FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ASIGNATURA: GENÉTICA

UNIDAD 4: ALTERACIONES GENÉTICAS

Mutaciones

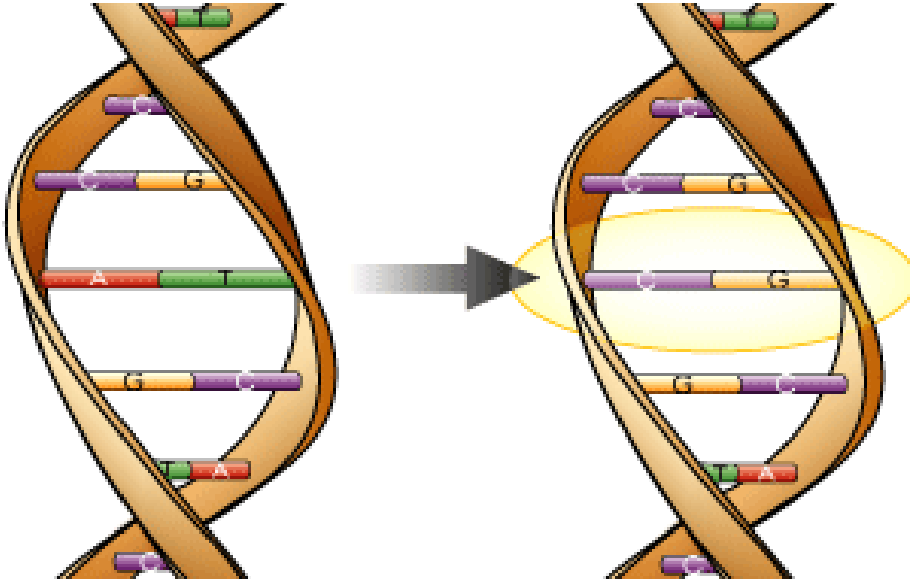
Karina Paredes Páliz PhD.

Mutaciones

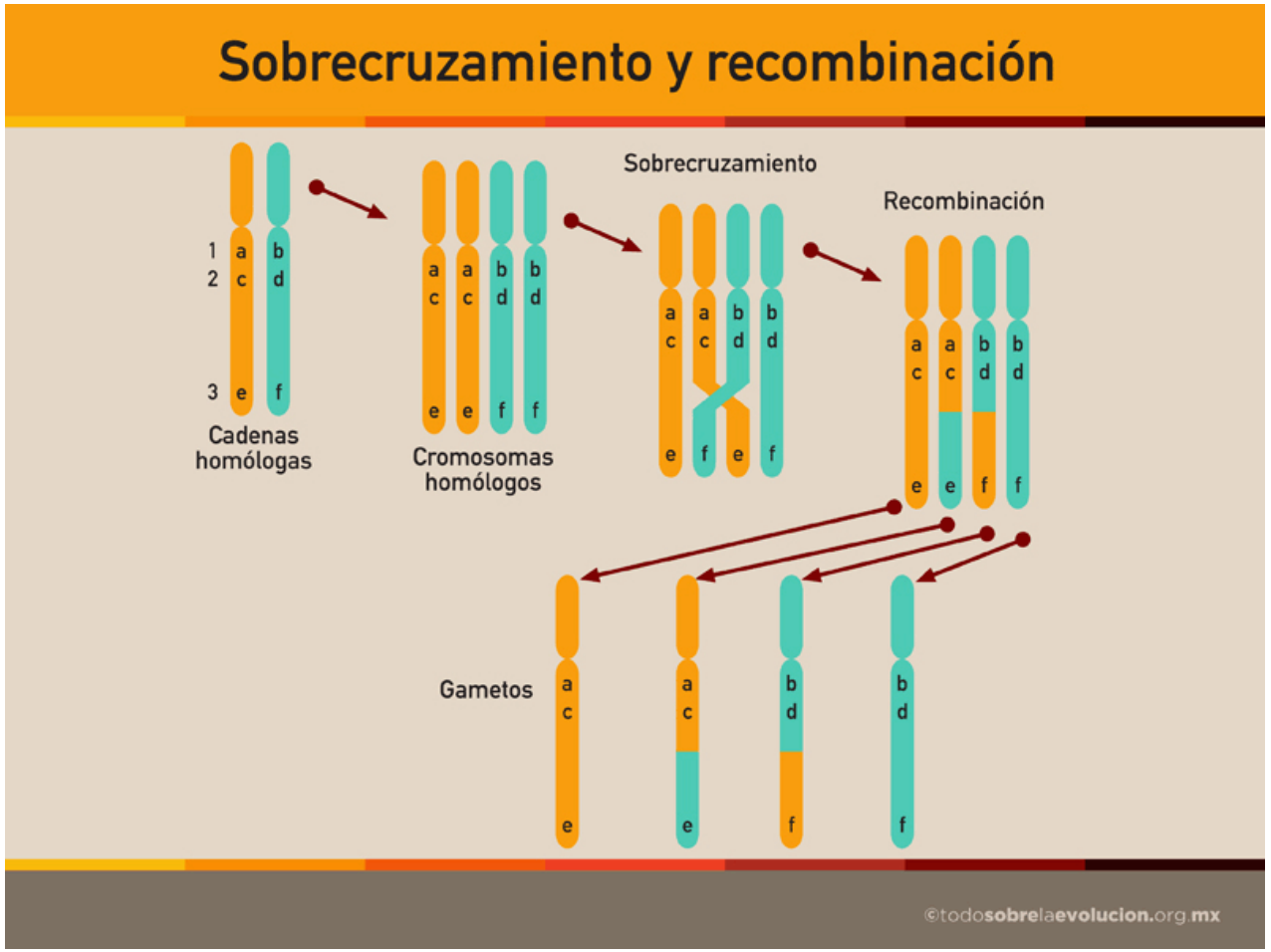
- La definición que dio De Vries (1901) de la **mutación** era la de cualquier cambio heredable en el material hereditario que no se puede explicar mediante segregación o recombinación.

- La definición de mutación a partir del conocimiento de que el material hereditario es el ADN y de la propuesta de la Doble Hélice para explicar la estructura del material hereditario (Watson y Crick,1953), sería que una mutación es **cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN.**

Hugo de Vries



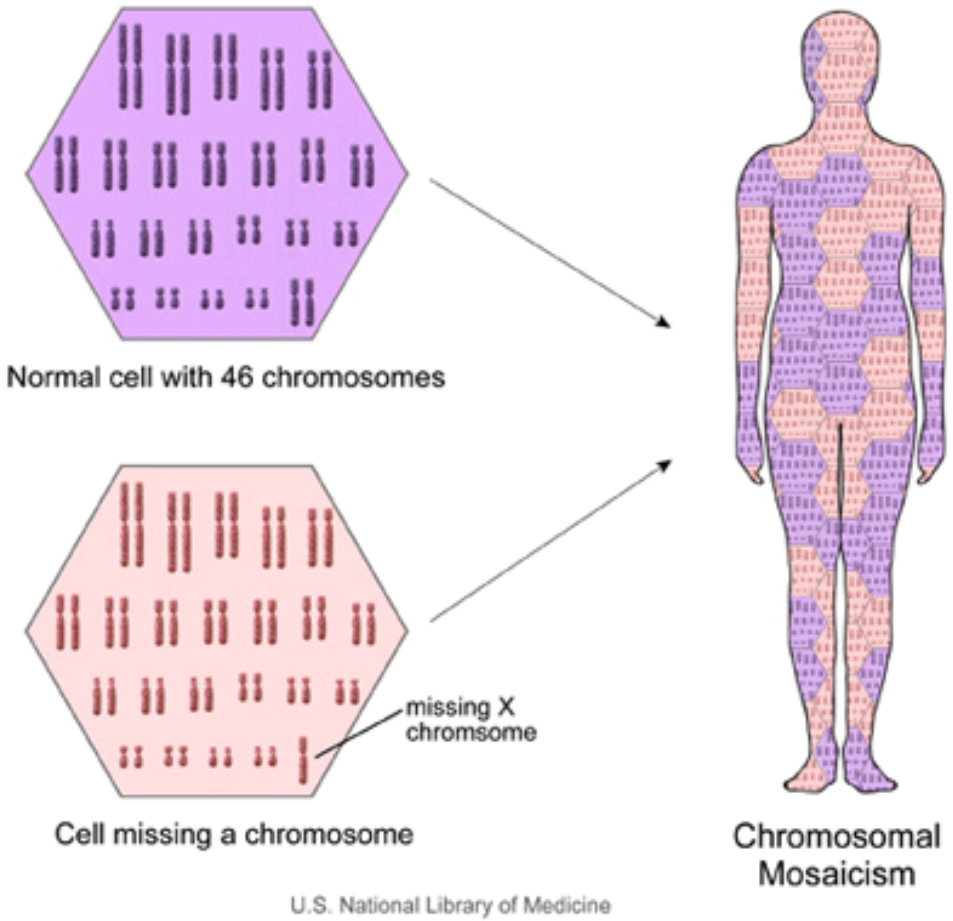
La mutación es la **fuente primaria de variabilidad genética** en las poblaciones, mientras que la **recombinación** al crear nuevas combinaciones a partir de las generadas por la mutación, es la fuente secundaria de variabilidad genética.



MUTACIÓN SOMÁTICA Y MUTACIÓN EN LA LÍNEA GERMINAL

- **Mutación somática:** afecta a las células somáticas del individuo. Como consecuencia aparecen individuos *mosaico* que poseen dos líneas celulares diferentes con distinto genotipo. Una vez que una célula sufre una mutación, todas las células que derivan de ella por divisiones mitóticas heredarán la mutación (herencia celular).

