

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE
CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACION HÉCTOR A. BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA**



**FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Guía de Genética
MUTACIONES**

Dr. Eduardo Kremenchutzky

Revisión 2015

Dr. Alejandro H. Vázquez

MUTACIONES

Generalidades

La genética es la ciencia que se encarga de estudiar todo lo relacionado con la herencia; entendiéndose como tal la transmisión de caracteres o información de generación en generación.

Debemos recordar que dicha transmisión se efectúa mediante los genes, siendo éstos, fragmentos de ADN que codifican esa información a través de copias de los mismos que constituyen los distintos tipos de ARN. Si el ARN es mensajero, esa información servirá para traducirse en la síntesis de una proteína.

Sabemos que sólo el 5 % del ADN corresponde a genes, mientras que el 95 % restante se denomina ADN intergénico.

Todo cambio en el ADN génico (mutaciones) traerá una consecuencia en ese mismo individuo (si la mutación ocurre en una célula somática) o en su descendencia (si ocurre en una célula sexual o gameta). Igualmente debemos considerar que existe una excepción a esto tal como veremos más adelante cuando hablemos de las mutaciones silenciosas.

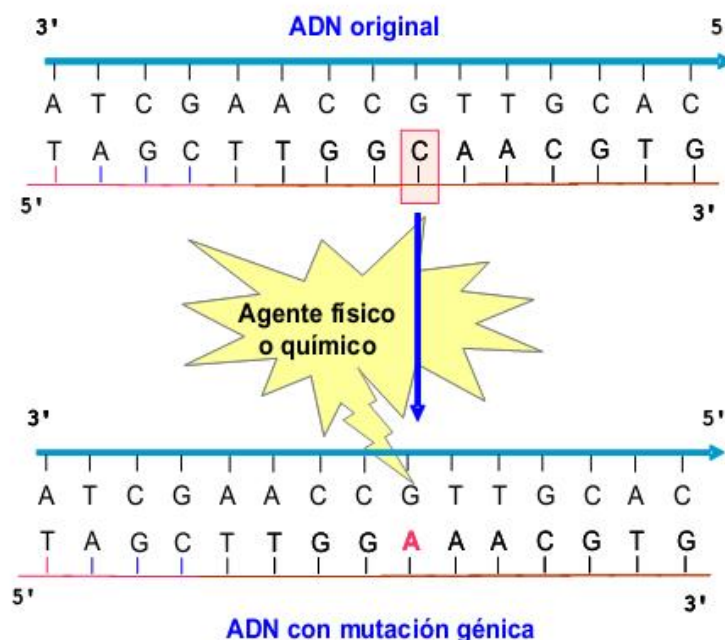
Mutaciones

Las mutaciones pueden ser definidas como cambios permanentes en la información hereditaria, esto es en uno o más nucleótidos del ADN.

Pueden producirse en células somáticas o en células germinales, siendo estas últimas las más trascendentales desde el punto de vista de la herencia. La mutación es entonces un cambio en el material genético.

Por lo tanto, sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si afectan a las células somáticas se extinguen, por lo general con el individuo, a menos que se trate de un organismo con reproducción asexual.

Pueden ser: naturales (espontáneas) o inducidas (provocadas artificialmente con radiaciones, sustancias químicas u otros agentes mutágenos).



Se distinguen tres tipos de mutaciones según la extensión del material genético afectado:

- Mutaciones génicas
- Aberraciones cromosómicas estructurales
- Aberraciones cromosómicas numéricas

Mutaciones génicas

Son aquellas que producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen.

