

Seminario 5:

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

- NUMÉRICAS

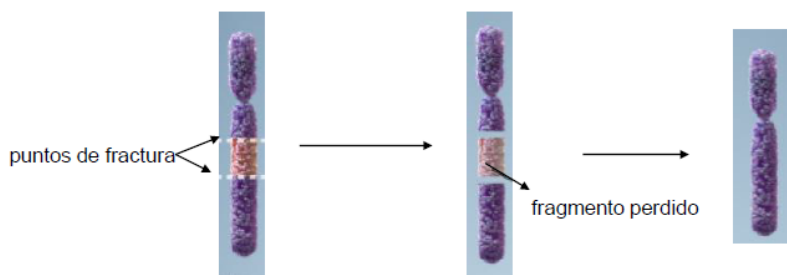
- . afectan a todo el genoma
 - . por exceso: $3n$ (triploide); $4n$ (tetraploide)
 - . por defecto: n (haploide)
- . afectan a un cromosomas individuales (aneuploidias)
 - . por exceso: $2n+1$ (trisomía)
 - . por defecto: $2n-1$ (monosomía)

- ESTRUCTURALES

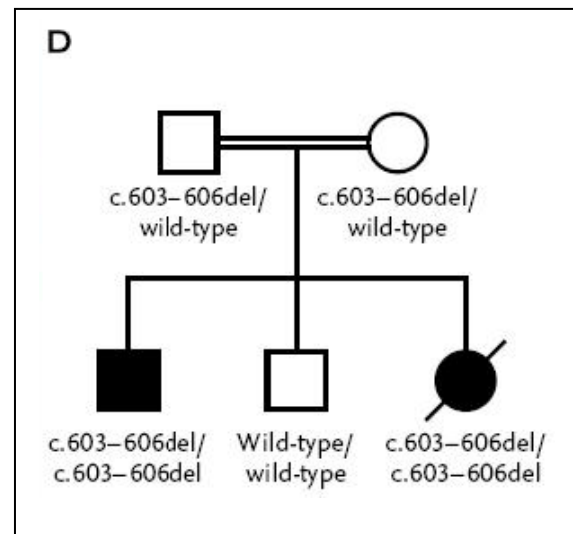
- . deleción/deficiencia
- . duplicación
- . translocación
- . inversión
 - . paracéntrica
 - . pericéntrica
- . isocromosoma
- . cromosoma en anillo

Deleción: Un individuo es portador de una deleción cuando le falta un segmento cromosómico que puede contener uno o varios genes.

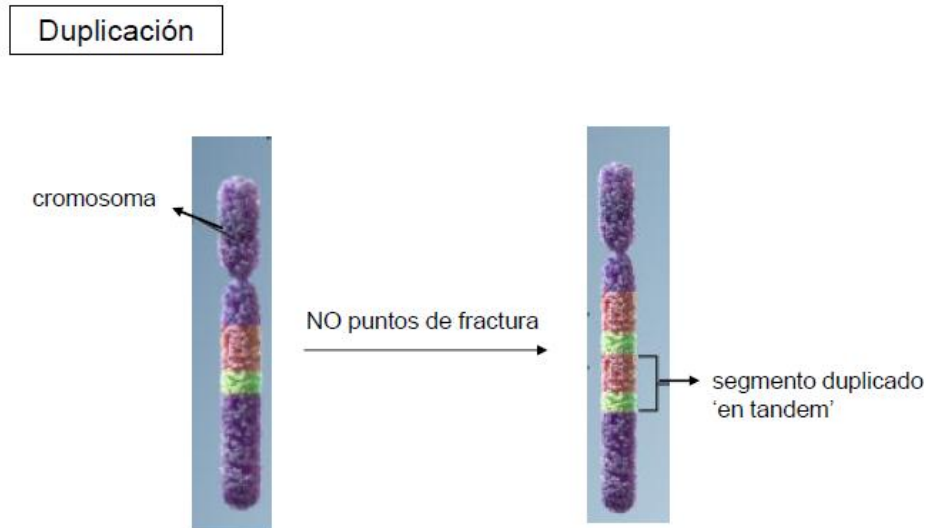
Deleción/Microdeleciones



- 46, XX, -(15q11-q13)mat: S. Angelman
- 46, XX, -(15q11-q13)pat: S. Prader Willi
- 46, XY, -(5p-ter) = 46, XY, -(5p10-ter) = 46,XY,-5p
- 46, XX, -4p16: S. de Wolf-Hirschhorn
- 46,XY, -7q11.23: S. Williams Beuren
- 46,XX, -17p13: S. Miller Dieker
- 46,XY, -22q11: S. de Di George

