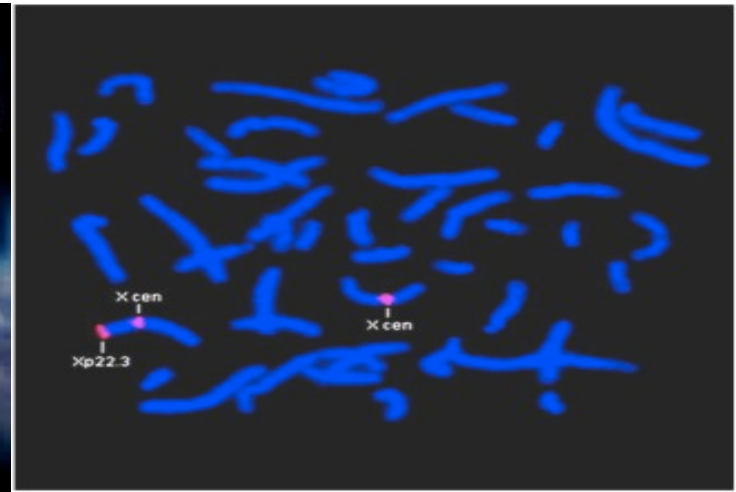


Citogenética General





Temas

- **Cromosomas (Repaso)**
- **Alteraciones cromosómicas**
- Diferentes tipos de aberraciones cromosómicas (Repaso)
- Modificaciones estructurales de los cromosomas
- Mutaciones: definición, importancia y establecimiento

Citogenética

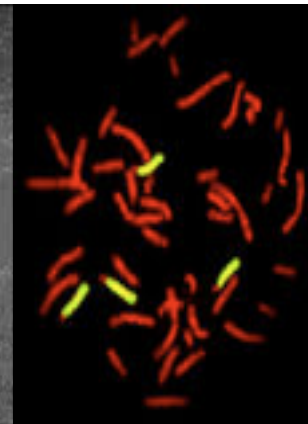
- Estudia los cromosomas: morfología, organización, función y replicación.
- Mediante diferentes técnicas y tipos de tinción se pueden identificar anomalías



Metafase: Bandas R

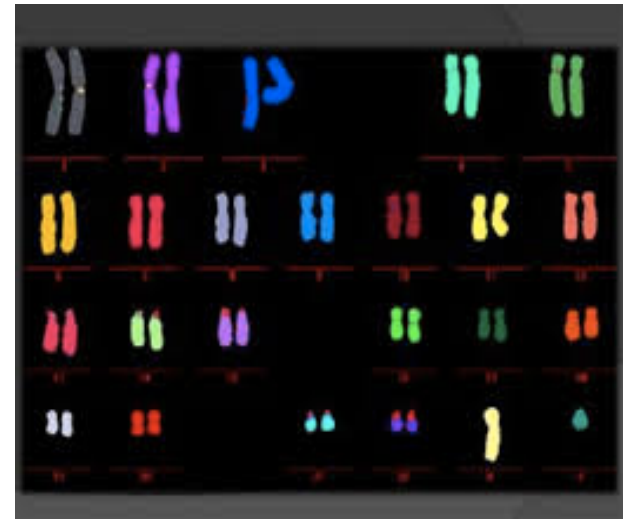
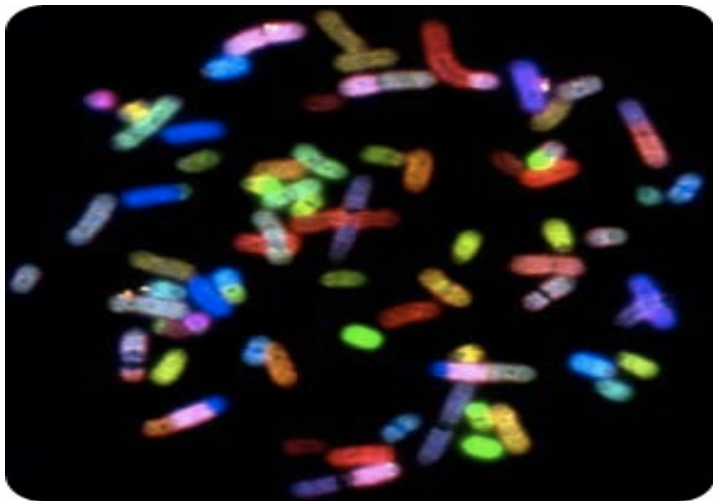


Metafase: M. electrónico

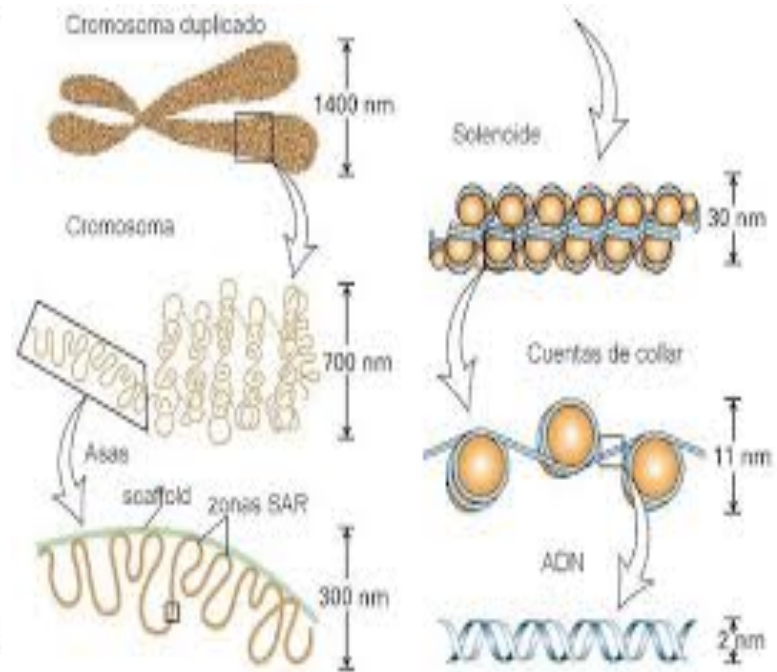
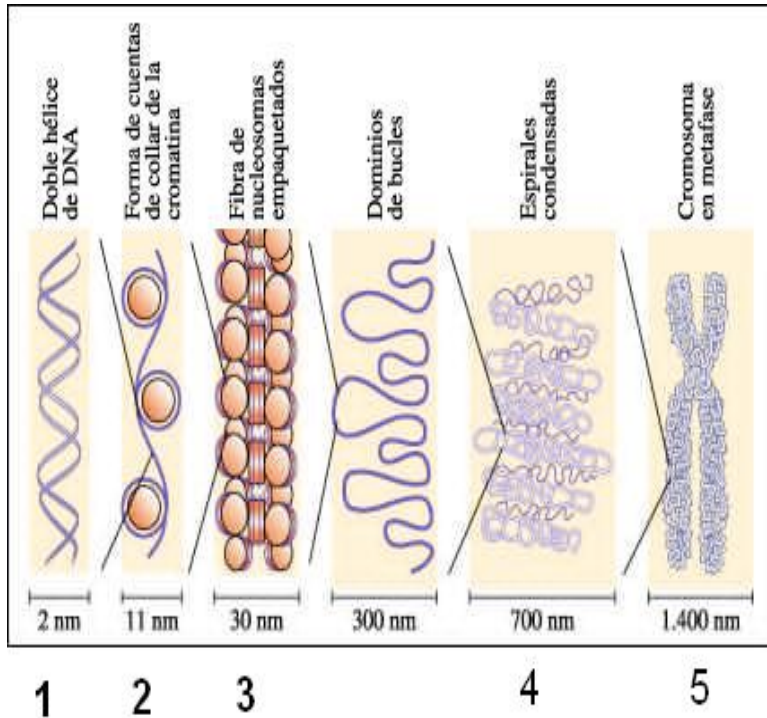


Metafase: Hibridación

Posibilidades de tinción

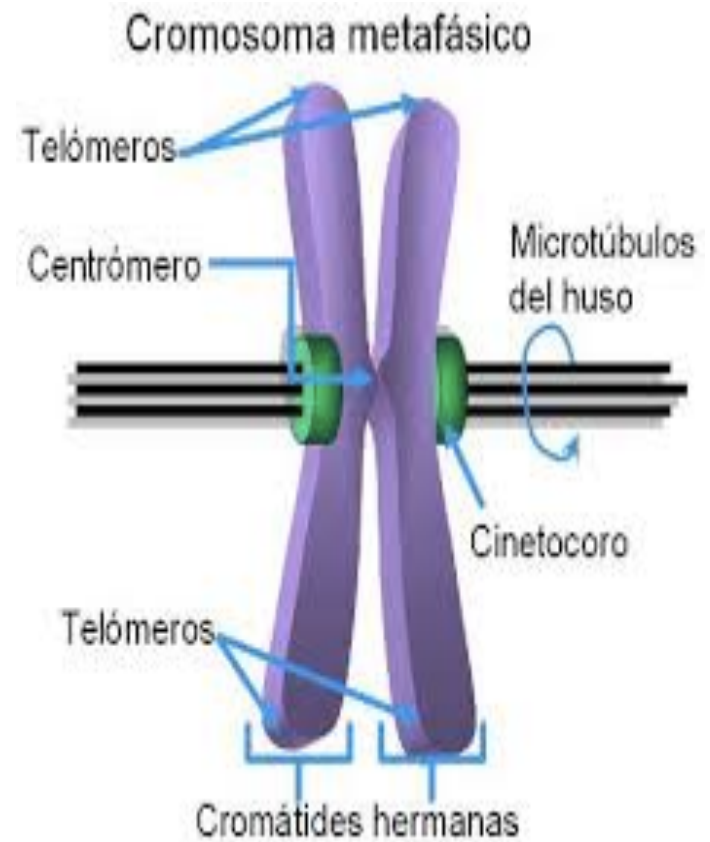
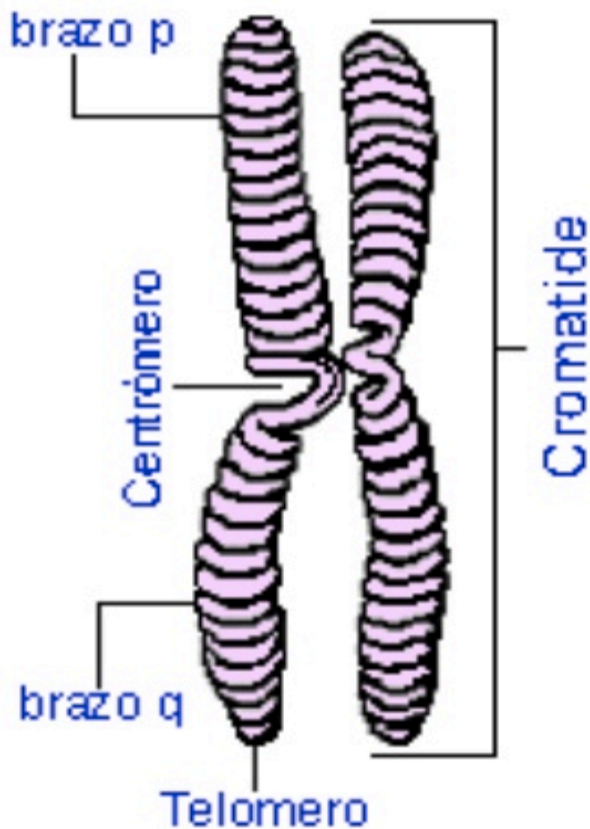


Cromosomas



De acuerdo al nivel de condensación de los cromosomas se dividen en Eucromatina y heterocromatina.

