

9) LAS MUTACIONES

MUTACIONES

Son cambios en la información hereditaria. Pueden producirse en células somáticas o en células germinales (las más trascendentales). La mutación es 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:

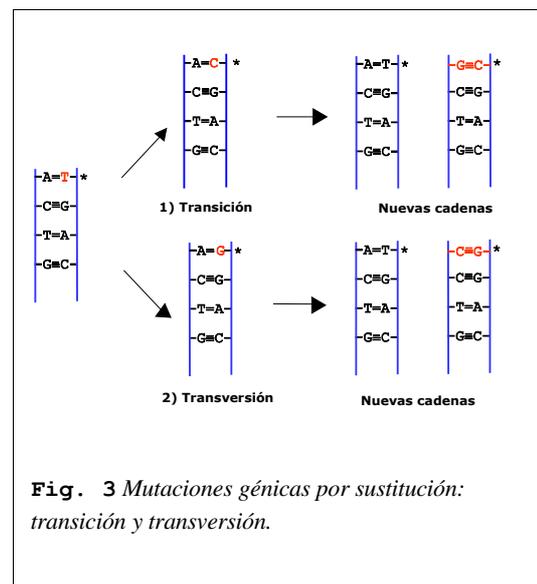
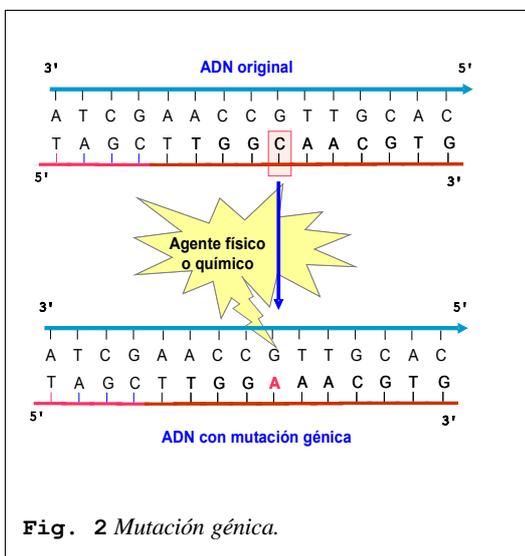
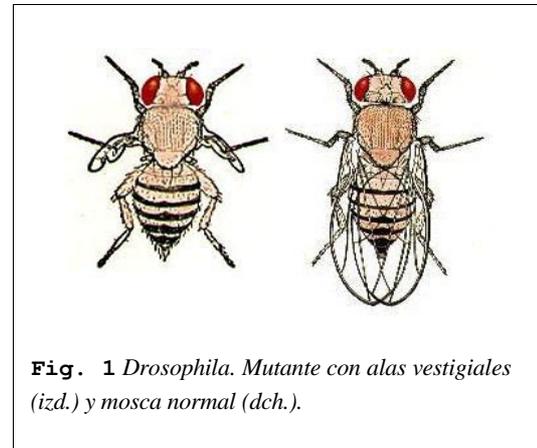
- Génicas o puntuales
- Cromosómicas estructurales
- Cromosómicas numéricas o genómicas

1) **Mutaciones génicas:** Son aquellas que producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen. Existen varios tipos:

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 vice-versa.

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.
- **Deleciones génicas:** Es la pérdida de nucleótidos.

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



Fig. 4 Glóbulos rojos de una persona con anemia falciforme.

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	

Fig. 6 Consecuencias de una sustitución.

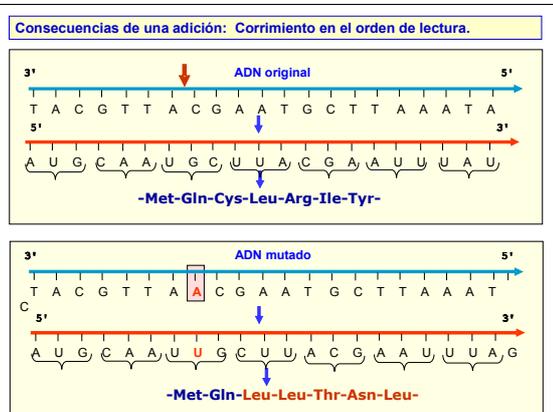


Fig. 5 Consecuencias de una adición.

