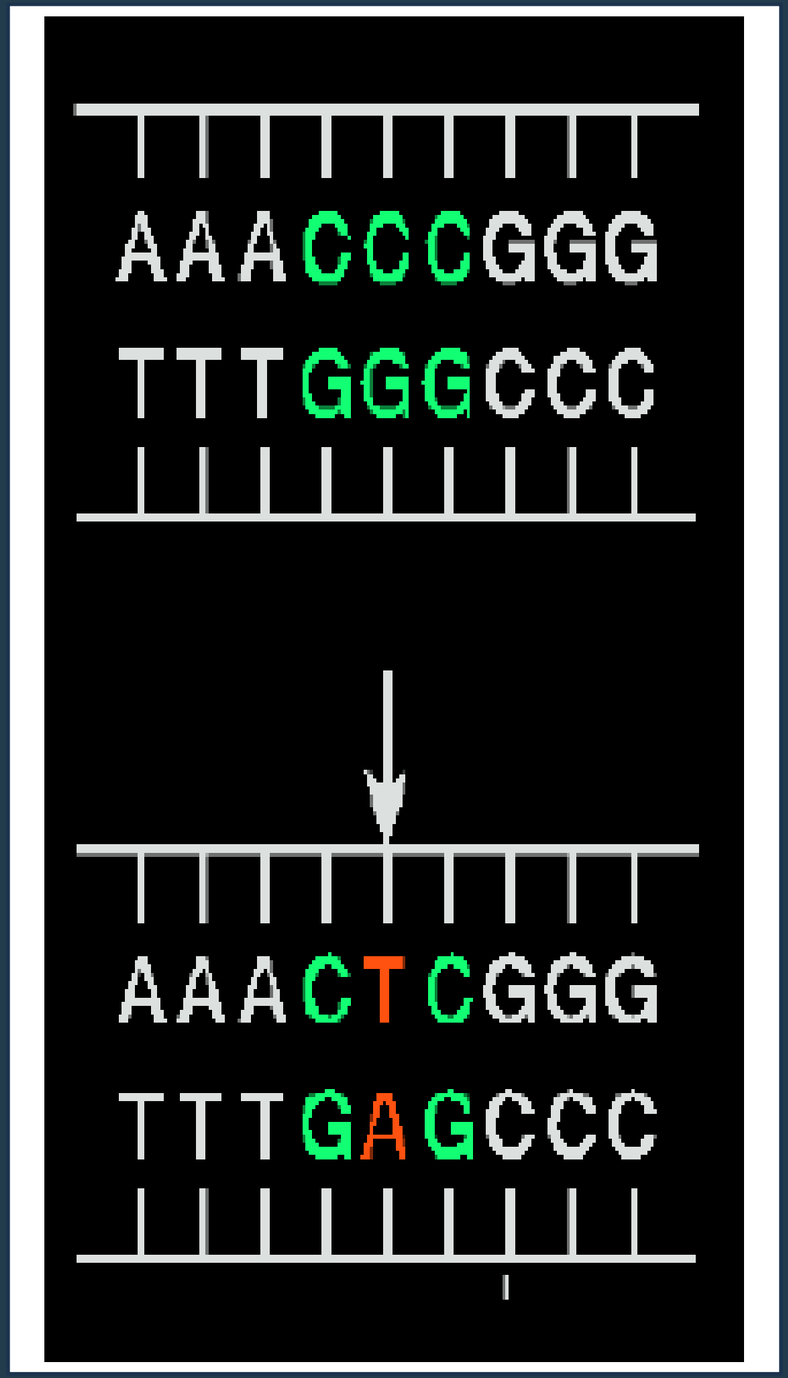
VARIANTES: “MUTACIONES”

Cambio en la secuencia de ADN de un organismo.

Pueden producirse a partir de errores en la replicación del ADN durante la división celular, la exposición a mutágenos o una infección viral.

