Mutación

Una mutación es una alteración en la secuencia de ADN. Puede implicar desde un pequeño evento como la alteración de un solo par de bases nucleotídicas hasta la ganancia o pérdida de cromosomas enteros. Puede ser causada por daños producidos por químicos, por radiación o por errores durante la replicación y la reparación del ADN.
Una consecuencia de las mutaciones puede ser una enfermdedad genética, sin embargo, aunque en el corto plazo puede aparecer como una algo perjudicial, a largo plazo las mutaciones son esenciales para nuestra existencia. Sin mutación no habría cambio y sin cambio la vida no podría evolucionar.

Mutaciones Somáticas o Germinales?

Al considerar las consecuencias genéticas de una mutación, lo primero a tener en cuenta es donde ocurre la mutación. La mayoría de nuestras células son somaticas y en consecuencia la mayor parte de las mutaciones ocurren en este tipo de células. Una nueva mutación sólo tiene consecuencias genéticas para la siguiente generación si ocurre en una célula de la línea germinal, existiendo una posibilidad de ser heredada. Esto no implica que las mutaciones somáticas no sean importantes. El cáncer ocurre como una consecuenia directa de la mutación somática y el envejecimiento también puede ser causado al menos en parte por la acumulación en el tiempo de mutaciones somáticas.

Diferentes tipos de mutación ocurren con diferentes frecuencias

Tipo de Mutación	Mecanismo	Frecuencia por división celular
Mutación Puntual	1. Errores en la Replicación del ADN 2. Daño en el ADN por Químicos Mutagénicos o por Radiación y Reparación Incorrecta del ADN	~10^{-10}/par de bases ~10^{-5}/gen ~0.5/célula
Deleciones o Inserciones submicroscópicas	1. Recombinación Desigual 2. Incorrecta Alineación Durante Replicación del ADN 3. Insersión de Elementos Móviles 4. Daño en el ADN por Químicos Mutagénicos o por Radiación y Reparación Incorrecta del ADN	Incluidas en las anteriores
Deleciones, Translocaciones o Inversiones Visibles al Microscopio	1. Recombinación Desigual 2. Daño en el ADN por Químicos Mutagénicos o por Radiación y Reparación Incorrecta del ADN	6×10^{-4}
Pérdida de un Cromosoma Completo	Segregación Incorrecta durante la Mitosis	1 en 100

