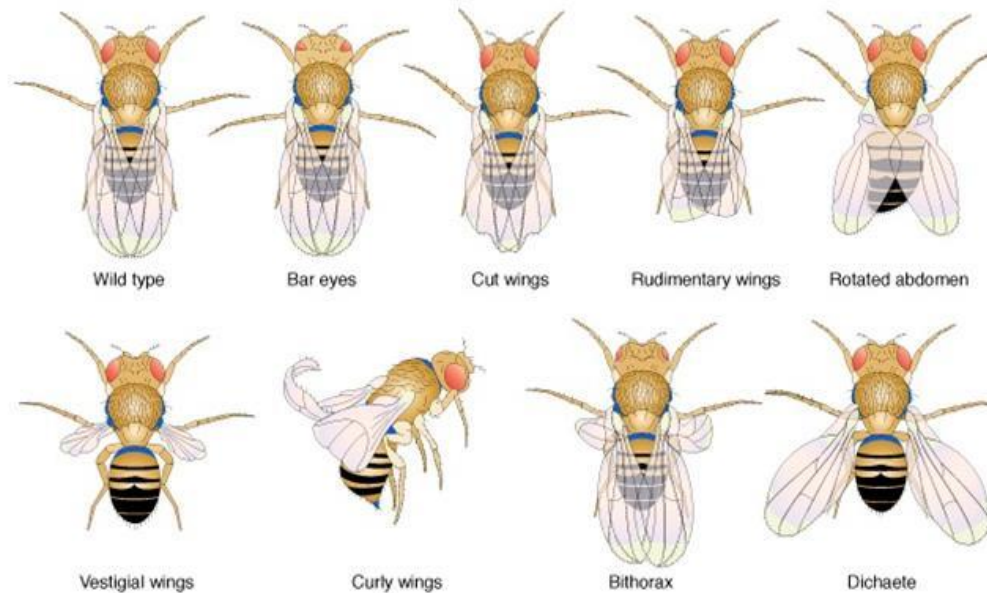


MUTACIONES

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



4

Mutaciones

Definición

Se denomina **mutación** a **cualquier** cambio en la cantidad o estructura del material hereditario **de un organismo, que tiene como resultado un cambio de las características hereditarias de dicho organismo.**

No debe confundirse el concepto de mutación con el de **modificación**, que se refiere a los cambios fenotípicos.

Tipos de mutaciones

Mutaciones génicas:

Es una mutación puntual en la secuencia de un gen.

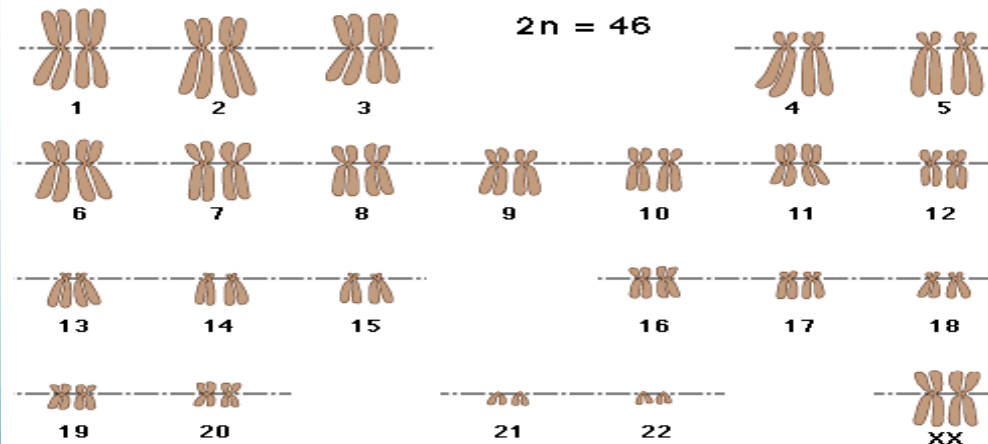
Mutaciones cromosómicas:

Es una alteración en la estructura del cromosoma.

Mutaciones genómicas:

Es una alteración en el número de cromosomas.

Cada especie se caracteriza por su cariotipo.



Mutaciones génicas

Las mutaciones génicas son las mutaciones en sentido estricto y las responsables de la aparición de **nuevos alelos** de un gen.

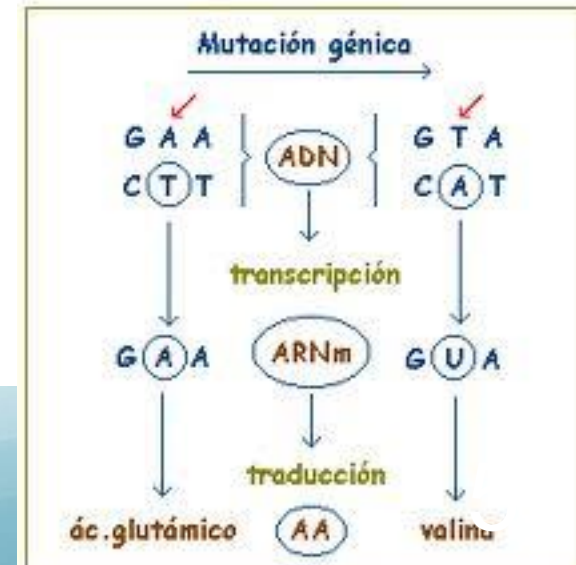
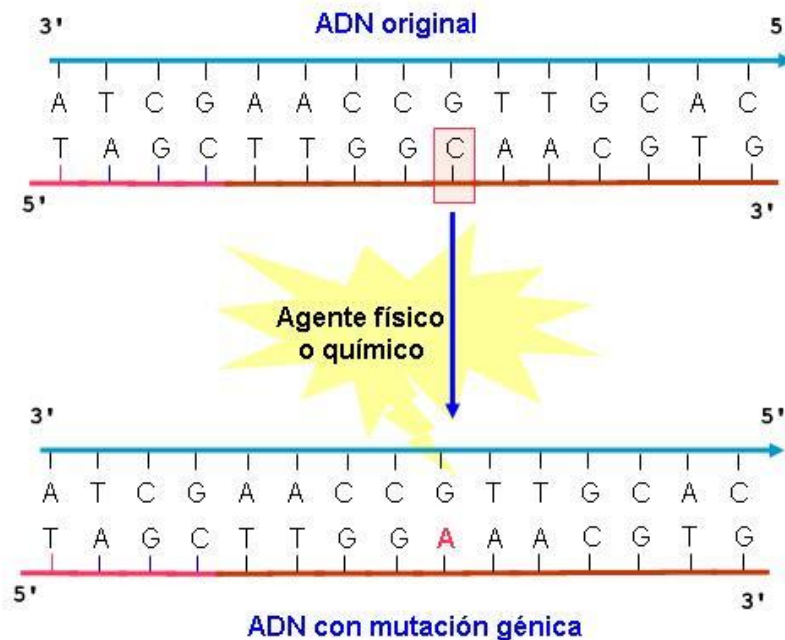
Estas alteraciones son debidas generalmente a **errores no corregidos en el proceso de autoduplicación del DNA** o a la acción de determinados agentes físicos o químicos que alteran el DNA.

