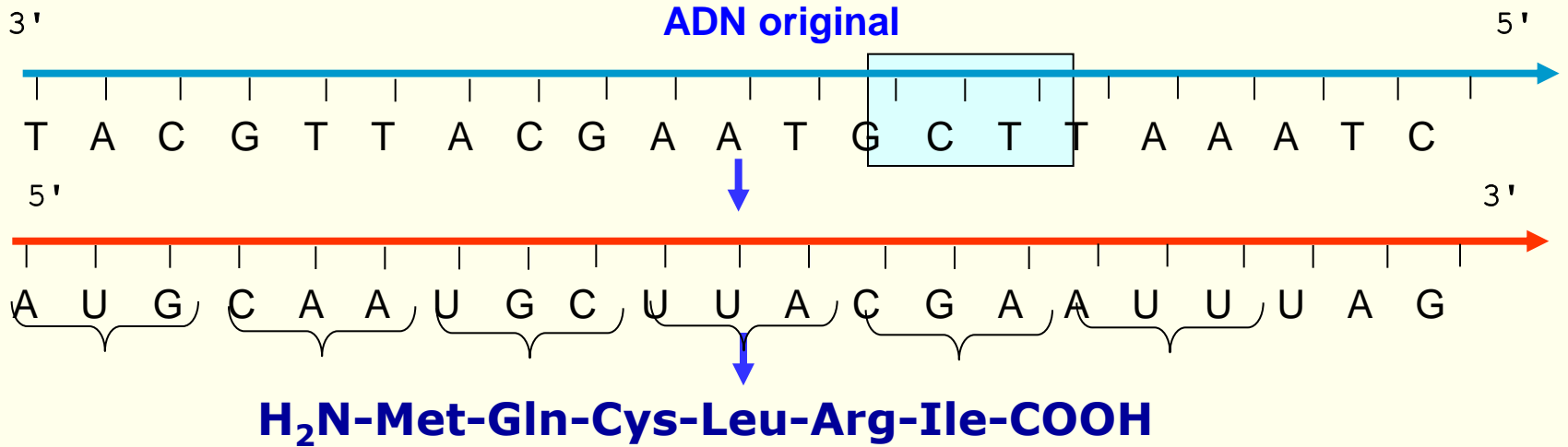
Consecuencias de una sustitución

	ADN	ARNm	Aminoácido	Consecuencias
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Ninguna, pues el codón codifica el mismo aminoácido
Mutado	-A-C-G-	-U-G-C-	Cys	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Sustitución de un aminoácido por otro, pues el codón codifica un aminoácido distinto.
Mutado	-A-C-C-	-U-G-G-	Trp	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Generación de una señal de stop.
Mutado	-A-C-T-	-U-G-A-	Stop	

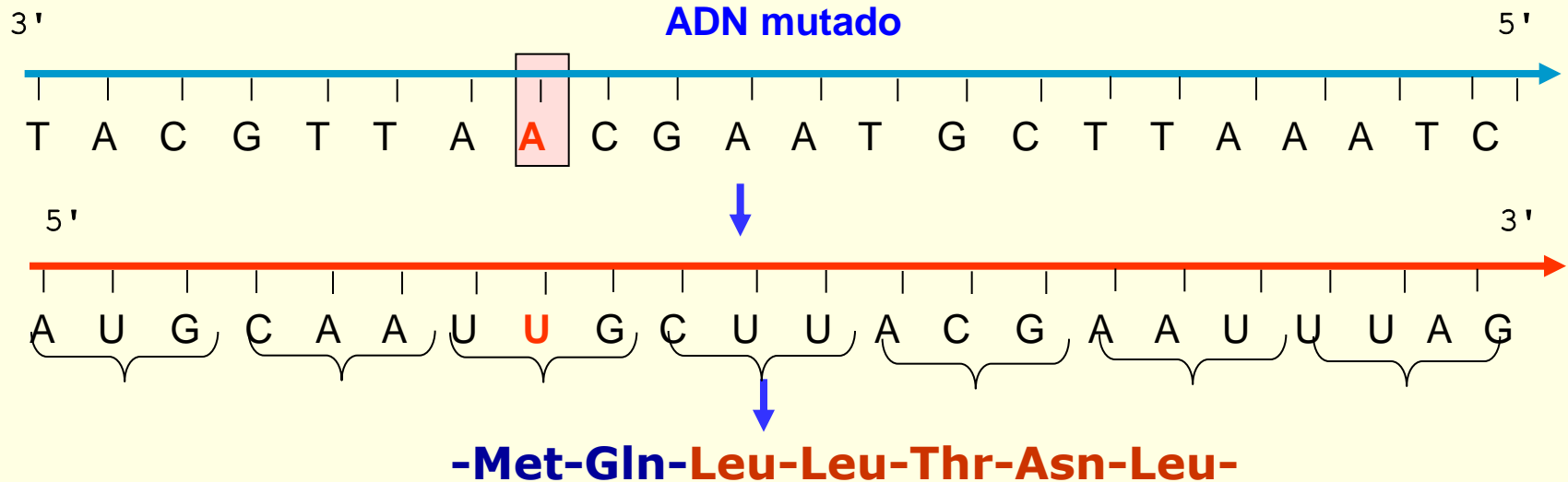
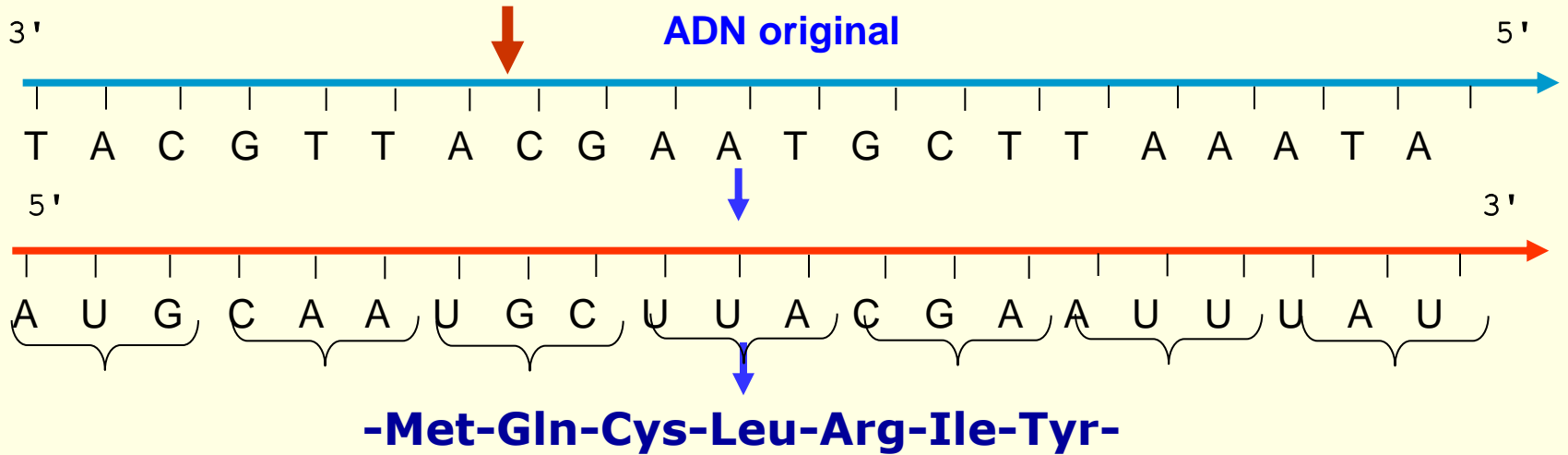
Consecuencias de una sustitución: Cambio de un aminoácido por otro.









Consecuencias de una sustitución: Generación de una tripleta de stop.



Consecuencias de una adición: Corrimiento en el orden de lectura.



-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numéricas
-  5- El cáncer: enfermedad genética

MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES:

Son los cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se pueden agrupar en dos tipos:

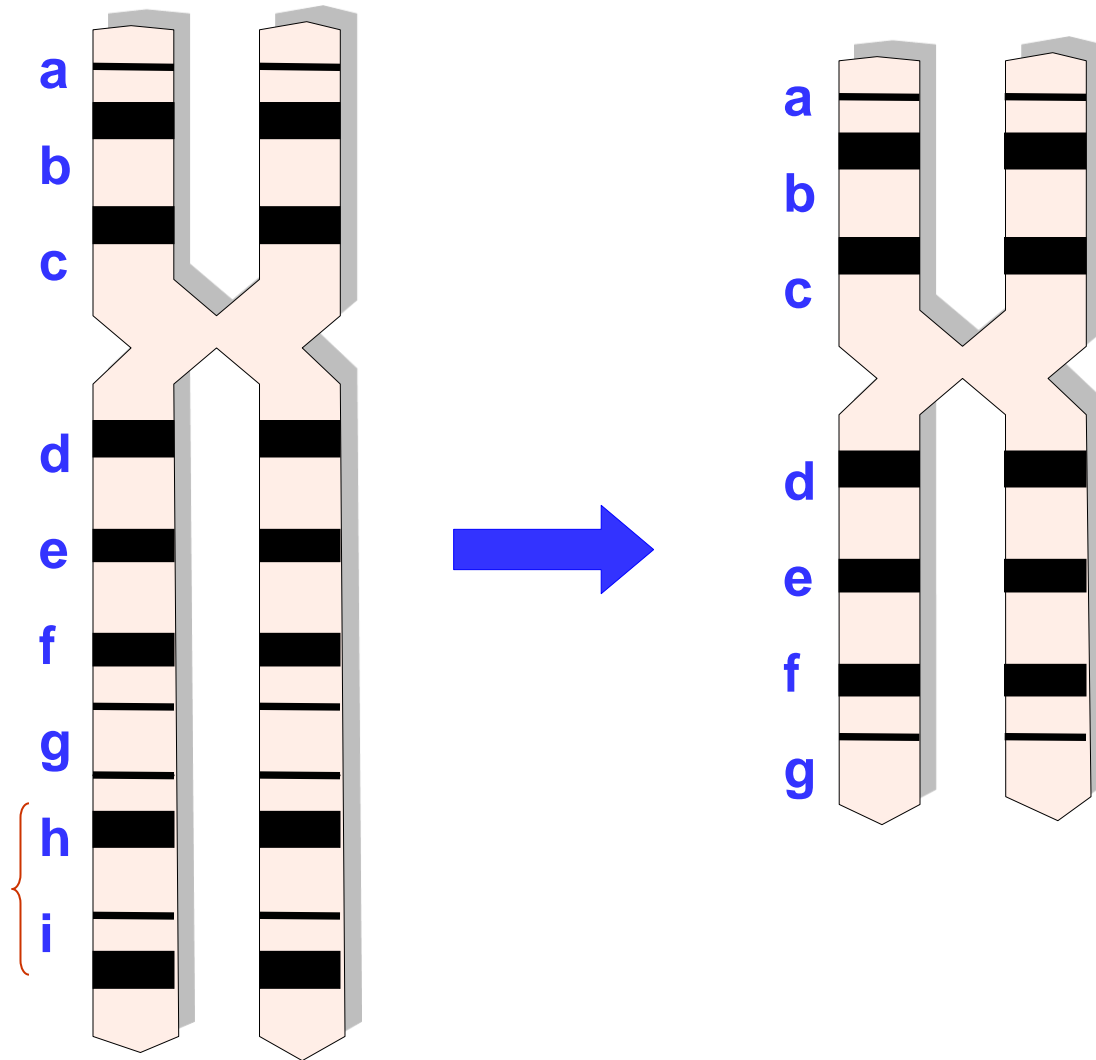
a) Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos:

- × **Delección cromosómica:** Es la pérdida de un segmento de un cromosoma.
- × **Duplicación cromosómica:** Es la repetición de un segmento del cromosoma.

b) Las que suponen variaciones en la distribución de los segmentos de los cromosomas.

- × **Inversiones:** Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en posición invertida.
- × **Translocaciones:** Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en otro cromosoma.
- × **Inserción** en un cromosoma de un segmento cromosómico perteneciente a otro cromosoma.

Ejemplo de mutación cromosómica: **delección** de un segmento cromosómico (h, i).

