BIOLOGÍA

2º BACHILLERATO

TEMA 22: Mutaciones

TEMA 22 ALTERACIONES DEL MATERIAL GENÉTICO

1. LAS MUTACIONES

Las **mutaciones** son cambios en la información hereditaria de los seres vivos. La **mutación** supone por tanto cambios en el **ADN** o los cromosomas. Las mutaciones pueden producirse en células somáticas o en células germinales (gametos). Si afectan a estas últimas serán heredables y 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. Los individuos que sufren estas mutaciones se denominan **mutantes**

1.1 CLASIFICACIÓN DE LAS MUTACIONES

Existe una amplia clasificación de las mutaciones según diversos criterios.

POR LA CAUSA QUE LAS ORIGINA

- **Naturales**. Se originan de manera espontanea.
- **Inducidas** por agentes **mutagénicos** físicos o químicos.

POR EL TIPO DE CÉLULAS DONDE SE LOCALIZA

- ***Gamética.*** Si la mutación se encuentra en los gametos (n).
- ***Somática.*** Si la mutación se produce en células somáticas (2n).

POR SU TIPO DE EXPRESIÓN

- ***Dominante.*** Aparece en homocigosis y heterocigosis (AA y Aa).
- ***Recesiva.*** Aparece sólo en homocigosis recesiva (aa).

POR SU VIABILIDAD

- ***Neutra.*** No tiene ninguna consecuencia.
- ***Beneficiosa.*** Produce un beneficio al individuo que la posee. Pueden estar relacionadas con la evolución.
- ***Patológica.*** Produce una enfermedad al individuo que la posee. Algunas están vinculadas a la aparición de tumores.
- ***Teratológica.*** Produce una malformación al individuo que la posee. Suelen suceder en el desarrollo embrionario.
- ***Letal***. Produce la muerte del individuo.

POR EL TIPO DE CROMOSOMA DONDE SE LOCALICE

- ***Autosómica***. Cuando está en cualquier cromosoma que no sea el sexual.
- ***Ligada al sexo.*** Cuando se localiza en un cromosoma sexual (XX o XY).

POR EL ALELO AFECTADO

- ***Directa***. Cuando un alelo normal se transforma en mutante.
- ***Retrógrada.*** Cuando un alelo mutante se altera pasando a ser un alelo normal.

POR LA NATURALEZA DE LA ALTERACIÓN QUE PROVOCA

- ***Génica o puntual.*** Cuando afecta a la estructura del gen (cambio de un nucleótido por otro).

- ***Cromosómica.*** Cuando altera la morfología de un cromosoma (cambio de un fragmento del cromosoma).
- ***Genómica***. Cuando altera el número de cromosomas de un individuo (por defecto o por exceso).

De todas estas clasificaciones de mutaciones, la más empleada es la que atiende a la naturaleza de la alteración provocada, por lo que estudiaremos en profundidad estas tres últimas

MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES

Son las alteraciones que afectan a la estructura de un gen. Provocan **cambios** en la **secuencia de nucleótidos** de ADN. Existen varios tipos:

Sustituciones de pares de bases:

- **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.

Las **sustituciones** provocan la alteración de un único triplete de ADN y, por tanto, salvo que sea un triplete de parada o afecte a un aminoácido del centro activo de una enzima, pueden no ser perjudiciales. Además, como el código genético está degenerado, muchos tripletes mutados siguen determinando para el mismo aminoácido. A este tipo de mutaciones se las consideraría mutaciones **neutras.**

Pérdida o inserción de nucleótidos:

Induce un **desplazamiento en el orden de lectura,** por lo que las consecuencias son más drásticas. Pueden ser:

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

Estas mutaciones, salvo que se compensen entre sí, pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y sus consecuencias suelen ser graves.

MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Son aquellas que afectan a la morfología del cromosoma. Existen varios tipos:

Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos del cromosoma

- **DELECCIÓN**

Pérdida de un fragmento de un cromosoma, lo que implica la **pérdida de genes** que se encuentran en él. Como ejemplo en la especie humana tenemos la delección de un cromosoma de la pareja 5, que se llama *Síndrome de "Cri du Chat"*: los niños afectados, al llorar, producen un sonido similar al "maullido de un gato" (de ahí su nombre, pues "chat" significa "gato" en francés), presentan microcefalia, retraso mental y no suelen llegar a la edad adulta. Si la delección se produce en los dos cromosomas de la pareja 5 resulta letal.