Cromosomas



Cromosomas



a)



b)



c)



d)



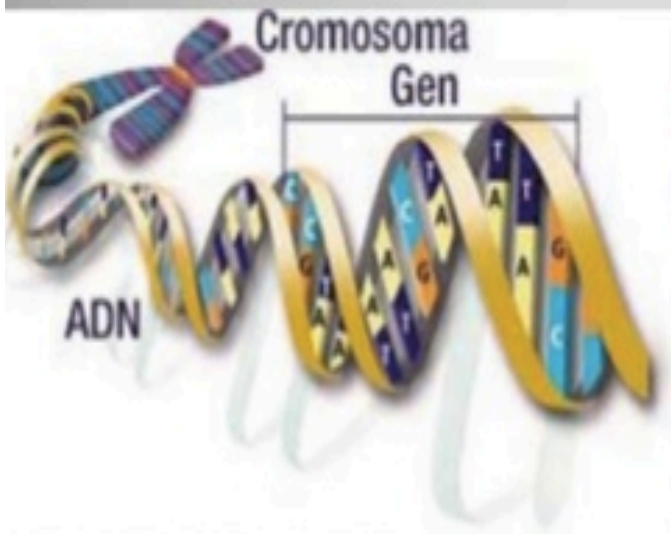
e)

Distintas morfologías de los cromosomas:

- a) cromosoma metacéntrico
- b) cromosoma submetacéntrico
- c) cromosoma submetacéntrico con zona satélite
- d) cromosoma acrocéntrico
- e) cromosoma telocéntrico

TIPOS DE CROMOSOMA

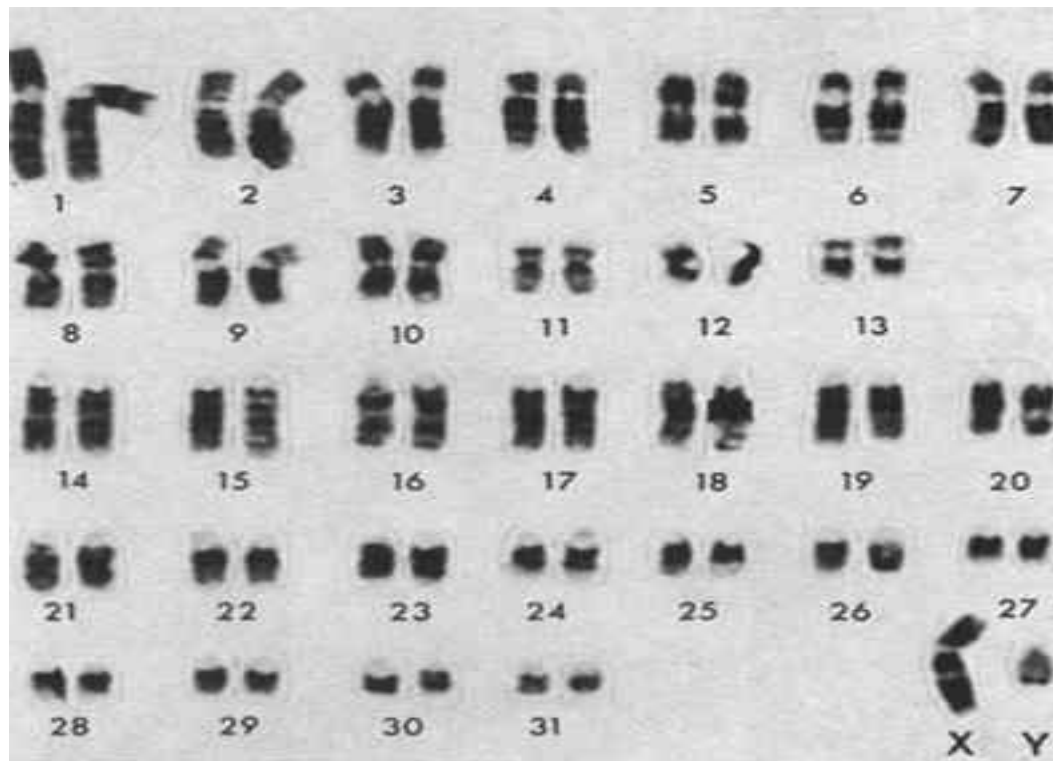
SEGÚN SU FUNCION



- **Autosomas:** Estos son los que determinan las características fenotípicas o físicas del individuo como lo son el color de piel, de los ojos, estatura etc.
- **Heterocromosomas:** Son los responsables de determinar el sexo, pueden ser «X» o «Y» formando individuos de sexo femenino cuando se aparean «XX» y masculino cuando sea «XY».

careotipo

- Hace referencia al conjunto de los cromosomas de una célula organizados de acuerdo a un código.



Alteraciones cromosómicas

- Son errores durante la meiosis que provocan anomalías en el número ó en la estructura de los cromosomas.
- Los cambios suelen ser observados en metafase y tienen su origen en roturas de las cadenas de DNA no reparadas o mal reparadas

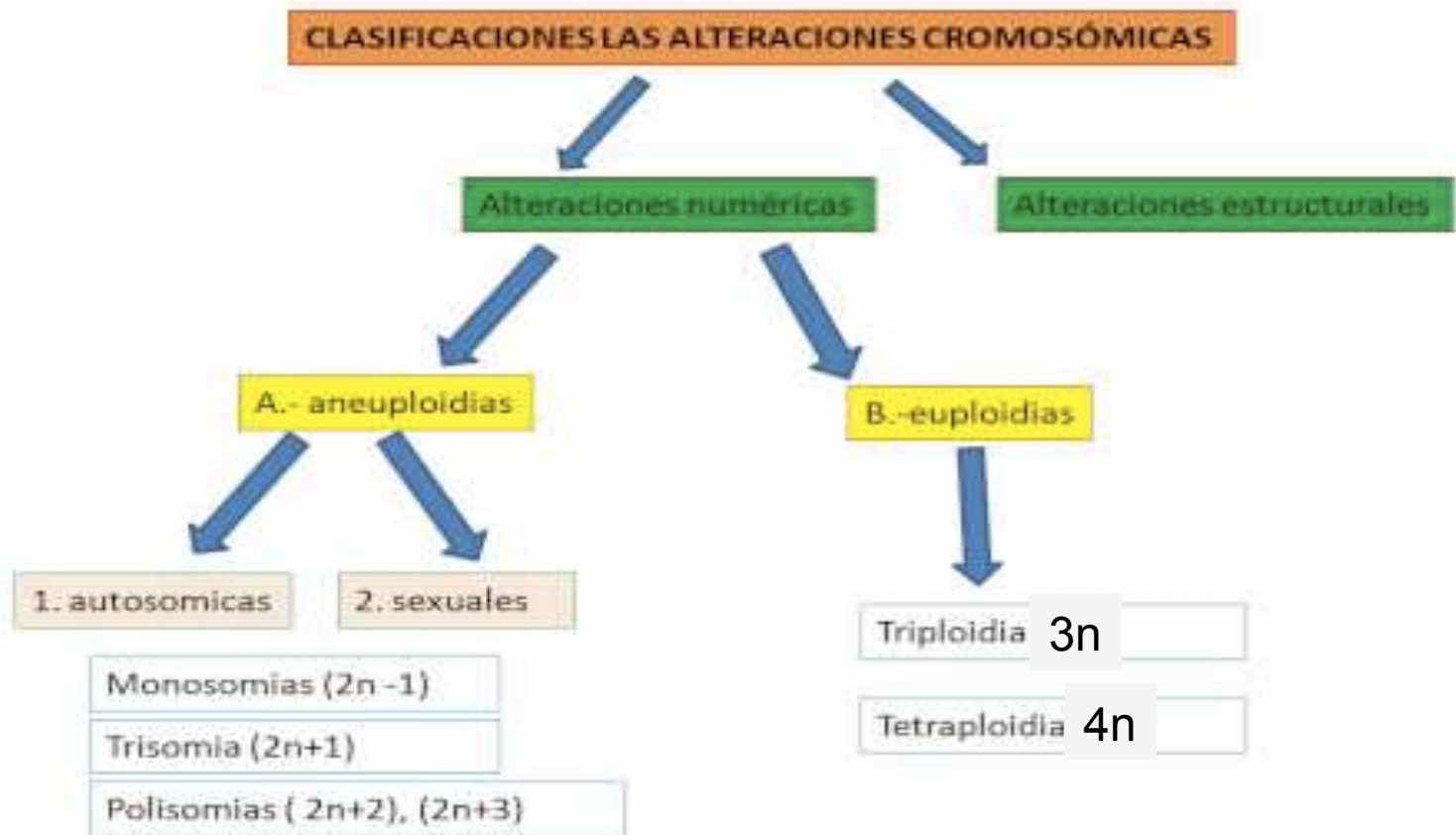




Impacto de las enfermedades genéticas

- Abortos espontáneos → 50% portan alguna alteración cromosómica
- Periodo neonatal → 2-3% presentan una alteración congénita importante y 2% tienen una alteración cromosómica o anomalía genética
- Infancia → 50% ceguera, 50% sordera, 50% retraso mental severo, 30% admisiones hospitalarias infantiles, 40-50% muertes
- Vida adulta → 1% procesos tumorales y cánceres

Pueden ser de 2 grandes tipos





ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Numéricas

Aneuploidías

(juego de cromosomas
incompleto: $(2n+1)$
 $(2n-1)$, etc)

Monosomías

Síndrome de Turner

Trisomías

Síndrome de Down
Síndrome de Edwards
Síndrome de Patau
Síndrome de Klinefelter
Síndrome del doble X
Síndrome del doble Y

Euploidías

Juego de cromosomas
completo ($3n$, $4n$. etc)

Polidiploidías

Estructurales

Deleciones

Anillos

Isocromosomas

Inversiones

Translocaciones recíprocas

Translocaciones robertsonianas

Inestabilidad cromosómica

Fragilidad

Síndrome del maullido de gato

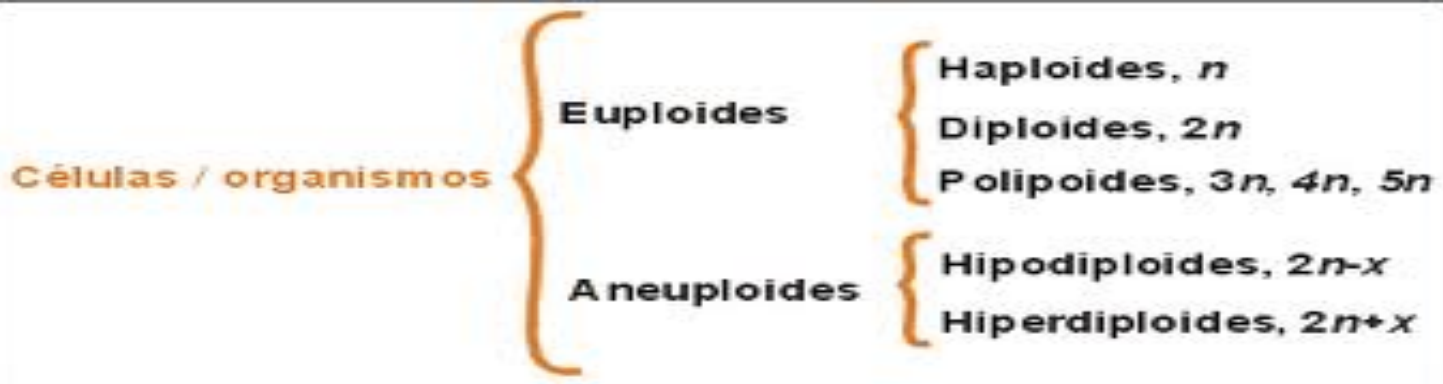
Leucemia promielocítica

Síndrome de Down

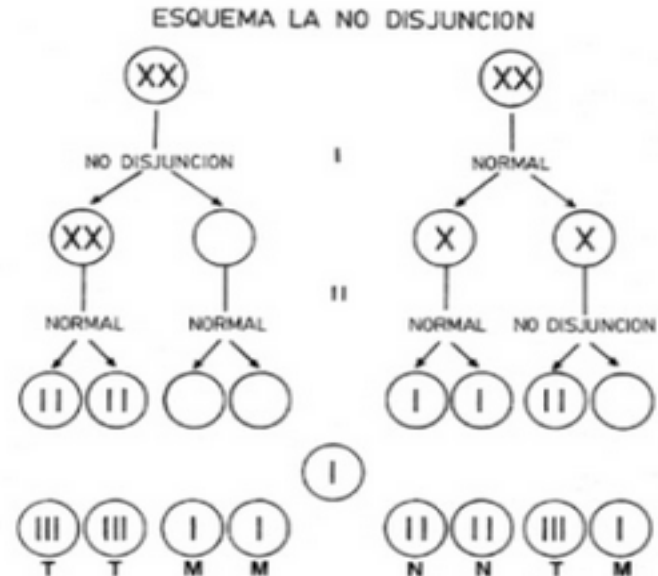
Ataxia-teleangiectasia

Síndrome de X frágil

Tipos de alteraciones numéricas



- Monosomía: Unión de gameto normal (n) con un gameto ($n-1$)
- Trisomía: Unión de gameto normal (n) con un gameto ($n+1$)