La unidad mínima de mutación, denominada **mutón**, corresponde a un **par de nucleótidos de la cadena de DNA**.

Se ha comprobado que estos errores en la duplicación del DNA se producen de una manera **espontánea** con cierta frecuencia.

Mutación génica

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



Tipos de mutaciones génicas

Mutaciones por sustitución de una base por otra distinta.

Se producen cuando una base es sustituida por otra , de forma espontánea.

Mutaciones por pérdida o inserción de bases.

Se producen por la desaparición o adición de un nuevo nucleótido.

Estas mutaciones son más graves que las anteriores, ya que, a partir del punto de delección o de adición, todos los tripletes de bases estarán cambiados y, por tanto el mensaje codificado será totalmente distinto.

Se producen por un emparejamiento anómalo durante la replicación.

Mutaciones Génicas

DNA normal

DNA CTA ACC ACA CCT TAA CCA

RNA GAU UGG UGU GGA AUU GGU

Prot Asp Trp Cys Gly Ile Gly

DNA mutado por cambio
de base

DNA CTA AC**G** ACACCTTAACCA

RNA GAUUG**C**UGUGGAAUUGGU

Prot Asp **Cys** Cys Gly Ile Gly

Mutaciones génicas

DNA mutado por inserción de un nucleótido

DNA normal

DNA CTA ACC ACA CCT TAA CCA

RNA GAU UGG UGU GGA AUU GGU

Prot Asp Trp Cys Gly Ile Gly

DNA CTA ACA CAC ACC TTA ACC A

RNA GAU UGU GUG UGG AAU UGG U

Prot Asp Cys Val Trp Asn Trp

Mutaciones génicas

DNA normal

DNA CTA ACC ACA CCT TAA CCA

RNA GAU UGG UGU GGA AUU GGU

Prot Asp Trp Cys Gly Ile Gly

DNA mutado por delección de un nucleótido

DNA CTA AC_ ACA CCT TAA CCA

RNA GAU UG U GUG GAA UUG GU

Prt Asp Trp Val Gln Leu

Mutaciones cromosómicas

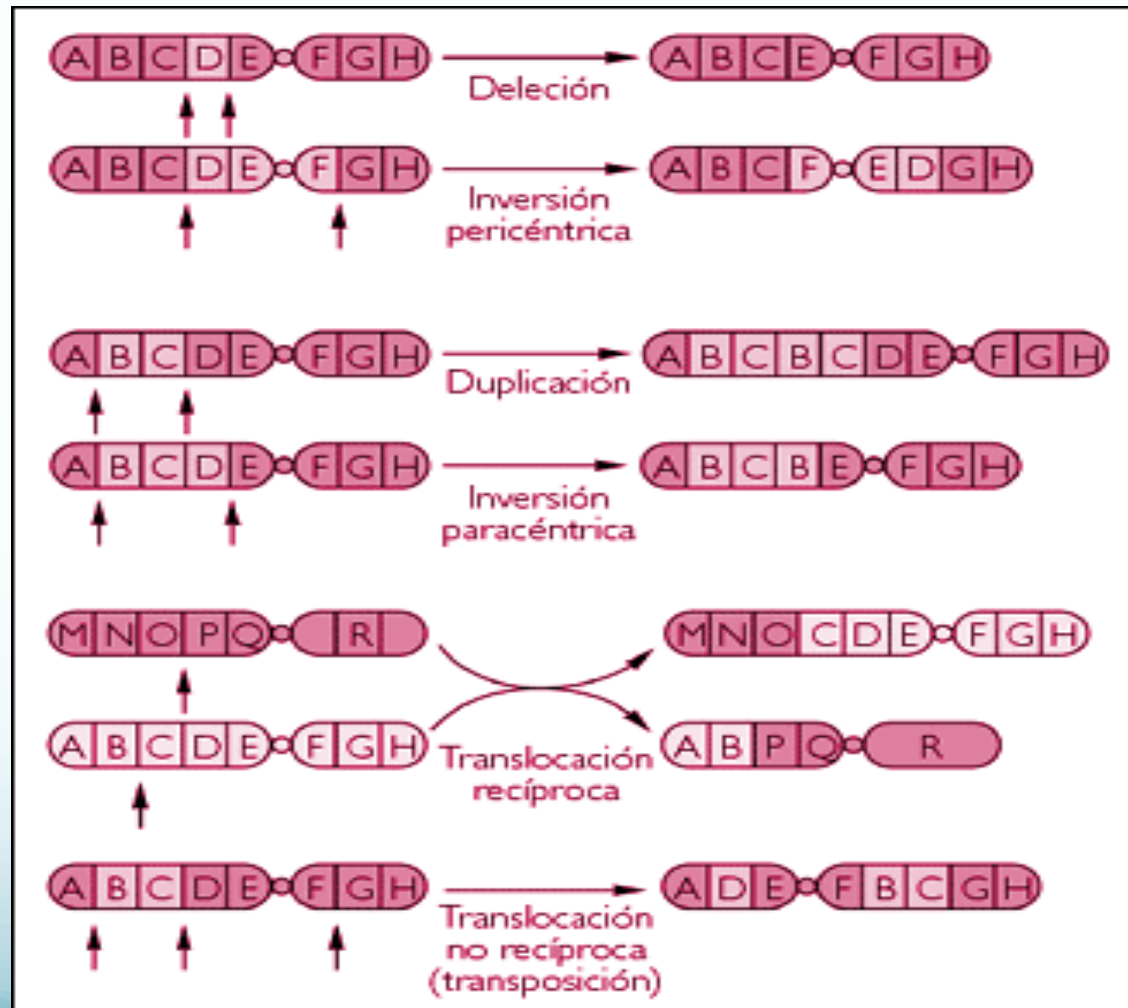
Consisten en una **pérdida, ganancia o reordenación de determinadas regiones de un cromosoma.**

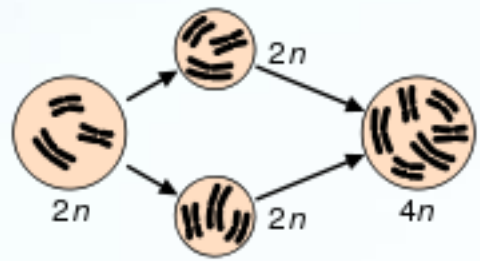
El origen de estos cambios está en errores que pueden producirse durante la mitosis o la meiosis que consisten en la ruptura de una cromátida que puede ir seguida de la pérdida del fragmento roto o bien de la fusión equivocada de este fragmento.

