

GENETICA HUMANA



MUTUACIONES

DEFINICION

Una mutación se define como cualquier cambio en la secuencia de un nucleótido o en la organización del DNA TIPOS

CROMOSOMICAS: Mutaciones cromosómicas

Las mutaciones cromosómicas son mucho menos comunes que las genómicas, y ocurren con una tasa aproximada de una reordenación por cada 1.700 divisiones celulares. Aunque la frecuencia de las mutaciones genómicas y cromosómicas puede parecer elevada, raramente se perpetúan de una generación a otra porque suelen ser incompatibles con la vida o con la reproducción normal

GENICAS

Las mutaciones génicas, incluidas las sustituciones de pares de bases, las inserciones y las deleciones, se originan mediante dos mecanismos básicos: errores producidos durante el proceso normal de replicación del DNA o mutaciones ocasionadas por un fallo en la reparación del DNA dañado, al intentar devolver la secuencia tal como era antes del daño.



GENOMICAS

Las mutaciones genómicas producen aneuploidía cromosómica y son las mutaciones observadas con más frecuencia en los seres humanos, con una tasa de error de segregación de una por cada 25 a 50 divisiones celulares meióticas.

Esta estimación es claramente a la baja, puesto que las consecuencias para el desarrollo embrionario de muchas de estas mutaciones pueden ser tan graves que los fetos aneuploides resultantes son abortados de manera espontánea poco después de la concepción, sin llegar a ser detectados.



MUTUACIONES CAMBIO DE SENTIDO

La sustitución de un único nucleótido (o mutación puntual) en una secuencia de DNA puede alterar el código en un triplete de bases y causar la sustitución de un aminoácido por otro en el producto génico. Esas mutaciones se denominan mutaciones de cambio de sentido (missense en inglés) porque alteran el significado de la cadena codificante del gen, al especificar un aminoácido diferente.

MUTUACIONES CAMBIOS DE PROCESAMIENTO DE RNA

Todos esos pasos en la maduración del RNA dependen de secuencias específicas en el mRNA. Se han descrito dos tipos generales de mutaciones de sitios de corte y empalme. Para que los intrones del RNA no procesado se separen y los exones se empalmen para dar lugar a un RNA maduro, es necesaria una secuencia específica de nucleótidos, situada en la unión exón-intrón (sitio donante 5') o en la unión exónintrón (sitio aceptante 3'), o cerca de ellas



GENETICA HUMANA



POLIMORFISMO

DEFINICION

La secuencia de DNA en exactamente el mismo punto de un cromosoma es muy similar en los cromosomas de muchos individuos en todo el mundo. De hecho, en un segmento de DNA humano de unos 1.000 pares de bases elegido al azar sólo varía, de media, un par de bases entre dos cromosomas homólogos heredados de los progenitores (suponiendo que los progenitores no estén emparentados). Cuando una variante es tan común que se encuentra en más del 1% de los cromosomas en la población general, constituye lo que se conoce como polimorfismo genético

POLIMORFISMOS DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO (SNP)

Los polimorfismos más sencillos y más frecuentes de todos son los polimorfismos de un único nucleótido (SNP; del inglés single nucleotide polymorphisms). En general, tienen sólo dos alelos que corresponden a dos bases distintas que ocupan un determinado sitio en el genoma..



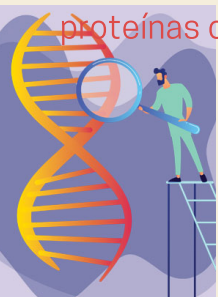
POLIMORFISMOS DE INSERCIÓN-DELECIÓN

El número de indels en el genoma es del orden de centenares de miles. Aproximadamente la mitad se denominan simples, porque sólo tienen dos alelos, es decir, la presencia o ausencia del segmento insertado o deleciónado. La otra mitad son multialélicos, pues poseen un número variable de un segmento de DNA que se repite en tándem en una determinada localización. Los indels multialélicos se subdividen en polimorfismos microsatélites y minisatélites



VARIACIÓN HEREDADA Y POLIMORFISMOS EN LAS PROTEÍNAS

Aunque todos los polimorfismos son, en última instancia, el resultado de diferencias en la secuencia del DNA, se han estudiado algunos loci polimórficos mediante el examen de las variaciones en las proteínas codificadas por los respectivos alelos, en vez de examinar las diferencias en las secuencias de DNA de los propios alelos..



GENOTIPOS Y FENOTIPOS EN POBLACIONES

La genética de poblaciones es el estudio cuantitativo de la distribución de las variaciones genéticas en las poblaciones y de la manera en que las frecuencias de los genes y los genotipos se mantienen o cambian. En la actualidad, los genetistas están utilizando los principios y métodos de la genética de poblaciones para estudiar muchas cuestiones no resueltas de la historia y la estructura genética de las poblaciones humanas, el flujo de genes entre diferentes poblaciones y generaciones y, lo que es muy importante, los mejores métodos para identificar la susceptibilidad genética de enfermedades comunes.



GENETICA HUMANA



LEY DE HARDY- WEINBERG

CONCEPTOS IMPORTANTES

La población es grande y los emparejamientos se efectúan al azar con respecto al locus en cuestión.

- Las frecuencias alélicas permanecen constantes a lo largo del tiempo, porque: La tasa de mutación es inapreciable.

Los individuos con cualquier genotipo tienen la misma capacidad de emparejarse y transmitir sus genes, es decir, no existe una selección contra un genotipo determinado.

FACTORES QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO

Por otra parte, en ocasiones la selección clasificada de las parejas por su inteligencia, forma y color del cabello, la estatura, algunas características conductuales, habilidades para la música o para el deporte o buscar pareja con características de defectos similares como ceguera, sordera o bajas tallas también interfieren en que los matrimonios no sean totalmente al azar y la distribución de los alelos en la población tampoco sea aleatoria, lo que no contribuye a mantener el equilibrio de Hardy- Weinberg en una población.

DIFERENCIAS ETNICAS

En el caso de enfermedades genéticas establecidas y que requieran de pruebas diagnósticas o de su tratamiento, debe considerarse las diferencias entre poblaciones. Dados ciertos síntomas, la enfermedad más probable depende también de la población de origen del individuo afectado. Si los datos de la incidencia de la enfermedad son desconocidos, poblaciones similares genéticamente y sus marcadores neutrales pueden ser empleados como una primera aproximación. Si se trata de una población aislada (aislado genético), se debe esperar la presencia de alelos raros específicos.



La genómica poblacional que ha venido colectando datos en los últimos veinte años, ha puesto de manifiesto que las diferencias genómicas entre los diferentes grupos humanos no es superior al 0,1%, lo cual demuestra claramente la unidad de las poblaciones humanas. Lo que sí es cierto es que ese pequeño porcentaje, producto de los polimorfismos genéticos, es responsable de, entre otras cosas, la eficiencia diferencial del metabolismo de medicamentos, tanto en la absorción como en el transporte. Varias proteínas han sido involucradas durante estas fases. Uno de los ejemplos más conocidos es el gen CYP2D6, el cual codifica una enzima que metaboliza cerca del 20% de los medicamentos que están disponibles en los mercados. Las diferentes variantes genéticas, incluyendo la variación del número de copias, tienen diferente eficiencia, donde las altas o bajas eficiencias dan como resultado efectos tóxicos o reducidos de la droga, respectivamente...