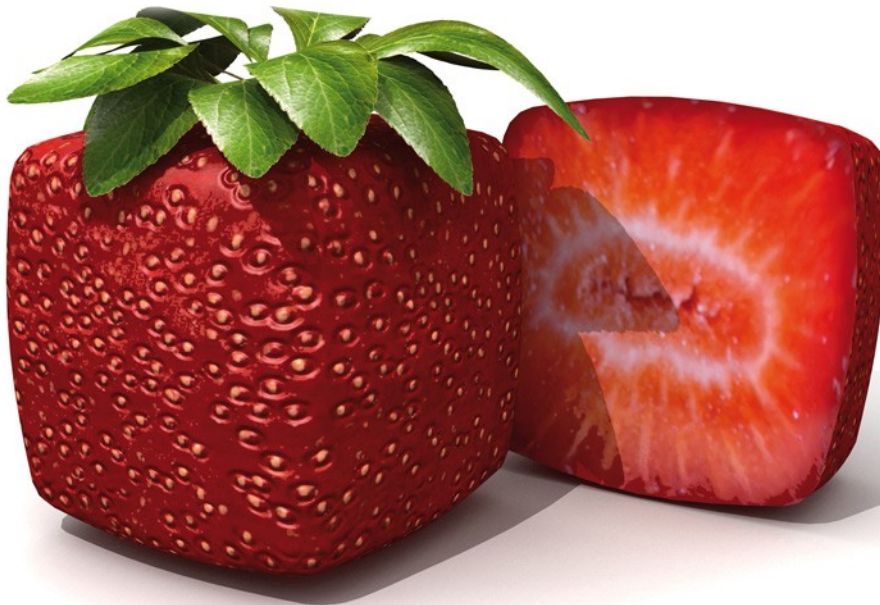


16

Mutaciones y manipulaciones genéticas



1. Concepto de mutación
2. Mutaciones cariotípicas
3. Mutaciones cromosómicas
4. Mutaciones génicas
5. Frecuencia de las mutaciones naturales
6. Algunos fenómenos naturales resultado de las mutaciones
7. Las mutaciones y la evolución de los seres vivos
8. Mutaciones experimentales
9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética
10. Manipulaciones genéticas en eucariotas

1. Concepto de mutación

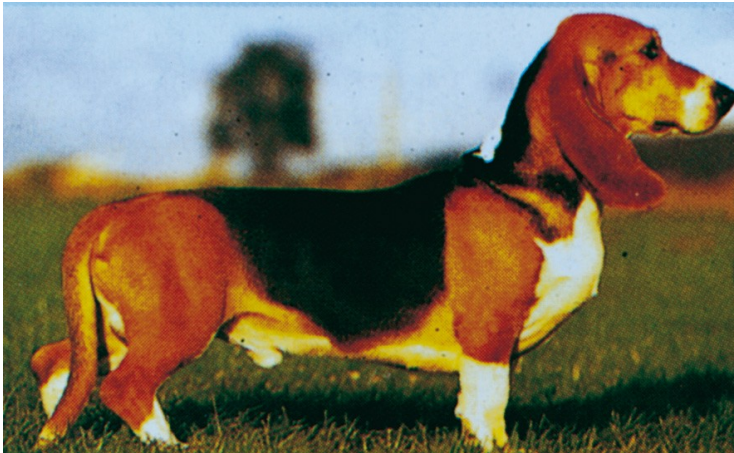


Cambios que se producen en el genotipo, y por tanto, heredables, que pueden manifestarse en el fenotipo.

No son mutaciones los cambios de fenotipo debidos a factores ambientales.

Una consecuencia de las mutaciones es la evolución biológica, pero no se habla de evolución mientras no se produzca una transformación de especie.