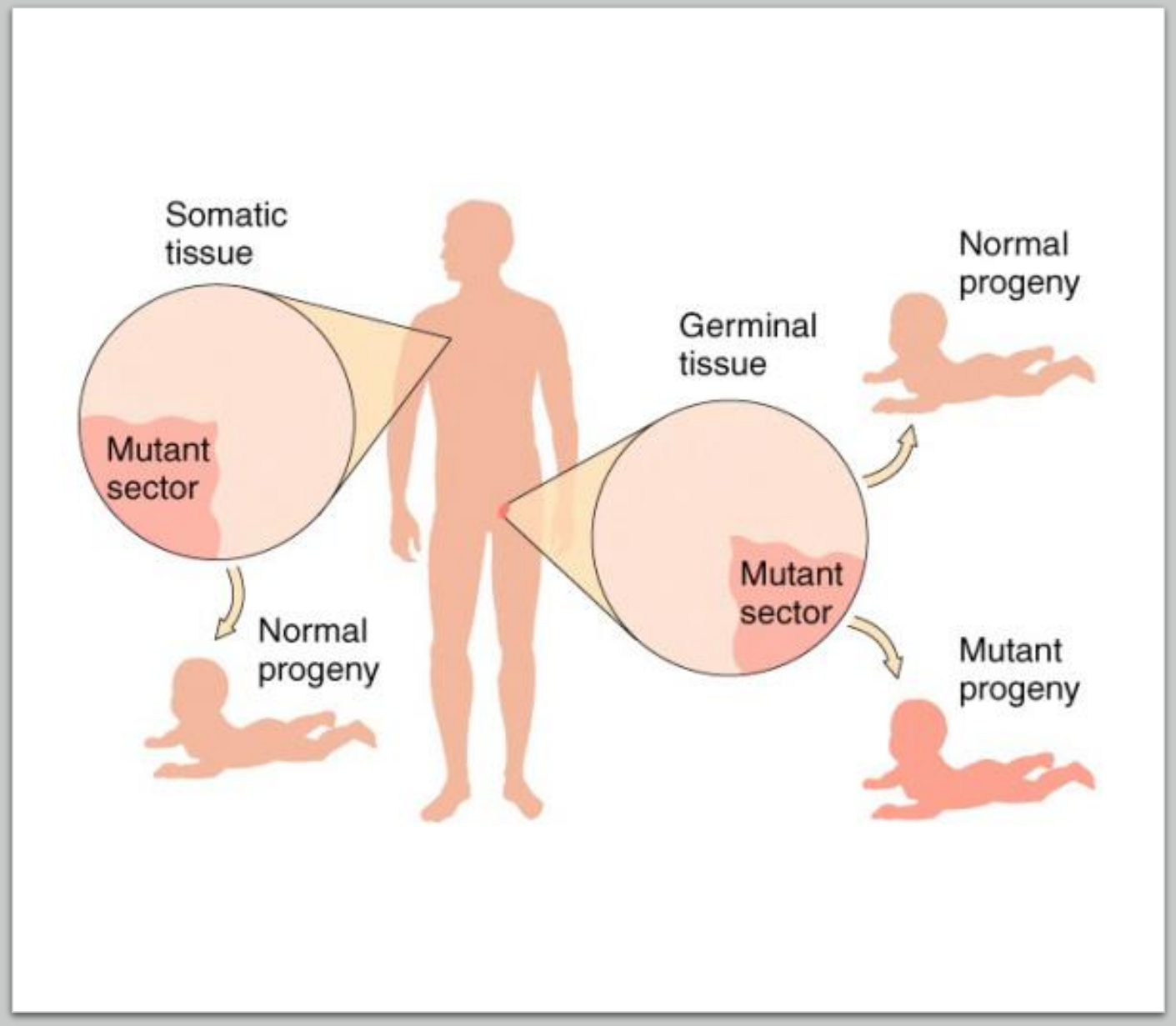
- Un individuo mosaico originado por una mutación somática posee un grupo de células con un genotipo diferente al resto, cuanto antes se haya dado la mutación en el desarrollo del individuo mayor será la proporción de células con distinto genotipo. En el supuesto de que la mutación se hubiera dado después de la primera división del cigoto (en estado de dos células), la mitad de las células del individuo adulto tendrían un genotipo y la otra mitad otro distinto. **Las mutaciones que afectan solamente a las células de la línea somática no se transmiten a la siguiente generación.**

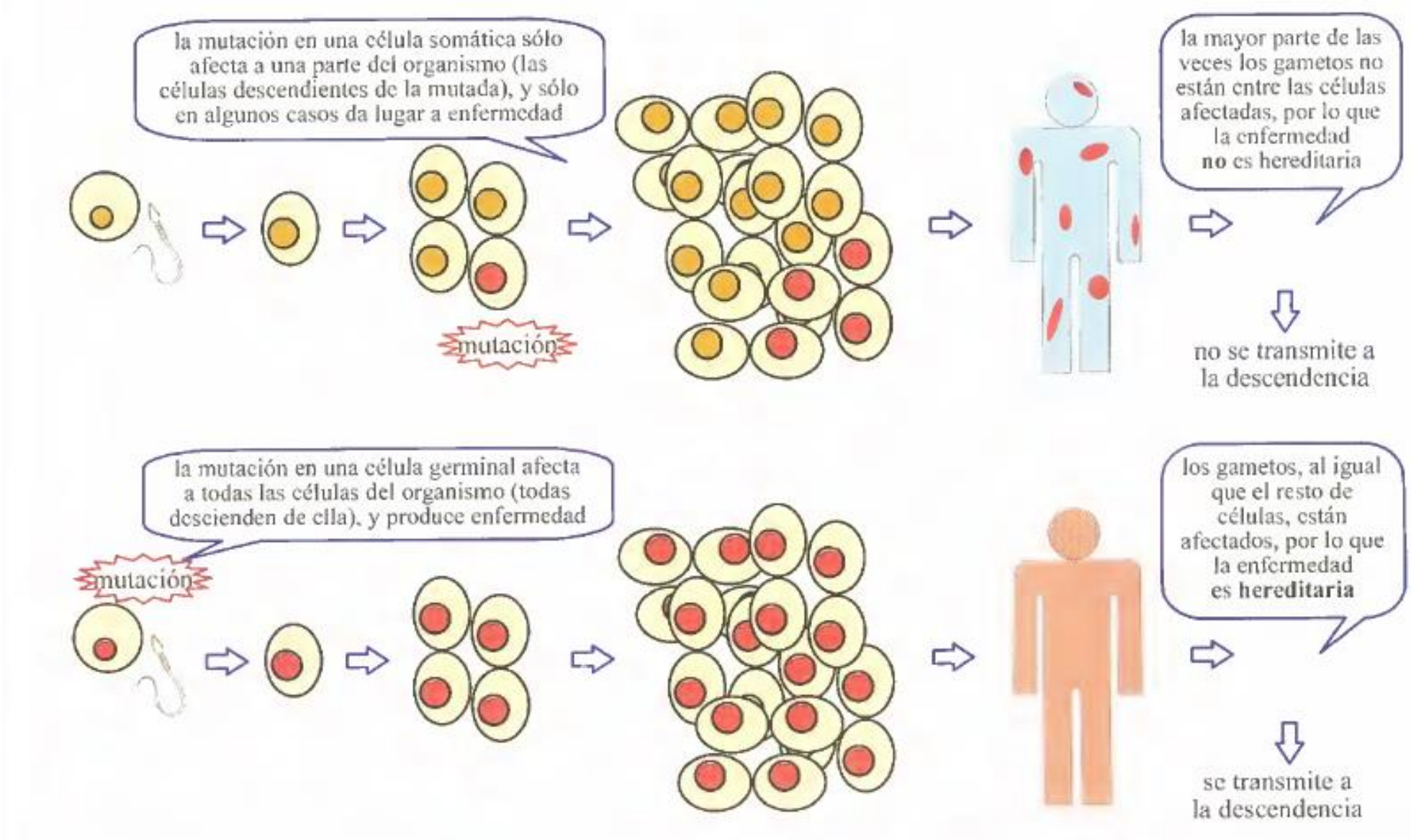


EJEMPLOS DE MOSAICISMO

- **SÍNDROME DE DOWN MOSAICO:** Un hombre o una mujer con un porcentaje celular normal (46, XX ó 46, XY) más una linea celular anormal (47, XX, +21 ó 47, XY, +21).

Mutaciones en la línea germinal: afectan a las células productoras de gametos apareciendo gametos con mutaciones. Estas mutaciones se transmiten a la siguiente generación y tienen un mayor importancia desde el punto de vista evolutivo.