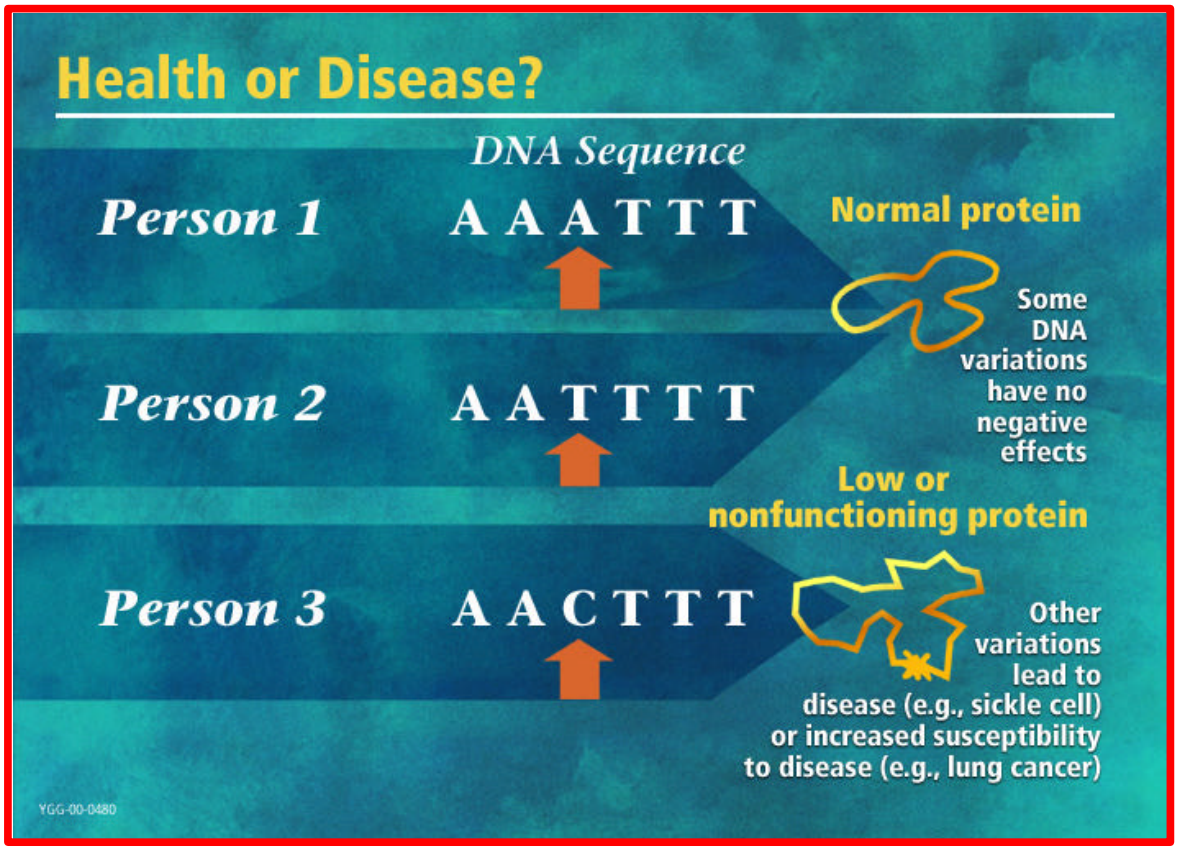
La mayoría de las grandes mutaciones imponen una desventaja en la tasa de crecimiento o de sobrevida de la célula en la cual ocurren y en la descendencia de esa célula, la cual en consecuencia no contribuirá significativamente al cuerpo. La excepción obvia es, nuevamente, el cáncer.

Mosaicismo

Si una mutación como una pérdida cromosómica occurre tempranamente durante el desarrollo, los descendientes de la célula pueden representar una fracción significativa del individuo, el cual al estar compuesto de células de más de un genotipo es un *mosaico genético*.

La Mayoría de las Mutaciones son Recesivas

Por qué ocurre esto? Porque la mayor parte de los genes codifica para enzimas. Si un gen es inactivado la reducción en el nivel de actividad de la enzima puede no ser superior al 50% ya que el nivel de transcripción del gen remanente puede aumentarse por regulación en respuesta a cualquier aumento en a concentración del sustrato. Asimismo, la proteína en si misma puede estar sujeta a regulación (por fosforilación, por ejemplo) de tal forma que su actividad pueda ser aumentada para compensar cualquier falta en el número de moléculas. En cualquier caso, a menos que la enzima controle la velocidad del paso limitante en la ruta bioquímica, una reducción en la cantidad de producto puede no imortar.



En el caso de la Fenilcetonuria, es necesario reducir el nivel de la enzima a menos del 5% para que algún efecto sea aparente en el fenotipo. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenialanina hidroxilasase, la cual convierte el aminoácido fenilalanina a tirosina. Si un individuo es homocigota para alelos que eliminen completamente cualquier actividad de esta enzima, la fenilalanina no podrá ser metabolizada y aumentará sus niveles en sangre hasta un punto en el cual comienza a ser dañina para el cerebro en desarrollo. Es de rutina determinar esta condición en los recién nacidos mediante el análisis de una pequeña gota de sangre (Test Guthrie). Este estudio ha revelado que existen pocas personas con una condición conocida como Hiperfenilalaninemia Benigna. Estos individuos tienen niveles moderadamente altos fenilalanina en sangre. Sus niveles de fenilalanina hidroxilasa constituyen aproximadamente el 5% del normal. A pesar de esto, son aparentemente perfectamente saludables y no sufren de las anormailidades cerebrales causadas por la falta total de la actividad enzimática.

