

SINOPSIS

- Conceptos básicos relacionados con la mutación
- Polimorfismo Genético
- Tipos de mutación
- Origen de las mutaciones
- Mecanismo de las mutaciones
- Consecuencia de las mutaciones

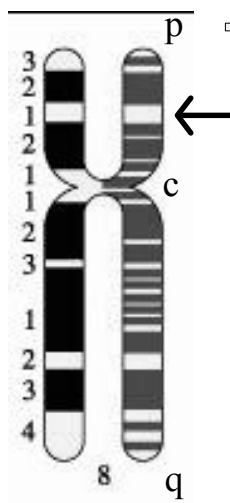
SINOPSIS

- **Conceptos básicos relacionados con la mutación**
- Polimorfismo Genético
- Tipos de mutación
- Origen de las mutaciones
- Mecanismo de las mutaciones
- Consecuencia de las mutaciones

CONCEPTOS BÁSICOS RELACIONADOS CON LA MUTACIÓN

- Locus
- Alelo
- Polimorfismo Genético
- Mutación

CONCEPTOS BÁSICOS RELACIONADOS CON LA MUTACIÓN LOCUS GENÉTICO

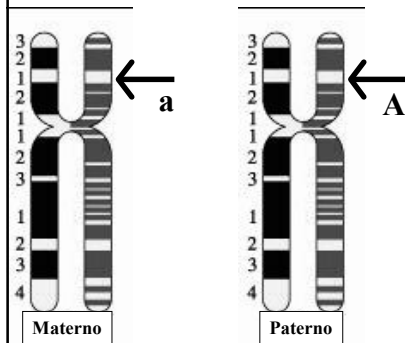


⇒ El locus se refiere a la posición o localización de un gen en el genoma.

- Los locus genéticos se definen por la localización cromosómica, utilizando las bandas de los cromosomas (banda G o banda R) o marcadores moleculares (microsatelites) como punto de referencia.

Ejemplo: Gen de determinación del sexo (SRY) se localiza en el sitio p 11 del cromosoma Y.

CONCEPTOS BÁSICOS RELACIONADOS CON LA MUTACIÓN ALELO



- Un alelo es la “versión” de un gen que está presente en un locus dado.

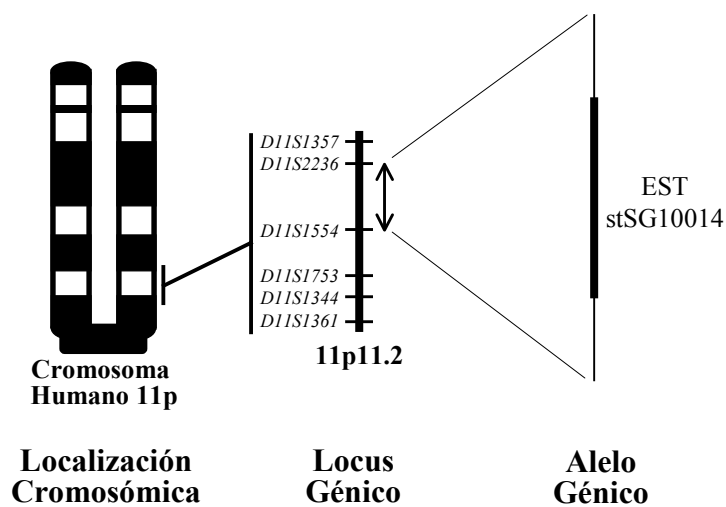
- Estas diferencias alélicas se relacionan con las alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen.

Ejemplo: gen β hemoglobina:

eritrocito normal (alelo de tipo silvestre)GAG..... (ácido glutámico) hemo A

eritrocito forma de hoz (alelo mutado)GTG..... (valina) hemo S

RELACIÓN ENTRE LOCUS GENÉTICO Y ALELO



SINOPSIS

- Conceptos básicos relacionados con la mutación
- **Polimorfismo Genético**
- Tipos de mutación
- Origen de las mutaciones
- Mecanismo de las mutaciones
- Consecuencia de las mutaciones

POLIMORFISMO GENÉTICO

POLIMORFISMO: Una serie de fenotipos alternativos normales y comunes

En sentido estricto:

El polimorfismo se refiere a la ocurrencia de alelos múltiples en un locus, donde al menos dos alelos aparecen con una frecuencia $>1\%$ en la población general.

