



Carmen Cid Manzano
I.E.S. Otero Pedrayo. Ourense.
Departamento Bioloxía e Xeoloxía

2021

▪ B3.8. Mutacións: tipos. Axentes mutaxénicos.	▪ B3.6. Definir o concepto de mutación e distinguir os principais tipos e axentes mutaxénicos.	▪ BB3.6.1. Describe o concepto de mutación e establece a súa relación cos fallos na transmisión da información xenética. ▪ BB3.6.2. Clasifica as mutacións e identifica os axentes mutaxénicos máis frecuentes.
▪ B3.9. Mutacións e cancro. ▪ B3.10. Implicacións das mutacións na evolución e na aparición de novas especies.	▪ B3.7. Relacionar mutación e cancro. Destacar a importancia das mutacións na evolución das especies.	▪ <i>BB3.7.1. Asocia a relación entre a mutación e o cancro, e determina os riscos que implican algúns axentes mutaxénicos.</i> ▪ <i>BB3.7.2. Destaca a importancia das mutacións na evolución e na aparición de novas especies.</i>

2021

ORIENTACIÓNS DO GRUPO DE TRABALO

Bloque 3. Xenética e evolución

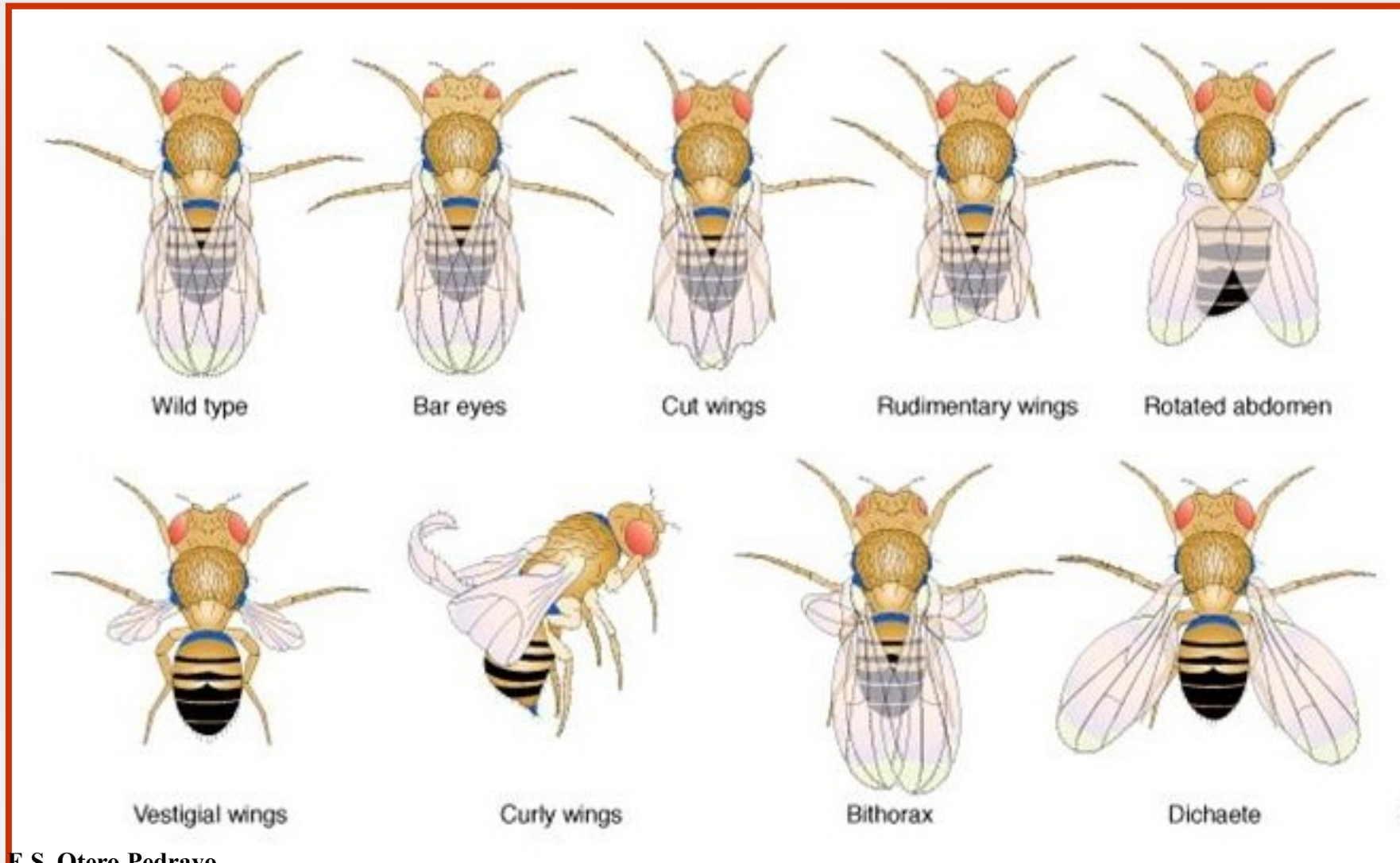
Explicar brevemente os tipos de mutacións e os axentes mutaxénicos.

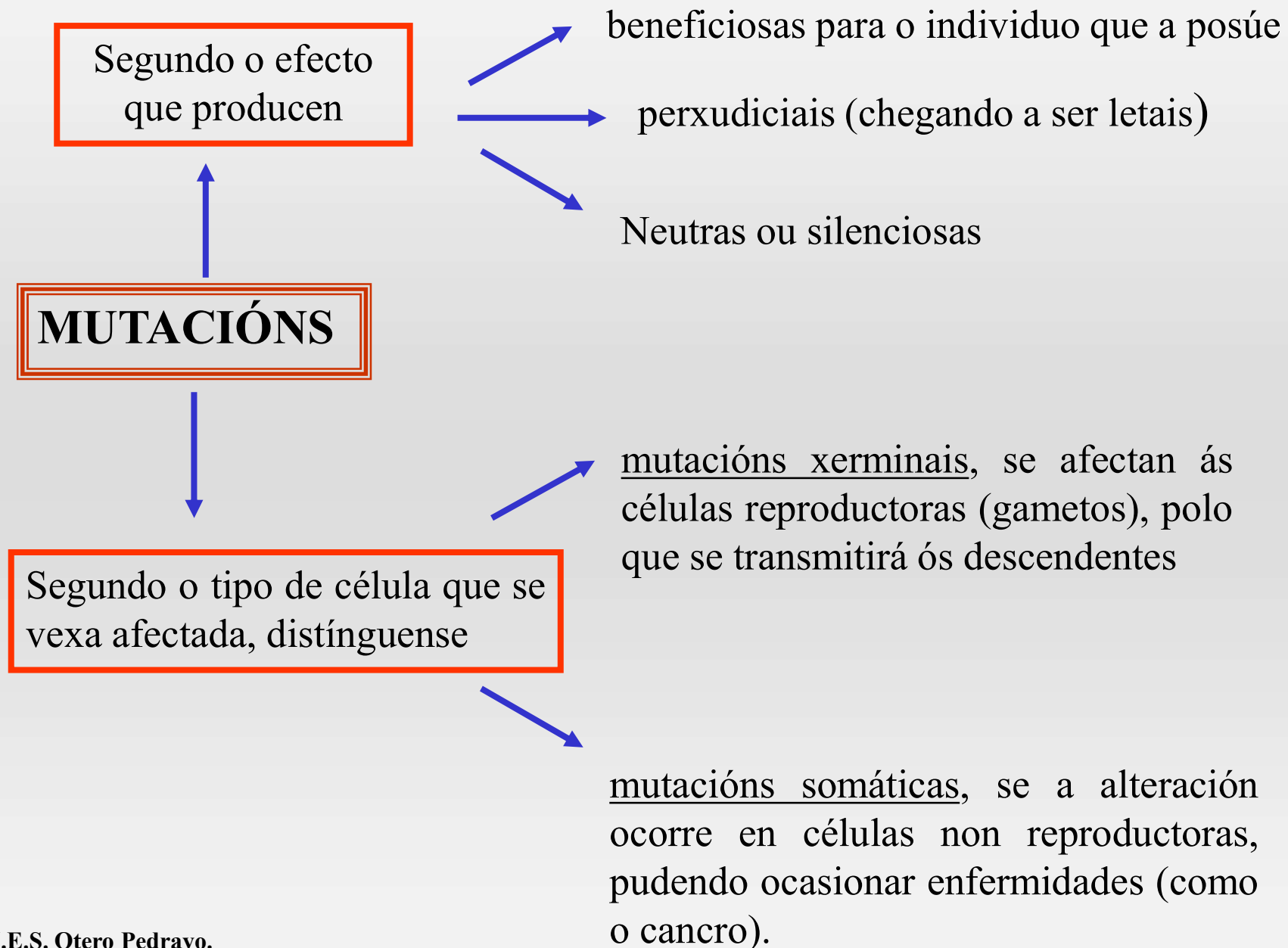
. As mutacións foron descritas por primeira vez en 1901 por un dos descubridores de Mendel, o botánico alemán Hugo De Vries.



Hugo de Vries

As mutacións son cambios no material xenético: DNA; xenes, cromosomas ou cariotipo.





A primeira medida directa do ritmo ao que se producen mutacións xenéticas no ser humano indica que é lento. A estimación é que se produce unha mutación nova, como mínimo, por cada 30 millóns das bases de ADN que forman o xenoma, (como máximo é unha mutación cada 15 millóns). Isto quere dicir todos levamos entre 100 e 200 mutacións novas no noso xenoma. A maioría destes cambios parecen non ter repercusión na saúde ou na aparencia dun individuo.

Todos somos mutantes (15-06-2011)

<http://www.abc.es/20110613/ciencia/abci-todos-somos-mutantes-201106131000.html>

**TIPOS DE MUTACIÓNS
SEGUNDO A EXTENSIÓN DO
MATERIAL AFECTADO**

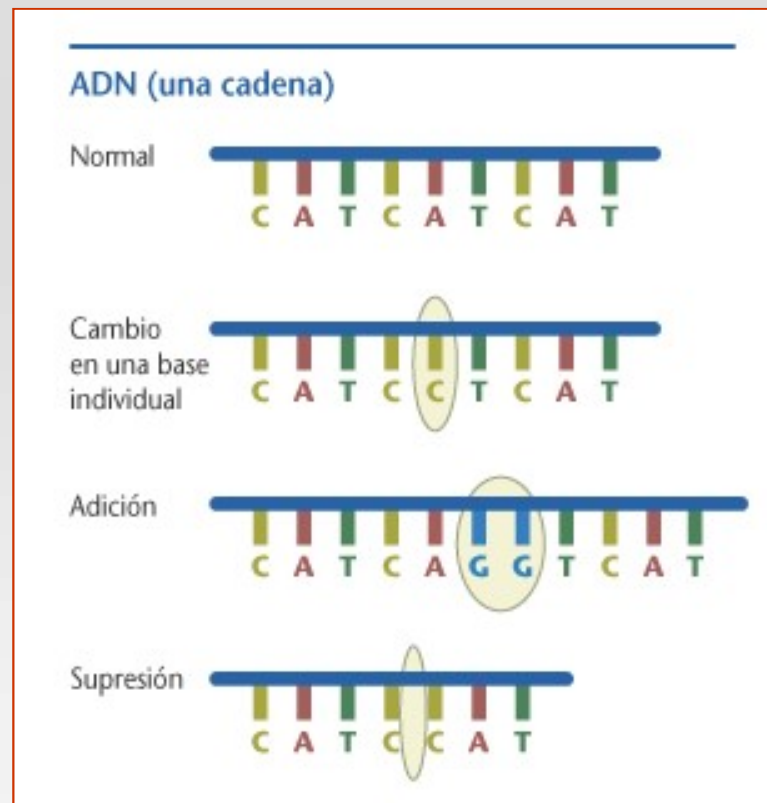
```
graph LR; A[TIPOS DE MUTACIÓNS  
SEGUNDO A EXTENSIÓN DO  
MATERIAL AFECTADO] --> B[XÉNICAS: se afectan á  
secuencia de nucleótidos  
dun xen.]; A --> C[CROMOSÓMICAS: afectan  
á estrutura dun ou varios  
cromosomas, respecto á  
secuencia dos seus xenes.]; A --> D[XENÓMICAS: se afectan ó  
xenoma modificando o  
número de cromosomas ou de  
xogos cromosómicos.];
```

XÉNICAS: se afectan á
secuencia de nucleótidos
dun xen.