Qué hace Dominante a una Mutación?

- **Haploinsuficiencia**

  En este caso, la cantidad de producto de un gen no es suficiente para realizar un trabajo completo. Quizás la enzima producida sea la responsable de regular la velocidad del paso limitante en una reacción de una ruta metabólica. La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) es una displasia vascular autosómica dominante que lleva a telangiectasias y malformaciones arteriovenosas de la piel, mucosa y vísceras, provocando ocasionalmente la muerte por sangrados incontrolados. Es causada por una mutación en el gen *ENG*, que codifica para la endoglina, proteína receptora del factor beta del transformación del crecimiento (TGF-beta). Quizás el TGF-beta no sea capáz de ejercer un efecto suficiente en las células cuando sólo está presente la mitad de la cantidad normal del receptor.

- **Efecto Dominante Negativo**

  El producto del gene defectuoso interfiere con la acción del alelo normal. Esto ocurre porque la proteína debe formar un multímero para ser activa. Un componente defectuoso insertado en el multímero puede destruir la actividad de todo el complejo. Un ejemplo puede ser la Osteogénesis imperfecta.

- **Ganancia de Función**

  Es imposible imaginar que por una mutación un gen pueda ganar una nueva atividad, pero quizá el sitio activo de una enzima pueda ser alterado de tal forma que desarrolle especificidad por un nuevo sustrato. Si esto es así, cómo puede ocurrir la evolución? Ejemplos en genética humana de of genes con 2 alelos tan diferentes son raras pero un ejemplo está dado por el locus ABO. La diferencia entre los loci A y B está determinada por 7 cambios nucleotídicos que llevaron a cambios en 4 aminoácidos. Probablemente sólo uno de estos cambios es responsable del cambio en

especificidad entre las enzimas alfa-3-N-acetil-D-galactosaminiltransferasa (A) y alfa-3-D-galactosiltransferasa. También hay muchos ejemplos de la evolución humana donde muchos genes se han duplicado y en consecuencia han divergido en sus especificidades por el sustrato. En el cromosoma 14 hay un pequeño grupo de 3 genes relacionados, alfa-1-antitripsina (*AAT*), alfa-1-antiquimotripsina (*ACT*) y un gen relacionado que ha divergido de tal forma que probablemente ya no sea funcional. Las relaciones estructurales entre *AAT* y *ACT* son muy obvias y ambos son inhibidores de proteasas, pero ahora claramente cumplen roles levemente diferentes debido a que tienen diferentes actividades contra un rango de proteasas y están bajo una regulación diferente.

- **Dominancia a nivel organísmico pero Recesividad a nvel celular**

  Algunos de los mejores ejemplos de esto se ecuentran en el área de la genética del cáncer. Un ejemplo típico sería el de un gen supresor de tumor como en retinoblastoma.

Mutación Puntual

Cubre una variedad de mutaciones desde cambios genuinos en un par de bases hasta pequeñas deleciones e insersiones. Un cambio en un solo par de bases puede no tener consecuencias genéticas drásticas, pero por otro lado, puede causar un efecto dominante letal. La primera alterantiva es por lejos más probable. Por qué? Porque el 95% of ADN es no codificante y un cambio en una sola base que ocurra en este ADN es improbable que tenga algún efecto. Además, debido a que el código genético es degenerado, las mutaciones que ocurran en la posición de la tercera base en un codón no tendrán consecuencias respecto a los aminoácidos codificados.