POLIMORFISMO GENÉTICO CARACTERÍSTICAS

- La mayoría de los polimorfismos no tienen efecto sobre el fenotipo (caen en regiones no codificantes).
- Algunos pocos afectan nuestro fenotipo
(Estatura: alta/baja; Cabello: claro/oscuro; Color de ojos)
- Un número muy pequeño de polimorfismos son responsables de enfermedades genéticas
(Ej: 1/20 Habitantes de Europa del Norte portan el gene de la Fibrosis Quística)

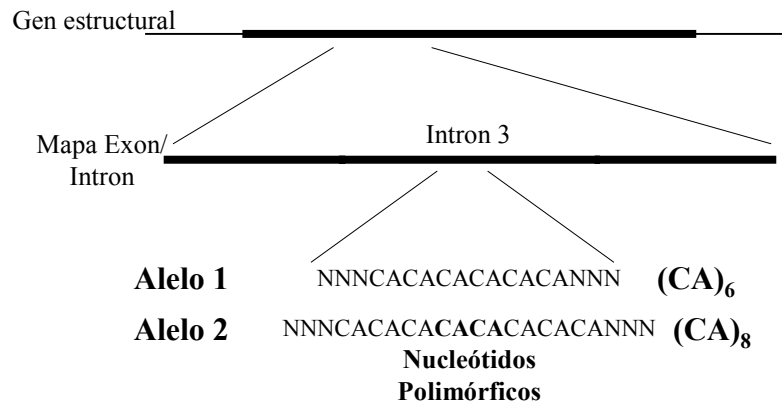
POLIMORFISMO GENÉTICO A NIVEL MOLECULAR

- MICROSATÉLITES: (*Dinucleotide Microsatellite Repeat Polymorphism*) Repeticiones de un par de nucleótidos en regiones no codificantes.
 - CODONES POLIMÓRFICOS: (*Coding Sequence Polymorphism*) Variaciones en secuencias codificantes.
- RFLP: (*Restriction Fragment Long Polymorphism*) Polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción.
 - VNTR: (*Variable Number of Tandem Repeats*) Repeticiones en tándem de número variable.