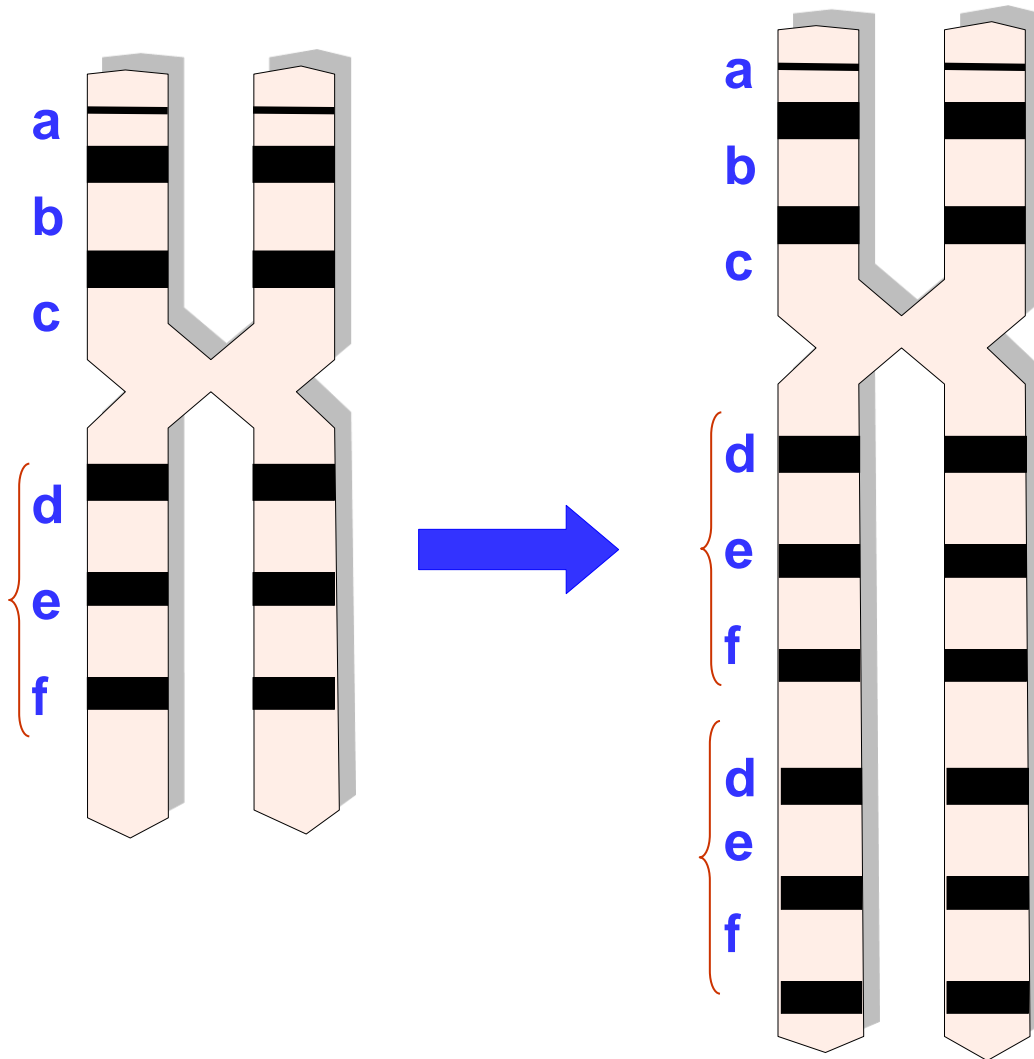


Mutación cromosómica
estructural: deleción
cromosómica.

Pérdida de un
segmento
cromosómico.

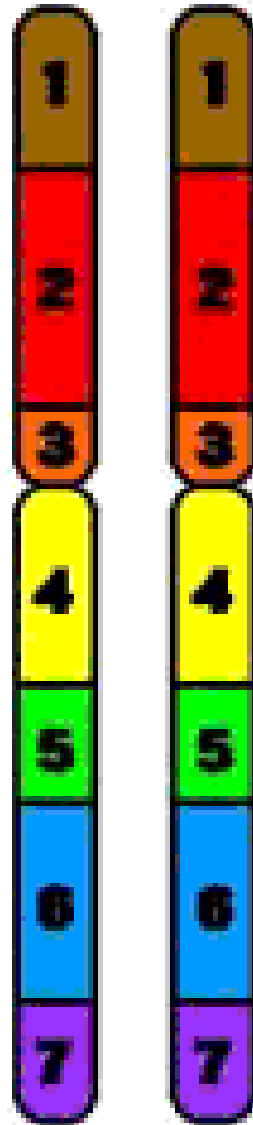


Ejemplo de mutación cromosómica: **duplicación** de un segmento cromosómico (d, e, f).

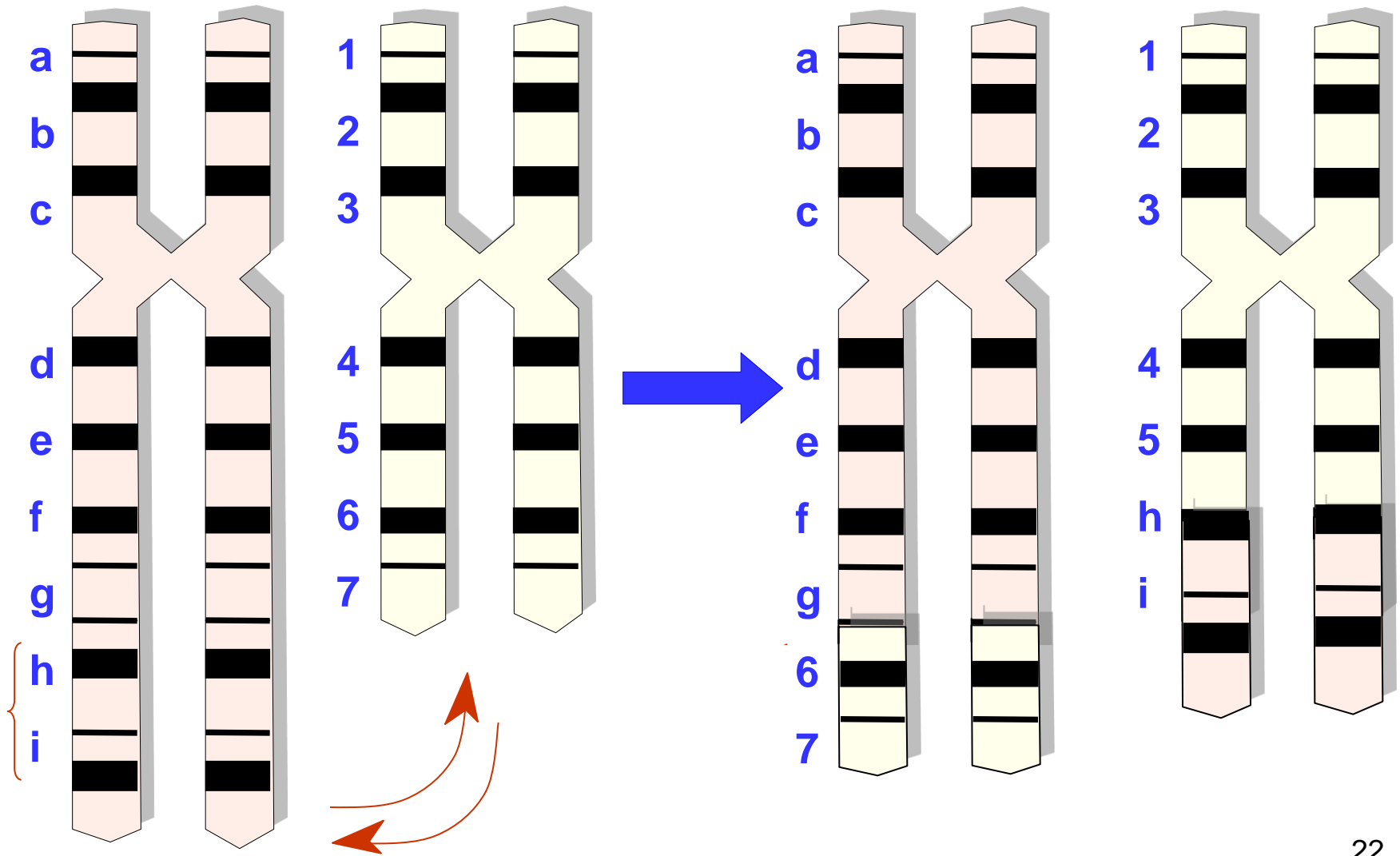


Mutación
cromosómica
estructural:
Duplicación.

Un cromosoma
presenta un
segmento repetido.

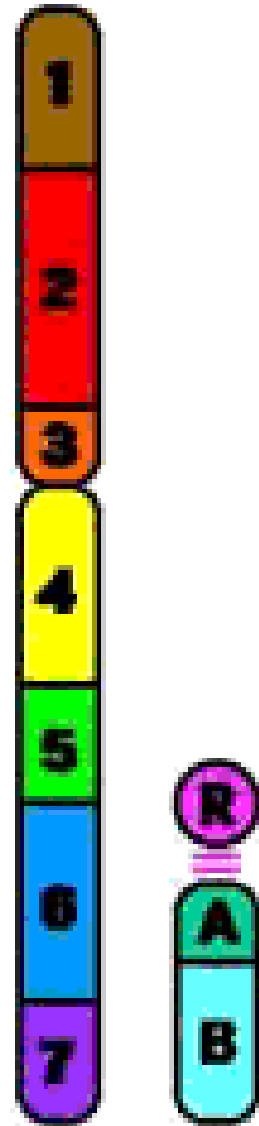


Ejemplo de mutación cromosómica: **translocación** (h, i-6, 7).

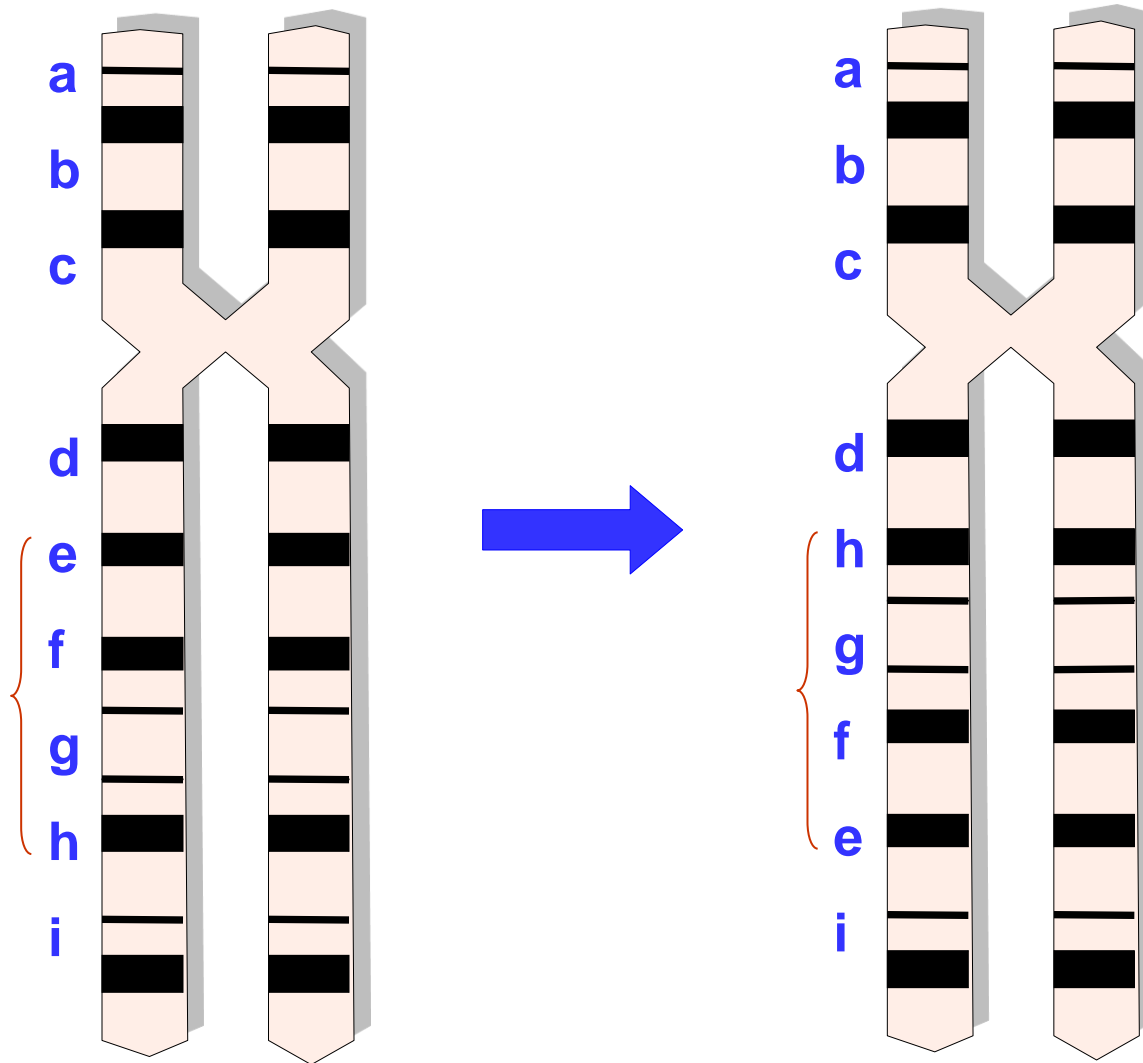


Mutación cromosómica
estructural: Translocación
recíproca.

Intercambio de
segmentos cromosómicos
entre cromosomas. Sin
pérdida ni ganancia de
material génico.



Ejemplo de mutación cromosómica: **inversión** de un segmento cromosómico (e, f, g, h).



Mutación cromosómica
estructural: Inversión
paracéntrica.

Un segmento
cromosómico está
dispuesto de manera
invertida en el
cromosoma sin que ello
afecte al centrómero.