CROMOSÓMICAS: afectan
á estrutura dun ou varios
cromosomas, respecto á
secuencia dos seus xenes.

XENÓMICAS: se afectan ó
xenoma modificando o
número de cromosomas ou de
xogos cromosómicos.

- **MUTACIONES XÉNICAS:** Son aquellas que **só afectan a nucleótidos illados**, ben porque se cambia un por outro, porque se engade ou se perde un nucleótido. O cambio dun nucleótido por outro pode orixinar que a proteína siga sendo funcional e a mutación pase desapercibida, pero si se engade ou se elimina un nucleótido, a alteración pode ser tan grande que a proteína non sexa funcional, provocando unha enfermidade xenética ou, mesmo, a morte.



Un caso de **mutación xénica**: a **anemia falciforme** ou drepanocitose

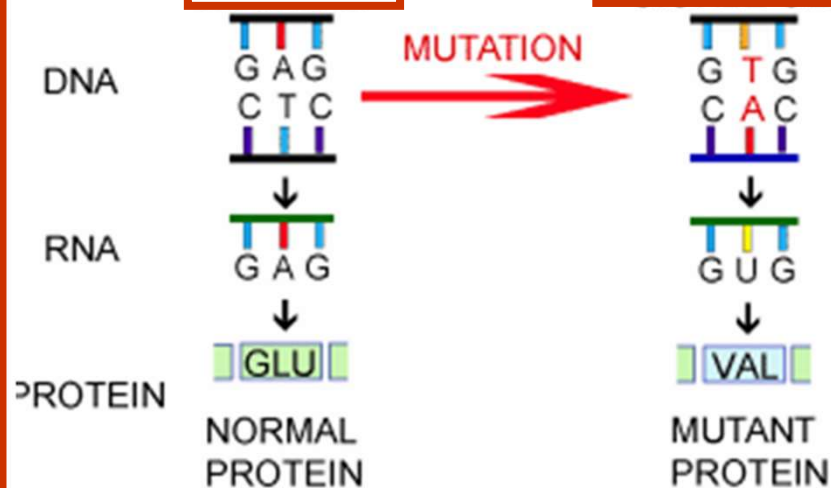




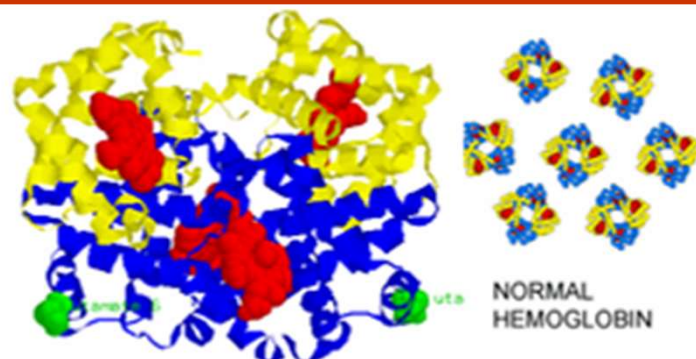
Normal



Falciforme



A anemia falciforme débese á presenza nas persoas que a padecen dunha forma de hemoglobina na que se produciu un cambio no aminoácido 6 da cadea de globina Beta (o ácido glutámico substituíuse por valina). Debido a isto os glóbulos vermellos adoptan forma de foz.



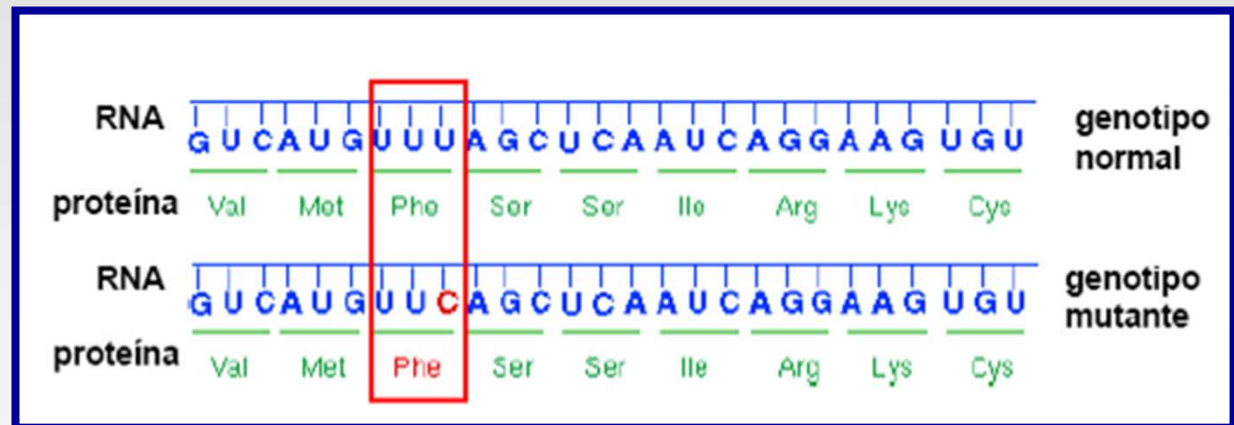
Un caso de **mutación xénica**: o albinismo



Os individuos non fabrican melanina, e polo tanto teñen a cara, cabelo e ollos brancos ou amarelos.

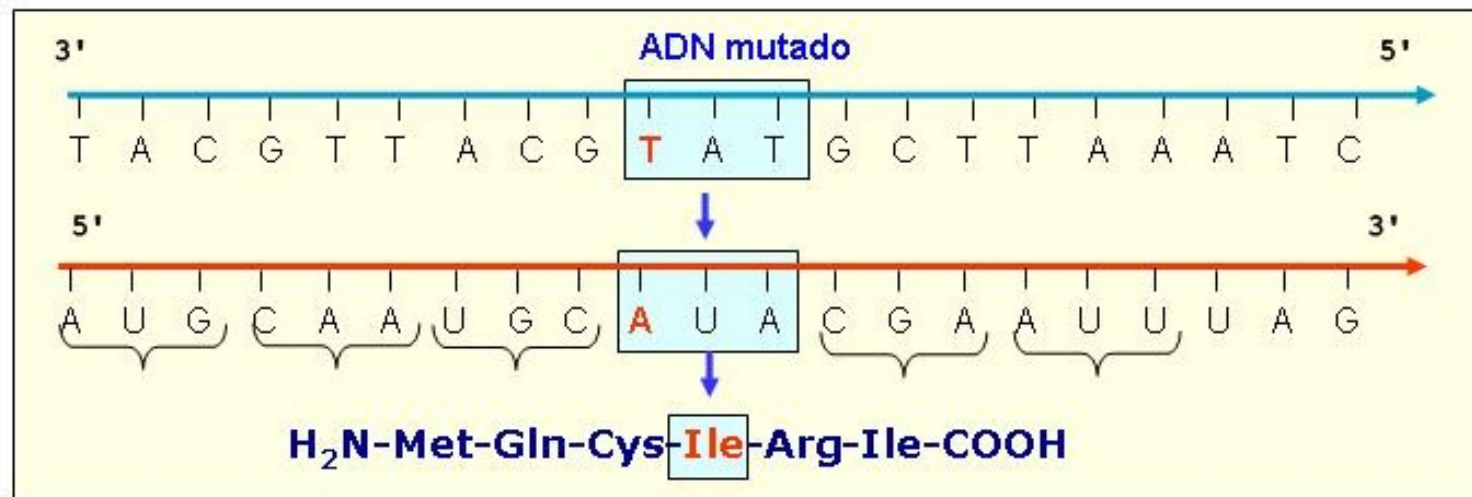
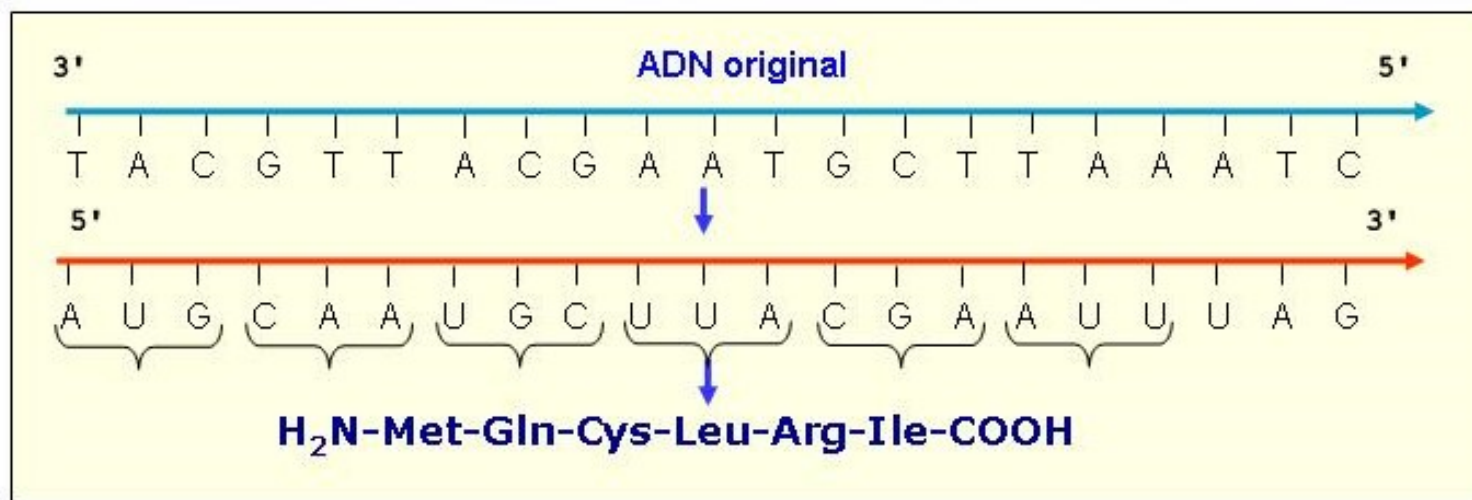
Mutación silenciosa ou neutra: o cambio da base implica a codificación do mesmo aminoácido e a proteína non se modifica. Ou se o cambio é por un aminoácido semellante ou ten lugar nunha posición que non afecta á estrutura ou función da proteína.

Debido ó carácter dexenerado do código xenético as veces unha mutación non provoca un cambio de aminoácido ➡ mutacións silenciosas, conservativas ou neutras.