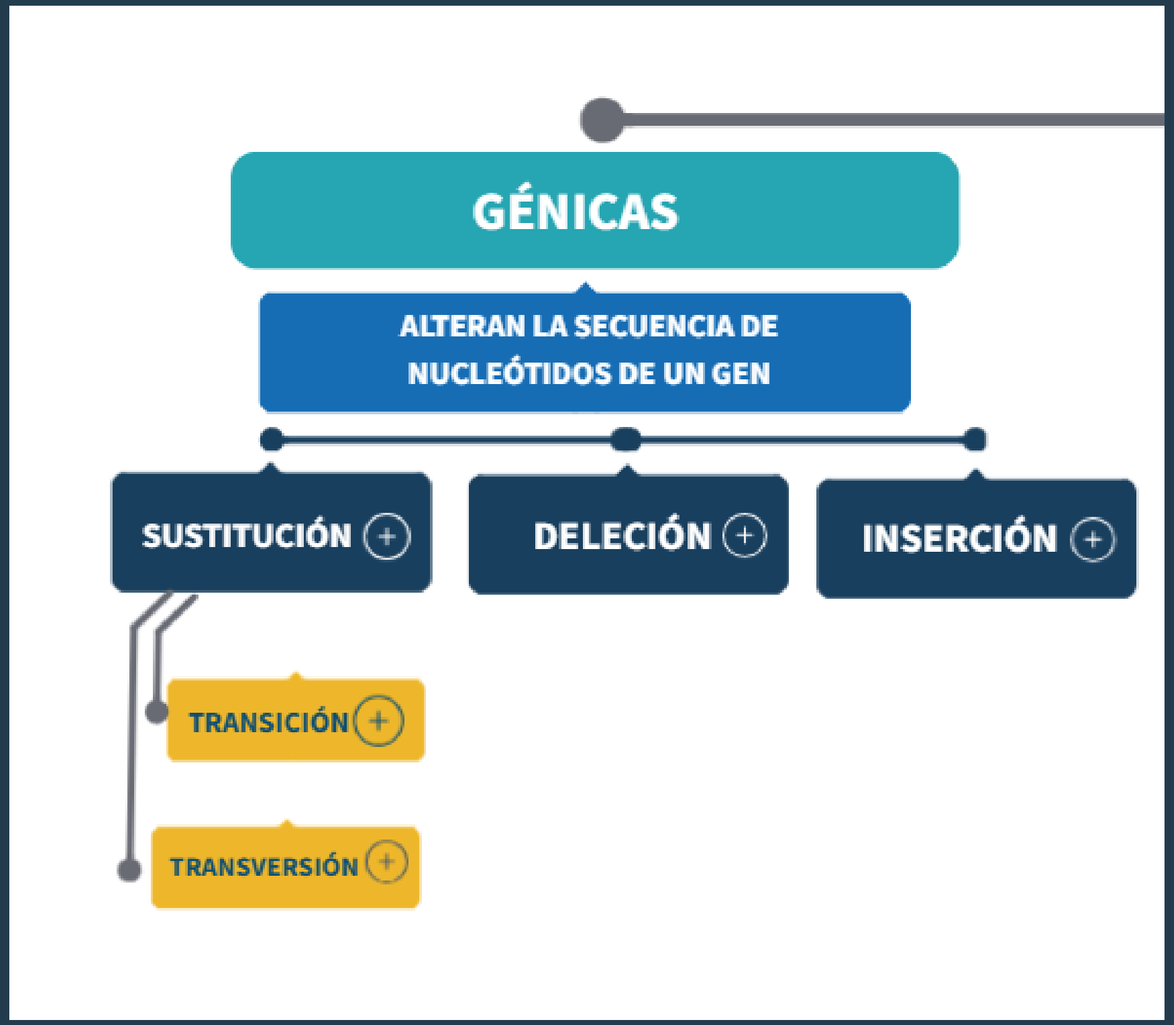
Las mutaciones en la línea germinal (son las que ocurren en los ovocitos y los espermatozoides) pueden transmitirse a la descendencia, mientras que las mutaciones somáticas (las que ocurren en las células del cuerpo) no se transmiten.

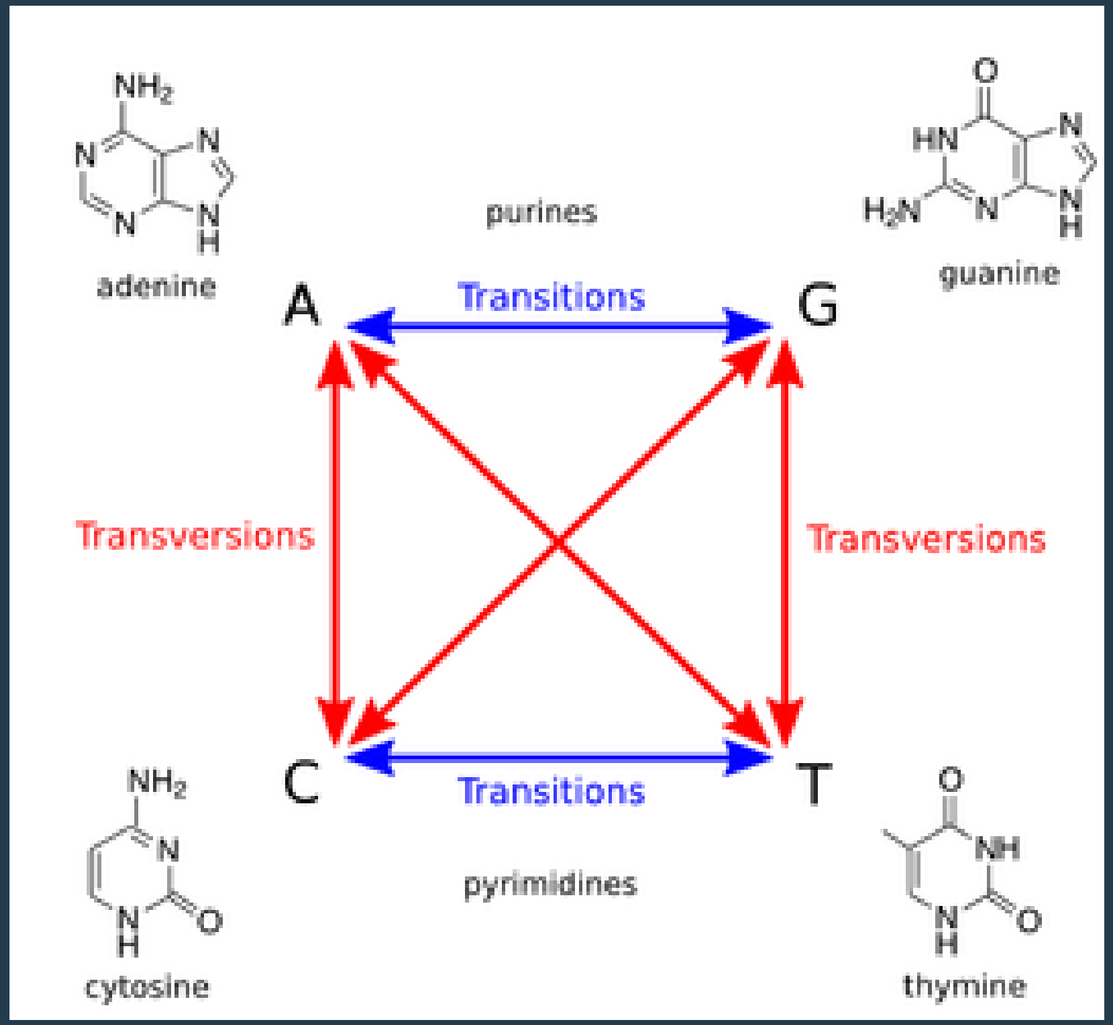
https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion



Cualquier cambio de nucleótidos en la secuencia de bases del DNA respecto al ADN del que procede.