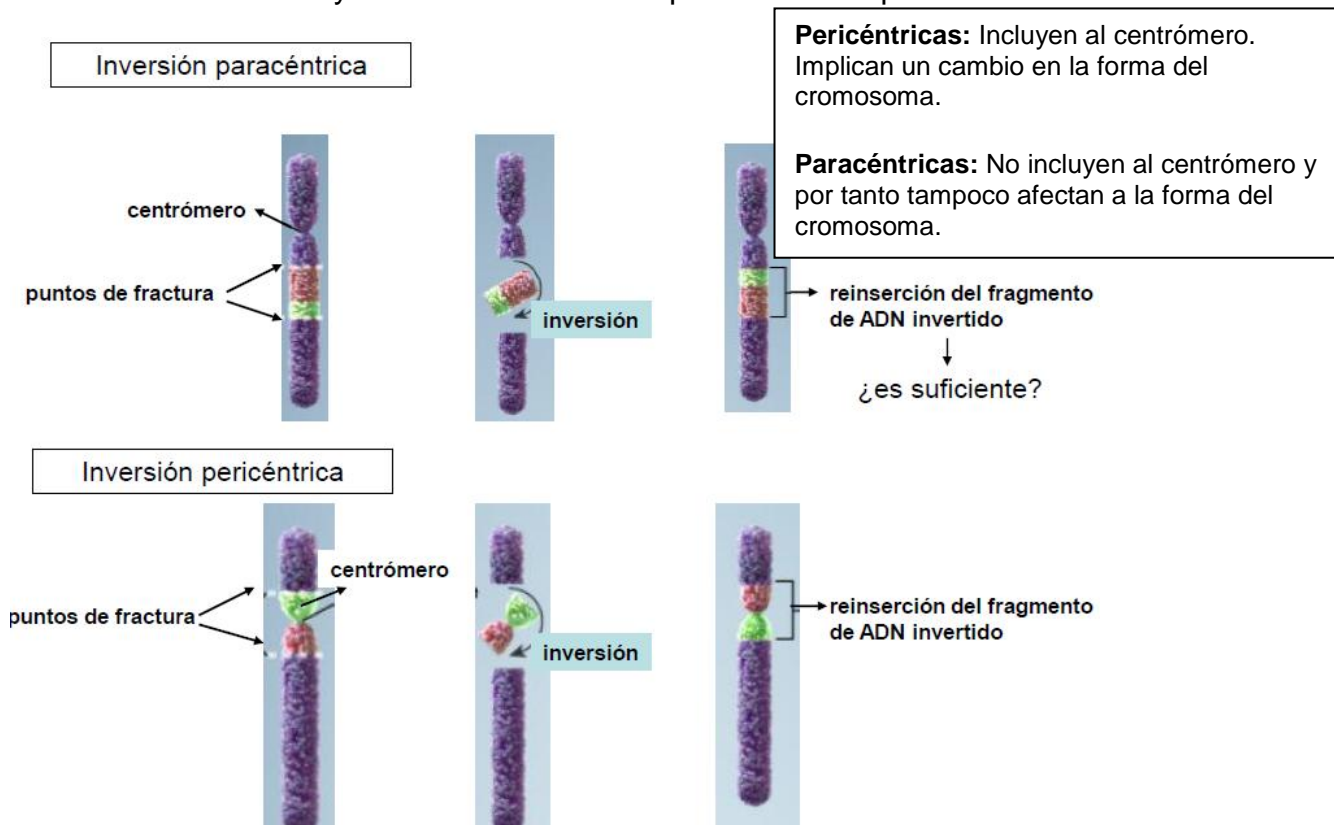


Duplicación: cierto segmento de adn se duplica, si se duplica en tandem quiere decir que el segmento duplicado se encuentra inmediatamente después del original. Las duplicaciones surgen cuando un segmento cromosómico se replica más de una vez por error en la duplicación del ADN, como producto de una reorganización cromosómica de tipo estructural, o relacionado con un proceso de sobrecruzamiento defectuoso (compensación de dosis).