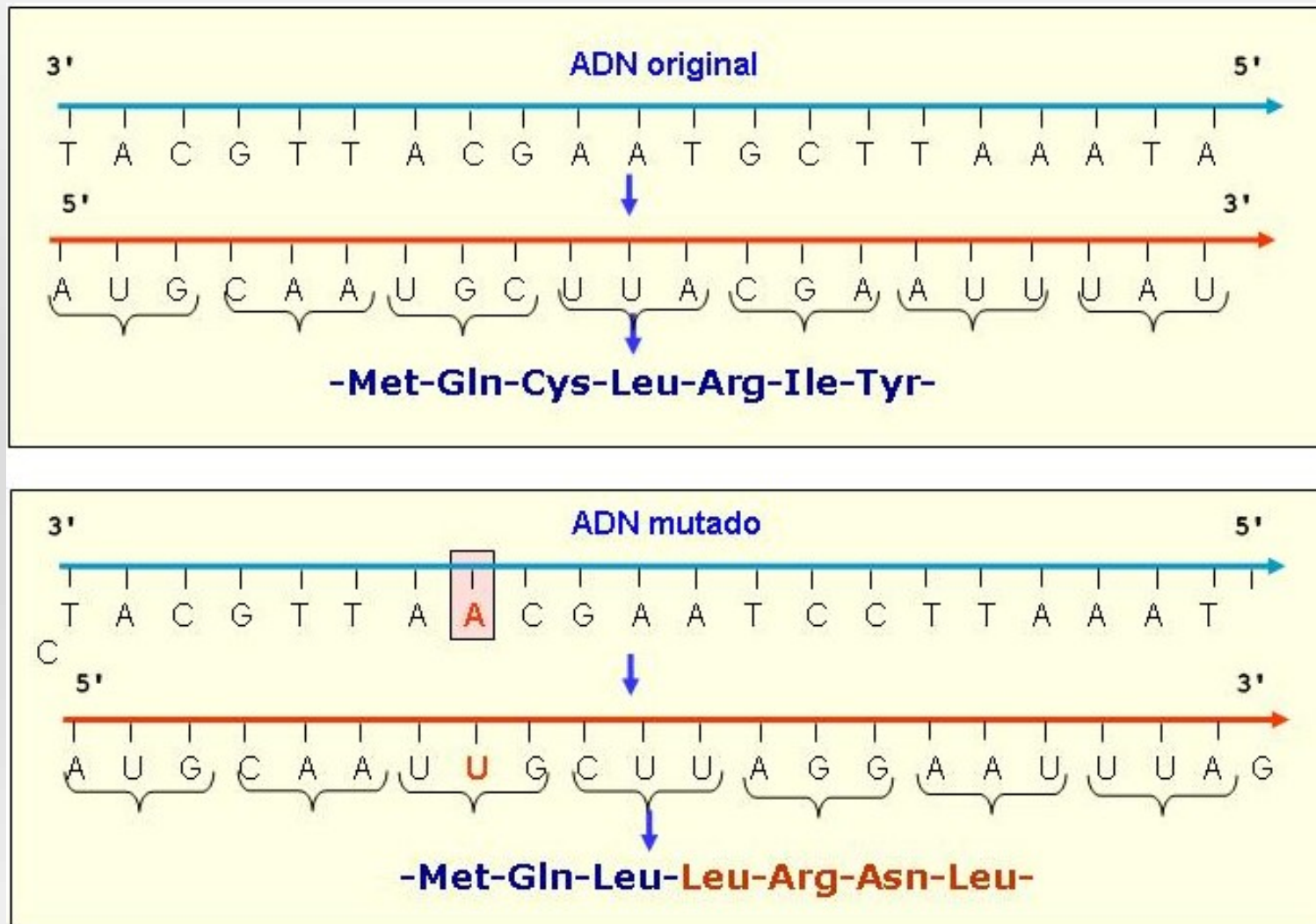
		Segunda base					
		U	C	A	G		
P r i m e r a b a s e	U	Phe UUU	Ser UCU	Tyr UAU	Cys UGU	U	T e r c e r a b a s e
		Phe UUC	Ser UCC	Tyr UAC	Cys UGC	C	
		Leu UUA	Ser UCA	Stop UAA	Stop UGA	A	
		Leu UUG	Ser UCG	Stop UAG	Trp UGG	G	
	C	Leu CUU	Pro CCU	His CAU	Arg CGU	U	
		Leu CUC	Pro CCC	His CAC	Arg CGC	C	
	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

Consecuencia dunha substitución: cambio dun aminoácido por outro



Fonte: Páxina do profesor José Luís Sánchez Guillén

Consecuencia dunha adición: corremento na orde de lectura



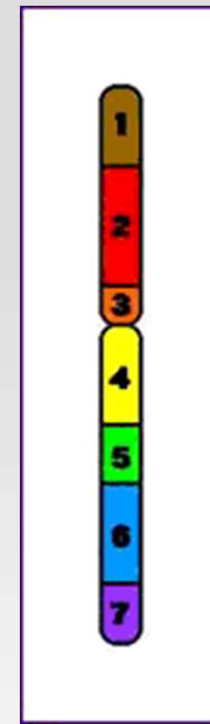
Fonte: Páxina do profesor José Luís Sánchez Guillén

http://www.unav.es/genetica/GMH/6_2.swf

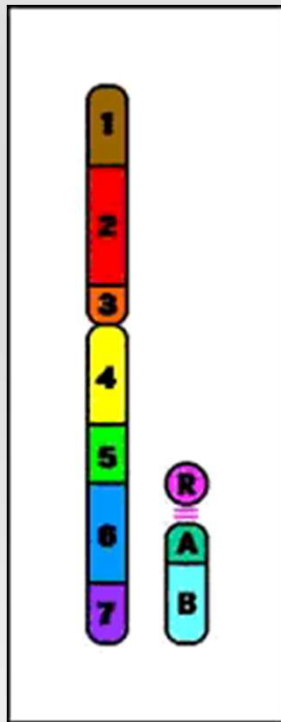
- **Mutacións CROMOSÓMICAS:** Son mutacións que afectan á integridade dos cromosomas e, polo tanto, á información que levan. Poden deberse a problemas durante o sobrecruzamento levado a cabo para a recombinación xenética. Segundo como se produza hai varios tipos:

Deleción: pérdese un fragmento de cromosoma, polo que se perde información.

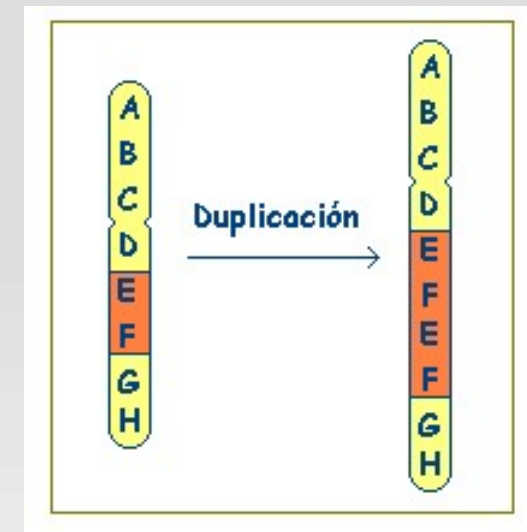
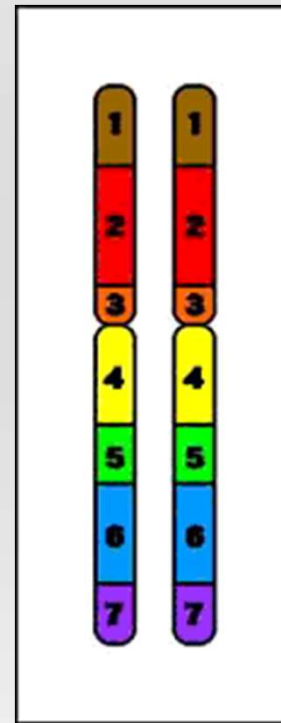
Chámanse **deficiencias** cando se perde un segmento terminal.



- **Adición:** incorpórase ó cromosoma un grupo de nucleótidos.



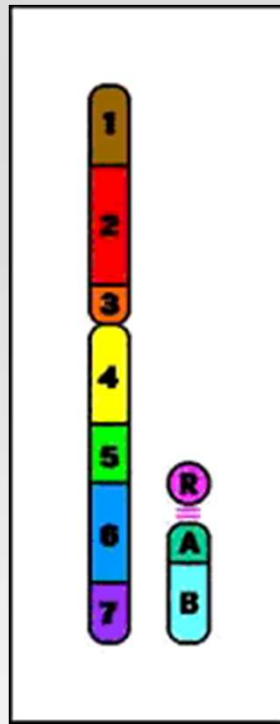
- **Duplicación:** duplícase un fragmento de cromosoma.



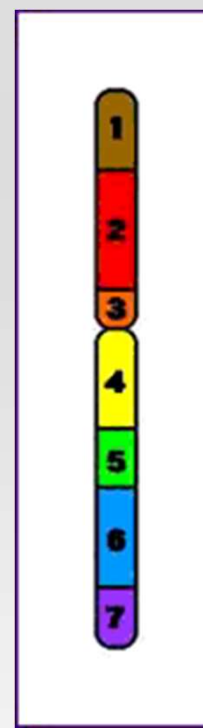
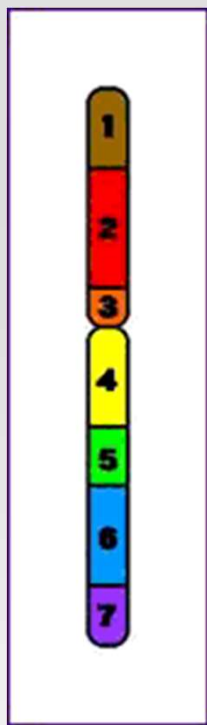
- **Translocación:**

As translocacións poden ser:

- a) Intracromosómicas: o cambio ten lugar dentro do cromosoma.
- b) Intercromosómicas ou trasposicións: o segmento pasa a situarse en outro cromosoma.