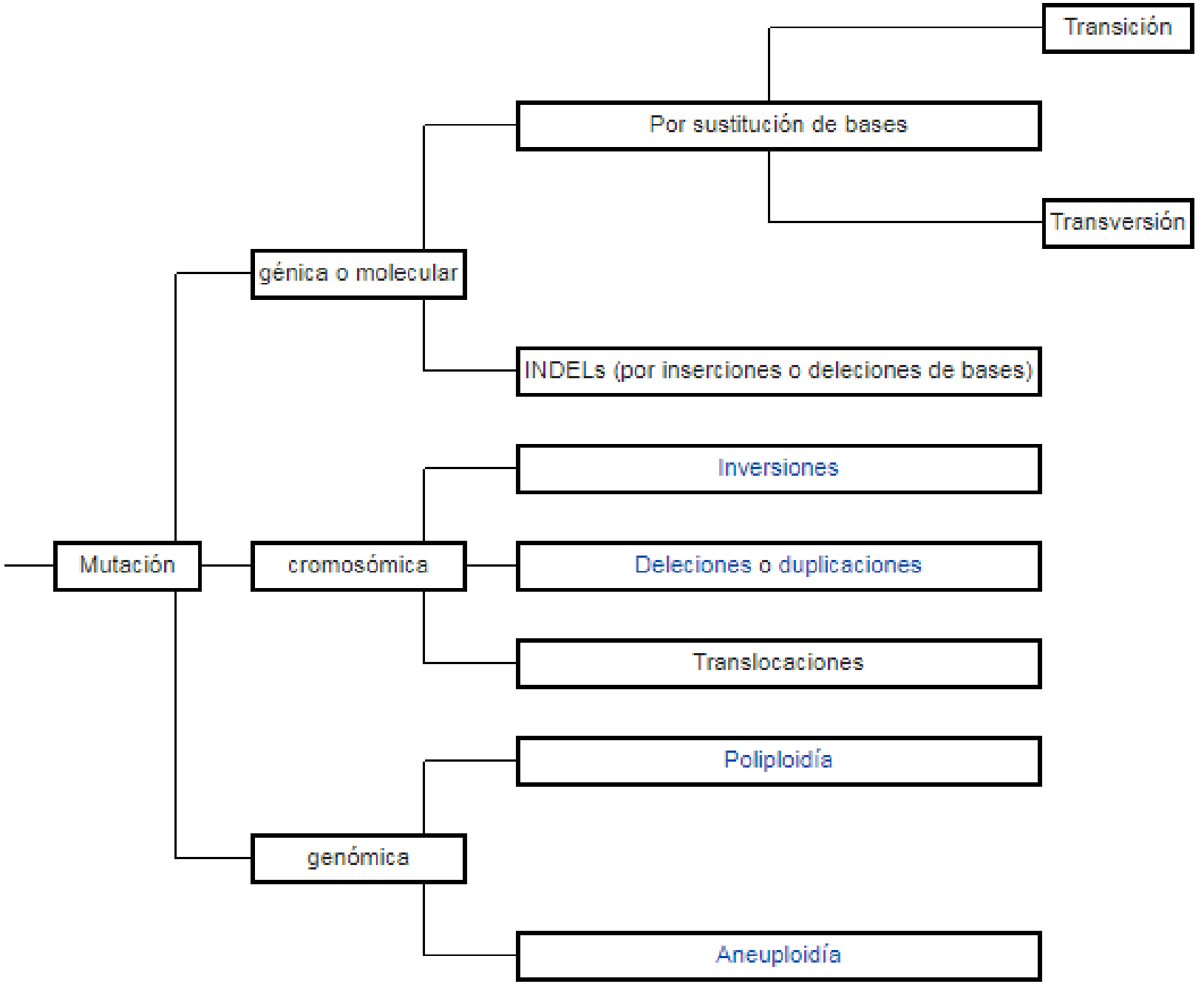


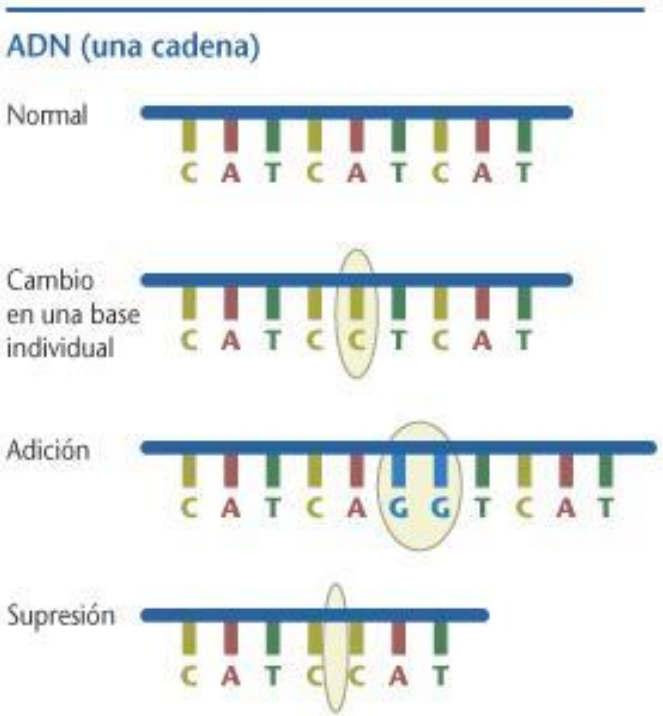
Mutaciones en las líneas somáticas y germinales

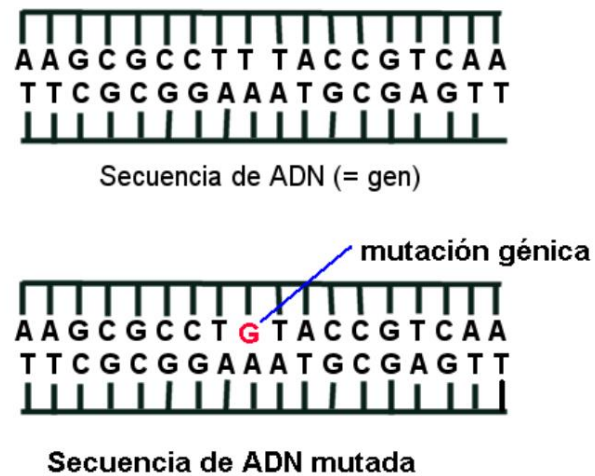
NIVELES MUTACIONALES: Tipos de mutación según el mecanismo causal

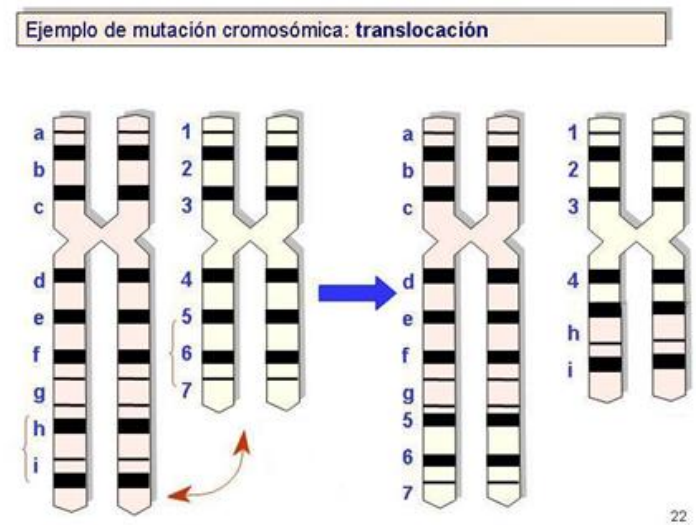
Es una clasificación de las mutaciones basada en la cantidad de material hereditario afectado por la mutación:

- **Mutación génica:** mutación que afecta a un solo gen.
- **Mutación: cromosómica:** mutación que afecta a un segmento cromosómico que incluye varios genes.
- **Mutación genómica:** mutación que afecta a cromosomas completos (por exceso o por defecto) o a juegos cromosómicos completos.


Mutación
génica o molecular
Por sustitución de bases
Transición
Transversión
INDELs (por inserciones o deleciones de bases)
cromosómica
Inversiones
Deleciones o duplicaciones
Translocaciones
genómica
Poliploidía
Aneuploidía

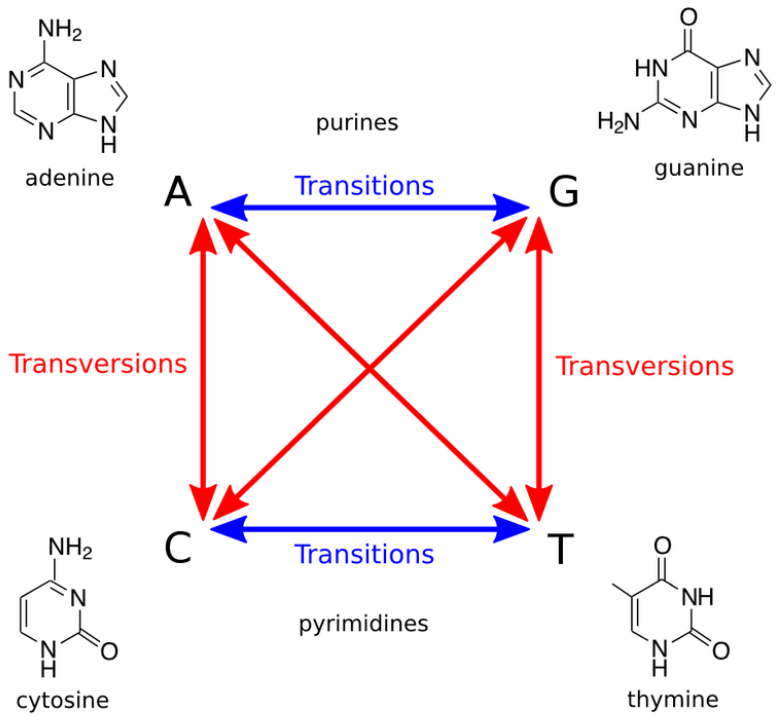

ADN (una cadena)
Normal
C A T C A T C A T
Cambio en una base individual
C A T C C T C A T
Adición
C A T C A G G T C A T
Supresión
C A T C C A T


A A G C G C C T T T A C C G T C A A
T T C G C G G A A A T G C G A G T T
Secuencia de ADN (= gen)
mutación génica
A A G C G C C T G T A C C G T C A A
T T C G C G G A A A T G C G A G T T
Secuencia de ADN mutada


Ejemplo de mutación cromosómica: translocación
a b c d e f g h i
1 2 3 4 5 6 7
a b c d e f g 5 6 7
1 2 3 4 h i
22

MUTACIONES GÉNICAS

- **Sustituciones de bases:** cambio o sustitución de una base por otra en el ADN.
- **Transiciones**: La sustitución de una base púrica por otra base púrica (A ⇔ G), o una base pirimidínica por otra base pirimidínica (C ⇔ T).
- **Transversiones:** sustitución de una purina (dos anillos) por una pirimidina (un anillo) o viceversa.
- **Inserciones o adiciones y deleciones** de nucleótidos.



Mutaciones génicas

TIPO DE MUTACIÓN	CONSECUENCIAS							
SIN MUTACIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son	más	que	uno
TRANSICIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CGG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GCC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ala	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sen	más	que	uno
TRANSVERSIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CCG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GGC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sin	más	que	uno
INSERCIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	TCA	GAC	GTC	TTG T
	ARNm	CUA	CCA	GCA	AGU	CUG	CAG	AAC A
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Gln	Asn
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sso	nmá	squ	eun o
DELECIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACT	CTT	GT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGA	GAA	CA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Stop		
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son			

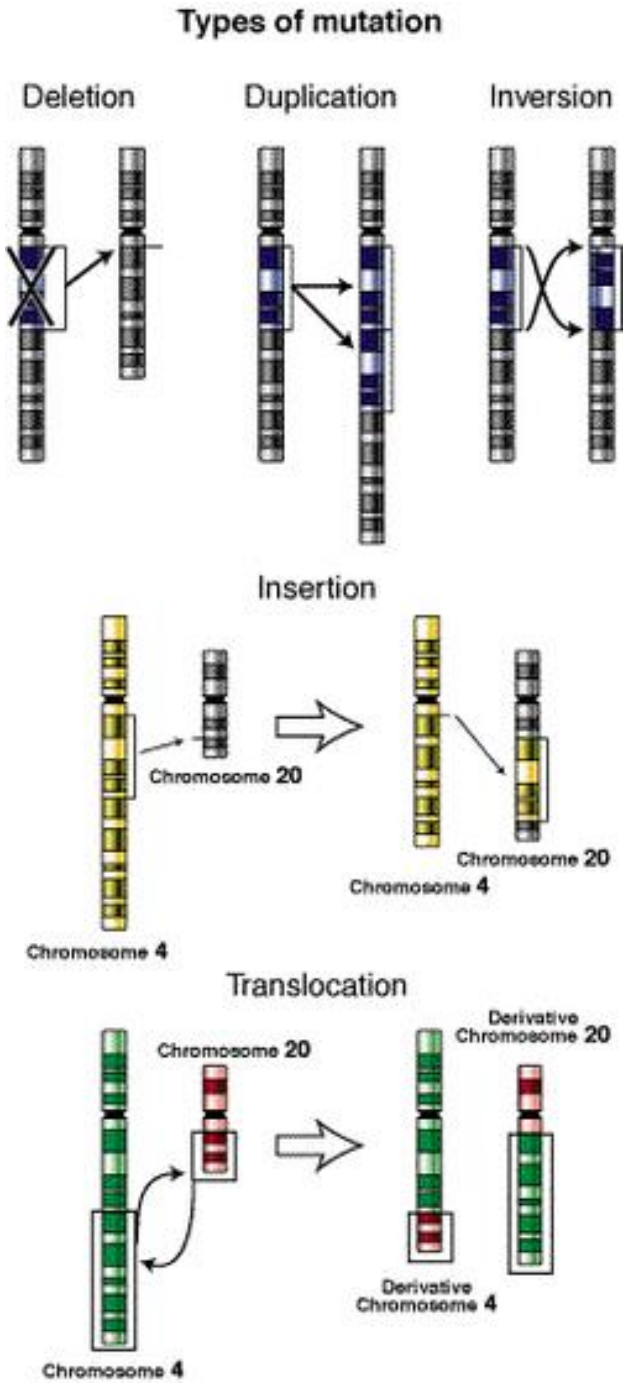
Es importante aclarar el concepto de **mutación silenciosa**, una mutación silenciosa es cualquier alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN que no produce cambio en el fenotipo estudiado.