Clasificación según la extensión del material genético que se afecta


GÉNICAS
ALTERAN LA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS DE UN GEN
SUSTITUCIÓN
DELECIÓN
INSERCIÓN
TRANSICIÓN
TRANSVERSIÓN


adenine
purines
guanine
A
Transitions
G
Transversions
Transversions
C
Transitions
T
pyrimidines
cytosine
thymine

Tipos básicos de mutaciones en el DNA (Mutación puntual):

- **Sustitución** de un par de bases por otro
- **Deleción:** eliminación de una o más pares de bases.
- **Inserción** de uno o más pares de bases.

Sustituciones:

- Tipo de mutación más común ⟶ cambio de un par de bases por otro.
- Pueden sen ser:

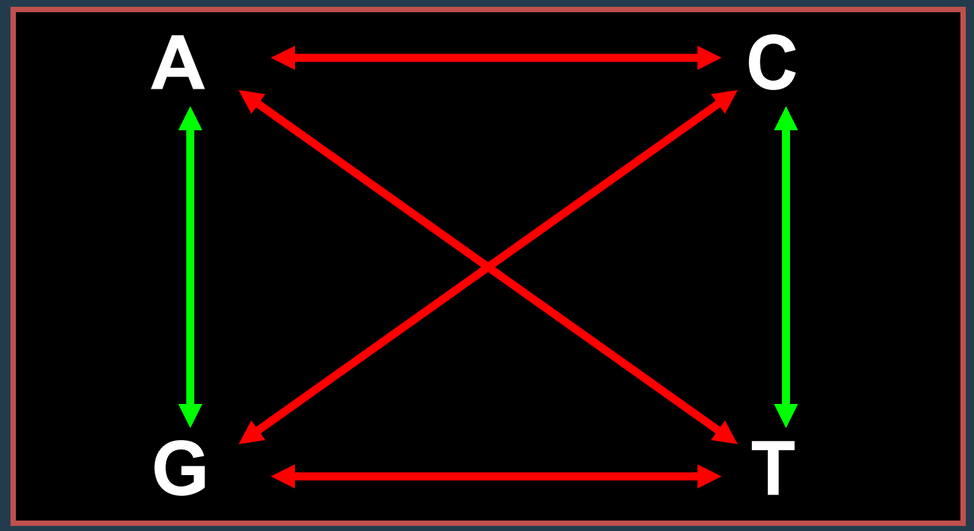
Transiciones ⇨ purina por purina o pirimidina por pirimidina.

Transversiones ⇨ purina por pirimidina o pirimidina por purina.

4 tipos de transiciones: A - T → G - C T – A → C - G

G - C → A - T C - G → T - A

8 tipos de transversiones: A - T → T - A A - T → C - G etc...

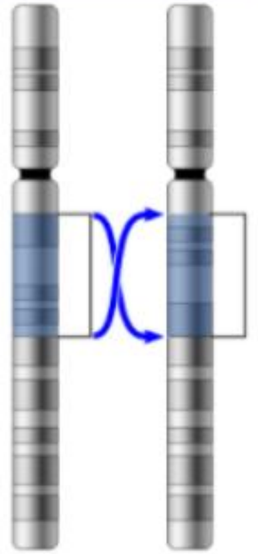


CROMOSÓMICAS

MODIFICAN LA ESTRUCTURA DEL CROMOSOMA

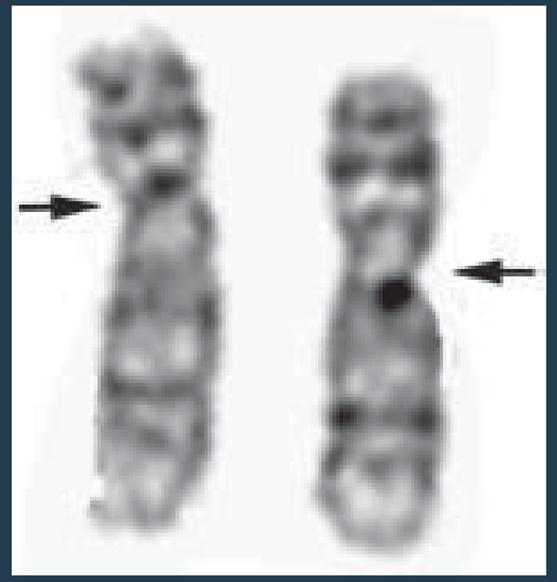
- INVERSIÓN
  - PERICÉNTRICA
  - PARACÉNTRICA
- DUPLICACIÓN
- TRANSLOCACIÓN
  - RECÍPROCA
  - TRANSPOSICIÓN
- DELECIÓN

INVERSIÓN: los segmentos se giran 180º dentro del cromosoma.