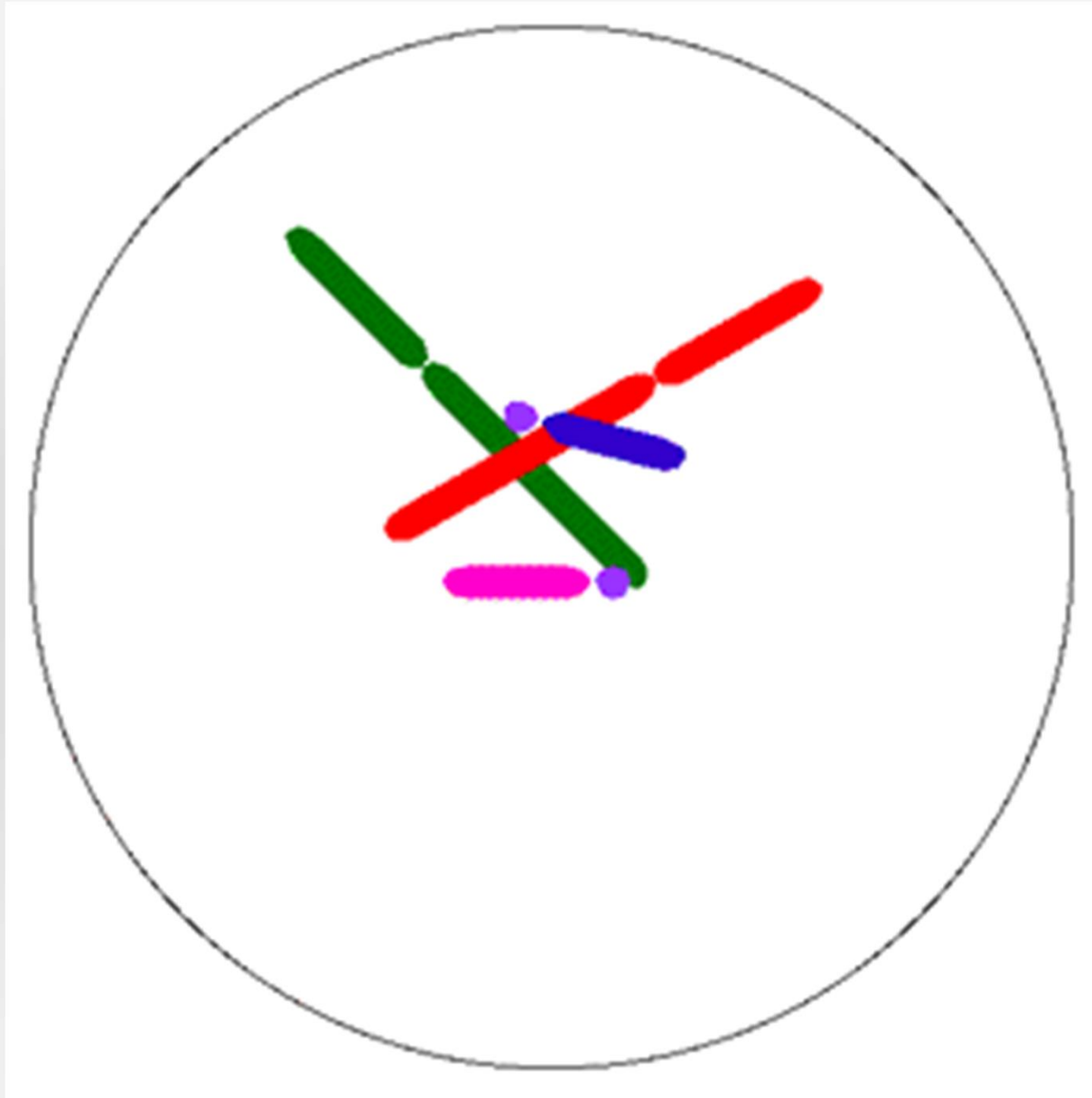
- **Inversión:** cando un fragmento dun cromosoma invirte o seu sentido, co cal non poderá ser lido na orde correcto, aínda que si no inverso.



Mutacións xenómicas son alteracións no que varía o número normal de cromosomas das células dunha especie. Frecuentemente ocorre durante a meiose ó non producirse correctamente a separación dos cromosomas ou das cromátidas. Diferencian dúas clases:

-Aneuploidías

-Euploidías

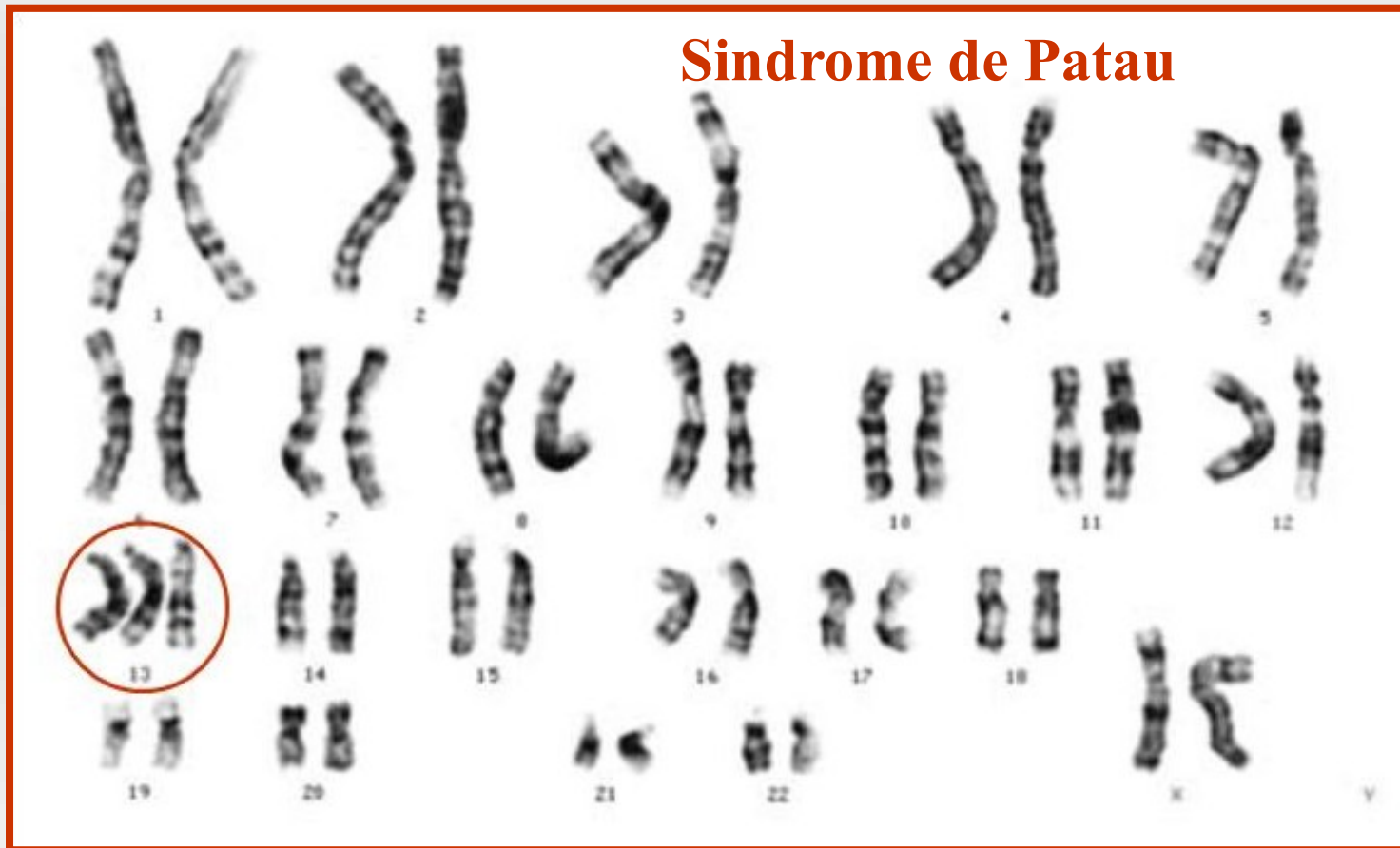


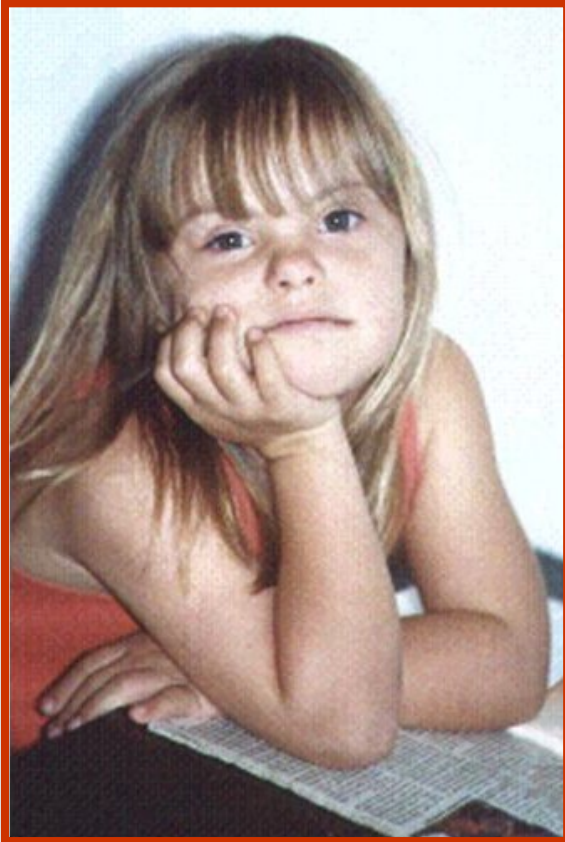
Aneuploidías

Alteracións no número normal dunha dotación cromosómica. Así, nas células diploides se ten un cromosoma de máis (trisomía) ou de menos (monosomía) con respecto á dotación normal.



Algunhas aneuploidías autosómicas



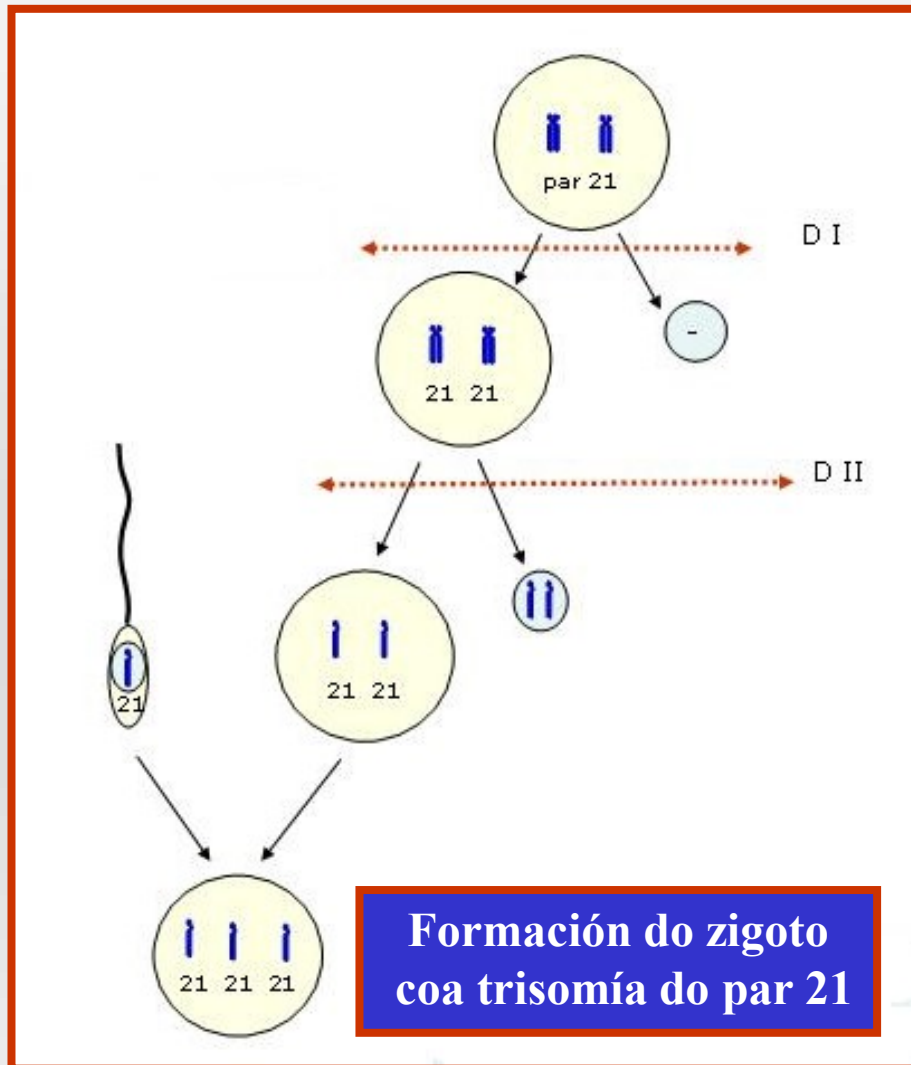


Trisomía do par 21 que orixina o **síndrome de Down** (mongolismo).