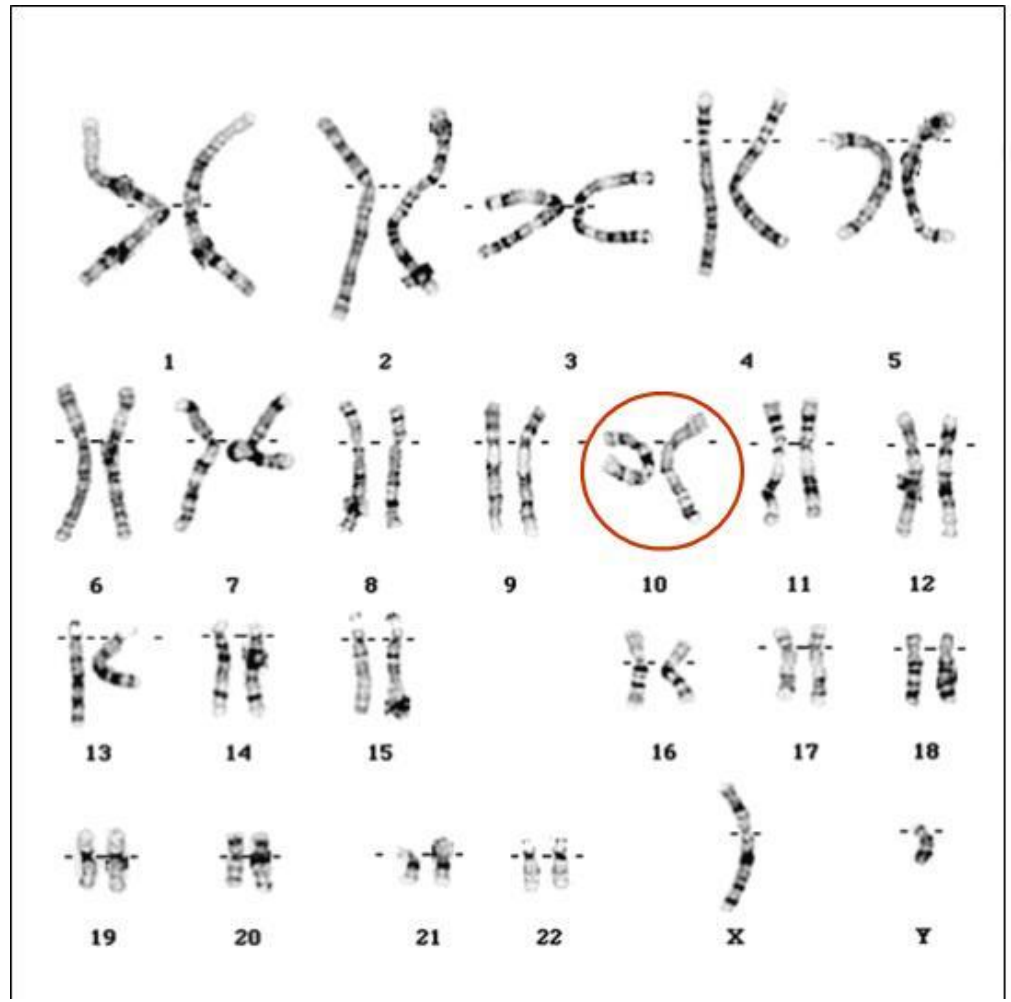
Imaginemos que la característica externa o fenotipo analizado es simplemente la función de un enzima, es evidente que existen mutaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN que no producen cambios en la secuencia de aminoácidos, pero también hay mutaciones en el ADN que producen cambios en la secuencia de aminoácidos que no alteran la función del enzima analizado. Ambas tipos de mutaciones son silenciosas, ya que **ninguna altera la función del enzima.**

Tipos de mutaciones génicas	Resultados y ejemplos
En el ADN	**En el ADN**
Transiciones	Pu→Pu o Pi→Pi: AT→GC, GC→AT, CG→TA y TA→CG
Transversiones	Pu→Pi o Pi→Pu: AT→CG, AT→TA, GC→TA, GC→CG, TA→GC, TA→AT, CG→AT y CG→GC
En la proteína	**En la proteína**
Mutación silenciosa	Tripletes que codifican para el mismo aminoácido: AAG(arg)→CGG(arg)
Mutación neutra	Tripletes que codifican para aminoácidos equivalentes distintos. AAA(lys)→AGA(arg). Ambos son aminoácidos básicos
Mutación cambio de sentido	Aparece un nuevo triplete que codifica para un aminoácido de distinto tipo. La proteína pierde su función.
Mutación sin sentido	Aparece un triplete de terminación o FIN: CAG(gln)→UAG(FIN)
Mutación cambio de fase o pauta de lectura	Adición o deleción de un único par de nucleótidos o de varios pares de nucleótidos, siempre que no sean múltiplo de tres.

MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

- Son alteraciones de la secuencia de genes dentro de un cromosoma.
- **Reordenamientos cromosómicos**: implican cambios en la estructura de los cromosomas(duplicación, deleción, inversión , trasl ocación y formación de cromosomas en anillo).





Ejemplo de inversión: Cariotipo con una inversión en uno de los cromosomas del par 10.

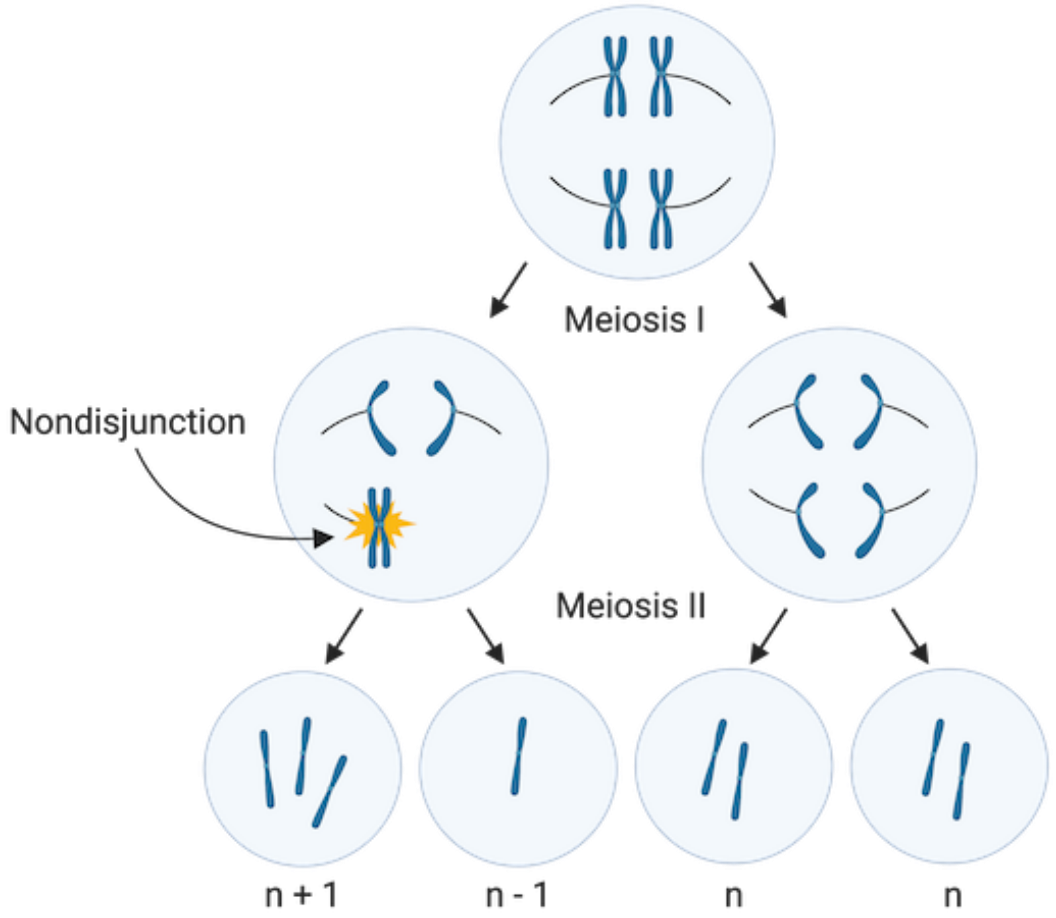
MUTACIONES GENÓMICAS O NUMÉRICAS

- **Poliploidía:** Es la mutación que consiste en el aumento del número normal de “juegos de cromosomas” . Los seres poliploides pueden ser autopoliploides, si todos los juegos proceden de la misma especie, o alopoliploides, si proceden de la hibridación, es decir, del cruce de dos especies diferentes.
- **Haploidía:** Son las mutaciones que provocan una disminución en el número de juegos de cromosomas.
- **Aneuploidía:** Son las mutaciones que afectan solo a un número de ejemplares de un cromosoma o más, pero sin llegar a afectar al juego completo. Las aneuploidías pueden ser monosomías, trisomías, tetrasomías, etc, cuando en lugar de dos ejemplares de cada tipo de cromosomas, que es lo normal, hay o solo uno, o tres, o cuatro, etc.

Aneuploidía

La alteración en el número de cromosomas es denominada aneuploidía. La aneuploidía se define como la pérdida o ganancia de cromosomas completos en un individuo. Este fenómeno puede ocurrir en cualquiera de los cromosomas autosómicos (del 1 al 22) o sexuales (X e Y).

La ganancia de un cromosoma completo en una célula es denominada **trisomía(2n+1),** y en ese caso el cariotipo del individuo estaría formado por 47 cromosomas. Probablemente la trisomía más conocida sea el **Síndrome de Down** (trisomía del cromosoma 21). La pérdida de un cromosoma es denominada **monosomía(2n-1)** y el número de cromosomas de cada célula sería 45. La única monosomía viable en los humanos es la del cromosoma X, que origina en los individuos que la padecen el **Síndrome de Turner.**



Entre las aneuploidías podemos encontrar diferentes tipos de trastornos genéticos en humanos como pueden ser:

Trisomía 21 o **Síndrome de Down** que tienen 47 cromosomas.

Trisomía 18 o **Síndrome de Edwards**. También tienen 47 cromosomas.

Trisomía 13 o **Síndrome de Patau**.