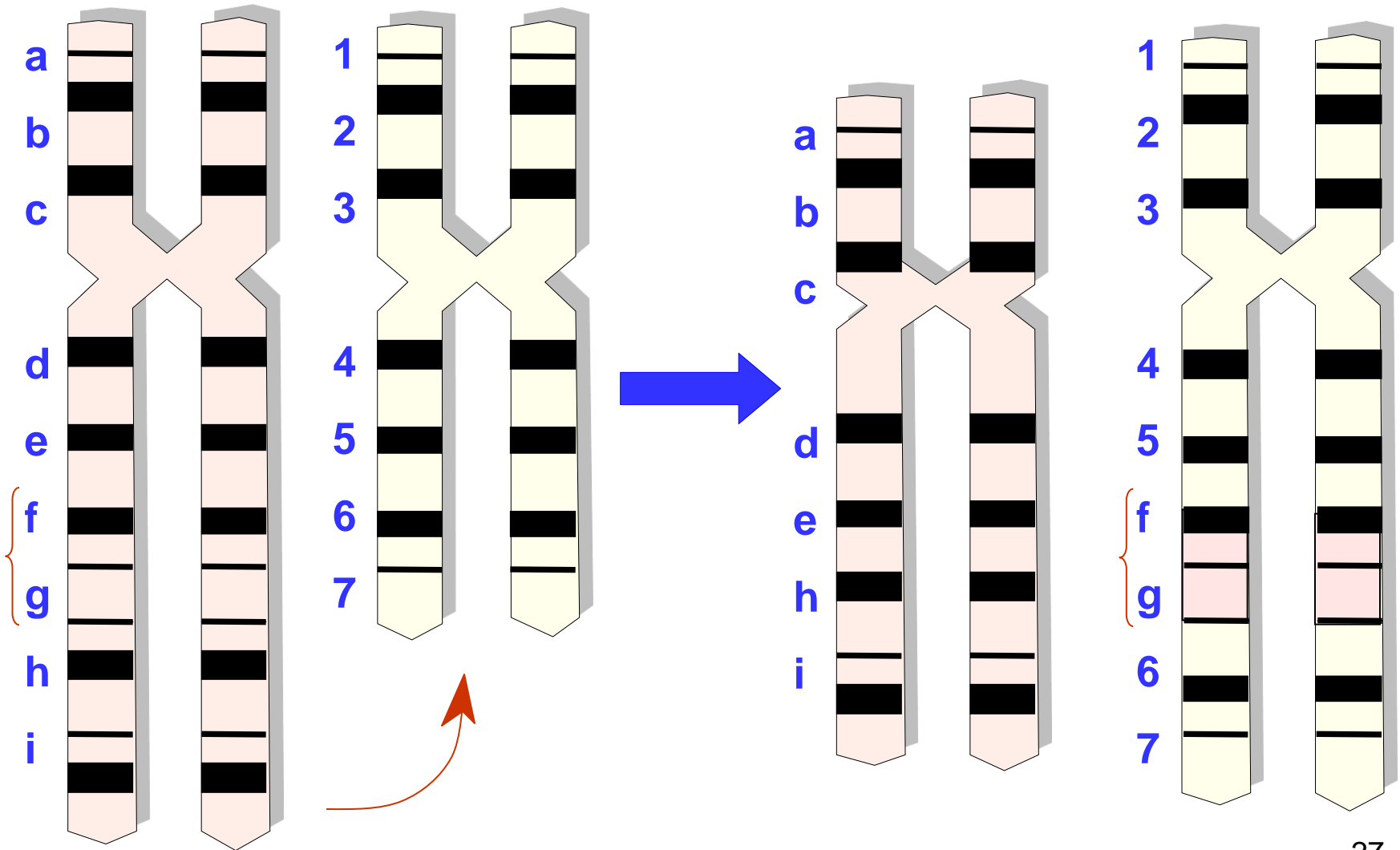


Mutación cromosómica
estructural: Inversión
pericéntrica.

Un segmento
cromosómico, que
incluye al centrómero, se
dispone de manera
invertida en el
cromosoma.

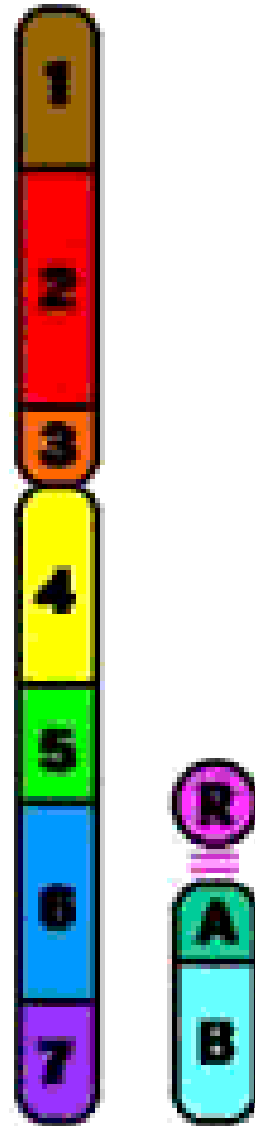


Ejemplo de mutación cromosómica: **inserción** del segmento f,g.

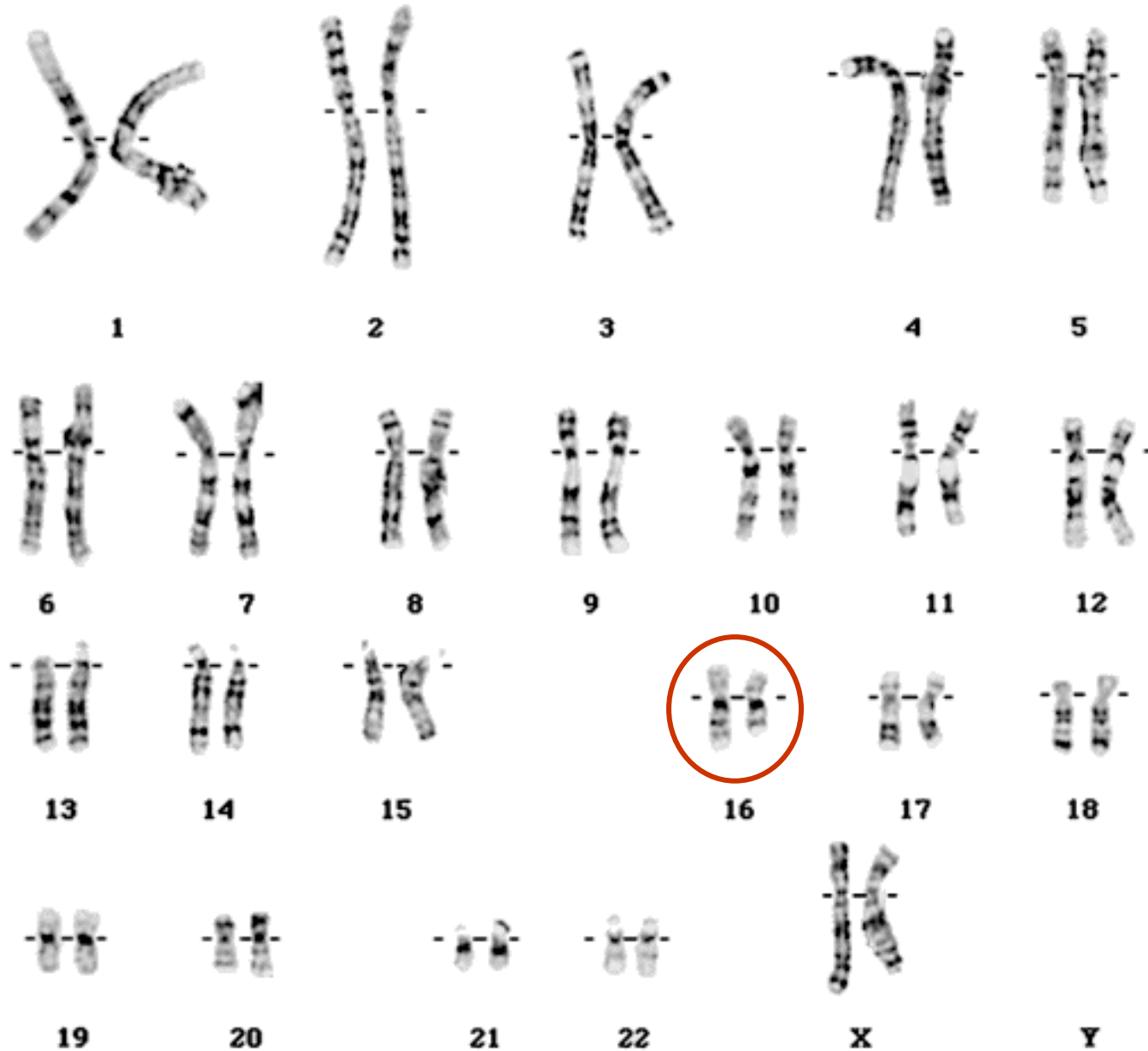


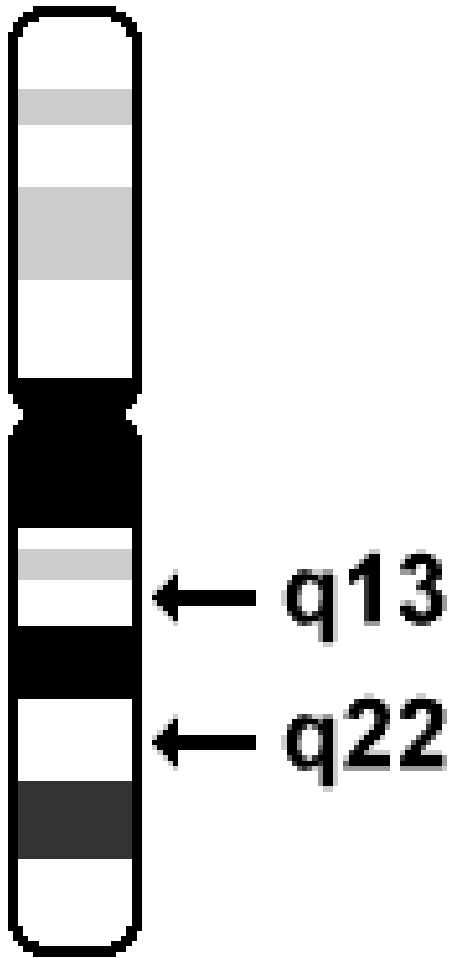
Mutación
cromosómica
estructural: Inserción.

Un segmento
cromosómico se
inserta en otro
cromosoma no
homólogo.



Ejemplo de
deleción: Cariotipo
con una deleción en
uno de los
cromosomas del par
16.



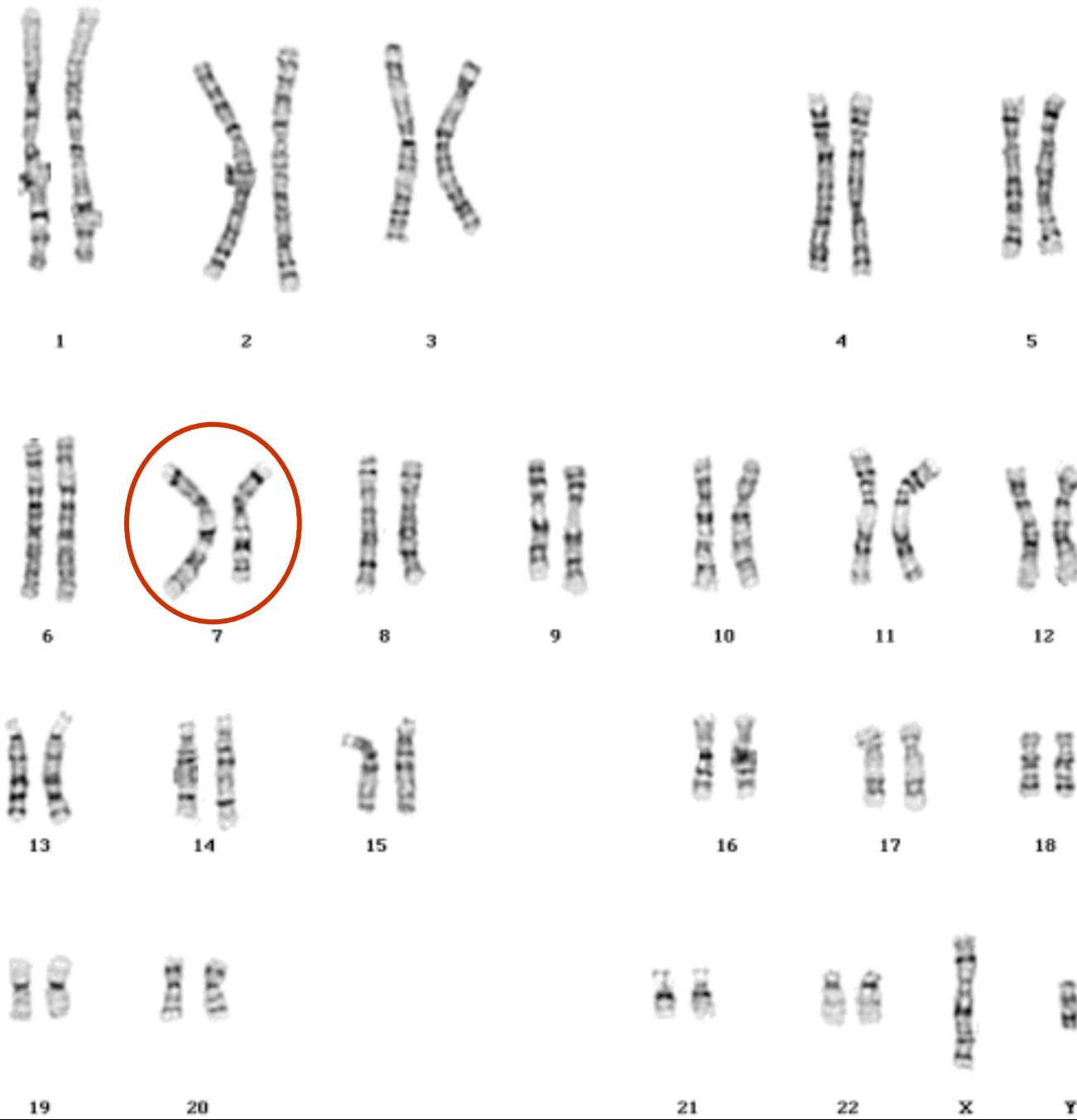


**Cromosoma 16
normal**



**Cromosoma 16
con deleción**

Ejemplo de deleción:
Cariotipo con una
deleción en uno de
los cromosomas del
par 7.