La figura muestra una pequeña región de una secuencia codificante con una variedad de mutaciones posibles:

```
Wild type allele:
    M  D  D  Q  S  R  M  L  Q  T  L  A  G  V  N  L
   atggacgatcaatccaggatgctgcagactctggccggggtgaacctg

silent (third base pair) mutation:
    M  D  D  Q  S  R  M  L  Q  T  L  A  G  V  N  L
   atggacgatcaatccaggatgctgcaaactctggccggggtgaacctg

point mutation (missense):
    M  D  D  Q  S  R  M  L  K  T  L  A  G  V  N  L
   atggacgatcaatccaggatgctgaagactctggccggggtgaacctg

point mutation (nonsense):
    M  D  D  Q  S  R  M  L stop
   atggacgatcaatccaggatgctgtagactctggccggggtgaacctg

frameshift leading to premature termination:
    M  D  D  Q  S  R  M  L  R  L  W  P  G stop
   atggacgatcaatccaggatgctgagactctggccggggtgaacctg
```

Sustitución de Aminoácidos

Un cambio en un solo aminoácido puede no ser importante si es conservativo y ocurre fuera del sitio activo de la proteina. De lo contrario puede tener consecuencias severas.

- La sustitución de valina por ácido glutamico en la posición 6 de la cadena polipéptidica de la beta-globina da lugar a la enfermedad anemia falciforme en homocigotas debido a que la cadena modificada tiene tendencia a cristalizar a bajas concentraciones de O_2.
- Las proteínas del Colágeno constituyen una familia de moléculas estructuralmente relacionadas que son vitales para la integridad de muchos tejidos includidos la piel y los huesos. La molécula madura del colágeno está compuesta d 3 cadenas polipeptídicasunidas en una triple hélice. Las cadenas se asocian primero por su extrempo C-terminal y luego se enroscan hacia el extremo N-terminal. Para lograr este plegado, las cadenas de colágeno tienen una estructura repetitiva de 3 aminoácidos: glicine - X - Y (X es generalmente prolina y Y puede ser cualquiera de un gran rango de aminoácidos). Una mutación puntual que cambie un solo aminoácido puede distorsionar la asociación de las cadenas por su extremo C-terminal evitando la formación de la triple hélice, lo que puede tener consecuencias severas. Una cadena mutante puede evitar la formación de la triple hélice, aún cuando haya 2 monómeros de tipo salvaje. Al no tratarse de una enzima, la pequeña cantidad de colágeno funcional producido no puede ser regulada. La consecuencia puede ser la condición dominante letal osteogénesis imperfecta.

Mutaciones con Corrimiento del Marco de Lectura (Frame Shift) y Mutaciones sin Sentido.

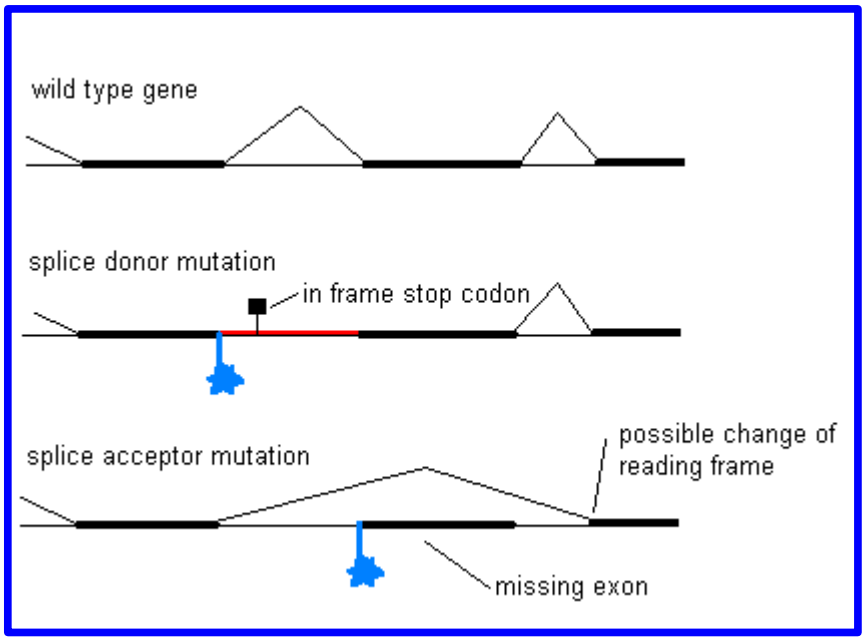
Las mutaciones sin sentido corresponden a la inserción prematura de un codón stop en la secuencia de un gen. Puede ser un cambio en un solo nucleótido, como en la Figura de arriba,donde el codón CAG que codifica glutamina (Q) ha mutado al codón stop TAG. Alternativamente, la mutación puede estar dada por la deleción o inserción de un número de nucleotidos no divisible entre 3, lo cual corre el marco de lectura y que por azar generará generalmente rápido un codón stop. En la Figura, se observa que el mismo nucleotido C ha sido deletado en la última línea provocando un corrimiento del marco abierto de lectura y una rápida terminación. El gen TSC1 de la esclerosis tuberosa contiene un repetido directo de 4 nucleótidos, AAAGAAAG. Se han identificado 4 mutaciones independientes en las que 1 repetido se ha perdido or deleción de AAAG, lo que lleva a un corrimiento del marco del marco de lectura y a una prematura terminación de la cadena.

