

Los mecanismos del cambio evolutivo

Mutación y variación genética



🔍 Mutaciones espontáneas o el Sancho genético

Son africanos y tuvieron una beba rubia y de ojos celestes



Martes 20 de Julio de 2010 11:49 | "Es una vuelta extraña de la genética", afirmó el padre, que no duda de la fidelidad de su mujer.

Fotos ver Imágenes del día Cargando, espere un momento...

ampliar (1 de 2 fotos) | UN CASO INEDITO. Los médicos admitieron que lo ocurrido en Nigeria es extremadamente extraño en el mundo de la genética. FOTO TOMADA DE INFOBAE.COM

ABUJA, Nigeria. - Fue un cadena de sorpresas: primero, los médicos; luego, los padres; a continuación, los hermanos; y ahora, el mundo entero. El nacimiento de una beba blanca, rubia y de ojos celestes de padres africanos sorprendió a la comunidad internacional y, especialmente, a la médica, que no sabe explicar cómo ocurrió tal fenómeno.

Angela, de 35 años, y Ben, de 44, no poseen mezcla racial en su árbol genealógico ni ancestros blancos. De acuerdo con Infobae.com, en un primer momento, él dudó de la fidelidad de su mujer, pero luego se convenció de que ella no había estado con otro hombre al ver el parecido de Nmachi, tal el nombre de la beba, con sus hermanos. "Creemos que se trata de una vuelta extraña de la genética", aseguró.

Los médicos que atendieron a Angela tampoco podían salir de su asombro. "En la mezcla de razas humanas puede suceder una variación leve del tono de piel, pero esto es extremadamente inusual", manifestaron, y agregaron que la explicación más aceptada es la mutación desconocida. Su madre prefirió contentarse con un argumento más simple: "es una beba milagrosa". (Especial)

Mutación y variación genética

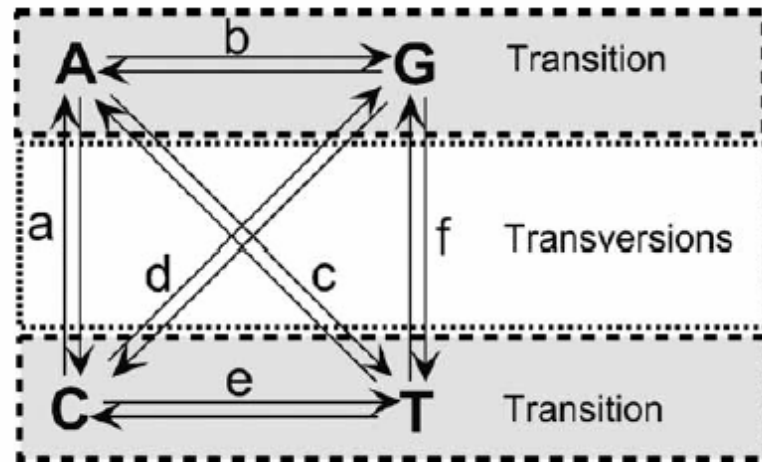
- ☐ Las mutaciones son la materia prima de la evolución.
- ☐ Sin mutación no hay nuevos genes, nuevos alelos y finalmente no hay evolución.
- ☐ La mutación es la última fuente de variación heredable sobre la que actúa la selección natural y otros procesos evolutivos.

Tipos de mutación con impacto evolutivo importante

Nombre	Descripción	Causa	Significado
Mutación puntual	Sustituciones de pares de bases en secuencia de DNA	Errores en la síntesis de DNA ó durante la reparación de daños en el DNA	Da lugar a nuevos alelos
Inversión cromosómica	Inversión de un segmento cromosómico de tal manera que se altera el orden de los genes en el cromosoma	Roturas en el DNA por radiación	Los alelos del interior de la inversión están bloqueados formando una unidad
Duplicación génica	Duplicación de un segmento corto de DNA, originando una copia adicional de un gen	Entrecruzamiento desigual en la meiosis	El gen extra es libre para mutar y quizás adquiera una nueva función
Poliploidía	Adición de una dotación completa de cromosomas	Errores en la meiosis o en la mitosis (en plantas)	Puede dar lugar a especies nuevas

Mutación puntual

1. Sustituciones



1. Inserciones o deleciones que causan corrimiento del marco de lectura de la proteína

Inserción	GCATACCG	→	GCATTCATACCG
Delección	CACTAGGCATC	→	CACT*ATC

MUTACIONES PUNTUALES

ADN: CAG CGA AAT GCT
ARN: GUC GCU UUA CGA
Péptido: Val - Ala - Leu - Arg

Transición (A → G)

C**GG** CGA AAT GCT
G**CC** GCU UUA CGA
Ala - Ala - Leu - Arg

Transversión (A → T)

CAG CG**T** AAT GCT
GUC GC**A** UUA CGA
Val - Ala - Leu - Arg

Inserción (C)

CAG C**CG** AAA TGC T
GUC G**GC** UUU ACG
Val - Gly - Phe - Thr

Supresión

G

CAG CAA ATG CT
GUC GUU UAC
Val - Val - Tyr -

Tipos de mutaciones génicas	Resultados y ejemplos
En el ADN	En el ADN
Transiciones	Pu→Pu o Pi→Pi: AT→GC, GC→AT, CG→TA y TA→CG
Transversiones	Pu→Pi o Pi→Pu: AT→CG, AT→TA, GC→TA, GC→CG, TA→GC, TA→AT, CG→AT y CG→GC
En la proteína	En la proteína
Mutación silenciosa	Tripletes que codifican para el mismo aminoácido: AAG(arg)→CGG(arg)
Mutación neutra	Tripletes que codifican para aminoácidos equivalentes distintos. AAA(lys)→AGA(arg). Ambos son aminoácidos básicos
Mutación cambio de sentido	Aparece un nuevo triplete que codifica para un aminoácido de distinto tipo. La proteína pierde su función.
Mutación sin sentido	Aparece un triplete de terminación o FIN: CAG(gln)→UAG(FIN)
Mutación cambio de fase o pauta de lectura	Adición o delección de un único par de nucleótidos o de varios pares de nucleótidos, siempre que no sean múltiplo de tres.

Efectos de las mutaciones sobre la eficacia biológica

- ☐ Las sustituciones silenciosas no afectan el fenotipo del organismo.
- ☐ Las mutaciones silenciosas no están sujetas a la selección natural
- ☐ Los alelos que no tienen efecto sobre la eficacia biológica se dice que son **neutros**.

¿Pero que ocurre con las sustituciones no
sinónimas?

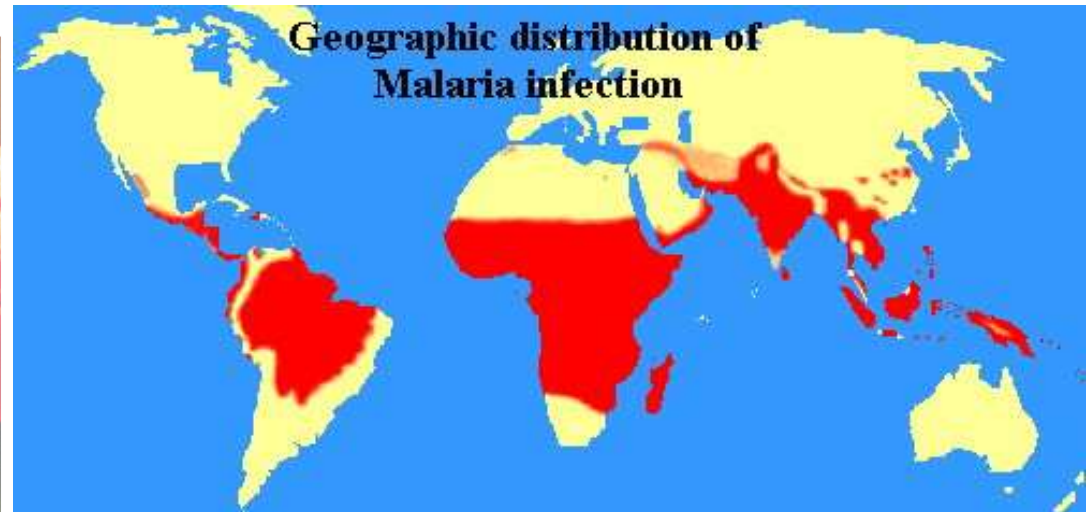
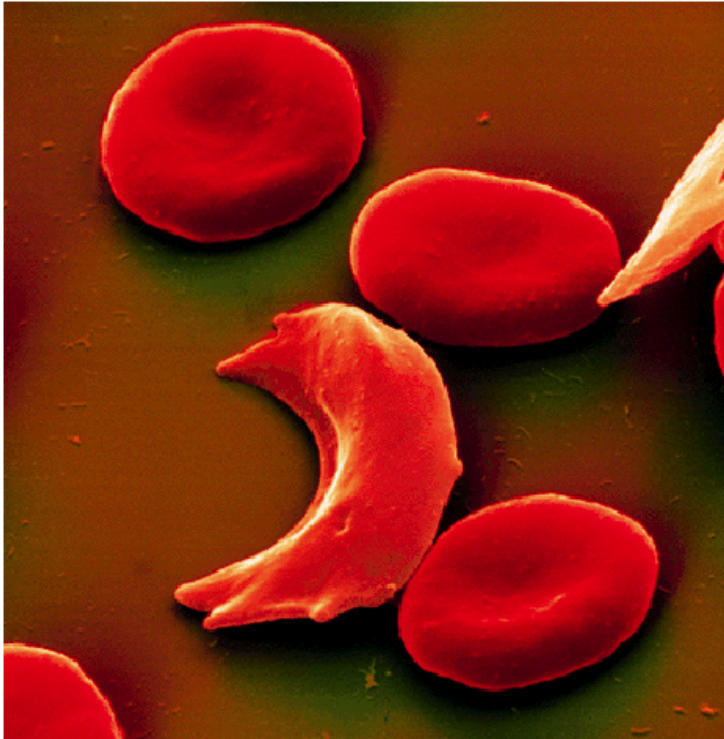
Efectos fenotípicos de las mutaciones

Las mutaciones sinónimas, silenciosas y neutras no tienen efectos.



Las mutaciones no-sinónimas tienen efectos menores o mayores.

Anemia Falciforme



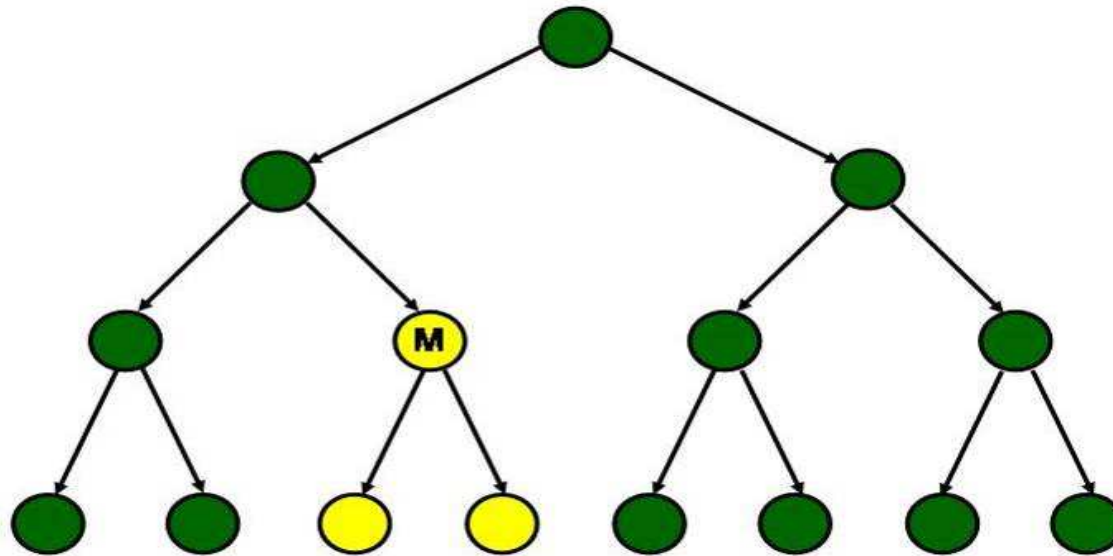
La mutación falciforme origina un nuevo alelo que es beneficioso en algunos ambientes y deletéreo en otros

Superioridad del heterocigoto

Tasa de mutación. ¿Con qué frecuencia se forman nuevos alelos?

Tasa de mutación: número de mutaciones que se producen por unidad de tiempo.

Unidad de tiempo: periodo correspondiente a la vida de una célula, de un organismo (generación), o de una división celular



-14 períodos generacionales

- número total de divisiones celulares (siete).

-En este último caso la tasa de mutación sería $1/7$.

Especie	Grupo Taxonómico	No. de mutaciones por genoma por generación
<i>E. coli</i>	Bacteria	0.0025
<i>Sulfolobus acidocaldarius</i>	Archaea	0.0018
<i>Neurospora crassa</i>	Ascomycota	0.0030
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Ascomycota	0.0027
<i>Drosophila melanogaster</i>	Insecta	0.1400
<i>Mus musculus</i>	Mammalia	0.9000
<i>Homo sapiens</i>	Mammalia	1.6

Implicaciones Evolutivas

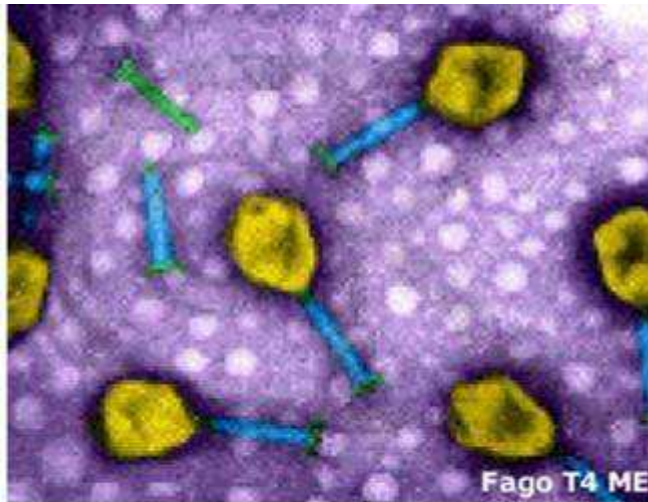
- Cada persona tiene 1.6 nuevos alelos con efectos evidentes en el fenotipo
- En una población de 500.000 personas hay 800.000 mutaciones en el “genoma efectivo” por generación
- Gracias a las mutaciones hay un enorme potencial evolutivo

Tasa de mutación. ¿Por qué las tasas de mutación son variables?

La tasa a la que se producen nuevos alelos varía a tres niveles:

1. Variación entre individuos

- Los alelos de la polimerasa del DNA pueden variar en su tasa de error.
- Los alelos implicados en la reparación del daño del DNA pueden variar en su eficiencia.



**Francis Gillin y Nancy Nossal (1976).
Comprobaron que las polimerasas del
DNA varían en su precisión**

**Los mutantes de la polimerasa propensos
a cometer errores eran significativamente
más rápidos que la forma de la enzima
más precisa**

La tasa a la que se producen nuevos alelos varía a tres niveles:

2. Variación entre especies. Estos estudios deben hacerse comparando genes homólogos

TABLE 8.3 Estimates of spontaneous mutation rates per base pair and per genome

Organism	Base pairs		Mutation rate			
	in haploid genome	in effective genome ^a	per base pair per replication	per replication per haploid genome	per replication per effective genome ^a	per sexual generation per effective genome ^b
T2, T4 phage	1.7×10^5	—	2.4×10^{-8}	0.0040	—	—
<i>Escherichia coli</i>	4.6×10^6	—	5.4×10^{-10}	0.0025	—	—
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast)	1.2×10^7	—	2.2×10^{-10}	0.0027	—	—
<i>Neurospora crassa</i> (bread mold)	4.2×10^7	—	7.2×10^{-11}	0.0030	—	—
<i>Caenorhabditis elegans</i>	8.0×10^7	1.8×10^7	2.3×10^{-10}	0.018	0.004	0.036
<i>Drosophila melanogaster</i>	1.7×10^8	1.6×10^7	3.4×10^{-10}	0.058	0.005	0.14
Mouse	2.7×10^9	8.0×10^7	1.8×10^{-10}	0.49	0.014	0.9
Human	3.2×10^9	8.0×10^7	5.0×10^{-11}	0.16	0.004	1.6

Source: After Drake et al. 1998.

The effective genome is the number of base pairs in functional sequences that could potentially undergo mutations that reduce fitness.

