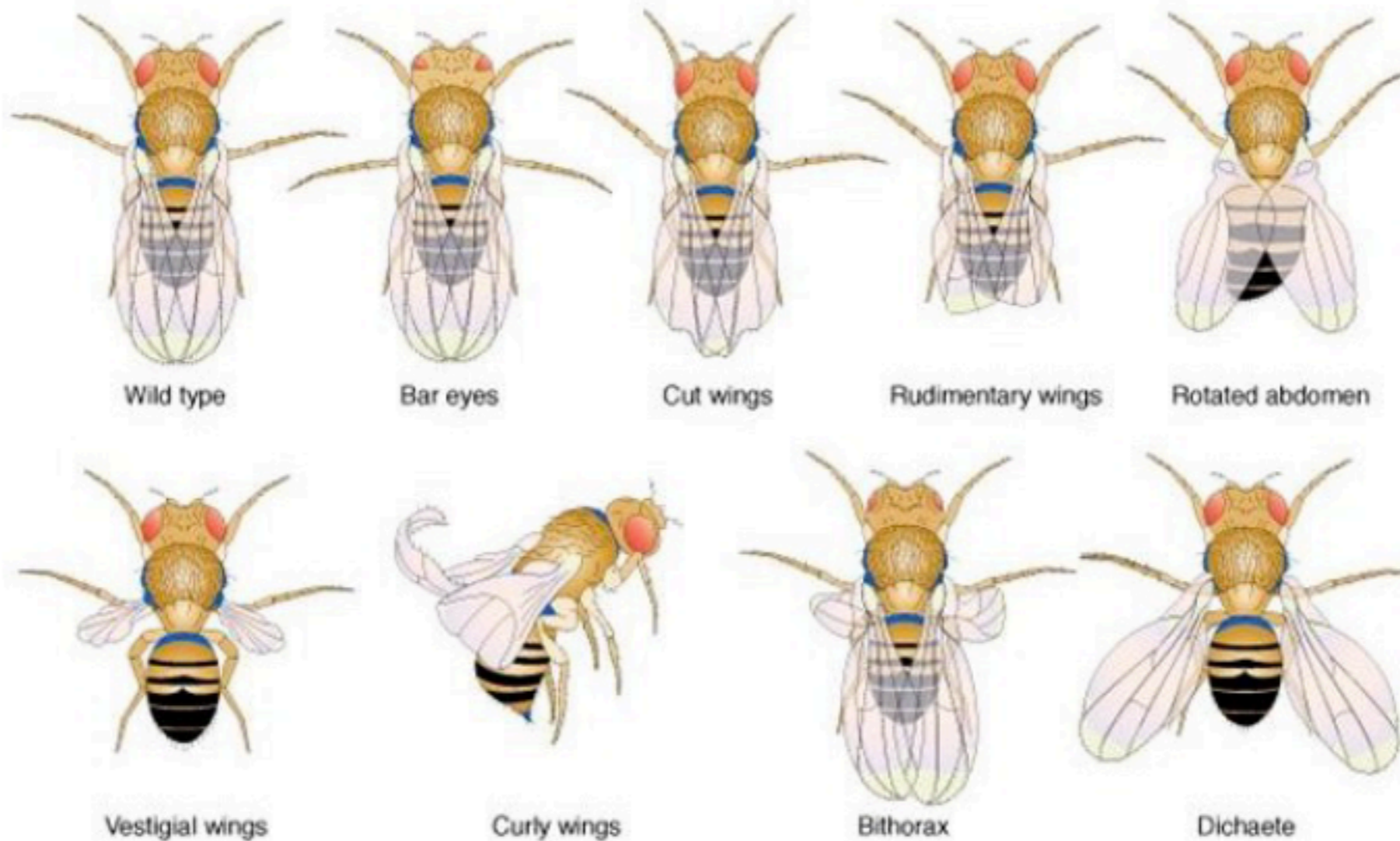
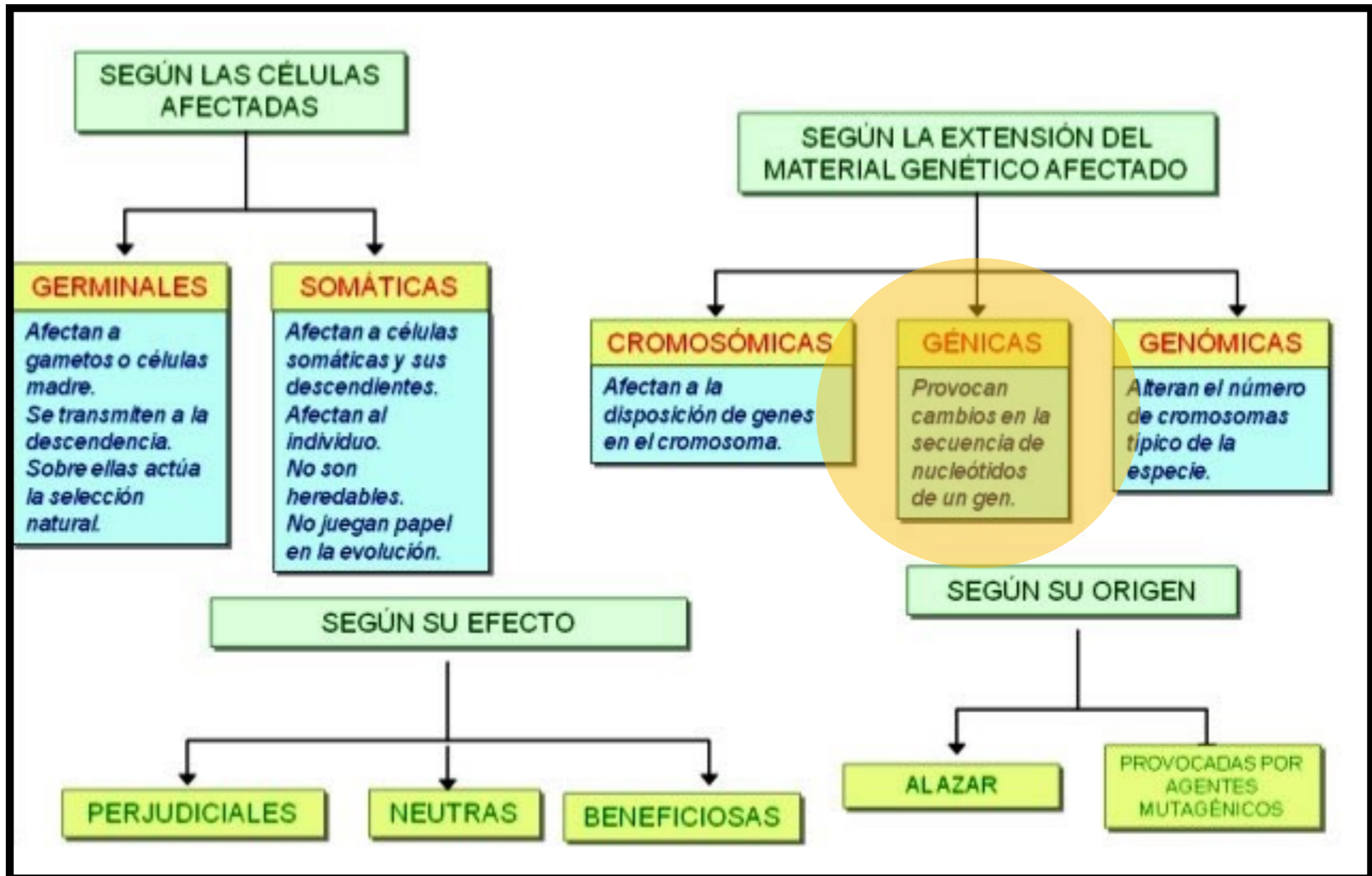


# Mutaciones

Son Cambios en la información hereditaria como consecuencia de alteraciones del material genéticos sea: ADN, Genes, Cromosomas, Cariotipo

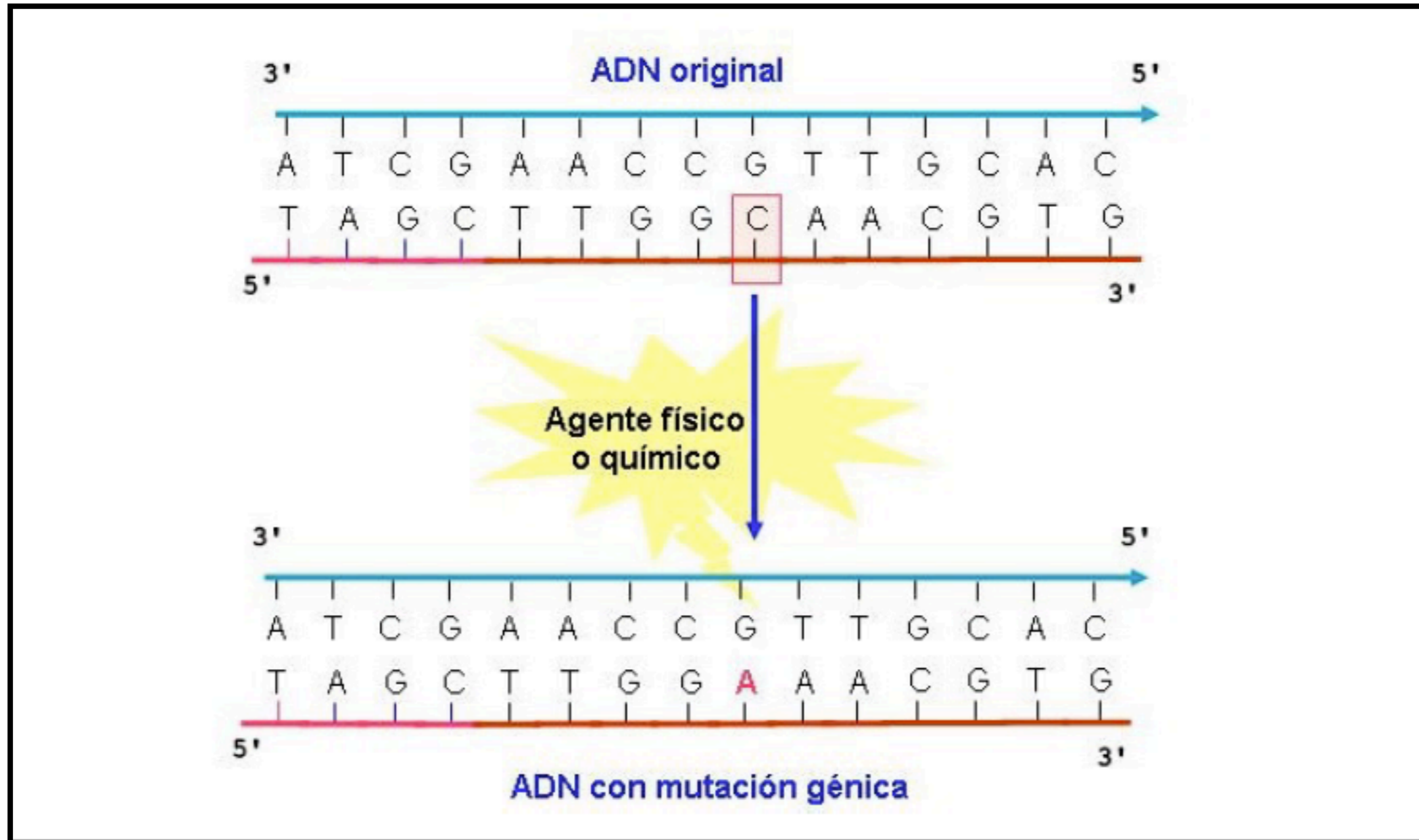


# MUTACIONES



# Mutaciones Génicas

Producen alteraciones en las secuencias de nucleótidos de los genes



# Mutaciones Génicas

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

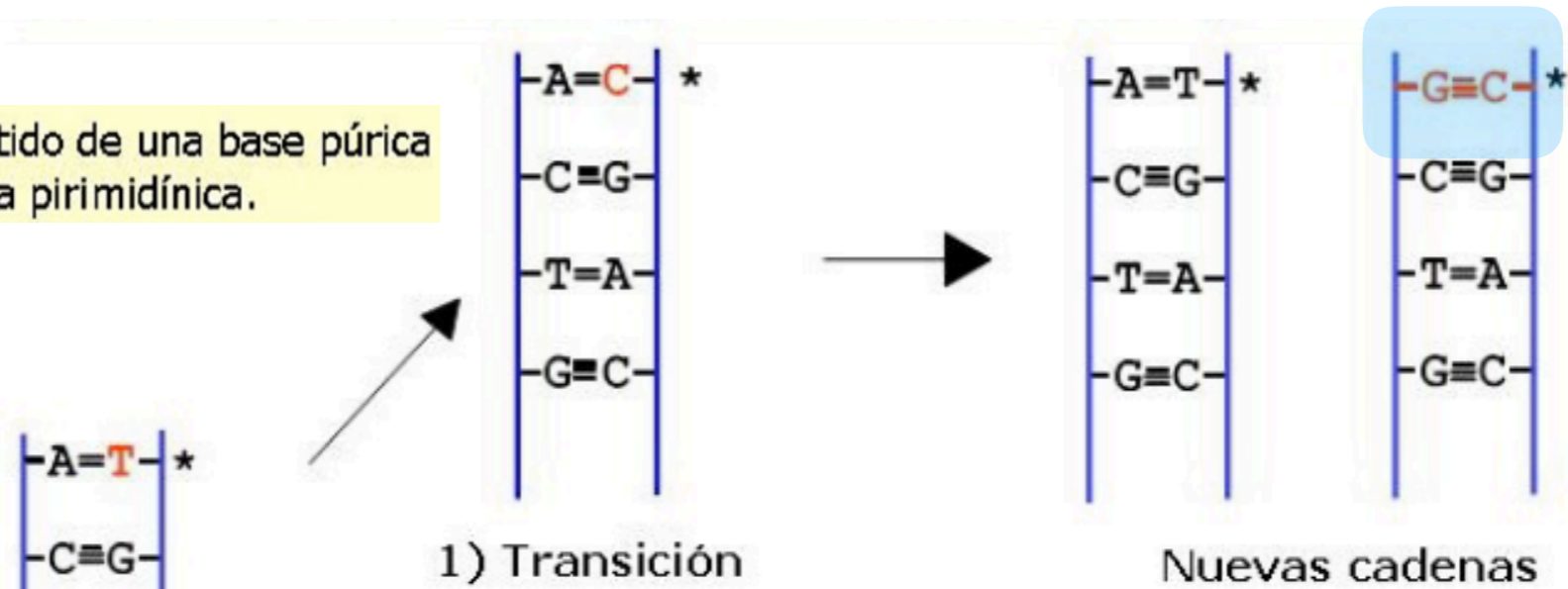
- × **Transiciones:** Es el cambio en un nucleótido de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.
- × **Transversiones:** Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.