Existen **cuatro tipos** de cambios estructurales:

- **Las Inversiones** son cambios del orden lineal de los genes en un cromosoma.
- **Las Translocaciones** son intercambios o transferencias de fragmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos.
- **Las Deleciones** son pérdidas de fragmentos de cromosomas.
- **Las Duplicaciones** consisten en la repetición de un fragmento en un cromosoma.

Mutaciones cromosómicas





Mutaciones genómicas

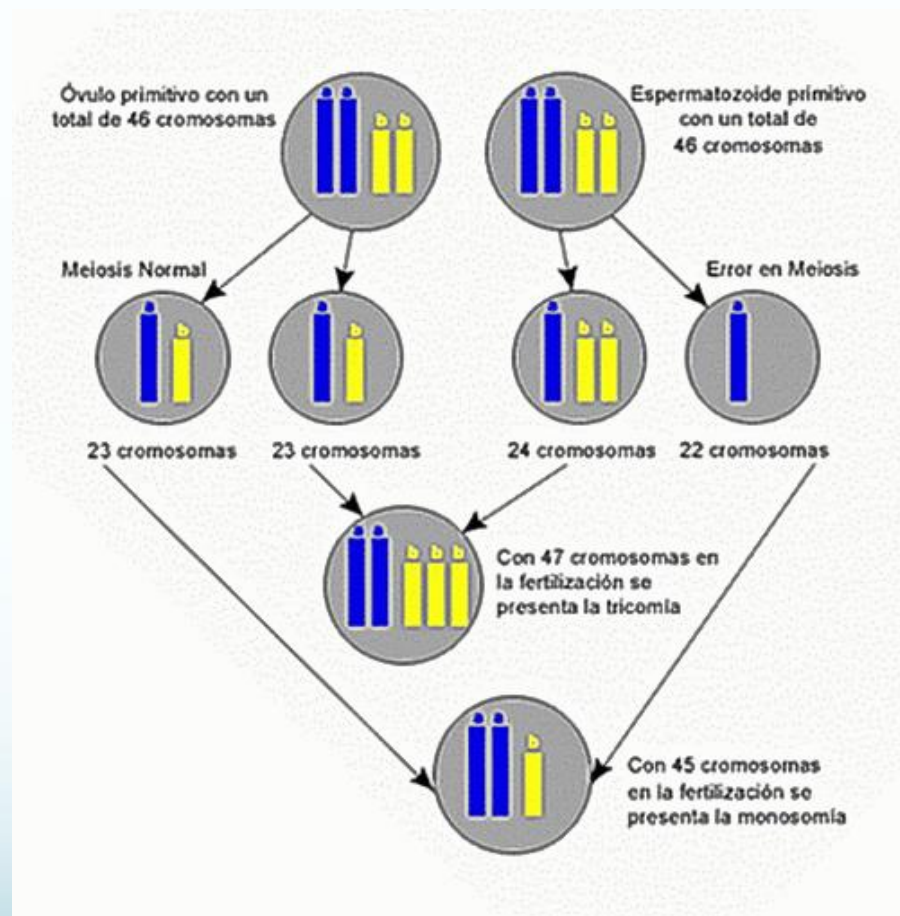
La **euploidía** es una alteración del número de cromosomas que afecta a juegos completos. Los organismos que presentan más de dos juegos completos de cromosomas se denominan **poliploides**.

Existen varios mecanismos de formación de autopoliploides pero los más frecuentes son la fecundación de un óvulo por más de un espermatozoide y la formación de gametos diploides por un error durante la meiosis.

La **aneuploidía** es una anomalía numérica que afecta a uno o varios cromosomas, pero no a todo el genoma.

La aneuploidía se origina por la no disyunción de una o varias parejas de cromosomas homólogos durante la meiosis.

