



MUTACIONES: GENÉTICA DEL DESARROLLO Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS

AUTOR: LAURA PATIÑO



San Marcos

Mutaciones: genética del desarrollo y malformaciones congénitas	1
Tipos de mutaciones	3
Causas de las mutaciones	5
Anomalías estructurales	7
Inversiones	8
Translocaciones	9
Deleciones	9
Duplicaciones	10
Mutaciones comportamentales	10
Genética de los ritmos circadianos	11
Mutaciones del aprendizaje	12
Bibliografía	16

**Mutaciones:
genética del desarrollo y
malformaciones congénitas**



En ocasiones las células se equivocan durante la replicación. Sin embargo, estas equivocaciones son raras y la célula posee mecanismos de reparación que arreglan algunos daños, pero a veces ocurre un cambio permanente en el ADN celular llamado mutación. Como la mutación en el gen causa un cambio en la proteína que se produce, la enzima no funciona.

Tipos de mutaciones

Las mutaciones pueden abarcar desde un cambio en un solo par de bases en la secuencia codificadora del ADN hasta las eliminaciones de grandes secciones del cromosoma. **Las mutaciones puntuales comprenden un cambio químico en solo un par de bases, suficiente para causar un trastorno genético.** Una mutación puntual en donde una base se cambia por otra se denomina sustitución. La mayoría de las sustituciones son mutaciones sustitutivas, donde el código del ADN se altera de modo que codifica el aminoácido incorrecto. Otras sustituciones, llamadas mutaciones sin sentido, cambian el codón para un aminoácido por un codón de terminación.



¡Datos!

1. Las mutaciones sin sentido causan que la traducción termine antes de tiempo.
2. Casi todas las mutaciones sin sentido conducen a proteínas que no funcionan normalmente.