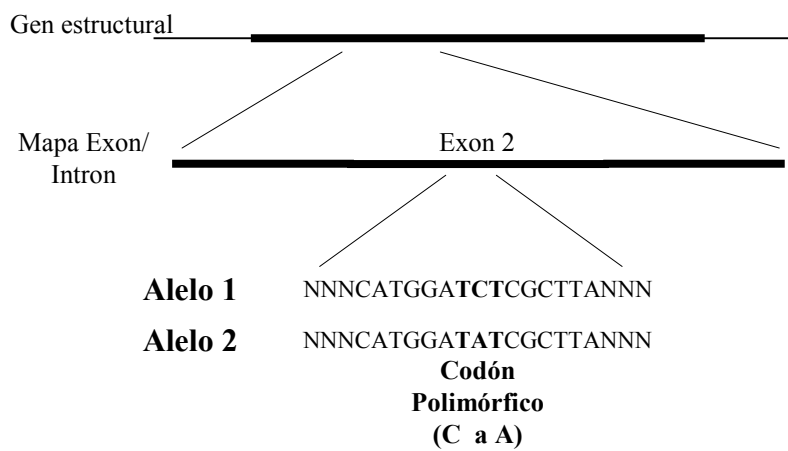


RFLPs y VNTRs son utilizados para el desarrollo de pruebas diagnósticas

POLIMORFISMOS GENÉTICOS MICROSATÉLITES



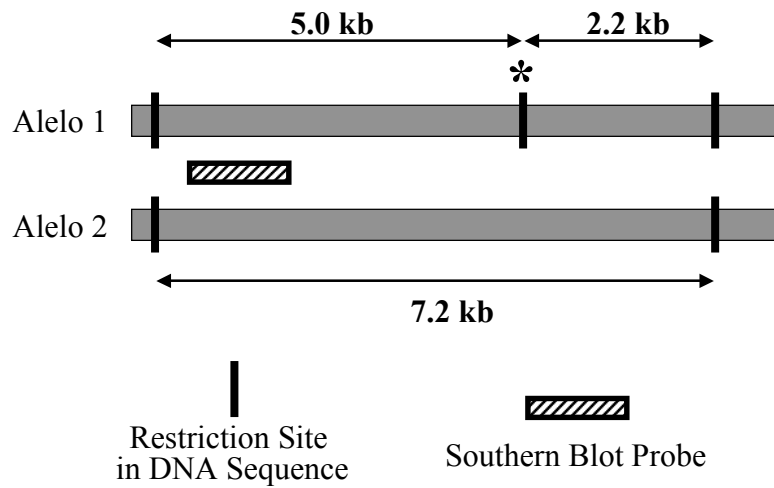
POLIMORFISMOS GENÉTICOS CODONES POLIMÓRFICOS



POLIMORFISMOS GENÉTICOS

RFLP

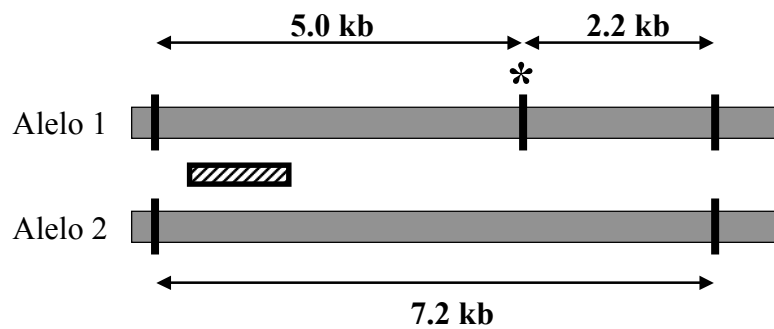
(Polim. Long. Frag. de Restricción)



POLIMORFISMOS GENÉTICOS

RFLP

(Polim. Long. Frag. de Restricción)

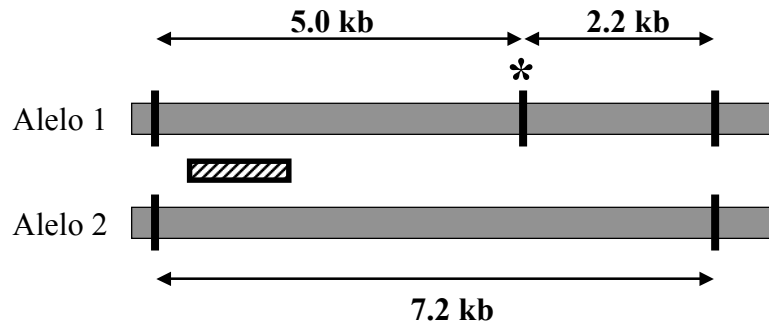


- Dos alelos del mismo gen difieren por la presencia de un sitio de restricción variable en el alelo 1, resultando en diferentes patrones de restricción.
- La hibridación con la sonda permite discernir ambos alelos polimorficos.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

RFLP

(Polim. Long. Frag. de Restricción)