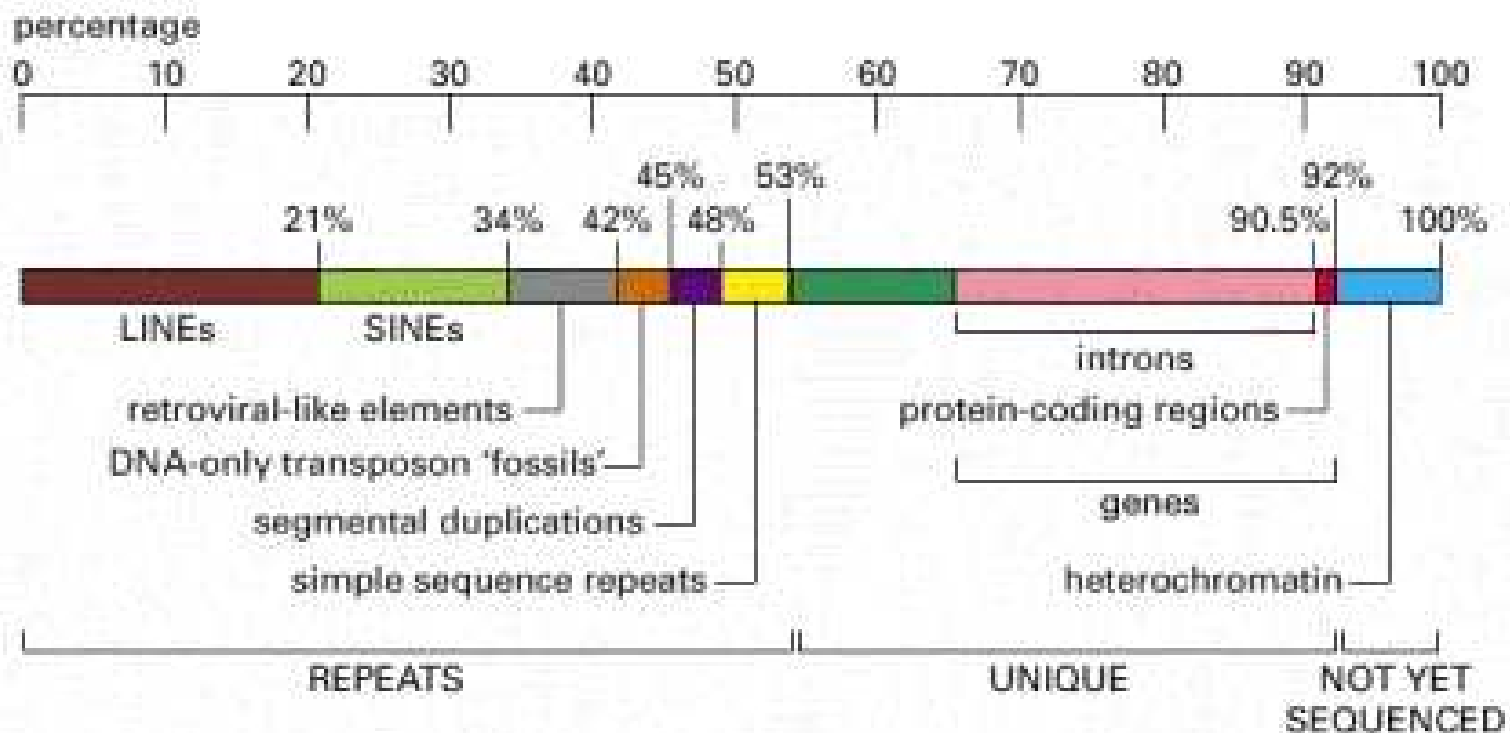
Calculated for multicellular organisms in which multiple DNA replication events occur in development between zygote and gametogenesis.

El tiempo de generación puede ser un factor clave que influya en la variación de las tasas de mutación entre especies

La tasa a la que se producen nuevos alelos varía a tres niveles:

3. Variación entre genes

- Las regiones codificantes se reparan de manera más eficaz que las regiones no codificantes.
- Varios de los sistemas de reparación actúan sólo en genes activos transcripcionalmente.
- La precisión parece ser mayor en aquellos casos en que las mutaciones pueden ser más perjudiciales.



¿De donde vienen los genes nuevos?

1. Duplicación génica por entrecruzamiento desigual

- El genoma tiene una copia extra de la secuencia localizada en el segmento duplicado.
- La copia original produce un producto normal, la secuencia redundante puede acumular mutaciones sin consecuencias para el fenotipo.
- La nueva secuencia podría cambiar de función con el tiempo y convertirse en un nuevo locus.

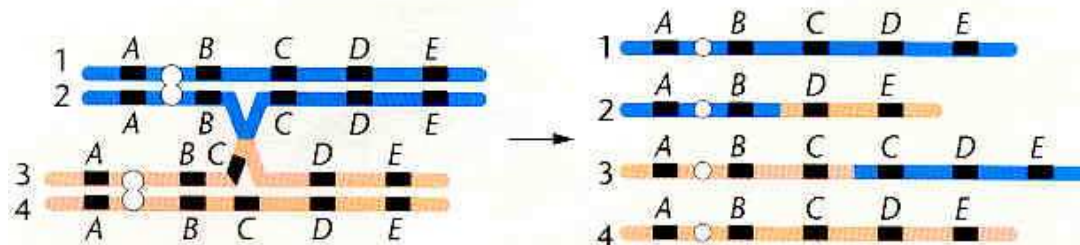
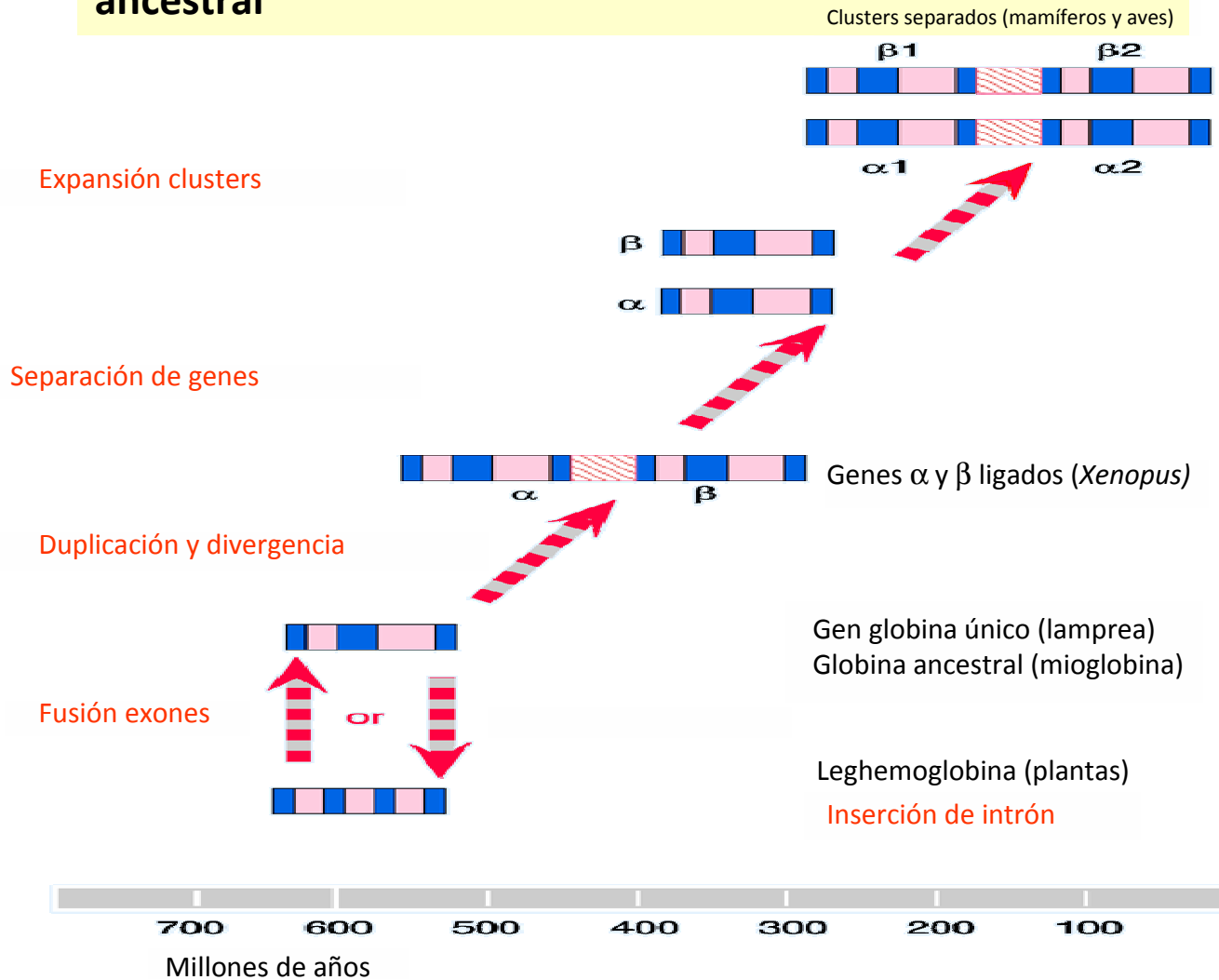


FIGURA 9.21 Origen de regiones cromosómicas duplicadas y deficientes como consecuencia de entrecruzamiento desigual. La tétrada de la izquierda se empareja erróneamente en la sinapsis. Un entrecruzamiento entre las cromátidas 2 y 3 da lugar a regiones cromosómicas deficientes y duplicadas (véanse los cromosomas 2 y 3 respectivamente, de la derecha). Los dos cromosomas no implicados en el entrecruzamiento quedan normales en cuanto al contenido y secuencia génica.

Los genes de globina han evolucionado por duplicaciones, transposiciones y mutaciones a partir de un único gen ancestral



Alteraciones cromosómicas



Alteraciones del cariotipo

cariotipo: descripción del conjunto de cromosomas

Alteraciones: **poliploidías, rearrreglos**



BANDEO CROMOSÓMICO

**TECNICAS DE TINCION DIFERENCIAL QUE INDUCEN BANDAS CLARAS Y OSCURAS A LO LARGO DE LOS CROMOSOMAS.
HERRAMIENTA DE IDENTIFICACIÓN DE CADA CROMOSOMA**

Una de las aplicaciones del bandeo cromosómico es en el programa del genoma humano ya que, tanto genes como síndromes génicos, son ahora ubicados habitualmente en los mapas de bandas cromosómicas.

Técnica de Bandeo cromosómico

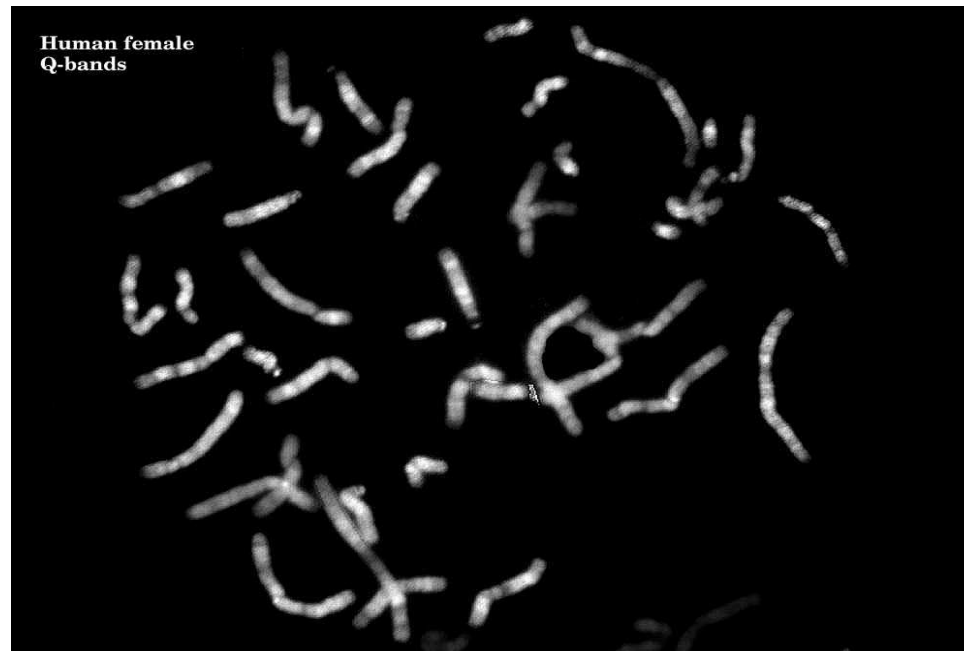
Banda: parte de un cromosoma, que es claramente distinguible de los segmentos adyacentes, por aparecer mas clara o más oscura con una o más técnicas de bandeo. Las bandas que se tiñen oscuras con un método, pueden aparecer claras con otro

BANDEO Fluorecente Q (QFQ): Usa Quinacrina, acridina, DAPI y cromomicina)

❖ Identifica regiones ricas en A-T ó CG, hay interacción con proteínas cromosómicas.

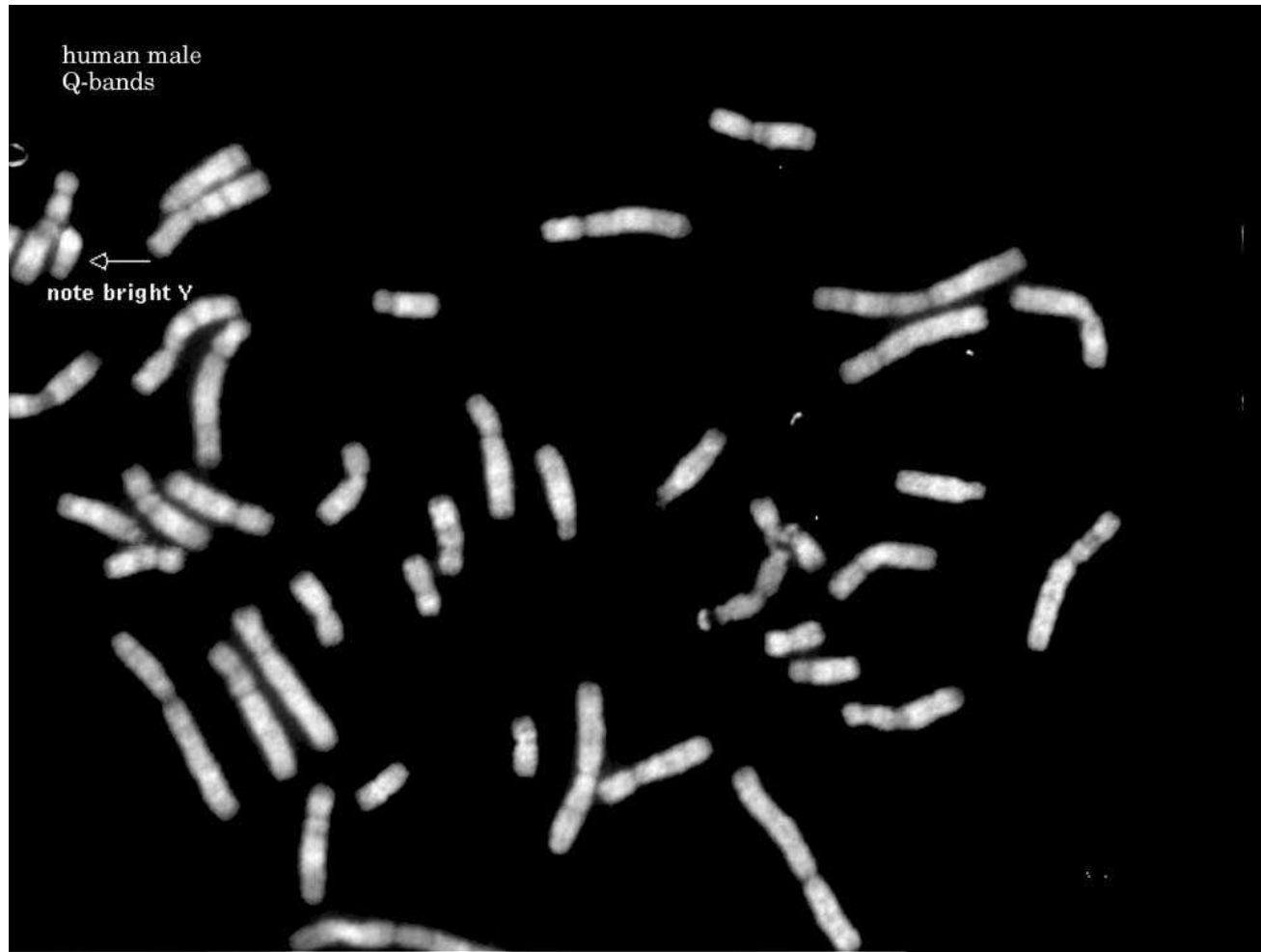
Fue el primer método de tinción desarrollado.

Requiere un microscopio de fluorescencia para su observación.