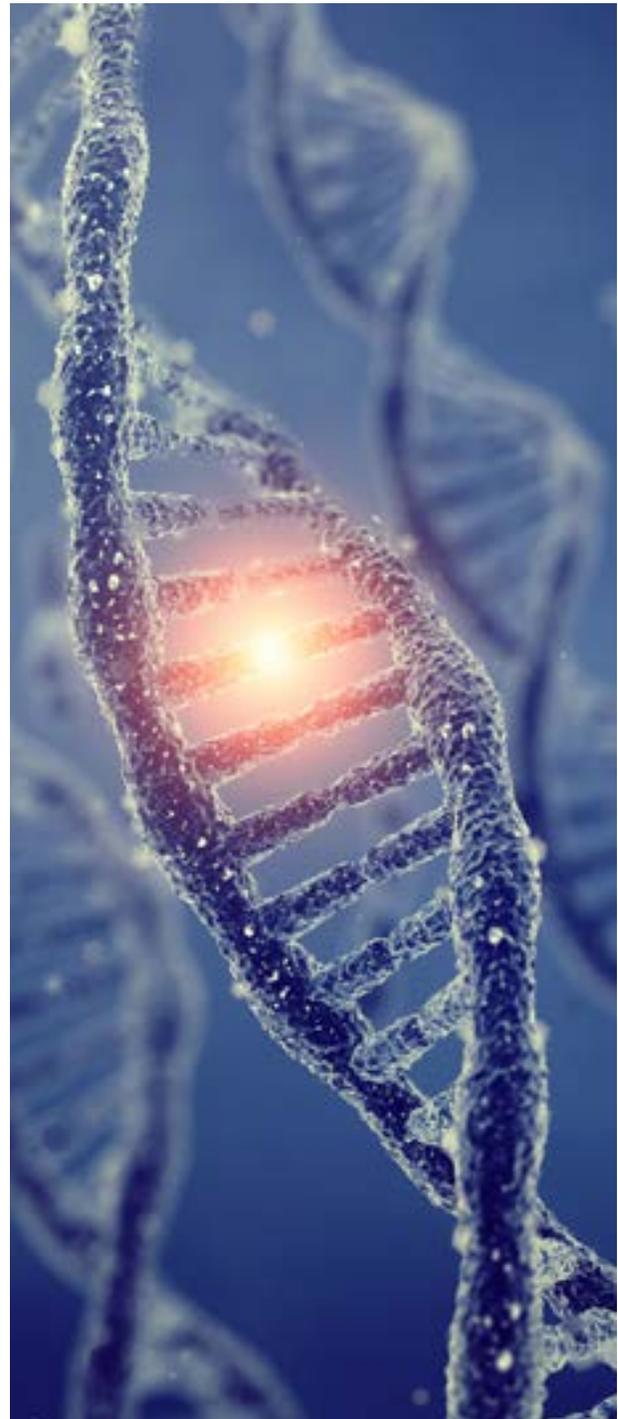


Figura 8.
Fuente: shutterstock/497282461

Otro tipo de mutación que puede ocurrir es la adición o pérdida de un nucleótido en la secuencia de ADN. Las inserciones son adiciones de un nucleótido a la secuencia del ADN y se denomina deleción a la pérdida de un nucleótido. **Ambos tipos de mutaciones cambian los múltiplos de tres codones desde el punto de inserción o eliminación y se les denomina error de trama porque ellos cambian el "marco" de la secuencia de aminoácidos.**

A veces, las mutaciones se asocian con enfermedades y trastornos, un ejemplo es la alcaptonuria. Los pacientes con este trastorno tienen una mutación en su ADN que codifica una enzima que participa en la digestión del aminoácido fenilalanina. Esta mutación resulta en el ácido homogentístico de color negro que descolora la orina. Las investigaciones muestran que en pacientes con alcaptonuria existe una alta incidencia de error de trama y mutaciones sustitutivas en una región específica de su ADN.