J. Lejeune (1960)

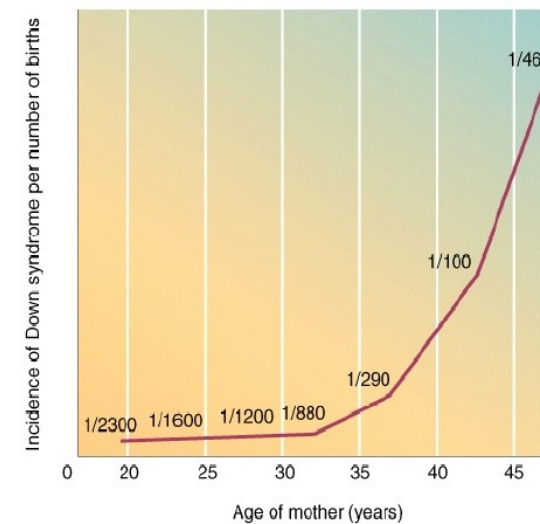
S. Down



No 95% dos casos é no óvulo onde aparece o cromosoma extra

Formación do óvulo sen disgregación do par 21

EDAD MATERNA Y FRECUENCIA SINDROME DOWN



La edad del padre también importa en la salud del hijo

Cuanto más años tiene el padre, mayor es la probabilidad de que sus hijos sufran mutaciones genéticas, según un estudio que publica la revista especializada 'Nature'.

El efecto de la edad es un incremento de aproximadamente dos nuevas mutaciones espontáneas por cada año adicional en la edad del padre en el momento de la concepción, o dicho de otra manera, **cada 16,5 años el número de mutaciones genéticas se duplica**, según el estudio de genetistas de Islandia, Dinamarca y Reino Unido.

"Un padre de 20 años transmite en promedio unas 25 nuevas mutaciones a su hijo, uno de 40 años, unas 65", señalan los expertos. En cambio, las madres son responsables de 15 de las llamadas mutaciones de novo, e independientemente de su edad.

Las mutaciones espontáneas son las que se dan en las bases del ADN, las letras que escriben el código genético, generando un cambio en su sentido o en su replicación. **En el caso de las mujeres, con la edad lo que aumenta es el riesgo de transmitir anomalías cromosómicas**, es decir, cambios que afectan a un cromosoma entero y que son responsables de trastornos como el síndrome de Down. Al contrario que las mutaciones genéticas, las anomalías cromosómicas tienen mayores consecuencias para la salud.

Algumas aneuploidias nos heterocromosomas

Síndrome de Klinefelter (44+ XXY)

Escaso desenvolvimento das gónadas, aspecto de eunuco.

Síndrome do duplo Y (44+ XYY)

Personalidade infantil, baixo coeficiente intelectual, comportamento antisocial e agressividade.

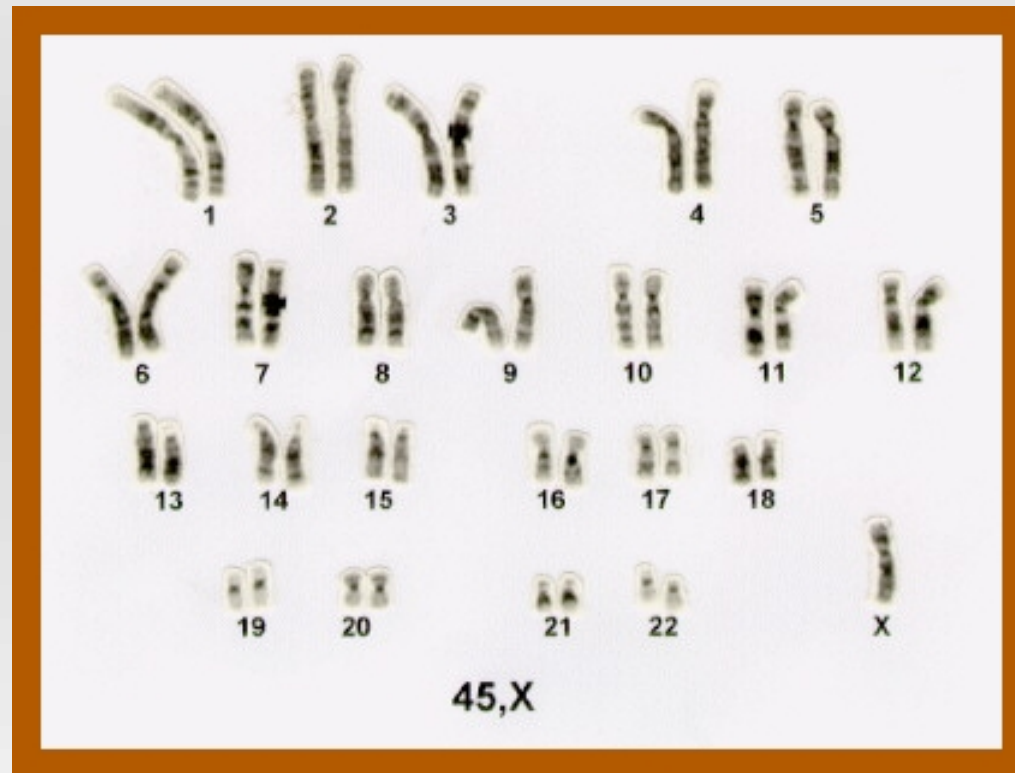
Síndrome de Turner (44+ X)

Aspecto masculino, enanismo, atrofia dos ovários.

Síndrome de Triple X (44+ XXX)

Infantilismo e escaso desenvolvimento das mamas e xenitais externos.

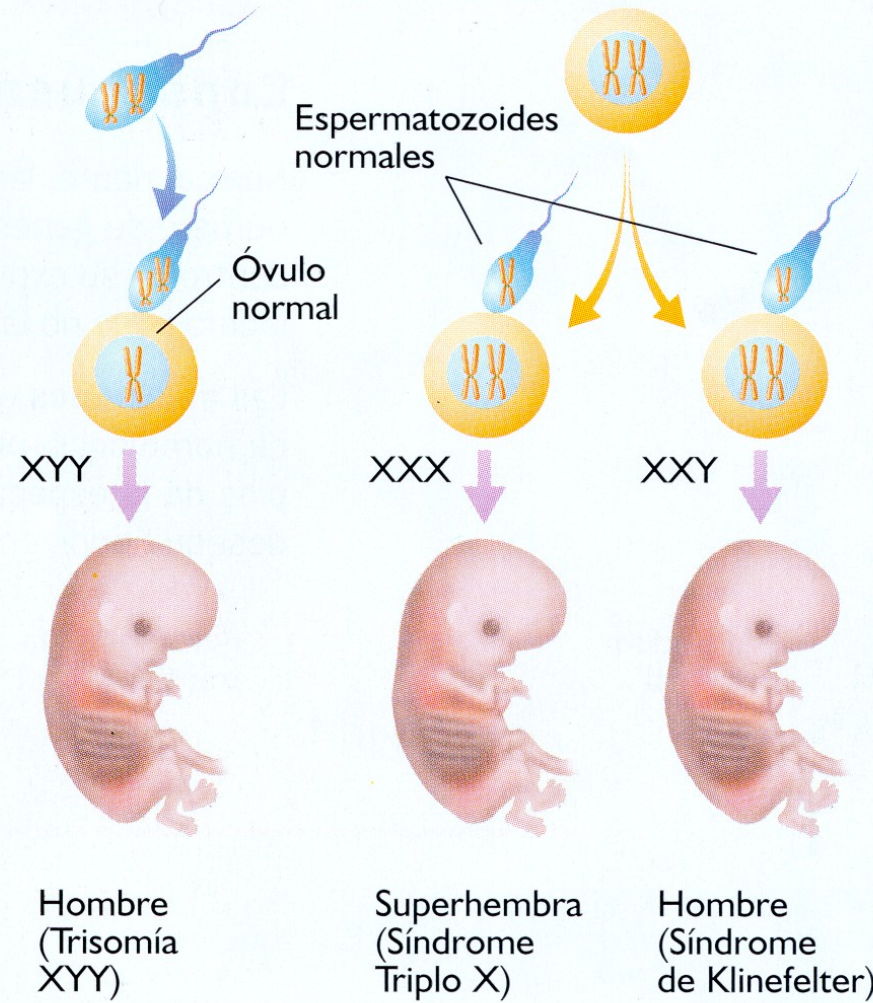
Un caso de monosomía é o **síndrome de Turner**, as personas, de sexo feminino, só teñen un cromosoma X, en lugar dos dous habituais; son estériles e cos caracteres sexuais pouco desenvolvidos.



TRISOMÍAS EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Espermatozoide con
dos cromosomas Y

Óvulo con dos
cromosomas X



Amniocentesis



Amniocentesis

Un test sanguíneo evita las amniocentesis innecesarias

La prueba que detecta anomalías fetales estará disponible en enero por 700 euros

RAQUEL VIDALES
Madrid

No supone el fin de la amniocentesis o la biopsia corial, pero puede evitar que estas pruebas de diagnóstico prenatal, que implican un riesgo de aborto de entre el 0,5% y el 1%, se realicen de forma innecesaria. Se trata de un simple análisis del ADN fetal presente en la sangre materna, hasta ahora muy difícil de aislar, que permite detectar las anomalías cromosómicas más frecuentes, entre ellas el síndrome de Down. Tiene un 99%

de fiabilidad y no entraña peligro para el embarazo, según Labco, el laboratorio que comercializará esta técnica en España y Portugal desde enero. En principio estará solo disponible en hospitales privados y costará unos 700 euros.

La prueba, que lleva un año practicándose en EE UU y es muy similar a otra introducida ya en Alemania, Austria, Suiza y Liechtenstein, puede realizarse a partir de las 10 semanas de gestación e introduce una gran mejora en el método de cribado actual previo a la amniocentesis o la biopsia co-

rial, que tiene una fiabilidad del 85% y se basa en tres variables: la edad de la madre, la ecografía del primer trimestre y el análisis bioquímico de dos marcadores de la sangre materna. "Con estos resultados se elabora un índice de riesgo que da en torno al 5% de falsos positivos. Con la nueva técnica, al acceder al ADN del propio feto, los falsos positivos se reducen al 0,1% y pueden evitarse las amniocentesis innecesarias", explica Vincenzo Cirigliano, especialista en genética molecular de Labco.

La nueva técnica es capaz de

detectar la presencia de tres copias de un cromosoma, en lugar de dos, en el par número 21, causa del síndrome de Down. Pero también puede revelar anomalías en los pares 13 y 18, raíz de otros trastornos genéticos.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia se muestra prudente a la hora de evaluar esta técnica. "Puede ser un avance, pero hay que esperar para considerarla válida", afirma Josep Maria Laila. "No lo rechazamos, pero tampoco nos atrevemos a recomendar su prescripción", precisa.

Euploidías. Alteracións no número de dotacións cromosómicas (n). Nunha especie diploide o normal son dous ($2n$); cando só existe unha dotación chámase **monoploidía** (n) (observado nalgúñas plantas), se teñen tres ($3n$), catro ($4n$), seis ($6n$) ou máis fálase de **poliploidía** (o trigo actual é un hexaploide con $6n$ cromosomas).



O trigo fariñeiro actual ou trigo "dinkel" (*Triticum aestivum*) ten en todas as súas células seis dotacións cromosómicas ($6n = 42$ cromosomas)

CAUSAS DAS MUTACIÓNS

Mutacións espontáneas ou naturais producidas por:

- Erros na replicación que permitan que se cambien uns nucleótidos por outros ou, mesmo, que desaparezan ou se intercalen nucleótidos.
- Por lesións fortuítas.
- Por transposicións de certos segmentos do ADN (menores que un xene, un xene, ou un grupo de xenes).
- Erros na meiose que alteren a estrutura física dos cromosomas ou o seu número.