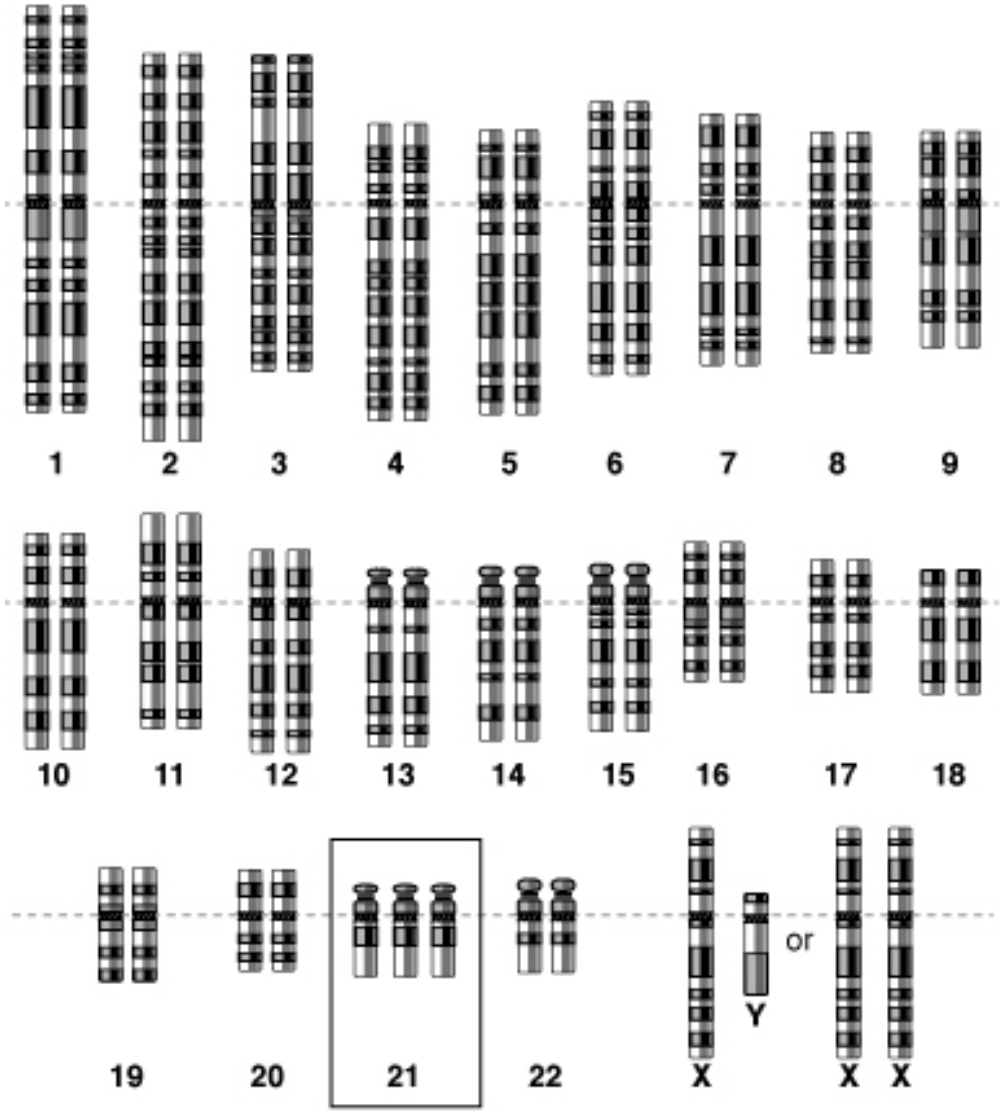
Monosomía X o **Síndrome de Turner**.

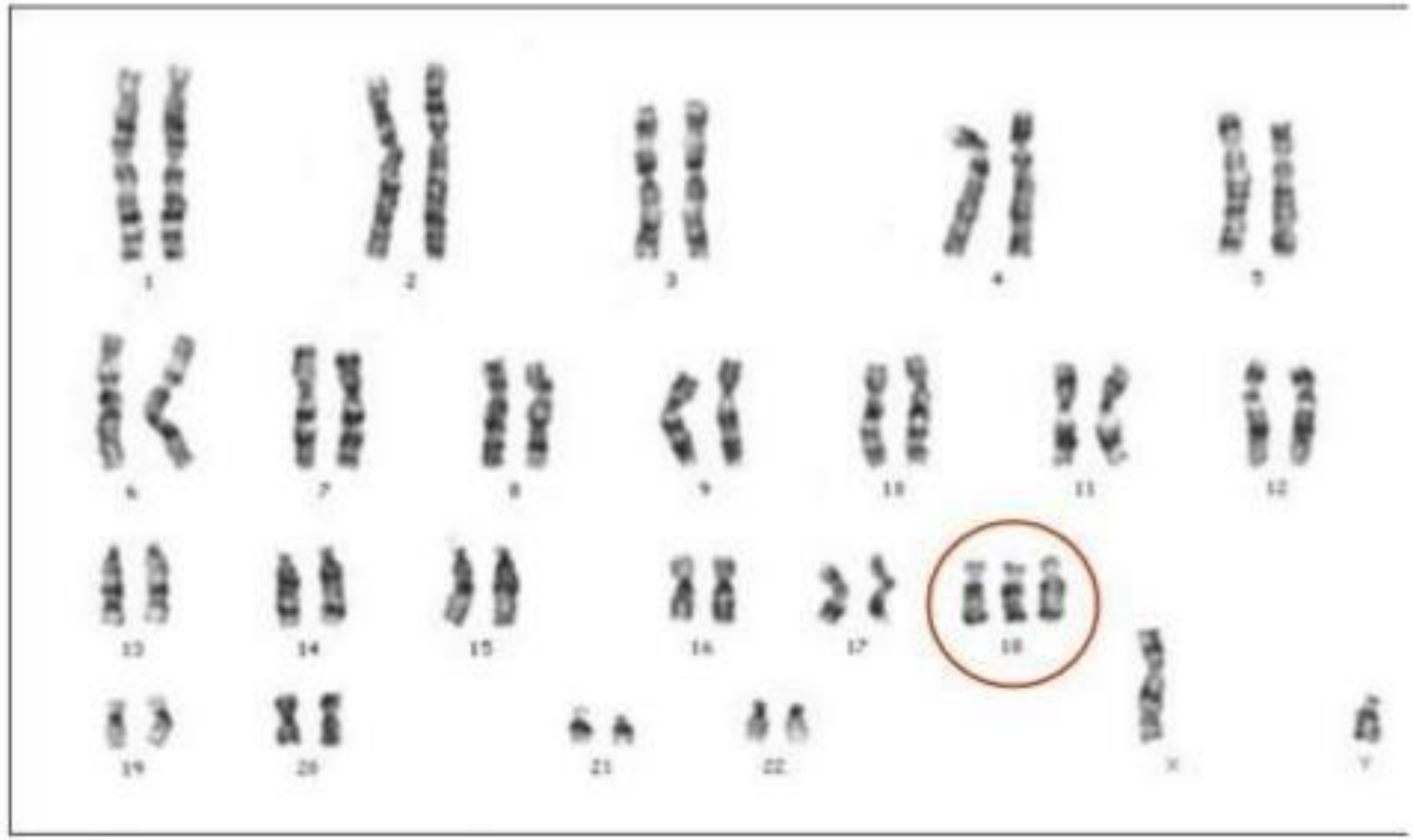
Trisomía sexual XXX o **Síndrome del triple X**.

Trisomía sexual XXY o **Síndrome de Klinefelter**.

Trisomía sexual XYY o **Síndrome del doble Y**.

SÍNDROME DE DOWN





Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Edwars, trisomía del par 18.

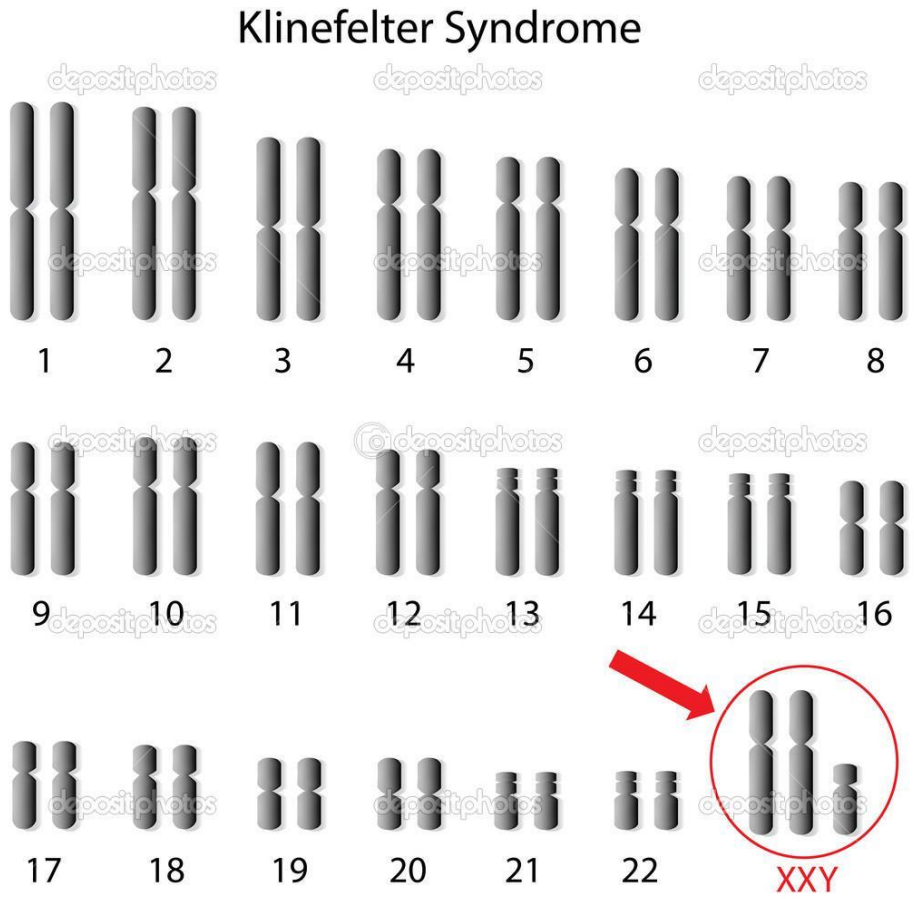
En las células somáticas hay un mecanismo que inactiva a todos los cromosomas X menos uno, la ganancia o perdida de un cromosoma sexual en genoma diploide altera el fenotipo normal, dando lugar a los síndromes de **Klinefelter** o de **Turner**, respectivamente.

Síndrome de Klinefelter

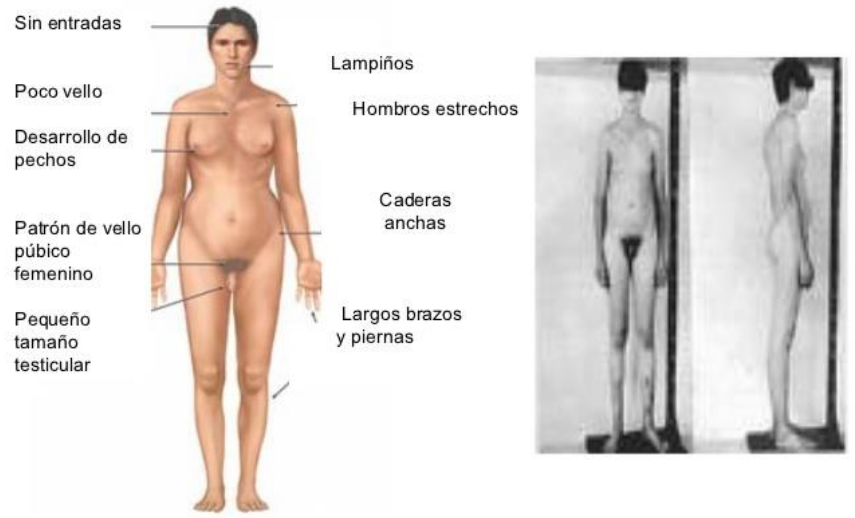
- El síndrome de Klinefelter se considera la anomalía gonosómica más común en los humanos. Los afectados presentan **un cromosoma "X" supernumerario** lo que conduce a fallo testicular primario con infertilidad e hipoandrogenismo. A pesar de la relativa frecuencia del padecimiento en recién nacidos vivos, se estima que la mitad de los productos 47, XXY se abortan de manera espontánea.