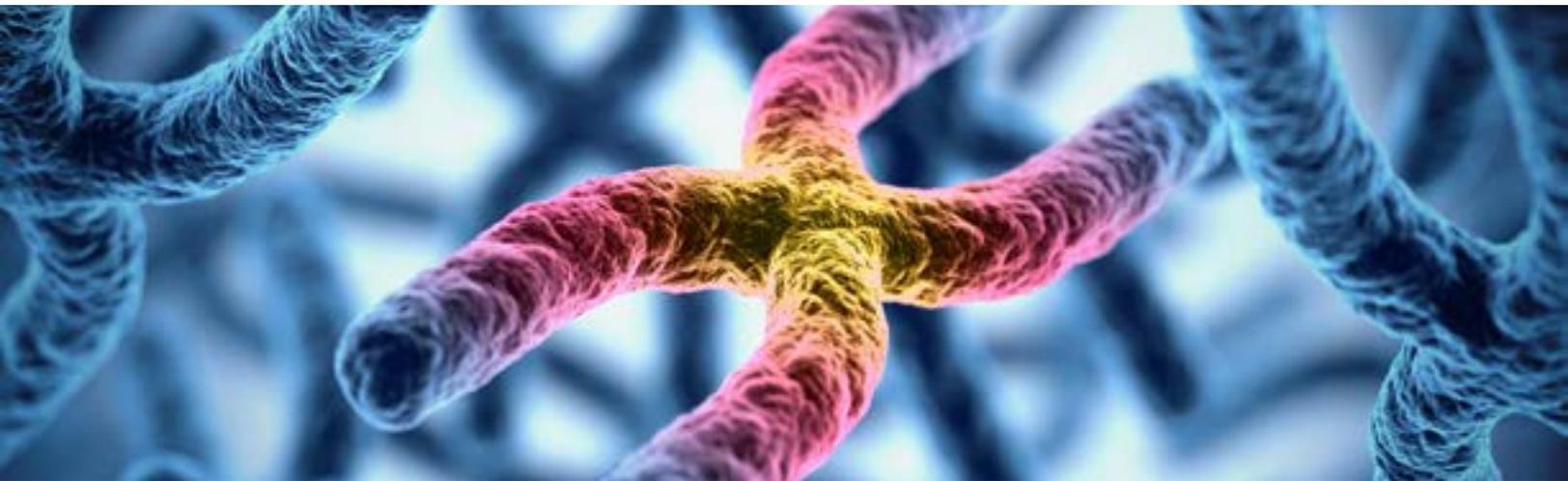


Figura 9.
Fuente: shutterstock/300433304

Grandes porciones de ADN también pueden estar presentes en una mutación. Un trozo de cromosoma individual que contiene uno o más genes se puede eliminar o mudar a otro sitio del cromosoma o incluso a otro cromosoma. Tales redistribuciones del cromosoma a menudo tienen efectos drásticos en la expresión de estos genes. Un ejemplo de un genético causado por una sola mutación puntual causa la anemia falciforme. En el caso de la anemia falciforme, el codón para el ácido glutámico (GAA) se cambió a una valina (GUA) en la proteína. Este cambio en composición cambia la estructura de la hemoglobina y es la causa de este trastorno.

Muchas otras enfermedades involucran problemas de doblez de proteínas, incluido la enfermedad de Alzheimer, la fibrosis quística, la diabetes y el cáncer.

Fuente: goo.gl/Hr5Mct



¡Lectura recomendada!

Polimorfismo Val Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles

Justo Díez, et ál.

Causas de las mutaciones

Algunas mutaciones, especialmente las puntuales, pueden ocurrir espontáneamente. Durante la replicación, el ADN polimerasa a veces añade los nucleótidos equivocados. Como el **ADN polimerasa tiene una función autocorrectora, el nucleótido equivocado se añade solo a una de cada cien mil bases; no se corrige en menos de uno en mil millones.**

Ciertos químicos y la radiación también dañan el ADN. Las sustancias que causan mutaciones se denominan mutágenos. Muchos químicos diferentes se han clasificado como mutágenos. Algunos de estos químicos afectan el ADN al cambiar la estructura química de las bases. A menudo estos cambios causan que las bases no se emparejen o se unan con la base equivocada. Otros mutágenos químicos tienen estructuras químicas tan parecidas a los nucleótidos, que pueden sustituirlos.

Una vez incorporadas estas bases impostoras al ADN, este no se puede replicar adecuadamente. Este tipo de químico resultó útil en medicina, especialmente en el tratamiento del VIH, el virus que causa el SIDA. Muchos medicamentos usados para tratar el VIH y otras infecciones virales mimetizan varios nucleótidos. Una vez incorporado el medicamento en el ADN viral, el ADN no se puede replicar adecuadamente.



Figura 10.

Fuente: shutterstock/430949605

Formas de radiación de alta energía, como los rayos X y gamma, son altamente mutagénicas. Cuando la radiación llega al ADN, los electrones absorben la energía. Los electrones pueden escapar de su átomo y dejar atrás un radical libre. Los radicales libres son átomos cargados con electrones no apareados que reaccionan violentamente con otras moléculas, incluido el ADN. La radiación ultravioleta (UV) del Sol contiene menos energía que la radiación de los rayos X y no causa la expulsión de electrones de los átomos. Sin embargo, la radiación UV puede causar que las bases de timina adyacentes se unan entre sí, lo cual interrumpe la estructura del ADN. El ADN con esta interrupción de estructura, o torcedura, no es capaz de replicarse apropiadamente, al menos que se repare.

Cuando una mutación en una célula corporal, llamada también célula somática, escapa el mecanismo de reparación, se convierte en parte de la secuencia genética en esa célula y en células hija futuras. Las mutaciones de células somáticas no pasan a la próxima generación. En algunos casos, las mutaciones no causan problemas a las células. Estas pueden ser secuencias no usadas por la célula adulta cuando ocurrió la mutación, la mutación puede haber ocurrido en un exón, o puede que no haya cambiado el aminoácido que codificaba. Estas mutaciones se llaman mutaciones neutrales; cuando la mutación resulta en la producción de una proteína anormal, la célula puede que no sea capaz de realizar su función normal y puede ocurrir la muerte celular.