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

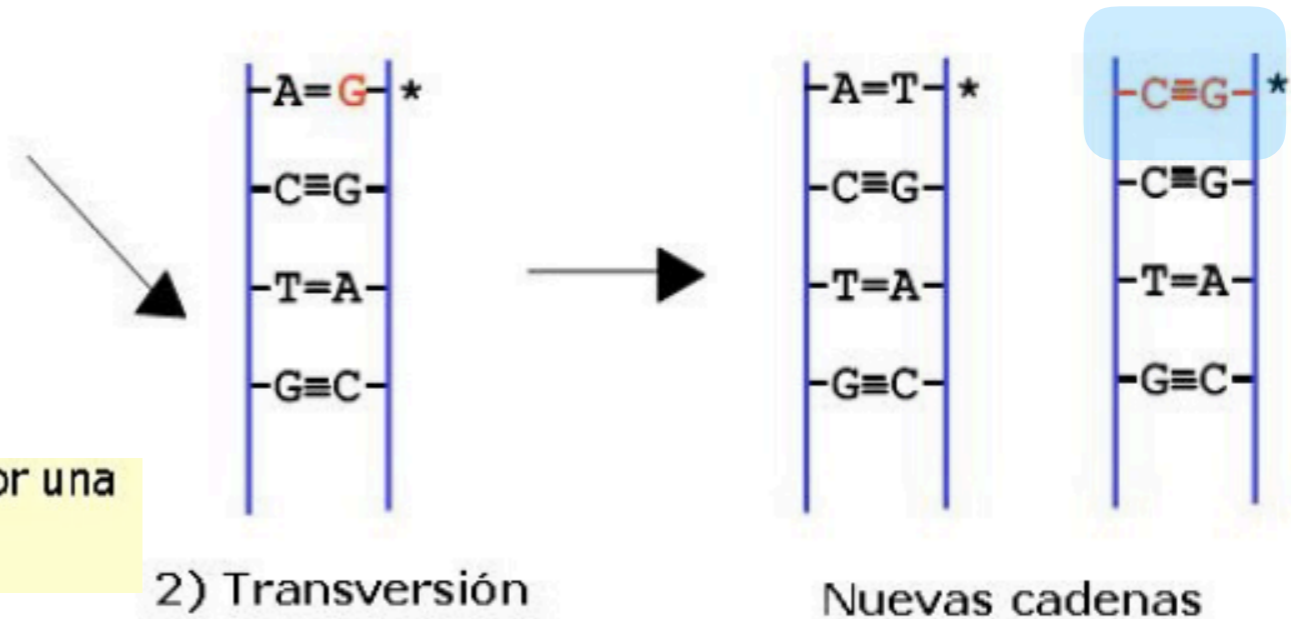
- × **Adiciones génicas:** Es la inserción de nucleótidos en la secuencia del gen.
- × **Deleciones génicas:** Es la pérdida de nucleótidos.

# Transiciones y Transversiones

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

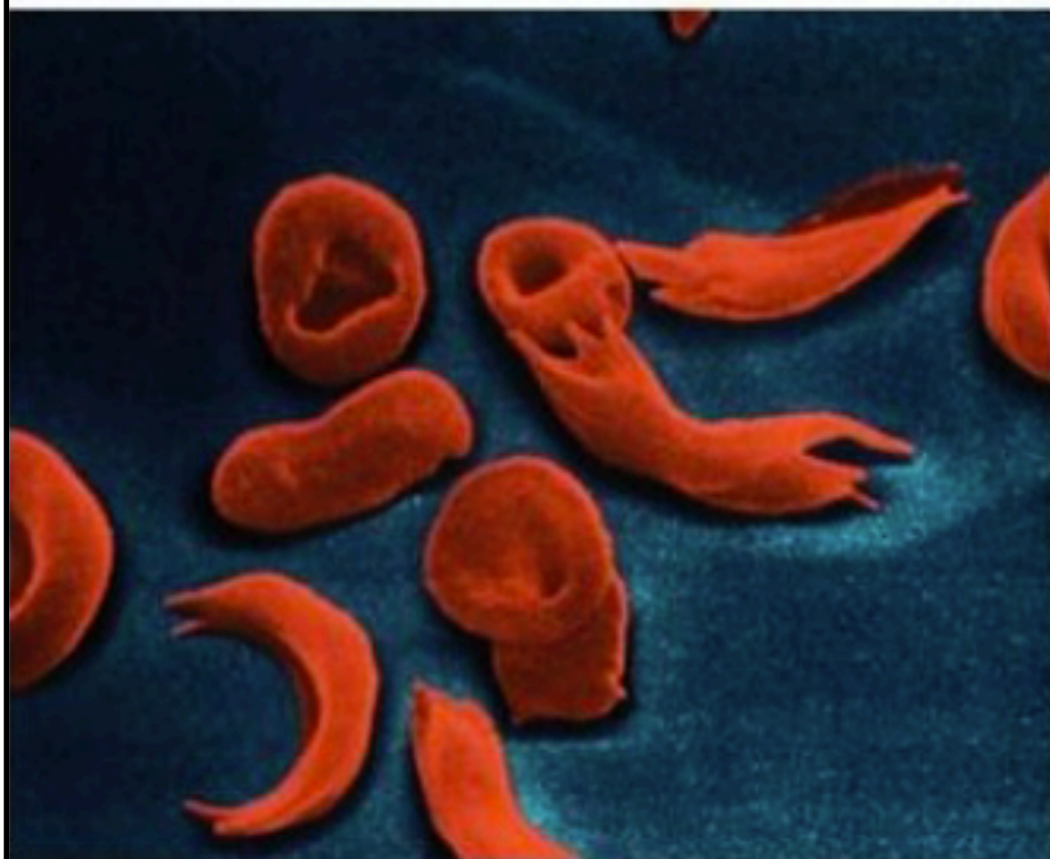


**\* Transversiones:** Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.

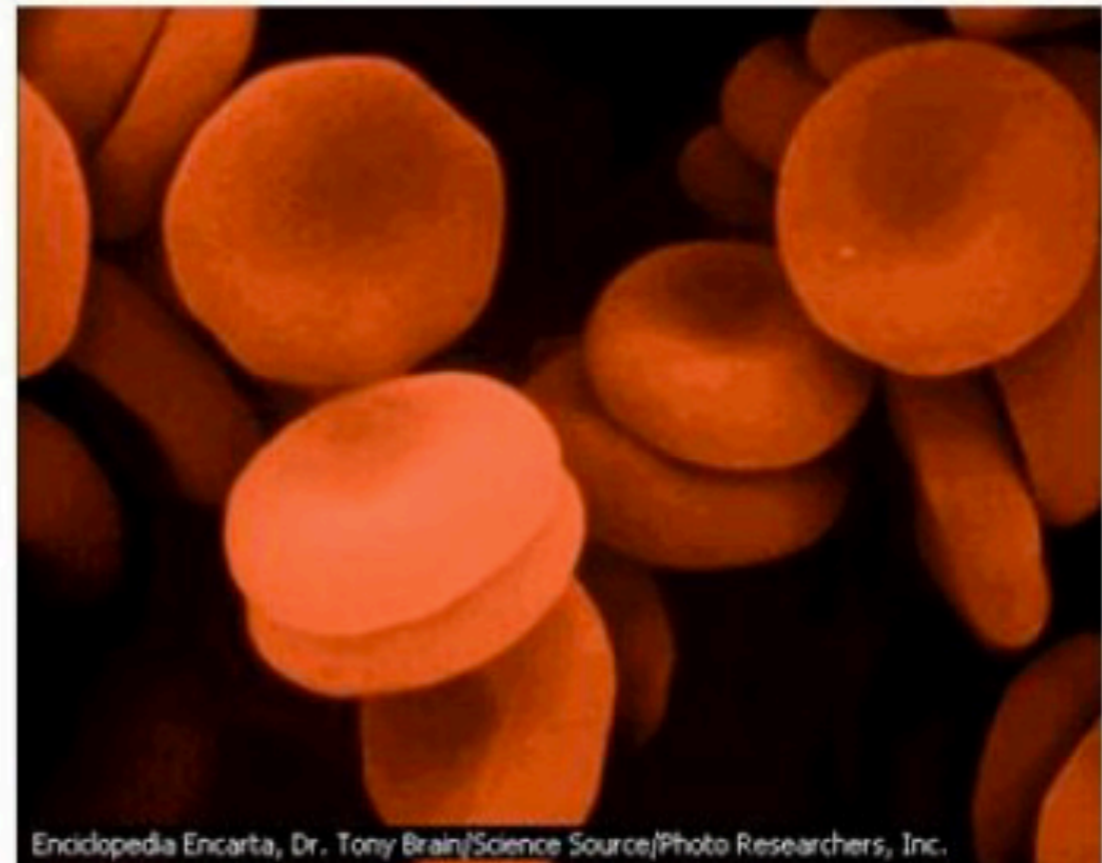


## UN caso de mutación génica: La anemia falciforme o drepanocitosis.

Esta alteración génica se debe a la presencia en las personas que la padecen de una forma de hemoglobina, la hemoglobina S, en la que se ha producido un cambio en la Aa 6 de la cadena de globina Beta del aminoácido glutámico por valina. Debido a esto los glóbulos rojos adoptan una forma de hoz cuando disminuye su oxigenación obturando los capilares sanguíneos.