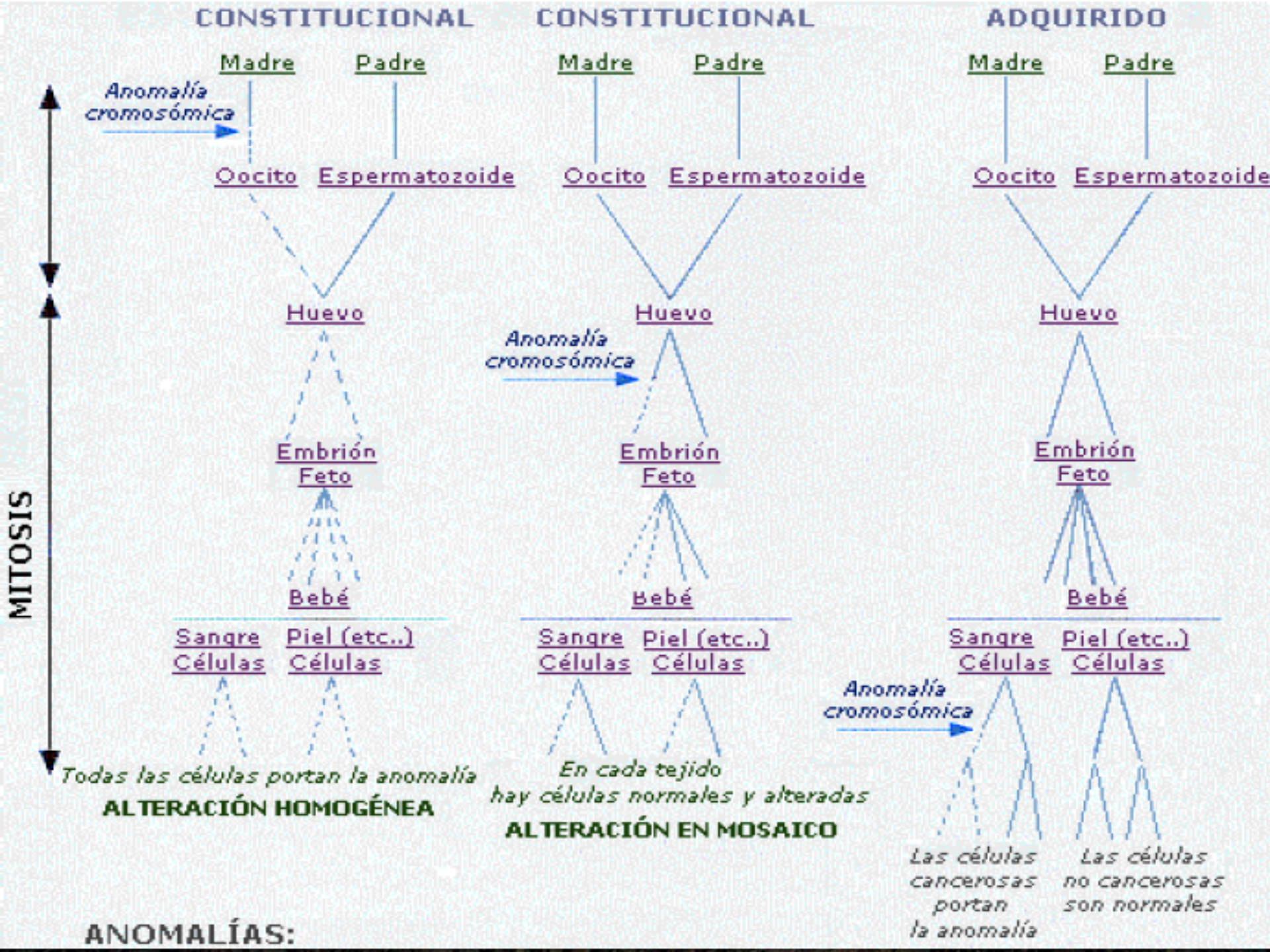
Anomalías estructurales

- Muchas veces los cromosomas sufren roturas espontáneas o inducidas (mutagénicas) que deben ser reparadas por los mecanismos de reparación que reúnen los segmentos fragmentados. Estos mecanismos en ocasiones fallan produciendo alteraciones cromosómicas estructurales.
- **Las roturas se pueden reunir de varias maneras:**
 - Ambas roturas en el mismo lugar: restitución
 - En el caso de dos o más roturas: intercambio
 - En algunos casos la reparación puede no llevarse a cabo causando las anomalías cromosómicas estructurales.



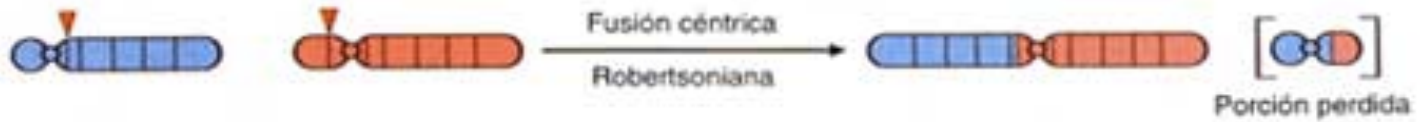
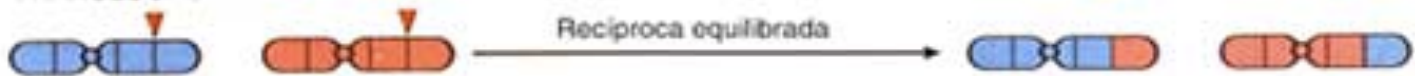
Anomalías estructurales

- Pueden ser:
 - **constitucionales:** todos los tejidos con anomalías
 - **Adquiridas:** órganos involucrados anómalos.
 - **Homogéneas:** todas las células anómalas.
 - **Mosaicos:** sólo algunas células anómalas.
- **Numéricas:** aneuploidía.
- **Estructurales:** cambios estructurales en los cromosomas (balanceado o desbalanceado).



Alteraciones estructurales

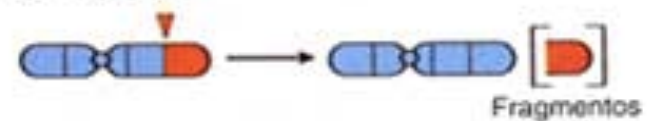
TRANSLOCACIONES



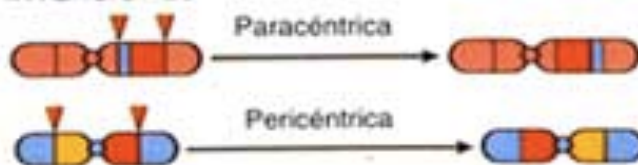
ISOCROMOSOMAS



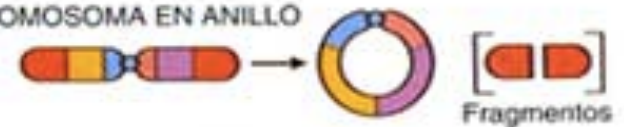
DELECCIONES



INVERSIONES

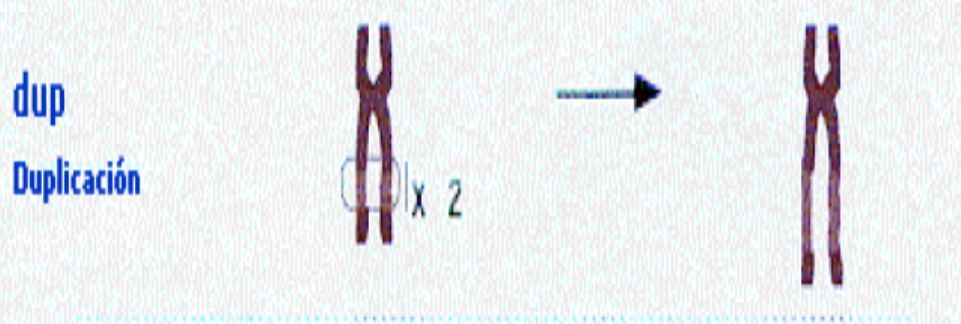
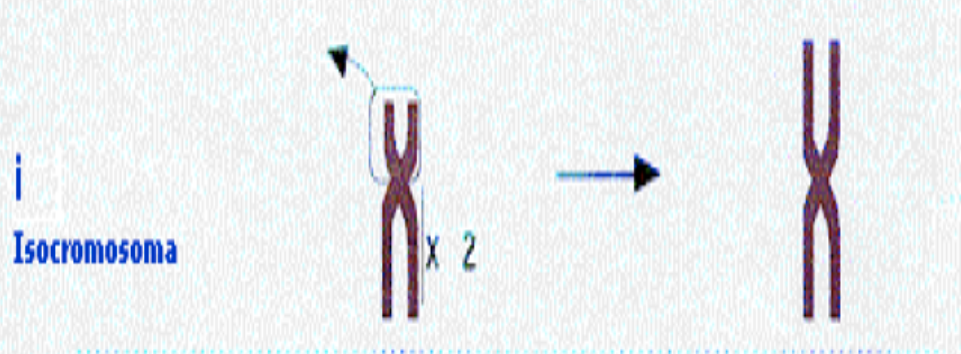
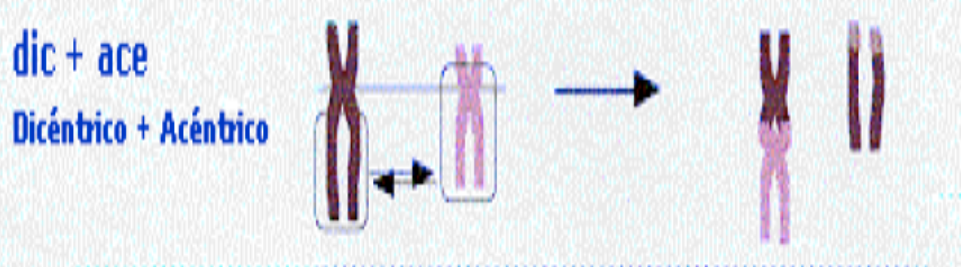
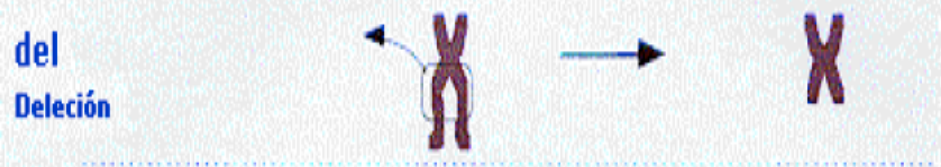
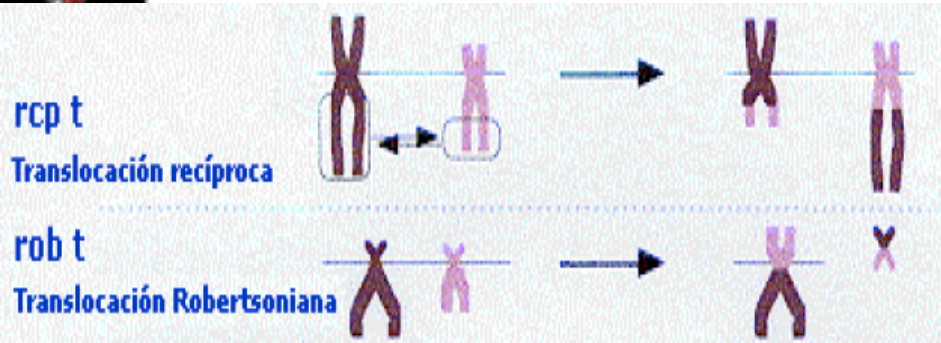


CROMOSOMA EN ANILLO





Alteraciones cromosómicas estructurales





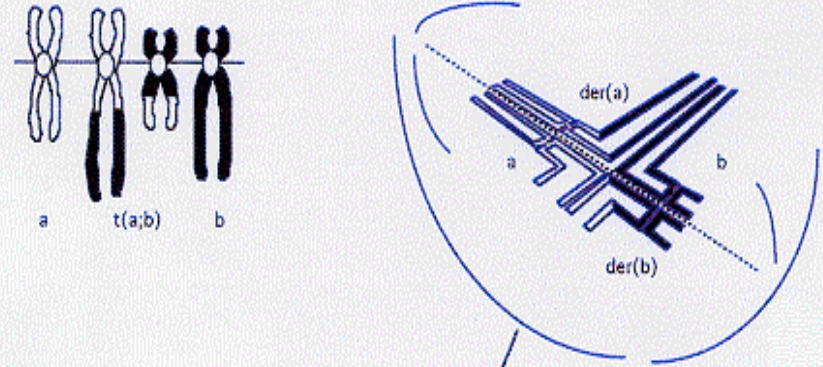
Translocaciones recíprocas

En mitosis no hay mecanismos de transmisión de problemas

Pueden ocurrir en células somáticas, siendo frecuentes en procesos cancerosos

TRANSLOCACIONES RECÍPROCAS: TRANSMISIÓN A LA DESCENDENCIA

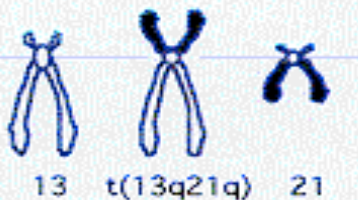
MEIOSIS:
Emparejamiento de secuencias homólogas:
---> Tetravalente



Primera división
Segunda división
Segregación de gametos:

	Tipo Alternante				Tipo Adyacente 1				Tipo Adyacente 2				Tipo 3:1			
FECUNDACIÓN																
	a b	der(a) der(b)	a der(a)	b der(b)	a der(a)	a der(a)	b der(b)	b der(b)	a der(a)	a der(a)	b der(b)	b der(b)	a der(a) der(a)	a der(a) der(a)	a der(b) der(b)	a der(a) der(a) der(b)
	N	t. eq.	+aq -bq	-aq +bq	+ap -bp	-ap +bp	+a -b	+ap -aq +bq	-a +aq -bq	+aq +bp	-aq -bp	+b -b	+ap +bq	+ap -bq	+a -a	
	CIGOTOS				TEÓRICAMENTE				FORMADOS							
	a b															

**TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA:
TRANSMISIÓN A LA DESCENDENCIA**



MEIOSIS:
Emparejamiento de secuencias
homólogas ---> Trivalente



Primera división
Segunda división

Segregación de gametos

Tipos Alternantes

Tipos Adyacentes

FECUNDACIÓN

	Tipos Alternantes			Tipos Adyacentes		

Norma t balanceada trisomía 21 trisomía 13 monosomía 21 monosomía 13

Cigotos viables

Cigotos no viables

Translocación Robertsoniana

- Pueden ocurrir de *novo* y transmitirse varias generaciones.
- En mitosis no hay mecanismo de transmisión de problemas.