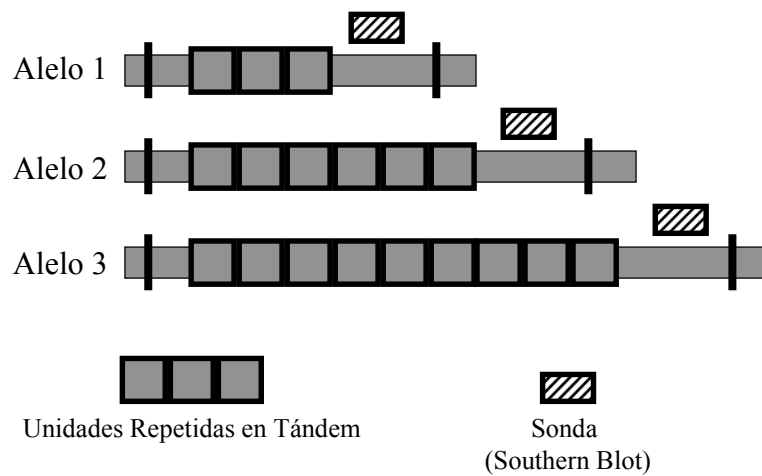
Restriction Digestion Results

- **Alelo 1:** 5 kb and 2.2 kb DNA bandas (Bandas variables)
- **Alelo 2:** 7.2 kb DNA banda (Banda invariable)

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

VNTR

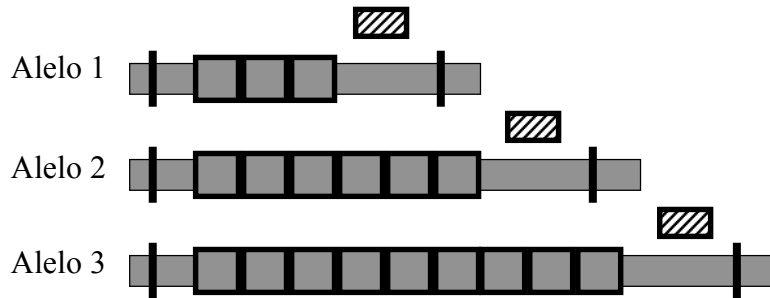
(Repeticiones en tándem de número variable)



POLIMORFISMOS GENÉTICOS

VNTR

(Repeticiones en tándem de número variable)

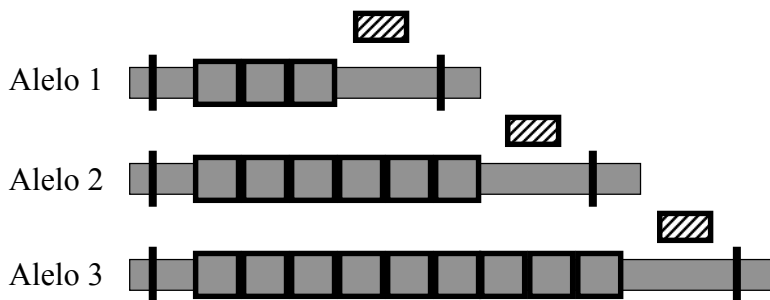


⇒ Los alelos del mismo gen difieren en la presencia de un número variable de repeticiones en tándem (cuadrados rojos), entre lugares de restricción invariables, resultando en **fragmentos de restricción diferentes**.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

VNTR

(Repeticiones en tándem de número variable)



⇒ **Resultados de la digestión**

- Alelo 1 contiene 3 unidades repetidas, producto 200 bp.
- Alelo 2 contiene 6 unidades repetidas, producto 230 bp.
- Alelo 3 contiene 9 unidades repetidas, producto 260 bp.

DISTINTOS FENOTIPOS PARA UN MISMO CARÁCTER

 Semillas Amarillas vs  Semillas Verdes

 Flores Rojas vs  Flores Blancas

- Diferencias fenotípicas están determinadas por variantes alélicas
- ¿Cómo surgen?
- Los organismos tienen una tendencia inherente a sufrir cambios de un estado hereditario a otro.