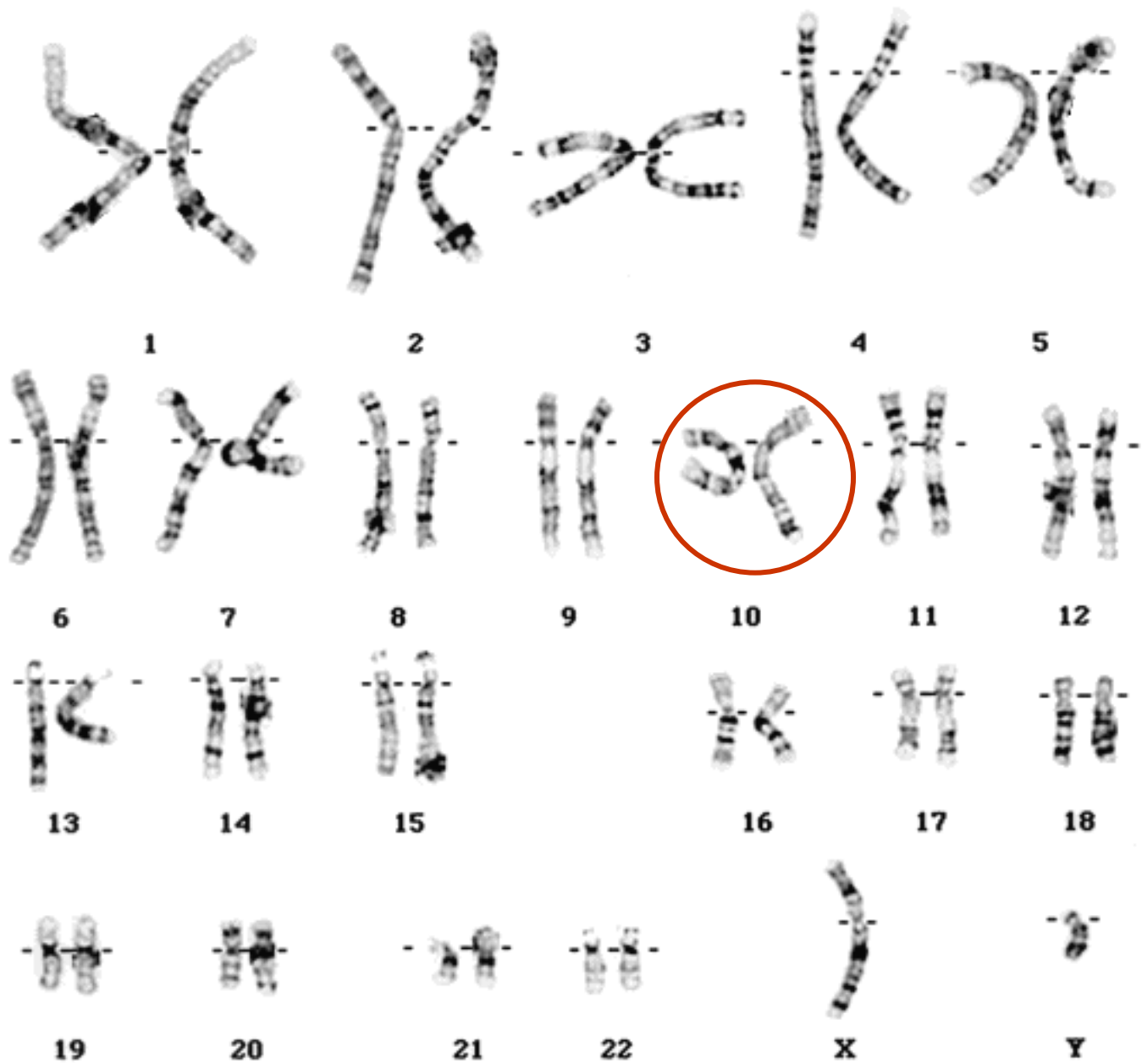
← q11.23
← q21.2

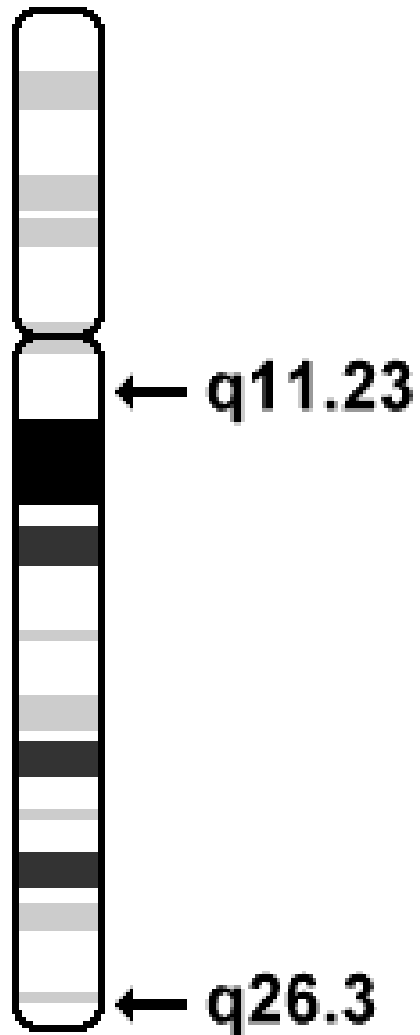
**Cromosoma 7
normal**



**Cromosoma 7
con delección**

Ejemplo de inversión: Cariotipo con una inversión en uno de los cromosomas del par 10.





**Cromosoma 10
normal**



**Cromosoma 10
con inversión**

Efecto fenotípico de las mutaciones cromosómicas estructurales:

-Las deleciones y duplicaciones producen un cambio en la cantidad de genes y por tanto tienen efectos fenotípicos, por lo general **deletéreos** (mortales).

- Las inversiones y translocaciones no suelen tener efecto fenotípico, pues el individuo tiene los genes correctos, aunque de las translocaciones pueden derivarse problemas de **fertilidad** por apareamiento defectuoso de los cromosomas durante la gametogénesis o la aparición de descendientes con anomalías.







Ejemplo de mutación cromosómica estructural: En la especie humana, una deleción particular en el cromosoma 5 provoca el síndrome " cri du chat" (grito de gato) que se caracteriza por microcefalia, retraso mental profundo y detención del crecimiento.

Importancia evolutiva de las mutaciones cromosómicas estructurales.-

La deleción apenas tiene importancia evolutiva, mientras que la duplicación en cambio posee una importancia evolutiva grande.

Las inversiones y translocaciones están también asociadas de una forma importante a la evolución, por ejemplo la fusión de dos cromosomas acrocéntricos puede dar lugar a uno metacéntrico, como ha ocurrido con el cromosoma 2 de la especie humana, que es el resultado de la fusión de dos cromosomas de un mono antepasado antropomorfo.

Distintos genes de hemofilia se han adquirido por duplicaciones en el transcurso de la evolución.

-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numérica
-  5- El cáncer: enfermedad genética

Mutaciones cromosómicas numéricas o genómicas:

Son alteraciones en el número de los cromosomas propios de la especie. Pueden ser: **Euploidías** y **Aneuploidías**.

a) **Euploidía:** Cuando afecta al número de juegos completos de cromosomas con relación al número normal de cromosomas de la especie.

Las euploidías se pueden clasificar por el número de cromosomas que se tengan en:

× **Monoploidía o haploidía:** Si las células presentan un solo juego (n) de cromosomas.

× **Poliploidía:** Si presentan más de dos juegos; pudiendo ser: triploides ($3n$), tetraploides ($4n$), etc.

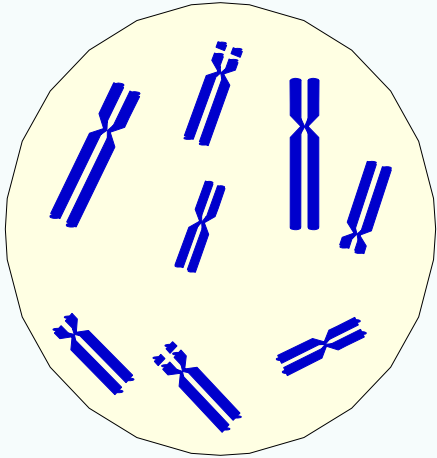
También se pueden clasificar por la procedencia de los cromosomas en:

× **Autopoliploidía.** Si todos los juegos proceden de la misma especie.

× **Alopoliploidía.** Si los juegos proceden de la hibridación de dos especies.