Tinción con Mostaza de quinacrina

Bandeo Q



Soluciones de DNA diluidas con Quinacrina produce mayor fluorescencia en regiones ricas en AT, sin embargo en el cromosoma fijado la reacción puede ser diferente

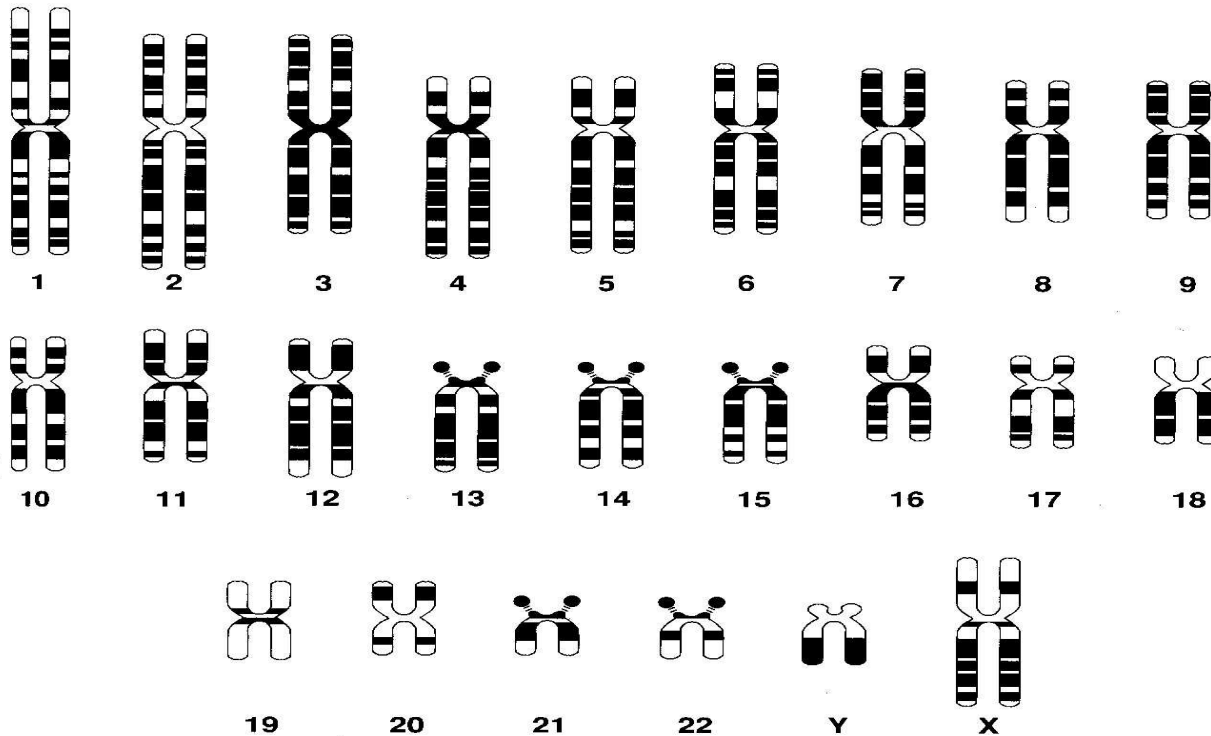


Mus musculus. Sus regiones centroméricas fluorescen menos que los brazos cromosómicos a pesar que el DNA satélite que compone la región pericentromérica tiene mayor contenido en AT que el DNA principal (65% y 58%, respectivamente).



Mus cervicolor. El DNA satélite de las regiones centroméricas fluorescen mas que el resto del cromosoma aunque tienen menor contenido en AT

BANDEO G (GTG) Usa digestión con Tripsina y tinción de Giemsa. Las bandas positivas (oscuras) corresponden a regiones ricas en puentes disulfuro (S-S) y las bandas negativas (claras) regiones ricas en proteínas con grupos sulfhidrilo. Se utiliza en animales.



Bandas G pálidas

DNA rico en GC

Replicación temprana

Muchos genes

Bandas G oscuras

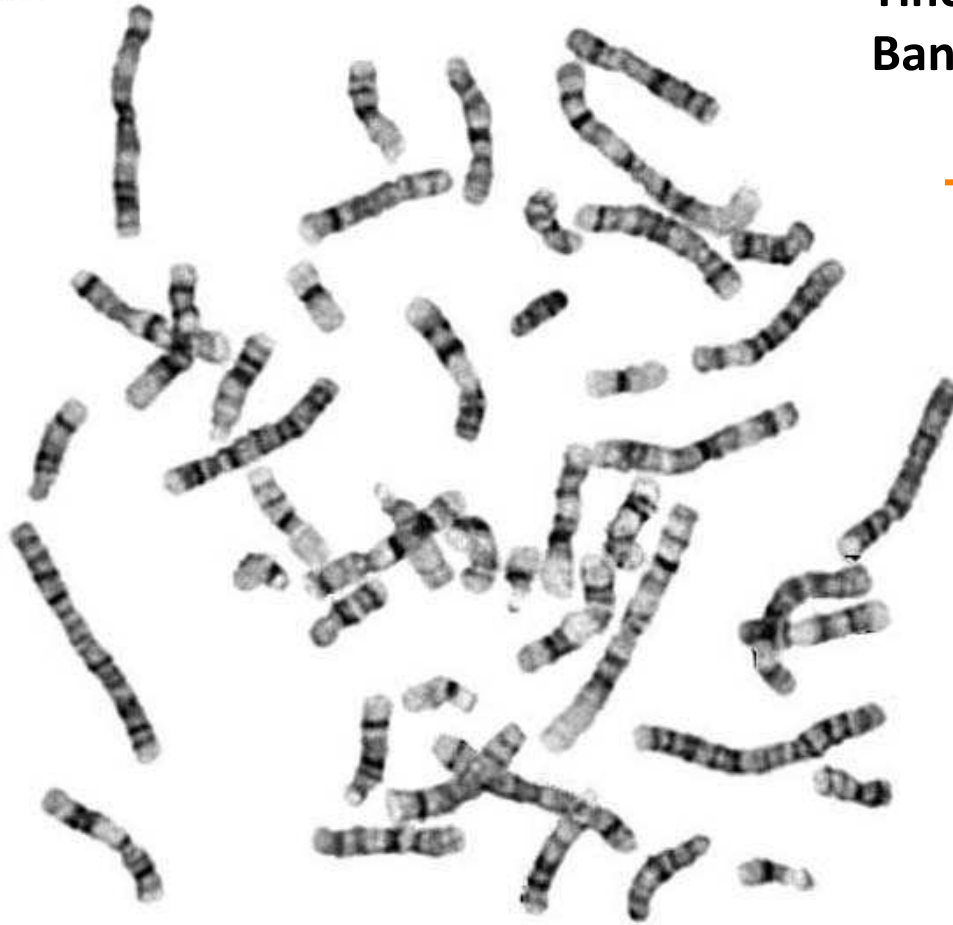
DNA rico en AT

Replicación tardía

Pocos genes

**Human male
G-bands**

**Tinción con Giemsa
Bandeo G**



BANDEO C (CBG):

- ❖ Método convencional para analizar bandas **heterocromáticas** en animales y plantas. Las preparaciones cromosómicas se preparan con álcali moderadamente fuerte, seguido por una solución salina caliente y tinción de Giemsa. Las bandas más prominentes aparecen en las zonas centroméricas y/o teloméricas. El tratamiento degrada el DNA cromosómico y lo extrae selectivamente de las partes eucromáticas dejando que las zonas heterocromáticas se tiñan mas intensamente.
- ❖ Produce bandas constantes de heterocromatina constitutiva. Las bandas C, corresponden a regiones cromosómicas aparentemente desprovistas de genes.

Bandeo C tiñe específicamente regiones centroméricas

Human female
C-bands



**NORs (tinción de plata) Regiones
organizadoras del nucléolo. Identifica actividad de
genes rRNA**

Tipos de Bandas

Banda	Método	Características
Q	Tinción con quinacrina	Bandas fluorescentes brillantes.
G	Tinción con Giemsa, luego de pre-tratamiento del cromosoma	Las bandas G oscuras corresponden a las Q brillantes
R	Varias técnicas	Patrón inverso al de las Q y G, útiles para definir los extremos de los cromosomas.
T	Varias técnicas	Resaltan las regiones teloméricas.
C	Extracción de DNA/proteínas, tinción con Giemsa	Resaltan las regiones centroméricas.
NOR	Tinción con plata	Tiñen las regiones organizadoras del nucléolo (acrocéntricos en el hombre)

Significado funcional y estructural de las bandas

- ❖ Las bandas C (heterocromatina constitutiva) corresponden a regiones cromosómicas carentes de genes.
- ❖ Las bandas G y Q, ricas en AT se localizan un 20% de los genes humanos, pero desprovistas de genes con función constitucional.
- ❖ En las bandas R están los genes con función constitucional

Nomenclatura de los cromosomas

Técnicas sin bandeo

Cuando se construye el cariotipo los autosomas se numeran del **1** al **22** en orden decreciente de tamaño y los cromosomas sexuales se llaman **X** e **Y**. Los símbolos **p** y **q** designan el brazo corto y largo de cada cromosoma. Cuando los cromosomas se tiñen mediante técnicas que no producen bandas, se pueden ordenar en 7 grupos claramente diferentes por su tamaño y la posición del centrómero:

Grupo 1-3 (A): cromosomas grandes, que se distinguen entre sí por su tamaño y la posición del centrómero.

Grupo 4-5 (B): submetacéntricos grandes, difíciles de distinguir entre sí.

Grupo 6-12-X (C): de tamaño mediano, difíciles de distinguir entre sí.

Grupo 13-15 (D): acrocéntricos de tamaño mediano, con satélites.

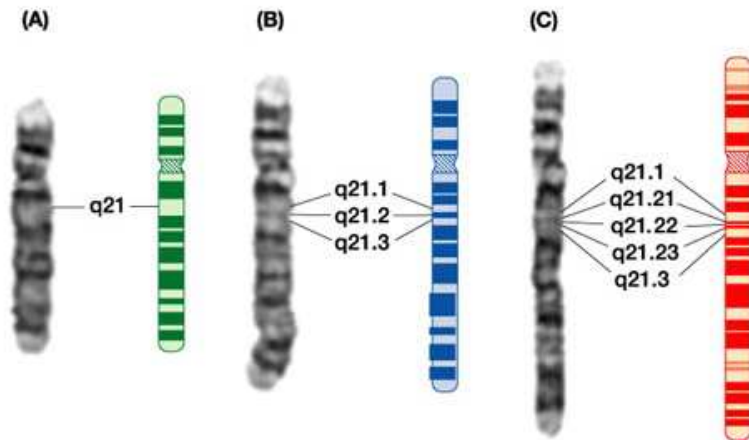
Grupo 16-18 (E): relativamente cortos metacéntricos (Nº 16) o submetacéntricos (Nos. 17 y 18).

Grupo 19-20 (F): metacéntricos cortos.

Grupo 21-22-Y (G): acrocéntricos cortos con satélites (el cromosoma Y es de tamaño similar pero no tiene satélites).

Nomenclatura de bandas cromosómicas

Cada cromosoma en las células somáticas está formado por una serie de bandas continuas. Las bandas se ubican en regiones a lo largo de los brazos cromosómicos y las regiones tienen límites definidos que pueden ser los extremos de los brazos, los centrómeros y ciertas bandas



Las regiones y las bandas se numeran desde el centrómero hacia el telómero del brazo correspondiente. Una banda considerada como límite pertenece en su totalidad a la región distal a ese límite y es la banda 1 de esa región. Para definir una banda en particular se requiere: número del cromosoma, símbolo del brazo, número de la región y número de la banda dentro de la región. Ej.: 1p33 indica banda 3, de la región 3, del brazo corto del cromosoma 1.

Las técnicas de bandeo de alta resolución permiten descubrir sub-bandas y éstas también se nombran con un número (creciente de centrómero a telómero) que se coloca después de un punto decimal que sigue al número de la banda. Ej.: 1p33.1 indica sub-banda 1, de la banda 3, de la región 3, del brazo corto del cromosoma 1.

Nomenclatura:

En la descripción del cariotipo (fórmula cromosómica), se registra el número de cromosomas (incluidos los sexuales) seguido de una coma, luego de la cual se escriben los cromosomas sexuales. Si existen aberraciones numéricas o estructurales de los autosomas, éstas se escriben a continuación, luego de otra coma.

Ejemplos:

46,XX	cariotipo femenino normal.
46,XY	cariotipo masculino normal.

Aberraciones numéricas:

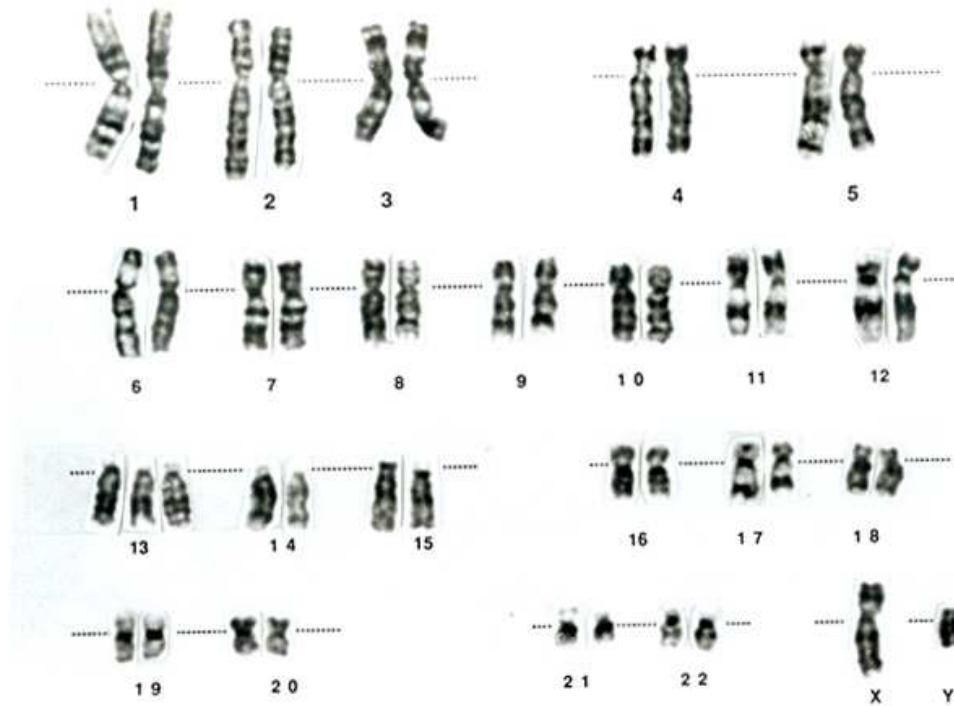
47,XXY	cariotipo anormal, con cuarenta y siete cromosomas, dos cromosomas X y un cromosoma Y.
45,X	cariotipo anormal, con 45 cromosomas y un cromosoma X.
47,XY,+21	el signo (+) o (-), colocado delante del nº del autosoma, indica ganancia o pérdida de ese cromosoma completo. Aquí se lee: cariotipo anormal masculino con 47 cromosomas y un cromosoma 21 adicional.
45,X/46,XY	mosaico: dos o más poblaciones celulares diferentes, se escriben separadas por una barra. Primero se escribe la que tiene menor número de cromosomas y luego sucesivamente las de mayor número. Aquí, por ejemplo, se lee mosaico con dos líneas celulares, una con 45 cromosomas y un único X y otra con 46 cromosomas, un X y un Y.

Aberraciones estructurales:

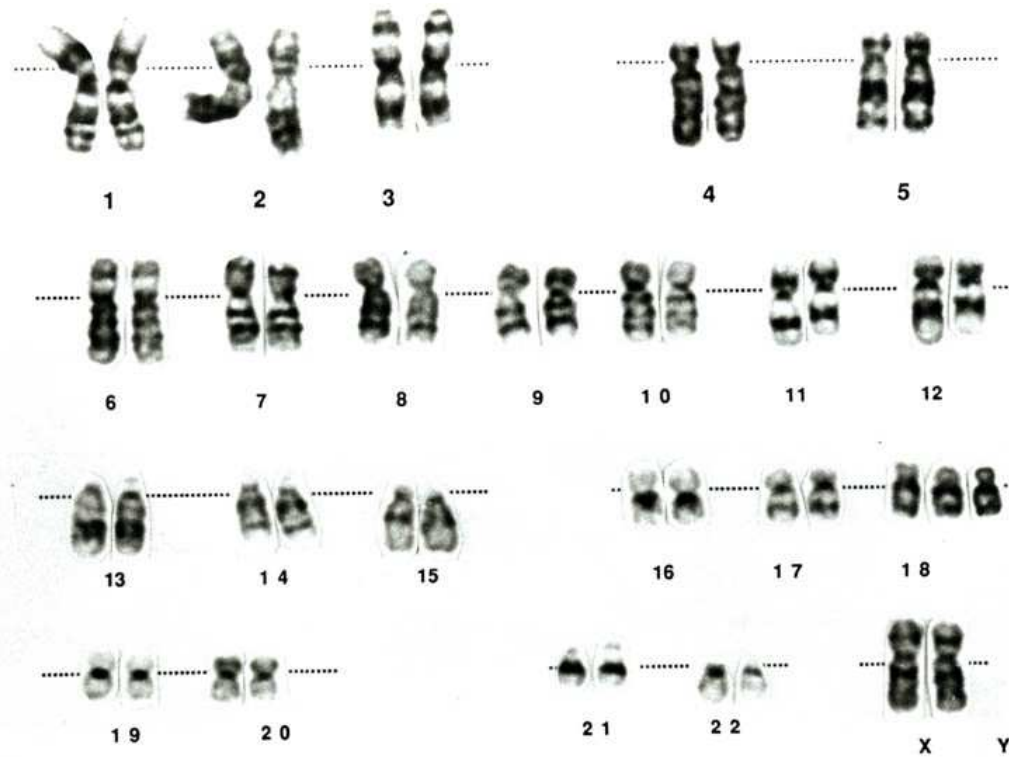
46,XY,1q+ el signo (+) o (-), colocado detrás del símbolo del brazo indica ganancia o pérdida de material genético en ese brazo. Puede leerse: cariotipo anormal masculino, con 46 cromosomas, que muestra un aumento de la longitud del brazo largo en un cromosoma 1.