MUTACIÓN

SINOPSIS

- Conceptos básicos relacionados con la mutación
- Polimorfismo Genético
- **Tipos de mutación**
- Origen de las mutaciones
- Mecanismo de las mutaciones
- Consecuencia de las mutaciones

TIPOS DE MUTACIÓN

MUTACIÓN GÉNICA

- El alelo de un gen sufre un cambio, convirtiéndose en un alelo diferente.
- Ocurre en un único gen y mapea en un único locus cromosómico (“punto”)

⇒ **MUTACIÓN PUNTUAL**

MUTACIÓN CROMOSÓMICA

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES:

- Reorganización de partes de un cromosoma

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS:

- Cambio en el número de cromosomas

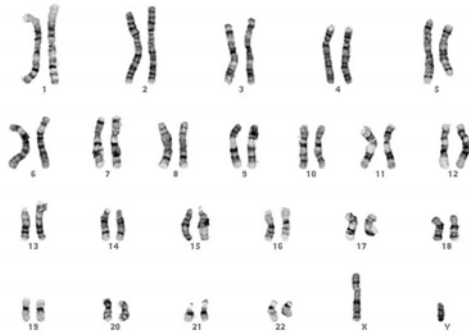
TIPOS DE MUTACIÓN MUTACIÓN GÉNICA

- Para estudiar cualquier tipo de cambio se requiere un estado de referencia fijo. Este prototipo esta representado por el tipo silvestre (+) ⇒ Forma hallada en la naturaleza.
- Cualquier cambio que provoque una variación respecto al alelo silvestre se conoce como **MUTACIÓN**.
- Cualquier cambio que transforme un alelo mutante en el alelo silvestre se denomina **REVERSIÓN**.

$$\left. \begin{array}{l} a^+ \Rightarrow a \\ D^+ \Rightarrow D \end{array} \right\} \text{MUTACIÓN} \qquad \left. \begin{array}{l} a \Rightarrow a^+ \\ D \Rightarrow D^+ \end{array} \right\} \text{REVERSIÓN}$$

La arbitrariedad de estos estados génicos: El silvestre de hoy pudo haber sido una mutación en el pasado evolutivo y visevera.

TIPOS DE MUTACIÓN MUTACIÓN CROMOSÓMICA



Identificación de cada cromosoma individual:

- Longitud
- Relación de tamaño entre brazos.
- La heterocromatina y los engrosamientos.
- Los organizadores nucleolares.



Permite detectar cambios en la estructura cromosómica

El estudio de las series normales y anormales de cromosomas se conoce como **CITOGENÉTICA**

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES DELECCIÓN

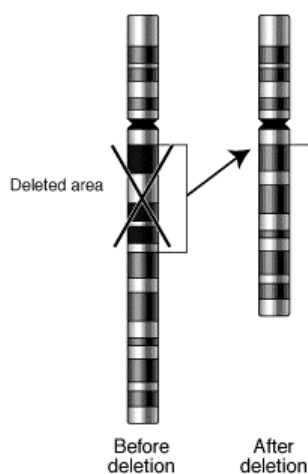
Deleciones Cromosómicas

- Se inicia con la ruptura lineal de un cromosoma.
- Una rotura: Delección Terminal
- Dos roturas: Delección Intersticial
- Se reconocen genéticamente por:

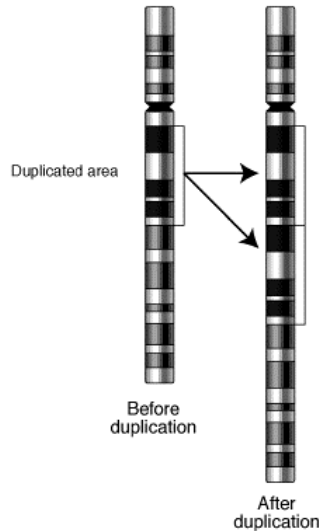
- 1) La falta de reversibilidad
- 2) Pseudodominancia: expresión de un gen recesivo cuando esta presente en una sola dosis.
- 3) La letalidad recesiva
- 4) Citológicamente: la aparición de bucles de delección

Síndrome de “chi du chat” (grito de gato)

- Microcefalia.
- Retraso mental.
- Delección de dos bandas en el brazo corto (p) del cromosoma 5 (5p15-2 y 5p15-3)