Las mutaciones en las células corporales que causan irregularidades en el ciclo celular pueden conducir al cáncer. Las células del organismo contienen todos estos efectos siempre y cuando solo se afecten las células corporales. Cuando ocurren mutaciones en células sexuales, también llamadas germinales, las mutaciones pasan a la descendencia del organismo y estarán presentes en todas las células de esta. En muchos casos, estas mutaciones no afectan la función celular del organismo, aunque pueden afectar drásticamente a la descendencia. Cuando las mutaciones resultan en una proteína anormal en las células sexuales, la descendencia se afecta. Sin embargo, esta no se afecta cuando una proteína anormal se produce en una célula corporal aislada.

Fuente: goo.gl/DfS1q5

Anomalías estructurales



Figura 11.
Fuente: shutterstock/89666776

Además de las mutaciones que alteran la información contenida en un solo gen, los cromosomas pueden experimentar alteraciones mucho más extensas, las cuales ocurren con mayor frecuencia durante la división celular. Piezas de un cromosoma pueden perderse o segmentos enteros intercambiarse entre cromosomas diferentes.



¡Importante!

Puesto que estas anomalías cromosómicas son provocadas por la rotura de los cromosomas, su incidencia se incrementa por la exposición a agentes que dañan el DNA, como infecciones virales, rayos X o reactivos químicos. Aunado a lo anterior, los cromosomas de algunos individuos contienen sitios "frágiles" que son en particular susceptibles a la rotura.

Personas con ciertos trastornos hereditarios raros (como el Síndrome de Bloom, la Anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia) tienen cromosomas inestables con una gran tendencia a sufrir roturas cromosómicas. Las consecuencias de una anomalía cromosómica dependen de los genes que se afectan y del tipo de célula en la que esta alteración se presenta. Si la anomalía ocurre en una célula somática (no reproductiva), las consecuencias suelen ser mínimas porque pocas células del cuerpo se afectan.

No obstante, en raras ocasiones es posible que una célula somática con una anomalía se convierta en una célula maligna, que puede desarrollar un tumor canceroso. **Las alteraciones cromosómicas que ocurren durante la meiosis (en especial como resultado de un mecanismo de entrecruzamiento anormal), pueden transmitirse a la generación siguiente. Cuando un cromosoma anormal se hereda a través de un gameto, todas las células del embrión tendrán la anomalía, lo cual suele ocasionar la muerte durante el desarrollo.**

Los diversos tipos de anomalías cromosómicas estructurales incluyen los siguientes.

Inversiones

Algunas veces un cromosoma se rompe en dos lugares y los segmentos entre las roturas se reúnen en los cromosomas con una orientación inversa. Esta anomalía se denomina inversión. Más de 1 % de los humanos porta una inversión que puede detectarse durante la determinación del cariotipo cromosómico. Un cromosoma que porta una inversión casi siempre contiene todos los genes de un cromosoma normal y, por lo tanto, el individuo no es afectado de manera adversa.