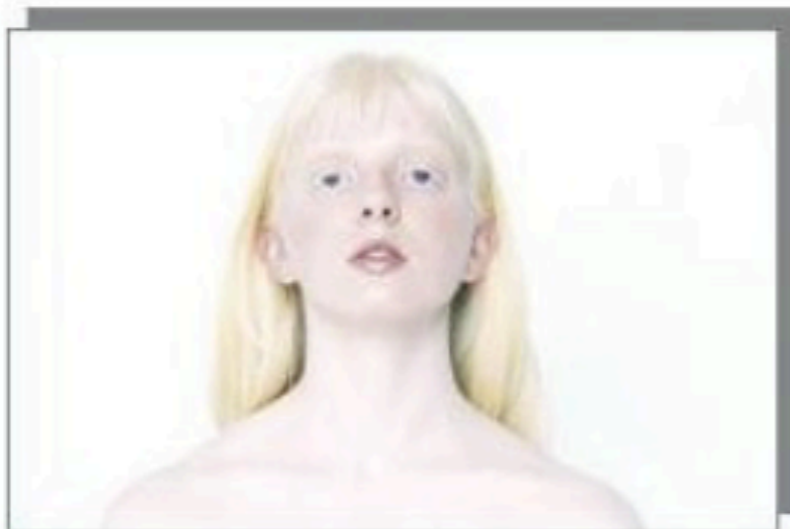
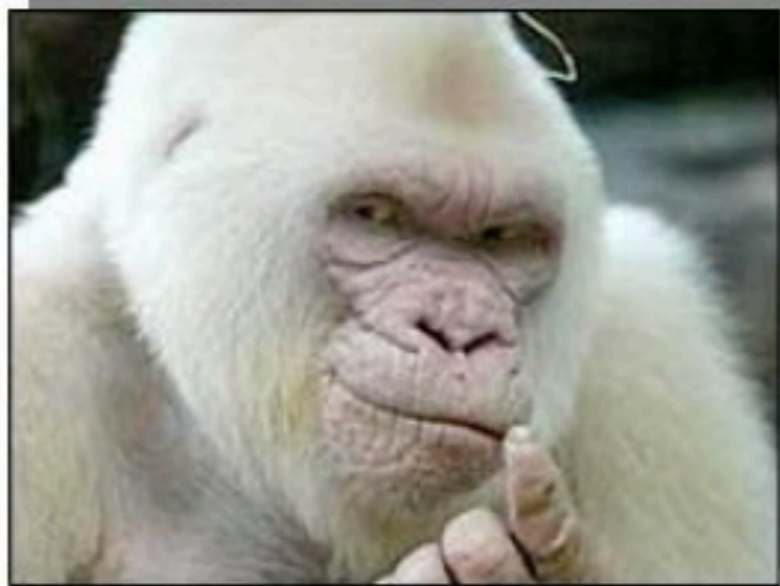


Anemia falciforme



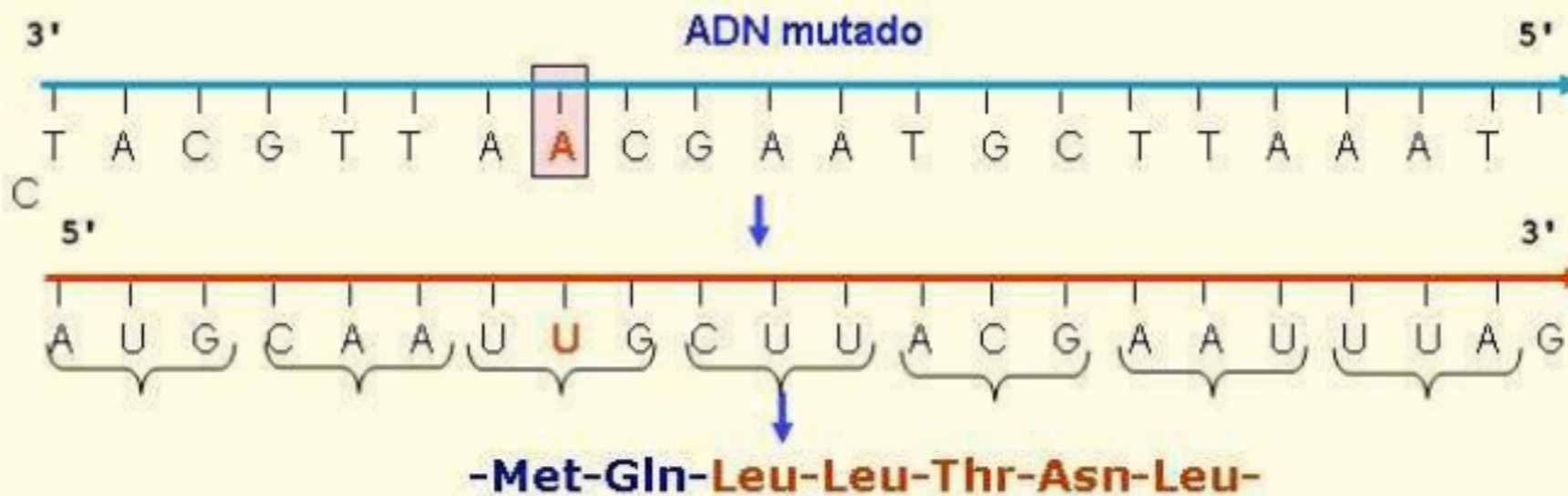
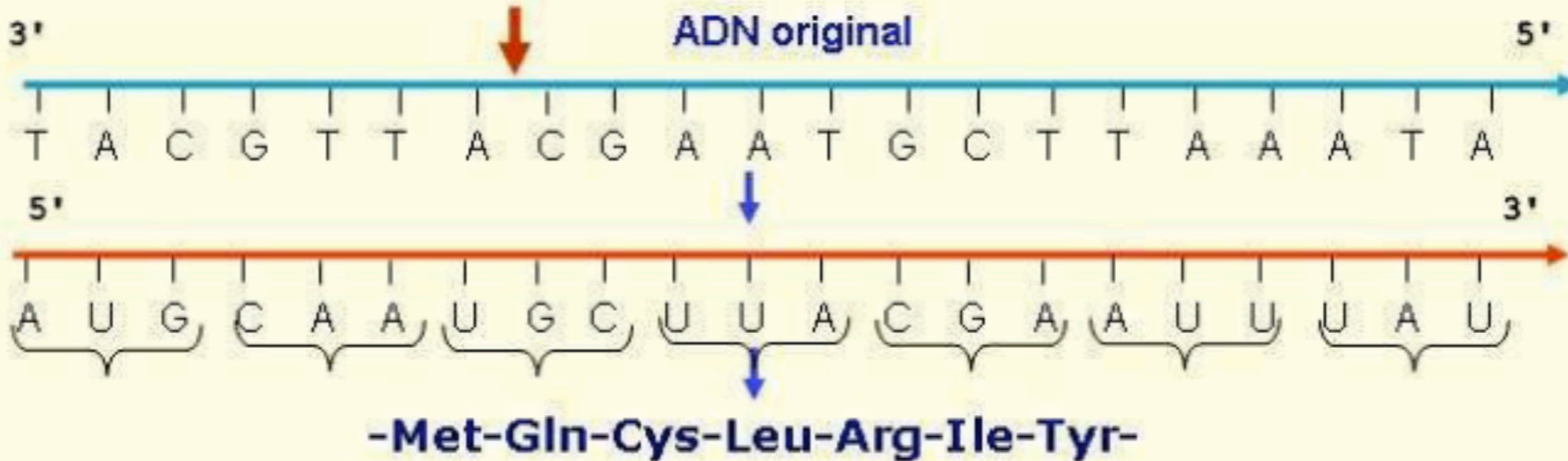
Glóbulos rojos normales

**El albinismo es causado por una mutación génica.**

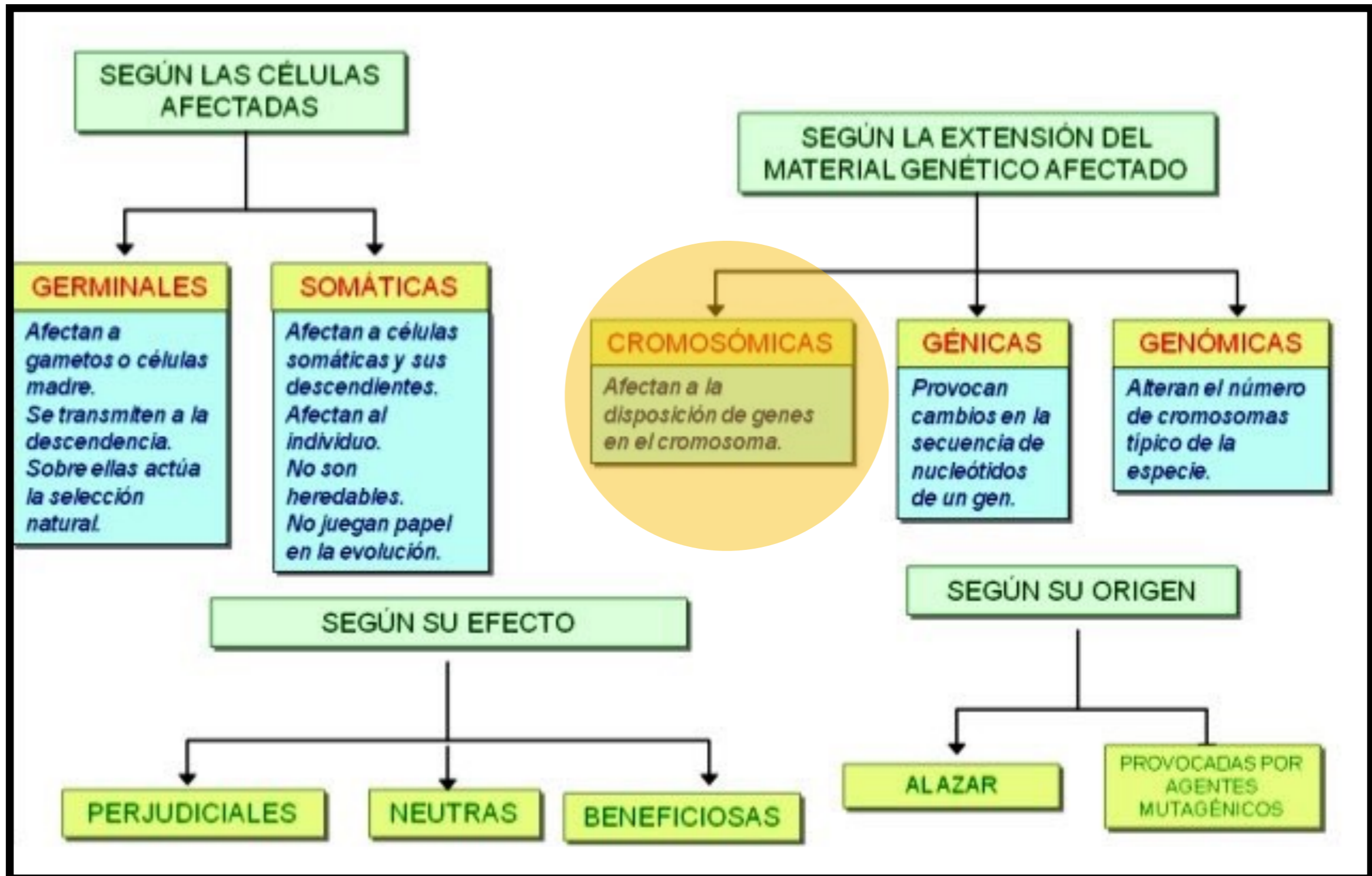


# Pérdida o Inserción de Nucleótidos

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



# MUTACIONES



# Mutaciones Cromosómicas

Producen cambios en la estructura interna de los cromosomas y pueden separarse en 2 tipos

## a) Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos:

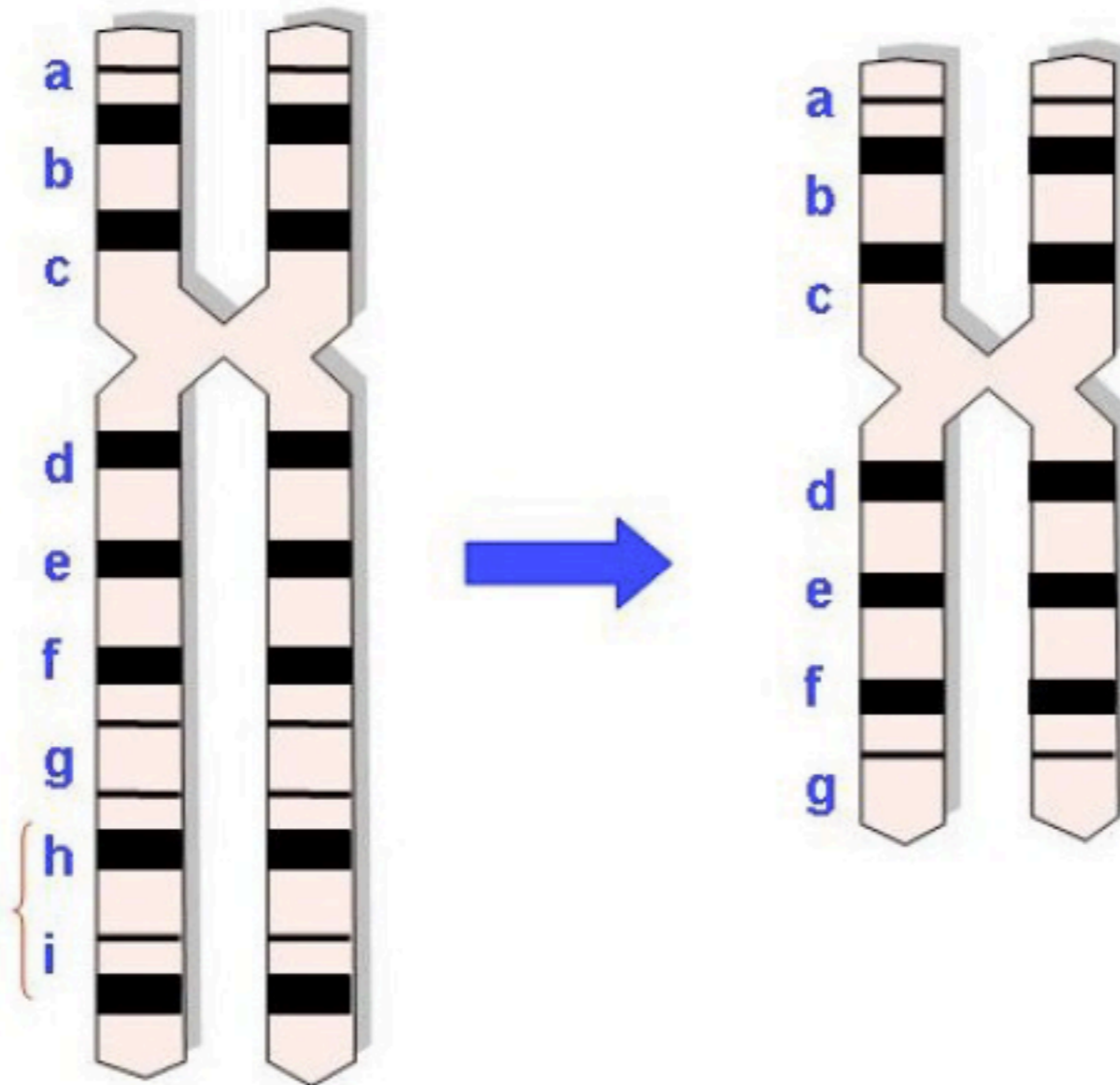
- × **Delección cromosómica:** Es la pérdida de un segmento de un cromosoma.
- × **Duplicación cromosómica:** Es la repetición de un segmento del cromosoma.