Deleción de Tripletes

Este tipo de mutaciones remueve exactamente un aminoácido del polipéptido (lo que puede cambiar un aminoácido en un sitio de mutación). La mutación más común en la Fibrosis Qúistica es la delta F508 que consiste en la deleción del aminoácido número 508: una fenilalanina.

Sitios de Corte y Empalme (Splicing)

Mutaciones de corrimiento del marco de lectura también pueden surgir por mutaciones que interfieren con el splicing del mRNA. El comienzo y final de cada intron en un gen están definidos por secuencias conservadas de ADN. Si un nucleótido muta en una de las posiciones altamente conservada, el sitio no funcionará más, con las consecuencias predecibles para el mRNA maduro y la proteína codificada. Hay muchos ejemplos de estas mutaciones, por ejemplo, algunas mutaciones en el gen de la beta globina en la beta talasemia son causadas por mutaciones de los sitios de splicing.



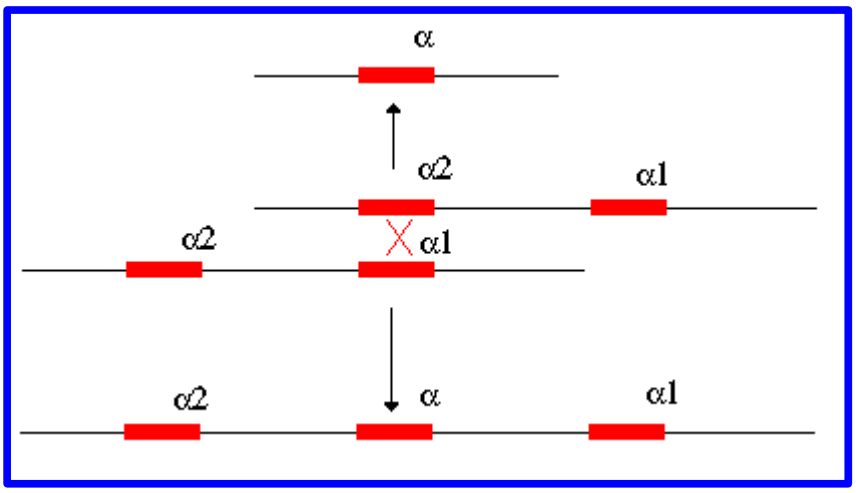
Deleciones e Inserciones

Pequeñas (menores a 10kb)

Las deleciones o expansiones de un pequeño número de nucleótidos ocurren de vez en cuando. Algunas deleciones ocurren completamente al azar, pero muchas son causadas por errores en la alineación de repetidos cortos durante la síntesis del ADN (Replication slippage).