47,XY,+14p+ cariotipo anormal, masculino con 47 cromosomas, que incluye un cromosoma 14 adicional, que tiene un incremento de la longitud de su brazo corto.

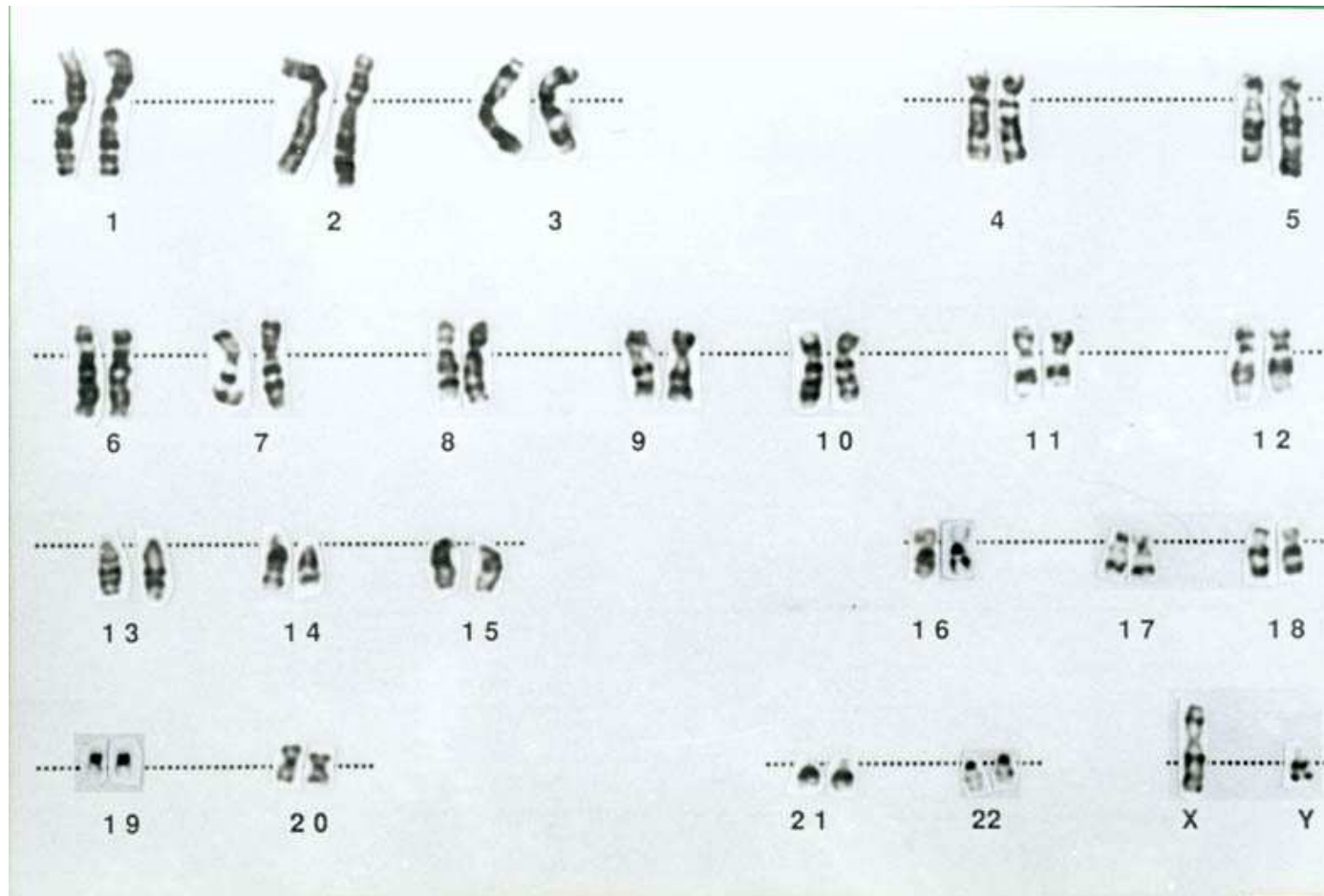
Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo



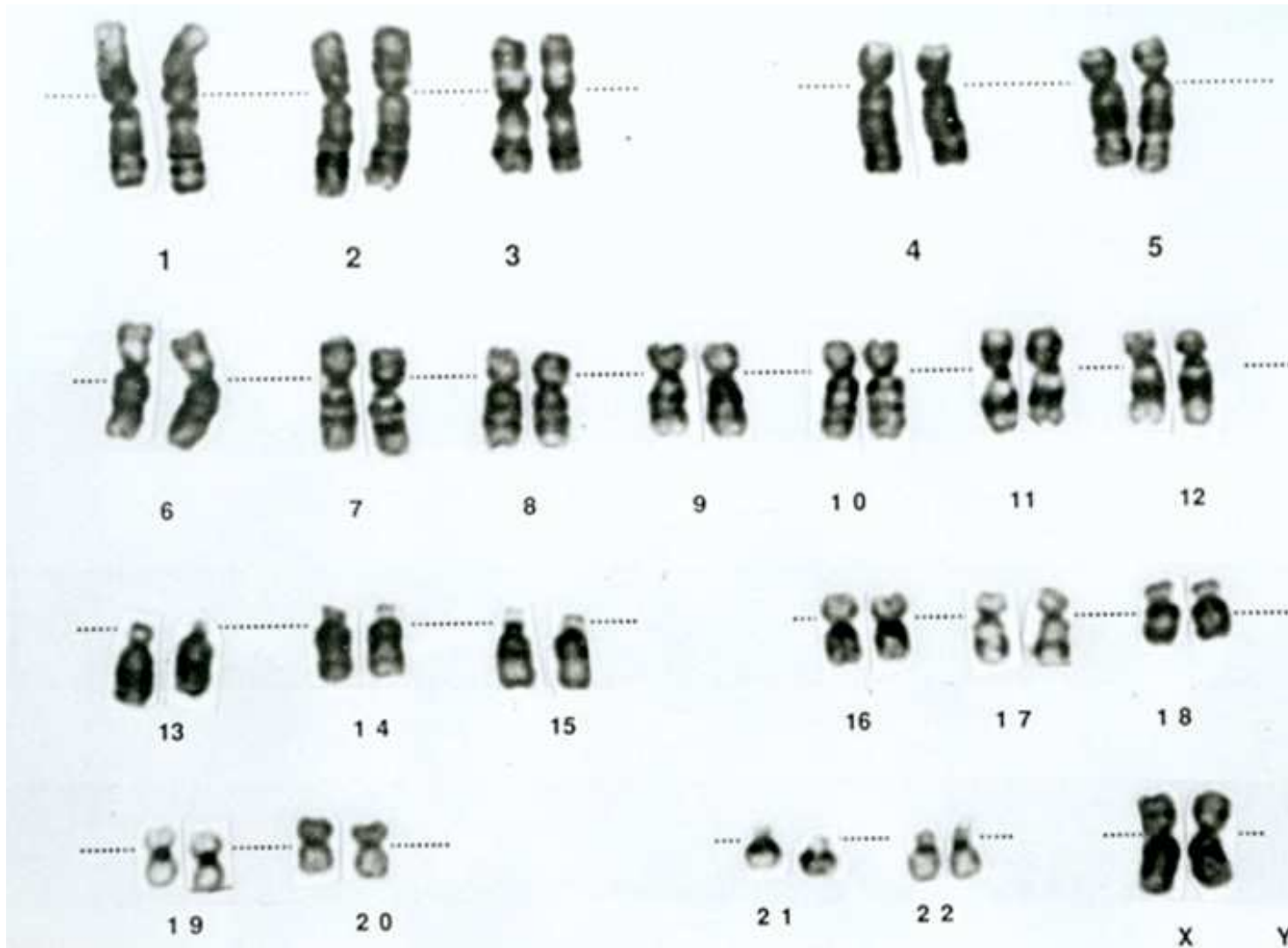
Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo



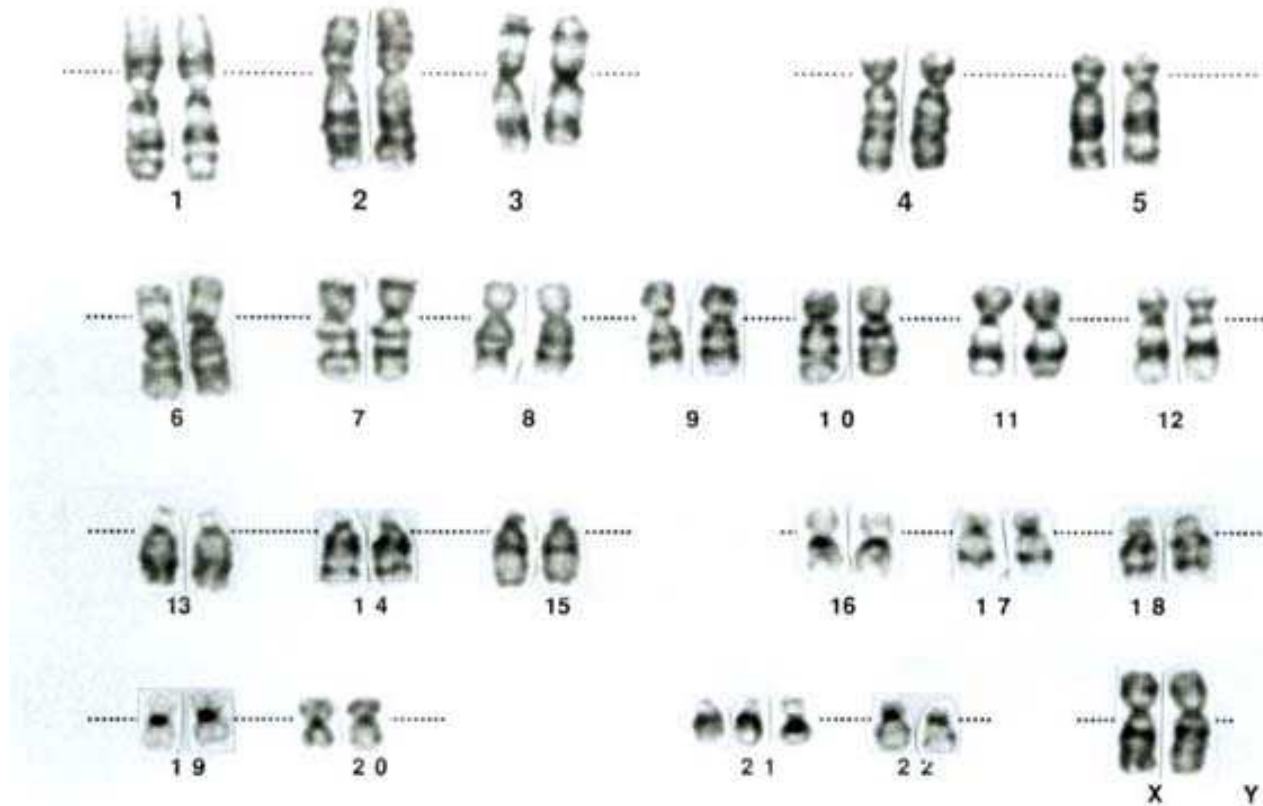
Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo



Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo



Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo



Asigne la nomenclatura al siguiente cariotipo

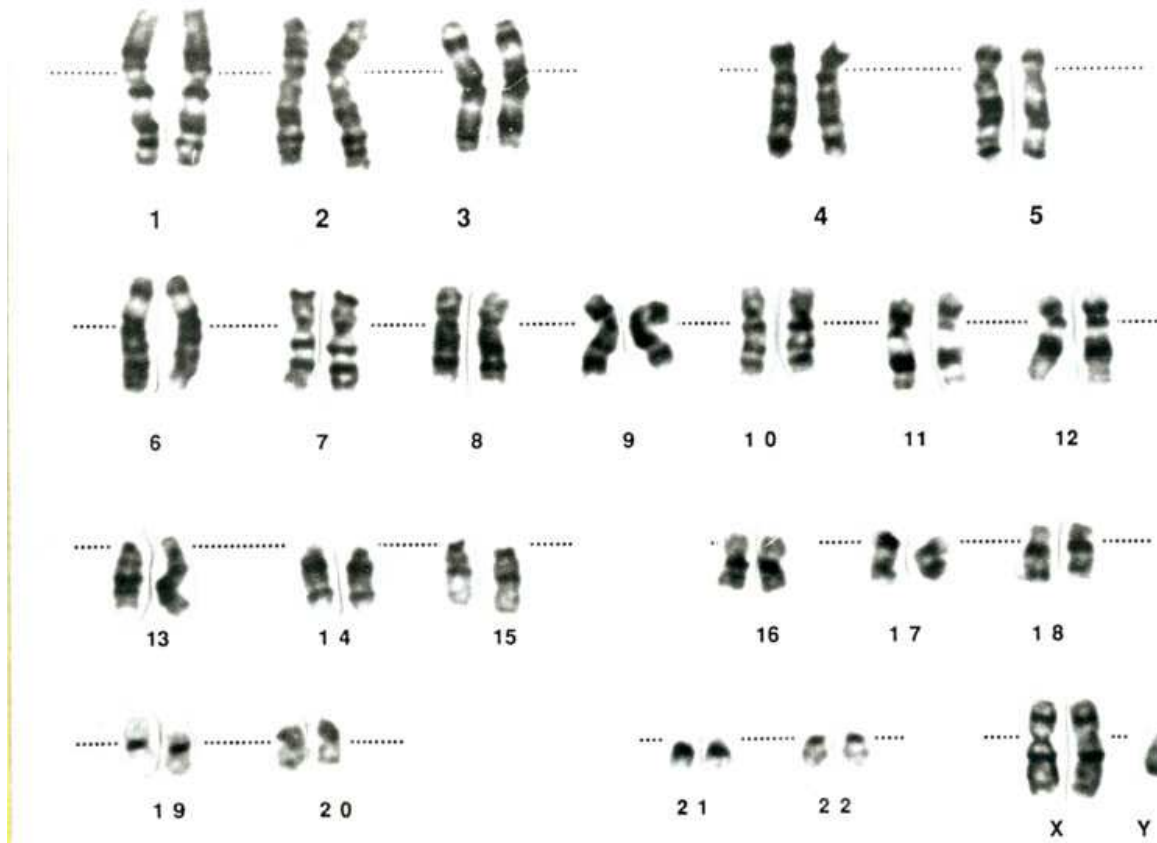


Tabla 2 Alteraciones cromosómicas recurrentes en leucemias y genes implicados*

	Alteración citogenética	Genes implicados
Mieloides:		
LMC	t(9;22)(q34;q11)	<i>ABL-BCR</i>
LMC crisis blástica	t(9;22)(q34;q11), +8,+19,+Ph,I(17q)	<i>ABL-BCR</i>
LANL-M2	t(8;21)(q22;q22)	<i>ETO-AML1</i>
LANL-M3	t(15;17)(q22;q11-12)	<i>PML-RARA</i>
LANL-M4Eo	inv(16)(p13q22) ó t(16;16)	<i>MYH11-CBFB</i>
LANL-M5	t(9;11)(p22;q23)	<i>AF10-MLL</i>
LANL	t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-CAN</i>
	t(3;3)(q21;q26)	<i>EVII</i>
	ó mv(3)(q21q26)	
	+8,-7,-5,del(5q),del(20q),12p	
LANL-secundaria	-7,del(7q),-5,del(5q)	
	t(11q23)	<i>MLL</i>
LMMC	t(5;12)(q33;p13)	<i>PDGFRB-TEL(ETV6)</i>
SMD	-7,del(7q),-5,del(5q), +8,del(11q),del(20q), del(11q),del(12p)	
Linfoides:		
LAL preB	t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX1-E2A</i>
	t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>
	t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1</i>
LAL B(Stg+)	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH</i>
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IGK-MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC-IGL</i>
LAL B o B-mielotide	t(9;22)(q34;q11)	<i>ABL-BCR</i>
	t(4;11)(q21;q23)	<i>AF4-MLL</i>
LAL T	t(1;14)(p32;q11)	<i>TALI/SCL-TCRA</i>
	t(1;7)(p34;q34)	<i>LCK-TCRB</i>
	t(8;14)(q24;q11)	<i>MYC-TCRA</i>
	t(7;9)(q35;q34)	<i>TCRB-TAL2</i>
	t(7;9)(q34;q34.3)	<i>TCRB-TAN1</i>
	t(7;10)(q35;q24)	<i>TCRB-HOX11</i>
	t(10;14)(c24;q11)	<i>HOX11-TCRA</i>
	t(11;14)(p13;q11)	<i>RBTN2/TTG2-TCRA/D</i>
	t(7;11)(q35;p13)	<i>TCRB-RBTN2/TTG2</i>
	t(11;14)(p15;q11)	<i>RBTN1/TTG1-TCRA/D</i>
	del(9p),t(9p)	
LLC-B	t(14;18)(c32;q21)	<i>IGH-BCL2</i>
	t(11;14)(c13;q32)	<i>BCL1-IGH</i>
	t(14;19)(c32;q13)	<i>IGH-BCL3</i>
	t(2;14)(p13;q32)	<i>BCL11A-IGH</i>
	+12,del(13q)	
	del(11)(q21q23)	
LLC-T	t(8;14)(q24;q11)	<i>MYC-TCRA</i>
	t(14;14)(c11q32)	<i>TCRA-TCL1</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA-TCL1</i>
MM	t(11;14)(c13;q32)	<i>BCL1(CyclinD1)-IGH</i>
	t(4;14)(p16;q32)	<i>FGFR/MMSET-3-IGH</i>
	t(14;16)(q32;q23)	<i>IGH-CMAF</i>
	t(6;14)(p25;q32)	<i>MUM1(IRF4)-IGH</i>
	t(1;14)(q21;q32)	<i>MUM2/3-IGH</i>
	1q, 13q,del(6q)	<i>TNF</i>
	del(7q)	<i>GPI70</i>

* La lista completa de alteraciones cromosómicas y genes implicados en leucemias puede ser consultada en:
(<http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP>).