Delecciones

- Son pérdidas de segmentos de un cromosoma, pueden ser intersticiales o terminales. El resultado puede conducir a la pérdida de gran cantidad de material cromosómico. Ésta pérdida puede denominar "monosomía parcial". La delección terminal puede generar anillos.





Anillos

- Es un reordenamiento desbalanceado, aunque la pérdida del segmento terminal pueda no estar envuelta en material genético vital, las duplicaciones que ocurren en los anillos, a menudo conducen a problemas en la mitosis, acompañadas de continuos cambios en el tamaño y composición del anillo. Si el intercambio de cromátidas hermanas es seguido de una replicación del cromosoma, el anillo puede formar un anillo dicéntrico, o una pareja de anillos cerrados que permitirán la unión de la rotura y pérdida en la anafase de la mitosis.
- El resultado de *novó* es más frecuente por lo que es difícil transmitirse a la descendencia (mosaicos).

ANILLOS: CONSECUENCIAS

MEIOSIS

Primera división



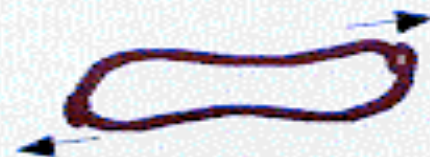
Intercambio de cromátidas homólogas



División : n



Intercambio de cromátidas hermanas



MITOSIS

División : n+1



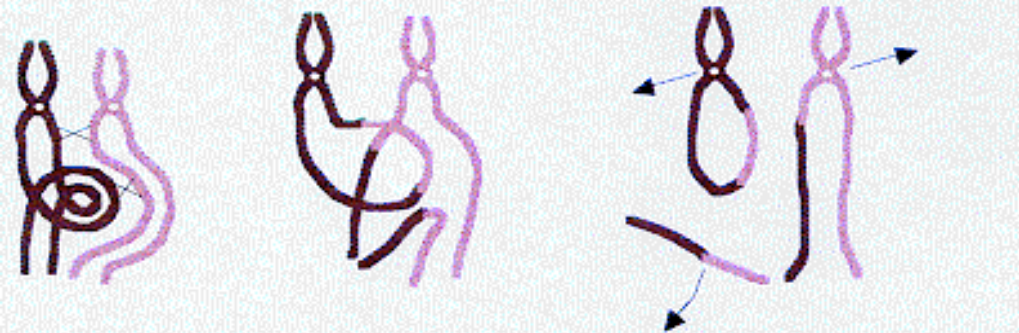
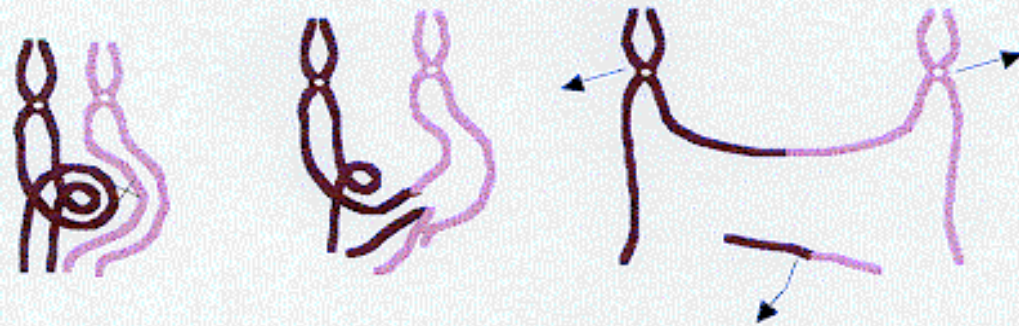


INVERSIÓN PARACÉNTRICA : CONSECUENCIAS

-Primera división Meiótica-

Sobrecruzamiento

Anafase I



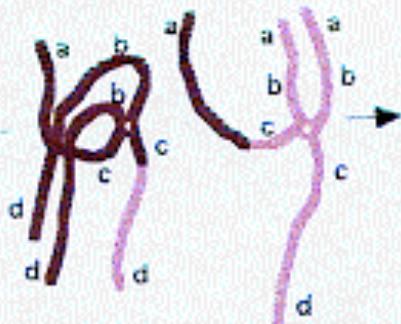
Inversión paracéntrica

- Son extrañas y generalmente afectan segmentos cromosómicos muy pequeños.
- Los portadores de estas inversiones suelen ser fértiles.

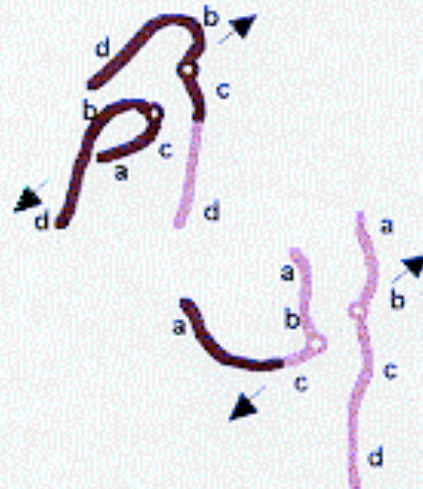
INVERSIÓN PERICÉNTRICA : CONSECUENCIAS

MEIOSIS

Primera división



Segunda división



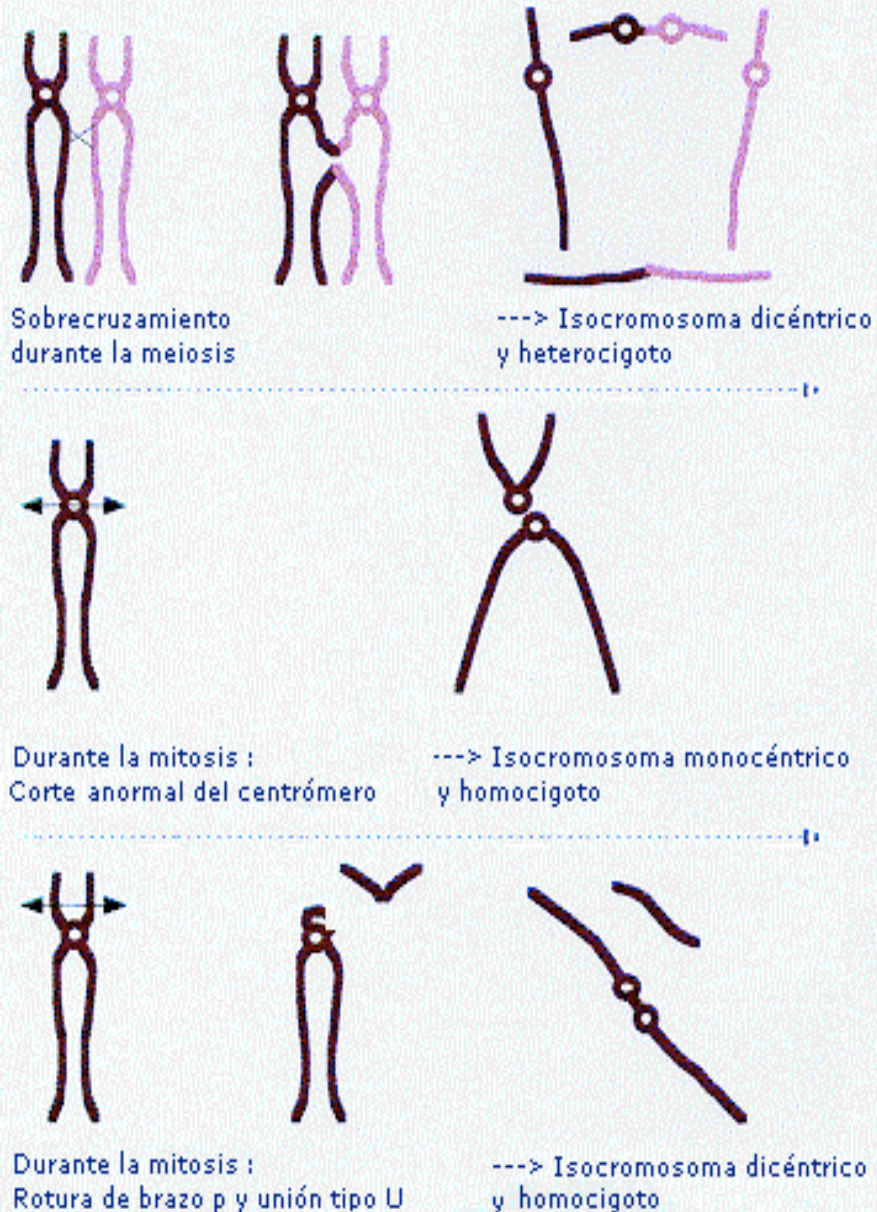
Inversiones Pericéntricas

- Se da cuando la inversión involucra el centrómero.
- Es mas frecuente
- A menudo no presenta problemas de fertilidad pero puede desencadenar trisomías parciales.

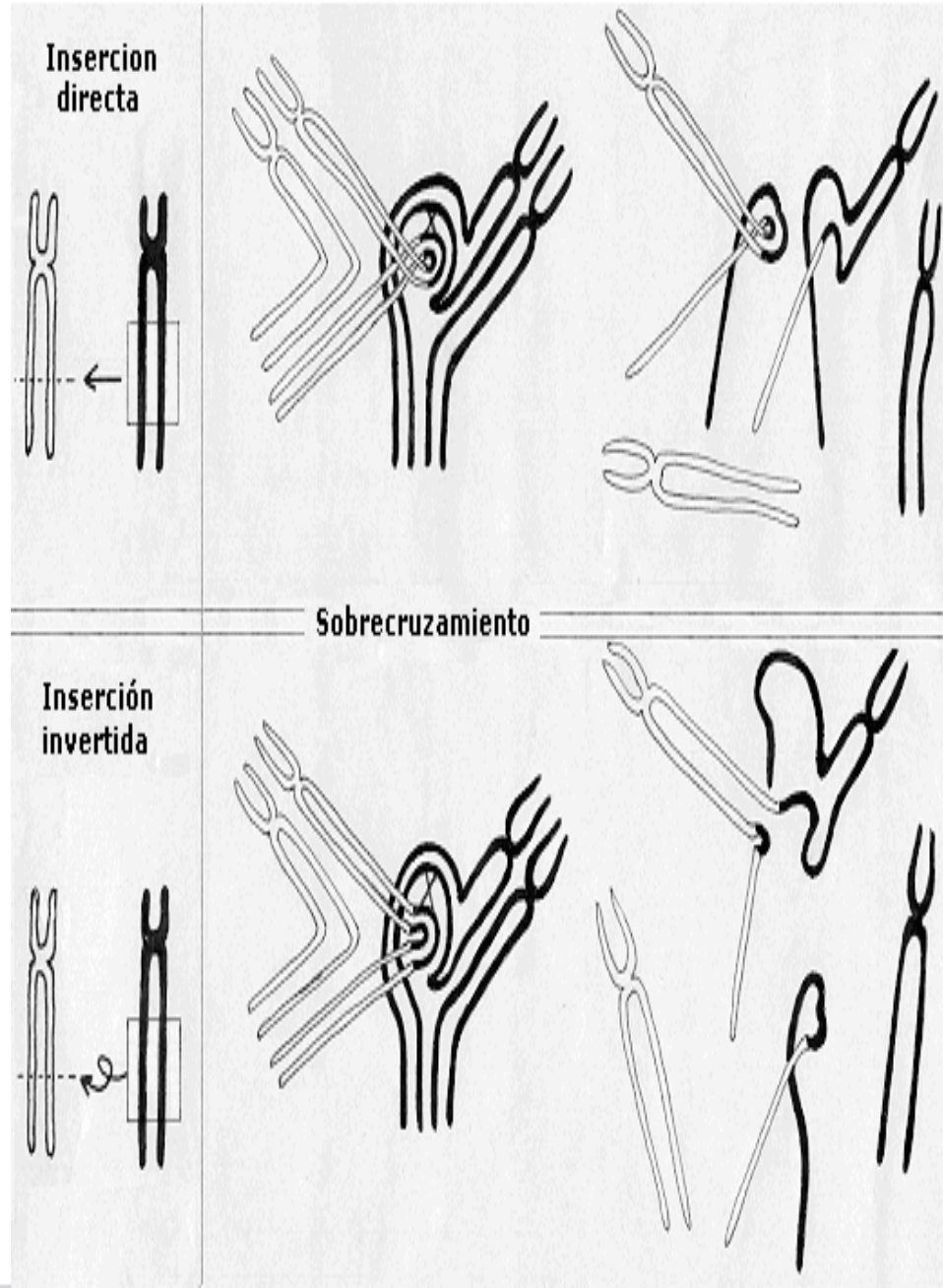
Isocromosomas

- Se produce una pérdida completa de un brazo de un cromosoma, "reemplazado" por la duplicación del otro brazo.
- Suponen reordenamientos desbalanceados
- En el cáncer es frecuente este tipo de alteraciones.