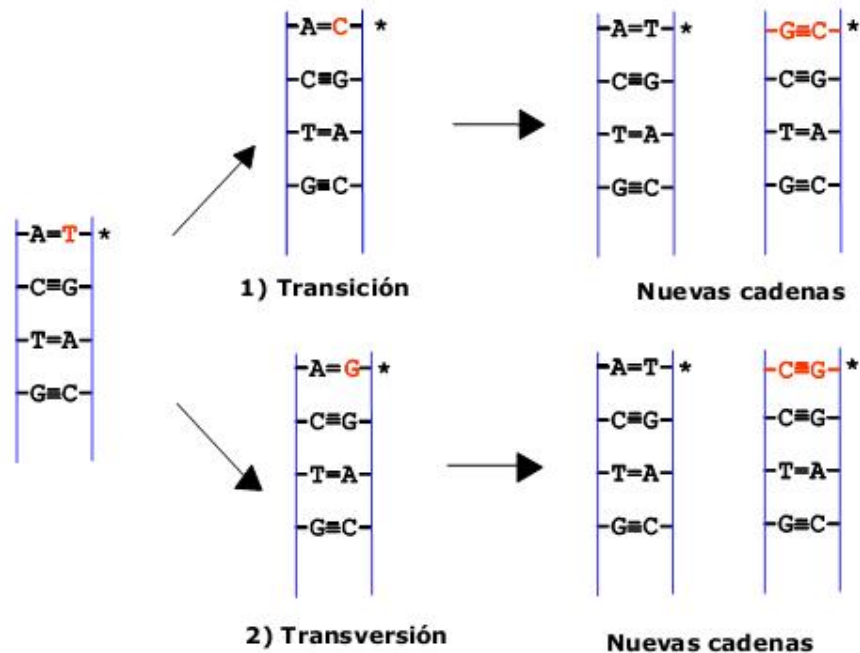
Si afecta a un solo nucleótido, se denomina mutación puntual.

Teniendo en cuenta un criterio morfológico existen distintos tipos de mutaciones:

a) Sustituciones de pares de bases. Éstas pueden ser:

- Transiciones: Es el cambio en un nucleótido de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.

- Transversiones: Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.



b) Pérdida o inserción de nucleótidos, lo que induce a un corrimiento en el orden de lectura.

Pueden ser:

- Adiciones génicas: Es la inserción de nucleótidos en la secuencia del gen.
- Delecciones génicas: Es la pérdida de nucleótidos.
- Repetición de nucleótidos

Las sustituciones provocan la alteración de un único triplete y, por tanto, salvo que indiquen un triplete de parada, o un aminoácido distinto, pueden no ser perjudiciales. Sin embargo, las mutaciones que impliquen un corrimiento en el orden de lectura, adiciones o delecciones, salvo que se compensen entre sí, pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y sus consecuencias suelen ser graves.

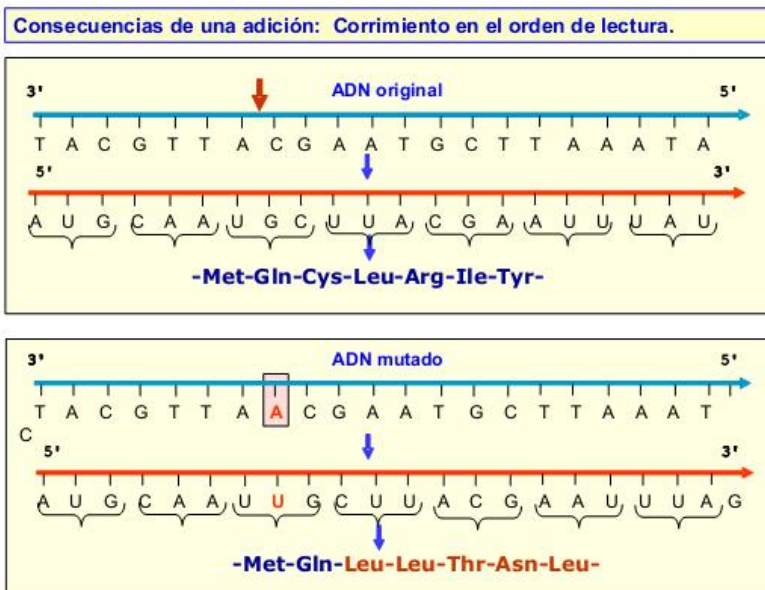
Consecuencias de una sustitución

	ADN	ARNm	Aminoácido	Consecuencias
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Ninguna, pues el codón codifica el mismo aminoácido.
Mutado	-A-C-G-	-U-G-C-	Cys	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Sustitución de un aminoácido por otro, pues el codón codifica un aminoácido distinto.
Mutado	-A-C-C-	-U-G-G-	Trp	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Generación de una señal de stop.
Mutado	-A-C-T-	-U-G-A-	Stop	