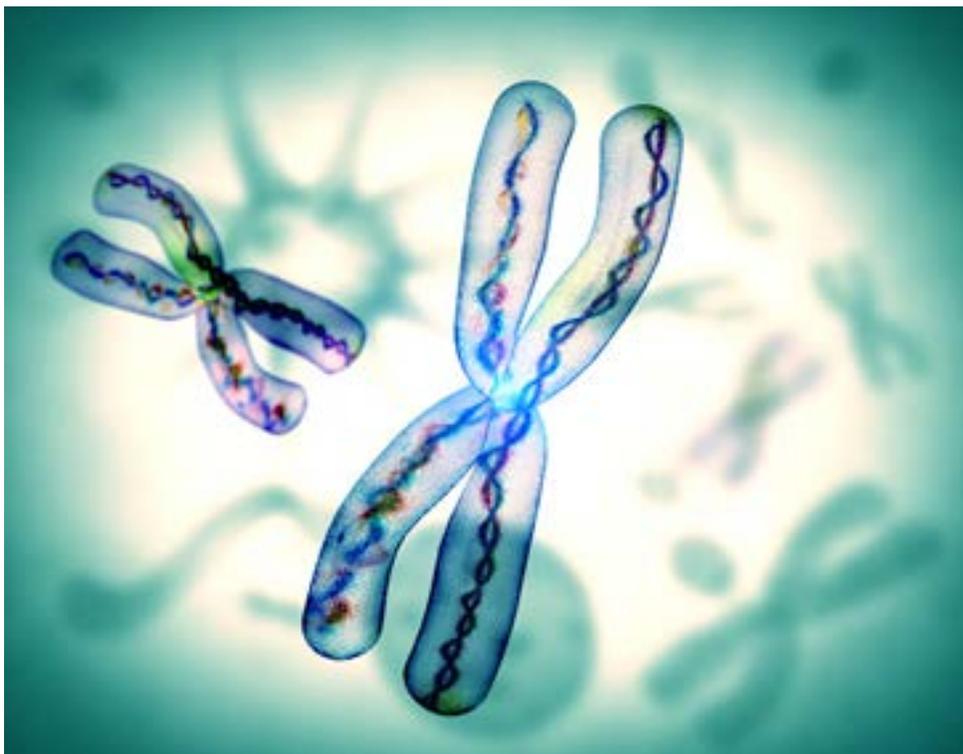


Figura 12.
Fuente: shutterstock/216321241

Sin embargo, si una célula con una inversión cromosómica entra en meiosis, el cromosoma anormal no puede aparearse de modo correcto con su pareja homóloga a causa de diferencias en el orden de sus genes. En tales casos el apareamiento cromosómico suele acompañarse de un asa. Si el entrecruzamiento ocurre dentro de esta, los gametos que se generan por meiosis pueden adquirir una copia adicional de ciertos genes (una duplicación) o perderlos (una delección). Cuando un gameto que contiene un cromosoma alterado se fusiona con un gameto normal en la fertilización, el cigoto resultante tiene un desbalance cromosómico y casi nunca es viable.

Translocaciones

Cuando un cromosoma se une a otro de manera parcial o total, la anomalía se conoce como **translocación**. De modo similar a las inversiones, por lo general una translocación que ocurre en una célula somática tiene poco efecto en la función de esta o su progenie. Sin embargo, ciertas translocaciones incrementan la probabilidad de que la célula se convierta en maligna.



Translocación

Cambio de posición de un segmento de cromosoma hacia otra parte del mismo o a otro cromosoma no homólogo, como resultado de un rompimiento.



¡Importante!

Está demostrado que las translocaciones desempeñan una función importante en la evolución al generar cambios a gran escala que pueden ser el inicio de la separación de líneas evolutivas a partir de un ancestro común.

Delecciones

Una delección ocurre cuando una porción de un cromosoma se pierde. Como se señala en el punto anterior, los cigotos que contienen delecciones cromosómicas se generan cuando uno de los gametos es el producto de una meiosis anormal. El renunciar a una porción de un cromosoma a menudo resulta en la pérdida de genes críticos y produce consecuencias graves, inclusive si el cromosoma homólogo del individuo es normal. **La mayor parte de los embriones humanos que portan una delección importante, no se desarrolla a término y si lo hace, presenta una gran variedad de malformaciones.**

Duplicaciones

Una duplicación tiene lugar cuando una porción de un cromosoma se repite. Las duplicaciones cromosómicas más sustanciales crean una alteración en la que un número de genes se presenta en tres copias en lugar de las dos normales (una condición que se conoce como trisomía parcial). Las actividades celulares son muy sensibles al número de copias de genes y las réplicas adicionales pueden tener efectos deletéreos graves.