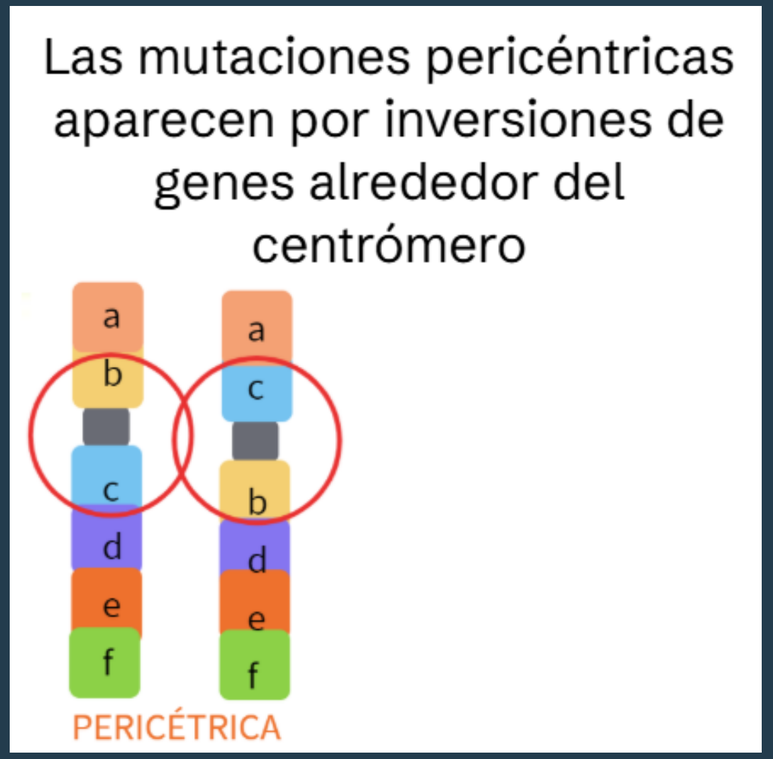
Inversiones: ⇒ **Giros de 180º en el orden de la secuencia de nucleótidos.**

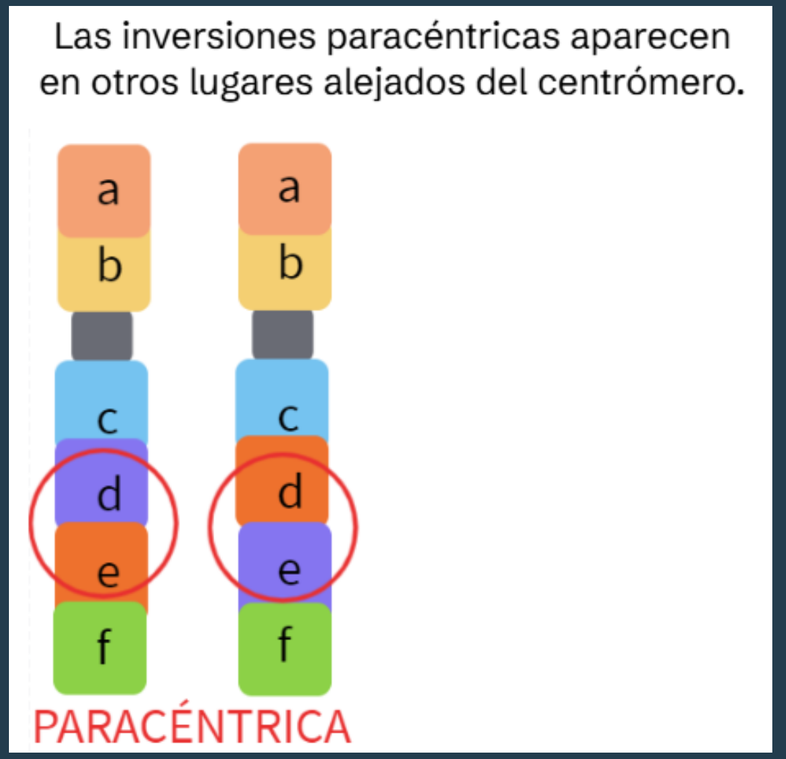
- **Requieren 2 giros** → **2 hebras paralelas.**
- **1 giro** ⇒ **secuencia invertida con el esqueleto azúcar fosfato en dirección contraria.**



Cromosoma 9, 1-3% población.
Es pericéntrica no paracéntrica

Benigna, clas. Variante normal / infertilidad – abortos





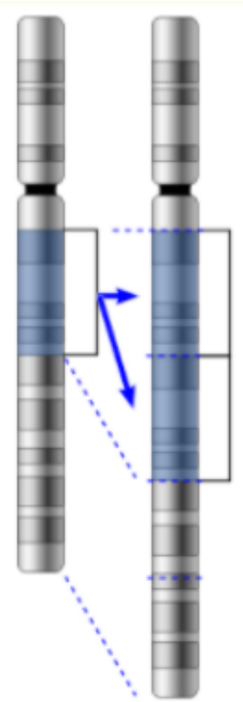
Alhalabi, MM, Kakaje, A. y Alhalabi, M. Inversión cromosómica hereditaria 9 (p22q13) como causa de aborto recurrente: reporte de un caso. *J Med Case Reports* **17** , 427 (2023). https://doi.org/10.1186/s13256-023-04137-z https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10571383/

Duplicación:

En ciertas enfermedades, las copias adicionales de un gen pueden contribuir al desarrollo de cáncer.

Una copia puede continuar realizando la función original y la otra copia del gen dar lugar a una nueva función.

Un fragmento del cromosoma aparece de más en un mismo cromosoma o en otro distinto.