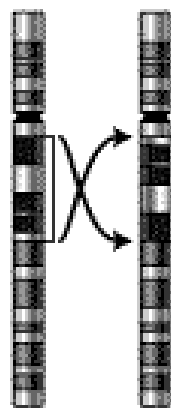
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES DUPLICACIÓN



- Es el suceso recíproco a la delección.
- Se originan por emparejamiento y recombinación asimétricos.
- Aportan material genético adicional capaz de evolucionar hacia nuevas funciones.
- Origen de genes de hemoglobina en Humanos

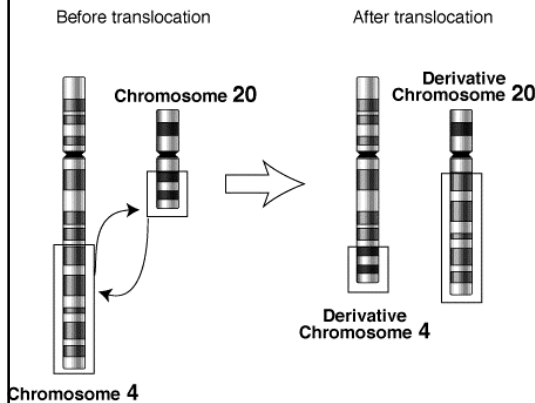
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES INVERSIÓN

Inversion



- Un segmento cromosómico sufre una rotación de 180° y se vuelve a unir al cromosoma.
- Una inversión en heterocigosis presenta:
 - 1) Aparición de bucles de inversión.
 - 2) Esterilidad parcial: consecuencia de aparición de productos meióticos desequilibrados o con delecciones.
 - 3) Algunas inversiones pueden observarse directamente al microscopio, por la disposición invertida de marcadores cromosómicos.
- Aprox. en el 2% de los seres humanos se observan inversiones.
- Normalmente en heterocigosis no muestran ningún fenotipo adverso, pero producen el conjunto esperado de productos meióticos anormales (cross-over en el bucle de inversión)

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES TRANSLOCACIÓN



- Intercambio de fragmentos entre cromosomas NO-HOMÓLOGOS.

-RECÍPROCAS: Son las más frecuentes.

Se producen simultáneamente dos cromosomas portadores de una translocación.

- Se identifican generalmente por semiesterilidad y aparente ligamiento de genes que sabemos que están en distintos cromosomas.

- En humanos la translocaciones se presentan siempre en heterocigosis. Translocación cromosomas 5 y 11, los descendientes presentaron una duplicación de 11q y una delección de 5p: Síndrome “chi du chat” por la delección, y el asociado con la duplicación de 11q.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Monoploide: N° de cromosomas que constituye una serie básica

Euploides: Organismos que presentan un múltiplo del n° monoploide.

Diploides: Organismos que presentan dos series monoploide (Seres humanos = $2x=2n$)

Poliploides: Organismos que presentan mas de dos series monoploide.

ANEUPLOIDIA:

- No-Euploides
- Individuo con cromosomas extras.
- Individuo que carece de algún cromosoma.

- MONOSOMICO: $(2n - 1)$

- TRISOMICO: $(2n + 1)$

- NULISOMICO: $(2n - 2)$, se han perdido sus dos cromosomas homólogos-*LETAL*

- DOBLE TRISÓMICO: $(2n + 1 + 1)$

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS
MONOSOMICO: ($2n - 1$)

- En humanos la monosomía para el cromosoma sexual X (44 autosomas +1X), produce un fenotipo conocido como Síndrome de Turner.

Fenotipo: -Son mujeres estériles.

- Estatura baja.
- Repliegue membranoso entre el cuello y los hombros
- Fr 1 por cada 5000 mujeres.

LOS MONOSÓMICOS PARA CUALQUIER
AUTOSOMA MUEREN EN EL ÚTERO

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS
TRISOMICO: ($2n + 1$)

- La trisomía también produce un desequilibrio cromosómico y puede dar lugar a alguna anormalidad o a la muerte.