As mutacións espontáneas poden ocorrer cunha frecuencia de 10^{-7} - 10^{-11} por pares de bases durante unha replicación.

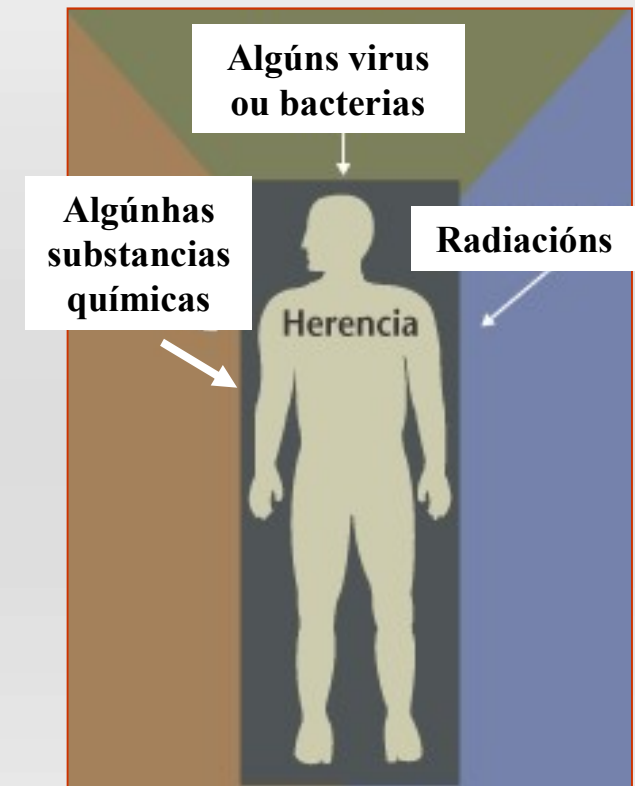
Mutacións inducidas

Axentes mutáxenos:

a) **Físicos**: radicacións ionizantes (raios X, radiación α , β e γ da desintegración radiactiva) e radiacións non ionizantes (raios ultravioletas: UVA e UVB).

b) **Químicos**: diversas substancias con poder mutaxénico: ácido nitroso, axentes alquilantes (engaden grupos metilo ou etilo ás bases como o metasulfonato de etilo), benzopireno (presente no fume do tabaco), análogos de bases (5-bromouracilo), colorantes (laranja de acridina), etc.

c) **Microorganismos**: virus, bacterias.

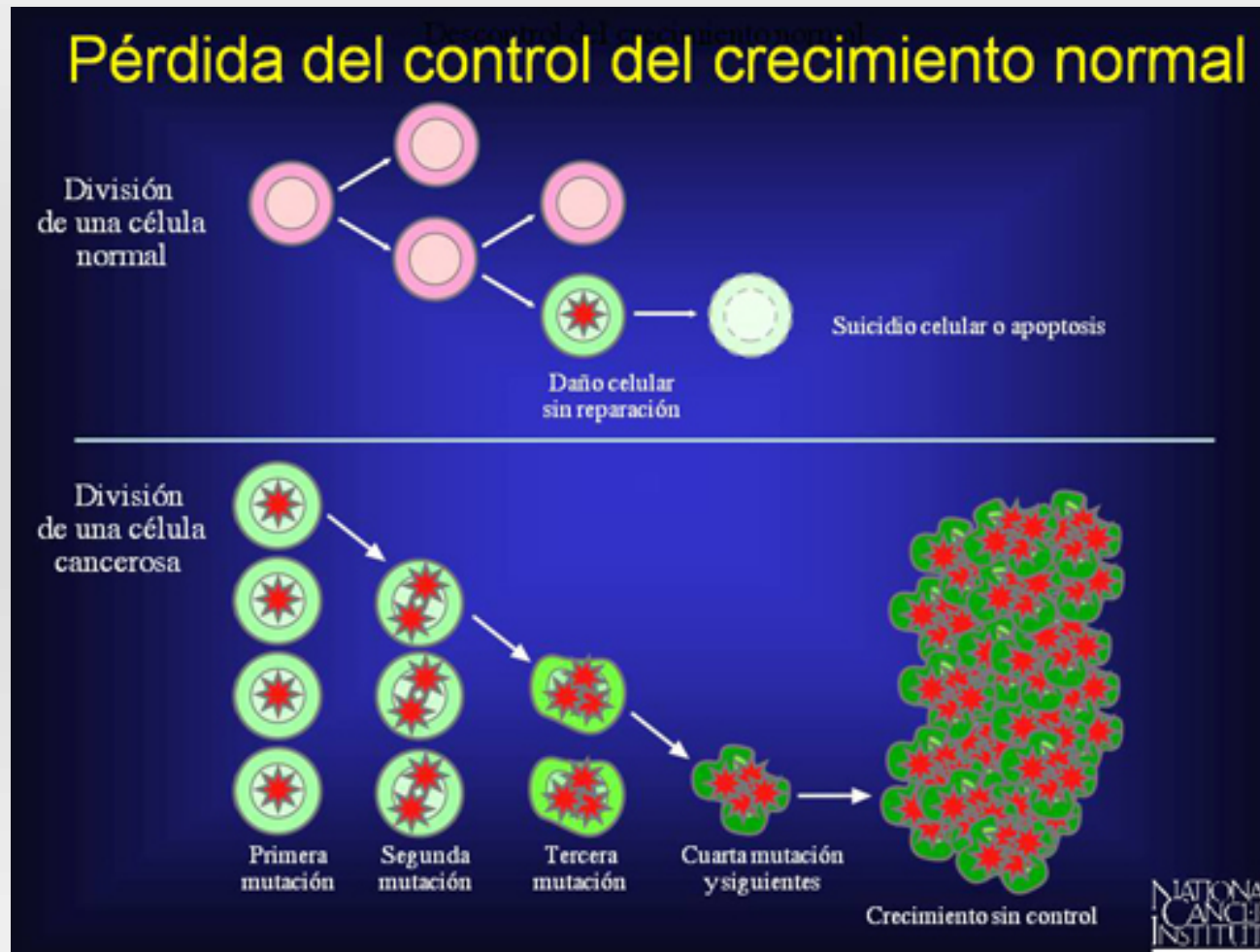


CONSECUENCIAS DAS MUTACIÓNS

En resumen, as mutacións son a base de:

- a) a variabilidade xenética dentro de cada especie.
- b) a orixe e a evolución das especies.
- c) a aparición de enfermidades hereditarias e cancros.

MUTACIONES E CANCRO

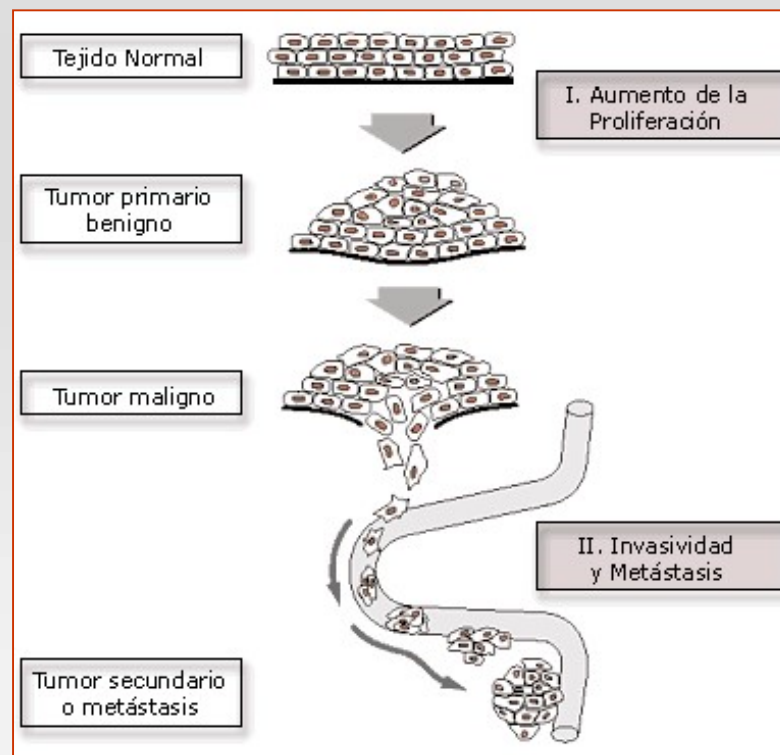


http://www.elmundo.es/graficos/multimedia/salud_oncologia.html

¿QUE É O CANCRO?

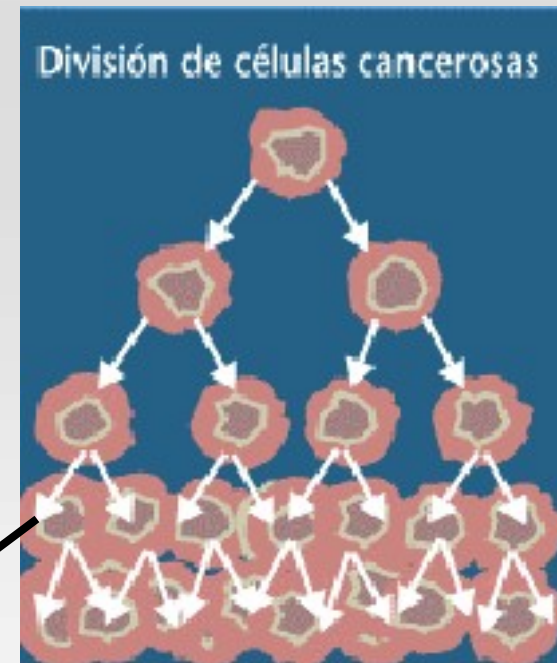
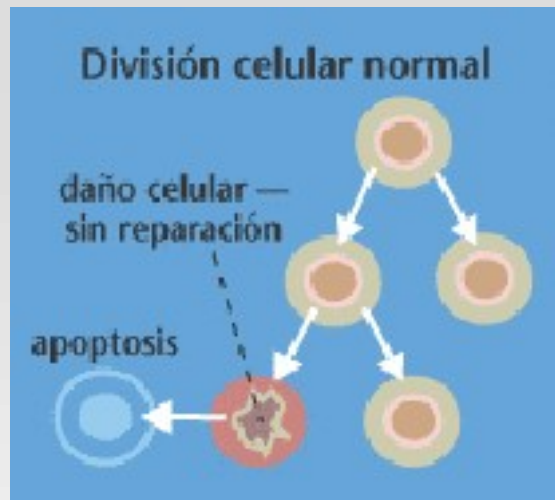
A aparición dun cancro é o resultado de dous procesos sucesivos:

- o aumento descontrolado da proliferación dun grupo de células que dá lugar a un tumor ou neoplasia
- A posterior adquisición por estas células de capacidade de diseminarse desde o seu sitio natural no organismo e colonizar e proliferar en outros tecidos ou órganos (proceso coñecido como metástase).