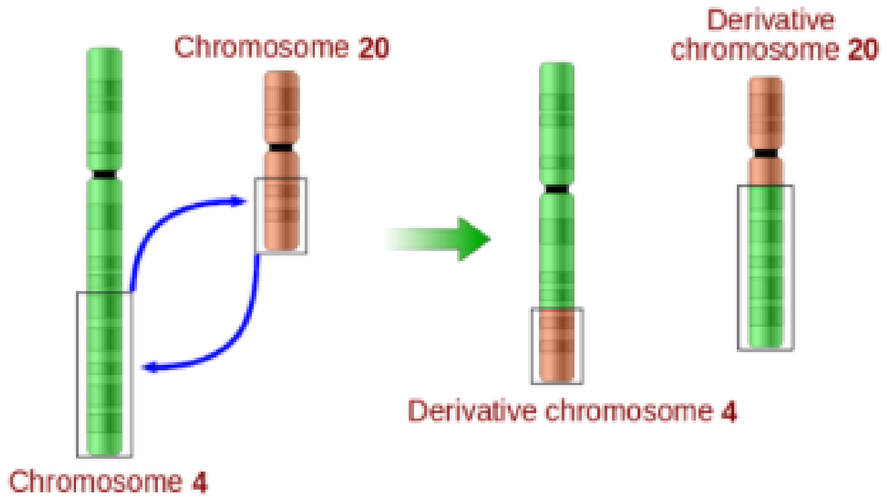


https://youtu.be/AeiNrFN2kJk

Translocaciones: ⇨ **Grandes trozos de ADN que se transportan a otro lugar dentro del genoma.**

TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA

Si dos cromosomas no homólogos se intercambian fragmentos.



Recíproca = intercambio bidireccional.

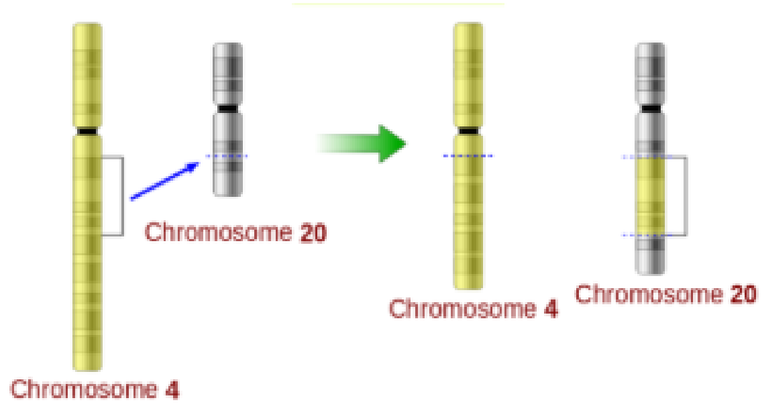
- Generalmente balanceada (no hay pérdida ni ganancia neta de ADN).
- El portador suele ser fenotípicamente normal.
- Problema principal: riesgo reproductivo (gametos desequilibrados en meiosis).

Segregación alternante → gametos normales o balanceados.

Segregación adyacente → gametos con duplicaciones y deleciones.

TRANSLOCACIÓN NO RECÍPROCA

Cuando el fragmento del cromosoma cambia de lugar dentro del mismo cromosoma, o con otro, pero sin intercambio de genes se denomina no recíproca



No recíproca = transferencia unidireccional.