Mutación silenciosa

Mutación de cambio de sentido o de sentido erróneo

Mutación sin sentido o finalizadora



Teniendo en cuenta un criterio funcional se clasifican en:

a) Silenciosas

En este caso no se observa ningún efecto sobre el fenotipo. Corresponden a cambios de bases en regiones no codificantes que tampoco tienen secuencias de control, (p. ej., en ADN satélite, en mini satélite, en la parte media de intrones, en retroposones, etc.)

b) De cambio de encuadre (por delección o inserción)

En este caso se produce un cambio en el marco de lectura de los tripletes por la pérdida o la adición de una o dos bases o por la inserción de una o dos (o múltiplos de dos). Dado que el efecto de delección de una base puede ser compensado por la inserción de otra y viceversa, existen mutaciones “compensadoras” que revierten parcialmente el efecto del cambio de encuadre, (corrigen el mensaje a partir del lugar de la segunda mutación).

c) **Sin sentido**

Corresponden al cambio de una base que convierte a un triplete cualquiera en un codón de terminación y por lo tanto produce la cesación de la cadena polipeptídica en este nivel (dan lugar a la interrupción anticipada de la síntesis de la proteína).

d) **De cambio de sentido (limitado a un triplete)**

Se trata de sustituciones.

e) **Elementos de control**

Estas mutaciones afectan secuencias tales como un promotor, un intensificador u otras secuencias reguladoras.

f) **De expansión de repetición de tripletes**

Este tipo de mutación ha sido reconocido en años recientes como importante factor causal de varias enfermedades hereditarias en especial de herencia “dominante” como la corea de Huntington, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich, la degeneración espinocerebelosa y el síndrome del X frágil.

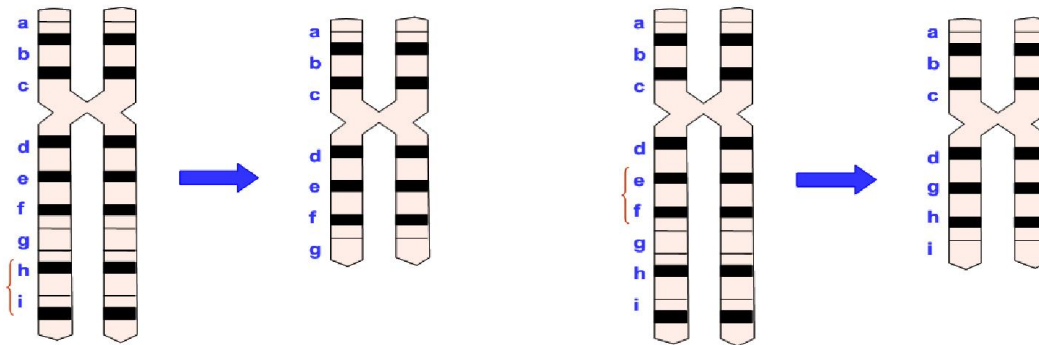
Aberraciones cromosómicas estructurales

Son los cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se pueden agrupar en dos tipos:

a) Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos:

- Deleción cromosómica: Es la pérdida de un segmento de un cromosoma. Pueden ser:

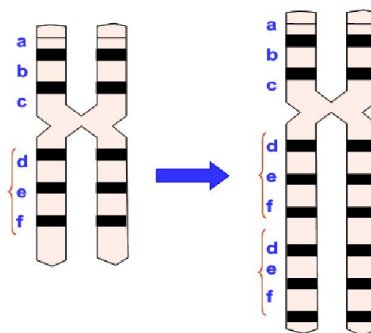
- Terminales: cuando se pierde un segmento del extremo del cromosoma
- Intersticiales: cuando se pierde un segmento interno, respetándose el extremo.