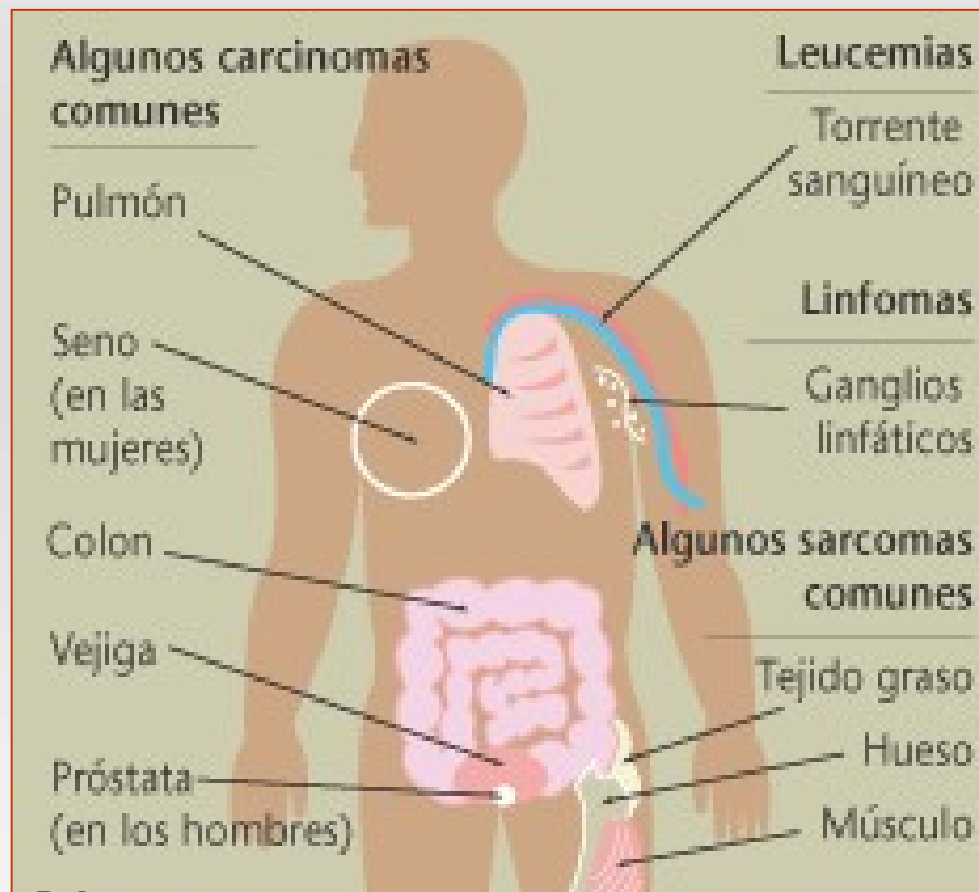
Cancro

Se só ten lugar un aumento do crecemento dun grupo de células no lugar onde normalmente se atopan, fálase dun **tumor benigno**. Polo contrario, cando as células dun tumor son capaces de invadir os tecidos circundantes ou distantes, tras penetrar no torrente circulatorio sanguíneo ou linfático, e formar metástase fálase dun **tumor maligno ou cancro**.



As células cancerosas son inmortais, escapan a apoptose (morte celular)

O cancro **non é unha única enfermidade**, senón un grupo de ó menos 100 enfermidades distintas aínda que relacionadas, a miúdo con causas diferentes.



Algunos prefijos utilizados para nombrar los cánceres	
PREFIJO	SIGNIFICA
adeno-	glándula
condro-	cartilago
eritro-	glóbulo rojo
hemangio-	vasos sanguíneos
hepato-	hígado
lipo-	tejido graso
linfo-	linfocito
melano-	célula de pigmento
mielo-	médula ósea
mio-	músculo
osteo-	hueso

CARACTERÍSTICAS COMÚNS DAS CÉLULAS CANCERÍXENAS

- ❖ Divídense indefinidamente.
- ❖ Evitan a morte celular programada (apoptose).
- ❖ Ausencia de diferenciación que conleva falta de especialización ou de función celular (anaplasia).
- ❖ Ignoran as señais moleculares inhibidoras do crecemento.
- ❖ Non dependen de señais externas para crecer.
- ❖ Secretan substancias responsables da formación dunha densa rede de vasos sanguíneos (angioxénese) para nutrirse, o que favorece o crecemento e a proliferación.
- ❖ Invaden os tecidos veciños, infiltrándose neles e propáganse a distancia polos vasos sanguíneos e linfáticos, para despois desenvolver tumores malignos secundarios (metástase).

Os diferentes tipos de cancro

O cancro pode xurdir case en calquera parte do corpo.

O carcinoma, o máis común entre os diferentes tipos de cancro, provén das células que cobren as superficies externas e internas do corpo.

Os sarcomas son cancros que aparecen nas células que se atopan nos tecidos que sostén o corpo como o oso, o cartílago, o tecido conectivo, o músculo e a graxa.

Os linfomas son cancros que se orixinan nos ganglios linfáticos e nos tecidos do sistema inmune do corpo.

As leucemias son cancros de células do sangue producidas na medula ósea.

Os neuroblastomas ou gliomas no tecido nervioso

MUTACIONES XENÉTICAS E CANCRO

Todos os cancros orixínanse como consecuencia de **mutacións** nos xenes das células.

O cancro procede de mutacións en:

- protooncoxenes,**
- xenes supresores de tumores e**
- xenes de reparación do DNA.**

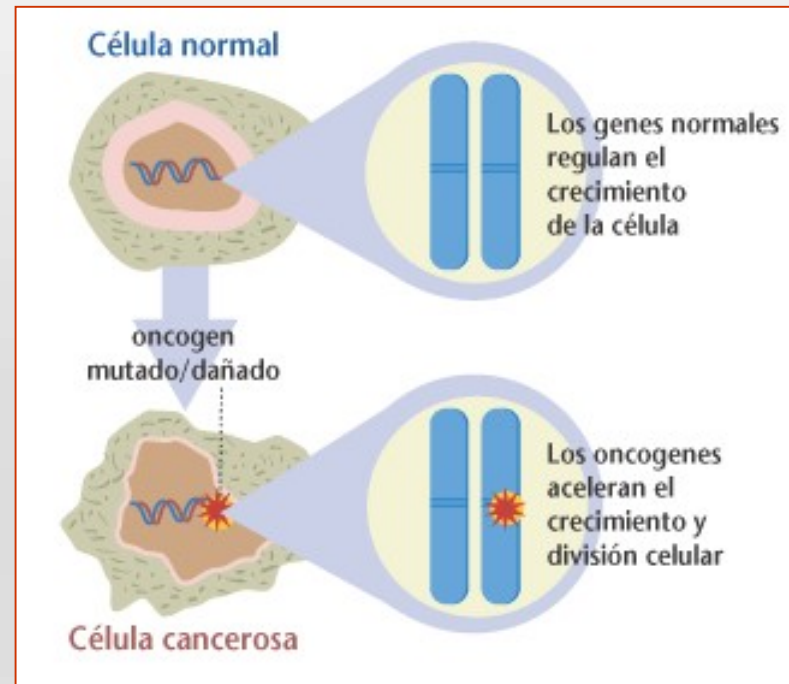
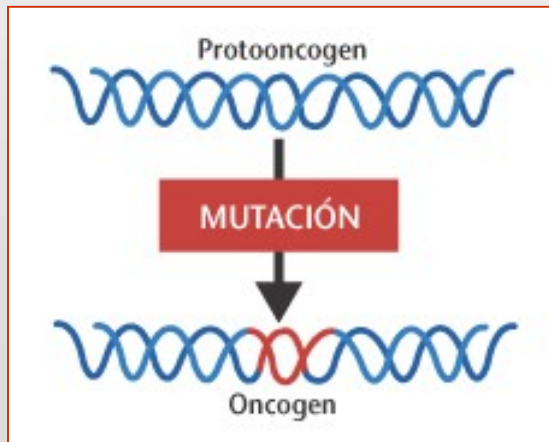
Unha soa mutación non causa cancro

O cancro tende a implicar mutacións múltiples

Comunmente, o cancro xurde debido á acumulación de mutacións que inclúen a oncoxenes, xenes supresores de tumor e xenes reparadores de ADN.



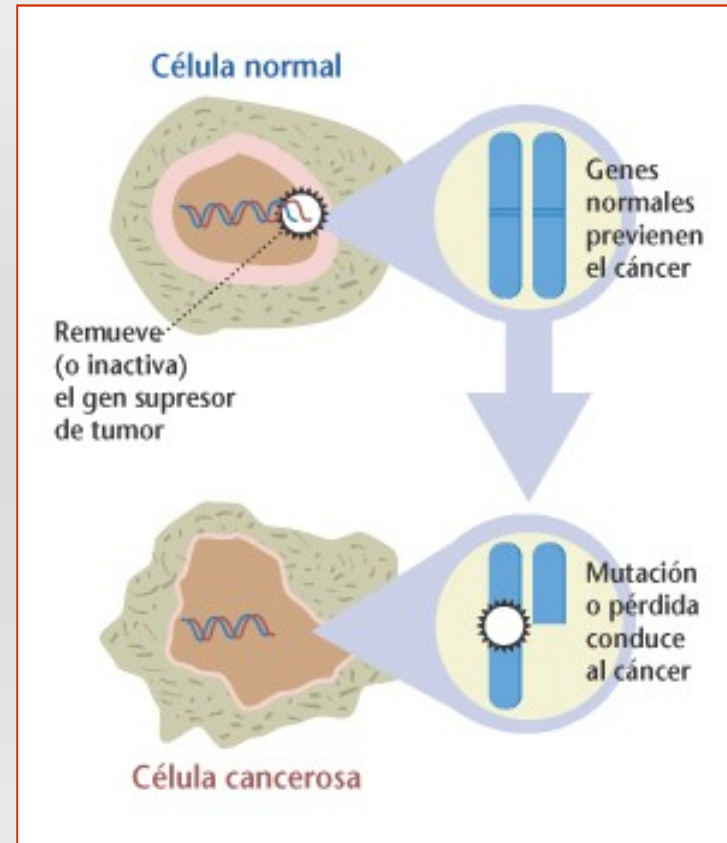
MUTACIONES EN PROTOONCOGENES



Os protooncogenes codifican a produción de proteínas involucradas no control do crecemento. Sen embargo, os oncoxenes codifican versións alteradas (ou cantidades excesivas) destas proteínas de control de crecemento, alterando desta maneira a sinal de crecemento das células.

MUTACIONES EN GENES SUPRESORES DE TUMORES

Os xenes supresores de tumor son unha familia de xenes normais que ordenan ás células a producir proteínas que restrinxen o crecemento e a división de células. A perda destas proteínas permite que as células crezan e se dividan de forma incontrolada.