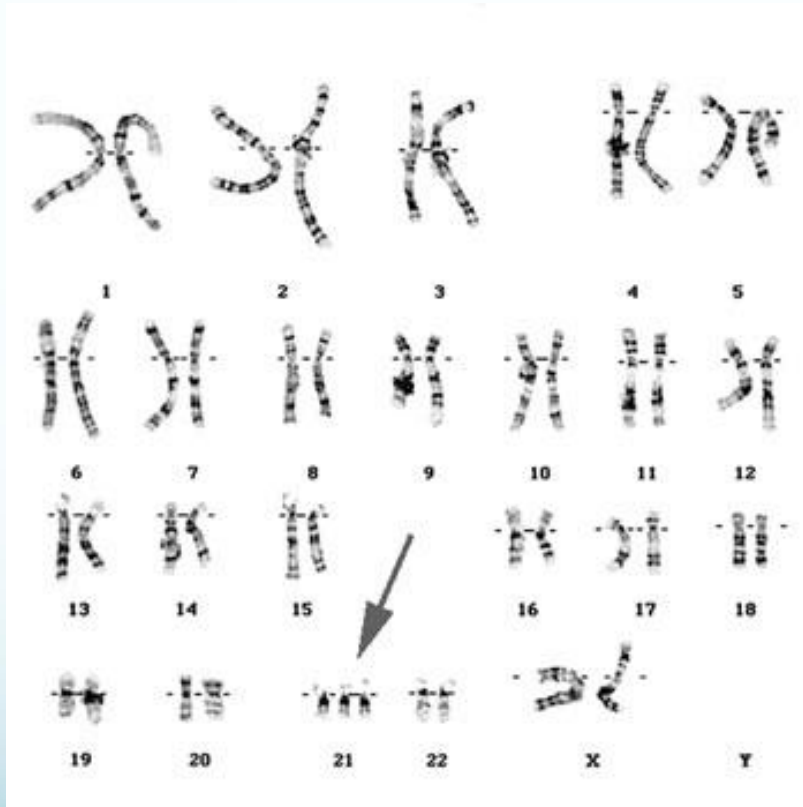
Origen de las trisomías/monosomías



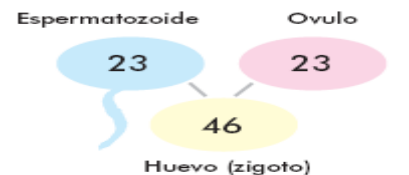
Aneuploidías Humanas más frecuentes

Alteración	Síndrome	Frecuencia	Cuadro clínico
Trisomía 21	Down	1,5 / 1000 nacidos	Retraso mental. Braquicefalia. Rasgos faciales mongoloides. Alteraciones diversas (oculares, cardíacas, etc,)
Trisomía 18	Edwards	1 / 6.766	Deficiencia mental profunda. Malformaciones renales y cardíacas
Trisomía 13	Patau	1 / 4.600	Deficiencia mental profunda. Malformaciones cardíacas, genitales, cerebrales y dactilares
XX (mujeres)X	Triple X	1 / 1.000	Retraso mental moderado. Alteraciones neuropsíquicas.
X0 (mujeres)	Turner	0,3 / 1.000	Genitales infantiles. Esterilidad. Estatura baja
XXY (varones)	Klinefelter	1,4 / 1.000	Genitales pequeños. Falta de espermatogénesis. Retraso mental moderado
XYY (varones)	Duplo Y	1 / 2.000	Trastornos de conducta (agresividad). Estatura elevada

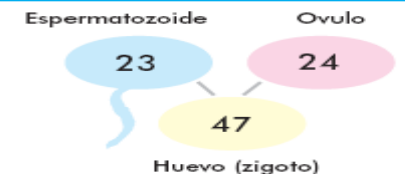
Síndrome de Down



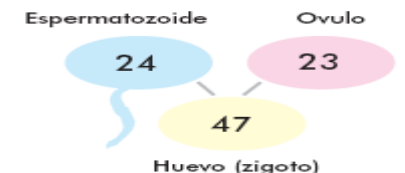
Persona sin síndrome de Down



Persona con síndrome de Down



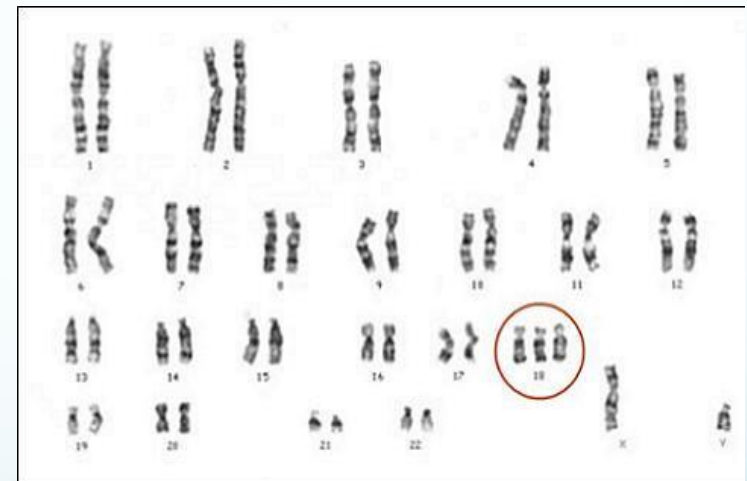
1. El cromosoma extra lo aporta la madre



2. El cromosoma extra lo aporta el padre

Síndrome de Edwards

- los bebés presentarán algunas diferencias como: poco peso y talla al nacer, anomalías en el esqueleto (dedos montados en las manos o fusión de dos o más dedos), cabeza pequeña, ojos extremadamente pequeños, boca también pequeña, orejas situadas más bajas de lo normal, cuello corto...
- los bebés con Síndrome de Edwards presentarán discapacidades mentales, y podrá nacer con enfermedades cardíacas, gastrointestinales, entre otros síntomas.
- los bebés que llegan a nacer no superarán el primer año de vida, y se estima que fallecerán antes de cumplir los 12 años.



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

Síndrome de Patau

Malformaciones del sistema nervioso

Fallo en la división del cerebro en dos hemisferios.

Retraso mental severo.

Epilepsia.

Malformaciones en cabeza y cuello

Tamaño de la cabeza más pequeña de lo normal (microcefalia).

Ojos muy pequeños (microftalmia) o muy unidos que incluso se pueden fusionar en uno.

Labio leporino o paladar hendido.

Ausencia de la nariz o malformaciones nasales.

Pabellones auriculares (orejas) de baja implantación.

Malformaciones abdominales

Onfalocele (malformación de la pared abdominal a través de la cual las vísceras están fuera de la cavidad abdominal, lo cual ocurre durante el periodo embrionario).

Agenesia renal (uno o dos riñones ausentes al nacer).

Ausencia de testículos en el escroto o testículos no descendidos.

Malformaciones cardiacas

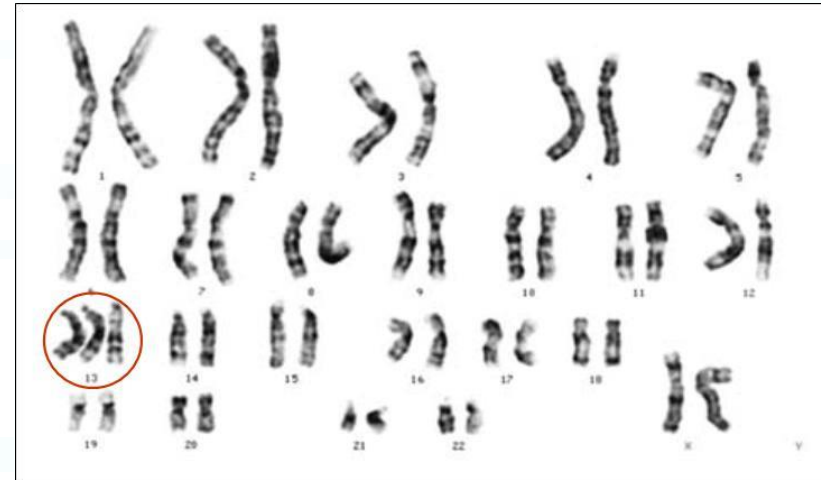
Localización del corazón en el lado derecho del tórax en lugar del lado izquierdo lo que se denomina dextrocardia.

Comunicaciones patológicas entre las distintas cavidades del corazón, ventrículos y aurículas.

Malformaciones en las extremidades

Presencia de dedos extras en manos o pies (polidactilia).

Manos en forma de puño (fusión de los dedos).