- **DUPLICACIÓN**

Es la repetición de un segmento de un cromosoma, con la consiguiente duplicación de los genes que lleva Esta repetición puede darse dentro del mismo cromosoma, o en el cromosoma homólogo o incluso en otro cromosoma no homólogo. Implica un aumento del material genético.

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

- **INVERSIÓN**

La disposición de los genes de un fragmento cromosómico se invierte. Puede ser:

Pericéntrica si la inversión incluye al centrómero.

Paracéntrica si no lo incluye.

- **TRANSLOCACIÓN**

Es el cambio de posición de un fragmento del cromosoma.

Cuando sólo hay translación de un segmento a otro lugar del mismo cromosoma se denomina **translocación intracromosómica**.

Cuando la translación se produce hacia otro cromosoma se llama **translocación intercromosómica**.

Cuando se produce un intercambio de segmentos entre dos cromosomas no homólogos recibe el nombre de **transposición recíproca**.

MUTACIONES GENÓMICAS

Son las que producen una alteración en el número de cromosomas. Pueden ser:

EUPLOIDÍAS

Cuando afecta al número de juegos completos de cromosomas con relación al número normal de cromosomas de la especie.

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

- **Monoploidías.** Si las células presentan un solo juego (**n**) de cromosomas.
- **Poliploidía.** Si las células presentan más de dos juegos, pudiendo ser ***triploides*** (3n), ***tetraploides*** (4n), etc. Los vegetales poliploides tienen células de mayor tamaño y por tanto son de mayor tamaño corporal. Por esta razón, muchas especies vegetales utilizadas para el cultivo se han obtenido generando poliploides.

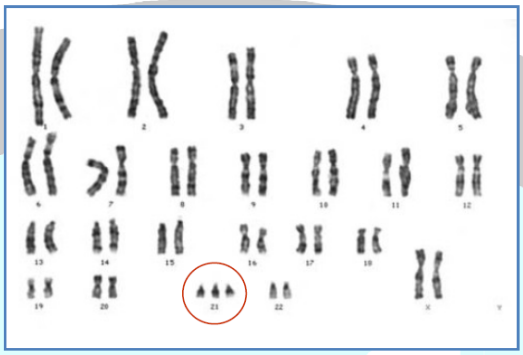
También se pueden clasificar por la procedencia de los cromosomas en:

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

ANEUPLOIDIAS

Se dan cuando está afectada sólo una parte del juego cromosómico y el zigoto 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). A su vez se clasifican en:

- **Monosomías (2n−1)** Falta un cromosoma de una pareja de homólogos. Si el cromosoma que falta es de la pareja de cromosomas sexuales se produce el **Síndrome de Turner** (44 + XO). Fenotípicamente son mujeres con poca estatura, microcefalia y generalmente estériles.
- **Nulisomía (2n−2)** Falta una pareja de cromosomas homólogos. Tiene efectos letales.



- **Trisomías (2n+1)** Hay tres cromosomas homólogos en lugar de los dos. En humanos el individuo presenta 47 cromosomas. El más conocido es el **Síndrome de Down**, que presenta 3 cromosomas en la pareja 21 (Imagen) Parece ser que las trisomías se originan por una **no disyunción de los cromosomas** (no separación de los homólogos en Anafase I por no romperse los quiasmas) en la primera división de la meiosis.
- **Tetrasomías (2n+2)** Hay cuatro cromosomas homólogos. En los humanos el individuo presenta 48 cromosomas.

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 (X0)	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 (XXX)	Sexo femenino. Rasgos físicos similares a otras mujeres de su edad, aunque más altas de lo normal. Problemas de lenguaje. Fértiles.

2. MUTÁGENOS O AGENTES MUTAGÉNICOS

El ADN se encuentra sometido a las agresiones producidas por sustancias denominadas **mutágenos**, que pueden ser de distintas naturalezas:

AGENTES FÍSICOS

La temperatura

Las células humanas al encontrarse a una temperatura de 37 C pierden diariamente y de forma espontánea 5.000 bases púricas (A y G) en un proceso llamado **despurinación**, que consiste en la ruptura por el calor del enlace N-glucosídico entre la desoxiribosa y las bases púricas. También se producen **desaminaciones** en

las bases nitrogenadas, de manera espontánea se pierden 100 al día, produciendo la transformación de citosina en uracilo, y de adenina en hipoxantina.