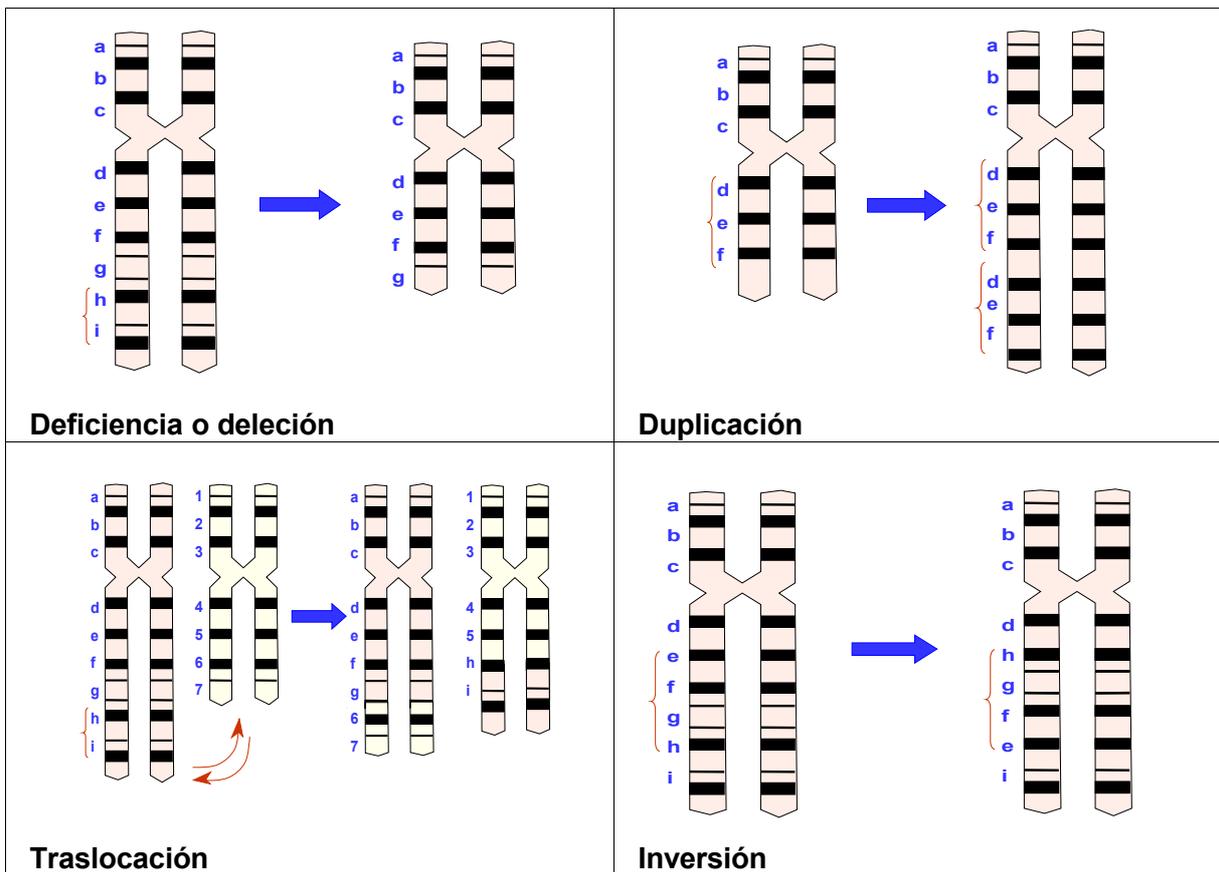
2) **Mutaciones cromosómicas estructurales:** Son los cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se pueden agrupar en dos tipos:

a) Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos:

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

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.
- **Translocaciones:** Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en otro cromosoma.



ORIGEN DE ALGUNAS MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

Todos los cambios estructurales que se producen en los cromosomas pueden explicarse por la rotura y reunión de sus fragmentos.

Podemos considerar 3 casos posibles, el primero se refiere a un solo cromosoma y los dos últimos a parejas de cromosomas.

a) Roturas que afectan a un cromosoma:

1er caso.- Si la rotura se produce dentro de un brazo del cromosoma los fragmentos pueden reunirse dando lugar a una deleción o a una inversión más un fragmento sin centrómero (acéntrico) que se pierde.

b) Roturas que afectan a cromosomas distintos:

21 caso.- Si la rotura afecta a dos cromosomas homólogos simultáneamente. Después de la rotura la reunión de los fragmentos puede producir una duplicación más una deleción.

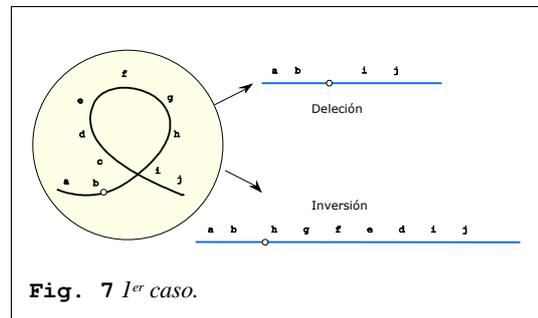


Fig. 7 1^{er} caso.