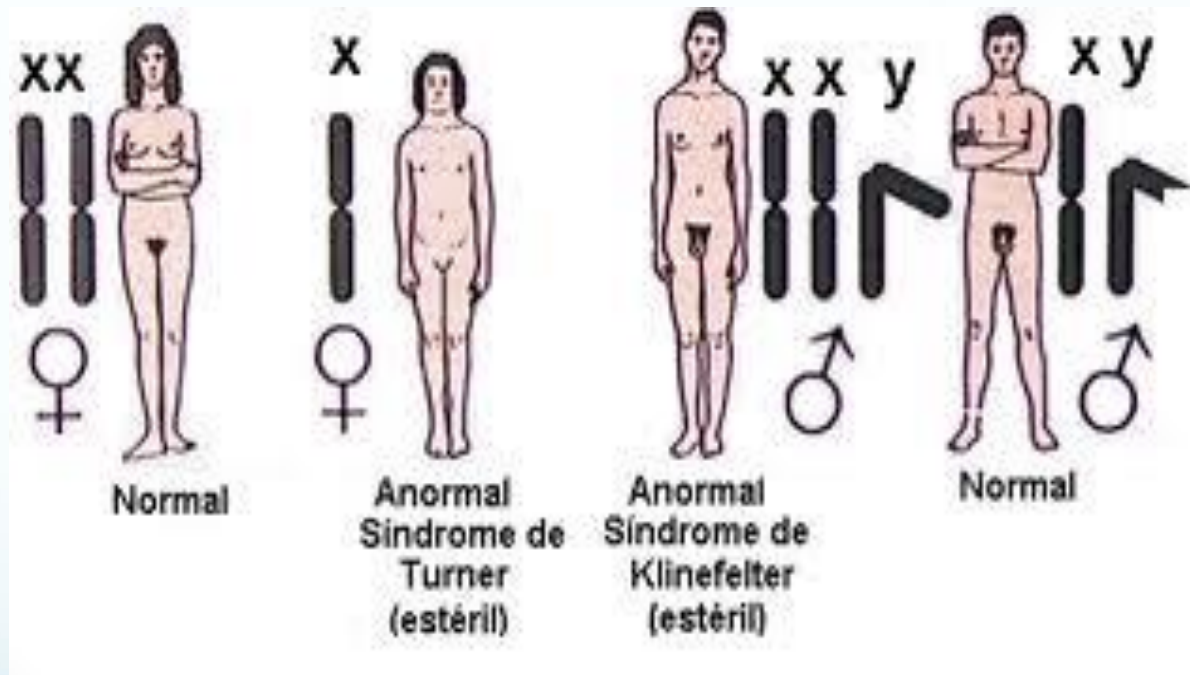


Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Patau, trisomía del par 13.