Tabla 3. Translocaciones cromosómicas recurrentes en Linfomas no Hodgkin y genes implicados*.

	Alteración citogenética	Genes implicados
LNH-B:		
Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH</i>
	t(2;8)(p11;q24)	<i>IGK-MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC-IGL</i>
Folhular	t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH-BCL2</i>
	t(2;18)(p12;q21)	<i>IGK-BCL2</i>
	t(18;22)(q21;q11)	<i>BCL2-IGL</i>
	t(1;22)(q22;q11)	<i>FCGR1B-IGL</i>
DCG	t(3;22)(q27;q32)	<i>BCL6-IGL</i>
	t(3;14)(q27;q32)	<i>BCL6-IGH</i>
	t(2;3)(p12;q27)	<i>IGK-BCL6</i>
	t(14;15)(q32;q11-q13)	<i>IGH-BCL8</i>
	t(10;14)(q24;q32)	<i>NFKB2(LYT10)-IGH</i>
	t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH-BCL2</i>
	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH</i>
	t(6;14)(p21;q32)	<i>CyclinD3-IGH</i>
	t(1;14)(q21;q32)	<i>MUC1-IGH</i>
Manto	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL1(CyclinD1)-IGH</i>
Marginal:		
• Linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX5-IGH</i>
• Malt	t(11;18)(q21;q21)	<i>AP2-MLT</i>
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10-IGH</i>
• Linfocítico (small)	t(14;19)(q32;q13)	<i>IGH-BCL3</i>
• Esplénico veloso	t(7;14)(q21;q32)	<i>CDK6-IGH</i>
	t(2;7)(p12;q21)	<i>IGK-CDK6</i>
• Otros	t(11;14)(q23;q32)	<i>PAFAH2-IGH</i>
	t(11;14)(q23;q32)	<i>RCK-IGH</i>
	t(12;14)(q24;q32)	<i>BCL7A-IGH</i>
	t(12;22)(q24;q32)	<i>CyclinD2-IGL</i>
LNH T:		
Anaplástico K1+	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK-NPM</i>
(T o B)		
variable	t(10q24)	<i>NFKB2(LYT10)</i>
	t(7;14)(q35;q11)	<i>TRCB-TRCA/D</i>
	t(7;14)(p15;q11)	<i>TCRG-TCRA/D</i>
	t(7;7)(p15;q11)	<i>TCRG</i>
	t(11;14)(p13;q11)	<i>RBTN2-TRCD</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA-TCL1</i>
	t(14;14)((q11;q32)	<i>TCRA-IGH</i>

* La lista completa de alteraciones cromosómicas y genes implicados linfomas puede ser consultada en: (<http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP>).

Tabla 4. Algunas de las alteraciones cromosómicas recurrentes descritas en tumores sólidos.*

Alteraciones cromosómicas y genes implicados

• **Benignos**

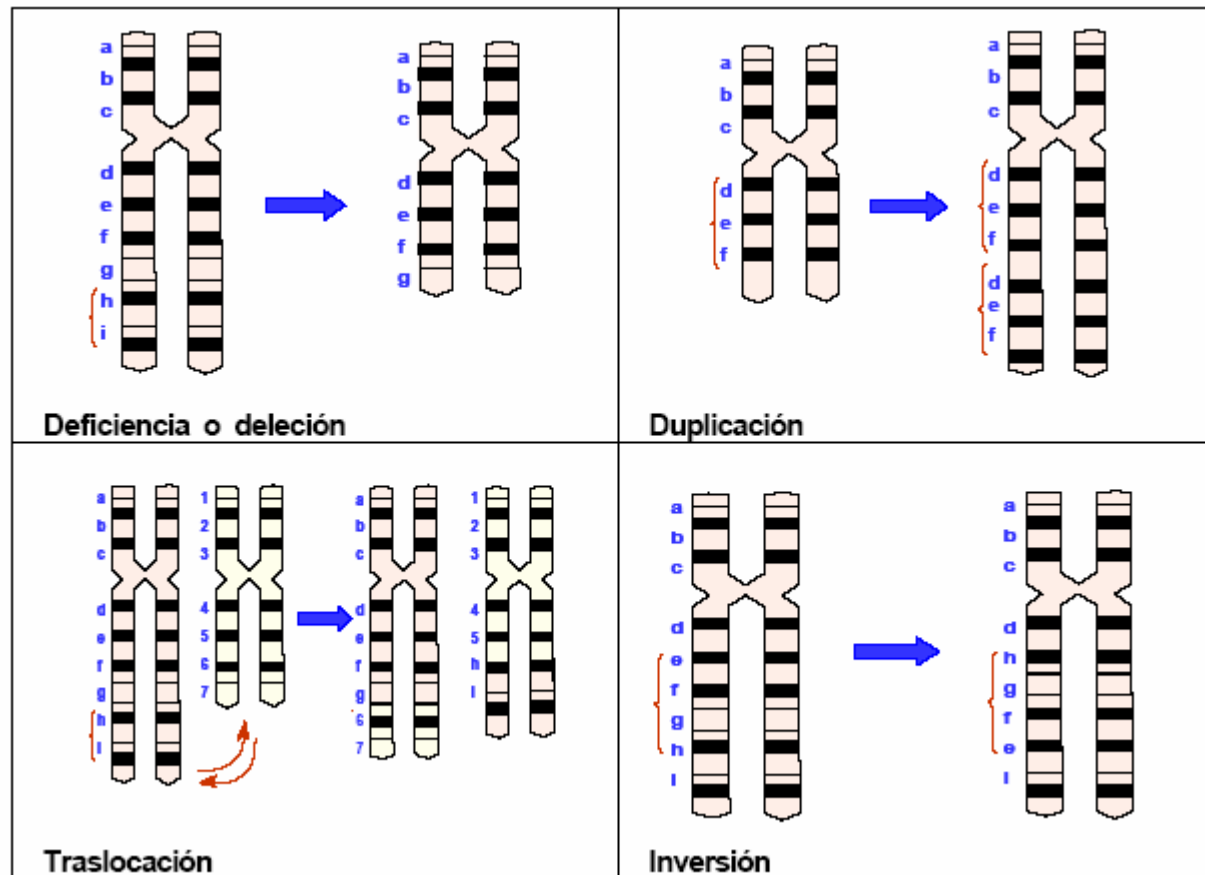
adenoma de colon	+7, +8,+12, del(12q)
lipoma	t(3;12)(q27;q14)(<i>LPP-HMGIC</i>),t(1;12),t(2;12), t(5;12),del(12q),del(13q)
neuroepitelioma	t(11;22)(q24;q12)
neurinoma	-22,-Y
adenoma de ovario	+12
fibroma de ovario	+12
leiomioma de útero	r(1),t(2;12),del(7q)(q21q31),t(12;14),+12,t(12q13), 1p36,10q22,-13, -22,t(1;2),inv(X)(p22q13)
glándulas salivares	t(1;8),t(3;8)(p21;q12)(<i>CTNIB1- PLAG1</i>),t(6;8),t(8;13),del(8q), t(8;9),t(9;12),inv(12)(p13q13)
adenoma renal	-Y,+7,+17

• **Malignos**

liposarcoma (mix)	t(12;16)(q13;p11)(<i>DDIT3-FUS</i>)
sarcoma sinovial	t(X;18)(p11;q11, genes <i>SYT-SSX1/2</i>)
sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)(<i>FLI- EWS</i>),t(21;22)(q22;q12) (<i>ERG- EWS</i>),t(1;16)(q11;q11),+8
rabdomiosarcoma	t(2;13)(q35;q14)(<i>PAX3-FKHR</i>),t(1;13)(p36;q14) (<i>PAX7-FKHR</i>)
condrosarcoma	-Y,t(9;22)(q22;q12)(<i>CSMF-EWS</i>)
fibrosarcoma	-Y
sarcoma (clear cell)	t(12;22)(q13,q12)(<i>ATF1-EWS</i>)
vejiga	+7,del(10p),t(5p),t(11p),del(11p),t(11q),13q14, LOH, 3p,12q,mutac. p53
próstata	del(10)q24),+7,-Y,ganancias:3q,7q,8q,Xq
pulmón (SCLC)	del(3)(p14p23)(<i>FHIT</i>),+7,del(5q),13q(<i>RB</i>);LOH (3p),5q,6,9p,(p16),17q,17p(p53), <i>MYC,RAS</i> del(17p),-18,dmín,LOH18q(gen <i>DCC</i>),mutac gen APC, p53,12q,17q,+12,del(1p)
riñón	del(3p),t(3;5),t(3;8),t(5p),del(6q),t(X;1)(p11;q21) (<i>TFE31-PRCC</i>),-3,+7,+8,+10,-Y, inv(7)(p15q34) +10,t(1q),del(6)(q21),1q21
útero	del(6q),del(3p),t(1;17),dmín,hsr,gen <i>AKT2,KRAS</i> , <i>BRCA1,OVC</i> ,+12,+7,+8
ovario	inv(10)(q11q21)(<i>RET</i>),t(7;10)(q35;q21)
tiroides	+8,fusiones teloméricas,-7,-10,-22,-X,Y,del(22)q11),del(9p), amplif.12q, inactivación de <i>p53,p16,RE,PTEN</i> . Sobreexpresión de <i>CDK4,EGFR,VEGF</i>
gliomas	t(1;6),t(1;19),t(6p),+7,del(9p)(13),del(6q),1q11, del(1)(p11p22)
melanoma	t,dup,del,inv (3)(p21p23)
mesotelioma	t(6p),del(13)(q14),1q,LOH13q
retinoblastoma	del(1)(p32p36),t(1;17)(p36;q14),dmín,amplif <i>NMYC</i> , ganancias 1q21-q25
neuroblastoma	t(12p)(10), amplif <i>KRAS</i>
testicular	del(11)(p13),del(11)(p15),t(1q),t(1;16)(q10;q10),LOH 11p
Wilms	-17,t(1q),t(1;16),del(1q),del(3p)(p12p14),del(6q), +7,+18,+20,del,t1p, t(1q),t(7q), t(11q),dup(11q),dmín,hsr
mama	(8p),mutaciones <i>p53,BRCA1</i> ,amplificación de <i>HER2/neu</i> , amplificación 20q.

* La lista completa de alteraciones cromosómicas y genes implicados en tumores sólidos puede ser consultada en:
(<http://www.ncbi.nlm.gov/CCAP>) y (http://www.helsinki.fi/~lgl_www/CMG.html).