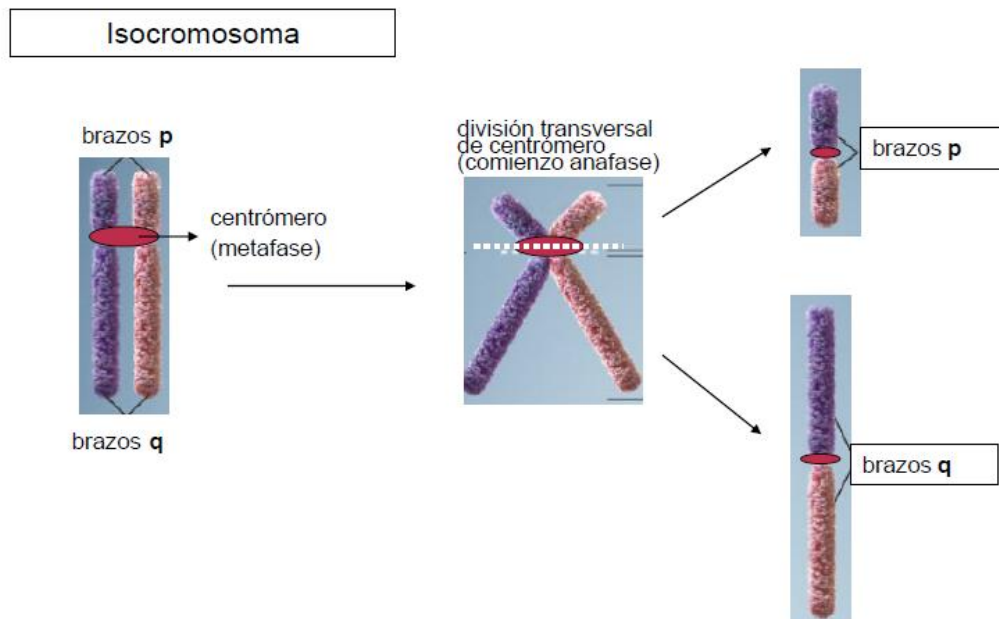


46, XX, dup3(q25-qter): retraso estaturó-ponderal, severo retraso mental, microcefalia, sinofrismo, hipertriosis y múltiples malformaciones (sobre todo cardíacas y renales; a veces de miembros).

Inversión: giro de 180° de un segmento cromosómico, tiene que haber 2 puntos de ruptura. Conlleva pérdidas de nucleótidos y alteración. Puede ser paracéntrica o pericéntrica