Radiaciones no ionizantes

Las más frecuentes son las radiaciones ultravioleta procedentes del Sol Se distinguen dos tipos de radiaciones: la **UVB**, más energética, con una longitud de onda de 320 nm; y la **UVA**, menos energética y con una longitud de onda de 400 nm.

Los rayos **UVB** son absorbidos por el ADN, especialmente el de las células de la piel, producen la formación de una enlace covalente entre dos bases pirimidínicas (C y T) sucesivas de la misma cadena, formando los dímeros de timina y dímeros de citosina; rompiendo los puentes de hidrógeno que mantenían unidas sus bases complementarias, desorganizando la cadena de ADN.

Los rayos UVA no son absorbidos directamente por el ADN, pero producen un aumento de radicales libres que resultan mutágenos.

Las mutaciones que producen los dos tipos de UV originan cáncer de piel.

Radiaciones ionizantes:

Son radiaciones electromagnéticas de longitudes de ondas muy cortas y por lo tanto altamente energéticas. Entre estas se encuentran:

Rayos X

Protones y neutrones procedentes de la radiación cósmicas

Partículas α, β y γ. Se emiten en los procesos de desintegración de isótopos radiactivos, sus efectos sobre el ADN son muy severos. Los casos más graves se deben a radiaciones emitidas por accidentes en las centrales nucleares, como en el caso de Chernobil, que producen una lluvia de elementos radiactivos que se incorporan a los tejidos del individuo por medio de las cadenas tróficas: verdura, carne, leche e individuo; causando una mutación que puede desarrollar un tumor cancerígeno.

Todas son capaces de actuar sobre la molécula de ADN rompiendo sus cadenas o modificando la composición química de alguno de sus componentes.

Las mutaciones ocasionadas por las radiaciones ionizantes pueden ser:

- **Letales** Dependen de la dosis de la intensidad y del tiempo de exposición, ya que sus efectos son acumulativos. Si la radiación es muy intensa rompe los cromosomas y produce la muerte del individuo.
- **Carcinógenas** Al ser acumulativas estas radiaciones pueden ocasionar, al cabo de los años, la aparición de un carcinoma. La presencia de leucemia es más frecuente en poblaciones sometidas a radiaciones producidas por explosiones nucleares, como el caso de Hiroshima y Nagasaki; por escapes en centrales nucleares o entre los radiólogos, por utilización de rayos X como Marie Curie.
- **Mutaciones teratológicas** Si la radiación afecta a una mujer en estado de gestación se pueden producir mutaciones en el ADN del feto, ya que sus células estén en mitosis; esto puede ocasionar malformaciones en el recién nacido, por lo que a mujeres gestantes no se les realizan exploraciones con rayos X.

AGENTES QUÍMICOS

La mayoría de ellos son mutágenos carcinógenos:

Benzopirenos: Se encuentran en los alquitranes y en el humo del tabaco. Es una molécula que presenta biotransformación en otra molécula altamente reactiva, que se intercala entre los pares de bases complementarias y establece enlaces covalentes entre las dos hebras de ADN. Este mutágeno puede producir adición o delección de nucleótidos durante la duplicación.

Ácido nitroso: Produce la **desaminación** de la citosina, que se convierte en uracilo (base no propia del ADN) y de la adenina en hipoxantina (tampoco propia de éste).

Agentes alquilantes: Introducen radicales alquílicos (metil, etil, propil...) entre las bases del ADN alterando su duplicación, por ejemplo: modifican a la guanina, que se complementa con la timina en lugar de con la citosina.

METABOLITOS RADIACTIVOS

Algunos residuos del metabolismo como los radicales libres derivados del O_2 son compuestos muy reactivos, que producen alteraciones en el ADN. Estos radicales oxidan a los lípidos de la membrana, inactivan a las enzimas y producen mutaciones en el ADN del núcleo y especialmente en el ADN de las mitocondrias, produciéndose el envejecimiento.

Parece ser que los radicales libres actúan sobre las mitocondrias, producen el deterioro de su ADN y pueden ser la causa de la pérdida progresiva de energía que acompaña al envejecimiento.

AGENTES BIOLÓGICOS

Algunos tipos de **virus** animales, denominados **oncovirus**, son capaces de inducir mutaciones que provocan cáncer. Así, por ejemplo, los virus de la hepatitis B y C multiplican el riesgo de contraer cáncer de hígado. Además, algunos tipos de papilomavirus y el virus del herpes genital están implicados en la aparición de cáncer de cuello de útero en las mujeres.