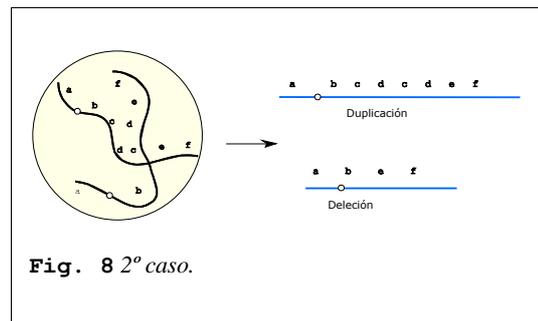


Fig. 8 2^o caso.

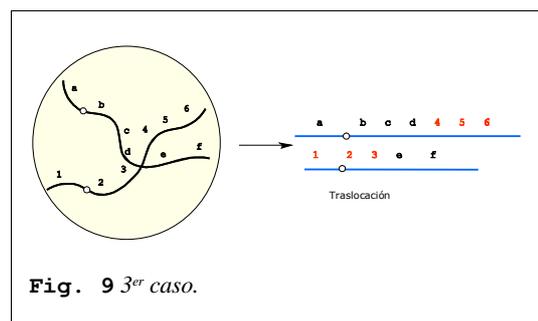


Fig. 9 3^{er} caso.

3er caso.- Afecta a dos cromosomas no homólogos. Después de la rotura se produce un intercambio de fragmentos dando lugar a una translocación entre cromosomas no homólogos: translocación recíproca.

Efecto fenotípico de las mutaciones cromosómicas estructurales: Las deleciones y duplicaciones producen un cambio en la cantidad de genes y por 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.

3) Mutaciones cromosómicas numéricas: Son alteraciones en el número de los cromosomas propios de la especie. Pueden ser: Euploidías y Aneuploidías

a) **Euploidía:** Cuando afecta al número de juegos completos de cromosomas con relación al número normal de cromosomas de la especie.

Las euploidías se pueden clasificar por el número de cromosomas que se tengan en:

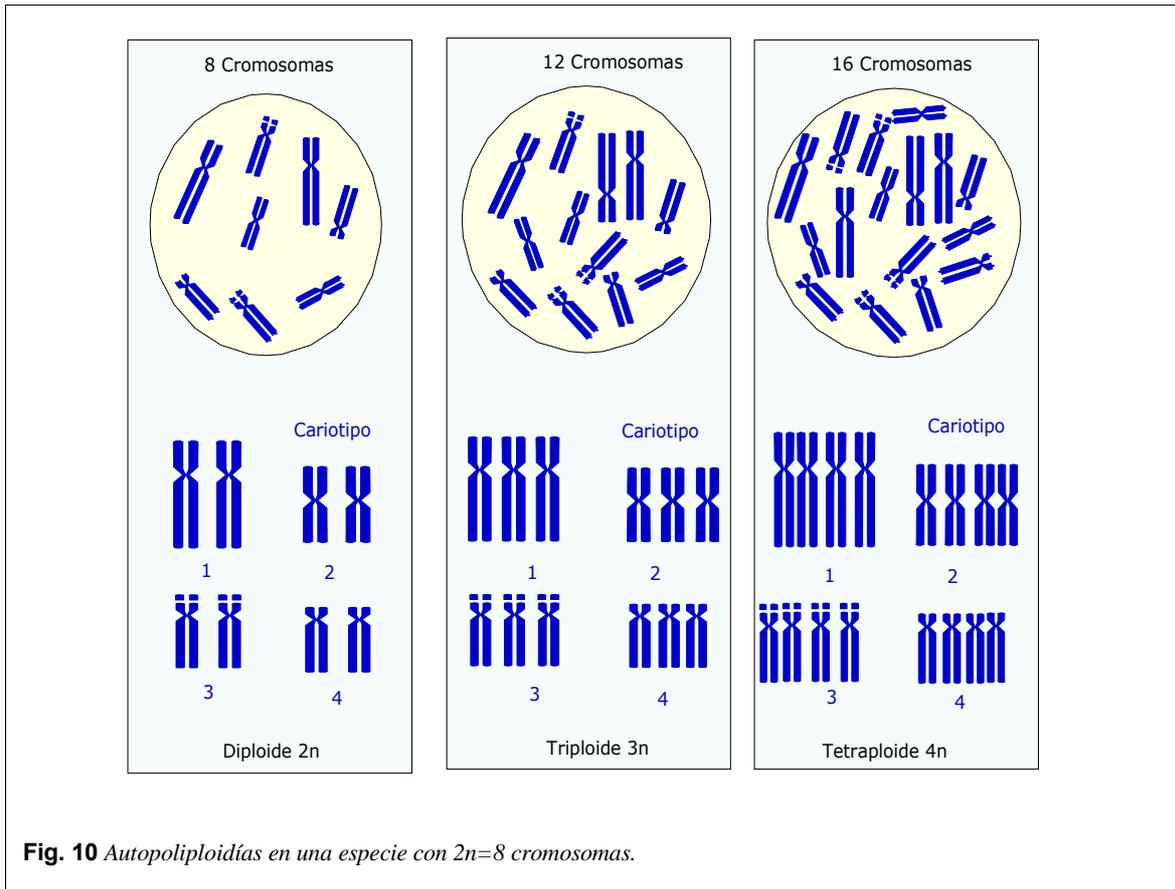
- Monoploidía o haploidía:** Si las células presentan un solo juego (n) de cromosomas.
- Poliploidía:** Si presentan más de dos juegos; pudiendo ser: **triploides** ($3n$), **tetraploides** ($4n$), etc.