ISOCROMOSOMAS: MECANISMO DE FORMACIÓN



INSERCIÓN - CONSECUENCIAS

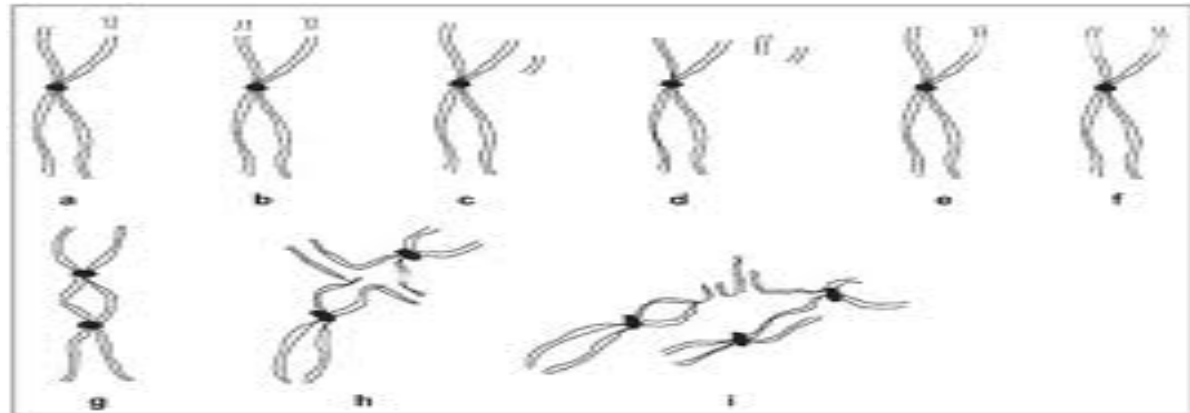



Inserción

Se produce por la deleción de un fragmento intersticial de un cromosoma que se transfiere a una nueva posición en otro cromosoma, ocasionalmente en su homólogo.

Otros reordenamientos.

- **Reordenamientos complejos**
- Se ven involucrados varios cromosomas y mas de tres puntos de ruptura.
- Son comunes en células cancerosas
- **Marcadores**
- Material cromosómico no identificado. Pueden ser pequeños elementos supernumerarios o de tamaño variable.





Prueba de aberraciones cromosómicas

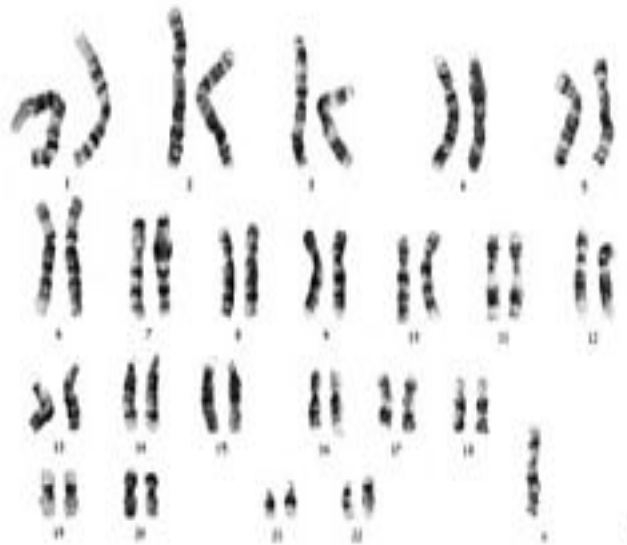
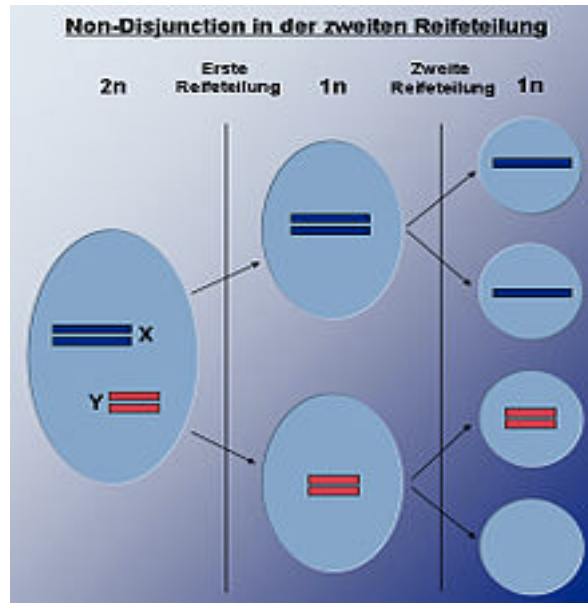
- Las pruebas de alteraciones cromosómicas comúnmente se usan para probar el efecto mutagénico que pueden tener determinadas sustancias sobre las células de un organismo y el grado de daño que provoca sobre estas.
- El cariotipo con diferentes tipos de bandeo ha sido utilizado para determinar y diagnosticar las diferentes aberraciones estructurales que puede presentar un organismo y puede ser usado para determinar el daño que pueden generar diferentes sustancias tóxicas sobre poblaciones celulares.
- Algunas pruebas de citogenética molecular (FISH) puede ser usadas para determinar efectos que no son posibles de detectar mediante bandeo cromosómico.

Tipos de Aberraciones cromosómicas



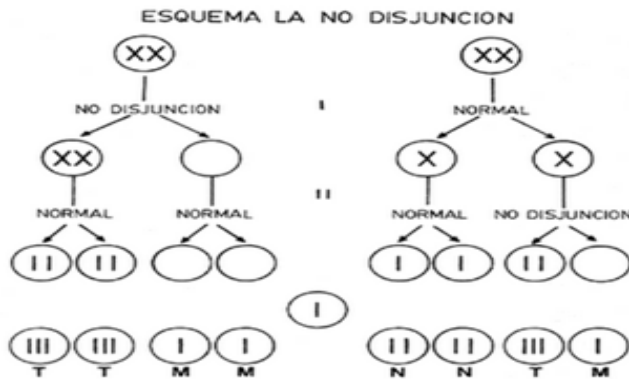
Síndrome de Turner

- Presencia de un solo cromosoma X (ó una parte del otro).
- Fenotípicamente mujeres (1 de cada 2500 niñas).
- Única Monosomía viable en Humanos
- Genera un aspecto infantil y esterilidad de por vida



Síndrome de Down

- Trisomía completa o parcial del 21
- Genera un grado parcial de discapacidad cognitiva y rasgos físicos peculiares.
- Problemas de disyunción por la edad
- Puede provocarse por una traslocación Robertsoniana 14-21
- Presencia de cardiopatías, Alteraciones gastrointestinales, trastornos endocrinos de visión, de audición, inmunodeficiencias.





Síndrome de Down

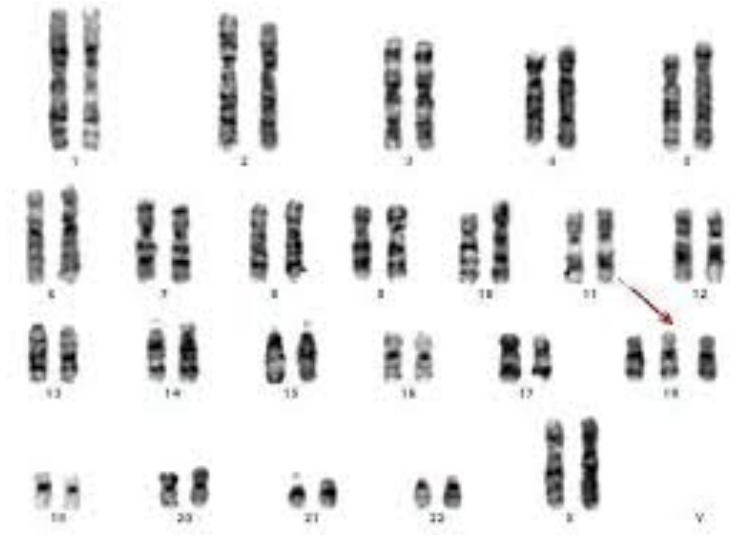
Su frecuencia es de 1/700 recién nacidos, no depende de factores étnicos, pero sí de la edad materna

Riesgo de trisomía 21 en función de la edad materna.

EDAD	FRECUENCIA
< 20	1/1,150
20-24	1/1,400
25-29	1/1,600
30-34	1/750
35-39	1/275
40-44	1/100
>45	1/35

Síndrome de Edwards

- Una trisomía completa o parcial del 18.
- Múltiples problemas, con defectos faciales, de músculo esquelético, Anomalías del SNC, cráneo, Anomalías en extremidades (polidactilia)
- Problemas gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarios, etc



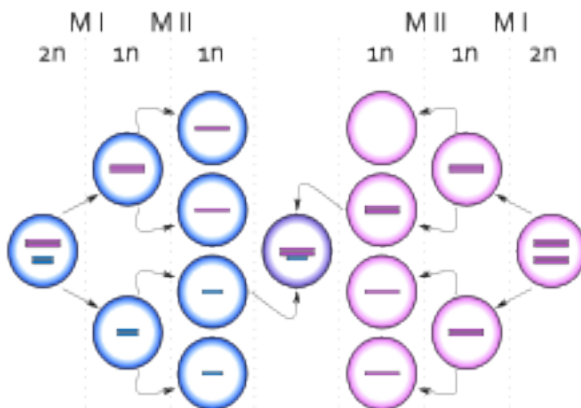
Síndrome de Patau

- Es una trisomía total o parcial del 13.
- Causa anomalías del sistema nervioso, cardíacas, en las extremidades (polidactilia)
- El 80% de los niños mueren al primer año de vida



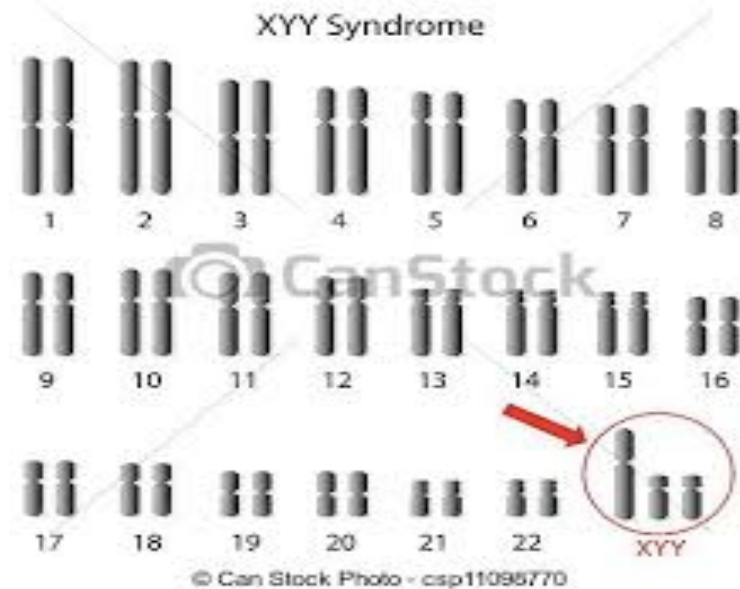
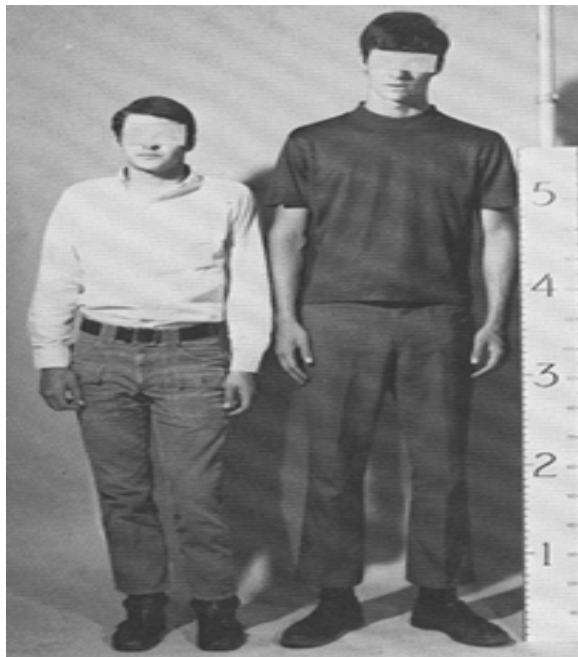
Síndrome de Klinefelter (XXY)

- Presencia de 2 cromosomas X y un Y
- Ocasiona Hipogonadismo, infertilidad e hipoandrogenismo
- La más común (1 de cada 1000)
- Musculatura menos desarrollada, talla elevada, mayor propensión a enfermedades autoinmunes, Malformaciones genitales (micropene, etc), retraso leve.