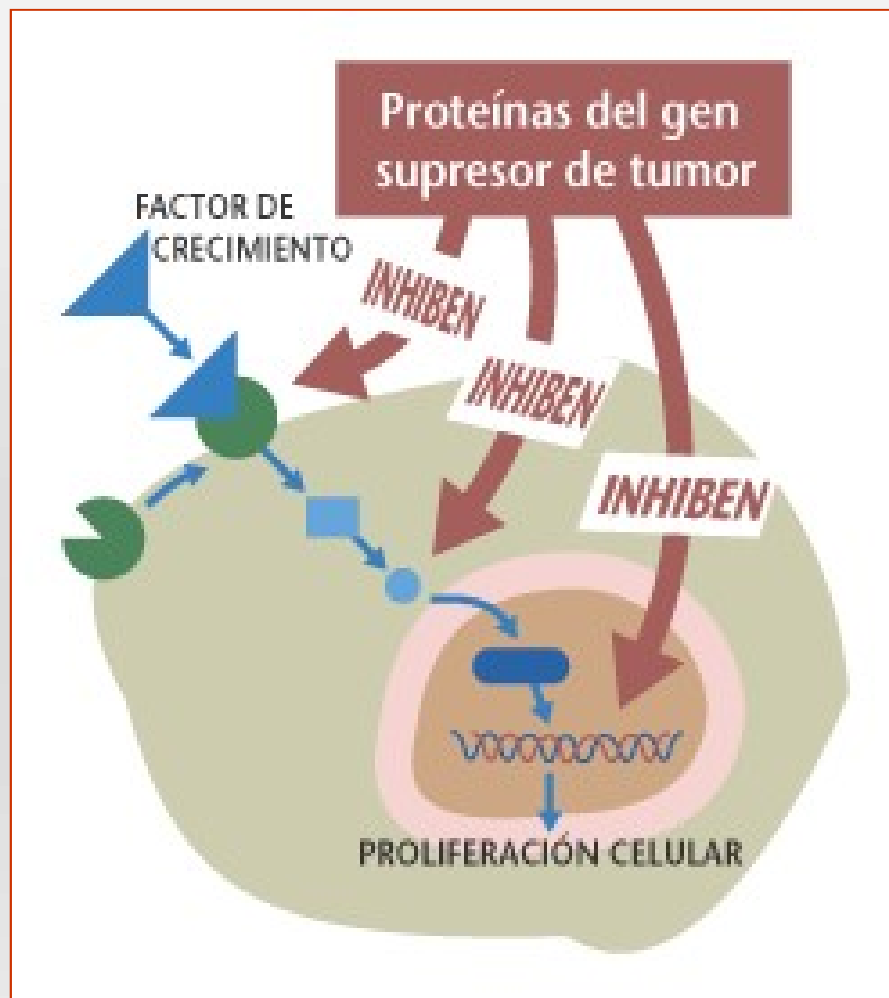
O xen supresor de tumores mellor coñecido é o p53 que codifica proteína p53 que teñen como función:

- Activan as encimas que corri xen erros no ADN.
- Deteñen o ciclo celular na fase G1 da interfase para que non se replique o ADN.
- Provocan a apoptose evitando a proliferación incontrolada das células

O Consorcio Internacional do xenoma do cancro, pretende identificar antes do 2013 as alteracións xenómicas dos 50 tipos de cancro máis comúns (España estudia as bases xénicas da leucemia linfocítica común en adultos)

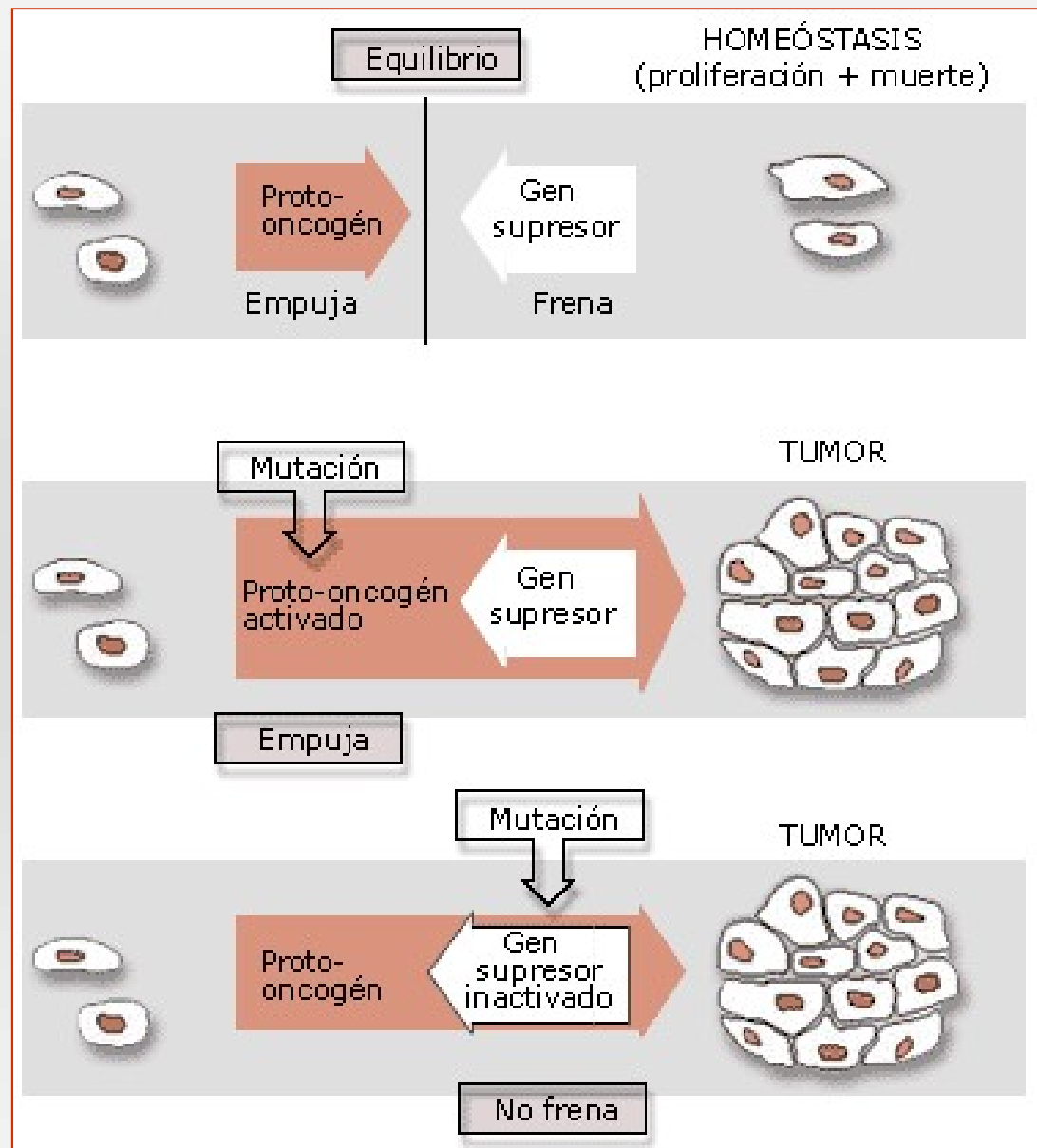
<http://www.icgc.org/>





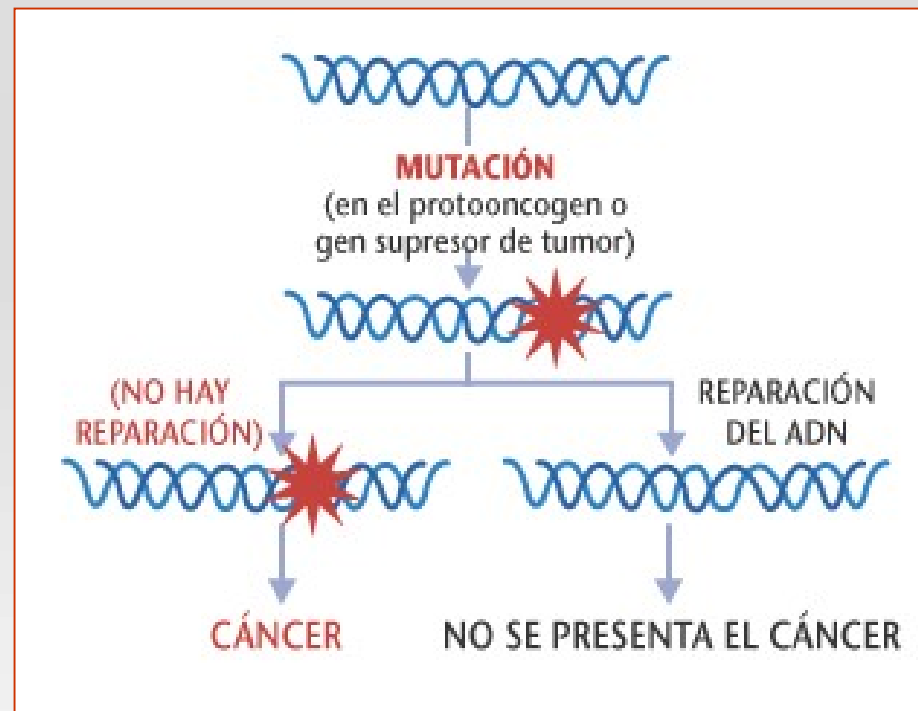
Os xenes supresores de tumor actúan como os freos dun automóbil. A perda da función do xene supresor de tumor é como ter freos que non funcionan, polo tanto permitindo á célula que se divida e creza continuamente.

O cancro de colón e de mama están relacionados coa alteración nos xenes de reparación do ADN.



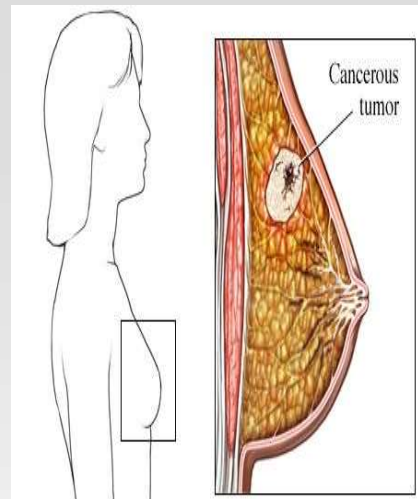
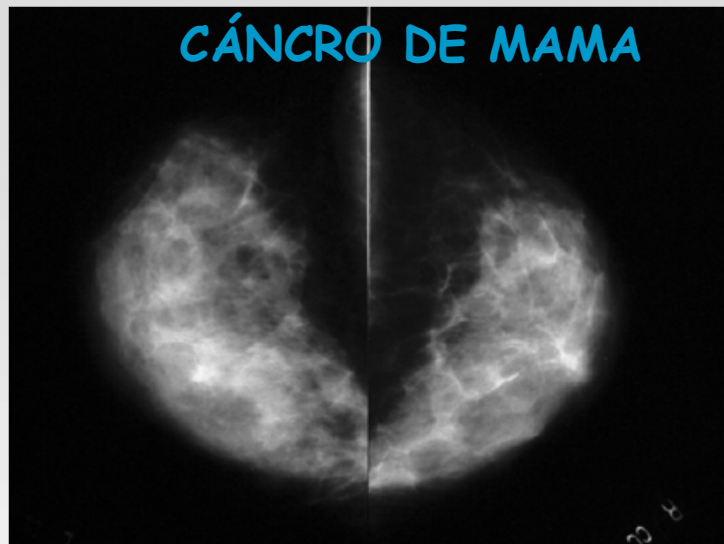
MUTACIÓNS EN XENES REPARADORES DO ADN

Os “xenes reparadores de ADN” corrixen erros que se producen cando as células duplican o seu ADN, o cal a súa vez permite mutacións subsecuentes nos xenes supresores de tumor e que os protooncoxenes se acumulen.



CANCRO E HERDANZA

O cancro é unha **enfermidade xenética** porque se produce por mutacións. Sen embargo, **xeralmente non é hereditaria**. É dicir, que salvo unha pequena porcentaxe, o cancro non se transmite de pais/nais a fillos.



80% esporádicos

**20% predisposición
xenética**

Existen outros defectos xenéticos hereditarios, os que transmiten unha **predisposición a desenvolver un tipo específico de cancro**. Un exemplo é o Xeroderma pigmentosum: os individuos que padecen este síndrome teñen un risco moi elevado de cancro de pel como consecuencia da mutación de xenes encargados de reparar os danos causados pola luz ultravioleta no DNA celular.

Hoxe se coñecen uns 20 xenes ligados a cancros familiares.

Todas as células dun tumor, benigno ou maligno, derivan dunha soa célula: é dicir, os tumores son monoclonais.