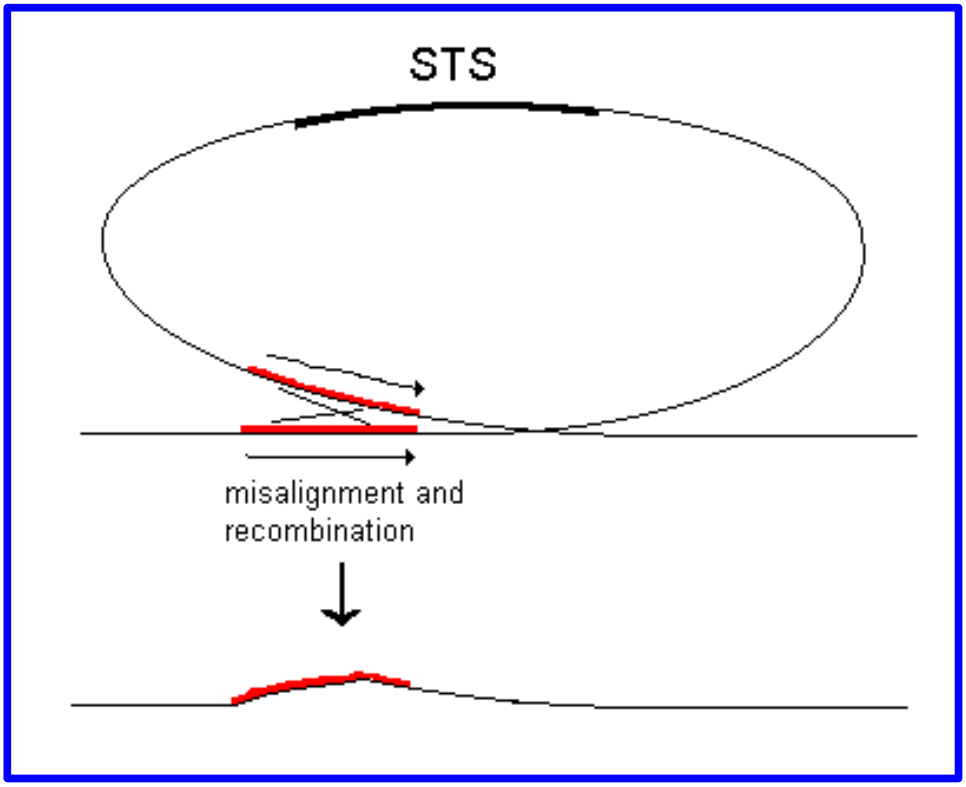
El 25% del genoma humano está compuesto por ADN repetido. La mayor parte de él está concentrado en los centrómeros y en las regiones heterocromáticas, pero una gran cantidad está en forma de ADN repetido disperso. Hay varios tipos de este ADN, pero los 2 tipos principales lo constituyen las secuencias Alu y los elementos repetidos L1. Estas secuencias son muy importantes desde el punto de vista evolutivo. Estos elementos pueden transponerse vía un intermediario de ARN, por lo que nuevas copias pueden insertarse al azar en el genoma del huésped. A veces, si la inserción ocurre en un exón, o en una región control, puede causar una mutación. Inserciones recientes de este tipo son eventos bastante raros, pero se ha descrito un ejemplo en el gen de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*) donde una secuencia Alu se ha insertado en el intrón 5. Esto evita un splicing apropiado por lo que el exón 6 queda fuera del mRNA maduro, originando un corrimiento del