Rearreglos cromosómicos

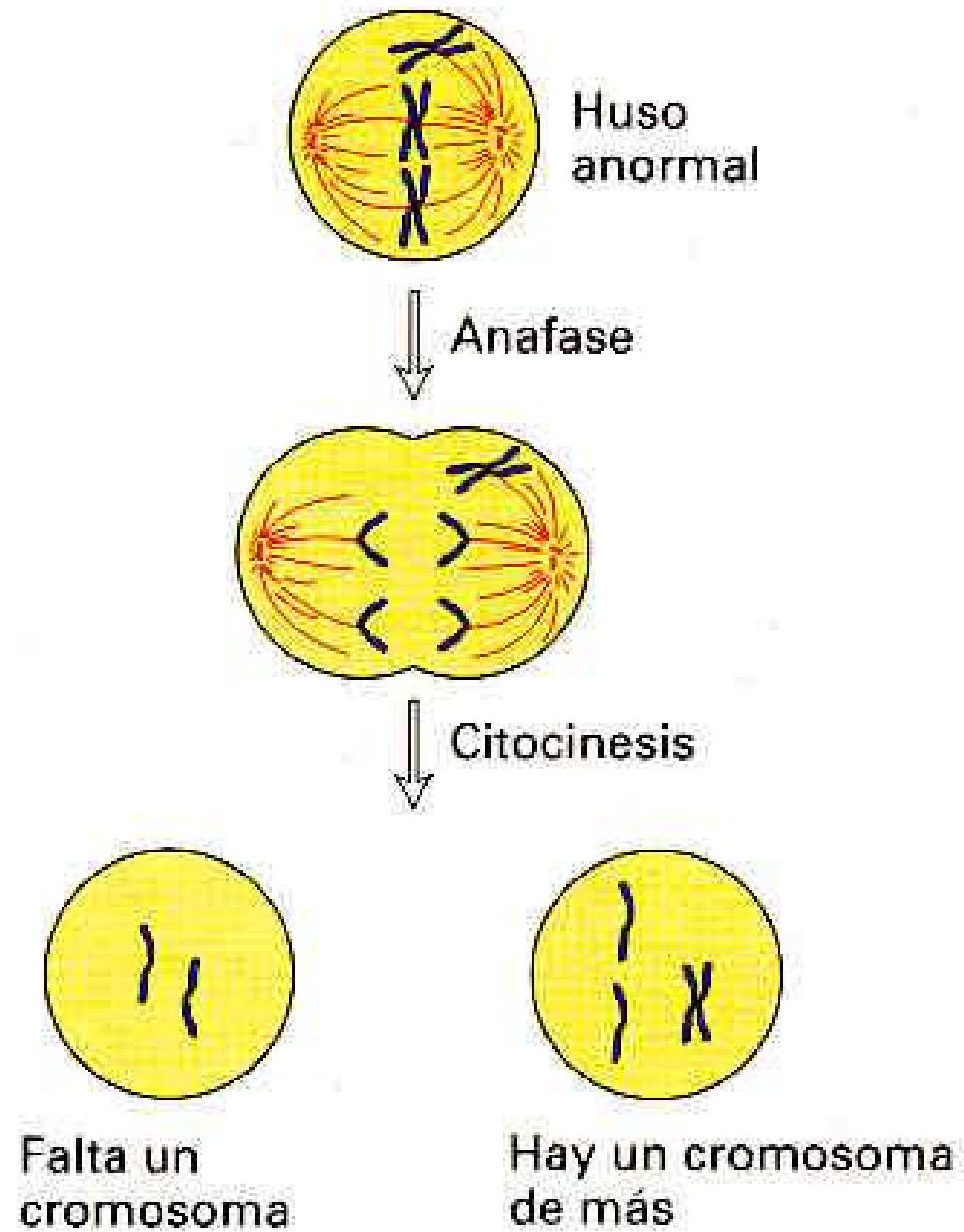


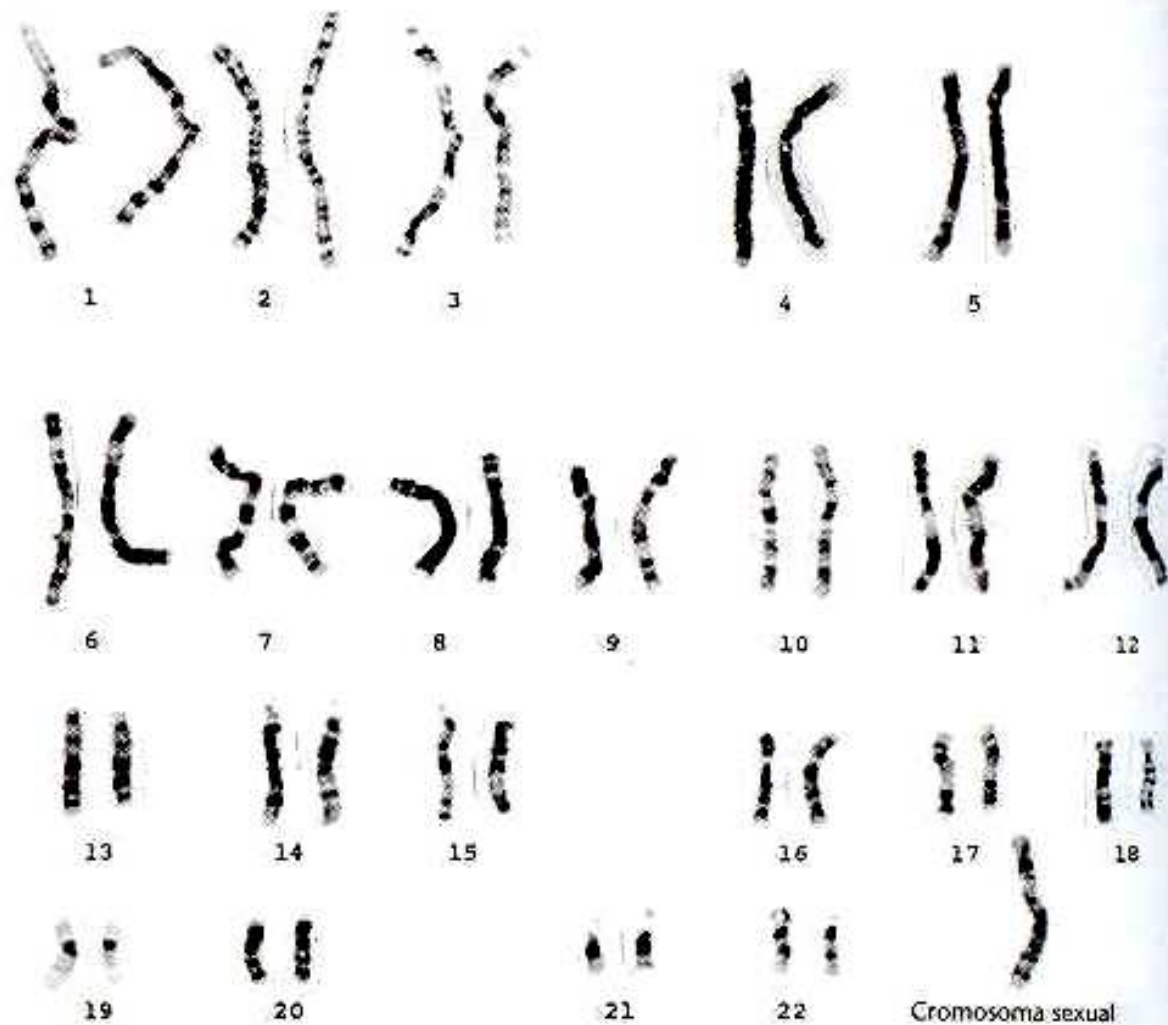
Variación en número de cromosomas

- **Aneuploidía:**
 - Monosomía -1
 - Trisomía +1
- **Euploidía:**
 - Poliploidía +3n
 - Triploides 3n
 - Tetraploides 4n

TABLA 9.1 Terminología de la variación en el número de cromosomas

Término	Explicación
Aneuploidía	$2n$ más o menos cromosomas
Monosomía	$2n - 1$
Trisomía	$2n + 1$
Tetrasomía, pentasomía, etc.	$2n + 2, 2n + 3$, etc.
Euploidía	Múltiplos de n
Diploidía	$2n$
Poliploidía	$3n, 4n, 5n, \dots$
Triploidía	$3n$
Tetraploidía, pentaploidía, etc.	$4n, 5n$, etc.
Autopoliploidía	Múltiplos del mismo genoma
Alopoliploidía (anfidiplidía)	Múltiplos de diferentes genomas





Síndrome de Turner. 45,X0

Ocurre 1/3000 nacimientos.

Gran proporción mueren en útero.

Caso 47,XXX Diferenciación femenina, ocurre 1/1200 nacimientos femeninos. Normales, algunas veces menor desarrollo de características sexuales secundarias, esterilidad y retraso mental.

Ocurren casos 48,XXXX y 49,XXXXX.

Caso 47,XYY Varones estatura > 1.80 y aptitudes criminales, inteligencia bajo lo normal.

Monosomías

- **Pérdida de un cromosoma**
- **Muchas veces es letal sobre todo en autosomas,**
- **Hemicigocidad de alelos letales recesivos.**

Monosomía parcial:

síndrome *cri-du-chat*.

**Se pierde parte del cromosoma 5.
46,-5p.**

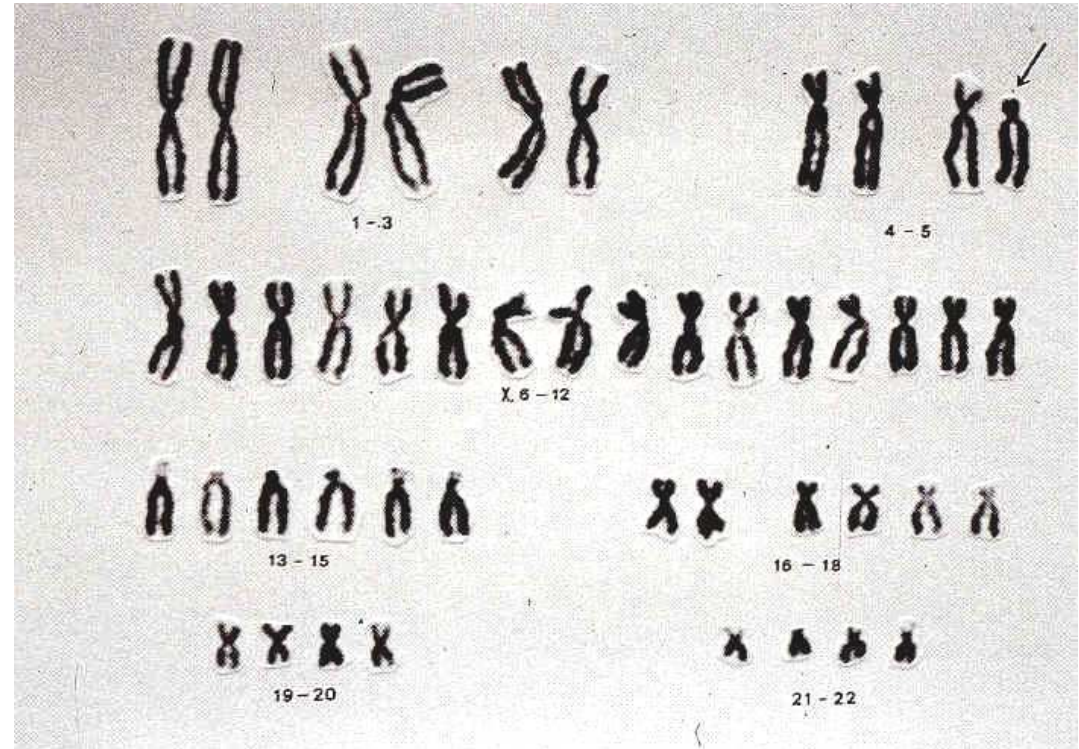
**Llanto parecido al maullido de un
gato**

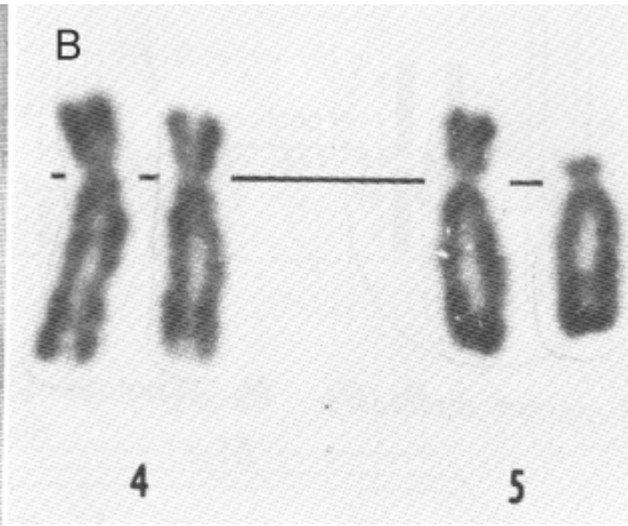
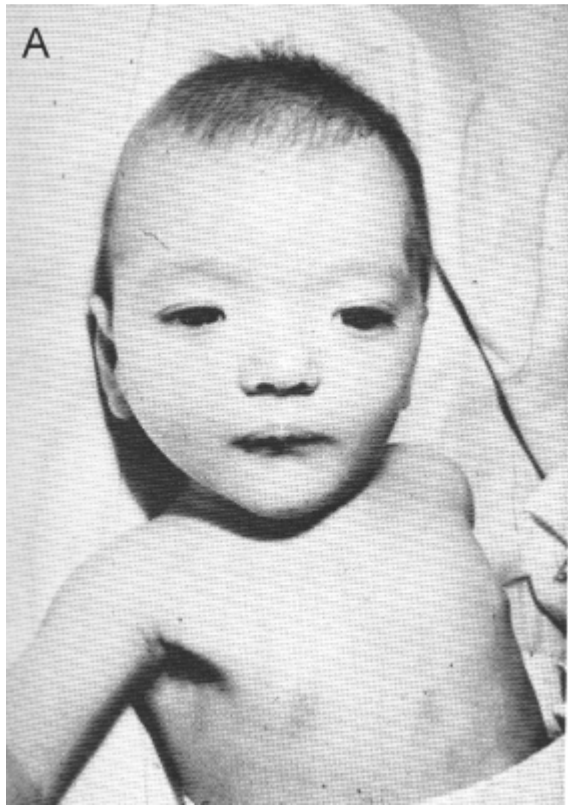
Malformaciones en glotis y laringe

Malformaciones anatómicas

**Complicaciones gastrointestinales,
cardíacas y retraso mental.
(sobreviven)**

1/50,000





Trisomías.

En cromosomas sexuales efecto es menor que en autosomas

47,XYY y 47;XXX son viables

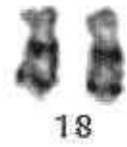
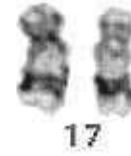
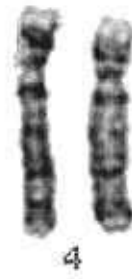
Se pueden detectar trisomías por observación de la división meiótica.

Se forman trivalentes

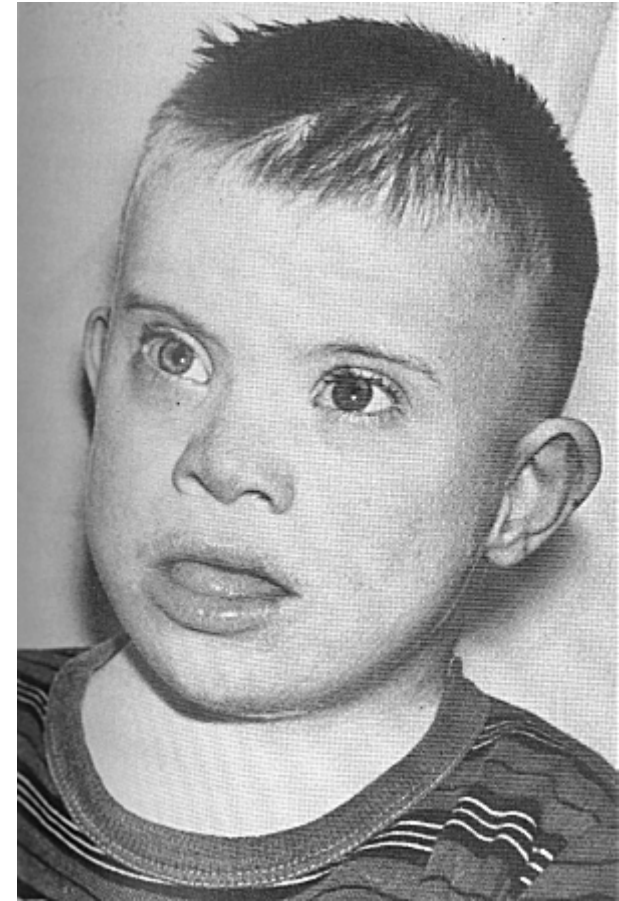
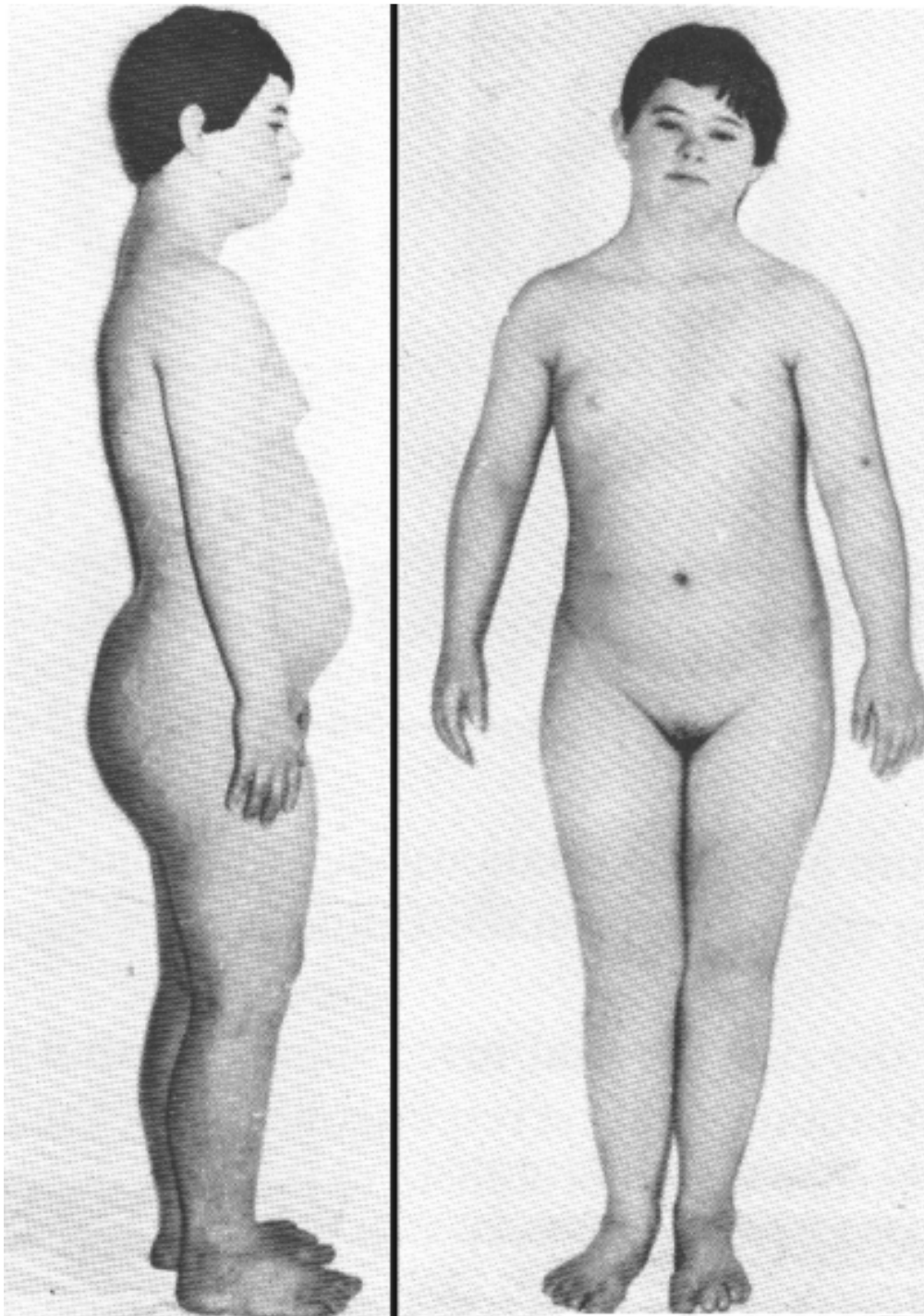
Desplazándose uno a un lado y los otros dos al otro polo.



FIGURA 9.11 Representación esquemática de un posible emparejamiento de tres copias de un cromosoma, formando una configuración trivalente en la Meiosis I. Las zonas más oscuras son homólogas entre sí, como lo son las zonas más claras.

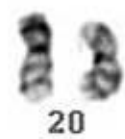
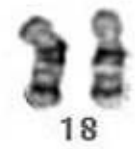
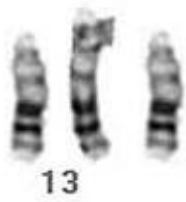


Y



Síndrome de Down

- Pliegue prominente en el ángulo de cada ojo y son bajos
- Cabezas pequeñas y redondas
- Lengua saburral y sobresaliente
- Manos anchas y cortas, mueren a los 50 años.
- Propensos a enfermedades respiratorias, cardíacas y leucemia
- Sufren Alzheimer.
- 3/20,000



Síndrome Patau 47, +13

Profundo retraso mental,
fisura labiopalatina y
polidactilia,

Malformaciones en muchos
sistemas orgánicos.