También se pueden clasificar por la procedencia de los cromosomas en:

- Autopoliploidía.** Si todos los juegos proceden de la misma especie.
- Alopoliploidía.** Si los juegos proceden de la hibridación de dos especies.

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 ($n+0$, $n+2n$, $2n+2n$). En las plantas pueden conseguirse tetraploides, experimentalmente, por tratamientos con colchicina.

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.

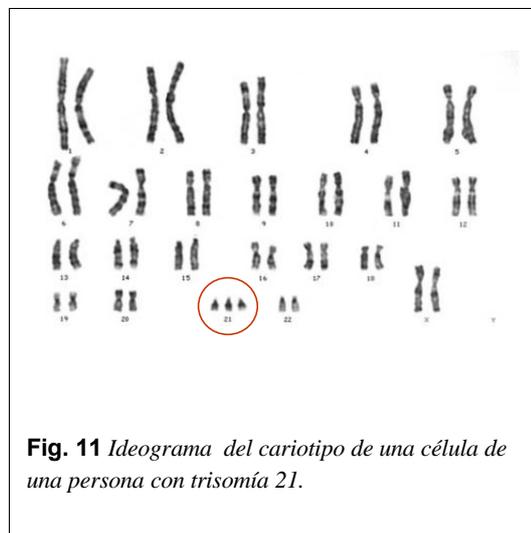


b) **Aneuploidias:** Se dan cuando está afectada sólo una parte del juego cromosómico y el cigoto presenta cromosomas de más o de menos. Las aneuploidías pueden darse tanto en los autosomas (por ejemplo: el Síndrome de Down), como en los heterocromosomas o cromosomas sexuales (por ejemplo: el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter).

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 4. Etc.

Ejemplo de trisomía: el Síndrome de Down o trisomía 21. Existe un tipo de trisomía particularmente corriente en la especie humana, es la llamada trisomía 21 o síndrome de Down (también conocida como mongolismo). Las personas que presentan este síndrome se caracterizan por tener retraso mental, cuerpo corto, dedos cortos y gruesos, lengua hinchada y un pliegue en el párpado parecido al de las razas mongólicas. Está demostrada la relación entre el síndrome de Down y una avanzada edad en la madre. En ciertos casos de mongolismo el individuo presenta una placa metafásica normal con 46 cromosomas, pero uno de los cromosomas del grupo 13-15 es mayor, por lo que se cree que lo que ha sucedido es una translocación de uno de los cromosomas 21 en exceso a uno de los cromosomas del grupo 13-15.



Parece ser que las trisomías se originan por una no **disyunción** de los cromosomas en la primera división de la meiosis (ver figura).