Euploidías en una especie con $2n=8$ cromosomas

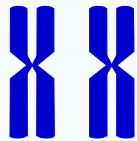
8 Cromosomas



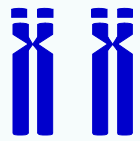
Cariotipo



1



2



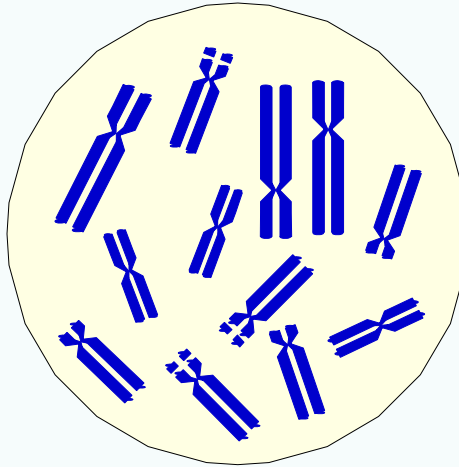
3



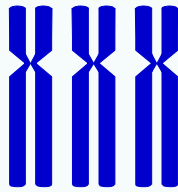
4

Diploide $2n$

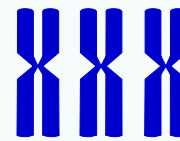
12 Cromosomas



Cariotipo



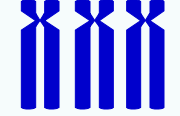
1



2



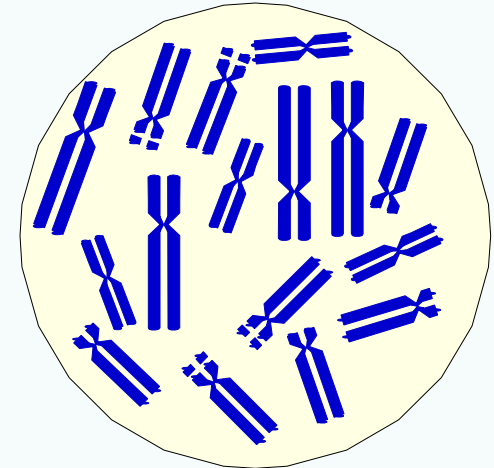
3



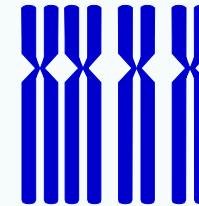
4

Triploide $3n$

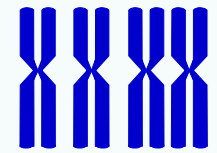
16 Cromosomas



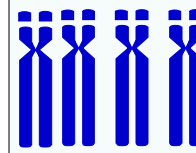
Cariotipo



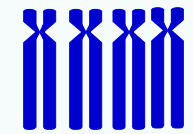
1



2



3



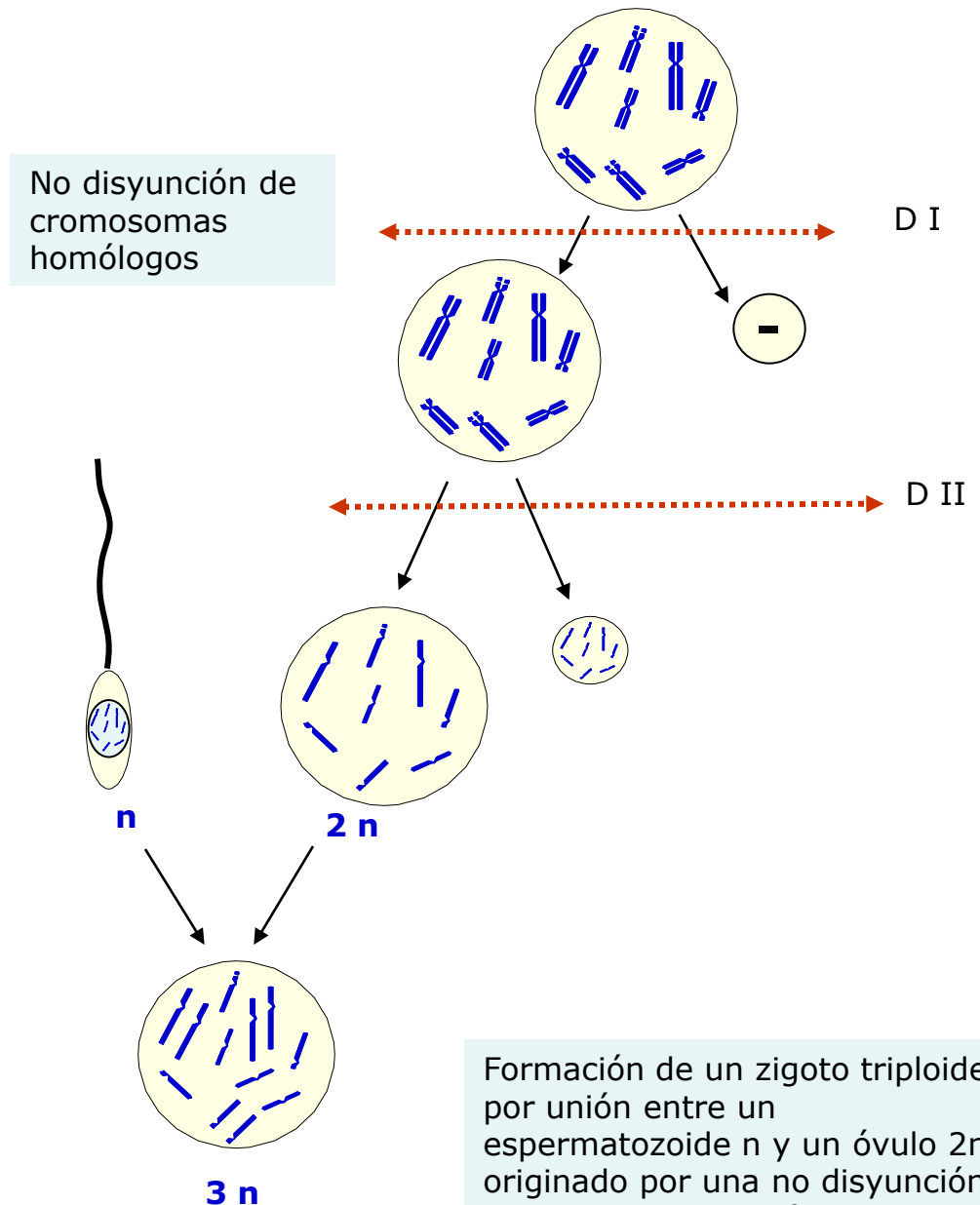
4

Tetraploide $4n$

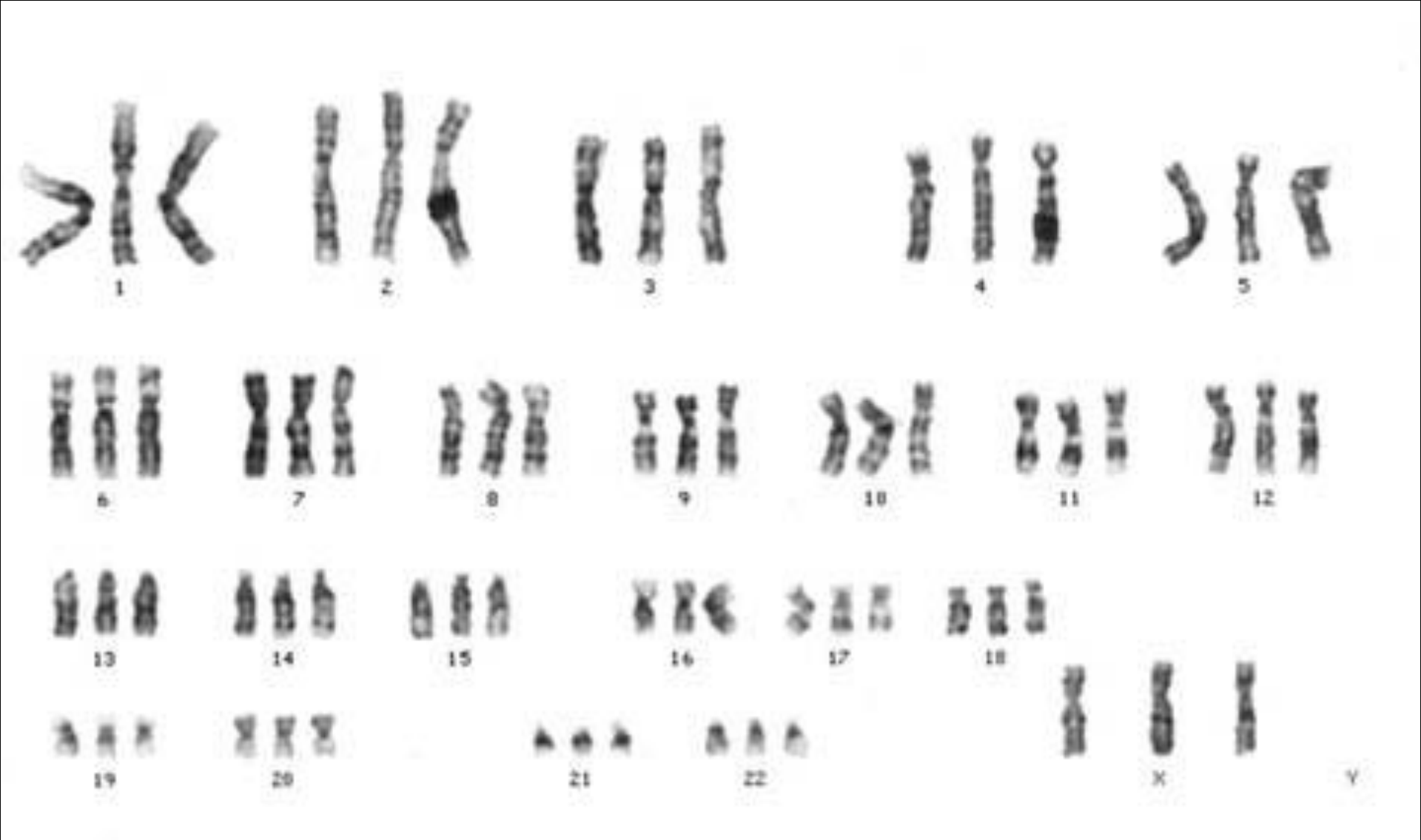
Ejemplo de origen de una triploidia.

Si durante la primera división de la meiosis del ovocito primario se produce la no disyunción de todos los cromosomas homólogos se producirá una célula con $2n$ cromosomas y un corpúsculo polar sin cromosomas. La segunda división de la meiosis dará un óvulo con $2n$ cromosomas. La unión de este óvulo con un gameto masculino (n) puede producir un cigoto triploide ($3n$)

En las plantas pueden conseguirse euploides, experimentalmente, por tratamientos con colchicina.



Formación de un cigoto triploide por unión entre un espermatozoide n y un óvulo $2n$, originado por una no disyunción en la primera división de la meiosis.



Ideograma de una célula humana triploide (3n)

Aneuploidias:

Se dan cuando está afectada sólo una parte del juego cromosómico y el cigoto presenta cromosomas de más o de menos. Las aneuploidías pueden darse tanto en los **autosomas** (por ejemplo: el Síndrome de Down), como en los **heterocromosomas** o cromosomas sexuales (por ejemplo: el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter).

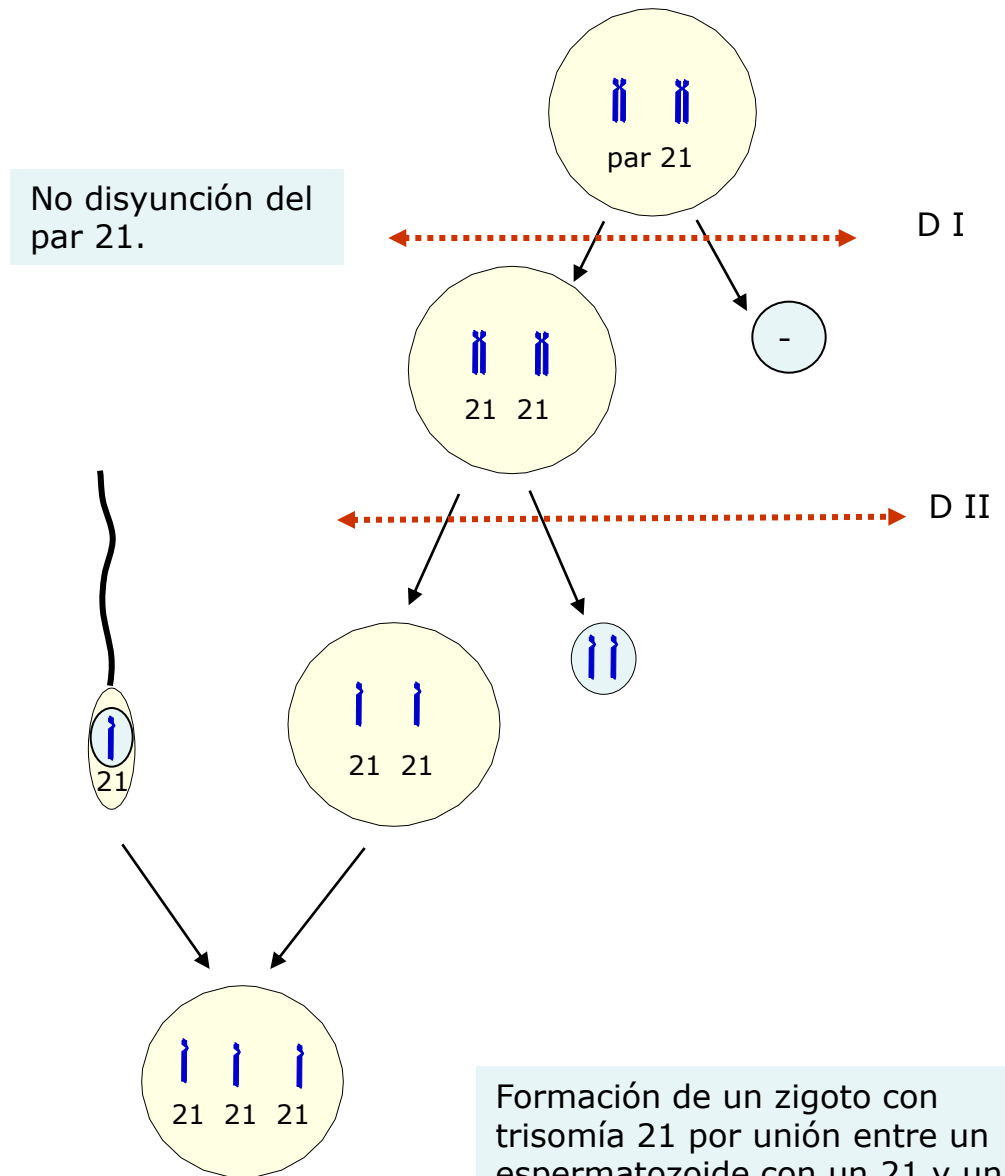
Éstas alteraciones se denominan:

- **Monosomías:** si falta uno de los cromosomas de la pareja de homólogos.
- **Trisomías:** si se tienen tres cromosomas en lugar de los dos normales.
- **Tetrasomías:** si se tienen 4. Etc.

Ejemplo de origen de una trisomía 21 o síndrome de Down.

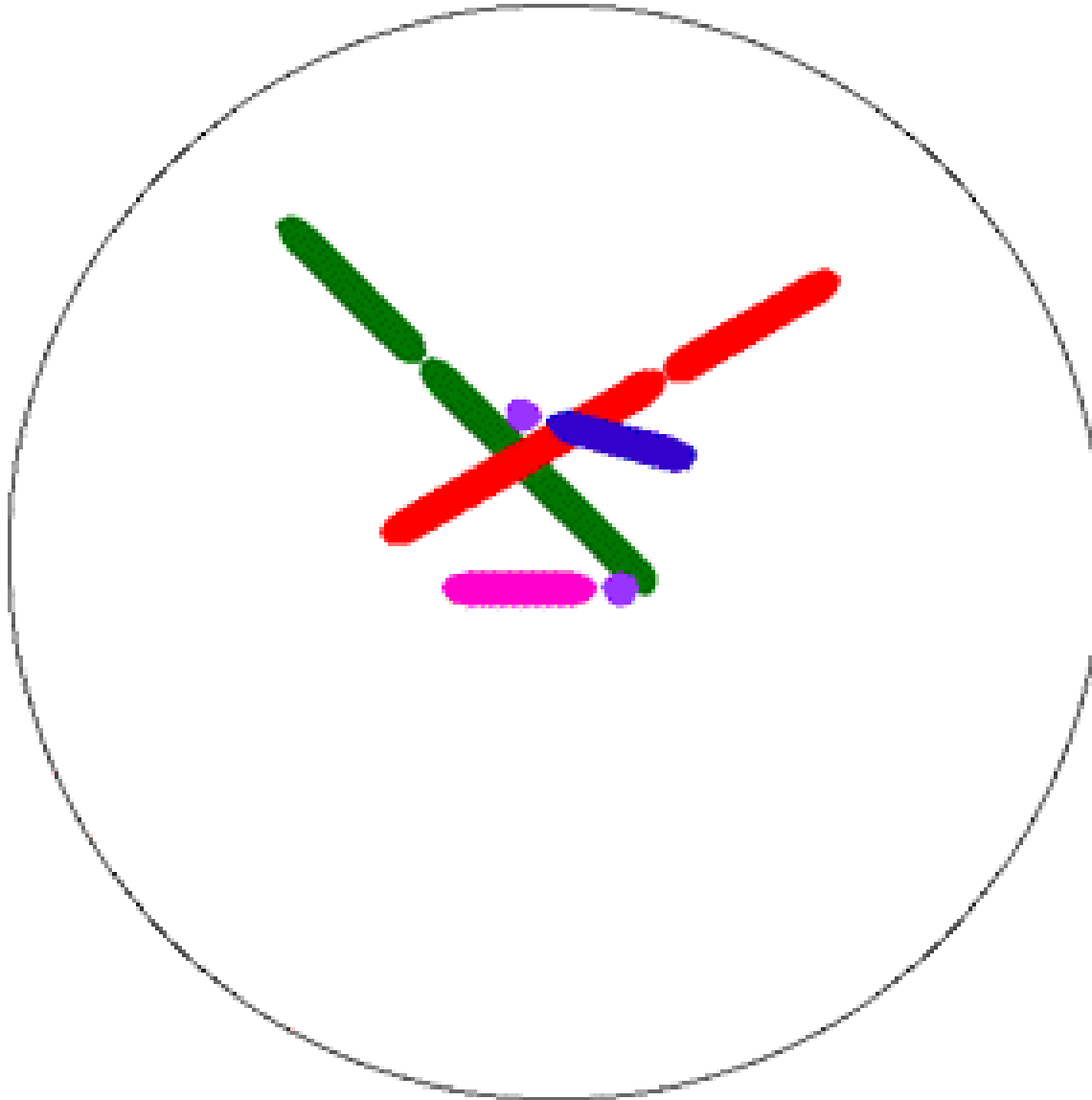
En la especie humana se da un tipo de trisomía, particularmente corriente, es la llamada trisomía 21 o síndrome de Down (también conocida como mongolismo).