Hay tres tipos de mutaciones: cariotípicas, cromosómicas y génicas



2. Mutaciones cariotípicas



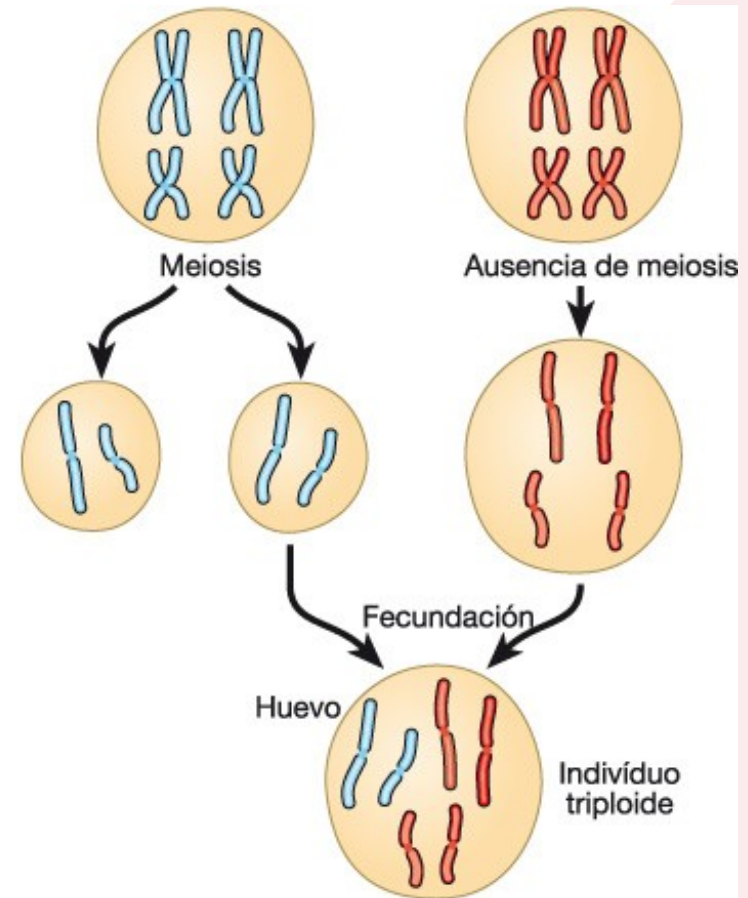
Las mutaciones cariotípicas son cambios en el número de cromosomas propios de la especie. Se distinguen dos tipos: poliploidía y aneuploidía

Poliploidía

La poliploidía consiste en que se repite más de dos veces la serie haploide de cromosomas propia de la especie.

Se debe a meiosis defectuosas en uno o en los dos progenitores, que producen gametos con número diploide de cromosomas.

Son frecuentes en las plantas y sus efectos suelen ser beneficiosos.

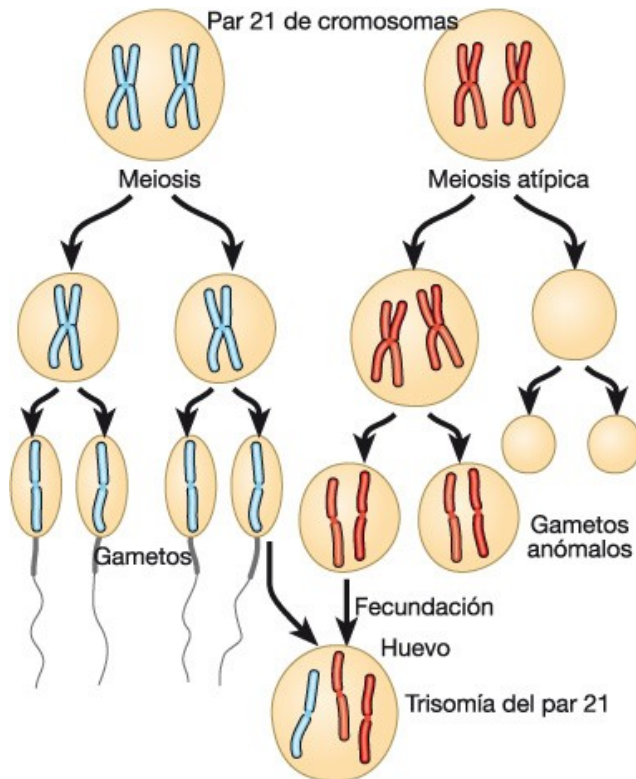


2. Mutaciones cariotípicas



Aneuploidía

Es otro tipo de mutación cariotípica en la que el individuo presenta algún cromosoma de más o de menos, pero no series haploide completas en exceso o defecto.



La causa es también una meiosis defectuosa en alguno de los progenitores.

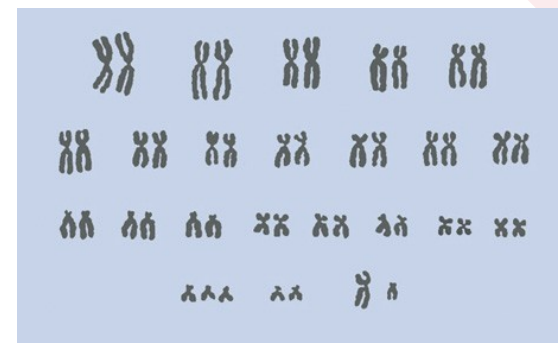
La trisomía es la presencia de un cromosoma de más de alguna de las parejas de homólogos.