Síndrome de Turner

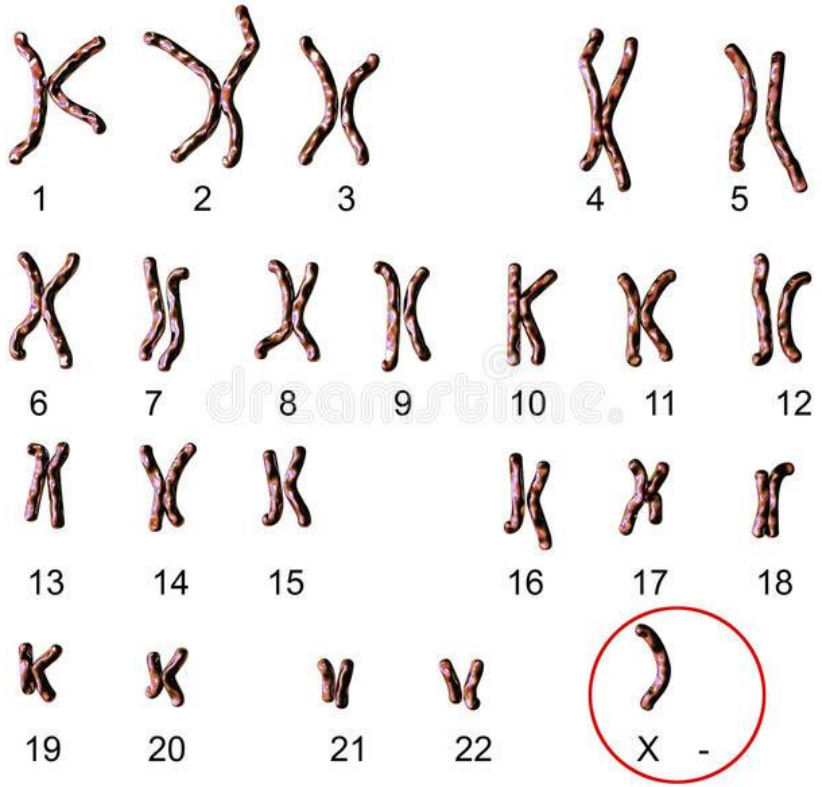
- El síndrome de Turner o **Monosomía X es una enfermedad genética caracterizada por presencia de un solo 'cromosoma X'.** La falta de cromosoma Y determina el sexo femenino de todos los individuos afectados, y la ausencia de todo o parte del segundo cromosoma X determina la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto confiere a las mujeres que padecen el síndrome de Turner un aspecto infantil e infertilidad de por vida.



Síndrome de Klinefelter



Principales características de (47,XXY)

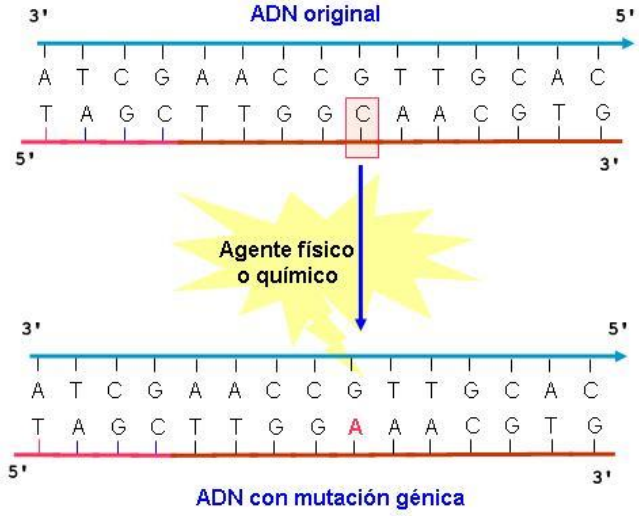


Síndrome de Turner

MUTACIÓN ESPONTÁNEA E INDUCIDA

- **Mutación espontánea:** se produce de forma natural o normal en los individuos.
- **Mutación inducida o exógena:** se produce como consecuencia de la exposición a agentes mutagénicos químicos o físicos.

Las mutaciones génicas se producen cuando se altera la secuencia de nucleótidos del gen por causas físicas (radiaciones) o químicas.



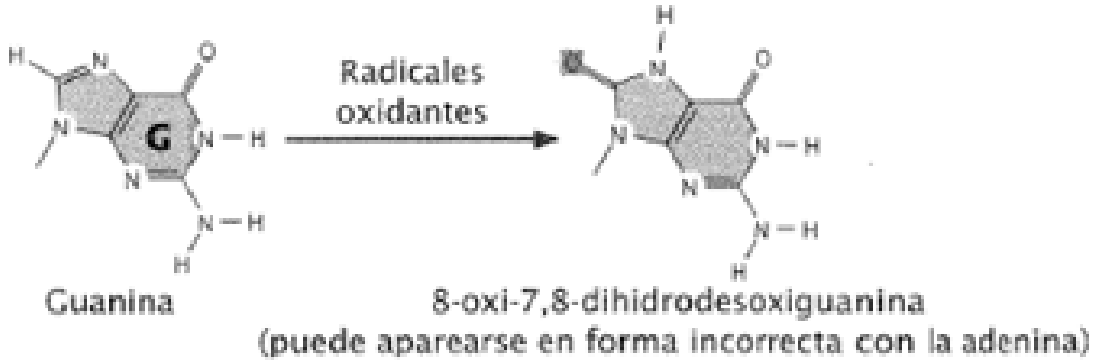


Fig. 17-21. **Los radicales oxidativos convierten la guanina en 8-oxi-7,8-dihidrodesoxiguanina, la cual a menudo se aparea en forma incorrecta con la adenina en lugar de la citosina para producir una transversión C•G→T•A.**

MUTACIONES

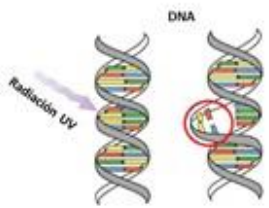
ESPONTÁNEAS

Errores de replicación del DNA.

INDUCIDAS

Factores

Físicos



- Radiación ionizante
- Rayos UV

Químicos

- Agentes alquilantes

Biológicos

- Transposones
- virus

ERRORES EN LA REPLICACIÓN

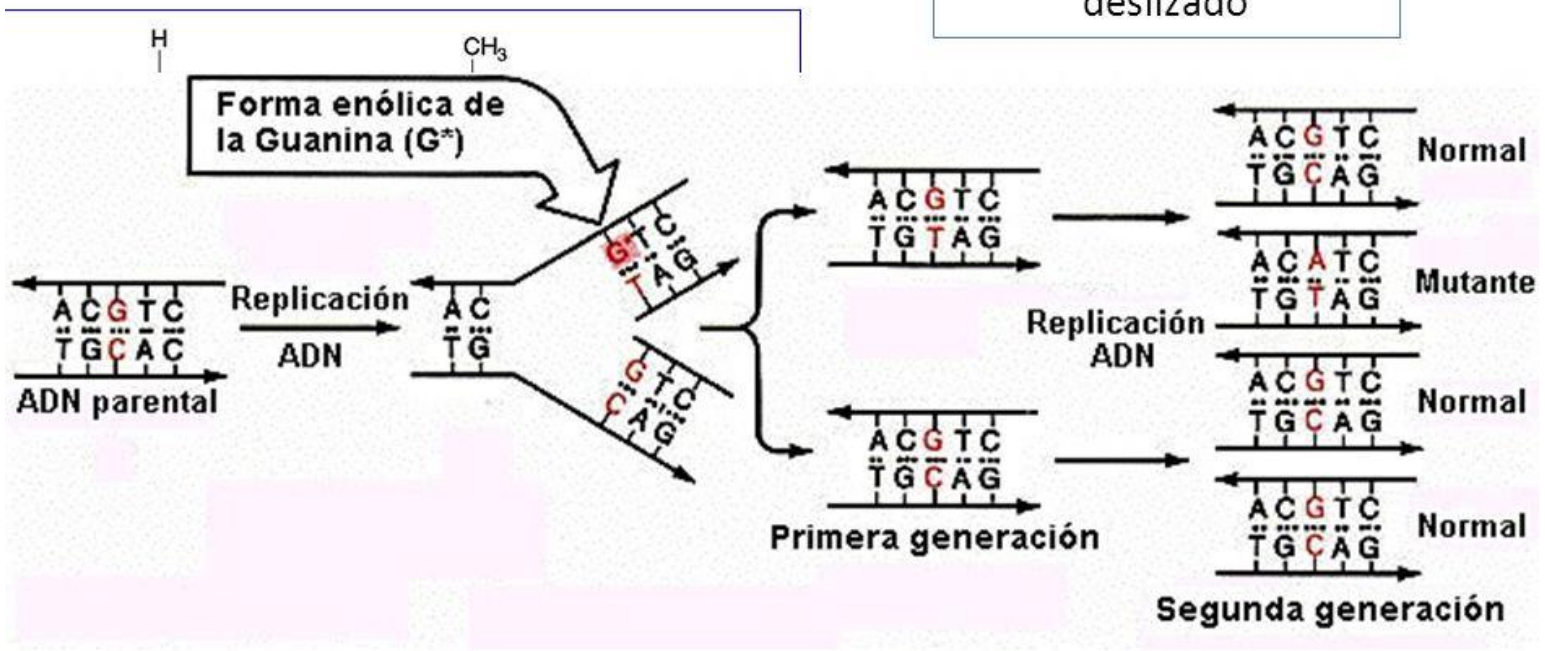
- **La tautomería:** las bases nitrogenadas se encuentran habitualmente en su forma cetónica y con menos frecuencia aparecen en su forma tautomérica o enólica. Las formas tautoméricas o enólicas de las bases nitrogenadas (A*, T*, G* y C*) muestran relaciones de apareamiento distintas: A*-C, T*-G, G*-T y C*-A.

- El cambio de la forma normal cetónica a la forma enólica produce transiciones. Los errores en el apareamiento incorrecto de las bases nitrogenadas pueden ser detectados por la función correctora de pruebas de la ADN polimerasa III.