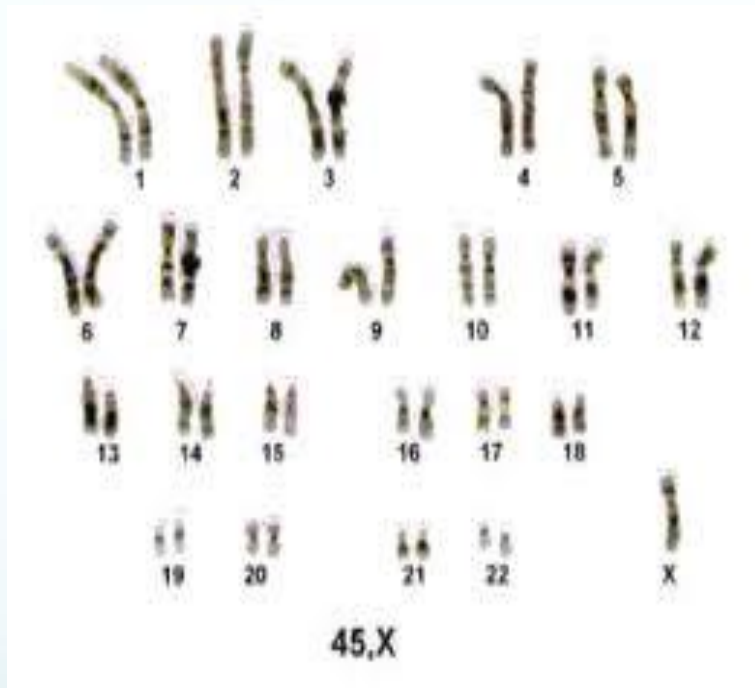
50



Aneuploidías



Síndrome de Turner

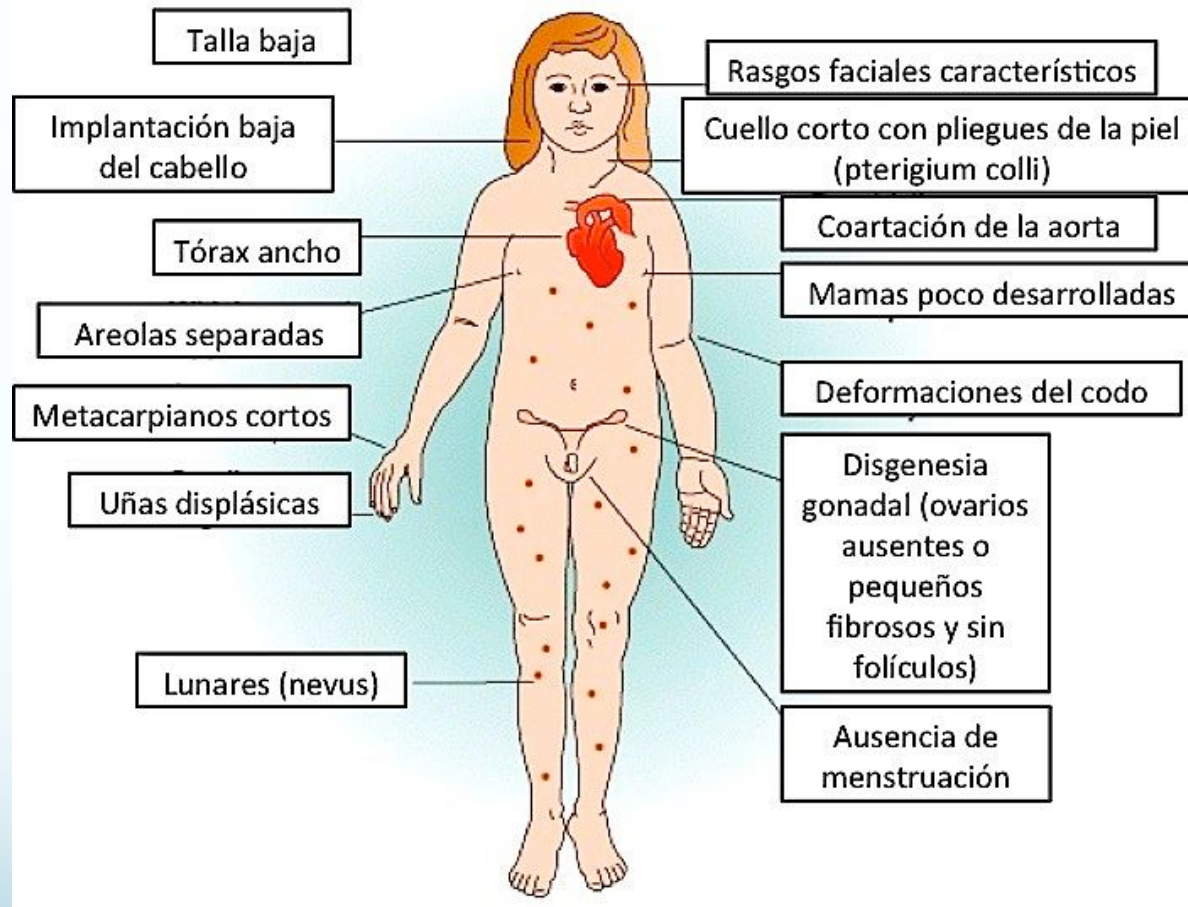


- **Manifestaciones Externas:**
 - **Fenotípicamente son mujeres**
 - Baja estatura
 - Tórax largo
 - Brazos curvados hacia fuera
 - Manos y Pies pequeños
 - Dedos cortos
- **Manifestaciones Internas:**
 - Ovarios subdesarrollados
 - Infertilidad
 - Ausencia de menstruación