Son trisomías conocidas el síndrome de Down (tres cromosomas del par 21) y el síndrome de Klinefelter (individuos XXY).

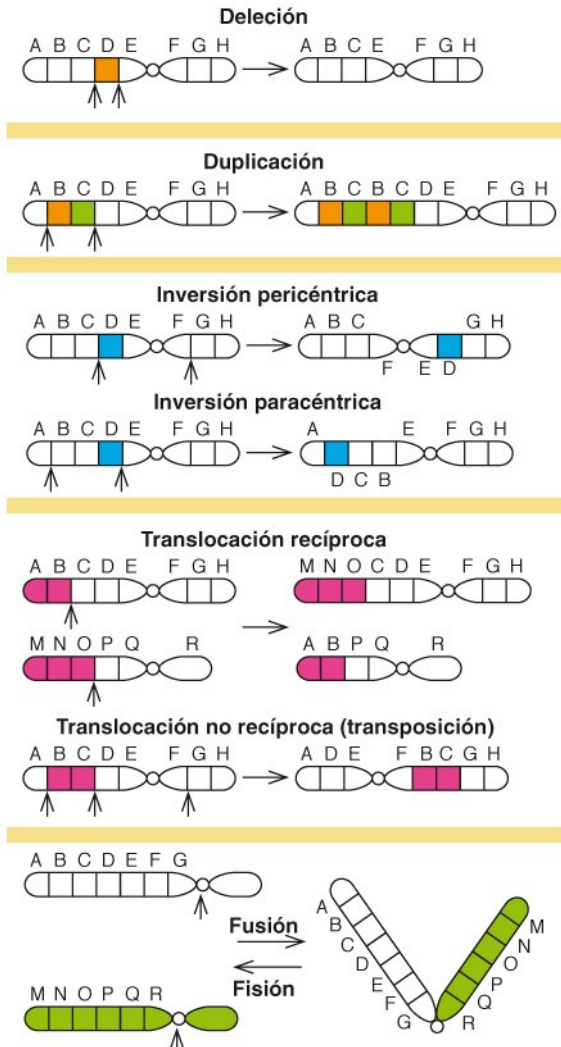
La monosomía es la presencia de un cromosoma de menos de alguna de las parejas de homólogos.

Es monosomía conocida el síndrome de Turner (individuos XO).

Cariotipo de un individuo con síndrome de Down.



3. Mutaciones cromosómicas



Son cambios en la estructura de los cromosomas.

Se deben a roturas en los cromosomas por radiaciones u otros agentes mutagénicos y a errores en los mecanismos de recombinación de la meiosis.

El principal efecto es la disminución de la fertilidad de los mutantes, por dificultad en la producción de gametos viables.

Las deleciones pueden ser letales, y las duplicaciones pueden ser beneficiosas.

Modalidades de mutaciones cromosómicas

4. Mutaciones génicas

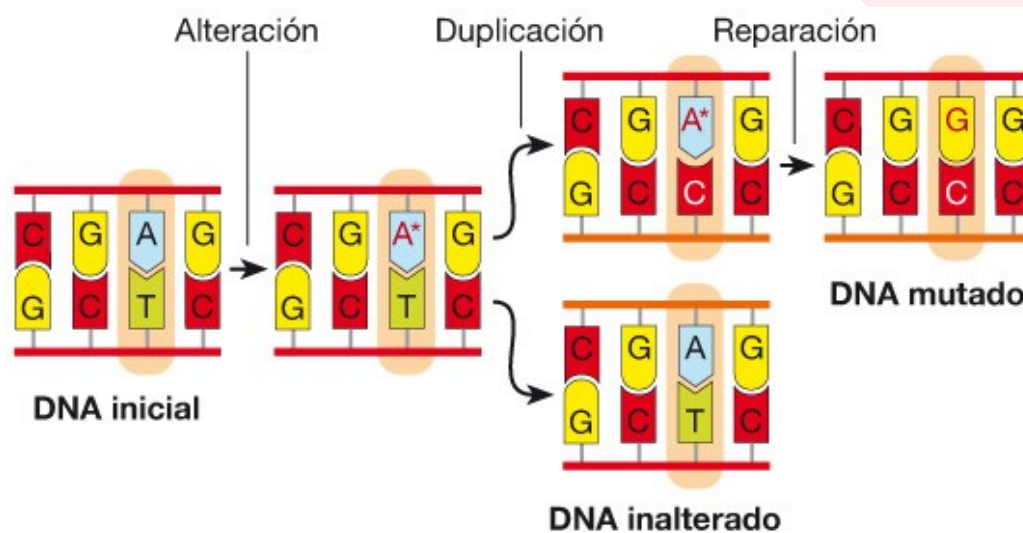


También llamadas mutaciones verdaderas. Consisten en un cambio de composición química de las bases nitrogenadas.