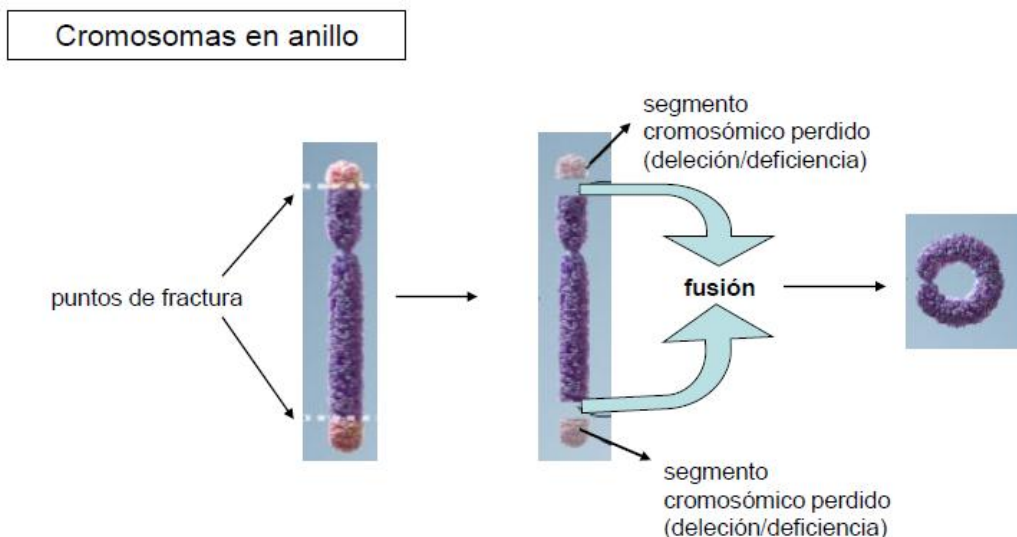


Isocromosoma: Es relativamente frecuente; cromosoma se divide por el eje transversal en vez del longitudinal. Hay una duplicidad de brazos cortos y ausencia del largos y viceversa (duplicidad de brazos largos y ausencia de cortos).



46, XY, i(18q)
 46, XX, i(Xq): 15%-20% de las mujeres diagnosticadas de S. Turner
 46, XY, i(12p)

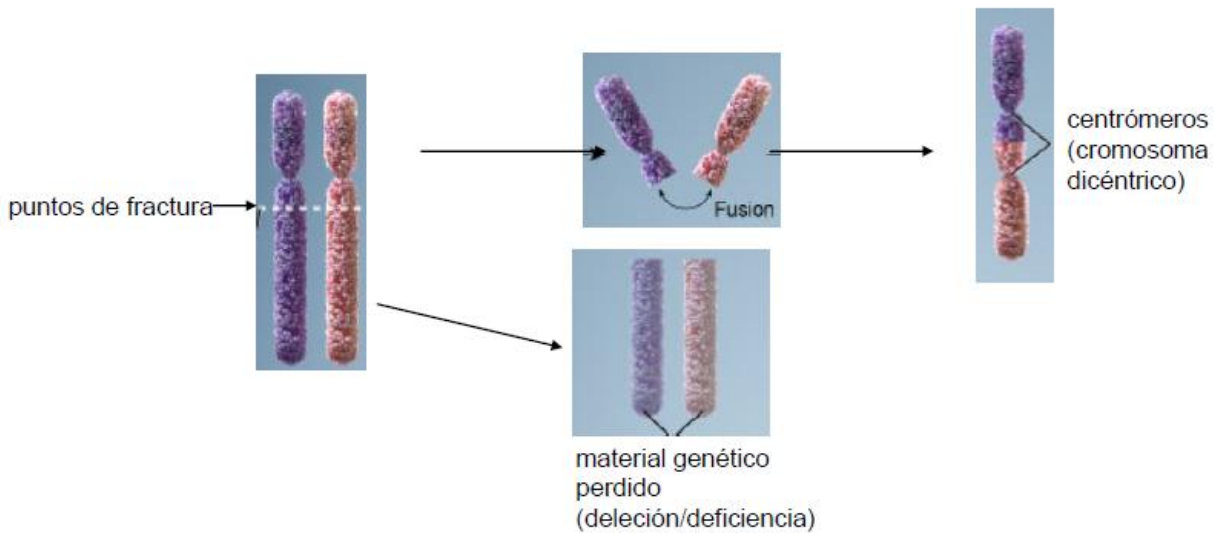
Cromosomas en anillo: Cromosoma se pliega en forma de anillo; son inestables y se pierden con mucha frecuencia.



45, XX, -20 / 46, XX, r(20)(p13q13.3): el primer genotipo en el 5% de las metafases analizadas y el segundo en el 95%.
 46, XX, r(14)(p11q32)
 45, X / 46, X, r(X)

Cromosoma dicéntrico: resultado de la fusión de dos fragmentos cromosómicos cuando ambos incluyen su centrómero.