Mueren a los 6 meses y la
mayoría son varones.

Edad promedio de padres 32
años.

1/20,000 nacimientos

Retraso mental
Detención del crecimiento
Orejas deformes,
insertadas más abajo
Sordera
Defecto en el septo atrial
Defecto en el septo
ventricular
Granulocitosis polimorfonucleada
anormal
Microcefalia
Fisura labiopalatina
Polidactalia
Uñas de los dedos deformes
Quistes renales
Uréter doble
Hernia umbilical
Anormalidades en el desarrollo
del útero
Criptorquidia

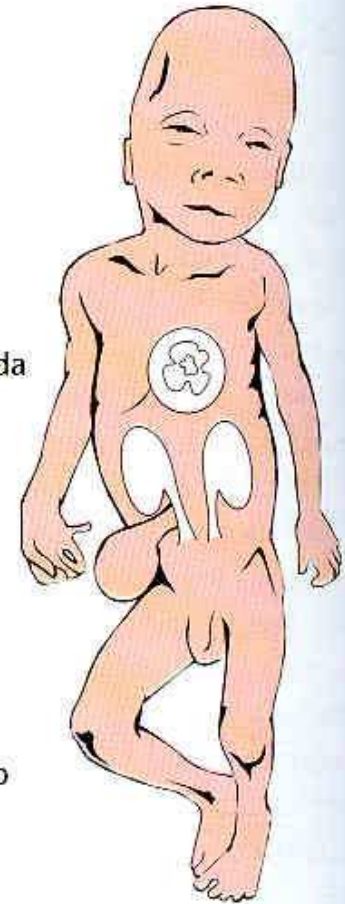
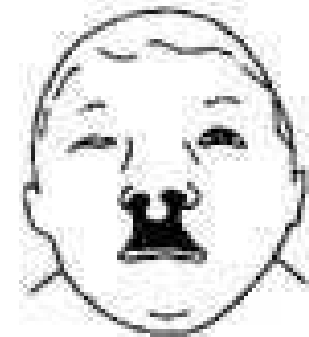


FIGURA 9.14 Cariotipo y descripción fenotípica de un niño con el síndrome de Patau, en donde se señalan con una flecha los tres miembros del cromosoma 13 del grupo D, que dan lugar a una constitución 47, +13.



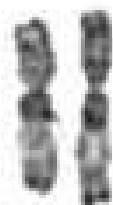
Trisomy 13 syndrome = Patau 症候群

1/5000~6000

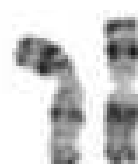




1



2



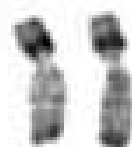
3



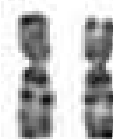
4



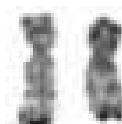
5



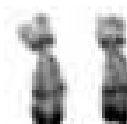
6



7



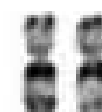
8



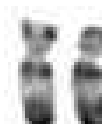
9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



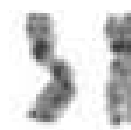
20



21



22



X

Y

Síndrome Edwards 47,+18

Niños + pequeños, cráneos alargados, orejas faunescas, cuello ancho, dislocación congénita de las caderas, mentón deprimido.

Ecabalgamiento de los dedos

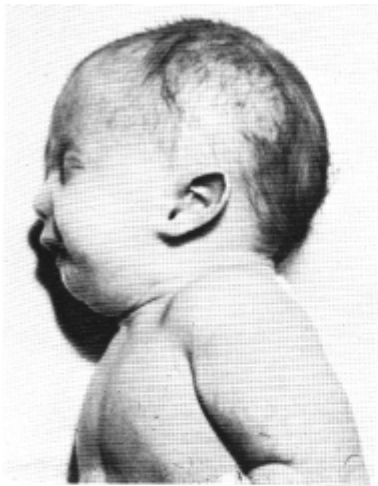
Viven menos de 4 meses, mueren por neumonía o fallo cardíaco

Edad materna alta 34.7 años, bebés mayormente hembras, se presenta 1/8000 nacidos

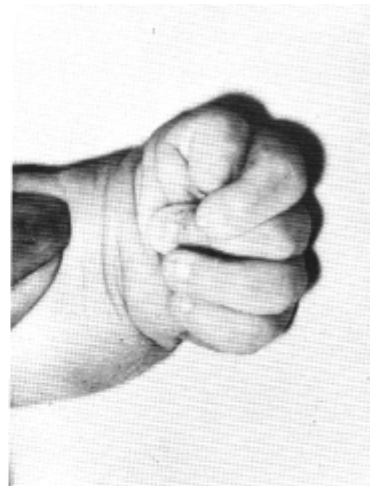
Detención del crecimiento
Retraso mental
Suturas craneales abiertas al nacer
Cejas muy arqueadas
Orejas deformes, insertadas más abajo
Esternón pequeño
Defectos en el septo ventricular
Flexiones deformes de los dedos
Riñones anormales
Persistencia del ducto arterioso
Deformaciones de las caderas
Genitales externos prominentes
Alto tono muscular
Talón prominente
Flexión dorsal del dedo gordo del pie



FIGURA 9.15 Cariotipo y descripción fenotípica de un niño con el síndrome de Edwards, en donde se señalan con una flecha los tres miembros del cromosoma 18 del grupo E, dando lugar a una constitución 47, +18.



a.



b.



Trisomy 18 syndrome = Edward 症候群

1/3000~6000





Trisomía 3 con delección



- Síndrome Wolf-Hirshorn
 - Problemas morfológicos
 - Cabeza grande ictiforme
 - Retraso y mortalidad temprana

Variación en estructura de cromosomas

Cambios estructurales que eliminan, añaden o reodernan partes sustanciales de 1 o + cromosomas.

Delecciones, Duplicaciones

Reordenaciones, Translocaciones

Se deben a una o más roturas en el cromosoma, seguidas por la pérdida o reordenación del material genético, los extremos producidos son pegajosos y pueden unirse con extremos rotos.

Cuando la aberración ocurre en solo uno de los homólogos, se dice que el individuo es heterocigoto para la aberración.

Duplicaciones

Es cuando hay más de un locus o fragmento grande de cromosoma repetido en el genoma.

Sucede por un entrecruzamiento desigual entre cromosomas.

1. Pueden provocar redundancia genética
2. Pueden tener efectos fenotípicos
3. Fuente de variabilidad genética en la evolución

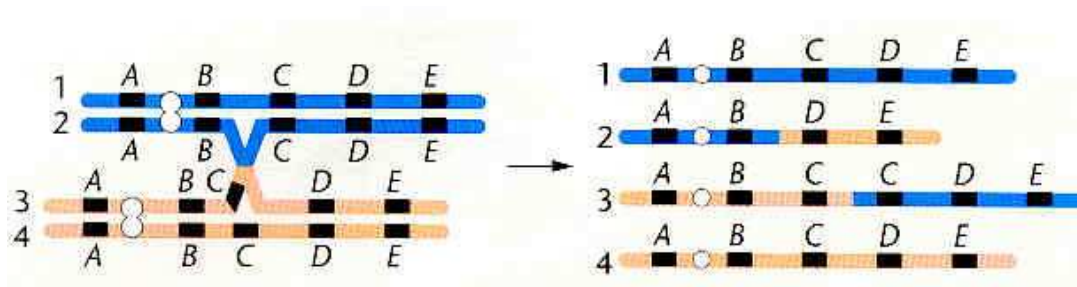
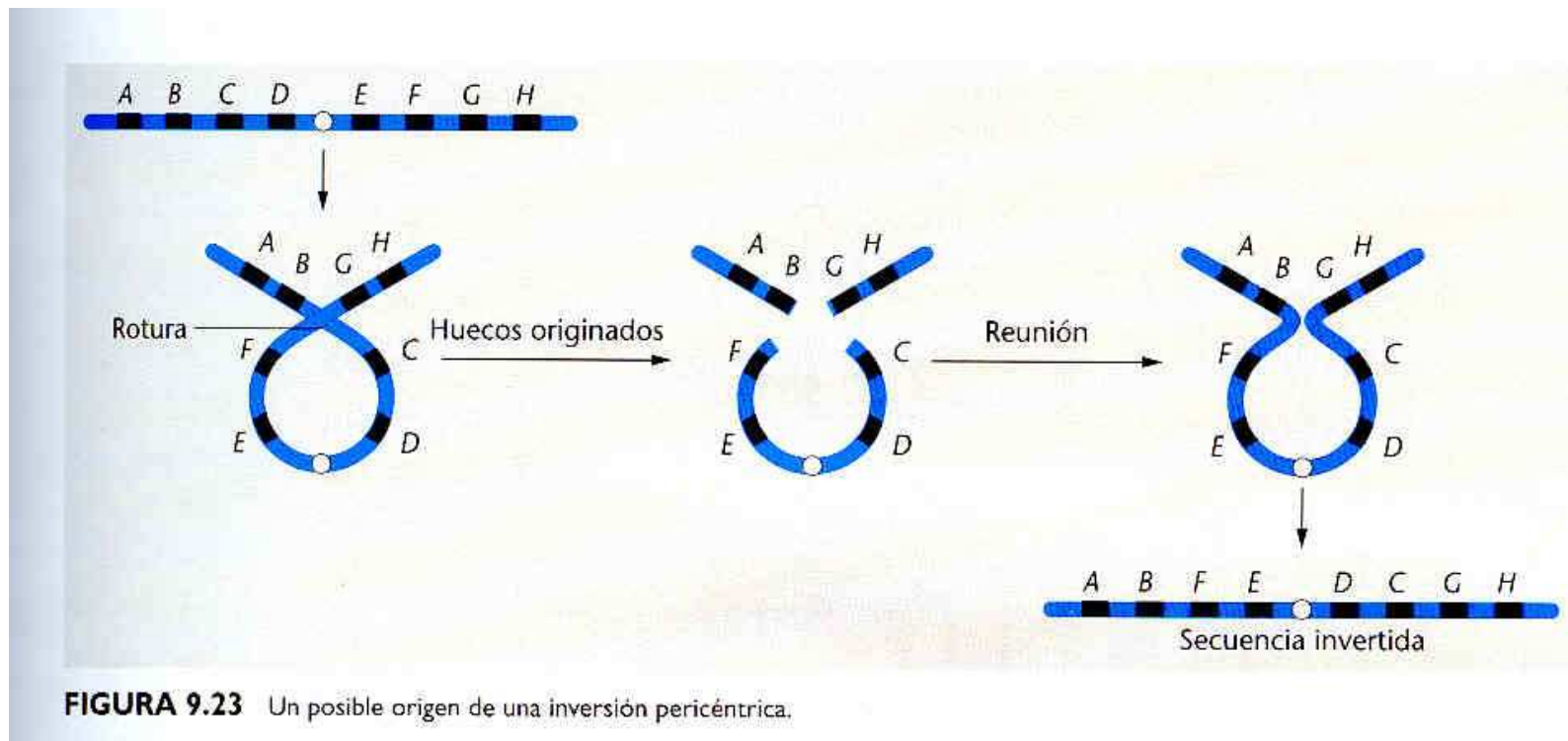


FIGURA 9.21 Origen de regiones cromosómicas duplicadas y deficientes como consecuencia de entrecruzamiento desigual. La tétrada de la izquierda se empareja erróneamente en la sinapsis. Un entrecruzamiento entre las cromátidas 2 y 3 da lugar a regiones cromosómicas deficientes y duplicadas (véanse los cromosomas 2 y 3 respectivamente, de la derecha). Los dos cromosomas no implicados en el entrecruzamiento quedan normales en cuanto al contenido y secuencia génica.

Inversiones. Ocurre cuando un segmento de un cromosoma está girado 180° sobre sí mismo. Es un reordenamiento lineal de la secuencia del cromosoma.

Pericéntrica (centromero incluído, cambio en longitud de los brazos), **Paracéntrica** (no).



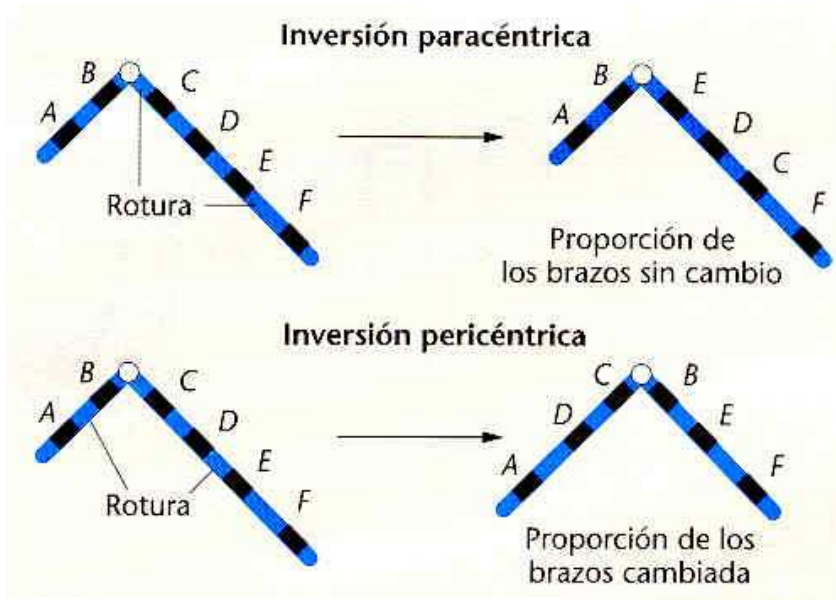
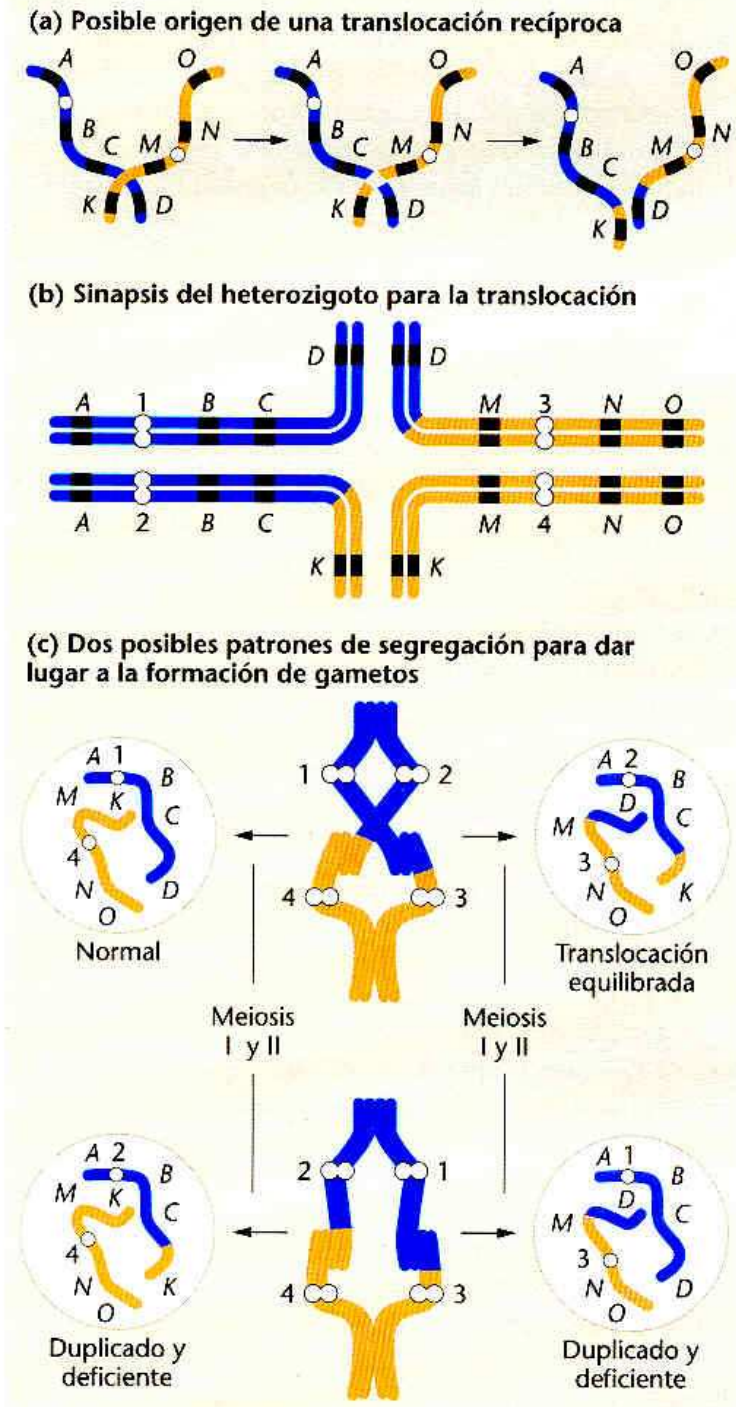


FIGURA 9.24 Comparación de la proporción de los brazos en un cromosoma submetacéntrico antes y después de la formación de una inversión pericéntrica y paracéntrica. Sólo la inversión pericéntrica puede dar lugar a una alteración de la proporción original.