## 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** de un segmento cromosómico perteneciente a otro cromosoma.

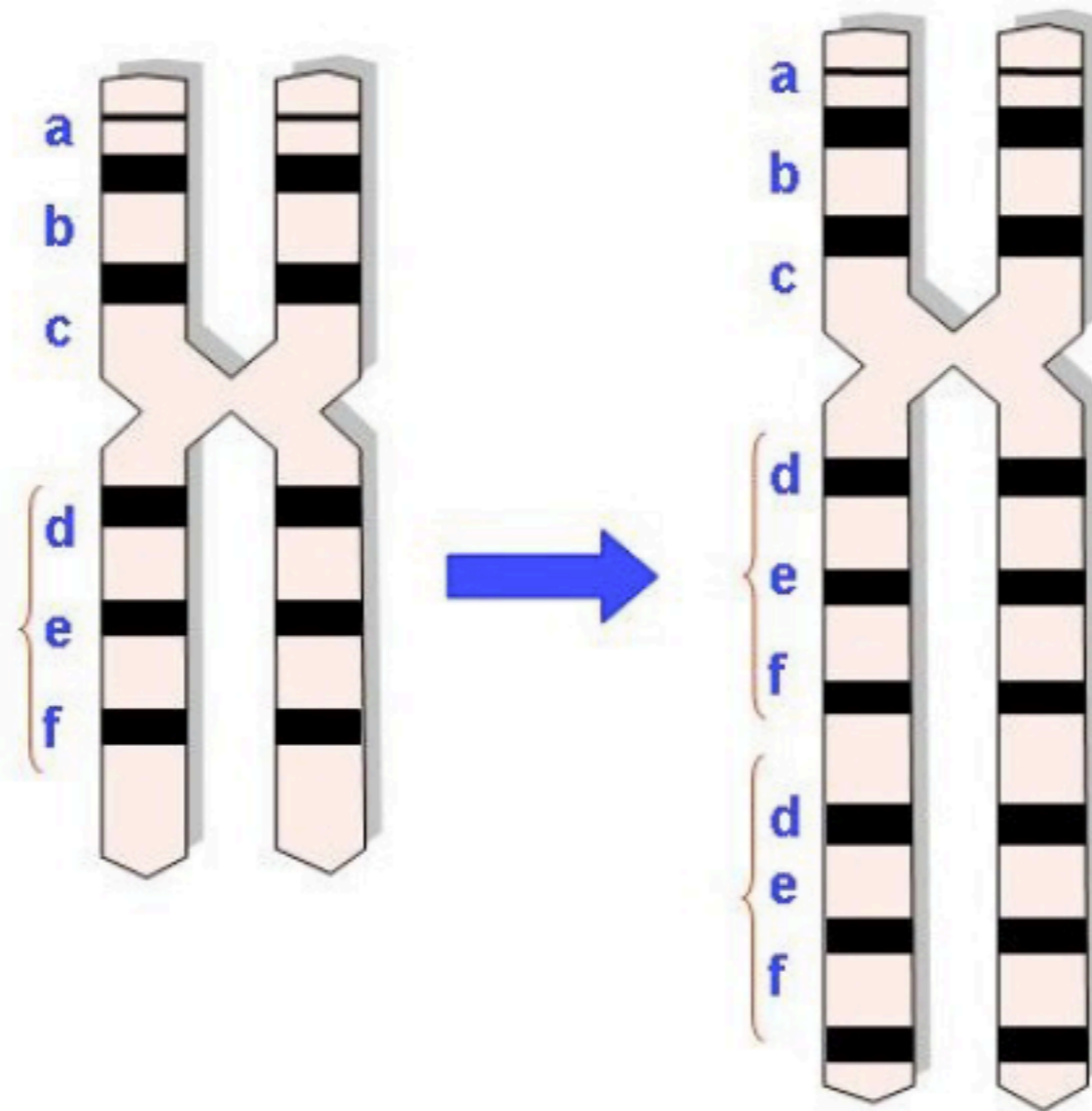
# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (2)

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



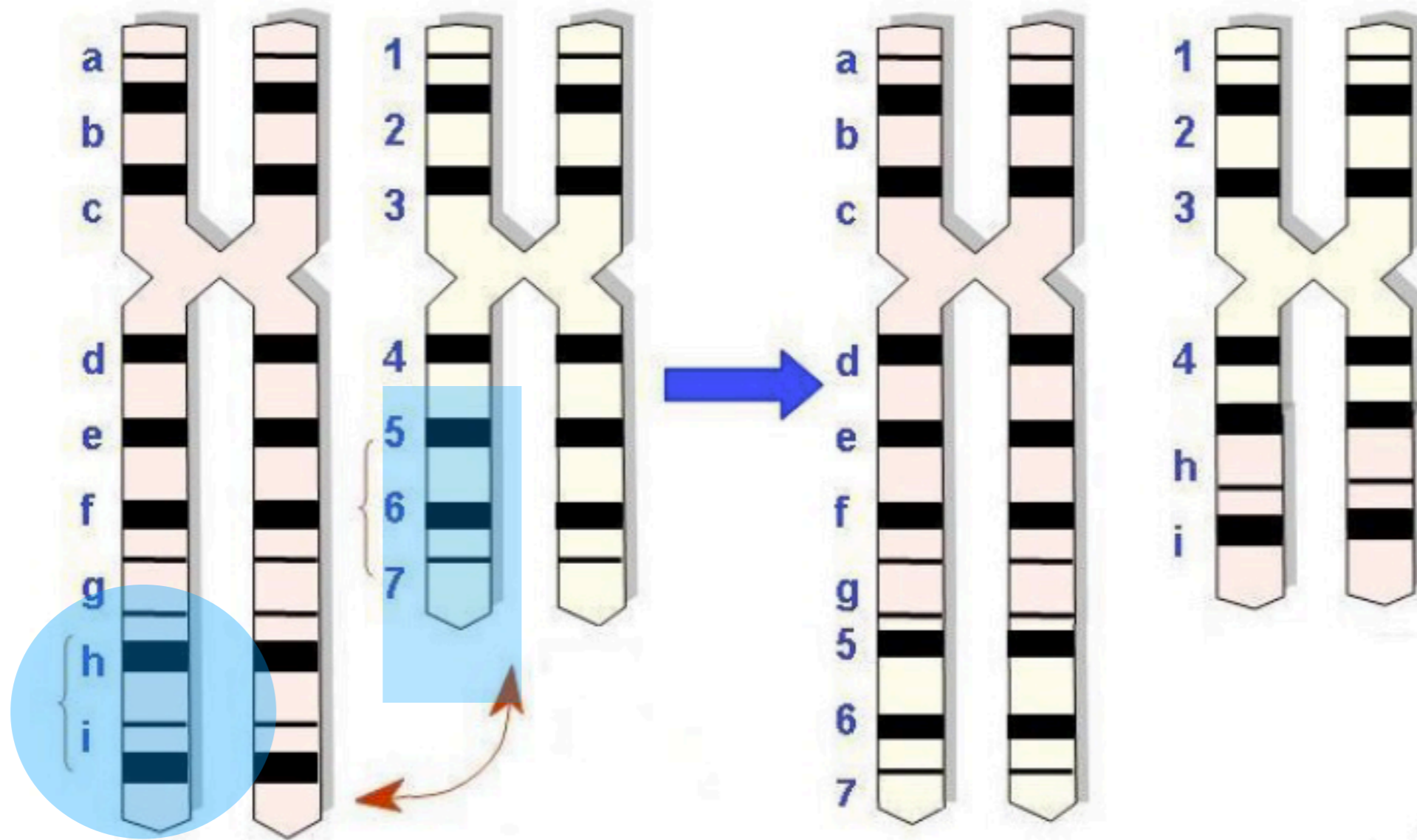
# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (3)

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



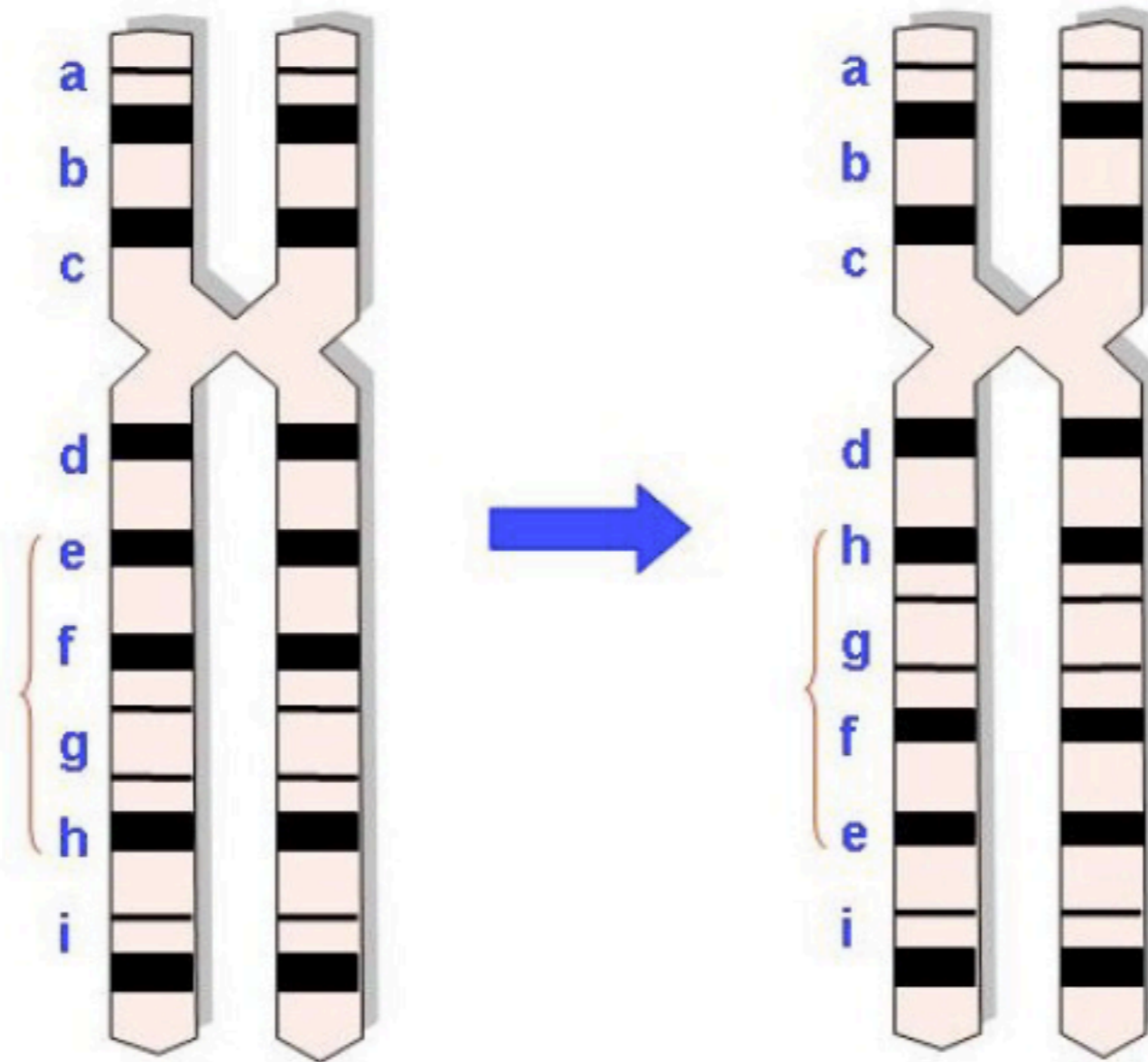
# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (4)