Mecanismos de las mutaciones espontáneas : I errores de lectura durante la replicación

Tautomería

Cambios de fase por apareamiento erróneo deslizado



- **Las mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura:** se trata de inserciones o deleciones de uno o muy pocos nucleótidos. Según un modelo propuesto por Streisinger, estas mutaciones se producen con frecuencia en regiones con **secuencias repetidas**. En las regiones con secuencias repetidas, por ejemplo, AAAAAAAAAA..., o por ejemplo, ATATATATATATATAT...., durante la replicación se puede producir el deslizamiento de una de las dos hélices (la hélice molde o la de nueva síntesis) dando lugar a lo que se llama el "*apareamiento erróneo deslizado*".

- El deslizamiento de la hélice de nueva síntesis da lugar a una **adición**, mientras que el deslizamiento de la hélice molde origina una **deleción**. En el gen *lac I* (gen estructural de la proteína represora) de *E. coli* se han encontrado puntos calientes (regiones en las que la mutación es muy frecuente) que coinciden con secuencias repetidas: un ejemplo es el punto caliente CTGG CTGG CTGG.

S74, S112 75 bases

CAATTCAGGGTGGTGAATGTGAAACC------CGCGTGGTGAACCAGG

Lugar (Nº de pb)	Secuencia repetida	Nº de bases delecionadas	Sucesos	
20 to 95	GTGGTGAA	75	2	*S74, S112*
146 to 269	GCGGCGAT	123	1	*S23*
331 to 351	AAGCGGCG	20	2	*S10, S136*
316 to 338	GTCGA	22	2	*S32, S65*
694 to 707	CA	13	1	*S24*
694 to 719	CA	25	1	*S56*
943 to 956	G	13	1	*S42*
322 to 393	Ninguno	71	1	*S120*
658 to 685	Ninguno	27	1	*S86*

ADN Mitocondrial normal

···· ACCT ACCTCCCTCACCA AAGC ····· ~ 5000 bp ····· TTCA ACCTCCCTCACCA TTGG ·····

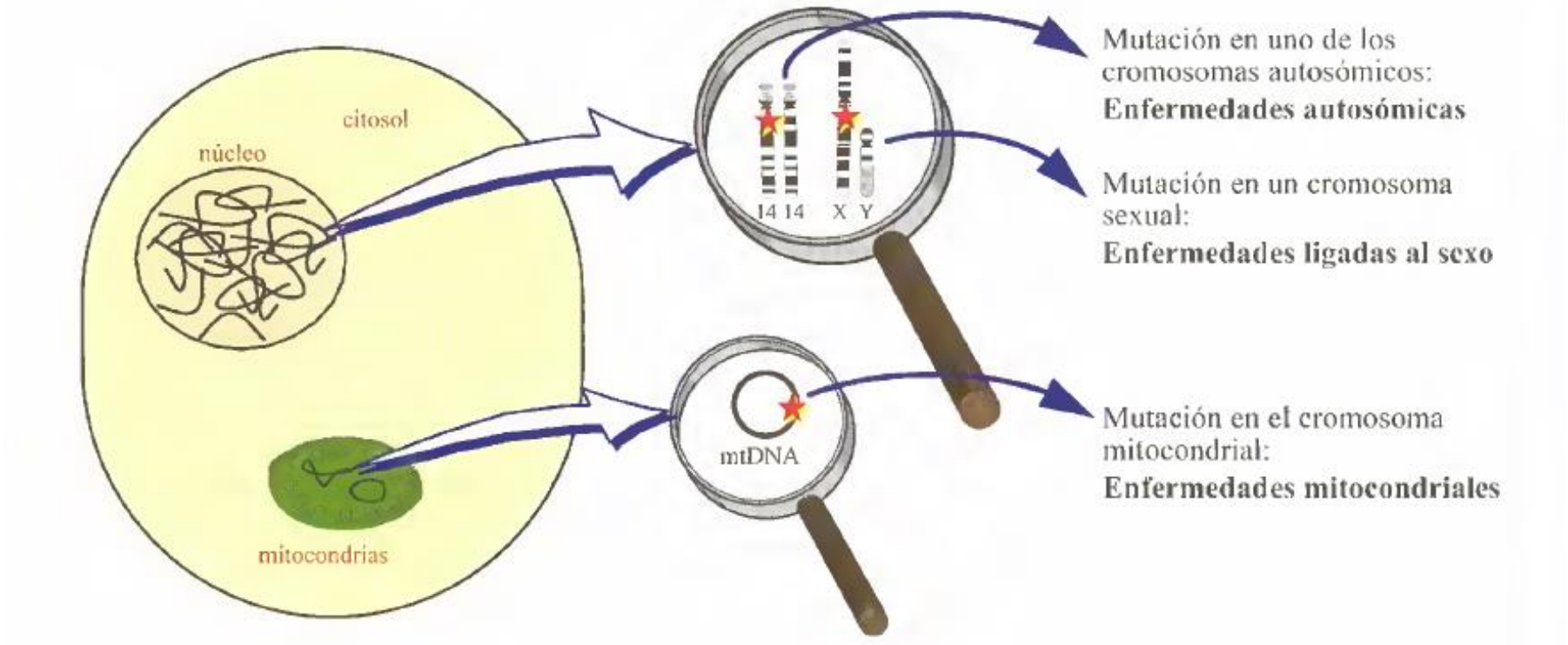
Deleción de 5000 pb

ADN Mitocondrial con deleción

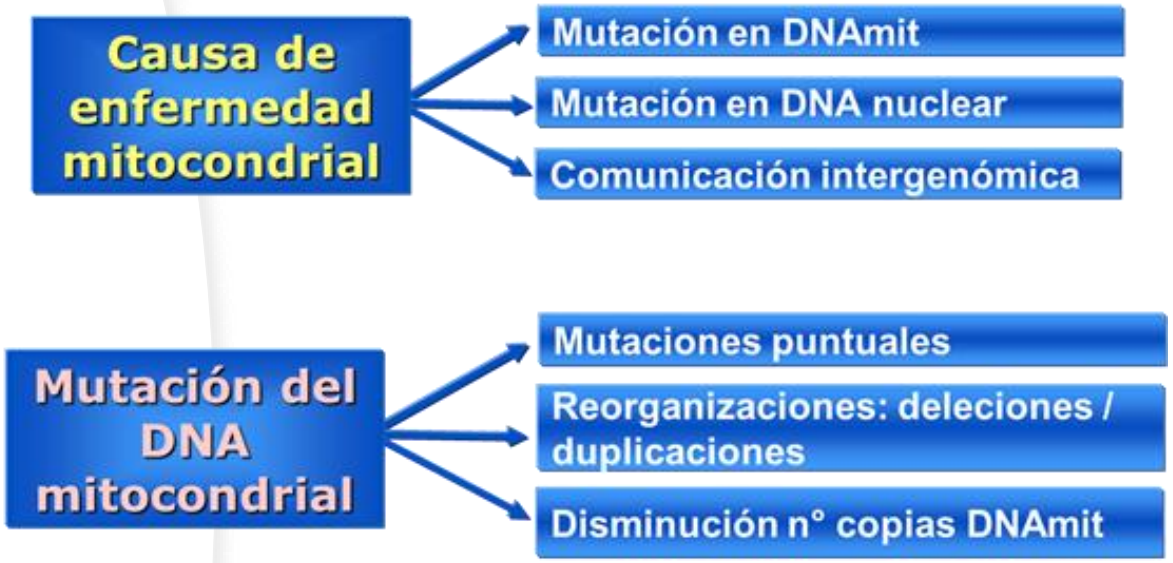
····· ACCA ACCTCCCTCACCA TTGG ·····

Deleciones gen *lac I*

Mutaciones nucleares (autosómicas, ligadas al sexo) y mitocondriales



Enfermedades mitocondriales



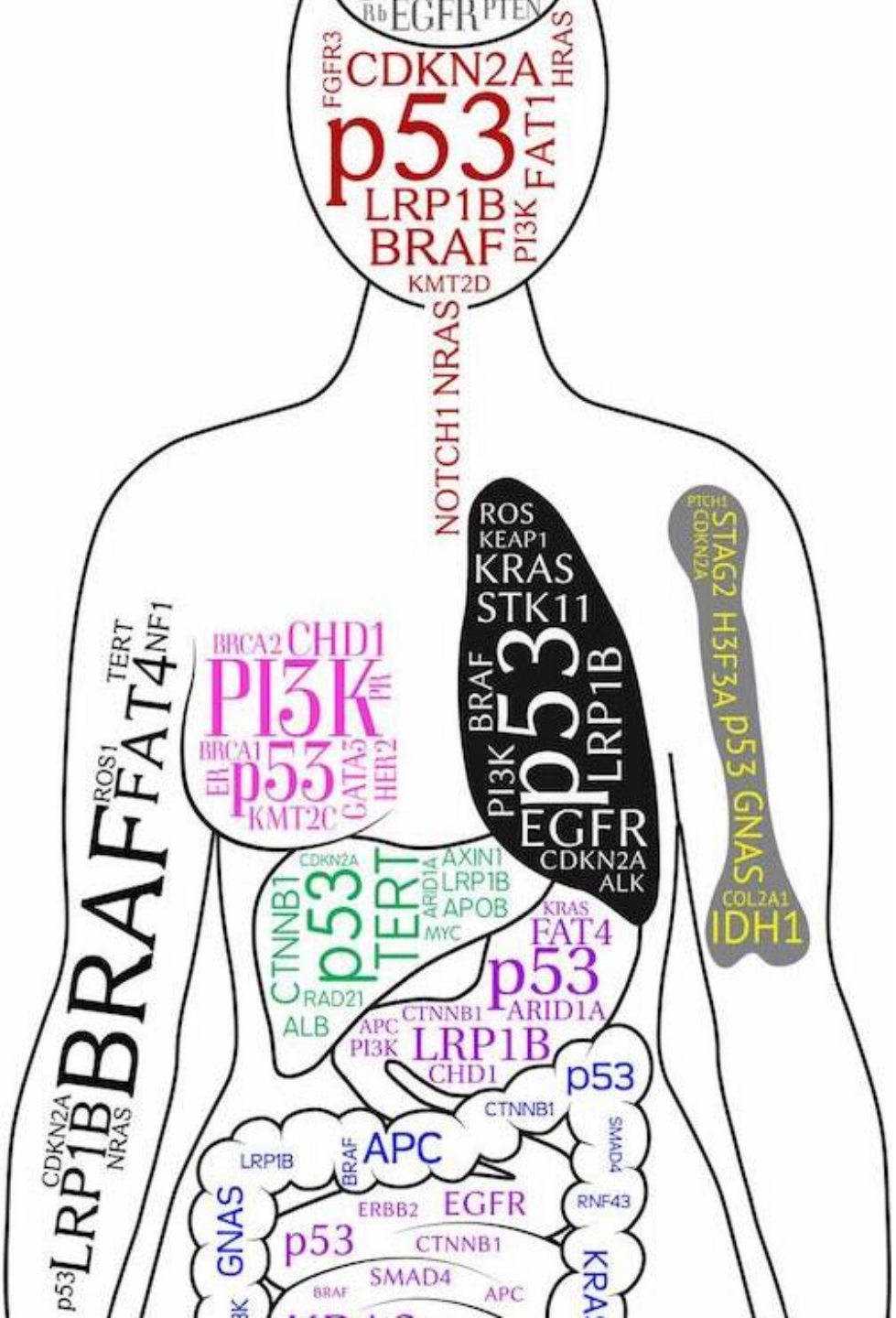
Entre las enfermedades asociadas a mutaciones del DNA mitocondrial se pueden citar las siguientes:

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (*NOHL*). Fue la primera enfermedad donde se demostró la herencia por vía materna de un defecto en el genoma mitocondrial.
- Oftalmoplejia externa progresiva crónica (*CPEO*).
- Sindrome de Kearns-Sayre (*KSS*), una oftalmoplejia externa con complicaciones varias.
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas de aspecto raído (*MERRF*).
- Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (*MELAS*).