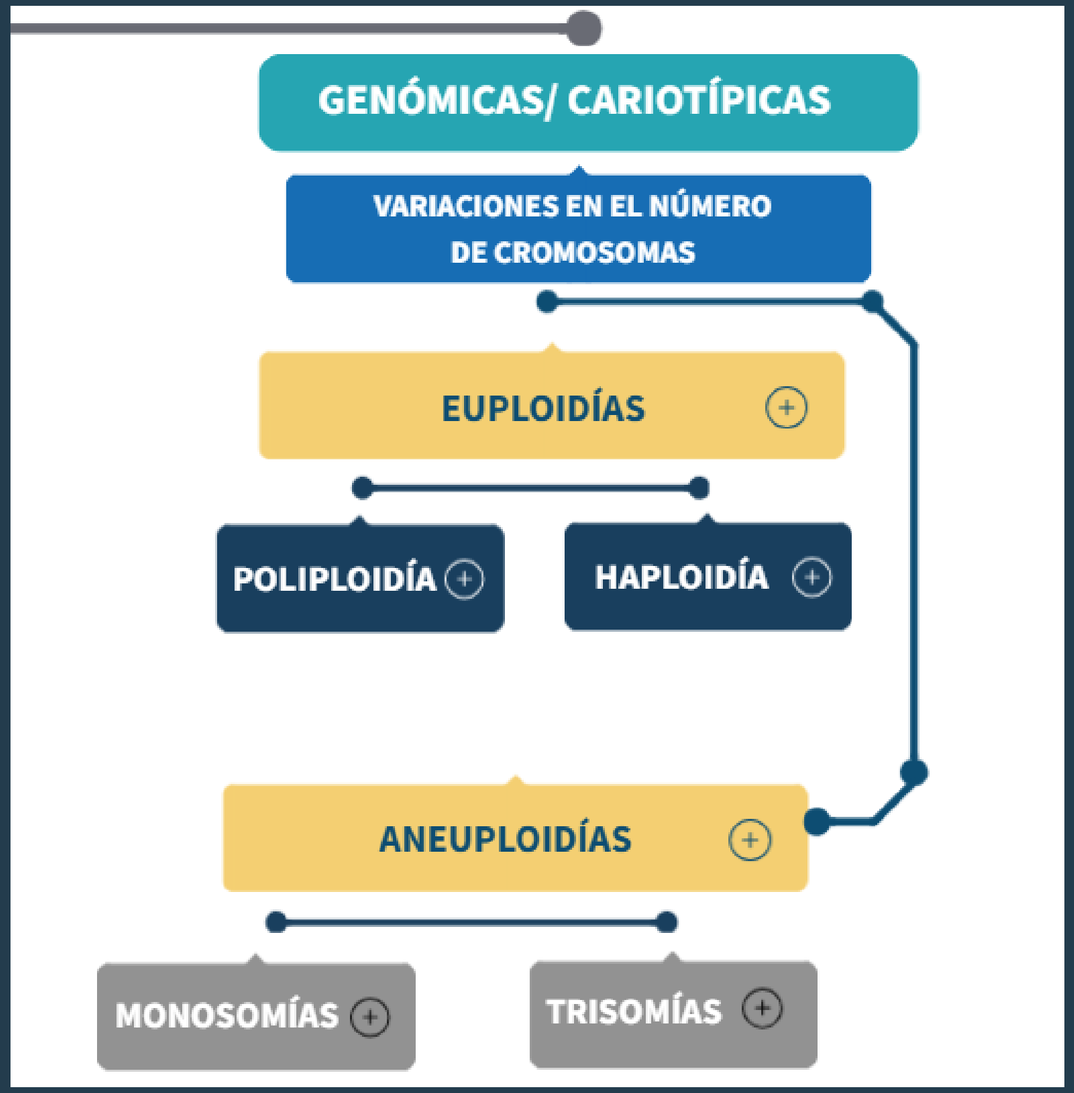
TRANSPOSICIÓN

Los transposones, elementos transponibles o genes saltadores, son secuencias de ADN que pueden cambiar su posición en el genoma.

La transposición a menudo se simplifica a un mecanismo de "cortar y pegar" de movimiento a través del genoma. Un transposón podría, por ejemplo, cortarse de su posición en el cromosoma 9 y pegarse en una nueva posición en el cromosoma 11.

Son responsables de un gran número de mutaciones / polimorfismos genéticos, lo que contribuye significativamente a la diversidad genética.

Leer: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557780/



La euploidía en humanos es tener un número completo y correcto de cromosomas, es decir, 46 (44 autosomas y 2 sexuales), lo cual es esencial para el desarrollo sano y la viabilidad embrionaria.

POLIPLOIDÍAS

Los organismos poliploides tienen más de un juego completo de cromosomas (triploides 3n), tetraploides (4n)...

MONOPLOIDÍA O HAPLOIDÍA

Solo hay un cromosoma de cada par de homólogos son individuos haploides (n).

Diploidía (2n) → dos juegos, que es lo normal en humanos.

ANEUPLOIDÍAS

Afectan sólo al número de cromosomas de una pareja de homólogos.

Se originan por alteraciones en la distribución de cromosomas

MONOSOMÍAS

Si falta un cromosoma homólogo (el individuo será 2n-1)

TRISOMÍA

Si hay un cromosoma de más en una pareja de homólogos (el individuo será 2n+1)

Trisomía 21 → síndrome de Down (47 cromosomas).

Monosomía X → síndrome de Turner (45 cromosomas).

Célula/tejido	Ploidía característica
Megacariocitos	4n–64n o incluso mayor
Hepatocitos	4n, 8n y superiores
Células del músculo cardíaco	Algunas pueden ser binucleadas o poliploides
Trofoectodermo/placenta	Puede presentar endorreduplicación en determinados contextos

- **Errores en replicación:** apareamiento incorrecto ocurre de manera aleatoria una vez por cada 10^5 a 10^6 nucleótidos incorporados, una frecuencia que es 10^3 a 10^4 veces mucho más grande que la frecuencia de mutación espontánea próxima a 10^{-9}.

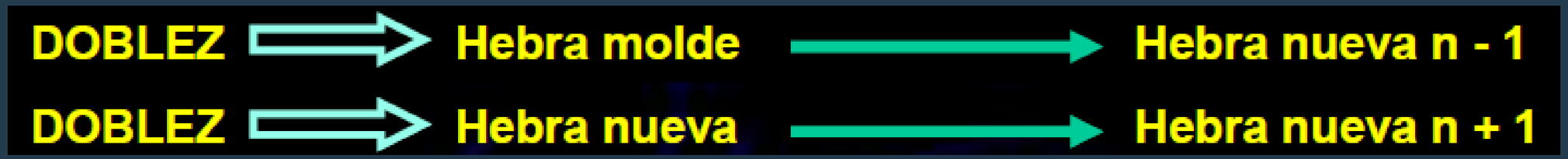
- **La frecuencia de mutación** (la proporción de mutantes en la población) **puede aumentarse significativamente con el uso de mutágenos.**

Agentes mutagénicos:

Físicos

Químicos

Replicación: El cambio en el número de nucleótidos se produce por que durante la replicación ocurre en la hebra de ADN un DOBLEZ que la ADN POL pasa por alto.



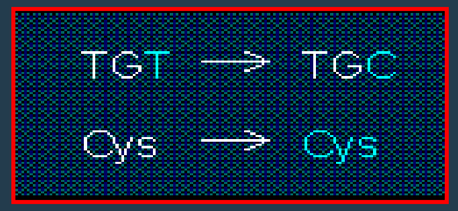
Tipos de mutaciones según su localización:

- Germinales (células sexuales).
- Somáticas (localizadas células no sexuales)
- Espontáneas
- Inducida (Agentes mutagénicos)