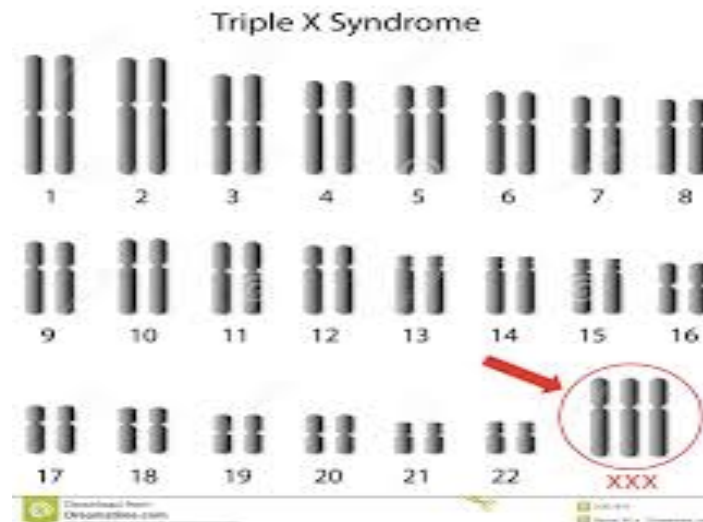
Síndrome del superhombre (XYY)

- El hombre recibe un cromosoma Y extra.
- Fenotipo Normal (La mayoría no conocen su cariotipo).
- Hombres un poco más altos, con extremidades largas
- Puede generar problemas de aprendizaje



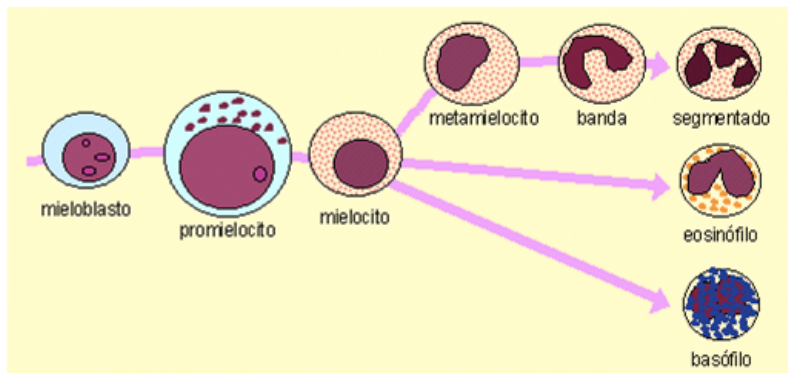
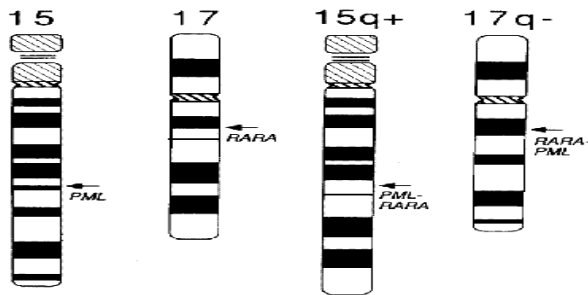
Síndrome triple X (super hembra)

- Trisomía del X
- Fenotipo Normal (1 de cada 1500 niñas)
- Órganos sexuales atrofiados y fertilidad limitada
- Coeficiente intelectual más bajo, mujeres más altas
- Característica muy femeninas.



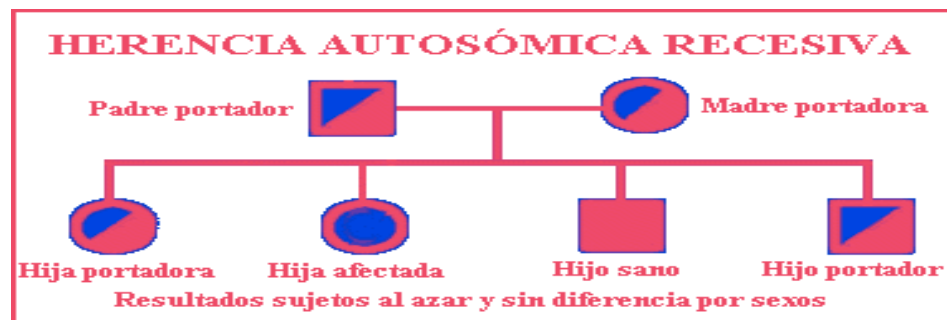
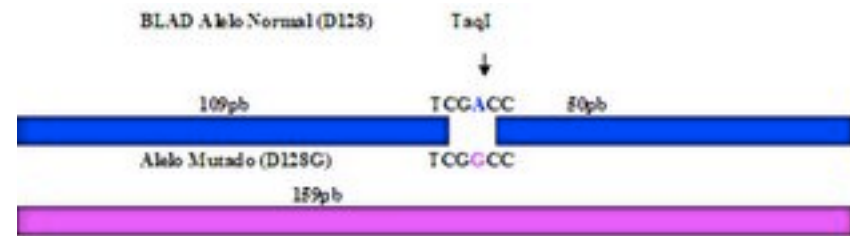
Leucemia Promielocítica aguda

- Es una t(15,17) que trunca el gen PML del chr 15 y el RARA del 17
- Predominan promielocitos anormales
- Coagulopatía severa (mortalidad)



Deficiencia en la adhesión Leucocitaria (BLAD)

- Enfermedad autosómica recesiva, causada por una mutación en una base en el gen CD-18 (Problema en la integrina B2)
- Al nacimiento terneros aparentemente sanos, pero mueren en unas pocas semanas (inmunodeficiencia)



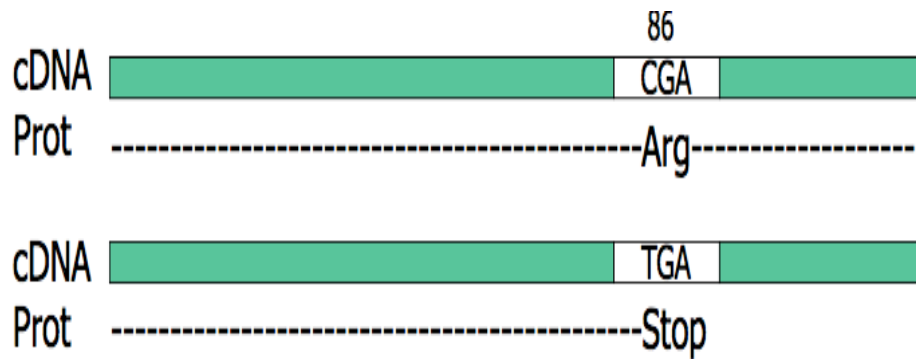
Deficiencia de Uridina Monofosfato Sintasa (DUMPS)

- Generada por una mutación puntual en el gen UMPS (transición C-T), Condición autosómica recesiva.
- Portadores son Normales, pero con la mitad de actividad enzimática
- Genera muerte embrionaria (Holstein)
- Incrementa el intervalo entre partos

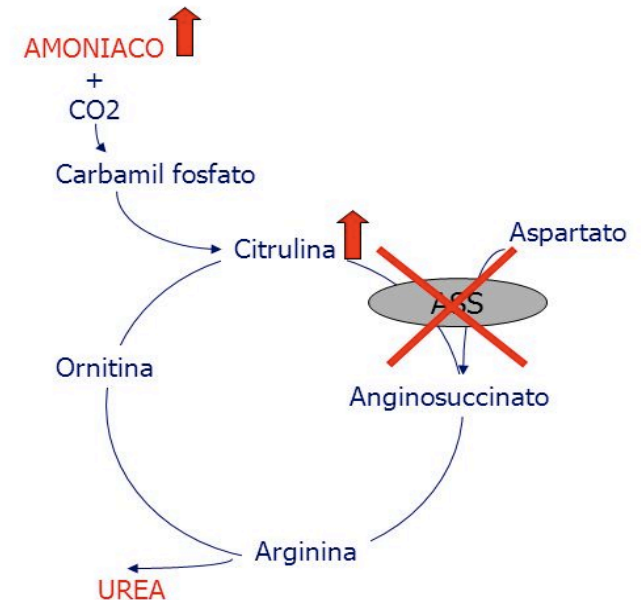


Citrulinemia

- Afecta la Enzima **ASS** (Arginosuccinato sintetasa)
- Animal normal al nacer y muerte en la primera semana (En Holstein) por envenenamiento por amoniaco
- Afecta el ciclo de la UREA
- La causa una mutación puntual que daña el gen (Cambio C-T)



En Bovinos Holstein



Dermatoparaxia

- Herencia autosómica dominante (cambio puntual)
- Piel frágil y fácilmente extensible
- Lo causa un problema en el complejo para formación de colageno I (**Caballos, Perros, Gatos, Visones y conejos**)
- **En ovejas y vacas** (herencia autosómica recesiva)



HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE



50 % de probabilidades para cada hijo de ser afectado, sin diferencia de sexo.



Otras Anomalias

- **En Caballos:** Inmunodeficiencia combinada severa, defecto de ojos y oídos, defectos en el sistema musculoesquelético, **dermatoparaxia**.
- **En Perros:** **Distrofia muscular**, Inmunodeficiencia combinada severa (Basset Hound), **Hemofilia**
- **En cerdos:** Síndrome de estrés Porcino
- genera hipotensión, temblores musculares, de cola, y rigidez muscular
- ***Problemas por carnes PSE (blanda, pálida y exudativa) y carnes DFD (Oscura, dura y seca), hipertrofia muscular.***
- Controlada por un gen letal recesivo ryr-1



Importancia de las mutaciones

- Muchas enfermedades se deben a mutaciones al interior de genes que generan cambios en las proteínas (mutaciones sinonimas o no sinonimas), generan codones de parada prematuros, alteran los sitios de splicing, o generan cambios en sitios reguladores.
- Las inserciones, deleciones y translocaciones generan cambios en el marco de lectura o afectan el código produciendo proteínas no funcionales.

Mutaciones: definición, importancia y establecimiento



Dogma central y Código genético

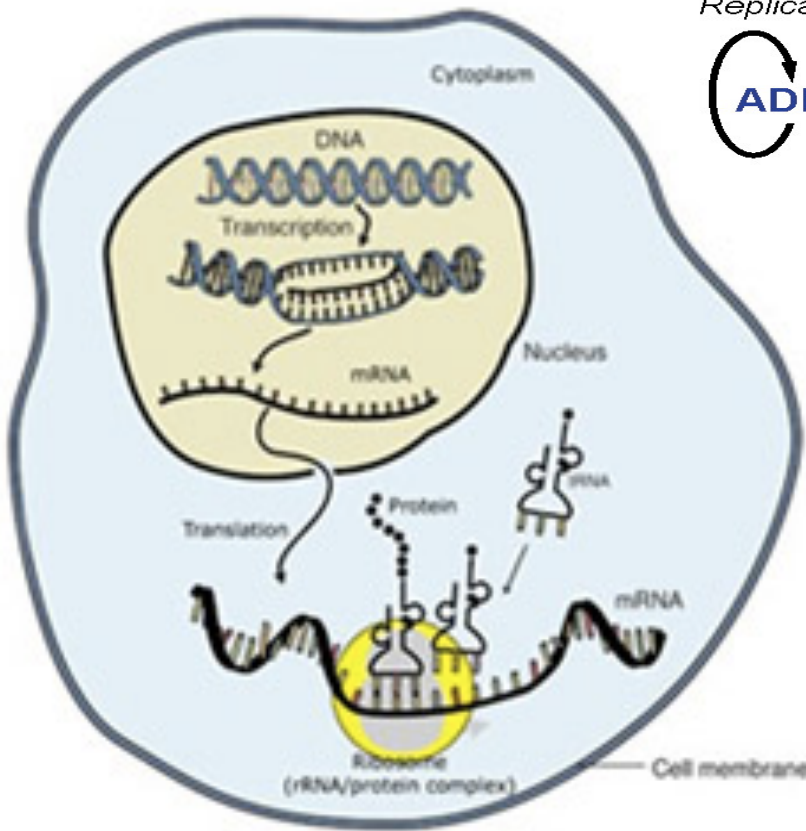


Image adapted from: National Human Genome Research Institute.