Ejemplo de mutación cromosómica: **translocación**



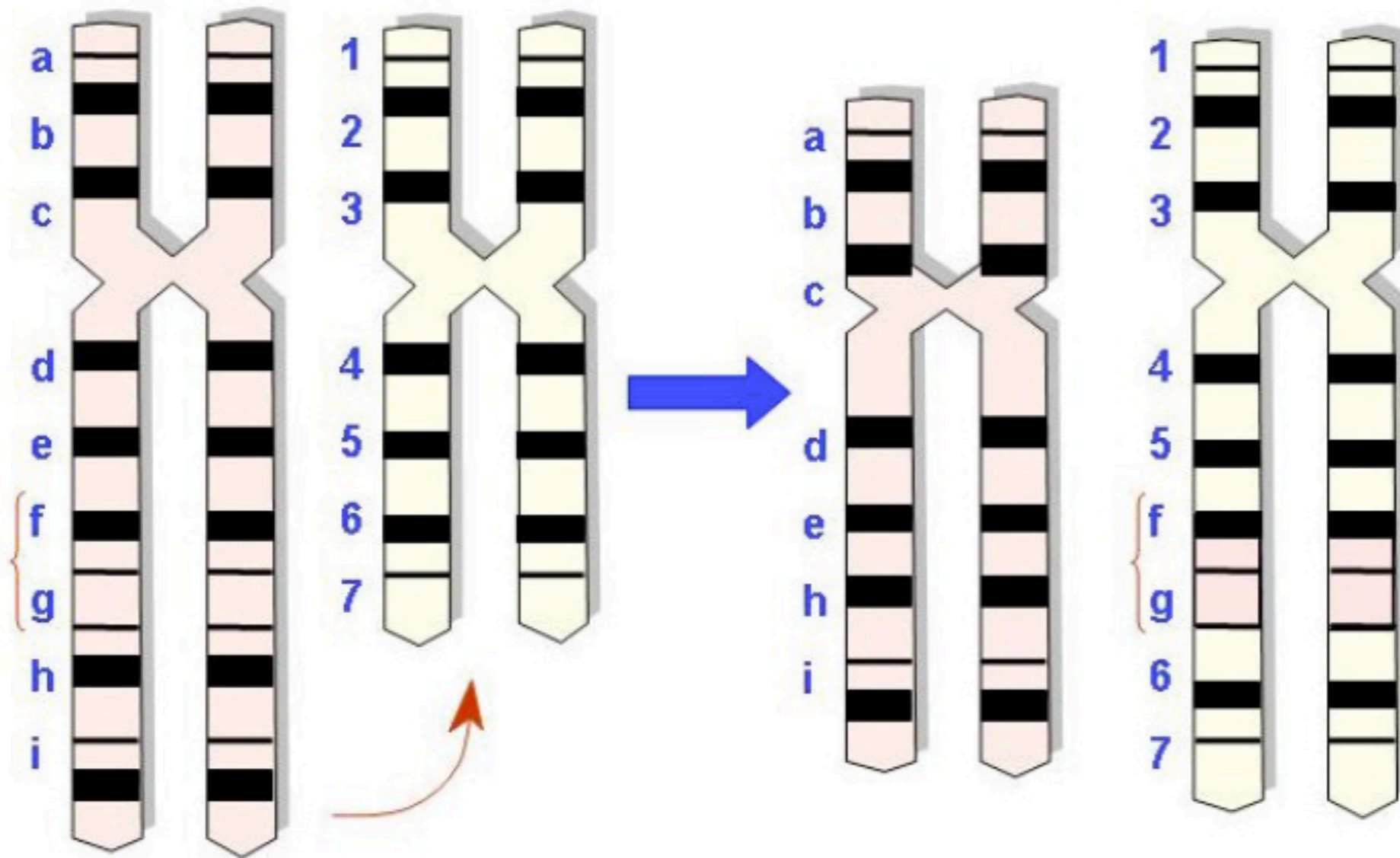
# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (5)

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

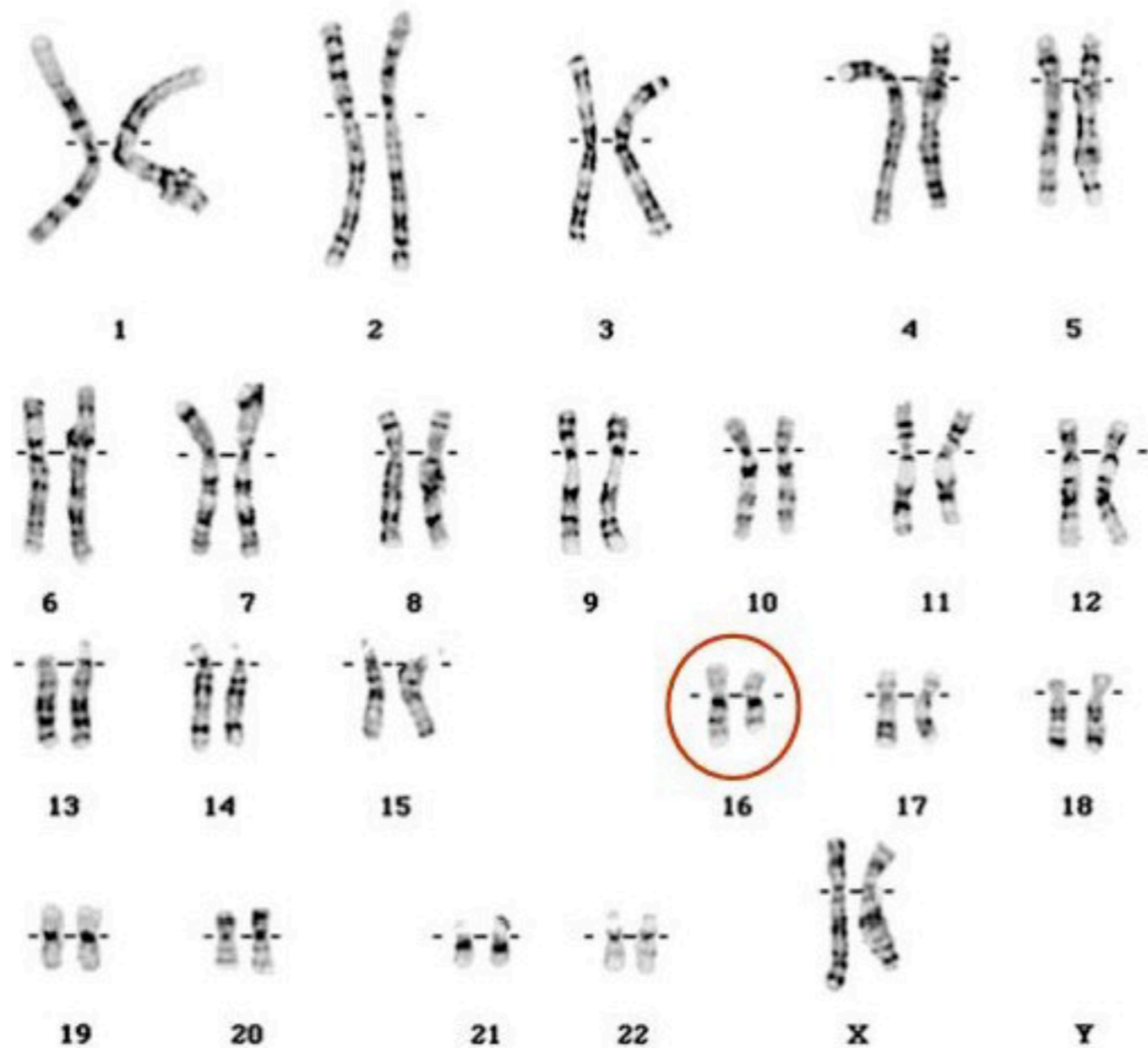


# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (6)

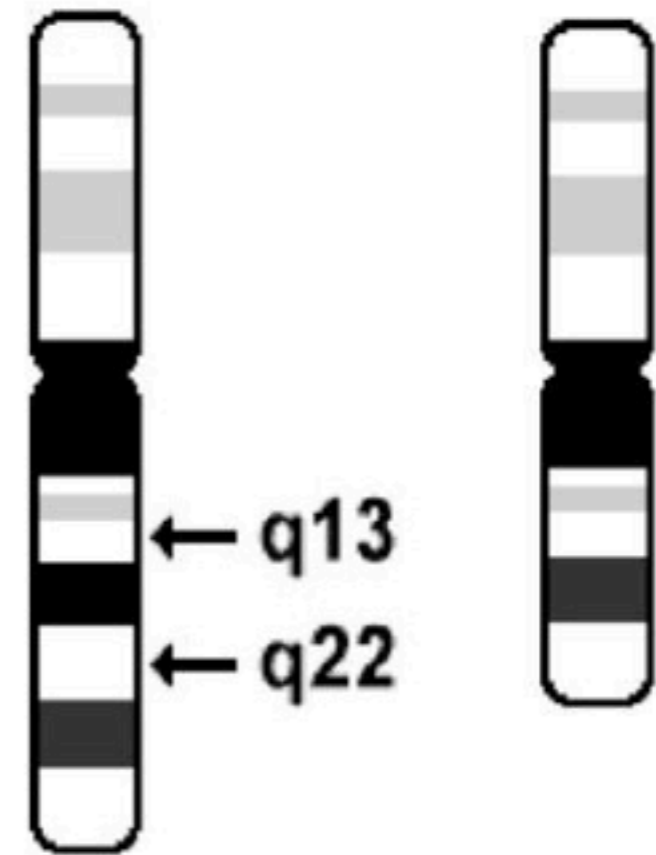
Ejemplo de mutación cromosómica: **inserción** del segmento f,g.



# MUTACIONES CROMOSÓMICAS (7)



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



Cromosoma 16  
normal

Cromosoma 16  
con delección

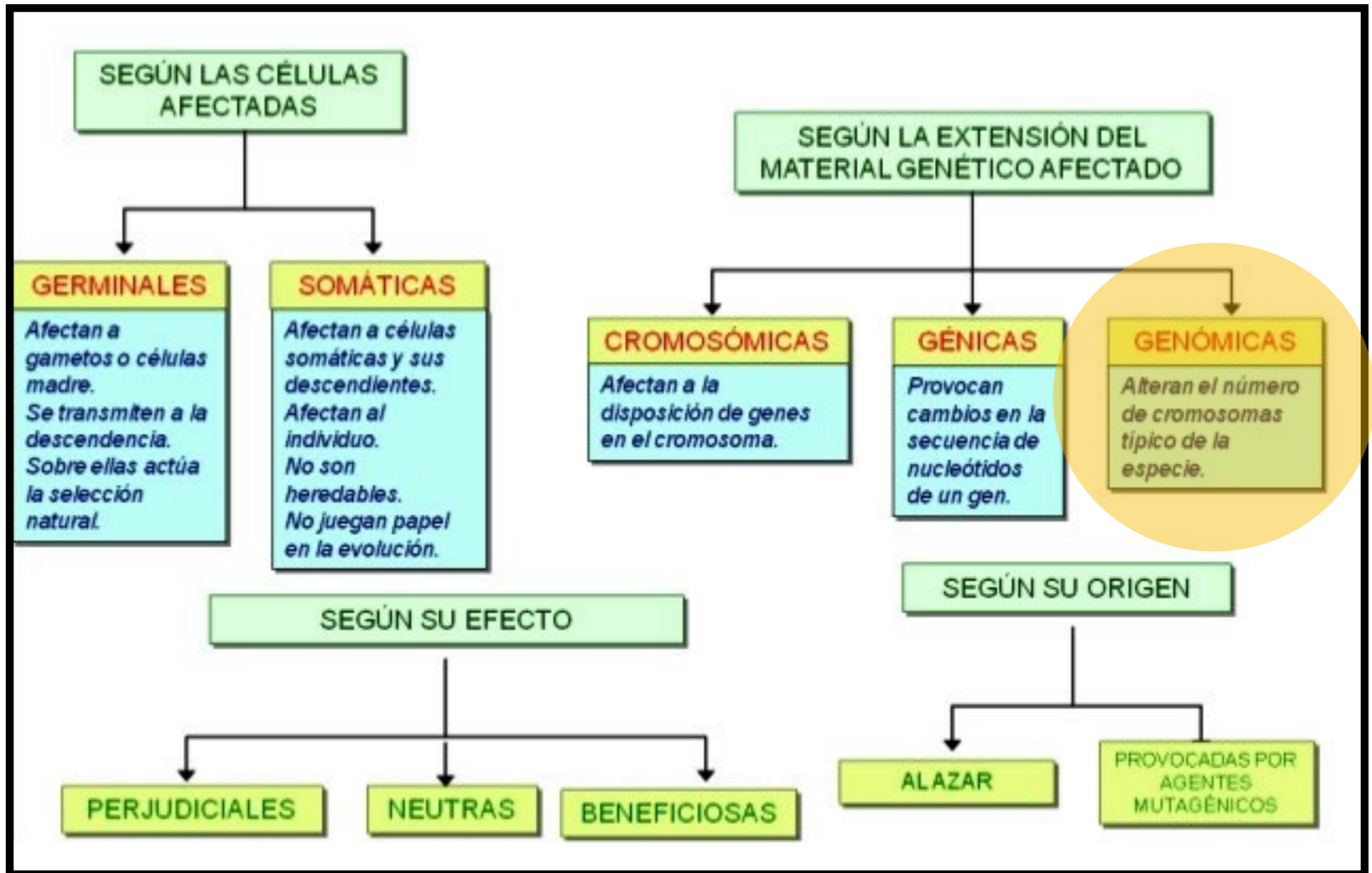
# Efecto Fenotípico de las Mutaciones Cromosómicas Estructurales

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

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.