Parece ser que las trisomías se originan por una no **disyunción** de los cromosomas en la primera división de la meiosis.



Formación de un cigoto con trisomía 21 por unión entre un espermatozoide con un 21 y un óvulo con dos 21, originado por una no disyunción del par 21 en la primera división de la meiosis.

Ejemplo de cómo se origina una trisomía (gif animado).



Aneuploidías en los autosomas

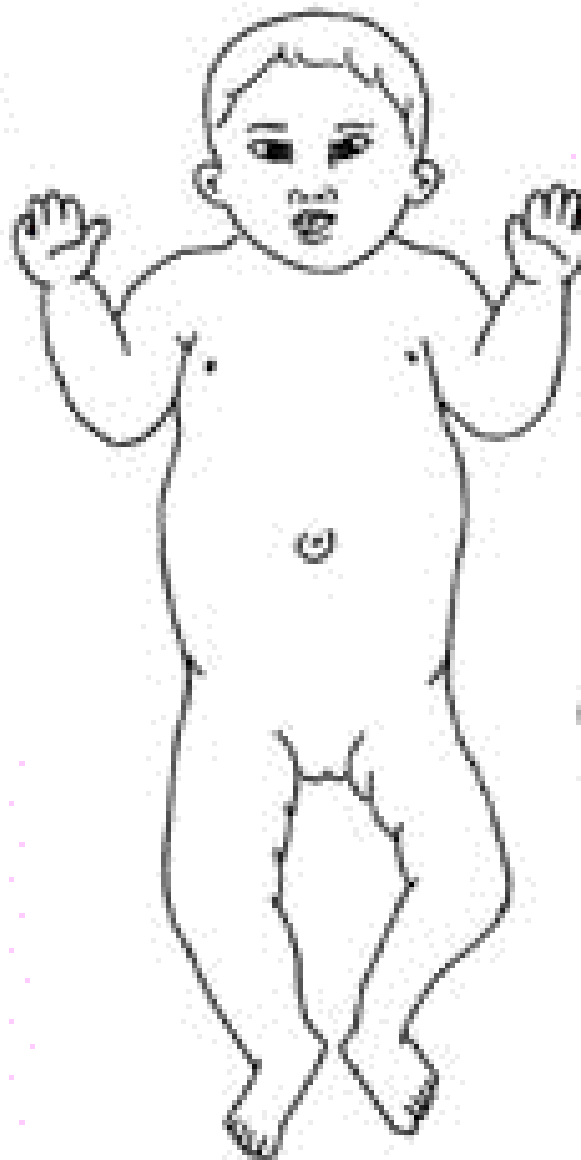
- **Síndrome de Down-Trisomía 21**
 - Retraso mental, ojos oblicuos, piel rugosa, crecimiento retardado.
- **Síndrome de Edwards-Trisomía 18**
 - Anomalías en la forma de la cabeza, boca pequeña, mentón huido, lesiones cardiacas.
- **Síndrome de Patau-Trisomía 13 ó 15**
 - Labio leporino, lesiones cardiacas, polidactilia.



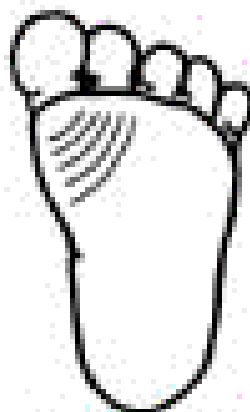
Ideograma de un cariotipo de una mujer con trisomía 21.



Niña con síndrome de Down
Trisomía 21



normal



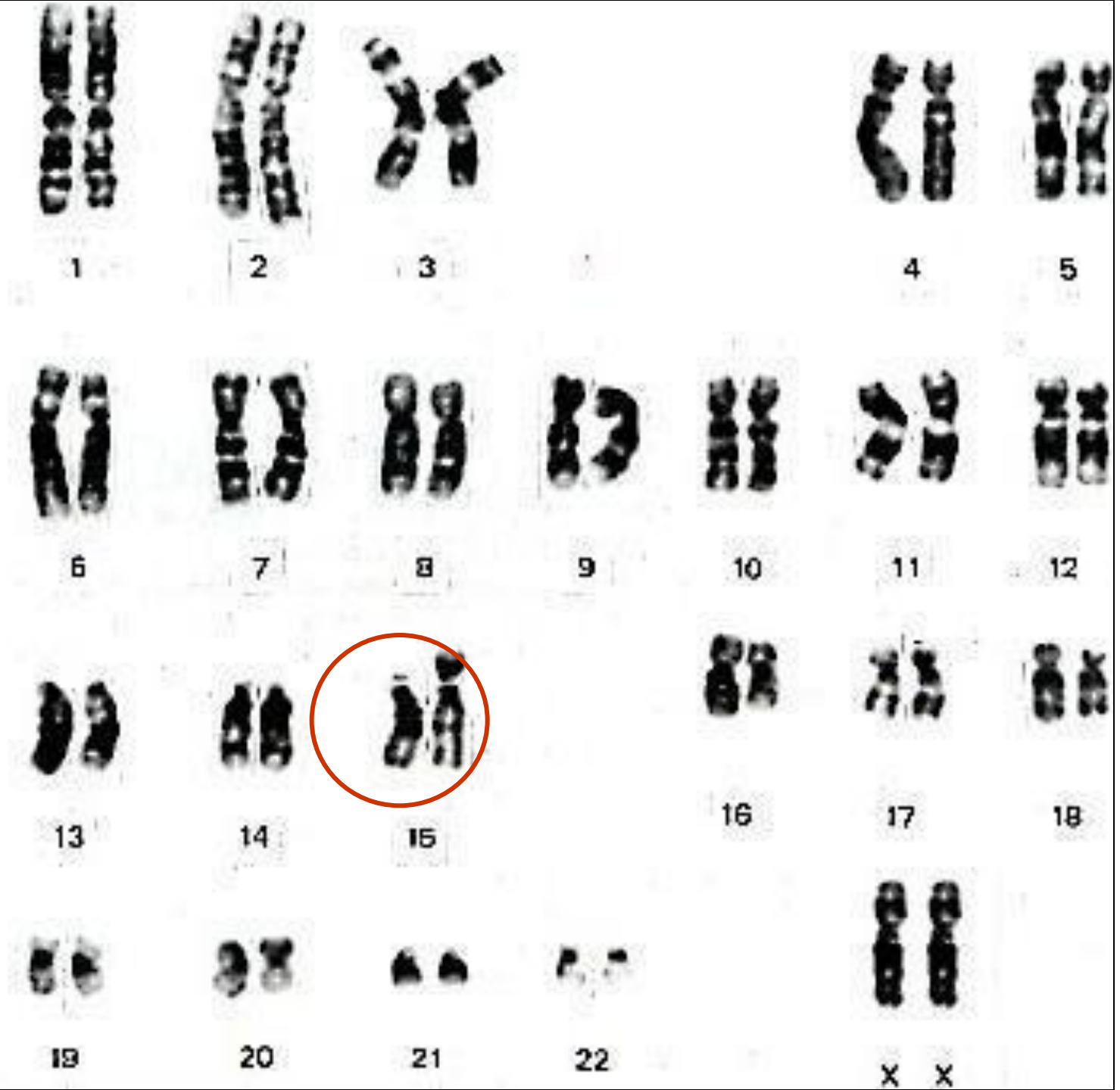
21 trisomy

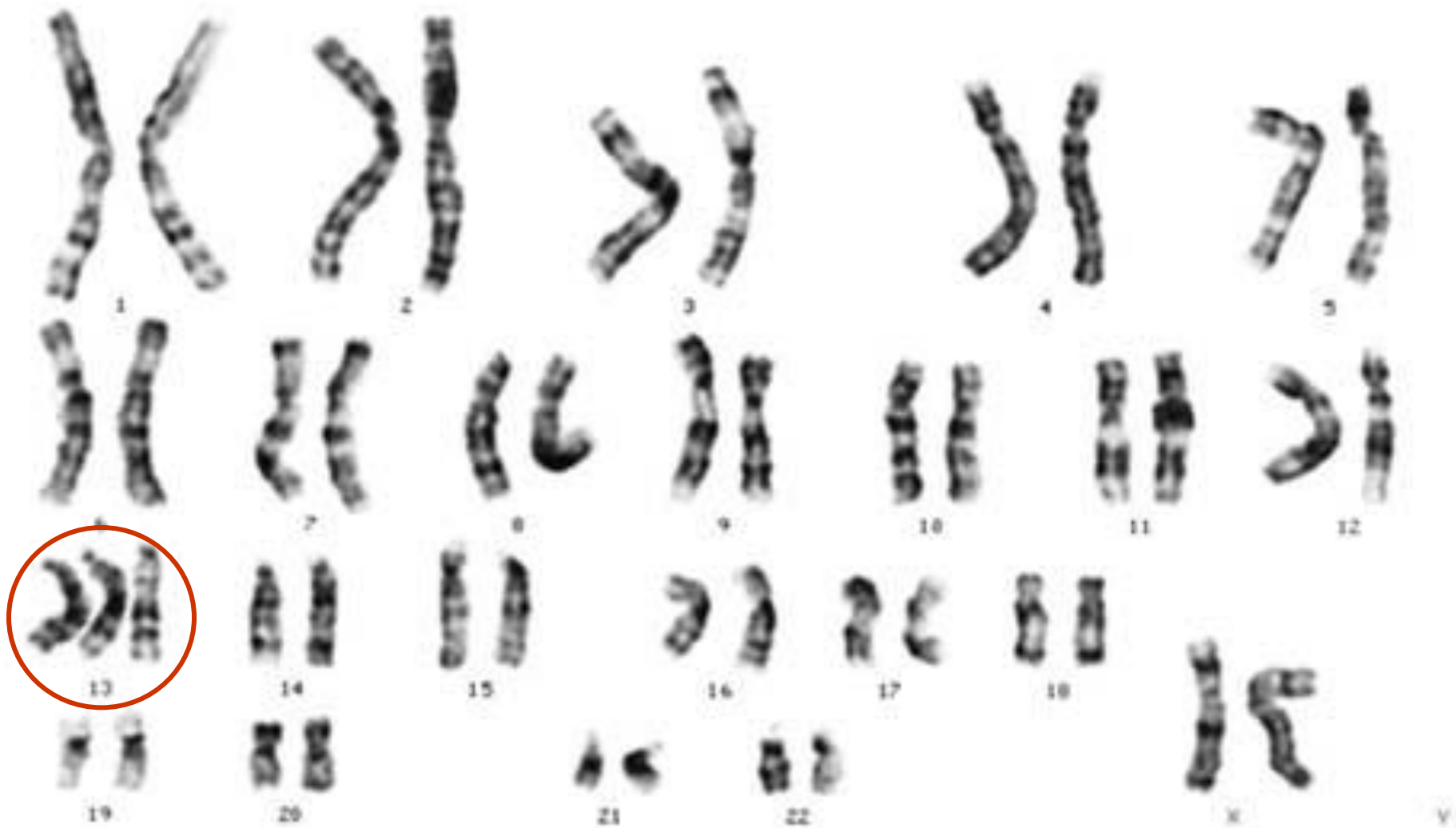
Anomalías presentes en los casos con Síndrome de Down.

Las personas con síndrome de Down presentan estatura baja, cabeza redondeada, frente alta y aplanada, y lengua y labios secos y fisurados. Presentan *epicanto*, pliegue de piel en la esquina interna de los ojos. Las palmas de las manos muestran un único pliegue transversal, y las plantas de los pies presentan un pliegue desde el talón hasta el primer espacio interdigital (entre los dos primeros dedos). El cociente de inteligencia (CI) varía desde 20 hasta 60 (una inteligencia media alcanza el valor 100), pero con procedimientos educativos específicos y precoces algunos consiguen valores más altos.

(Enciclopedia Encarta)

Trisomía 21
por
traslocación
del 21 al 15.





Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Patau, trisomía del par 13.



Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Edwards, trisomía del par 18.