Las bases nitrogenadas alteradas se aparean con otras bases de forma diferente a las bases ordinarias.

Hay complejos enzimáticos en el núcleo que proceden a la reparación de las bases alteradas, pero esos mecanismos pueden fallar si no actúan antes de una replicación

La causa de estas alteraciones es la acción de agentes mutagénicos, físicos o químicos.



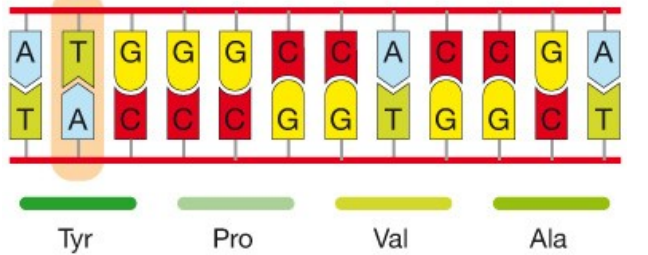
4. Mutaciones génicas



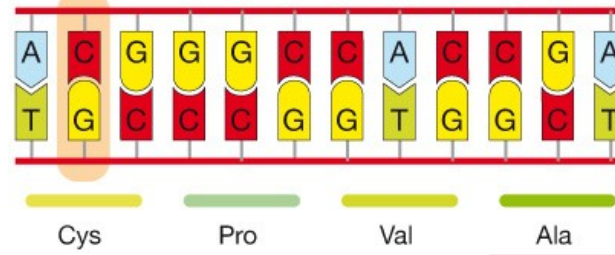
Efectos de las mutaciones génicas

Un cambio en la composición química de las bases nitrogenadas supone una alteración del mensaje genético, de manera que el DNA pasa a codificar polipéptidos diferentes.

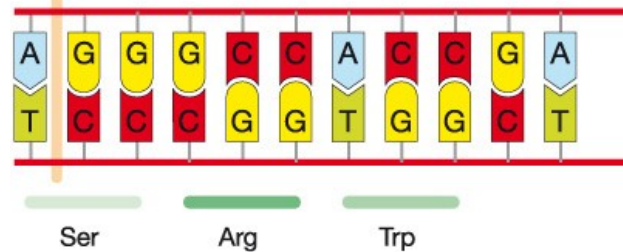
Según la posición del aminoácido alterado, y según el número de aminoácidos alterados, el efecto de la mutación en la alteración de la proteína codificada puede ser mayor o menor.



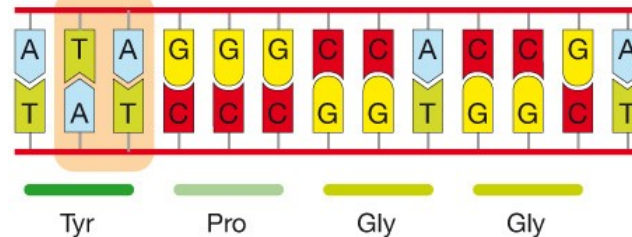
Sustitución



Supresión



Adición



4. Mutaciones génicas



Los agentes mutagénicos

TIPOS DE AGENTES	AGENTES	EFFECTOS
FÍSICOS	radiaciones ultravioletas	<ul style="list-style-type: none"> · Eliminación de bases nitrogenadas · Formación de dímeros de timina · Rotura de cadena de nucleótidos y formación de puentes cruzados entre las dos cadenas
	rayos X, γ , y partículas radiactivas (α y β)	<ul style="list-style-type: none"> · Formación de radicales oxidativos que facilitan la alteración de las bases nitrogenadas
QUÍMICOS	Compuestos aromáticos (benzopireno, PCB, MAV...)	<ul style="list-style-type: none"> · Intercalaciones y supresiones de bases nitrogenadas
	Nitritos, nitrosaminas y compuestos alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino...)	<ul style="list-style-type: none"> · Desaminaciones y alquilaciones que cambian la naturaleza de las bases nitrogenadas
	Toxinas naturales (dactinomicina, aflatoxina...) y compuestos inorgánicos (arsénico, asbesto, berilio, cadmio, cromo...)	<ul style="list-style-type: none"> · Activación de enzimas naturales que provocan alteraciones en los mecanismos de reparación de errores en el DNA

5. Frecuencia de las mutaciones naturales

Se producen con mucha frecuencia, pero por diversas razones, se manifiestan con baja frecuencia.