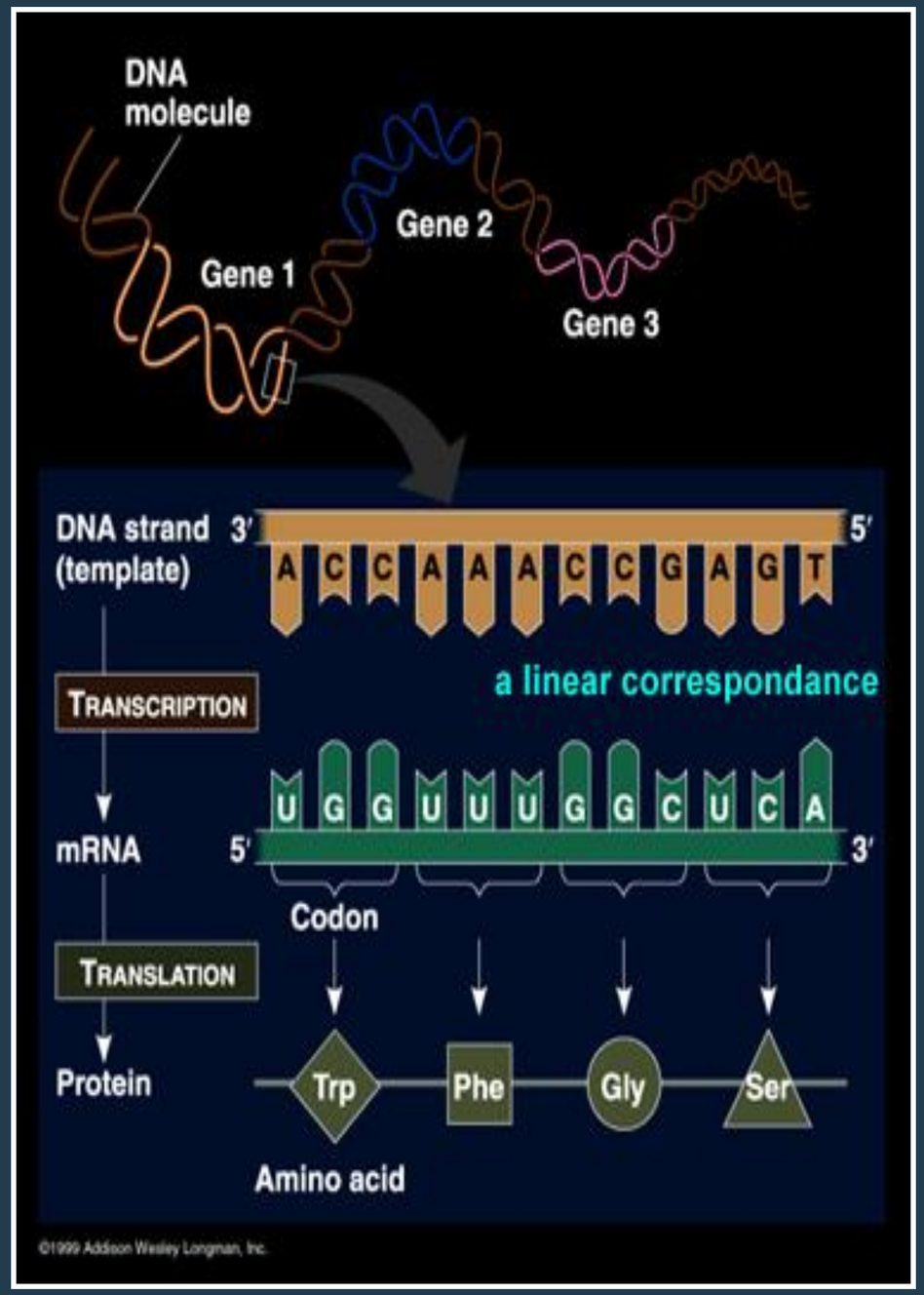
Tipos de mutación según su efecto:

Mutación neutra o silenciosa:

Mutación que no tiene efecto.

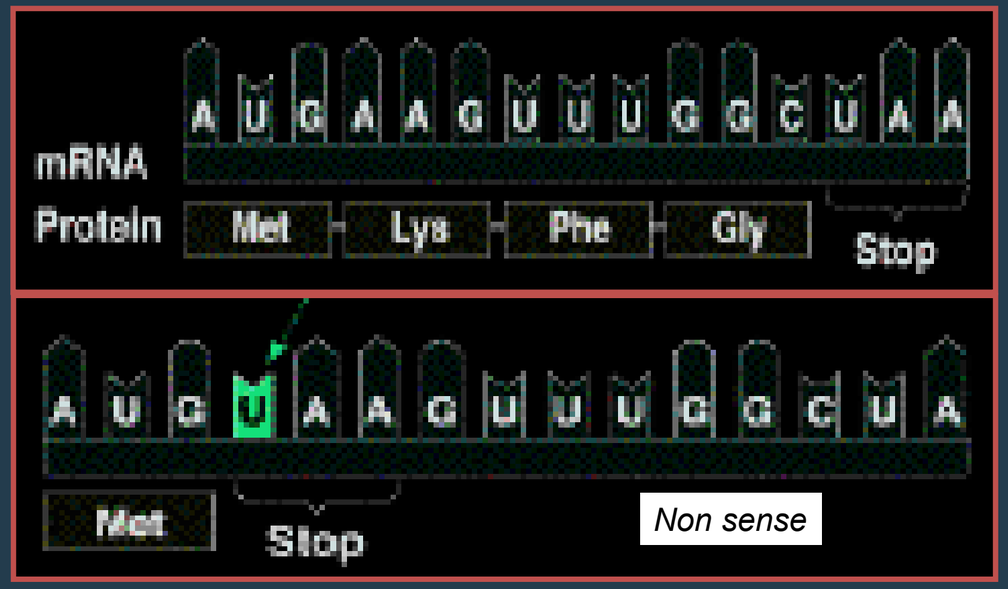


Cambia un codón que codifica para el mismo aa. (Degeneración del código genético) - Codón sinónimo