Aneuploidías en los heterocromosomas

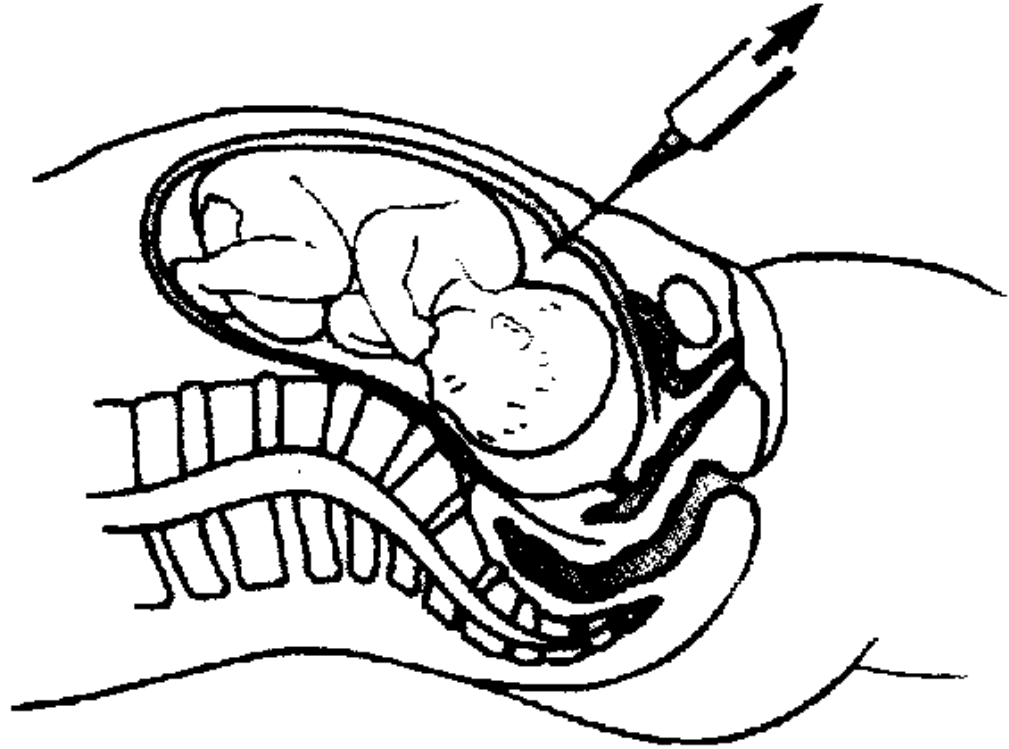
- **Síndrome de Klinefelter (44 autosomas + XXY)**
 - Escaso desarrollo de las gónadas, aspecto eunocoide.
- **Síndrome del duplo Y (44 autosomas + XYY)**
 - Elevada estatura, personalidad infantil, bajo coeficiente intelectual, tendencia a la agresividad y al comportamiento antisocial.
- **Síndrome de Turner (44 autosomas + X)**
 - Aspecto hombruno, atrofia de ovarios, enanismo.
- **Síndrome de Triple X (44 autosomas + XXX)**
 - Infantilismo y escaso desarrollo de las mamas y los genitales externos.



Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Klinefelter, XXY.

Estudios citogenéticos para análisis de anomalías:

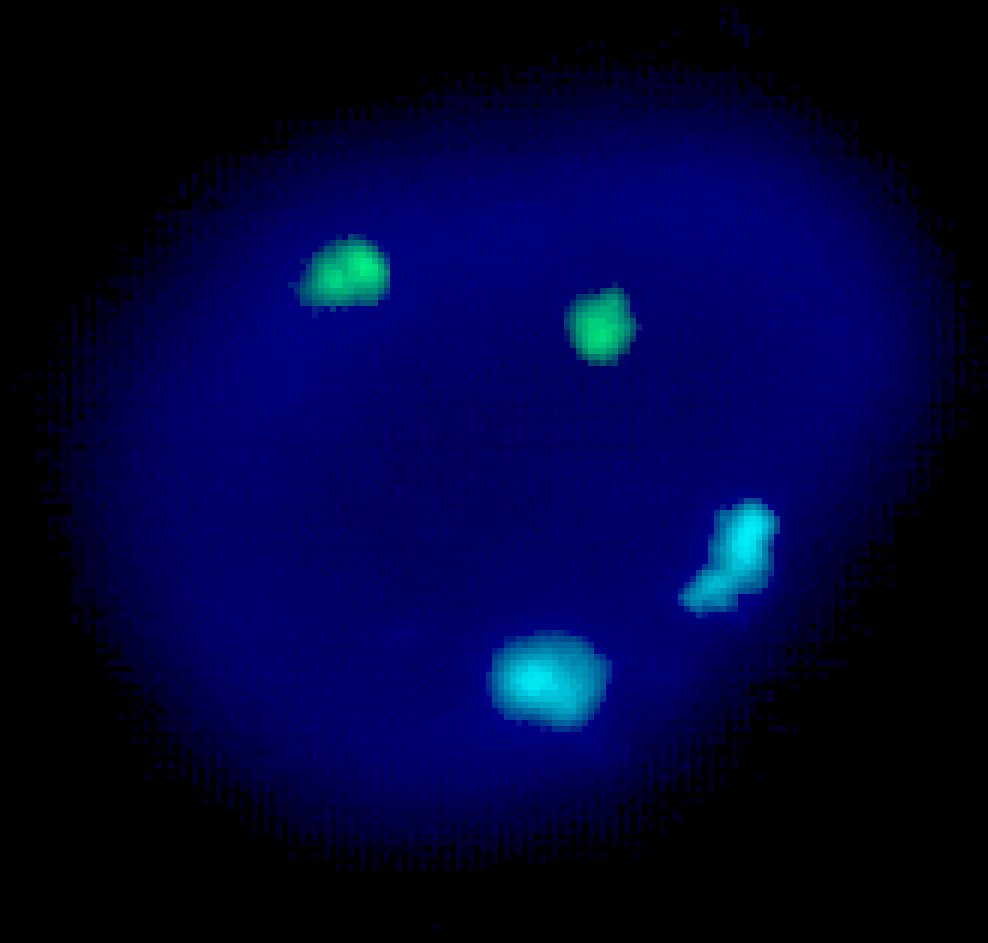
La **amniocentesis** consiste en una punción que se realiza durante el embarazo a través del abdomen hasta llegar al líquido amniótico. Se extrae con una jeringuilla una cierta cantidad de líquido. Éste contiene células fetales que sometidas a cultivo en un medio adecuado entran en división. El tratamiento con **colchicina** bloquea las divisiones celulares en metafase. Preparaciones microscópicas de estas células son fotografiadas y sus cariotipos analizados.



Detección de aneuploidías mediante sondas coloreadas:

Sondas para el 18 (azul claro), X (verde) e Y (rojo).

Por tener dos verdes y ninguna roja es una mujer normal.



Detección de aneuploidías mediante sondas coloreadas:

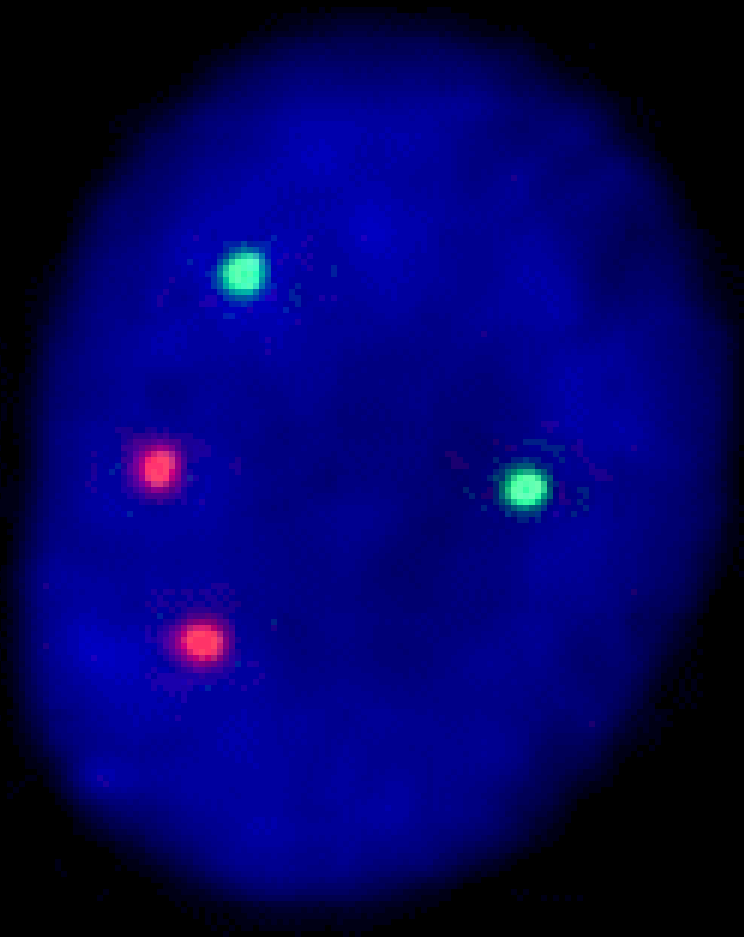
Hibridación con sondas coloreadas de los cromosomas 18 (azul claro) **X** (verde) e **Y** (rojo). Varón normal por tener uno sólo verde (X) y uno sólo rojo (Y).



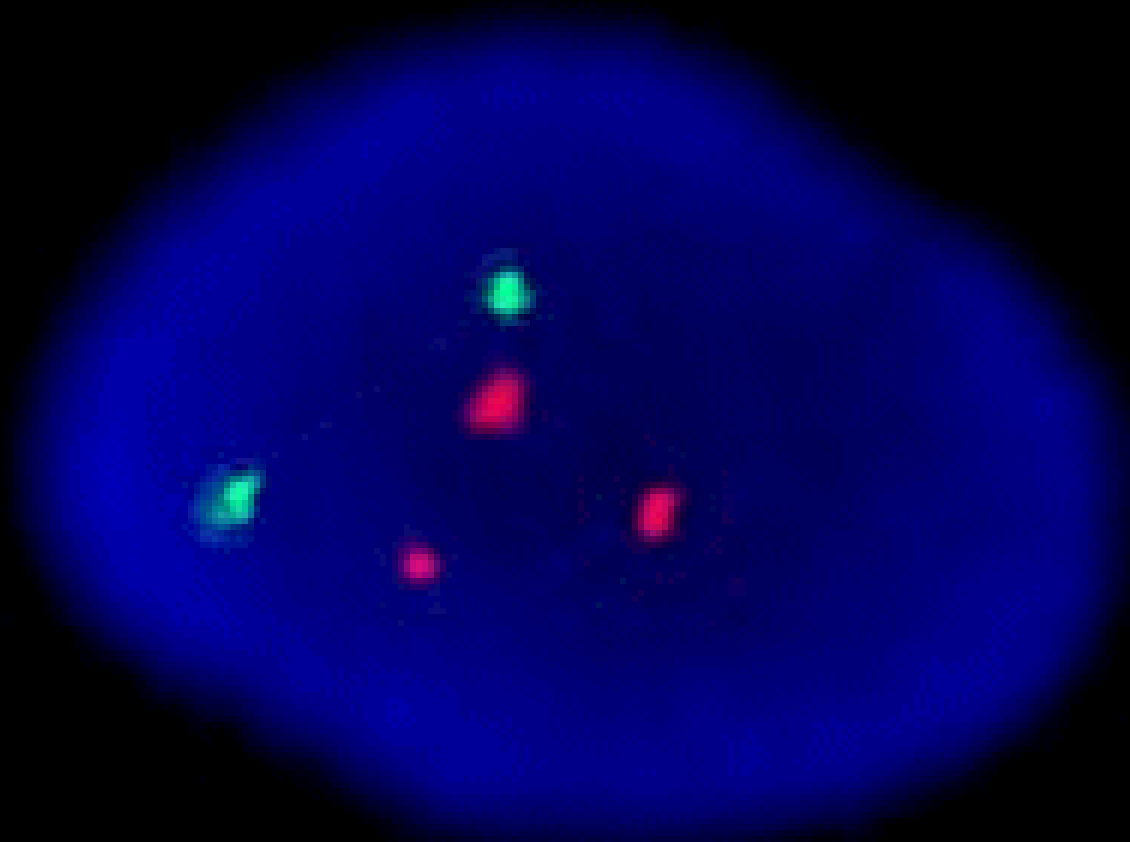
Detección de aneuploidías mediante sondas coloreadas:

Hibridación con sondas coloreadas fluorescentes de los cromosomas 13 (verde) y 21 (rojo) para detectar anomalías.

En este caso no existen anomalías para estos cromosomas

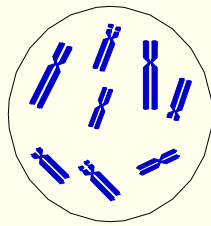


Detección de aneuploidías mediante sondas coloreadas:

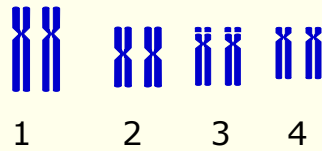


Hibridación con sondas coloreadas que muestra dos cromosomas 13 (verde) y 3 cromosomas 21(en rojo). Es una trisomía 21.