Video

*Mutaciones cromosómicas -
Citología y genética*

Educatina

Mutaciones comportamentales

El hecho de que algunos comportamientos tienen una base mendeliana sugiere que debería ser posible encontrar mutaciones puntuales que afecten la conducta de manera relativamente específica. Las mutaciones pueden ser “espontáneas”, o pueden ser inducidas aplicando químicos, rayos X y otros mutágenos sobre células germinales. Las líneas mutantes han sido extensamente estudiadas en moscas de la fruta *Drosophila*, ratones y otros modelos animales de investigación genética.



Figura 13.
Fuente: shutterstock/14703082

La exploración comportamental es entonces utilizada para determinar la presencia de alguna anomalía en este sentido que puede ser atribuible a una mutación. Cientos de animales deben ser puestos a prueba comportamentalmente antes de poder detectar un mutante putativo. Entonces, estos animales son criados De acuerdo con un protocolo diseñado para obtener un número substancial de animales que son homocigotas para la mutación. Cruzar un mutante putativo con un animal salvaje (wild-type) debería dar descendencia heterocigota para la mutación en F1 de acuerdo con una proporción 1:4. [La endocría adicional de los mutantes homocigotas conduce a una población de mutantes comportamentales que puede ser estudiada intensamente.](#) Un procedimiento tal ha sido utilizado para encontrar la genética de los ritmos circadianos y el aprendizaje.

Genética de los ritmos circadianos

Muchos organismos, desde bacterias hasta plantas y animales, muestran regularidades temporales con base en ciclos anuales, lunares o diarios. Los ritmos circadianos son ciclos con un período de alrededor de 24 horas que sintonizan a los organismos a los obvios cambios en el ambiente en los aspectos físico y biótico que ocurren a medida que la Tierra rota sobre su eje. El estudio de los ritmos circadianos ha entrado recientemente en una fase de análisis molecular que ha permitido el descubrimiento de los mecanismos fundamentales del comportamiento.



Ejemplo

Algunos aspectos moleculares de la ritmicidad son tan generales que parecen ser compartidos por organismos tan distantemente emparentados como cianobacterias, hongos, moscas de la fruta, y ratones (Hall, 1995). Entonces, hay implicancias últimas y próximas de esta investigación.

Mutantes circadianos han sido aislados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, en las cuales al menos dos genes están involucrados en la regulación de los ciclos de actividad rítmica (Dunlap 1996). Estos genes son conocidos como período (per) y eterno (tim); se conocen hasta siete **alelos** para tim, lo cual provee un estimativo de la cantidad de variabilidad genética subyacente en este rasgo. Estos genes se regulan a sí mismos, de acuerdo con un lazo de retroalimentación negativa de procesos que ocurren entre las neuronas en el sistema nervioso central de la mosca de la fruta. Las proteínas producto de estos genes se identifican como PER y TIM. PER también afecta a procesos fuera de las células en la que es sintetizada, conduciendo finalmente a una regulación de los niveles de actividad comportamentales.



Alelo

Forma alternativa de un gen.



¡Datos!

Las transcripciones de los genes *per* y *tim* tienen picos temprano por la tarde, pero es solo en las horas tempranas de la noche cuando es posible lograr suficiente acumulación de TIM como para elevar los niveles de PER en el citoplasma. La luz es percibida por fotorreceptores en los omatidios (elementos del ojo compuesto de los insectos) y a través de una serie de influencias resulta el rápido recambio de TIM.



Ejemplo

Bajo luz constante, por ejemplo, TIM no se acumula y, como resultado, PER no puede ser traducido a niveles altos; las moscas no muestran comportamientos cíclicos bajo estas condiciones.