- Sin embargo se encuentran muchos casos de individuos trisómicos viables.

En el hombre existen varios ejemplos de trisómicos:

- XXY: (1/100 nacimientos varones) Síndrome de Klinefelter: Varones altos y de cuerpo desgarbado que sufren cierto retraso mental.

- Trisomía del cromosoma 21-Síndrome de Down: La mas común de las aneuploidías (0,15% de todos los nacimientos).

TODAS ESTAS ANOMALÍAS SE PRODUCEN POR NO
DISYUNCIÓN MEIÓTICA (1ra o 2da DIVISIÒN)

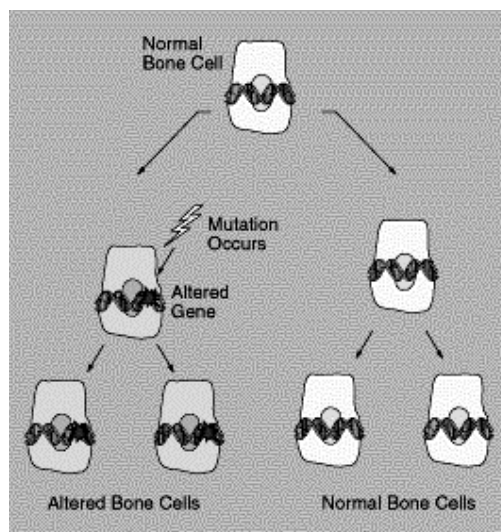
SINOPSIS

- Conceptos básicos relacionados con la mutación
- Polimorfismo Genético
- Tipos de mutación
- **Origen de las mutaciones**
- Mecanismo de las mutaciones
- Consecuencia de las mutaciones

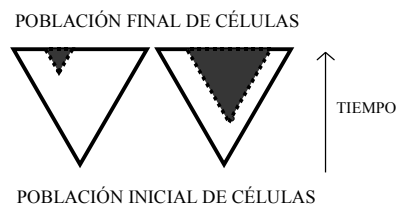
ORIGEN DE LAS MUTACIONES

MUTACIÓN SOMÁTICA:

Son importantes en el envejecimiento y el cáncer



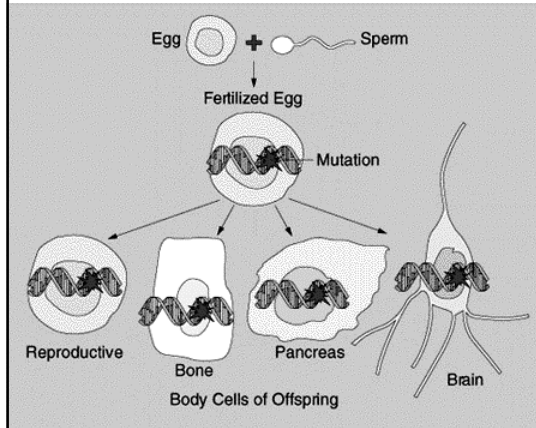
- Origina una población de células mutantes idénticas, todas ellas descendientes de la célula en que ocurrió la mutación original (clon)



Cuanto antes ocurra la mutación durante el desarrollo, más grande será el clon mutante.

ORIGEN DE LAS MUTACIONES

MUTACIÓN GERMINAL



- Ocurre en un tejido que en última instancia dará lugar a células sexuales.

- Si estos gametos mutantes participan en la fecundación, la mutación se transmitirá a la siguiente generación.

- Individuo normal de antepasados normales puede ser portador de células germinales mutantes no detectadas

Se cree que la mutación ligada al cromosoma X (recesiva) causante de la Hemofilia en las flías reales europeas apareció en las células germinales de la Reina Victoria o de uno de sus padres

SINOPSIS

- Conceptos básicos relacionados con la mutación
- Polimorfismo Genético
- Tipos de mutación
- Origen de las mutaciones
- **Mecanismo de las mutaciones**
- Consecuencia de las mutaciones