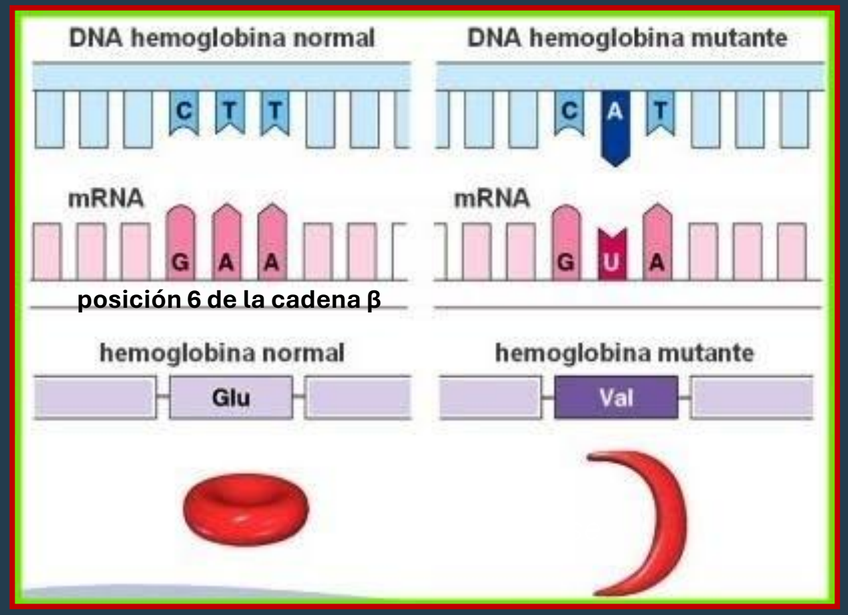


➢ Mutaciones de cambio de sentido o contrasentido:

Transforman codones con sentido a sin sentido - contrasentido.



Read through: codón de terminación eliminado



HBB
(gen de la beta-globina)

Hemoglobina normal:
2 cadenas α (alfa)
2 cadenas β (beta)

El cambio de **ácido glutámico (polar)** por **valina (no polar)** altera las **propiedades químicas** de la hemoglobina.

➢ Mutación por cambio de fase del marco de lectura:

Se producen por adición o deleción de bases.

Mutágenos químicos:

- **Análogos de bases:**
  - 5-Bromouracilo
  - 2-Aminopurina
- **Agentes químicos:**
  - Gas mostaza
  - Nitrosoguanidina (NS)
  - Etil metano sulfonato (EMS)
  - Etil etano sulfonato
  - Ácido nitroso (HNO_2)
  - Hidroxilamina (NH_2OH)
- **Agentes intercalantes:**
  - Naranja de acridina
  - Bromuro de etidio

Actividad exonucleasa 3'→5'

Reparación por escisión de bases (BER)

Reparación por mismatch repair (MMR)

Humanos y otros mamíferos placentarios, no existe sistema de fotorreactivación (fotoliasa/utilizando la luz azul como fuente de energía), en cambio sólo presentan mecanismos de reparación por escisión.

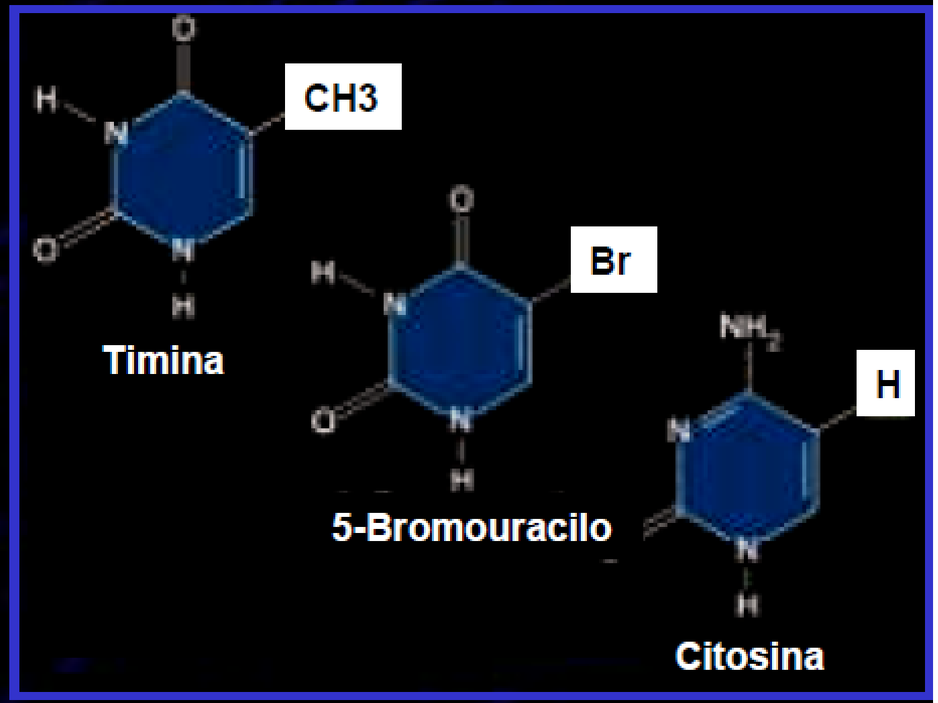
- Así por ejemplo, el 5-Bromouracilo se puede aparear con guanina (la timina se aparea con adenina) ocasionando la transición de AT a GC (la guanina se aparea con citosina). La 2-Aminopurina puede aparearse con citosina ocasionando la transición de AT a GC.

- El 5-bromouracilo es análogo de timina y se empareja con guanina produciendo transiciones AT → GC.

- Si se añade Bdu a la replicación. se incorpora:

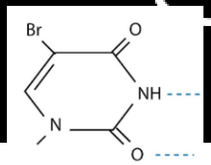
Bdu → T

Bdu - A (Ceto)
Normal

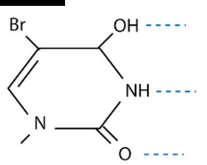


CETO: Bdu - A ENOL: Bdu - G

Tautomerización



5-BU



5-BU*

Tautomerización

Base	In Normal State Pairs with	In Tautomeric State Pairs with
A	T	C
T	A	G
G	C	T
C	G	A