Deleción terminal

Deleción intersticial

- Duplicación cromosómica: Es la repetición de un segmento del cromosoma.

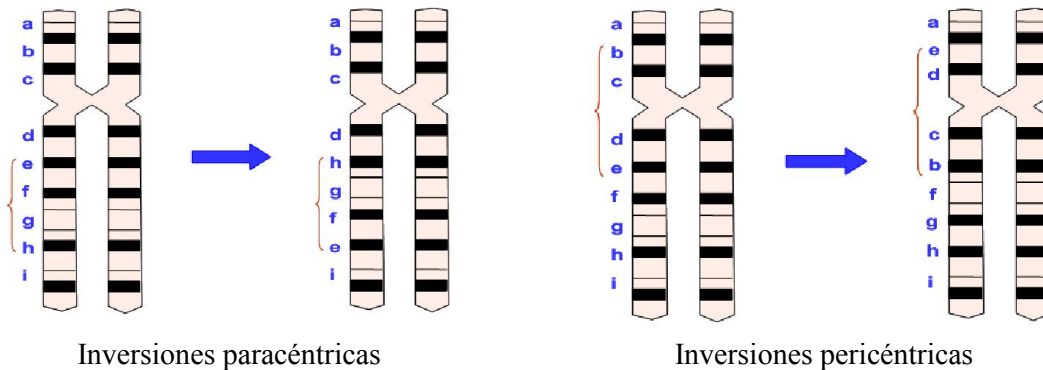


Duplicación

b) Las que suponen variaciones en la distribución de los segmentos de los cromosomas.

- Inversiones: Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en posición invertida. Pueden ser:

- Paracéntricas: se encuentran de un lado del centrómero, respetándolo.
- Pericéntricas: se encuentran rodeando al centrómero, que queda involucrado en la inversión.

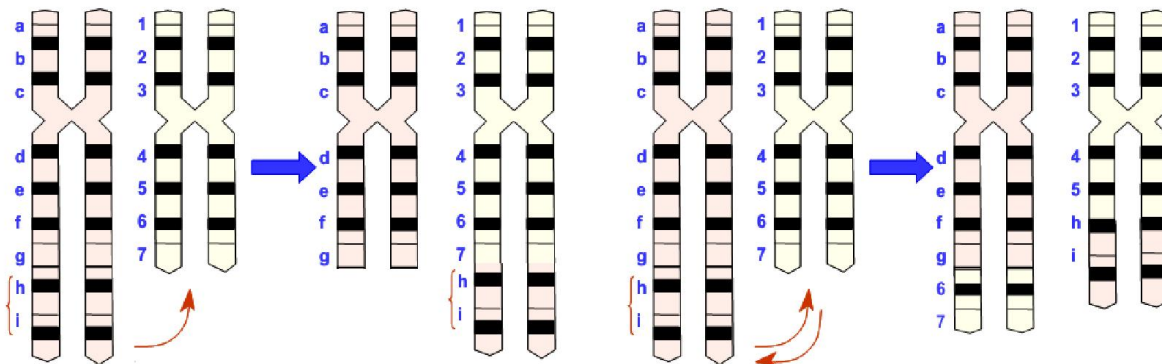


Inversiones paracéntricas

Inversiones pericéntricas

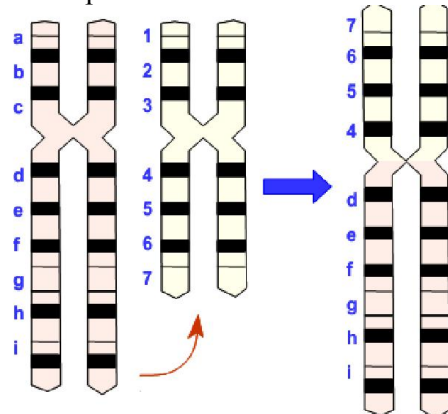
- Translocaciones: Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en otro cromosoma no homólogo. Pueden ser:

- Simples: un segmento de un cromosoma pasa a otro no homólogo.
- Recíprocas: dos cromosomas no homólogos intercambian un segmento entre ambos.
- Robertsonianas: se pierden los brazos cortos de dos cromosomas no homólogos y los brazos largos se fusionan en el centrómero para formar un único cromosoma.



Translocaciones simples

Translocaciones recíprocas



Translocaciones robertsonianas

Efecto fenotípico de las mutaciones cromosómicas estructurales

Las deleciones y duplicaciones producen un cambio en la cantidad de genes y por lo tanto tienen efectos fenotípicos, por lo general, deletéreos. Sin embargo las inversiones y translocaciones no suelen tener efecto fenotípico, pues el individuo tiene los genes correctos, aunque de las translocaciones pueden derivarse problemas de fertilidad por apareamiento defectuoso de los cromosomas durante la gametogénesis o la aparición de descendientes con anomalías.

Ejemplo de mutación cromosómica estructural: En la especie humana, una deleción particular en el cromosoma 5 provoca el síndrome "cri du chat" (grito de gato) que se caracteriza por microcefalia, retraso mental profundo y detención del crecimiento.

Importancia evolutiva de las mutaciones cromosómicas estructurales

La deleción apenas tiene importancia evolutiva, mientras que la duplicación en cambio posee una importancia evolutiva grande. A su vez, las inversiones y translocaciones están también asociadas de una forma importante a la evolución, por ejemplo la fusión de dos cromosomas acrocéntricos puede dar lugar a uno metacéntrico, como ha ocurrido con el cromosoma 2 de la especie humana, que es el resultado de la fusión de dos cromosomas de un mono antepasado antropomorfo. Distintos genes de hemofilia se han adquirido por duplicaciones en el transcurso de la evolución.

Aberraciones cromosómicas numéricas

Son alteraciones en el número de los cromosomas propios de la especie.

Euploidías

Cuando una célula humana posee un número de cromosomas nucleares que es múltiplo de 23 se dice que es *euploide*.

Por lo tanto las células sexuales (23 cromosomas) y las somáticas (46 cromosomas) son euploides normales.

Pero pueden darse situaciones anormales en las que el número de cromosomas sigue siendo múltiplo de 23 como por ejemplo un cigoto con 23 cromosomas o un cigoto con 46 cromosomas provenientes de un solo progenitor o un cigoto con un número de cromosomas mayor pero siempre múltiplo de 23, lo que da origen a las *poliploidías*.

Poliploidías

Se conoce con este nombre a toda situación donde el número de cromosomas es mayor que 46 y a la vez, múltiplo de 23.

Las poliploidías descritas en la literatura médica son:

- Triploidía: con un número total de 69 cromosomas
- Tetraploidía: con un número total de 92 cromosomas
- Pentaploidía: con un número total de 115 cromosomas

Origen de las euploidías

Si durante la meiosis se produce en algunas células la no disyunción de todos los cromosomas homólogos se originarán dos gametos con $2n$ cromosomas y dos gametos sin cromosomas (0). La unión de estos gametos entre sí o con gametos n , puede producir cigotos haploides, triploides o tetraploides ($n+0$, $n+2n$, $2n+2n$).

Las poliploidías, por su parte, se originan por una falla del mecanismo de bloqueo de la polispermia durante la fecundación.

Efectos fenotípicos de las euploidías

En general, las anomalías en los euploides son menores que en los aneuploides, en los que los efectos fenotípicos son mayores al no mantenerse equilibradas las dosis relativas de genes.

Aneuploidias

Se dan cuando está afectada sólo una parte del juego cromosómico y el cigoto presenta cromosomas de más o de menos. Las aneuploidias pueden darse tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales.