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

# MUTACIONES



# Mutaciones Genéticas

Son Alteraciones en el número de cromosomas propios de la especie pueden ser: EUPLOIDIAS O ANEUPLOIDIAS

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.

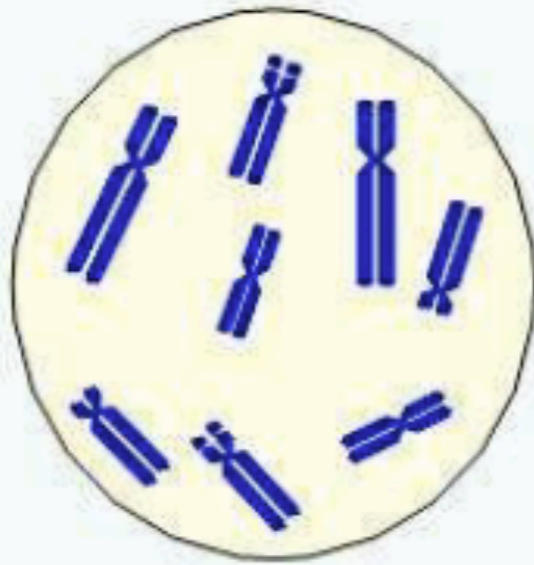
También se pueden clasificar por la procedencia de los cromosomas en:

- ✘ **Autopoliploidía.** Si todos los juegos proceden de la misma especie.
- ✘ **Alopoliploidía.** Si los juegos proceden de la hibridación de dos especies.

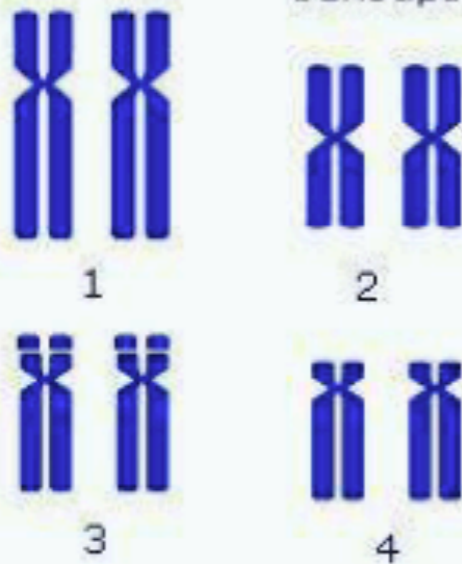
# EUPLOIDIA (se afecta todo el juego cromosómico)