Entre las razones de la baja frecuencia de manifestación están la acción de los mecanismos de reparación y el hecho de que los organismos presenten dos alelos de cada gen, y que generalmente los genes inalterados tienen mayor fuerza de expresión.

La frecuencia de manifestación de mutaciones depende de tres factores:

- Frecuencia de la división celular.
- Secuencia de bases nitrogenadas del gen. En general, el par C - G es más estable que el par A - T.
- Intensidad en el ambiente de los agentes mutagénicos.

6. Algunos fenómenos naturales resultado de las mutaciones**Alelos múltiples**

Las variedades alélicas de un gen se deben a mutaciones del gen silvestre.

Aunque en genética mendeliana se han estudiado casos de dos variedades alélicas, es más frecuente que un gen haya dado lugar a más de dos variedades alélicas.

El caso de los grupos sanguíneos AB0 es un ejemplo de alelos múltiples en la especie humana.

$I^A I^A, I^A i \rightarrow$ GRUPO A

$I^B I^B, I^B i \rightarrow$ GRUPO B

$I^A I^B \rightarrow$ GRUPO AB

$ii \rightarrow$ GRUPO 0

6. Algunos fenómenos naturales resultado de las mutaciones

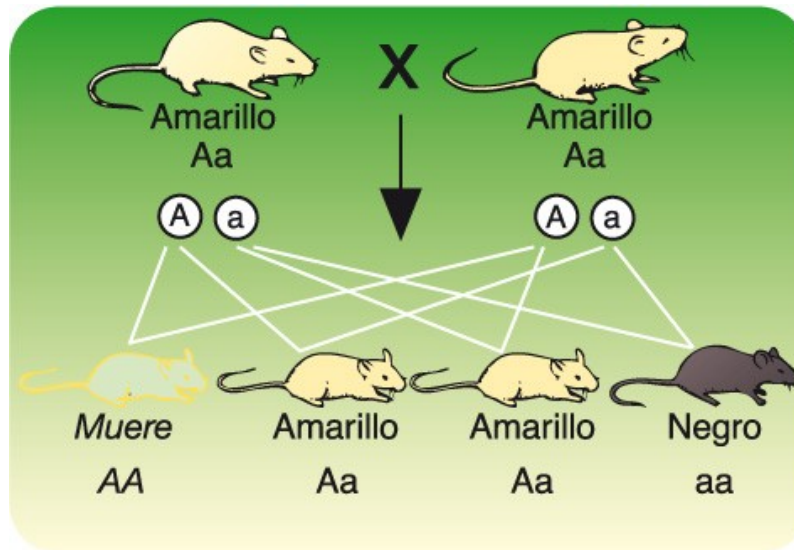


Genes letales

Son genes que en estado de homocigosis originan la muerte del individuo que los posee, generalmente durante el desarrollo embrionario.

Estos genes aparecen por mutación de las variantes silvestres.

La presencia de estos altera la frecuencia de aparición de los diferentes fenotipos según las leyes de Mendel.



6. Algunos fenómenos naturales resultado de las mutaciones



Procesos cancerosos

Son debidos a la multiplicación incontrolada de algún tipo celular del organismo, que llega a invadir el resto del organismo, provocando la muerte.

Algunos procesos cancerosos se deben a la aparición de oncogenes, que son producidos por la mutación de los protooncogenes.

Los protooncogenes son genes que intervienen en la regulación del ciclo celular, y las mutaciones que producen oncogenes son alteraciones que provocan la amplificación de sus efectos. Con mucha frecuencia dichas mutaciones son cromosómicas.