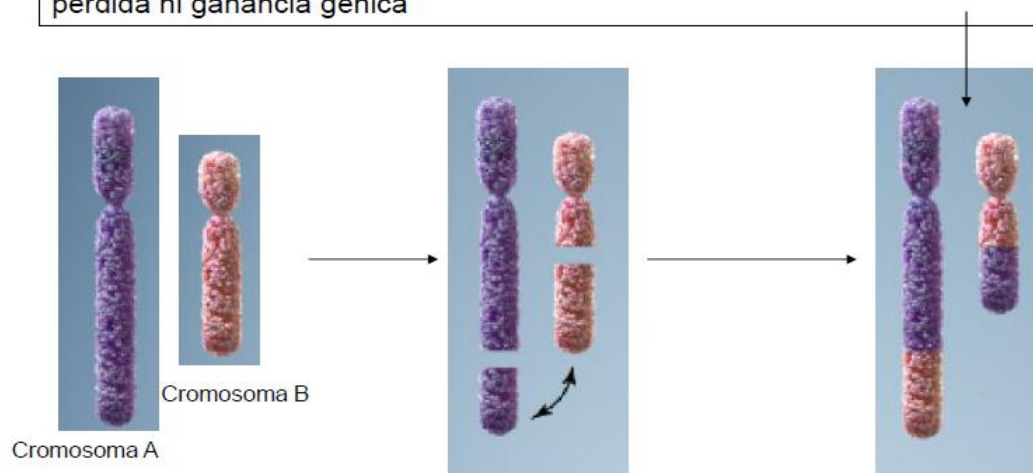
Cromosoma dicéntrico: son el resultado de la fusión de dos fragmentos cromosómicos cuando ambos incluyen su centrómero



Translocación: Modificación estructural de cromosomas por la que **un segmento cromosómico cambia de posición relativa dentro del propio cromosoma** (translocación intracromosómica) **o entre cromosomas** (translocación intercromosómica).

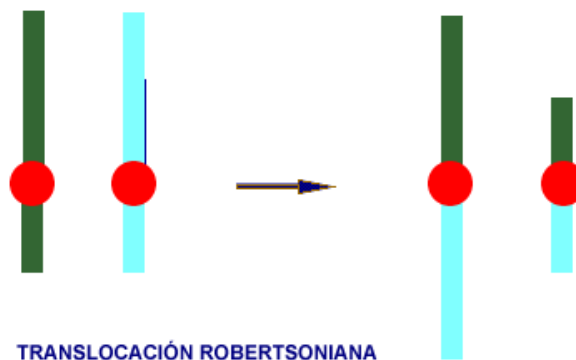
Translocación

Translocación balanceada: alteración en la ordenación del material genético sin pérdida ni ganancia génica



Nota: hay gran variedad de translocaciones: los cromosomas que intervienen en una translocación pueden ser homólogos o no; el material intercambiado puede ser de igual o diferente tamaño; puede que ambos cromosomas sean donantes y receptores (recíproca) o que uno sea donante y otro receptor; puede haber translocaciones entre ambos brazos de un cromosoma o entre bandas de un mismo brazo.

Translocación Robertsoniana: Abrazo completo entre cromosomas acrocéntricos (13,14,15,21 y 22); se produce un intercambio de brazos largos. Normalmente los brazos cortos se pierden siempre.



MUTACIONES: Es todo cambio en la información hereditaria. Será una mutación todo cambio que afecte al material genético: ADN, cromosomas o cariotipo. Las mutaciones pueden producirse tanto en células **somáticas** como en células **germinales**, en estas últimas tienen mayor transcendencia. Las mutaciones sólo son heredables cuando afectan a las células germinales.

1) **Mutaciones génicas:** Son aquellas que *producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen*. Existen varios tipos:

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

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

1.2 **Perdida o inserción** de nucleótidos. Este tipo de mutación *produce un corrimiento en el orden de lectura*. Pueden ser:

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

2) **Mutaciones cromosómicas estructurales:** Son los *cambios en la estructura interna de los cromosomas*. Se pueden agrupar en dos tipos:

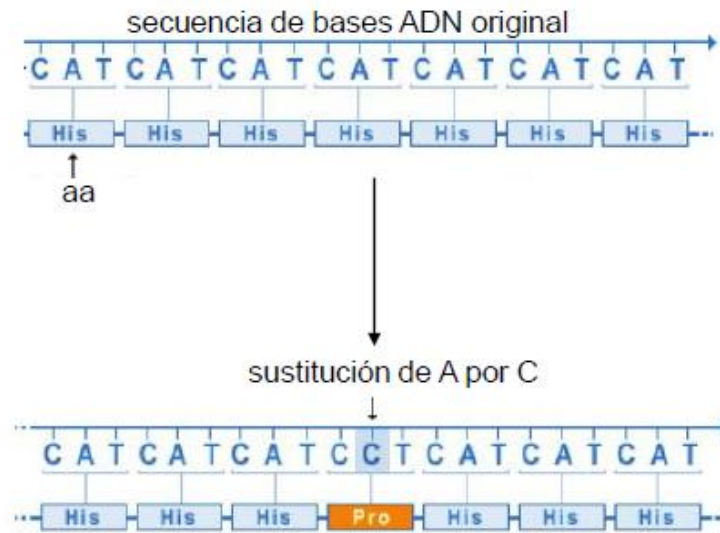
2.1 Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos o partes del cromosoma:

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

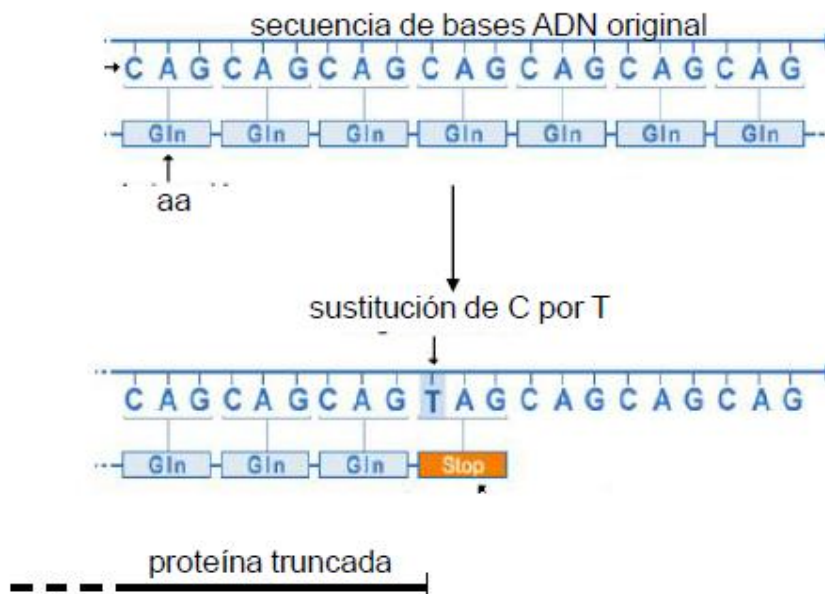
2.2 Las que suponen variaciones en la distribución de los segmentos de los cromosomas.

- **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 homólogo o no.

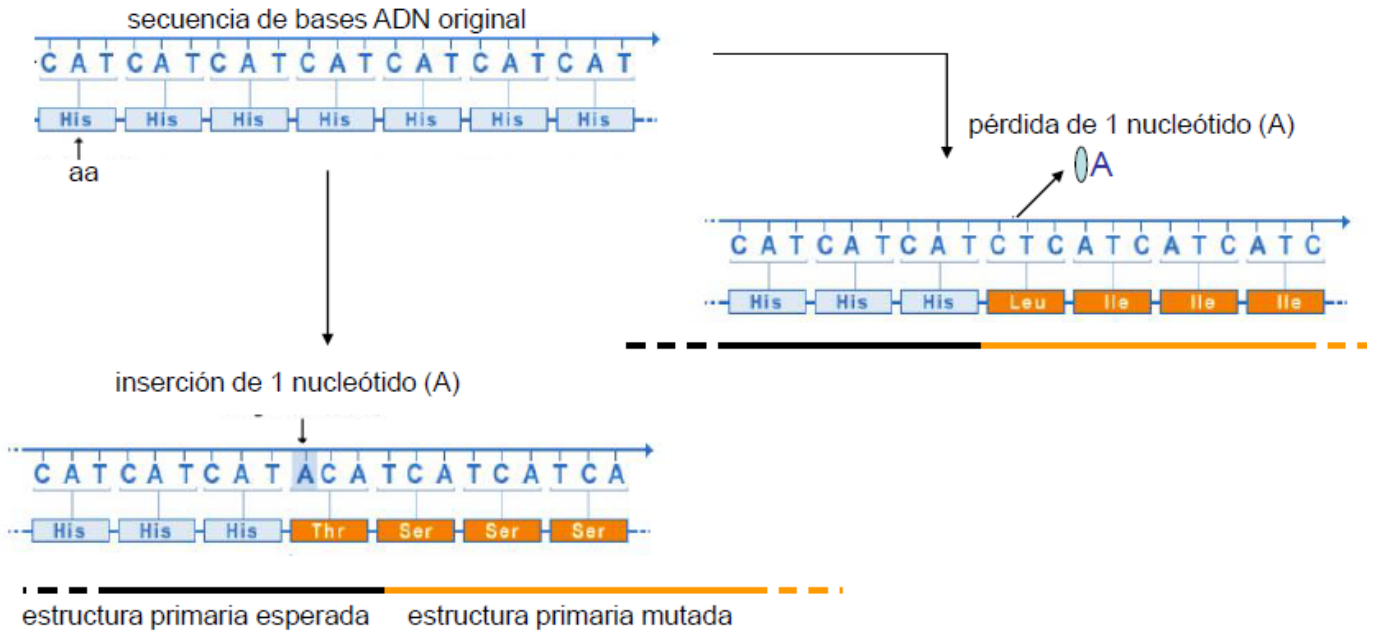
MUTACIÓN MISSENSE: mutación puntual en un codón que implica codificación de un aminoácido alternativo.