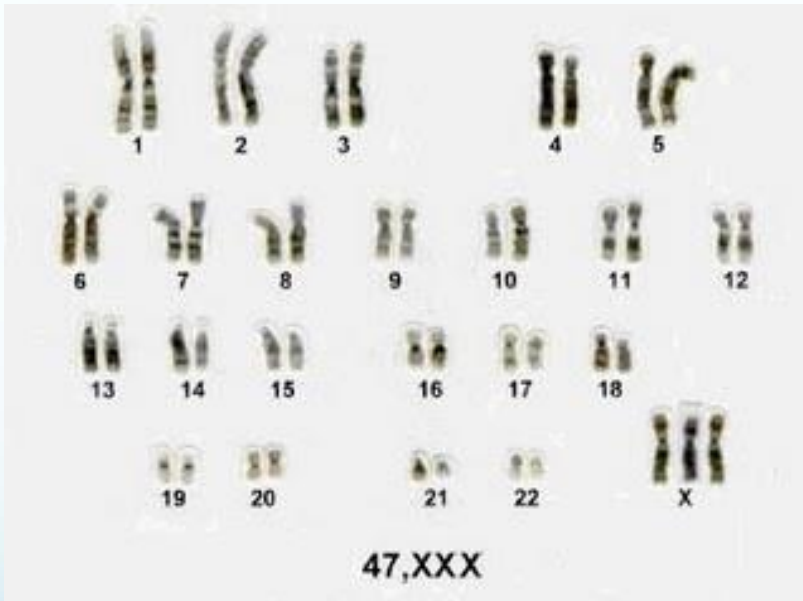


Carlos Roda

Síndrome de Turner

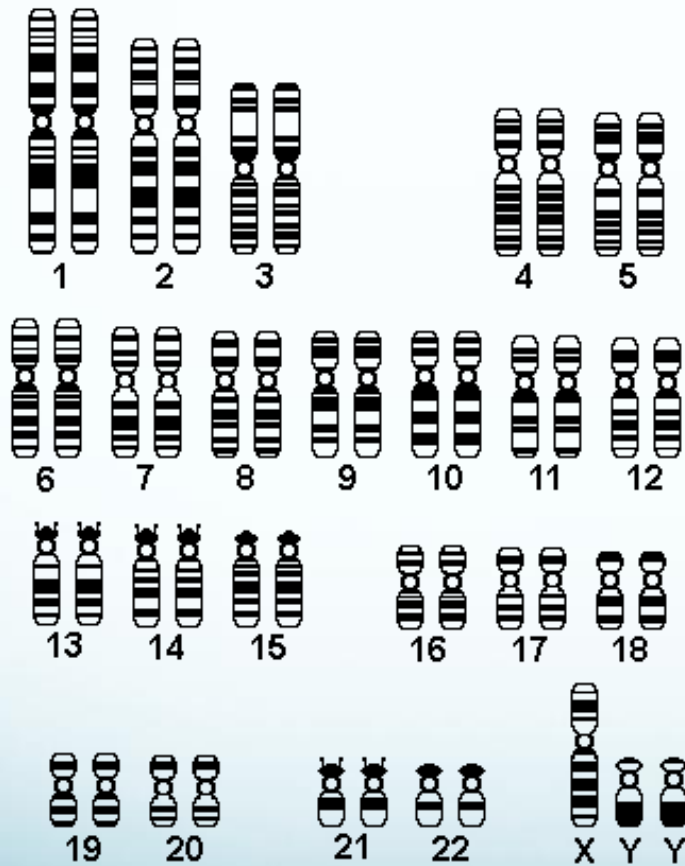


Síndrome de Triple X



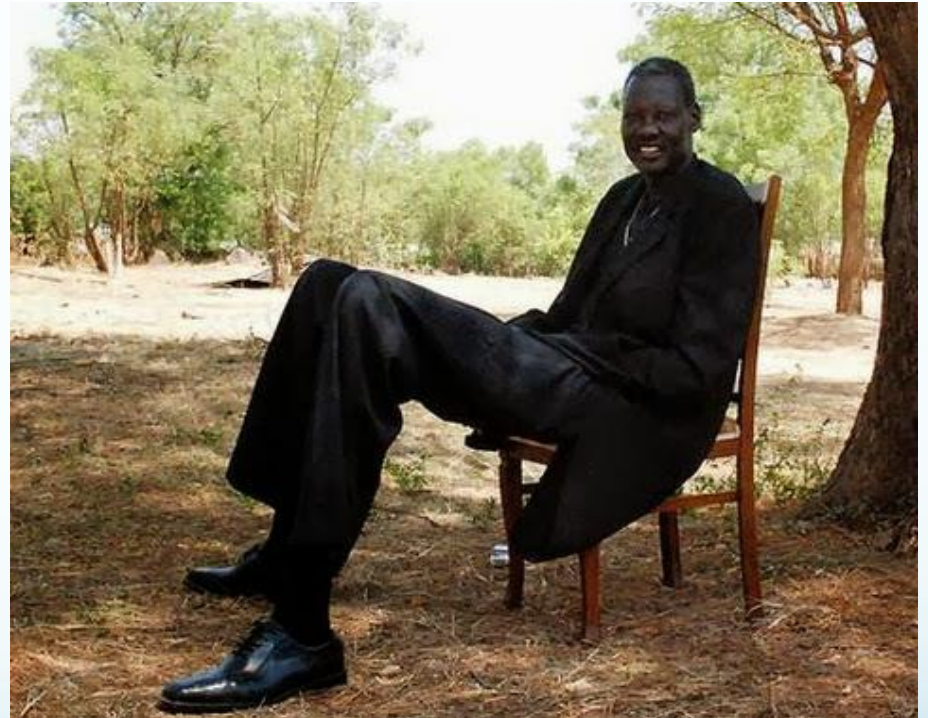
- Muchas **niñas** con Triple X no tienen signos ó síntomas. Los signos y síntomas varían mucho entre los individuos pero pueden incluir :
- **Físicos:** Talla alta (altura) Posibles características faciales leves: ancho aumentado entre los ojos, tamaño cefálico proporcionalmente más pequeño
- **Desarrollo:** Trastornos de aprendizaje (70%): CI normal , pero puede ser 10-15 puntos más bajos que los hermanos Retraso del habla y lenguaje (50%)Retraso de habilidades motoras : mala coordinación, dificultad, torpeza
- **Comportamiento:** introvertido, dificultad con relaciones interpersonales

Síndrome del Duplo Y

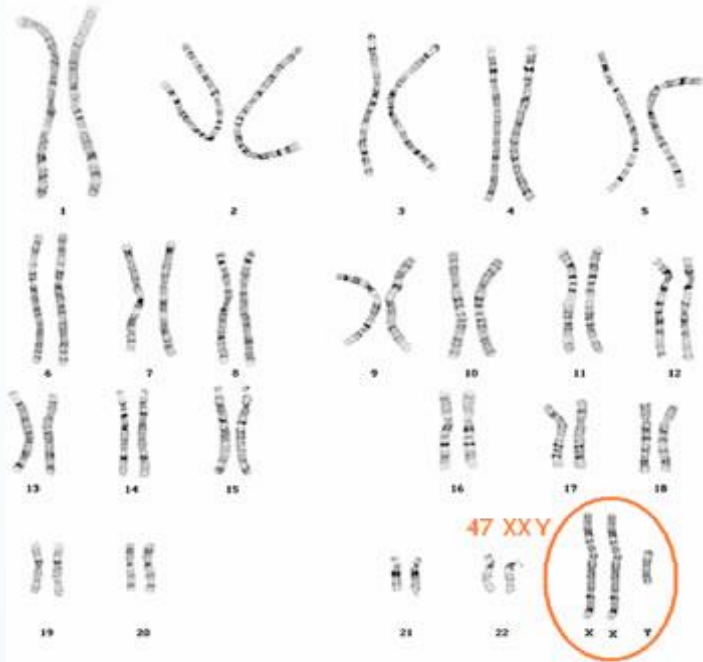


- Fenotípicamente son varones.
- Con gran frecuencia, esta alteración cromosómica no causa características físicas inusuales o problemas médicos.
- Los jóvenes y adultos con 47,XYY son regularmente algunos centímetros más altos que sus padres y hermanos.
- Pueden ser algo más agresivos y con un desarrollo intelectual inferior a la media.

Síndrome XYY



Síndrome de Klinefelter

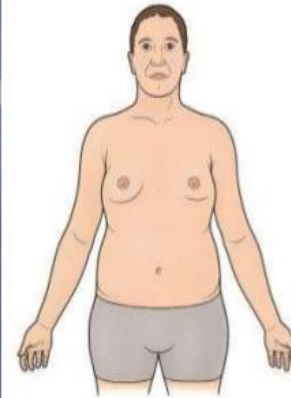
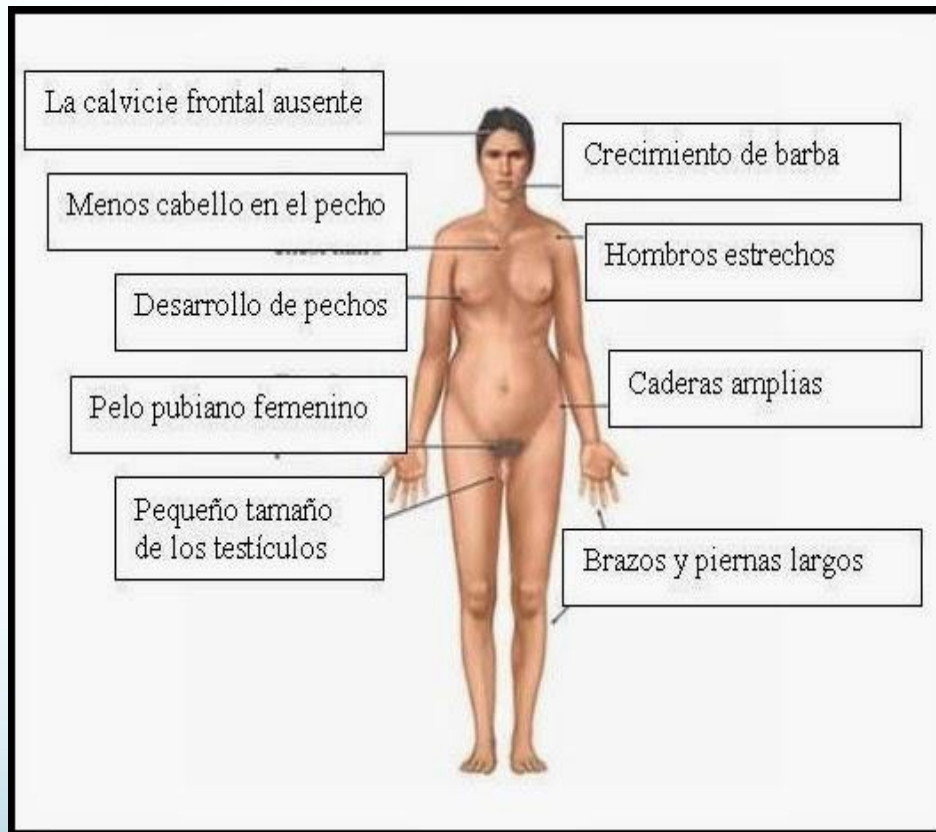


Carlos II, *el hechizado*, el último de la casa de Austria.