Consecuencias de inversiones. Si solo uno de los cromosomas homólogos tiene inversión, se da una **sipnasis anormal**.

Si hay entrecruzamiento dentro del lazo de inversión se producen cromátidas anormales. **Dicéntrica** (con 2 centrómeros, en anafase es atraída hacia ambos polos, forma un **punte dicéntrico** y termina por romperse), **acéntrica** (sin centrómeros, en anafase se pierde).

Translocaciones. Es el desplazamiento de un segmento de cromosoma a un nuevo lugar en el genoma. La **recíproca** ocurre cuando hay intercambio entre dos cromosomas homólogos. Se origina debido a sinapsis complejas en meiosis, se producen gametos aberrantes. Solo el 50% de los descendientes de padres heterocigóticos sobreviven, sufren de **Semiesterilidad**.



Translocación por fusión céntrica o Robertsoniana. Cuando hay roturas en los brazos cortos de 2 cromosomas acrocéntricos no homólogos, se fusionan los fragmentos y los restos de los cromosomas.

Provocan el Síndrome de Down familiar, un padre tiene la translocación 14/21 D/G, en meiosis 1/4 parte de los gametos tendrá 2 copias del 21, a ser fecundado provocará trisomía 21

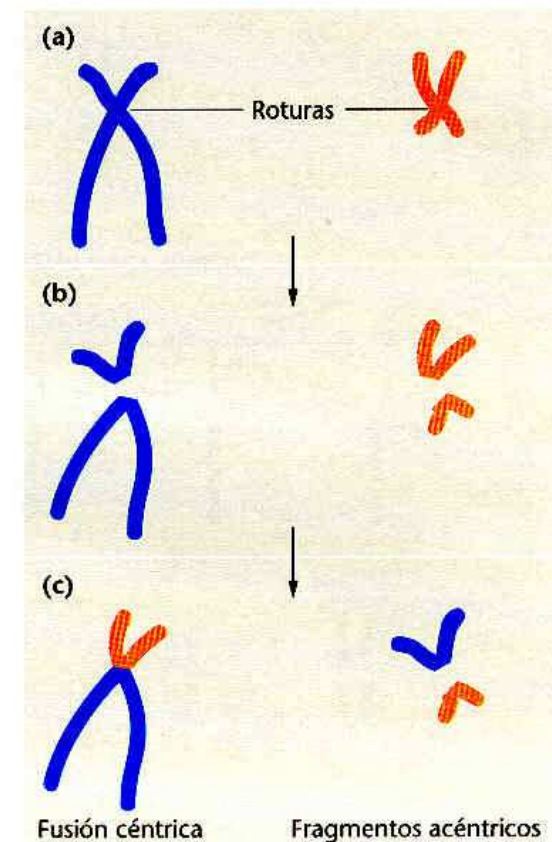
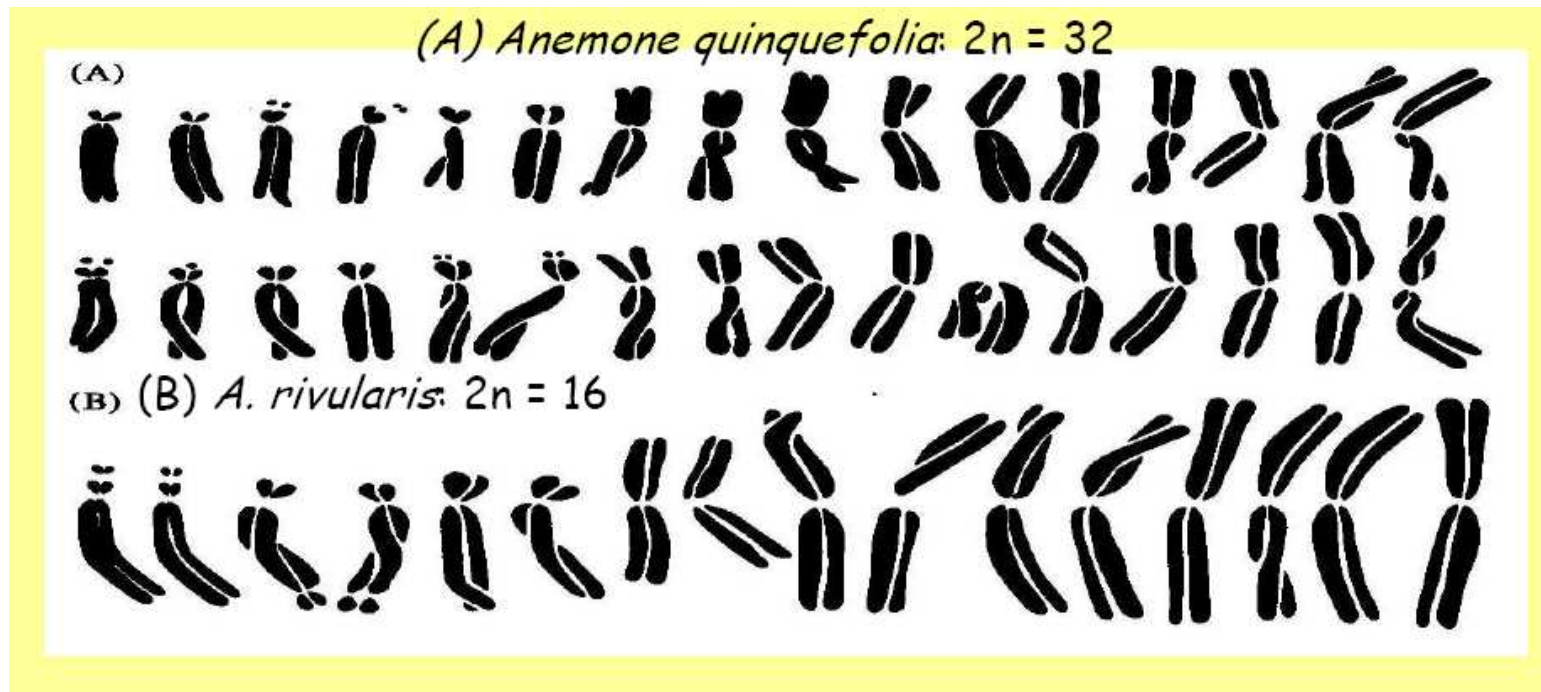


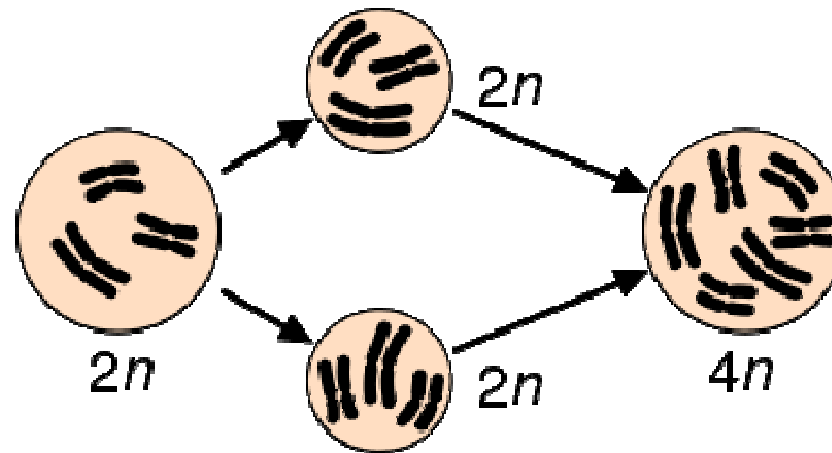
FIGURA 9.27 Posible origen de una translocación robertsoniana. Dentro de la región centromérica se producen dos roturas independientes en dos cromosomas no homólogos. La fusión céntrica de los brazos largos de los dos cromosomas acrocéntricos da lugar a un nuevo cromosoma. Quedan dos fragmentos acéntricos.

Poliploidias: más de dos juegos completos de cromosomas

En lugar de ser haploide (n) o diploide ($2n$) puede ser tetraploide ($4n$) u octoploide ($8n$)

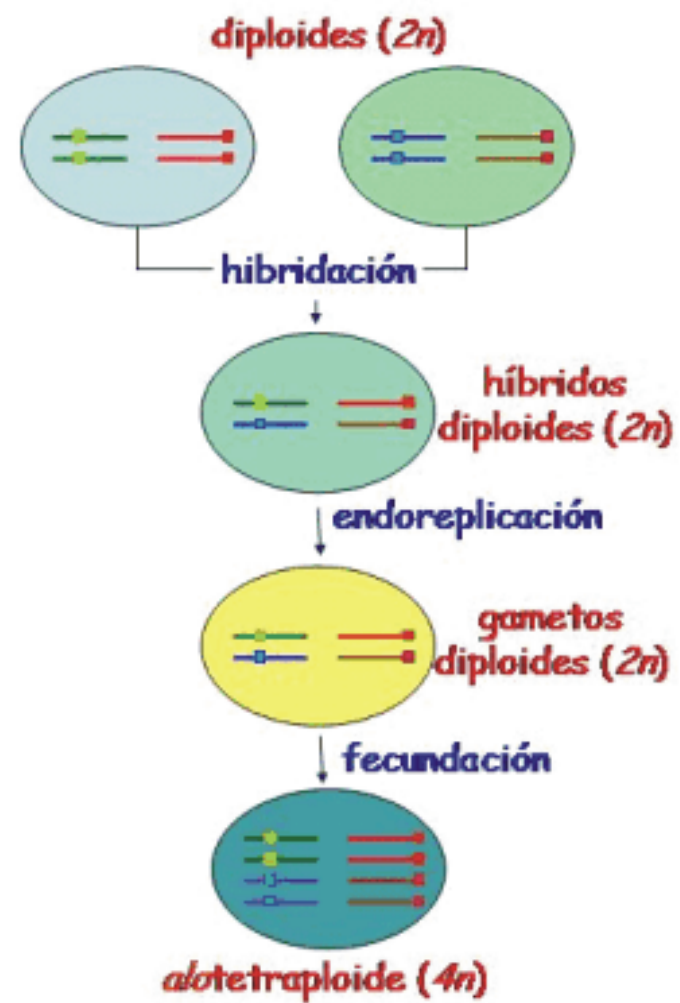
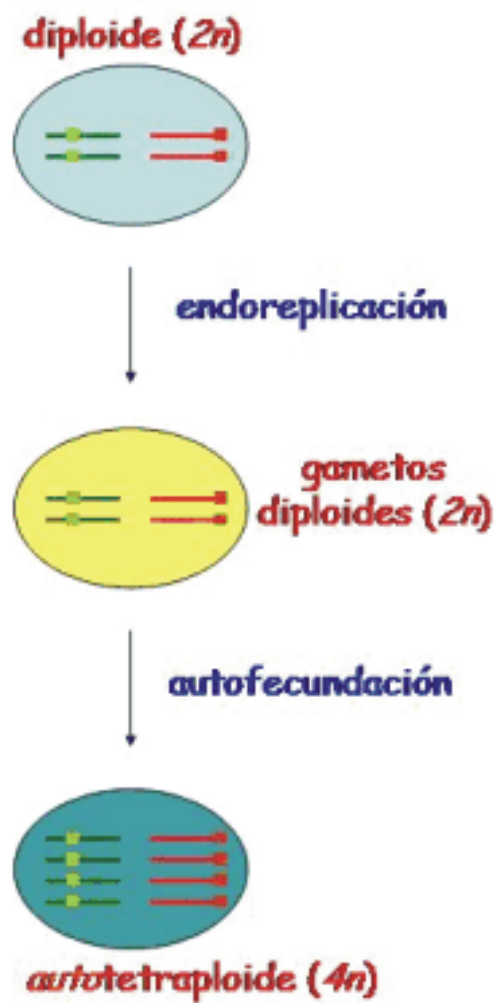


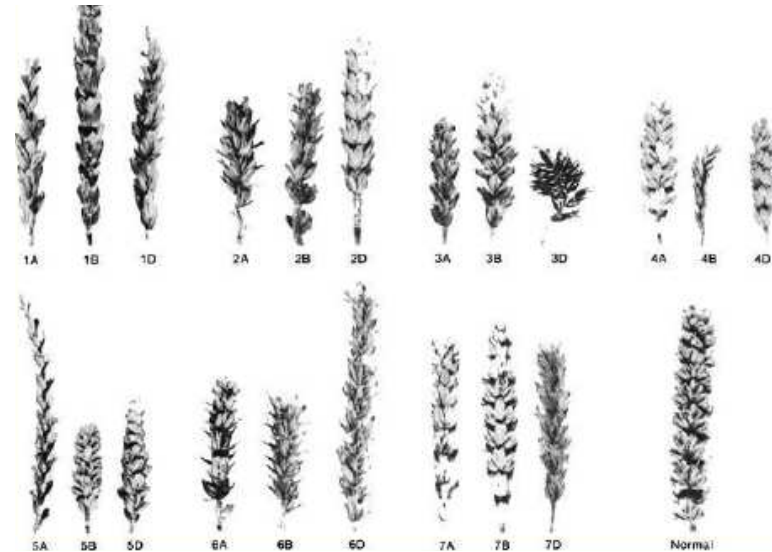
La poliploidía es más frecuente en vegetales que en animales y la monoploidía se da en insectos sociales (zánganos). Estas mutaciones son debidas a errores en la separación de los pares de cromosomas homólogos durante la meiosis, no separándose ninguno de estos.



Poliploidías

1. Organismos diploides que sufran fallas en la disyunción durante la meiosis (endoreplicación) producen gametos diploides.
2. La unión de gametos no reducidos de la misma especie genera autopoliploides, los cuales son una minoría comparados con los alopoliploides que derivan por hibridación entre especies muy cercanas.
3. El cruce entre un individuo tetraploide, que produce gametos diploides, y un individuo diploide, que produce gametos haploides, generará un cigoto triploide ($3n$) que quizás alcance la madurez, pero que muy probablemente será estéril.
4. La poliploidía es causa frecuente de aislamiento reproductivo entre la nueva especie poliploide y la especie parental que la engendró. Este parecer ser uno de los principales mecanismos de especiación en simpatría.





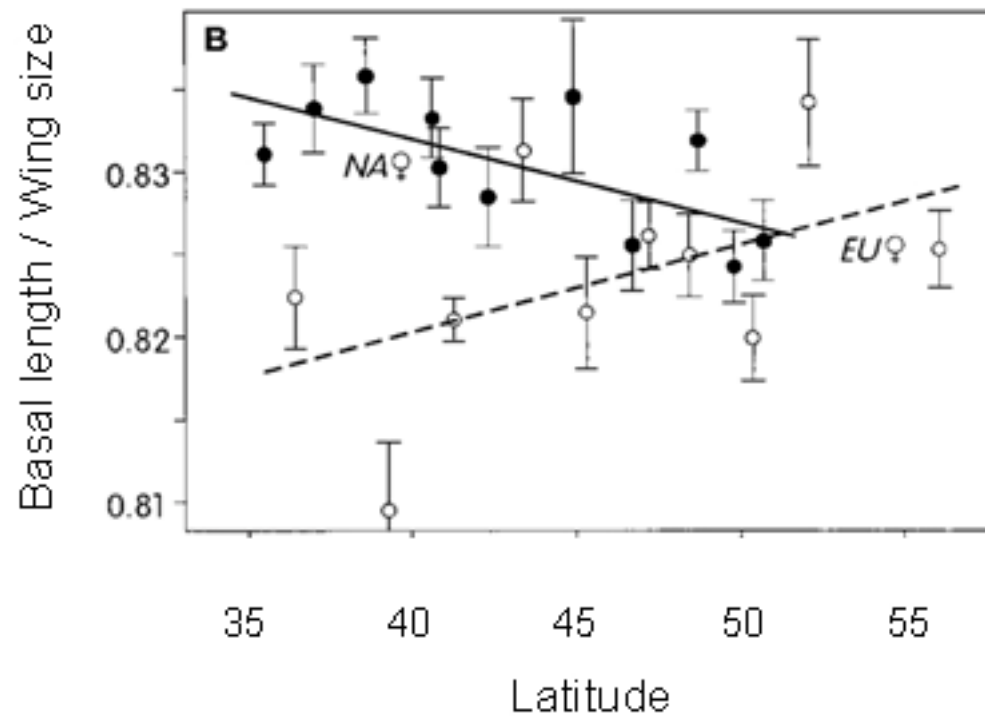
Poliploidías:

~47% angiospermas (trigo, plátano, papa, algodón),

~95% helechos, lombriz de tierra, salamandra, planarias, polillas.

¿Cuáles son las consecuencias evolutivas de las inversiones cromosómicas

Las inversiones afectan a un fenómeno conocido como Ligamiento genético



El cambio regular en frecuencia de un alelo o de una inversión en un área geográfica se llama clina