Mecanismos similares controlan los ritmos circadianos en mamíferos. El gen reloj, por ejemplo, ha sido aislado en investigaciones con ratones tratados con la sustancia mutagénica N-etil-N-nitrosourea (Vitaterna et ál., 1994). Los ratones que son heterocigotas para la mutación en reloj muestran un ciclo con un período levemente por encima de 24 horas, lo cual resulta en un cambio gradual en los ciclos de actividad cuando se las guarda en oscuridad total. Bajo estas condiciones, los ratones mutantes muestran un período inicial de alrededor de 28 horas seguido por una interrupción de los ritmos circadianos y una distribución azarosa de los arranques de actividad.

Mutaciones del aprendizaje

Una exploración comportamental similar de animales mutantes se ha utilizado para descubrir mutantes de aprendizaje. Sin embargo, una aproximación como esta, es complicada por la naturaleza misma de los fenómenos de aprendizaje. Primero, los procesos de aprendizaje involucran varias fases distinguibles, incluyendo adquisición, almacenamiento, recuperación y expresión comportamental de la información adquirida como resultado de la experiencia. Si bien podría ser plausible esperar que las mutaciones afecten una de estas fases mientras dejan las otras relativamente normales, tal resultado sería extremadamente sorprendente.



Figura 14.
Fuente: shutterstock/479598865

A nivel molecular, algunos de los subprocesos podrían ser compartidos entre las fases del aprendizaje. Por ejemplo, la misma vía metabólica podría participar tanto en el proceso de adquisición como en el de recuperación; una mutación que afectase a una enzima crítica de dicha vía podría perturbar ambas fases del aprendizaje. Segundo, los fenómenos de aprendizaje pueden ser extremadamente variados.

Las moscas de la fruta, por ejemplo, pueden ser condicionadas aversivamente para evitar un olor luego de apareamientos olor-descarga eléctrica, para extender su proboscis ante un estímulo apareado con una solución de sacarosa o para cambiar la postura para evitar una fuente de calor, entre otras posibilidades (Dudai, 1988).

Idealmente, una mutación de aprendizaje que afecta la adquisición, por ejemplo, debería perturbar la adquisición en todas estas tareas; tal patrón de resultados no es observado comúnmente. Tercero, el desempeño comportamental en una tarea de aprendizaje puede ser afectado por una variedad de factores contextuales además de aquéllos estrictamente relacionados con el aprendizaje.

Es posible que una mutación afecte la habilidad de la mosca de la fruta de detectar los estímulos (déficit sensorial) o de controlar su comportamiento (déficit motor), dando así la impresión de que la mutación perturba algún aspecto del proceso de aprendizaje. Un problema similar se encontró previamente en el análisis genético del aprendizaje en ratones y ratas. Este problema puede ser solucionado incorporando condiciones apropiadas de control comportamental en las cuales los animales reciben una exposición a los componentes críticos de la tarea, pero en un orden diferente (Mihalek et ál., 1997).

Fuente: goo.gl/jMbgAU

Se supone que el aprendizaje asociativo ocurre como resultado de experimentar un apareamiento de dos eventos, no por examinar cada evento aislado por sí solo. La investigación con *Drosophila* ha producido varias líneas, incluyendo a ruttabag (rut), dunce (dnc) y amnesiac (amn), que se ha propuesto que tienen mutaciones genéticas que afectan algunos, pero no todos, procesos involucrados en el aprendizaje (Dudai, 1988). Sin embargo, un análisis comportamental detallado mostró varios de los problemas esbozados antes. Por ejemplo, los mutantes dnc exhiben un condicionamiento apetitivo y aversivo normal, pero olvidan más rápido de lo normal.

Aunque esto puede sugerir que la mutación dnc está involucrada en los procesos de almacenamiento, los mutantes dnc también muestran déficits de adquisición en una tarea de condicionamiento olfatorio diferente (Tully y Quinn, 1985). Para complicar aún más la situación, los mutantes dnc exhiben un olvido normal en la tarea de evitación de calor (Marita, 1985). Quizás haya todavía algo útil por aprender de estos mutantes de aprendizaje.