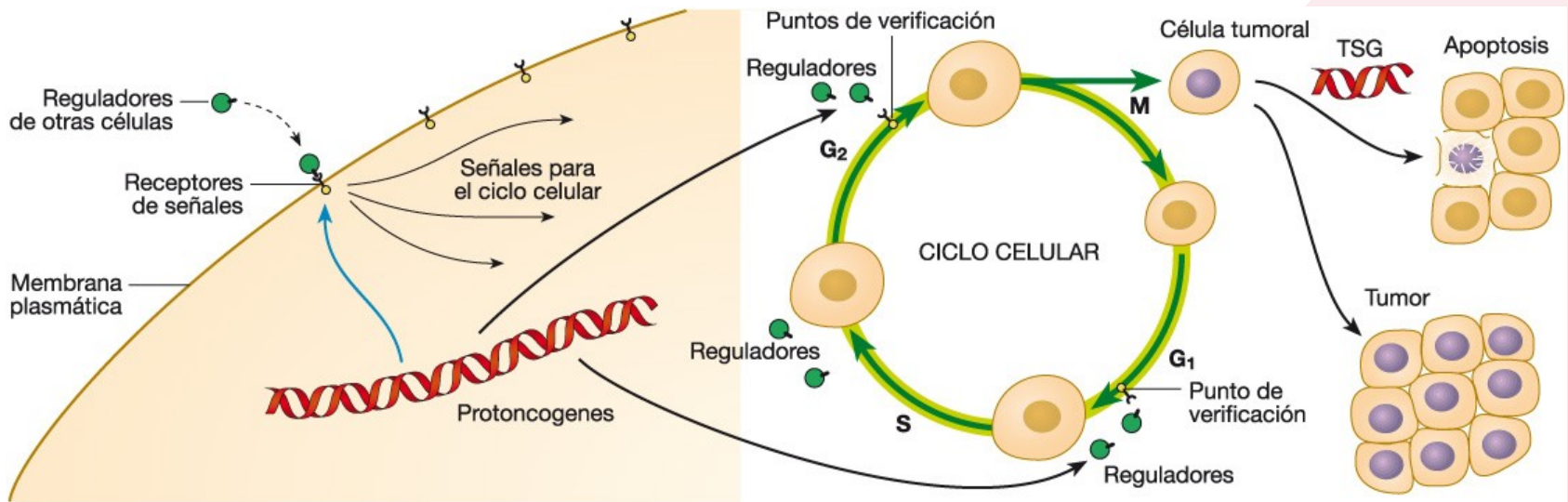
Otros cánceres se deben a mutaciones que inactivan los genes supresores de tumores (TSG).

Los TSG están encargados de despertar los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) cuando la proliferación de la célula pone en peligro el equilibrio de tipos celulares del organismo.

6. Algunos fenómenos naturales resultado de las mutaciones



Procesos cancerosos

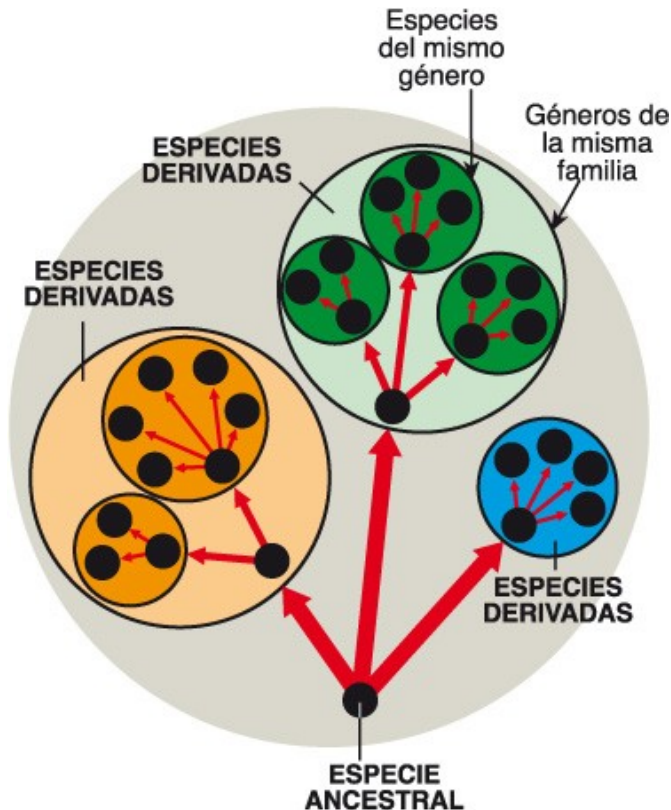


7. Las mutaciones y evolución de los seres vivos



Las mutaciones son las responsables de la variabilidad de caracteres en los individuos de una especie.