Éstas alteraciones se denominan:

- Monosomías: si falta uno de los cromosomas de la pareja de homólogos.
- Trisomías: si se tienen tres cromosomas en lugar de los dos normales.
- Tetrasomías: si se tienen cuatro cromosomas en lugar del par normal de homólogos.
- Pentasomías: si se tienen cinco cromosomas en lugar del par normal de homólogos.

Alteración	Cromosomas somáticos	Cromosomas sexuales
Nulisomías	No existen en la especie humana*	No existen en la especie humana*
Monosomías	No existen en la especie humana*	45,X0 – Síndrome de Turner
Trisomías	47,XX o XY +13 – Síndrome de Patau 47,XX o XY +18 – Síndrome de Edwards 47,XX o XY +21 – Síndrome de Down	47,XXX – Síndrome del triple X 47,XXY – Síndrome de Klinefelter 47,XYY – Síndrome del doble Y
Tetrasomías	No existen en la especie humana*	48,XXXX 48,XXXY 48,XXYY 48,XYYY
Pentasomías	No existen en la especie humana*	49,XXXXX 49,XXXXY 49,XXXYY 49,XXYYY 49,XYYYY

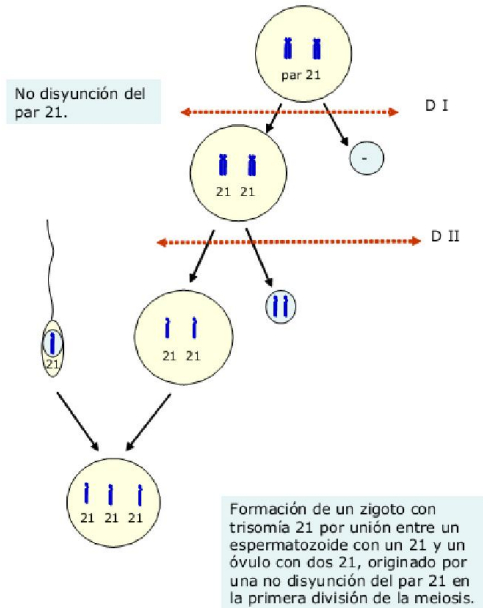
*Se cree que el resultado fenotípico de estas anomalías es incompatible con el desarrollo temprano del embrión y que el mismo sería abortado en las primeras horas posteriores a la fecundación.

Importancia evolutiva de las aneuploidias

Tienen más importancia evolutiva que las anteriores de cara a la obtención de nuevas especies.

Origen de las aneuploidias

Si durante la meiosis se produce en algunas células la no disyunción de alguno de los cromosomas, la consecuencia será una aneuploidia.



Las aneuploidías y sus consecuencias en la meiosis	
<p>Carlotipo normal</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n cromosomas.</p>	<p>Nulisómico</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n-1$ cromosomas.</p>
<p>Monosómico</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n-1$ cromosomas.</p>	<p>Trisómico</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n+1$ cromosomas.</p>
<p>Tetrasómico</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n+1$ cromosomas.</p>	<p>Doble trisómico</p> <p>Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n, $n+1$ y $n+2$ cromosomas.</p>

AGENTES MUTÁGENOS

Un agente mutágeno es todo factor capaz de aumentar la frecuencia de mutación natural.

Existen diversos factores, tanto físicos como químicos, capaces de actuar como agentes mutágenos.

En realidad, actuarán como agentes mutágenos todos aquellos agentes capaces de alterar el material genético y en particular, aquellos que alteren la secuencia del ADN. Los principales agentes mutágenos son:

a) Agentes físicos:

- Las radiaciones electromagnéticas como los rayos X y los rayos gamma.
 - Las radiaciones corpusculares como los rayos α , los rayos β y los flujos de protones o neutrones que generan los reactores nucleares u otras fuentes de radiactividad natural o artificial.
 - Ciertos factores físicos como los ultrasonidos, los choques térmicos, la centrifugación, etc.
- b) Agentes químicos:
- Los análogos de las bases nitrogenadas.
 - El ácido nitroso (HNO_2), porque desamina ciertas bases nitrogenadas.
 - Los alcaloides como la cafeína, la nicotina, etc.
 - El gas mostaza, el agua oxigenada (H_2O_2), el ciclamato, etc.