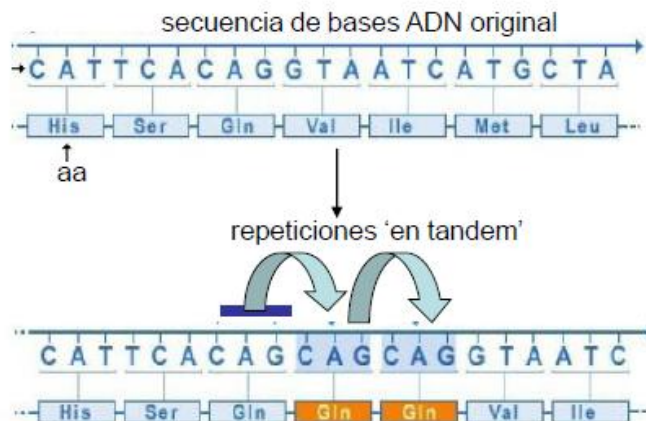
MUTACIÓN NONSENSE / SIN SENTIDO: mutación puntual que origina un codón stop → proteína truncada.



MUTACIÓN INSERTIVA (o DELECTIVA): introducción (o pérdida) de 1 o más nucleótidos. Puede ocasionar codificación alterada a partir del punto de inserción (mutación frame-shift) o introducción de codón de paro



MUTACIÓN POR EXPANSIÓN DE TRIPLETE: repetición 'en tandem' de un triplete 'n' veces; ocasiona introducción ('n' veces) del aa codificado por el triplete.



MUTACIÓN CON GANANCIA DE FUNCIÓN: mutación que tiene como consecuencia la ganancia cuantitativa y/o cualitativa de la actividad de la proteína codificada o la adquisición de una nueva función.

Ej. de ganancia de la función: acondroplasia (tasa mutación = 5-15/1.000.000);

Ej. de adquisición de nueva función: corea de Huntington.

MUTACIÓN CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN: mutación que tiene como consecuencia la disminución cuantitativa y/o cualitativa de la actividad de la proteína codificada.

Ej.: osteogénesis imperfecta tipo I (leve); producción cadenas α 1 al 50% y osteogénesis imperfecta II, III y IV producción de colágeno anómalo.

MUTACIÓN PUNTUAL: sustitución de una única base en la secuencia de ADN.

MUTACIÓN SILENCIOSA / SILENTE: mutación puntual que no produce cambios en la secuencia de aminoácidos.

MUTACIÓN CONSERVATIVA: alteración en la secuencia de bases del ADN que conduce al reemplazamiento de un aa por otro de características similares.

MUTACIÓN NO CONSERVATIVA: alteración en la secuencia de bases del ADN que conduce al reemplazamiento de un aa por otro de características no similares.

MUTACIÓN HEREDADA + pérdida ocasional del alelo normal. Ej.: Retinoblastoma (tasa mutación = 6-12/1000000)

POLIMORFISMO DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO (SNP): variante de un único nucleótido frecuente en el genoma humano. $\approx 10 \times 10^6$ en el genoma humano.

HAPLOTIPO: grupo de alelos que están próximos y se heredan juntos.