		Segunda base					
		U	C	A	G		
P r i m e r a b a s e	U	Phe UUU	Ser UCU	Tyr UAU	Cys UGU	U C A G U C A G U C A G	T e r c e r a b a s e
		Phe UUC	Ser UCC	Tyr UAC	Cys UGC		
		Leu UUA	Ser UCA	Stop UAA	Stop UGA		
		Leu UUG	Ser UCG	Stop UAG	Trp UGG		
	C	Leu CUU	Pro CCU	His CAU	Arg CGU		
		Leu CUC	Pro CCC	His CAC	Arg CGC		
		Leu CUA	Pro CCA	Gln CAA	Arg CGA		
		Leu CUG	Pro CCG	Gln CAG	Arg CGG		
	A	Ile AUU	Thr ACU	Asn AAU	Ser AGU		
		Ile AUC	Thr ACC	Asn AAC	Ser AGC		
		Ile AUA	Thr ACA	Lys AAA	Arg AGA		
		Met AUG	Thr ACG	Lys AAG	Arg AGG		
G	Val GUU	Ala GCU	Asp GAU	Gly GGU			
	Val GUC	Ala GCC	Asp GAC	Gly GGC			
	Val GUA	Ala GCA	Glu GAA	Gly GGA			
	Val GUG	Ala GCG	Glu GAG	Gly GGG			



Mutaciones

- Las mutaciones genicas se producen cuando se altera la secuencia de nucleotidos del gen por causas físicas (radiación) o químicas.
- Las mutaciones no tienen que ser malas, la mayoría de las veces no tienen efectos (Poco DNA se transcribe y luego se traduce), en algunas ocasiones pueden sólo cambiar el desempeño, en algunos casos pueden generar ventajas y en unos pocos casos producen problemas genéticos.

Mutaciones

ADN (una cadena)

Normal



Cambio en una base individual



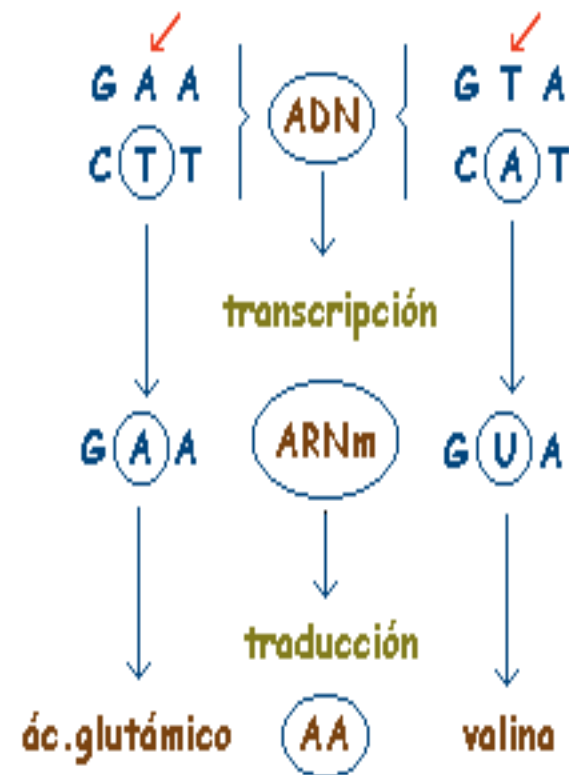
Adición



Supresión



Mutación génica

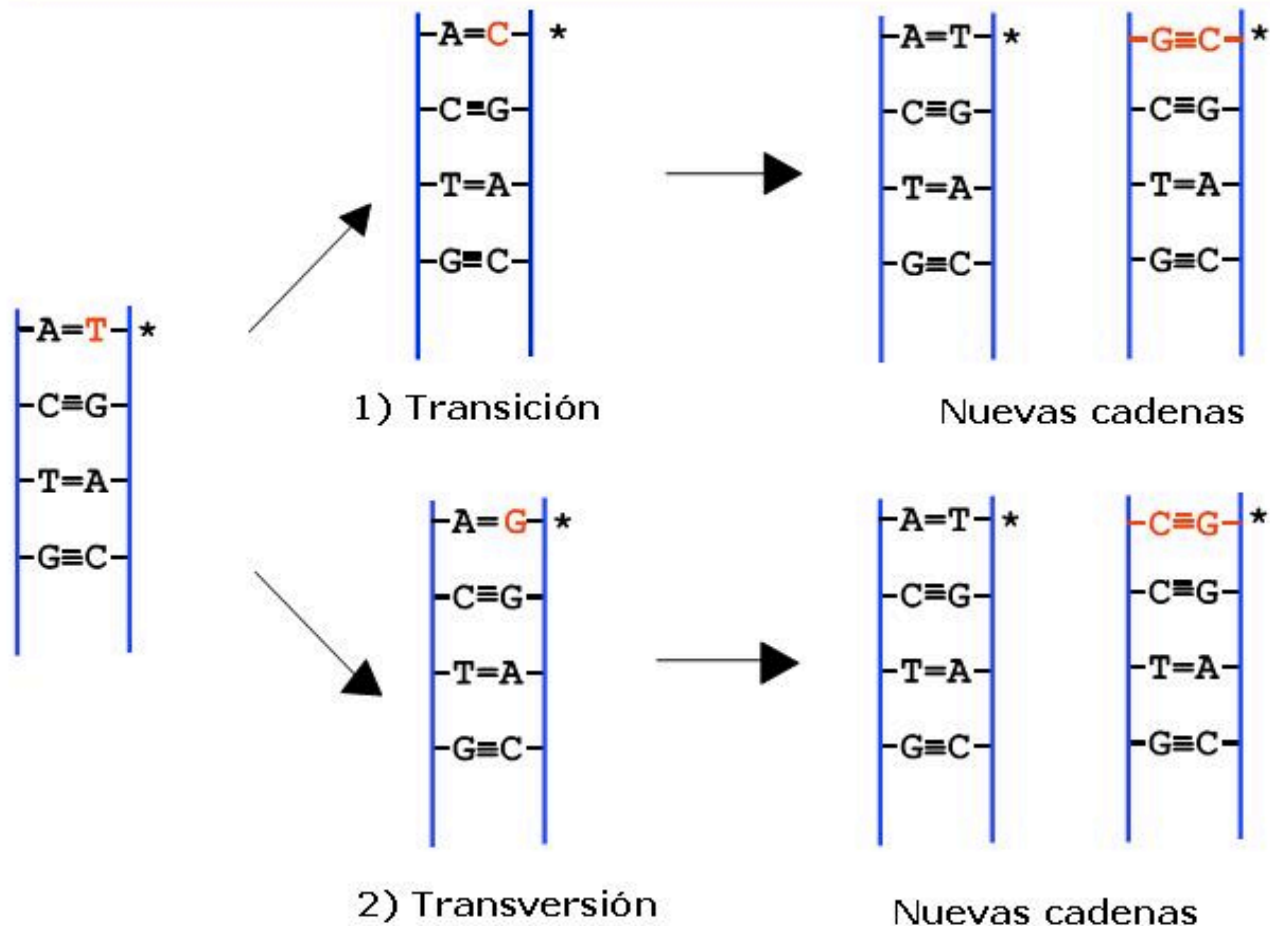


Anemia falciforme

Mutaciones

Tipo de mutación		Cambios	Efectos
<i>Mutaciones puntuales de una sola base</i>	Substituciones:		Depende del codón: Diferente AA Proteína no funcional Stop (mutación non-sense) Proteína incompleta Mismo AA (mutación silenciosa) Proteína normal.
	Transiciones	A ↔ G T ↔ C	
	Transversiones	A ↔ T G ↔ C	
	Microinserciones	ATG GCT GTC ... → ATG A GC TGT C...	Mutación de corrimiento de la pauta de lectura (Frameshift)
Microdeleciones	ATG G CT GTC ... → ATG CTG TC...		
<i>Mutaciones de muchas bases</i>	Deleciones	Pérdida de muchas bases	Pérdida de función de los genes
	Inserciones	Transposones	Diversos efectos
	Inversiones	Cambio de sentido de un fragmento	Pérdida de función de los genes
	Translocaciones	Cambio de lugar de un fragmento	Diversos efectos