MUTACIONES Y EVOLUCIÓN

La evolución se debe a aquellos procesos por los que las poblaciones cambian sus características genéticas a lo largo del tiempo. Se llama "pool" génico de una población al conjunto de genes de la misma, formado por todos los alelos de los genes que tienen los individuos que la constituyen. Una combinación favorable de alelos en un individuo favorece su supervivencia y por tanto su reproducción y su extensión en la población. La mutación es la fuente primaria de variación, pero no la única. La recombinación génica incrementa la variabilidad. La mayoría de los cambios evolutivos se producen por acumulación gradual de mutaciones en los genes y por variaciones en su número y organización. Ahora bien, la mayor parte de las mutaciones génicas son deletéreas (mortales) y las que se han mantenido es porque producen una mejora y son las esenciales para la evolución.

La separación entre los miembros de una población impide el intercambio genético entre los mismos. Esto produce cada vez más diferenciación al tener que adaptarse a ambientes distintos. Cuando con el tiempo se acumulan diferencias que impiden la reproducción entre los miembros de esos grupos decimos que se trata de especies distintas.

Parece ser que los seres, a lo largo del tiempo, han ido aumentando la cantidad de genes (duplicaciones) lo que ha supuesto que sobre estos genes duplicados pudieran generarse mutaciones con un menor riesgo y favorecer el proceso de creación de variabilidad. Así, en eucariotas, la cantidad de ADN es mayor que en otros grupos y mayor que la necesaria para contener la información genética.

EL CÁNCER: ENFERMEDAD GENÉTICA

CONCEPTO DE CÁNCER Y SU RELACIÓN CON EL ADN

Se desarrolla un tumor cuando se produce una multiplicación y crecimiento irregular de las células.

En general, los tumores pueden ser:

- Tumores benignos: Localizados y sin crecimiento indefinido.
 - Tumores malignos: Son aquellos tumores que crecen invadiendo y destruyendo a los demás tejidos.
- El cáncer es una enfermedad o un conjunto de ellas que consiste en la multiplicación de ciertas células alteradas que forman tumores malignos y pueden emigrar a otros puntos a través del sistema linfático o circulatorio, lo que da origen a las metástasis.
- Las células cancerosas crecen a gran velocidad, tienen proteínas de membrana distintas, presentan alteraciones en la forma e invaden a los tejidos próximos. El paso de célula normal a cancerosa se denomina transformación cancerosa. Puede deberse a:
- Mutaciones.
 - Influencia de factores ambientales.
 - Presencia de ciertos genes (protooncogenes) que pasan a oncogenes al sufrir una mutación.
 - Presencia de ciertos genes (antioncogenes) o genes inhibidores o supresores de la división celular.

1) Cáncer producido por virus Se conocen virus que favorecen o facilitan la aparición de células cancerígenas, debido a que producen mutaciones y algunas de estas mutaciones pueden ser cancerígenas.

2) Cáncer producido por sustancias químicas o por radiaciones. En humanos, la mayoría de los cánceres están fundamentalmente relacionados con agentes cancerígenos como:

- Radiaciones UV, X y nucleares
- Alquitrán
- Ahumados
- Pan tostado chamuscado
- Amianto
- Cloruro de vinilo
- Anilinas
- Algunos conservantes y edulcorantes artificiales
- Bebidas alcohólicas (sobre todo de alta graduación)
- Tabaco (pulmón)

Los agentes mutágenos pueden ser cancerígenos. No son de efectos inmediatos. Es necesario que actúen repetidamente y que se presenten otros factores para que se produzca la transformación de una célula normal en cancerosa.