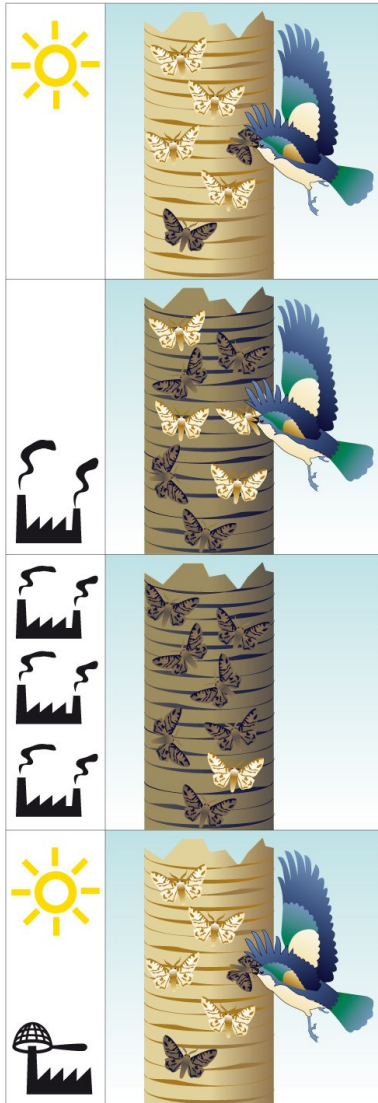
La selección natural elimina lentamente las variantes genéticas menos aptas para la supervivencia de la especie.



Como los ambientes a los que hay que adaptarse son variados, de una sola especie surgen poblaciones con caracteres diversos según el ambiente al que han tenido que adaptarse.

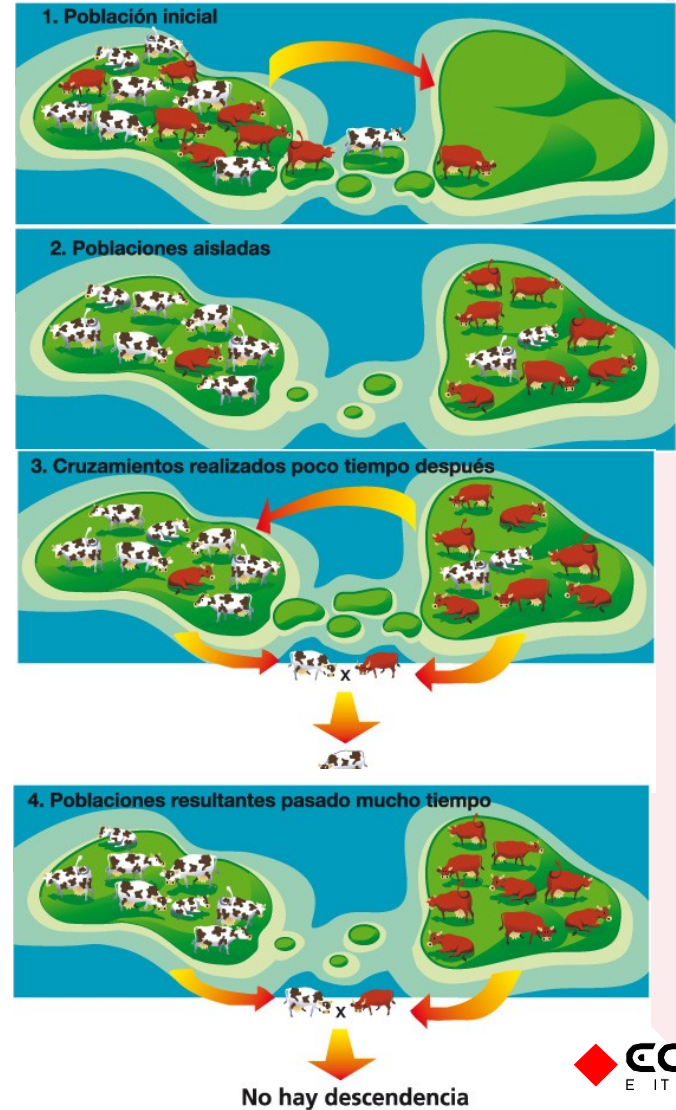
En los mecanismos por los que las poblaciones genéticamente diferentes pasan a ser especies diferentes, pueden intervenir también las mutaciones.

7. Las mutaciones y evolución de los seres vivos



Cambios en la abundancia de las distintas variedades de mariposa del abedul a causa de las modificaciones ambientales, sin que las variedades lleguen a desaparecer.