Adicionalmente, es probable la implicación de mutaciones mitocondriales somáticas o adquiridas como uno de los factores que contribuyen al proceso de envejecimiento y a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Tabla I. Tipos de enfermedades genéticas y ejemplos correspondientes

Tipo de enfermedad	*Ejemplos de enfermedades*
Enfermedades monogénicas	
Autosómica dominante	Acondroplasia
	Neurofibromatosis tipo 1
Autosómica recesiva	Fibrosis quística
	Beta-talasemia
Ligada al X	Síndrome de frágil X
	Distrofia muscular de Duchenne
Mitocondrial	Neuropatía hereditaria óptica de Leber
	Encefalomiopatía mitocondrial
Mosaicismo somático	Síndrome de McCune-Albright
	Síndrome de Proteus
Trastornos genómicos	Síndrome de Williams-Beuren
	Síndrome de diGeorge/velocardiofacial
	Síndrome de Smith-Magenis
Anomalías cromosómicas	Síndrome de Down
	Síndrome de Edwards
Alteraciones de la impronta	Síndrome de Prader-Willi
	Síndrome de Beckwith-Wiedemann



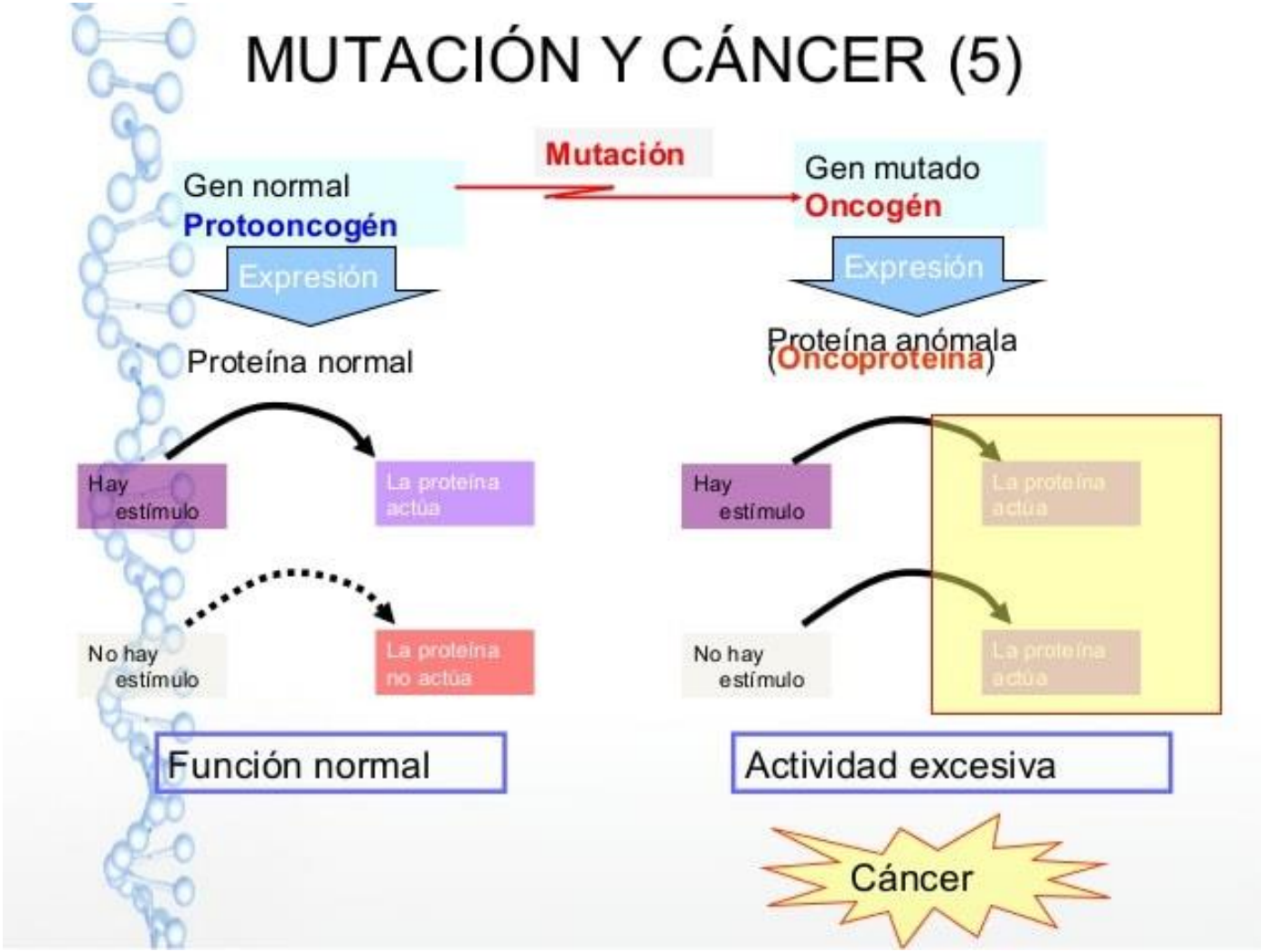
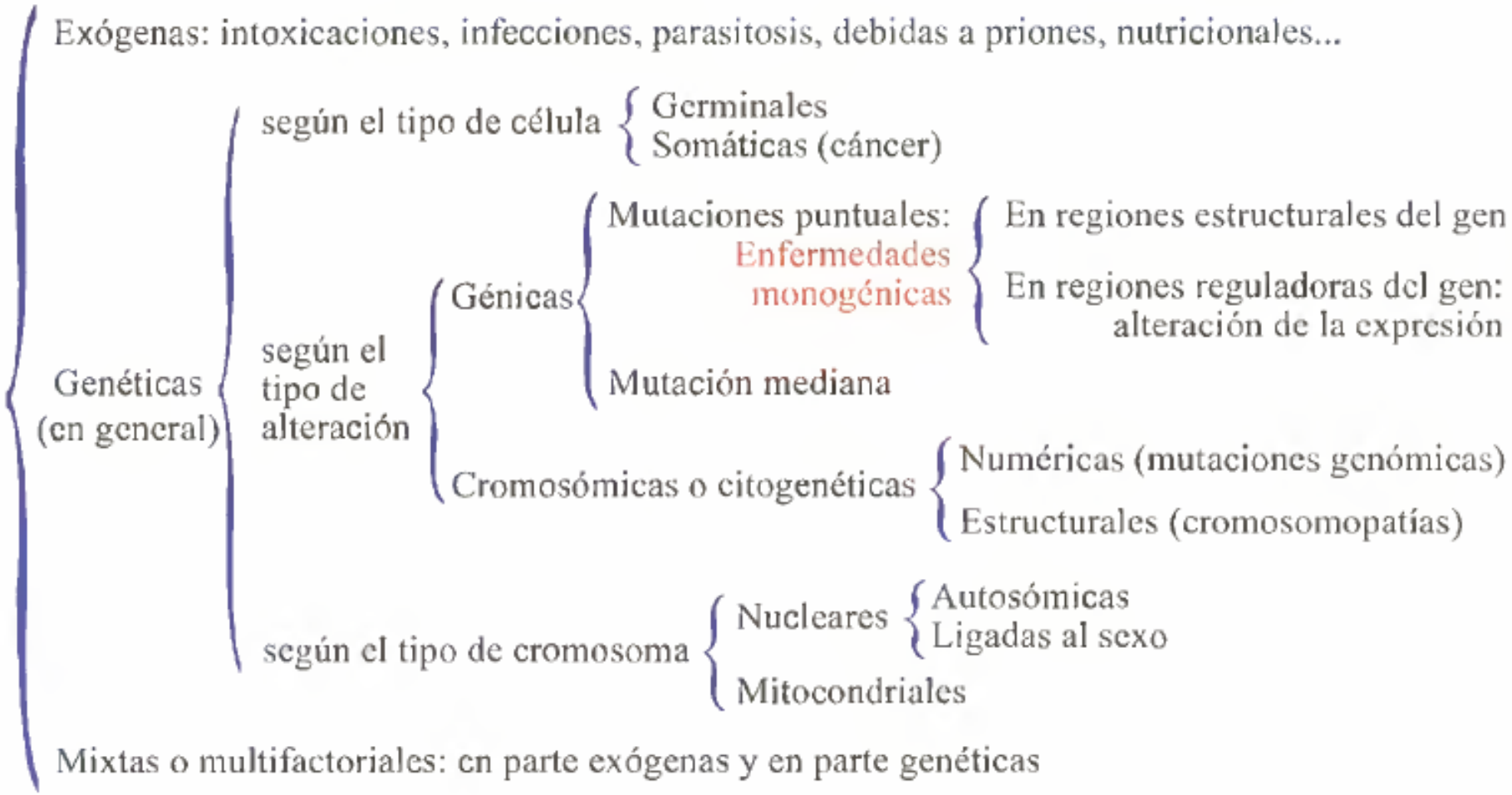
El papel de las mutaciones en el cáncer

- Las mutaciones en los genes regulatorios claves (los supresores de tumor y los protooncogenes) alteran el estado de las células y pueden causar el crecimiento irregular visto en el cáncer. Para casi todos los tipos de cáncer que se han estudiado hasta la fecha, parece que la transición de una célula sana y normal a una célula cancerosa es una progresión por pasos que requiere cambios genéticos en varios **oncogenes** y supresores de tumor diferentes.

- Esta es la razón por la cual el cáncer es mucho más prevalente en individuos de edades mayores. Para generar una célula cancerosa, una series de mutaciones deben ocurrir en la misma célula. Ya que la probabilidad de que cualquier gen sea mutado es muy baja, es razonable decir que la probabilidad de varias mutaciones en la misma célula es aún más improbable.

- La mayoría de los tumores contienen varios tipos de mutaciones cromosómicas. Algunos tumores se asocian con deleciones, inversiones o translocacion es específicos. Las deleciones pueden eliminar o inactivar los genes que controlan el ciclo celular.

- Las inversiones y las translocaciones pueden causar rupturas en los genes supresores de tumores, fusionar genes que producen proteínas cancerígenas o mover genes a nuevas ubicaciones, donde quedan bajo la influencia de diferentes secuencias reguladoras.



Resumen de las enfermedades humanas a nivel genético