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

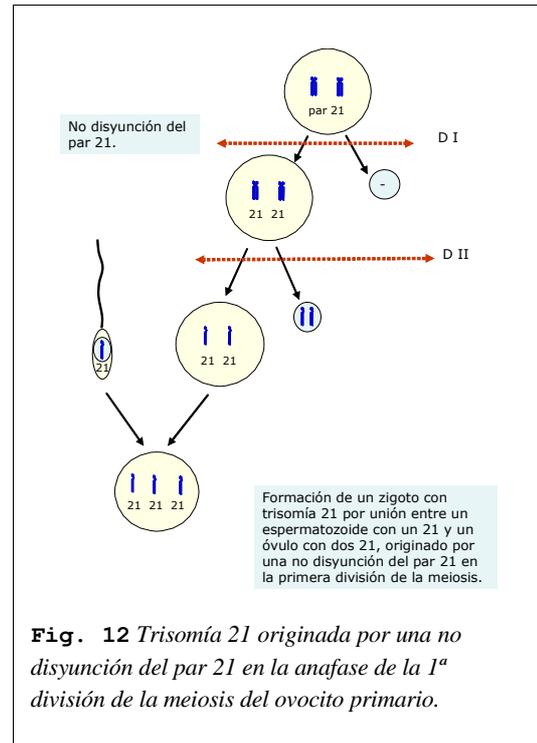


Fig. 12 Trisomía 21 originada por una no disyunción del par 21 en la anafase de la 1ª división de la meiosis del ovocito primario.

Las aneuploidías y sus consecuencias en la meiosis	
<p>Cariotipo 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>

LAS ANEUPLOIDÍAS MÁS IMPORTANTES EN LA ESPECIE HUMANA Y SUS EFECTOS

Aneuploidías en los autosomas		
Síndrome	Mutación	Características fenotípicas
Síndrome de Down	Trisomía del par 21	Ojos oblicuos, retraso mental, cabeza ancha y cara redondeada.
Síndrome de Edwards	Trisomía del par 18	Boca y nariz pequeñas, deficiencia mental, lesiones cardíacas, membrana interdigital. Poca viabilidad.
Síndrome de Patau	Trisomía del par 13	Labio leporino, paladar hendido, deficiencias cerebrales y cardiovasculares. Poca viabilidad.

Aneuploidías en los cromosomas sexuales		
Síndrome	Mutación	Características fenotípicas
Síndrome de Klinefelter	Uno o más cromosomas X en exceso (XXY, XXXY,..).	Sexo masculino. Esterilidad, deficiencias mentales y algunos caracteres sexuales secundarios femeninos.
Síndrome de Turner	Monosomía del cromosoma X.	Sexo femenino con un sólo cromosoma X, esterilidad, baja estatura, tórax ancho.
Síndrome de doble Y	Dos cromosomas Y (XYY)	Varones de estatura elevada, se relaciona con una mayor agresividad, bajo coeficiente mental.
Síndrome de triple X	Tres cromosomas X	Sexo femenino. Rasgos físicos similares a otras mujeres de su edad, aunque más altas de lo normal. Problemas de lenguaje. Fértiles

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 choque 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

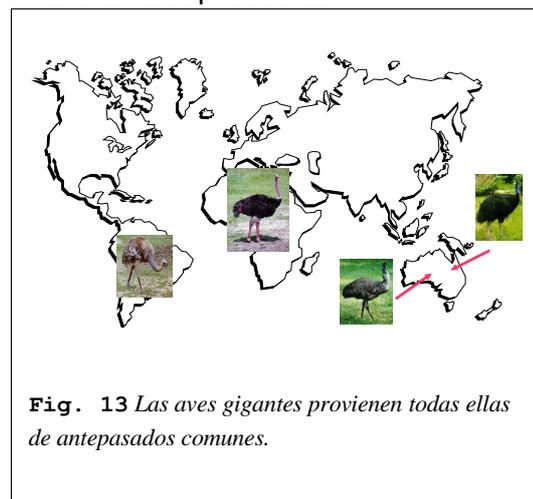


Fig. 13 Las aves gigantes provienen todas ellas de antepasados comunes.

(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: **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)

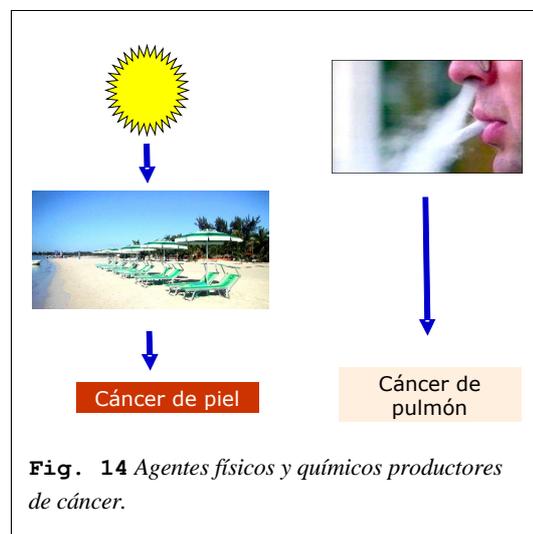


Fig. 14 Agentes físicos y químicos productores de cáncer.

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.