Mutaciones: Transiciones y transversiones



Tipos de mutaciones

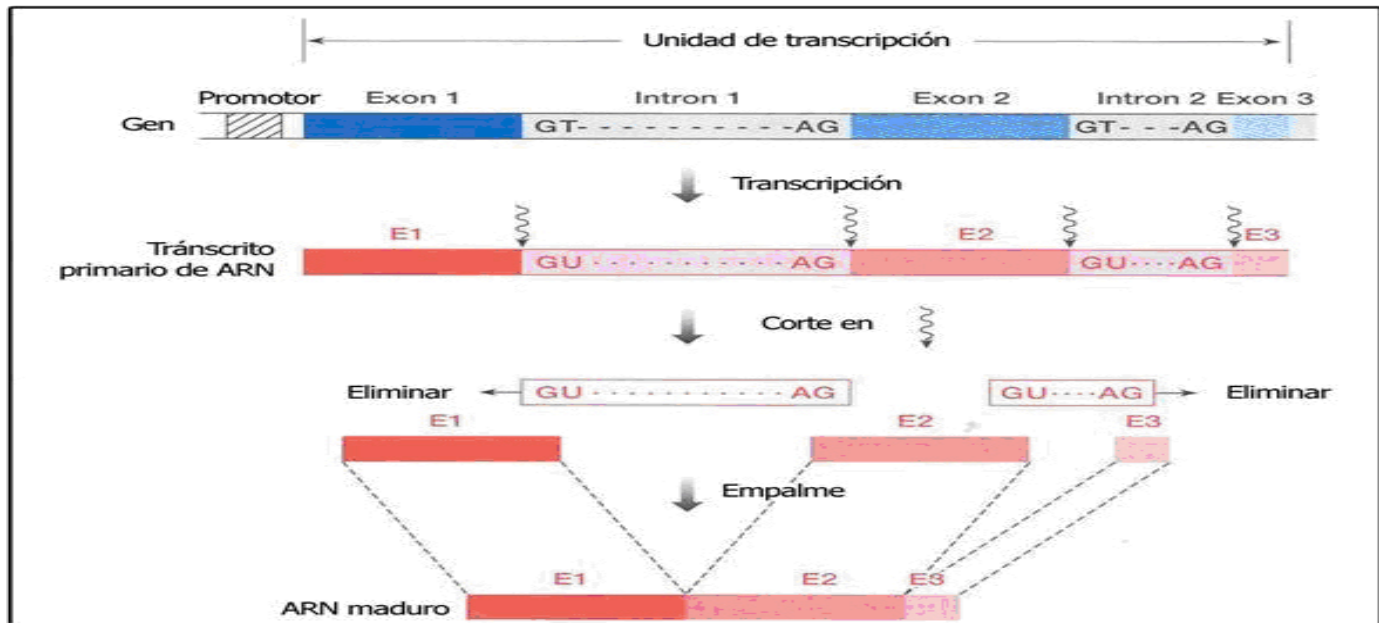


Redundancia del código genético

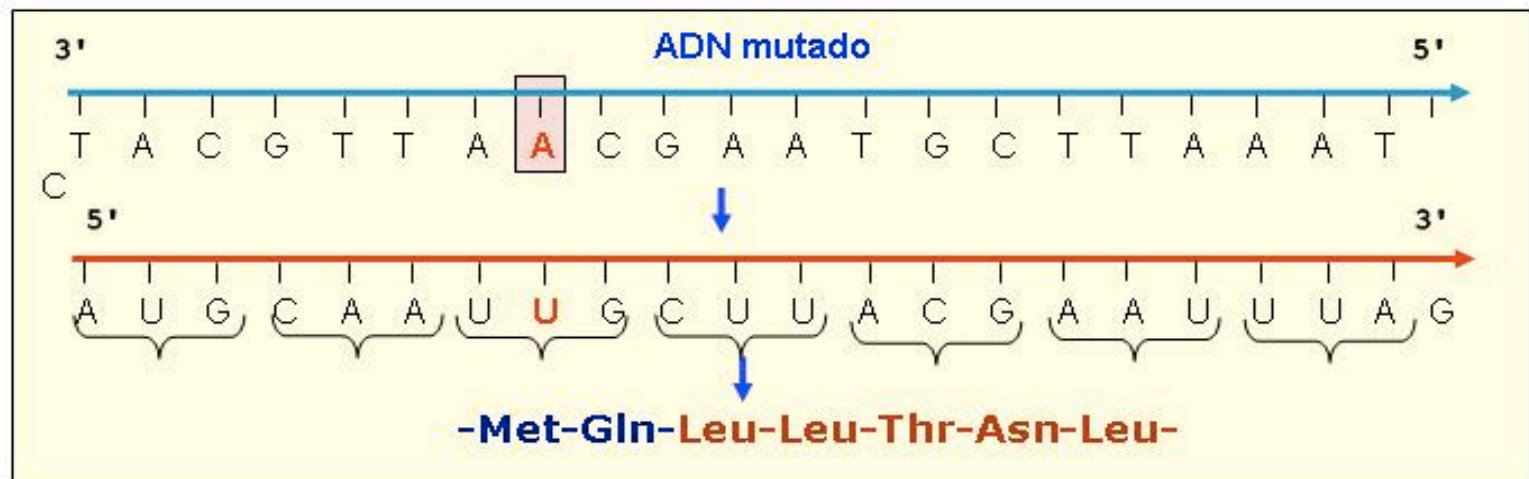
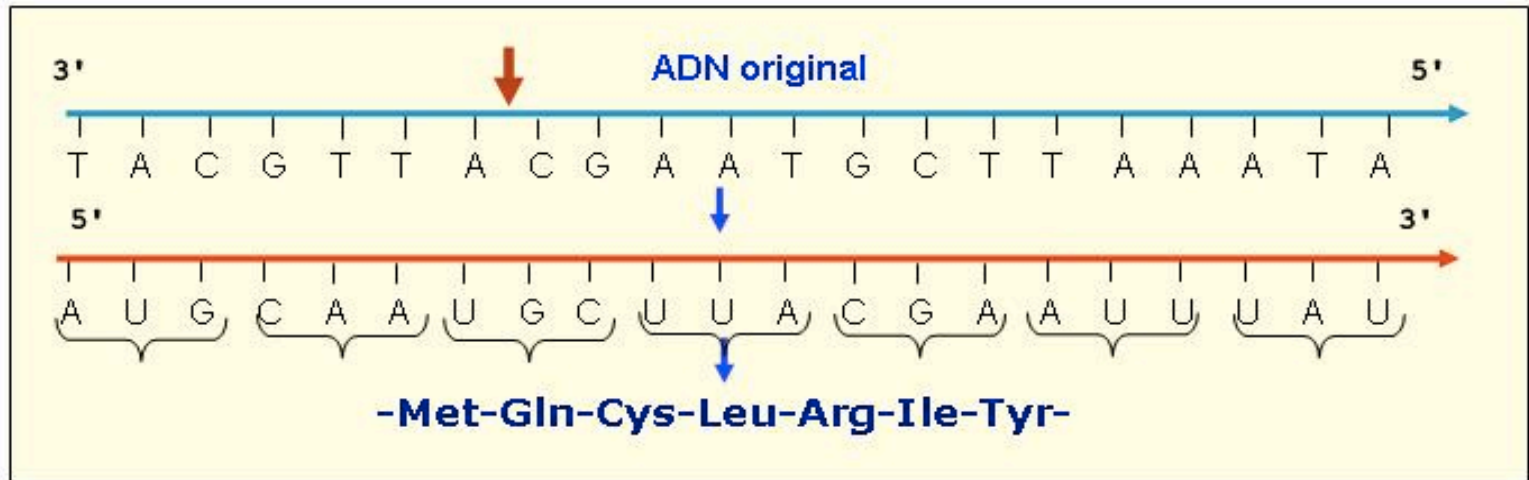
Mutaciones fuera de las regiones codificantes

Mutaciones en los sitios de corte y empalme

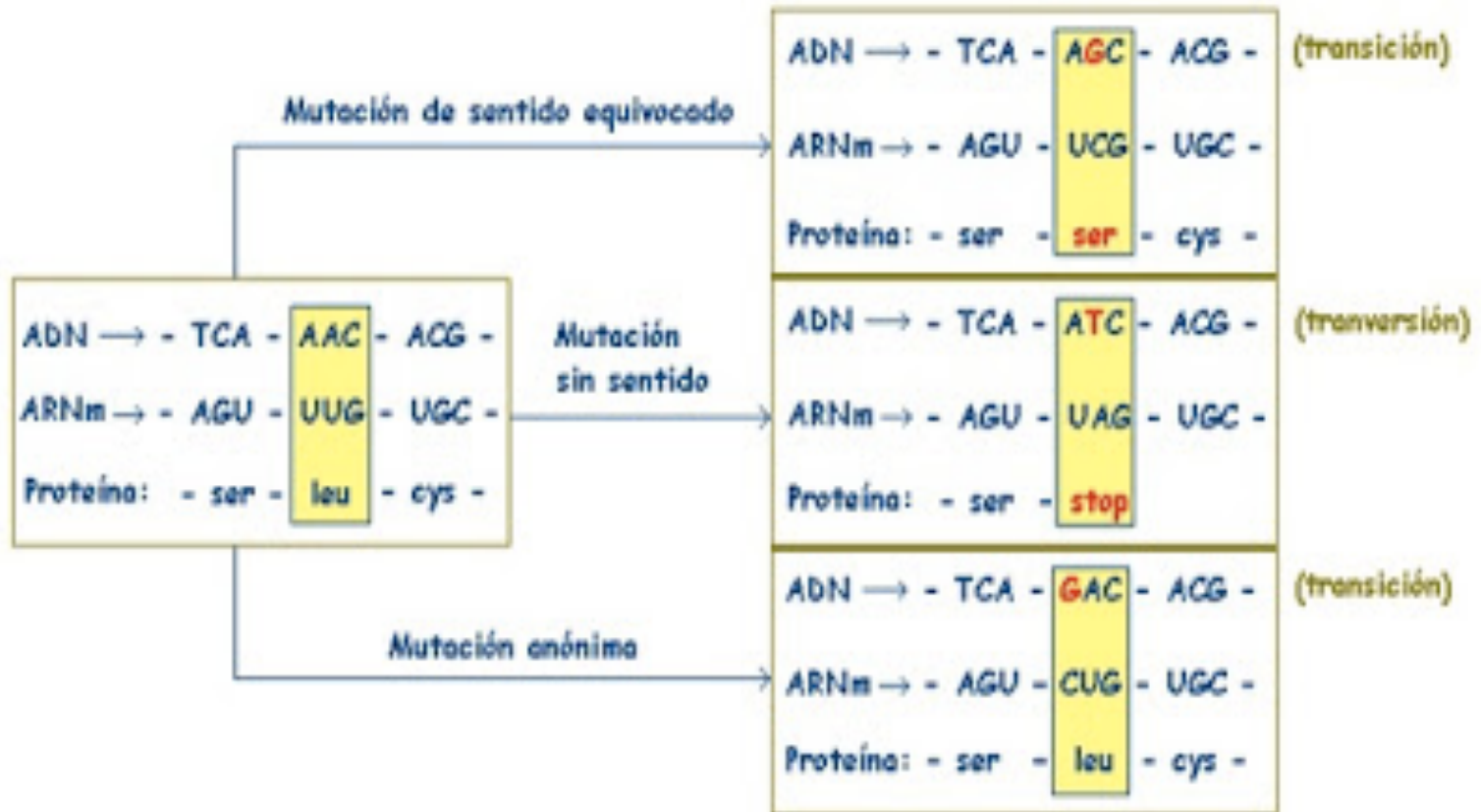
- No sólo se puede afectar el marco de lectura, insertar un codon de parada prematura ó interferir con los sitios claves para el splicing del RNA mensajero.



Cambios en el marco de lectura



Mutación con cambio de sentido





Causas de mutaciones

- **Las mutaciones pueden ser naturales y espontaneas:** Es un proceso natural que junto con otras fuerzas evolutivas generan diversidad y favorecen la adaptabilidad de las especies (Selección natural).
- **Mutaciones inducidas:** son causadas por causas externas o por agentes quimicos, fisicos ó biológicos, llamados agentes mutagénicos.
- **Por errores de lectura en la replicación:** La DNA polimerasa comete errores con cierta frecuencia, los cuales pueden pasar desapercibidos y no ser corregidos.

Tipos de agentes mutagénicos

▣ Físicos: Radiaciones

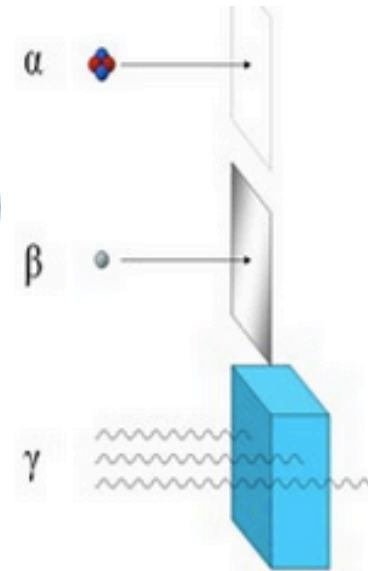
- *Radiaciones ionizantes* (α , β , γ y neutrones)
 - **Efectos:** M. cromosómicas (deleciones y traslocaciones)
- *Radiaciones no ionizantes* : UV
 - **Efectos:** dímeros de T

▣ Químicos: Sustancia químicas

- Reacciones químicas: Ej. benzopirenos, acridina, nitrosamina
- Análogos químicos: Ej. 5-bromouracilo análogo de la T, ...
 - **Efectos:** M. puntuales, principalmente sustituciones

▣ Biológicos: virus o transposones

- **Virus:(oncogenes)** : provirus \Rightarrow saltos intercelulares
 - **Efectos:** Principalmente a nivel de regulación (ej. papiloma humano)
- **Transposones:** saltos intracelulares



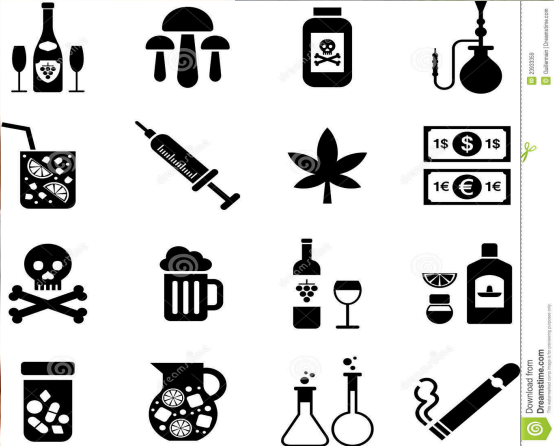
Agentes mutagénicos

Agente mutágeno	Forma como actúa	Tipo de mutación
<i>Radiaciones</i>		
Ultravioleta	Formación de dímeros de pirimidina	La reparación puede causar sustituciones o microdeleciones
Radiaciones ionizantes (X, γ)	Rotura de cadenas del DNA	
<i>Análogos de bases</i>		
5 - bromouracilo	Incorporado en lugar de T	Transiciones
2 - aminopurina	Incorporado en lugar de A	
<i>Agentes alquilantes</i>		
Monofuncionales: Etilmetanosulfonato	Metilación de G	Transiciones
Bifuncionales: mostazas de nitrógeno, mitomicina, nitrosoguanidina	Metilaciones, entrecruzamiento de cadenas	Mutaciones puntuales y deleciones
<i>Colorantes intercalantes</i>		
Acridinas, Bromuro de etidio,...	Inserción entre 2 pares de bases	Microinserciones y microdeleciones
<i>Otros compuestos</i>		
Ácido nitroso	Desamina A y C	Transiciones
Hidroxilamina	Reacciona con C	

Agentes mutagénicos

SUSTANCIA	USO	PLANTA O ANIMAL DE EXPERIMENTACION
Captano	Fungicida	E. Coli
DDT	Insecticida	Rata y células humanas in vitro
DDVP (Vapona)	Insecticida Antihelmíntico	E. Coli
Uniones Alkyl y Aryl de Hg-Ag	Contaminantes ambientales	Drosophila
Dimetilnitrosaminas	Contaminantes químicos, ambientales, pesticidas	Plantas, Drosophila E. Coli
Uretano	Herbicida, Medicamento	Drosophila
Cafeína	Viveres, Medicamento	Drosophila E. Coli
Nitrito de Sodio	Sustancia de preservación	E. Coli Salmonella Thy Saccaromyces Aspergillus etc.
Aflatoxin B-1	Micotoxina	E. Coli
Benzopirenos	Contaminación ambiental	Drosophila E. Coli
Antibióticos Mitomicyn C. Azaserin	En cepas de Streptomices	Drosophila
Hidrato cloral	Herbicida Medicamento	Drosophila
Phenilbutazona	Medicamento	Cultivos celulares

Importancia de la protección





© SEPHKO WWW.SEPHKO.COM

gracias