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

8 Cromosomas

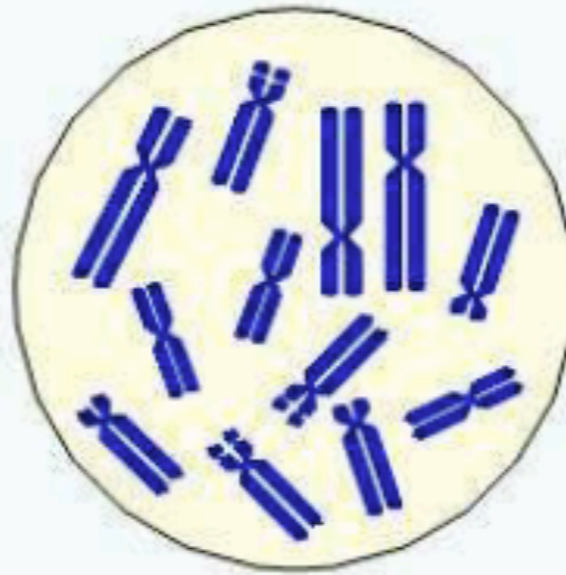


Cariotipo

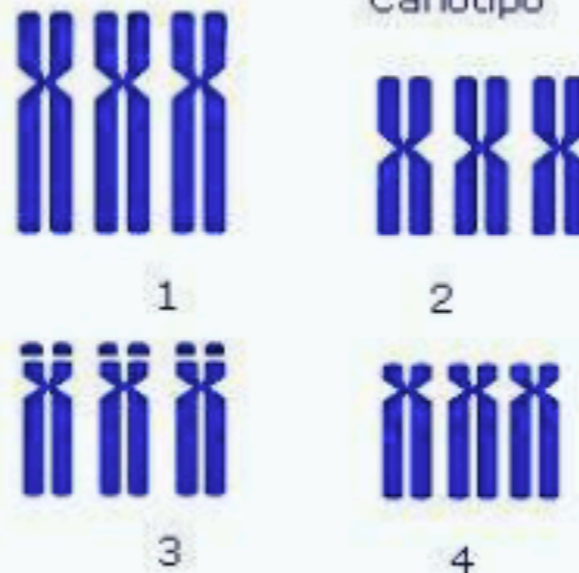


Diploide  $2n$

12 Cromosomas

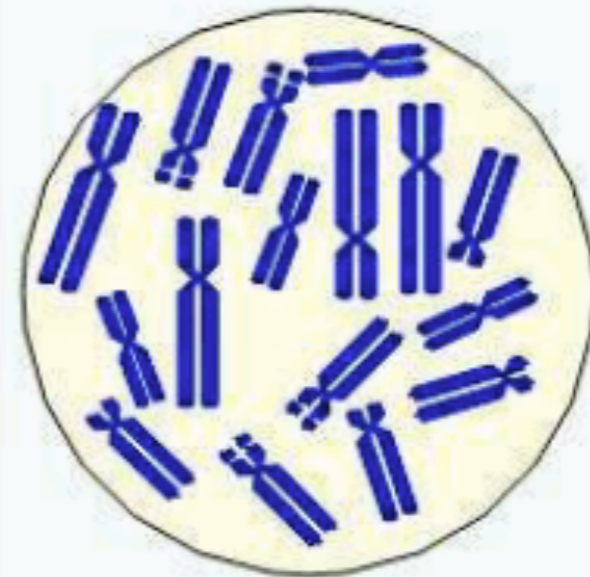


Cariotipo

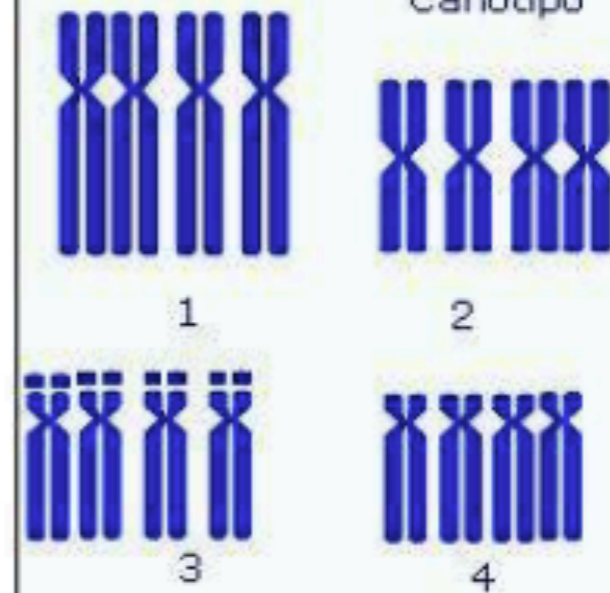


Triploide  $3n$

16 Cromosomas



Cariotipo

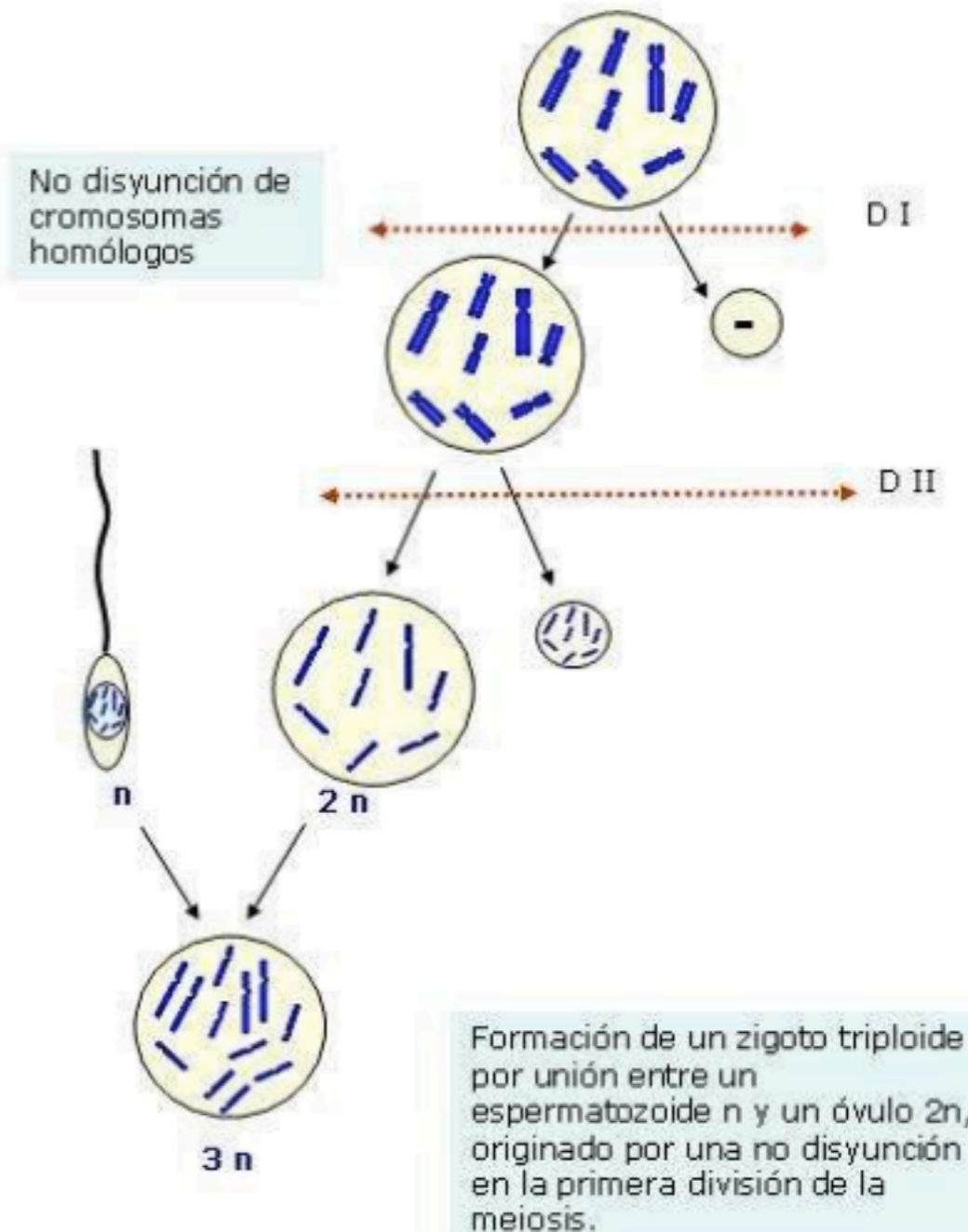


Tetraploide  $4n$

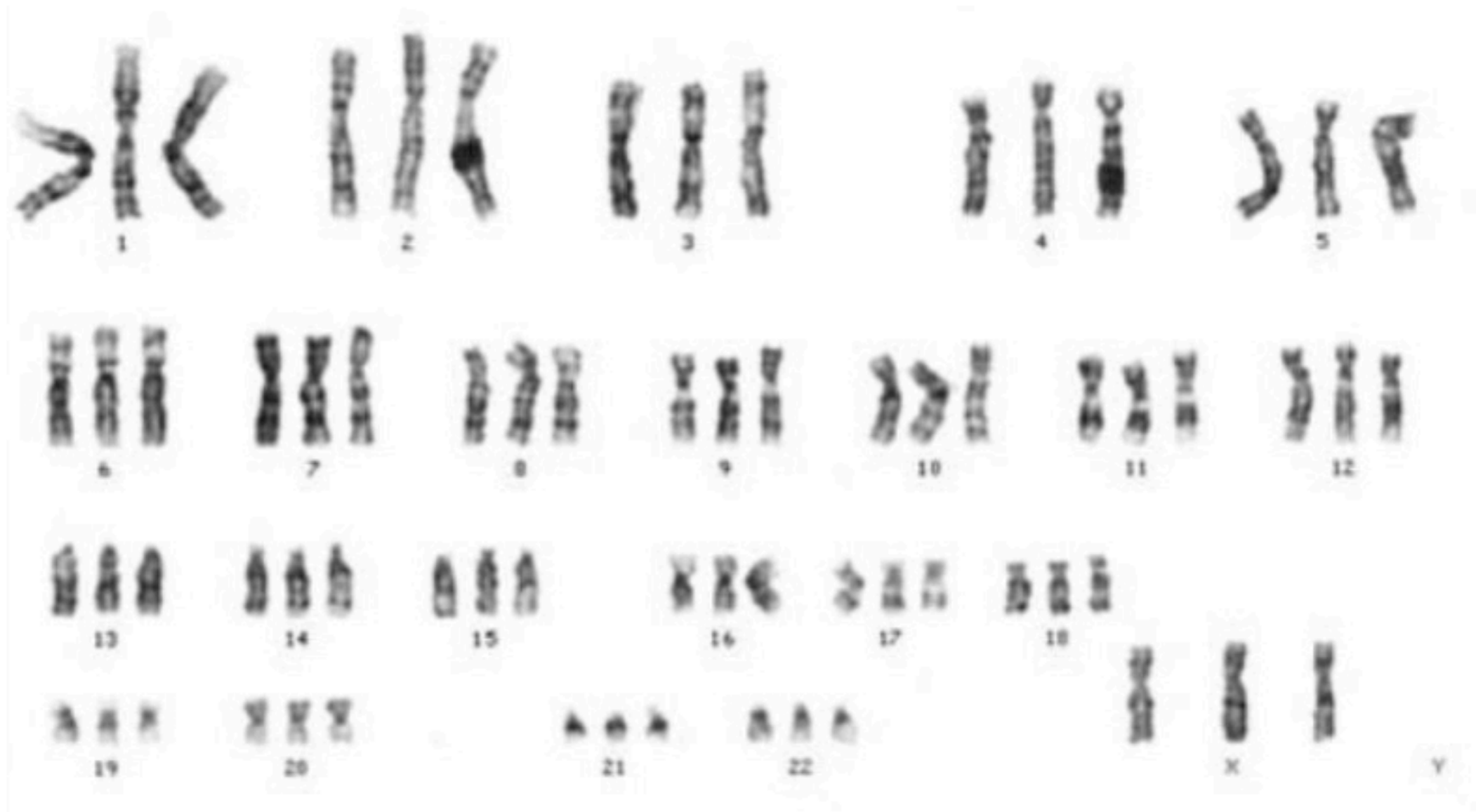
# 4

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.



# Ideograma de una célula humana triploide 3N



# Aneuploidia (se afectan solo algunos cromosomas del cariotipo)

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).

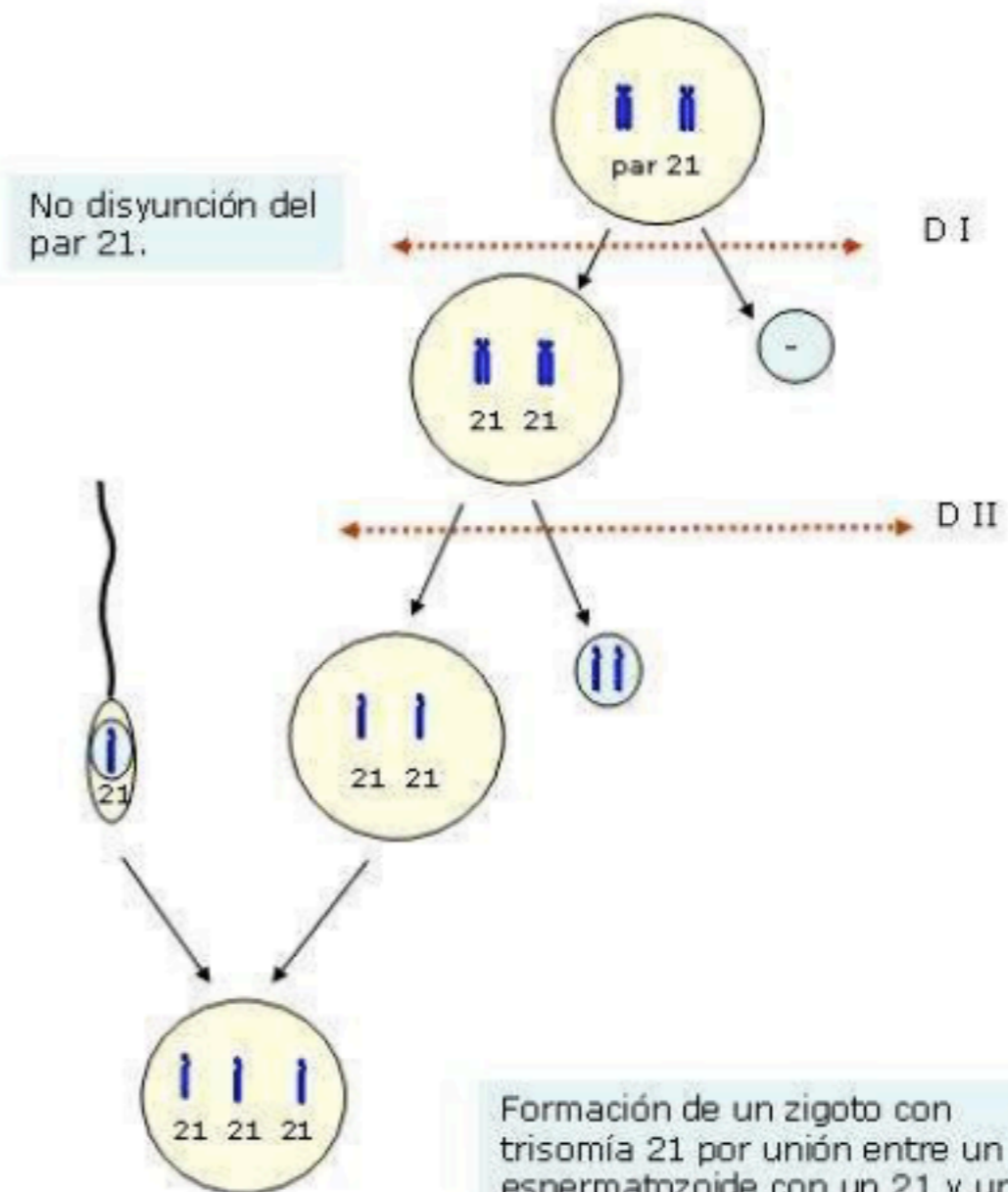
Éstas alteraciones se denominan:

- **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 del origen de una Trisomía 21 o Síndrome de Down.

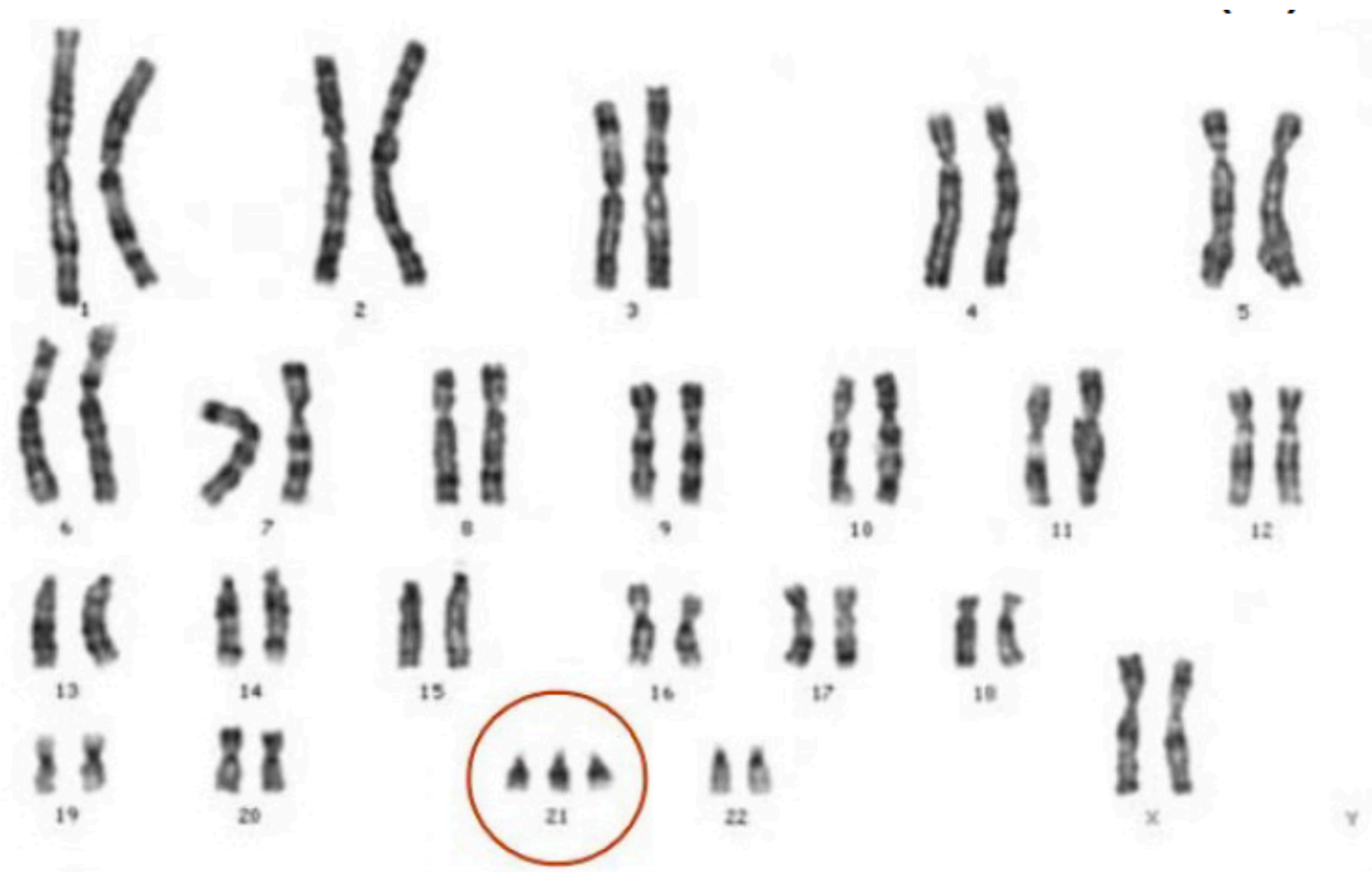
En la especie humana se da un tipo de trisomía, particularmente corriente, es la llamada trisomía 21 o síndrome de Down (también conocida como mongolismo).

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



# Aneuploidias en los autosomes

- **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.



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

# Aneuploidia en los Heterocromosomas o cromosomas sexuales

- **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.

# Agentes Mutagénicos

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  $\alpha$ , los rayos  $\beta$  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 ( $\text{HNO}_2$ ), porque desamina ciertas bases nitrogenadas.
- ✘ Los alcaloides como la cafeína, la nicotina, etc.
- ✘ El gas mostaza, el agua oxigenada ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), el ciclamato, etc.

# Oncovirus

- Virus de la hepatitis B (dsDNA) y virus de la Hepatitis C (ssRNA): carcinoma hepatocelular
- Virus de Epstein-Bar (dsDNA): mononucleosis infecciosa (enfermedad del beso) y diversos tipos de linfoma
- Virus del Papiloma Humano (dsDNA): cáncer cervicouterino