marco de lectura y a un codón stop prematuro. El paciente era resultado de una nueva mutación, ya que ninguno de sus padres portaba el alelo mutante. La presencia de numerosos repetidos puede, sin embargo, tener otros efectos. Si dos elementos Alu están cercanos en el genoma, pueden alinearse en forma incorrecta durante la meiosis y si ocurre un evento de recombinación, la consecuencia será un gameto ya sea con menos o más copias del elemento y de la secuencia de ADN involucrada.
Algunos genes están duplicados Ya se mencionó el caso del cluster alfa-1-antitripsina. Un ejemplo mucha más conocido es el de los genes de las alfa globinas, que se encuentran en un cluster en el cromosoma 16, en humanos. Hay 2 copias muy estrechamente relacionadas del gen de la alfa globina en el adulto, alpha1 y alpha2, que están separadas por un gap de sólo 3.7kb. Si se produce insuficiente alfa globina, habrá un exceso de beta globina en los eritrocitos y se formarán tetrámeros de hemoglobina $(beta)_4$ (conocida como Hb H) o, en el embrión, hemoglobina $(gamma)_4$ (Hemoglobina Barts). Ninguna de estas hemoglobinas liberará oxígeno a los tejidos, causado la devastadora enfermedad llamada alfa talasemia. Esta es una de las enfermedades genéticas más comunes y su causa más común es la condición de homocigota para la deleción del gen de la alfa globina. Esta mutación recurrente ocurre por una mala alineación de los 2 genes de la alpha globina durante profase meiotica, seguida de un crossing over desigual.



Grandes pero Submicroscópicas (menores a 1Mb)

Casi la mayoría de los casos de ichthiosis ligada al X surgen por una deleción total del gen *STS*, que codifica para la esteroid-sulfatasa. Esta enfermedad está causada por una mutación que parece ser recurrente. El gen *STS* está rodeado por 2 copias d elemento repetido. Se cree que a veces durante la meiosis estas 2 copias, sobre la misma cromátida, se alinean y recombinan dando lugar a la escisión del ADN entre ellas.



Aveces, las deleciones pueden cubrir más de un gen. Cuando esto ocurre se tiene un ejemplo de Síndrome de Genes Contiguos. Por ejemplo, algunos pacientes con Esclerosis tuberosa también sufren de rión poliquístico. Los 2 loci *TSC2* y *PKD* están adyacentes en el cromosoma 16 y pueden ser deletados simultáneamente.

Citogenéticas

Algunas deleciones son tan grandes que son visibles en preparaciones bien extendidas de cromosomas metafásicos. Cuando una cantidad suficiente del genoma es deletada como para ser visible de esta forma, los síntomas son generalmente muy severos debido a que una gran cantidad de genes (probablemente más de 100) se han perido.

Expansión de Trinucleótidos

La causa herdada más común de retardo mental es un síndrome originalmente conocido como Síndrome Martin-Bell. Los pacientes son generalmente del sexo masculino, tienen una característica cara elongada y numerosas anormalidades que incluyen testículos muy agrandados. El patrón de herencia de esta enfermedad fue difícil de determinar al principio. Generalmente se comportaba como una condición recesiva ligada al X pero a veces se manifestaba en mujeres y ocasionalmente se encontraban hombres portadores no

afectados. En 1969 se descubrió que si células de pacientes se cultivaban en un medio deficiente en ácid fólico, sus cromosomas X generalmente mostraban una constricción secundaria cerca del extremao del brazo largo El nombre del síndrome fue cambiado a Síndrome X-Frágil. El patrón de herencia permanece sin aclararse. Eventualmente se determinó que la mutación corresponde a una expansión de trinucleótidos en el gen *FMR1* (Fragile site with Mental Retardation) en el sitio de la constricción secundaria. Como en el caso de la distrofia miotónica pueden ocurrir premutaciones asintomáticas (eran la causa de los hombres transmisores). Sólo cuando los cromosomas premutados eran transmitidos a través de las mujeres ocurría la expansión al alelo totalmente mutante y se observaba el fenotipo. Varias enfermedades han sido asignadas a mutaciones por expansión de trinucleótidos, entre las que se encuentra la enfermedad de Huntington.

Traducido a partir de: http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/bmsi/bmsi-lectures.html