Rey de España entre 1665 y 1700

- En el síndrome de Klinefelter, el **hombre** cuenta, como mínimo, con un cromosoma X extra, dando lugar en el 75% de los casos a un cariotipo (47, XXY). No obstante, aproximadamente un 20% de los casos son mosaicos cromosómicos, con variantes como (48, XXXY), (48, XXYY), y (49, XXXXY) en el 5% de los casos. Los varones XXY poseen un cuerpo más redondeado, característico de la mujer. Esto se debe a que desarrollan caracteres femeninos, siendo uno de ellos el poseer caderas más anchas o acumular grasa en zonas características de la mujer.
- En ocasiones, criptorquidia, micropene, o malformaciones en los genitales.
- Esterilidad.
- Se caracteriza por el desarrollo de pechos en el hombre (tejido mamario agrandado).
- Escasez de vello en la cara y en todo el cuerpo. Es consecuencia directa de la baja concentración de testosterona.
- Vello pubiano disminuido, o siguiendo un claro patrón femenino.
- Disminución de la libido sexual en la edad adulta.

Síndrome de Klinefelter



Anexo

- Síndrome de Morris no es una mutación.
- Localización de algunas enfermedades en el Mapa genómico humano.



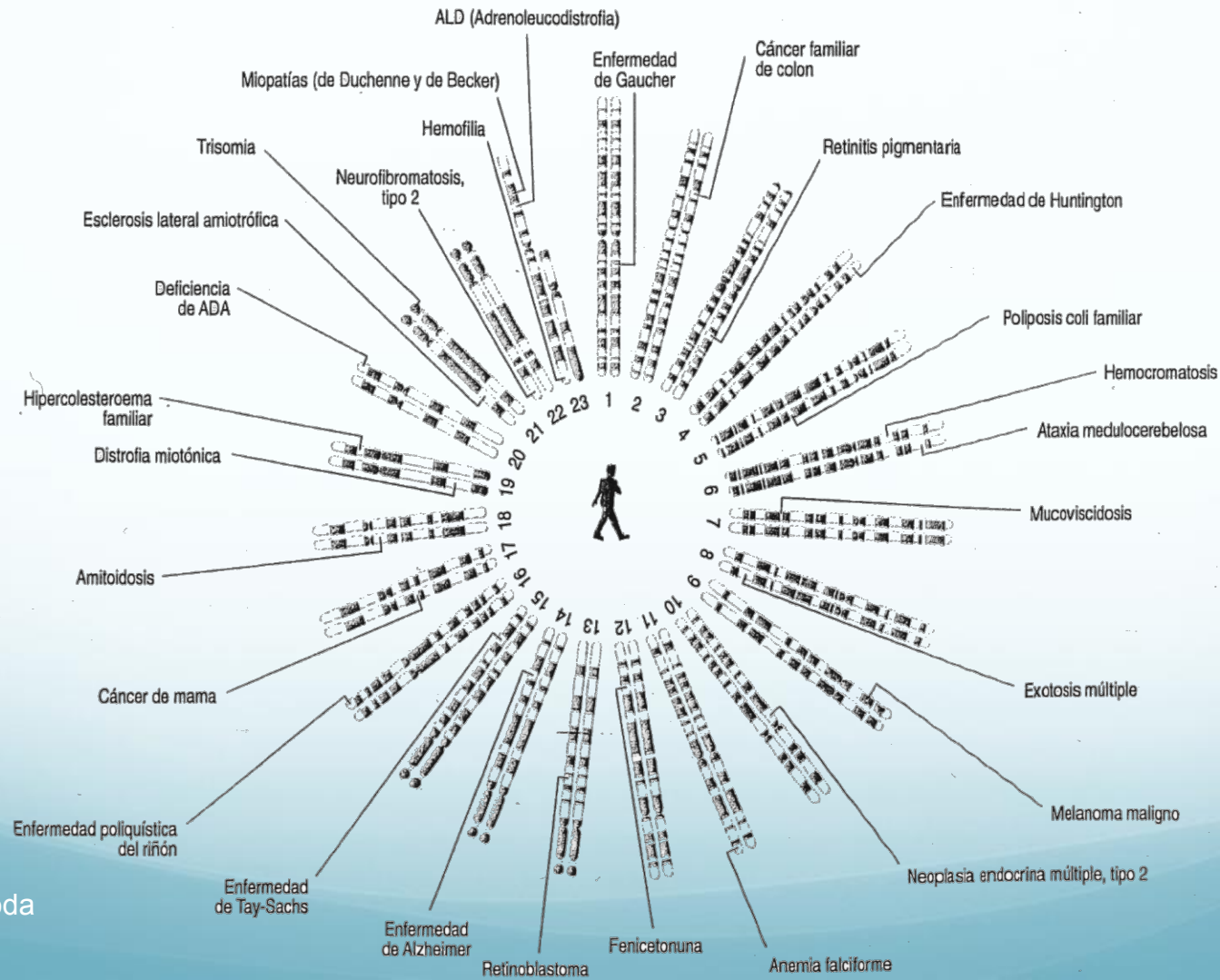
Síndrome de Morris



- Es un trastorno de la diferenciación sexual de tener la constitución genética de un sexo y los órganos genitales de otro.
- El **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** o **feminización testicular** es una enfermedad genética, en la cual las **hormonas** encargadas de desarrollar las características físicas masculinas (andrógenos) no son asimiladas por las células. **Esto crea un desorden en el cuerpo y este se desarrolla como si fuera el de una mujer.**
- De los **andrógenos** depende la formación del **pene**, de los **testículos** y del **vello corporal**. Los afectados carecen de la capacidad celular de responder a las órdenes que las hormonas masculinas mandan. Por esta razón, a pesar de que el individuo **posee los cromosomas XY**, su cuerpo **se desarrolla como el de una mujer.**
- El SIA completo impide totalmente el desarrollo de cualquier característica masculina. **El niño nace y se cría con una absoluta apariencia femenina.** El cuerpo es el de una mujer, con **senos, vagina y caderas**. La única irregularidad es la **falta de menstruación**. Ésta no se da ya que el individuo **carece de útero y ovarios.**
- **Frecuencia 1 por cada 64000 hombres.**



Mapa genómico



Algunos ejemplos