Por otra parte, la **bacteria** *Helicobacter pylori*, causante de úlceras gástricas, puede estar relacionada con ciertos casos de cáncer de estómago.

3. SISTEMAS DE REPARACIÓN DEL ADN

Para reparar los daños ocasionados en el ADN por los agentes mutágenos existen mecanismos reparadores como:

1. REPARACIÓN DIRECTA

Para reparar la distorsión realizada por los rayos UV sobre los dímeros de bases pirimidínicas se activa una **enzima fotorreactiva**, con la misma radiación UV que la que causó la lesión, que es capaz de romper las uniones entre las bases pirimidínicas y restablecer la doble hélice del ADN.

2. REPARACIÓN POR ESCISIÓN

Cuando se detecta una desaminación de una base, los sistemas enzimáticos cortan la base desaminada y colocan la base complementaria correspondiente. Si la lesión en el ADN es muy grave, los sistemas enzimáticos reparativos pueden cortar el nucleótido completo.

3. SISTEMAS ENZIMÁTICOS DE REPARACIÓN SOS

Cuando el ADN está sometido a la actuación prolongada de un agente mutágeno los sistemas de reparación normales son insuficientes para corregirlos antes de que el ADN se duplique.

Las células procariotas, como la *Echerichia coli*, utilizan el **sistema de reparación SOS**: en los puntos de réplica situados frente a la lesión introduce nucleótidos al azar para que puede continuar la duplicación del ADN.

En células eucariontes la actuación de las enzimas SOS salva la vida de la célula, pero la incorporación con error de nucleótidos en la hebra que se va a replicar origina mutaciones puntuales, que modifican la información genética. Si el sistema afectado es el encargado de la división celular, puede modificar una célula normal en cancerígena.

4. MUTACIONES Y CÁNCER

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.

La mutación en un solo gen no es suficiente para que se desarrolle un cáncer. El cáncer parte de una sola célula mediante un proceso de división clonal, que acumula mutaciones sucesivas con la edad.

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**.

Los 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.

TRASFORMACIÓN CANCEROSA

Si bien aun no conocemos bien como se transforma una célula normal en una célula cancerosa, se sabe que hay tres tipos de genes que pueden verse afectados:

Oncogenes. Los genes denominados **protooncogenes** codifican proteínas imprescindibles en algunas etapas de la división normal de las células. Los protooncogenes se transformarán en **oncogenes** por mutación, lo que afecta al crecimiento y a la diferenciación celular. Se producen un exceso de proteínas normales o una forma hiperactiva de una proteína mutada, que produce una proliferación sin control de las células.

Genes supresores de tumores. Estos genes codifican proteínas que inhiben la división celular. Las mutaciones que afectan a estos genes pueden provocar un división celular incontrolada

Genes correctores del ADN. Hemos visto como las células poseen sus propios sistemas de reparación del ADN. La mutación de los genes que codifican proteínas implicadas en esta reparación puede ser causante del desarrollo de un tumor

5. MUTACIONES Y EVOLUCIÓN

Las mutaciones y la variabilidad genética son responsables de la evolución y de la adaptación del as especies según Darwin y las teorías neodarwinistas.

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.

Cuando aparece una mutación ventajosa para la especie se introduce en la población por reproducción sexual, aumentando su capacidad para tener descendencia, al contrario que los individuos que no presentan la mutación. Los mutantes en edad reproductora tendrán más descendientes que los individuos peor adaptados; estos descendientes heredarán todos los caracteres favorables. Es lo que se conoce como **selección natural**.

La **especiación** es la formación de nuevas especies, que puede durar millones de años, ya que es un proceso gradual. Se produce a partir de una línea de descendencia que se divide en dos o más líneas específicas.

La mayor parte de los cambios evolutivos se produce por una acumulación gradual de mutaciones en los genes.

MICROEVOLUCIÓN: Las mutaciones puntuales son responsables de la **microevolución**, es decir, de la sustitución de bases nitrogenadas a lo largo del tiempo evolutivo en los cromosomas homólogos y la sustitución de aminoácidos en las proteínas correspondientes.

MACROEVOLUCIÓN: Cuando las mutaciones afectan a cualquier cambio en un gen o en sus proximidades, que afectarán a secuencias reguladoras que determinarán su activación o desactivación. Por tanto serán mutaciones reguladoras que producirán grandes cambios.