Ejemplo

Algunas de las mutaciones observadas en la mosca de la fruta afectan genes que codifican para proteínas involucradas en la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Al AMPC se lo considera un segundo mensajero por sus efectos dentro de la célula (los neurotransmisores son los primeros mensajeros y su influencia es ejercida entre neuronas).

La vía del AMPC es activada en neuronas que experimentan una rápida estimulación, como ocurre durante el entrenamiento comportamental. Una consecuencia de niveles citoplasmáticos aumentados de AMPC es la inducción de enzimas AMPC-dependientes a entrar en el núcleo celular, donde se unen a proteínas que inducen la transcripción de genes específicos. Se piensa que las proteínas resultantes pueden cambiar la eficacia sináptica a largo plazo, quizás alterando la densidad de los receptores de neurotransmisores en la membrana post-sináptica (Nestler y Greengard, 1994). Resulta interesante que el AMPC sea también un componente crítico del aprendizaje en especies distantemente emparentadas, desde la babosa marina *Aplysia californica* hasta los vertebrados (Cedar et ál., 1973; Huang y Kandel, 1994), lo cual sugiere que al menos algunos componentes célula-moleculares que subyacen a los procesos de aprendizaje son comunes entre especies ampliamente divergentes.



¡Datos!

1. Los mutantes de aprendizaje han sido también producidos en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, otro modelo animal popular en la investigación genética.
2. Los nematodos expuestos a la sustancia mutagénica etilmetanosulfonato son explorados comportamentalmente y aquellos que muestran déficits en el aprendizaje son criados selectivamente.
3. La evolución de líneas de mutantes de aprendizaje es facilitada por el hecho de que *C. Elegans* es predominantemente un animal hermafrodita. Wen y colaboradores (1997) han identificado dos mutaciones diferentes, *lrn-1* y *lrn-2*, que afectan al aprendizaje asociativo en una variedad de tareas pero que parecen dejar las funciones sensorial y motora intactas.

En una tarea de condicionamiento típica, nematodos privados de comida son colocados en un plato en el cual una solución salina (la señal) y una capa de bacterias (el refuerzo) ha sido esparcida uniformemente (un ensayo S+). En otros ensayos, los mismos nematodos son colocados en un plato que contiene una solución de cloruro, pero no comida (ensayos S-). Los nematodos se alimentan de bacterias en presencia del estímulo salado, pero no en presencia de la solución de cloruro. En la sesión de prueba crítica, los animales son transferidos al centro de un nuevo plato que contiene un gradiente con una concentración alta de la sal en un extremo y del cloruro en el otro extremo.

El aprendizaje queda demostrado si el animal se mueve hacia el S+ y lejos del S- en el ensayo de prueba. Los nematodos salvajes (wild-type) muestran una preferencia significativa de 75 % para el extremo S+ del tubo de prueba, ya sea luego de entrenamiento individual o grupal; en contraste, los mutantes *lrn-1* y *lrn-2* muestran una preferencia de 48 % y 47 %, respectivamente (p. ej., en esencia, una distribución al azar en los platos de prueba). Retrocruzas de estos animales mutantes de aprendizaje con nematodos salvajes produjeron animales F2 que no aprenden con una proporción 1:4, sugiriendo que el déficit de aprendizaje resulta de un gen individual que se comporta como un rasgo mendeliano **recesivo**.



Recesivo

Alelo o gene cuya expresión genotípica está encubierta si la forma dominante del alelo está presente.



Instrucciones

Lo invito a que revise el recurso "galería", que se encuentra dispuesto en la página de inicio del eje 3.

Bartrés, F. D., y Redolar, R. D. (2008). *Bases genéticas de la conducta*. Barcelona, España: Editorial UOC.

Karp, G., (2014). *Biología celular y molecular*. (7 ed.), México, D. F., México: Editorial McGraw-Hill Interamericana.

BIBLIOGRAFÍA