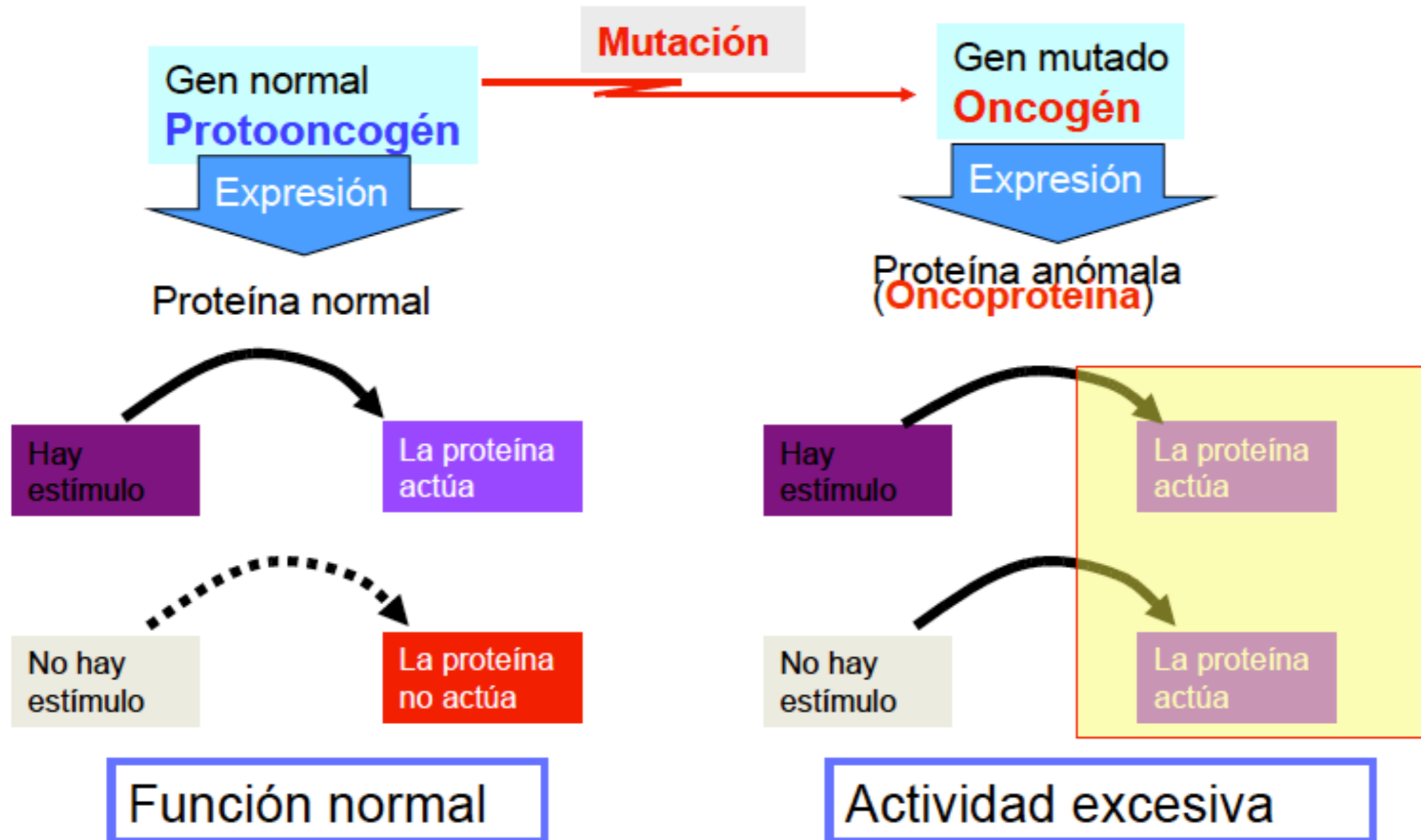
Expresan oncogenes o promueven la expresión de protooncogenes de la célula hospedera

# Mutaciones y Proliferación Celular

**Protooncogén:** Es un gen normal que interviene la proliferación celular. Se considera que son dominantes , ya que transforman a las células aunque sus alelos sean normales.

**Oncogén:** Es la forma mutada de un protooncogén. Codifica una proteína anormal (oncoproteína), que se mantiene activa independientemente de las señales reguladoras (no se degrada). Esto convierte a la célula en tumoral por una proliferación desordenada. En los humanos se han identificado más de 60 oncogenes.

# Efecto de una Mutación sobre un Protooncogen



# Cuando un Protooncogen se transforma en un Oncogen?

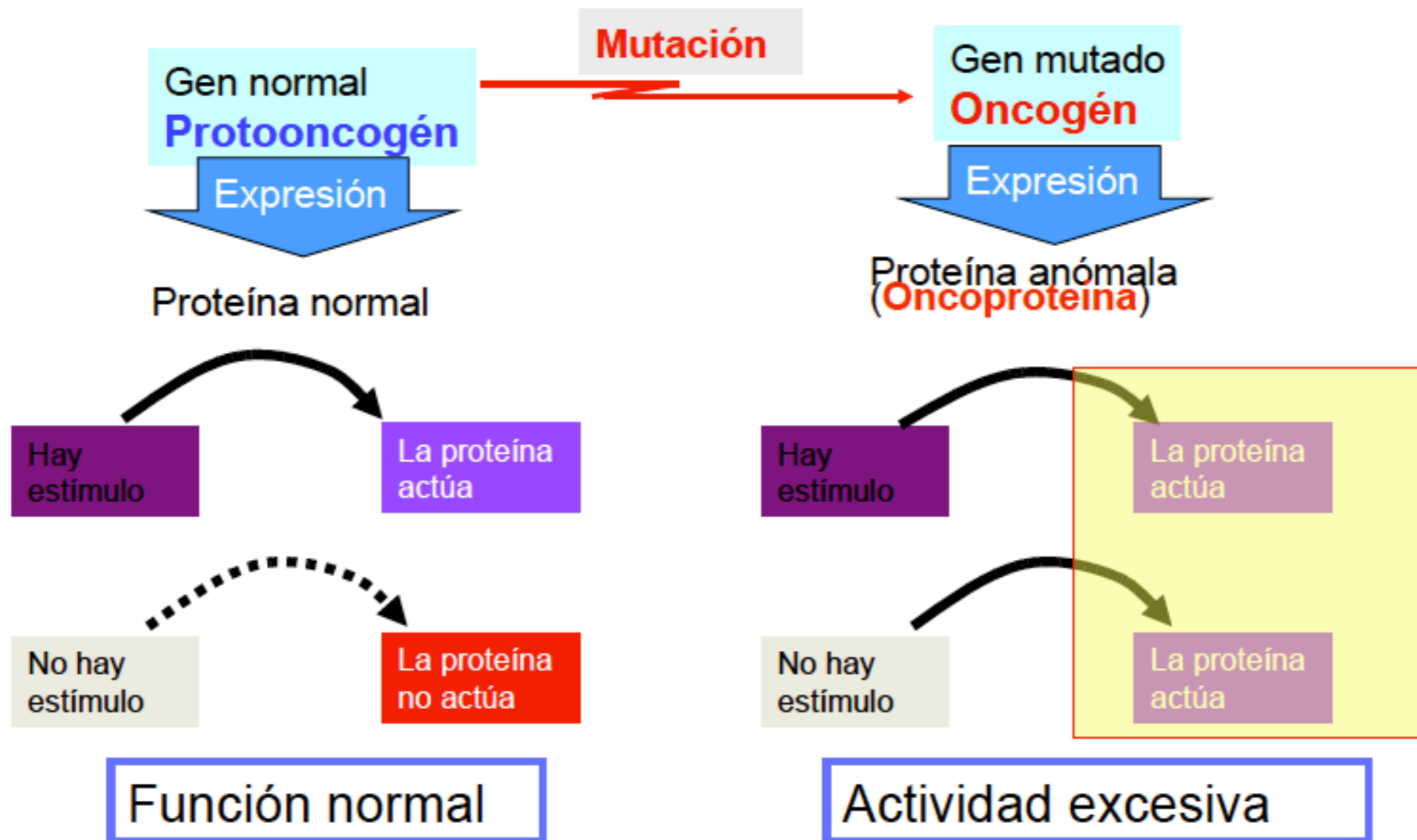
## 1. Mutaciones ocasionadas por:

- 1) Error fortuito en la duplicación de ADN.
- 2) Causas físicas
  - Radicaciones ionizantes (Rx, R gamma).
  - Rayos ultravioleta (UVB, UVC)
- 3) Causas químicas: Carcinógenos (tabaco).
- 4) Causas biológicas: Virus oncogénicos (v-onc a c-onc), aflatoxinas.

## 2. Fallo en alguno de los mecanismos de reparación del ADN.

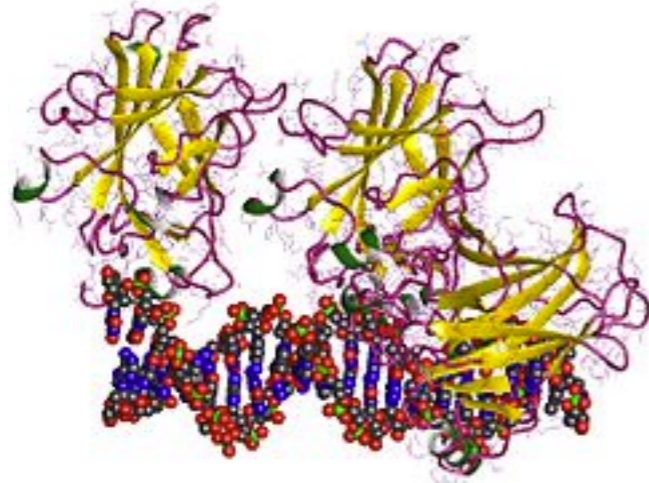
# Genes Oncosupresores

- Son genes normales que actúan deteniendo la división celular
- La mutación de un gen supresor hace que “pierda esta función” y se pueda desarrollar un tumor.
- Para que se produzca la transformación neoplásica de la célula, deben resultar dañados los dos alelos (son recesivos).



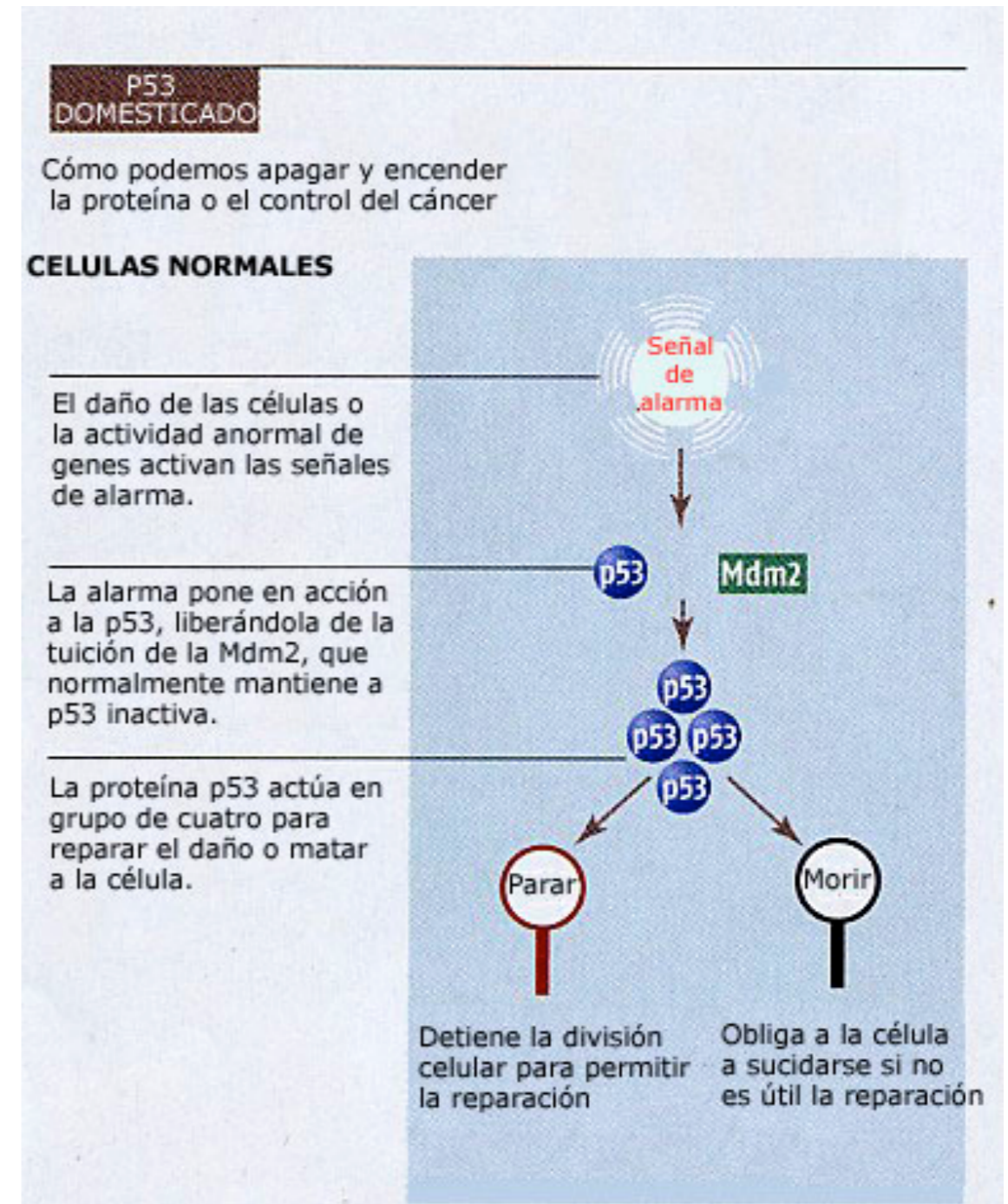
# Ejemplo de un gen supresor

## P53 La Proteina considerada "Guardian del Genoma"



La proteína p53 se encarga de mantener la integridad del material hereditario en la célula.

p53 actúa como regulador de la expresión de genes relacionados con la reparación del ADN, el ciclo celular o incluso la muerte de la célula, cuando se producen daños graves en el ADN



apoptosis

## P53 La Proteina considerada “Guardian del Genoma”

Se encuentra en el brazo corto del [cromosoma](#) 17 y codifica un [factor de transcripción nuclear](#) de 43.7 KDa

Cuando p53 no está presente en las células, el ADN telomérico se muestra sensible a la acción de agentes que dañan el ADN.

Los investigadores proponen que interacción de p53 con las regiones subteloméricas protegen directamente al telómero, a través de la alteración de la cromatina, facilitando el acceso a la maquinaria de reparación del ADN y activando elementos reguladores de la transcripción.