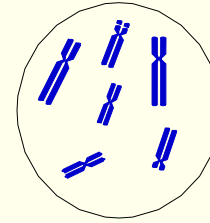
Las aneuploidías y sus consecuencias en la meiosis



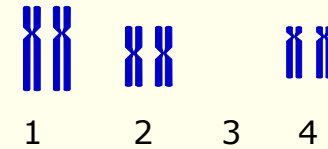
Cariotipo normal



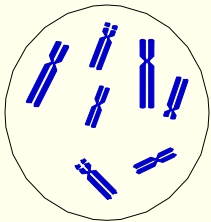
Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n cromosomas.



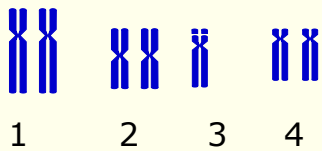
Nulisómico



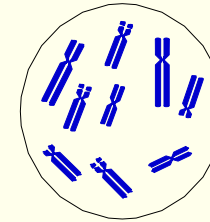
Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n-1$ cromosomas.



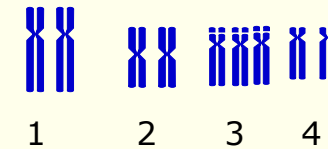
Monosómico



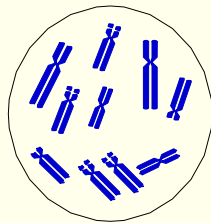
Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n-1$ cromosomas.



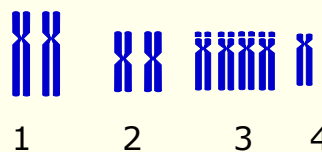
Trisómico



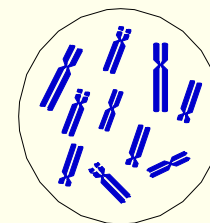
Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n+1$ cromosomas.



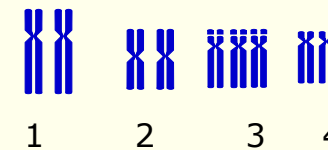
Tetrasómico









Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n+1$ cromosomas.



Doble trisómico



Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n , $n+1$ y $n+2$ cromosomas.

-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numérica
-  5- El cáncer: enfermedad genética

AGENTES MUTÁGENOS

Un agente mutágeno es todo factor capaz de aumentar la frecuencia de mutación natural. Existen diversos factores, tanto **físicos** como **químicos**, capaces de actuar como agentes mutágenos. En realidad, actuarán como agentes mutágenos todos aquellos agentes capaces de alterar el material genético y en particular, aquellos que alteren la secuencia del ADN. Los principales agentes mutágenos son:

1) Agentes físicos:

- ✗ Las radiaciones electromagnéticas, como los rayos X y los rayos gamma.
- ✗ Las radiaciones corpusculares, como los rayos α , los rayos β y los flujos de protones o neutrones que generan los reactores nucleares u otras fuentes de radiactividad natural o artificial.
- ✗ Ciertos factores físicos, como los ultrasonidos, los choque térmicos, la centrifugación, etc.

2) Agentes químicos:

- ✗ Los análogos de las bases nitrogenadas.
- ✗ El ácido nitroso (HNO_2), porque desamina a ciertas bases nitrogenadas.
- ✗ Los alcaloides como la cafeína, la nicotina, etc.
- ✗ El gas mostaza, el agua oxigenada (H_2O_2), el ciclamato, etc.

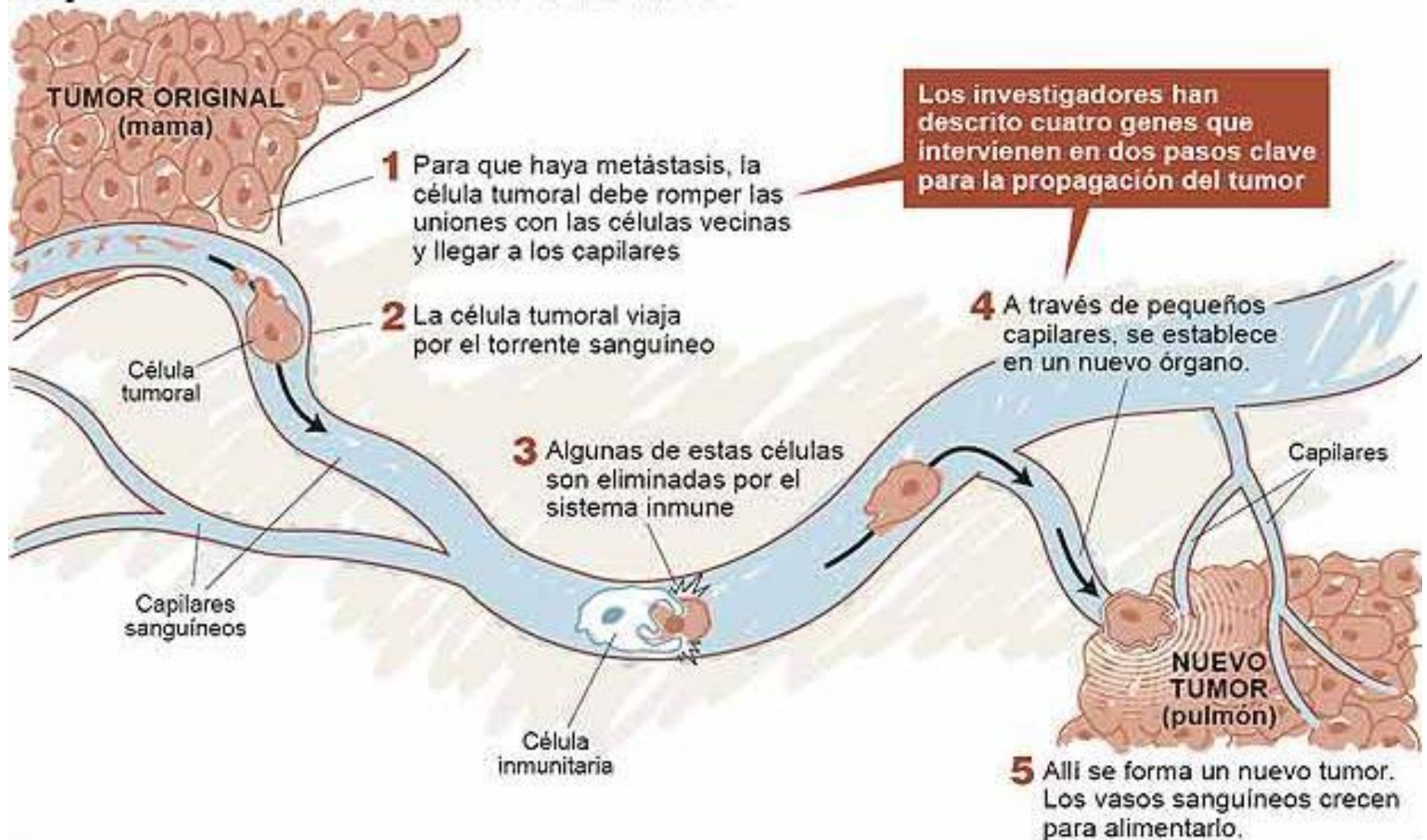
CONCEPTO DE CÁNCER Y SU RELACIÓN CON EL ADN

Se desarrolla un **tumor** cuando se produce una multiplicación y crecimiento irregular de las células. En general, los tumores pueden ser:

- **Tumores benignos:** Localizados y sin crecimiento indefinido.
- **Tumores malignos:** Son aquellos tumores que crecen invadiendo y destruyendo a los demás tejidos.

El **cáncer** es una enfermedad o un conjunto de ellas que consiste en la multiplicación de ciertas células alteradas que forman tumores malignos y pueden emigrar a otros puntos a través del sistema linfático o circulatorio: **metástasis**.

El proceso de metástasis en cáncer

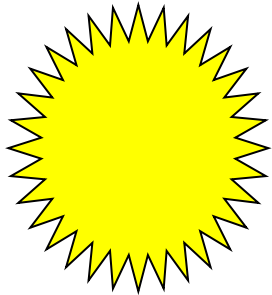


FACTORES QUE PRODUCEN CÁNCER:

- 1) **Cáncer producido por virus** Se conocen virus que favorecen o facilitan la aparición de células cancerígenas, debido a que producen mutaciones y algunas de estas mutaciones pueden ser cancerígenas.

- 2) **Cáncer producido por sustancias químicas o por radiaciones.** En humanos, la mayoría de los cánceres están fundamentalmente relacionados con agentes cancerígenos como:
 - × Radiaciones UV, X y nucleares
 - × Alquitrán
 - × Ahumados
 - × Pan tostado chamuscado
 - × Amianto
 - × Cloruro de vinilo
 - × Anilinas
 - × Algunos conservantes y edulcorantes artificiales
 - × Bebidas alcohólicas (sobre todo de alta graduación)
 - × Tabaco (pulmón)

Los agentes mutágenos, en general, pueden ser cancerígenos. No son de efectos inmediatos. Es necesario que actúen repetidamente y que se presenten otros factores complementarios para que se produzca la transformación de una célula normal en célula cancerosa.



Cáncer de piel



Cáncer de pulmón

El tabaquismo y el cáncer de pulmón

Síntomas:

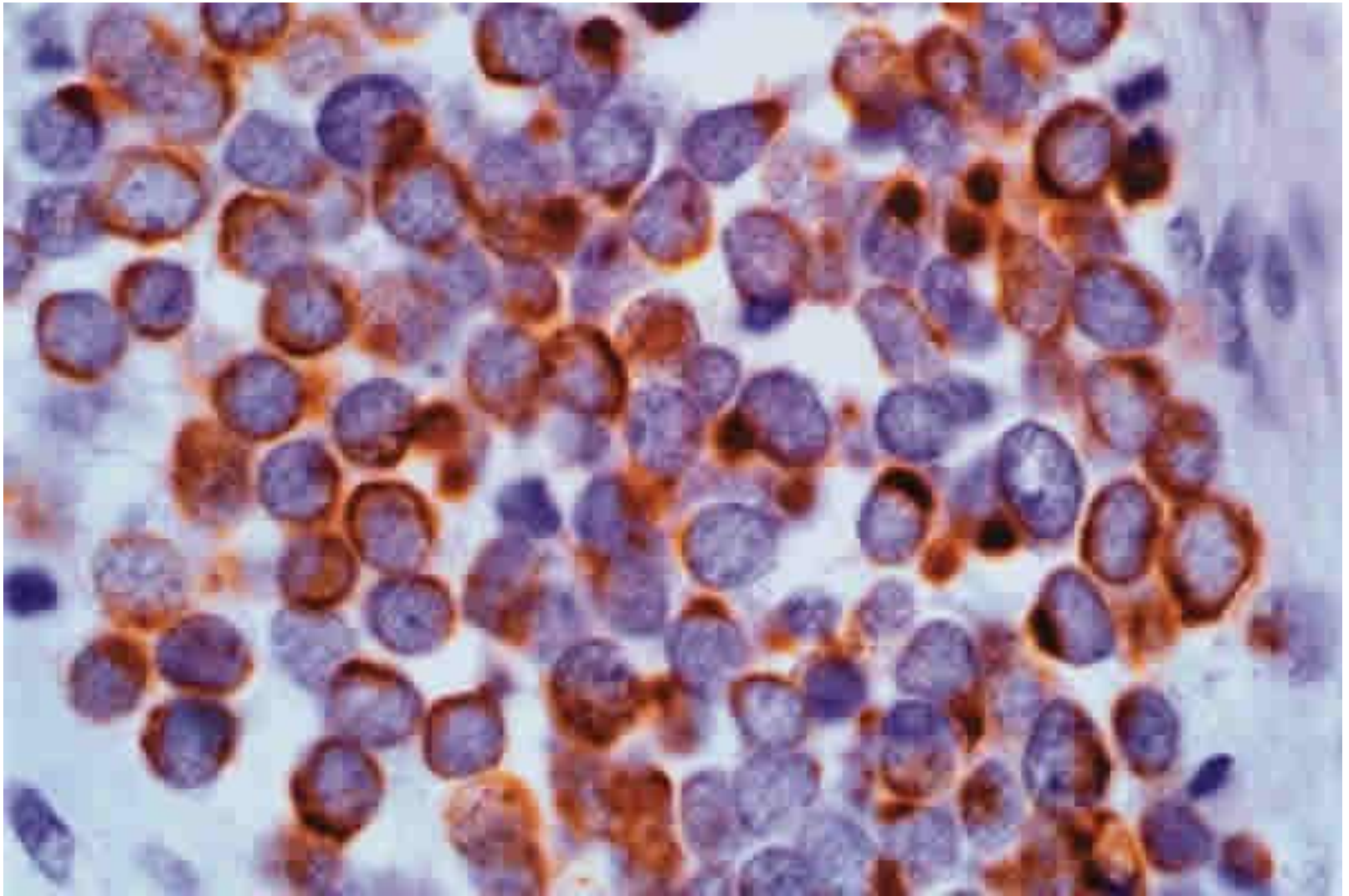
- Tos persistente
- Tos con sangre
- Fatiga inusual, sin motivo
- Hinchazón de cuello y cara
- Respiración entrecortada
- Neumonía o bronquitis frecuentes
- Pérdida de apetito y peso
- Ronquera
- Dolor persistente de pecho, hombro y espalda









Tabaquismo y cáncer de pulmón.



Células tumorales



-  0- ÍNDICE
-  1- Generalidades
-  2- Mutaciones génicas
-  3- Mutaciones cromosómicas estructurales
-  4- Mutaciones cromosómicas numérica
-  5- El cáncer: enfermedad genética

FIN