Formación de dos especies de bóvidos a partir de dos poblaciones aisladas geográficamente.



8. Mutaciones experimentales



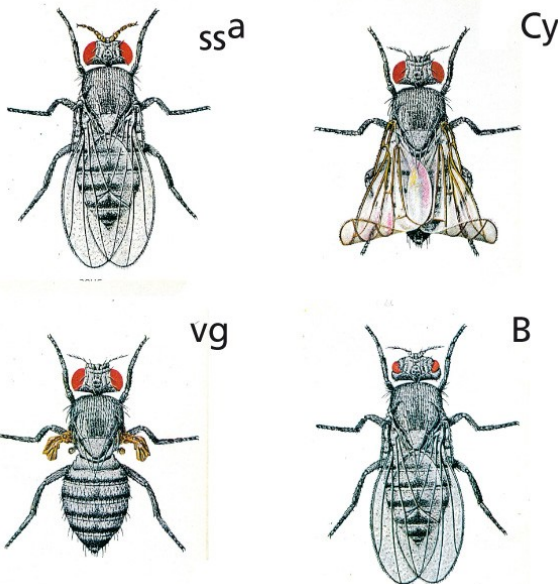
Se puede aumentar la frecuencia de mutaciones sometiendo a los organismos a una gran concentración o intensidad de agentes mutagénicos.

Las mutaciones obtenidas son fruto del azar. Después el investigador selecciona las mutaciones favorables a los fines que se proponía con la experimentación:

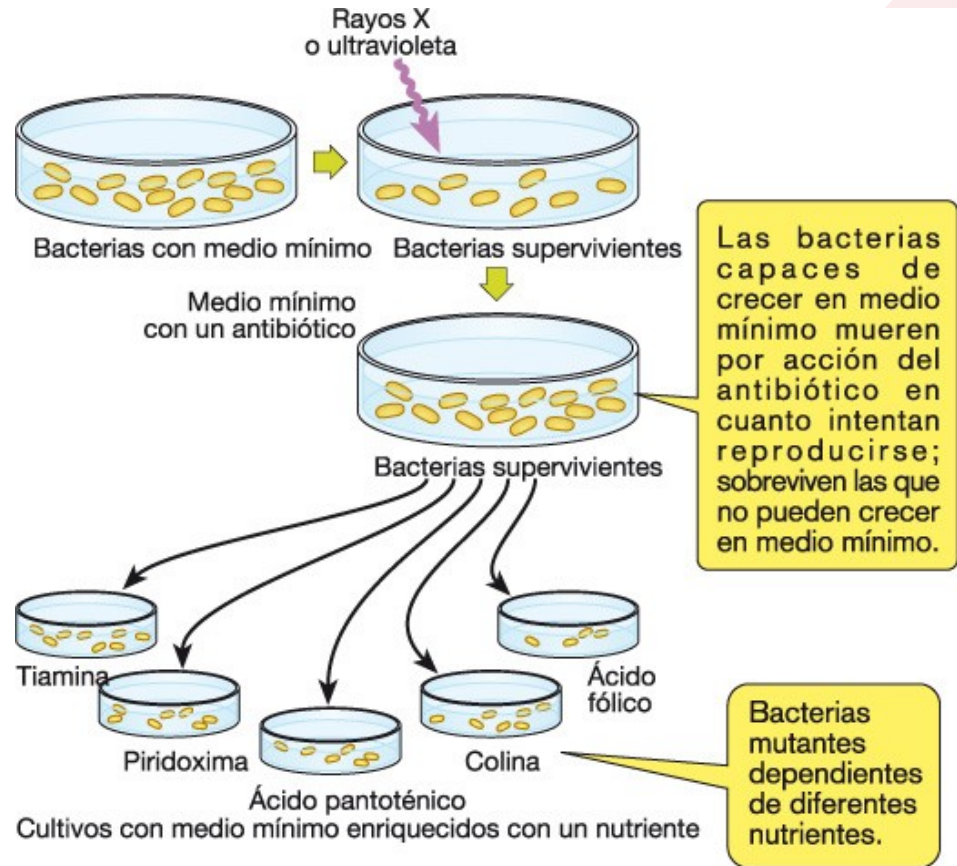
- Con la mosca del vinagre y con ratones se ha profundizado en el funcionamiento de los genes.
- Con bacterias y levaduras se ha estudiado mejor el metabolismo.
- Con bacterias y virus se han obtenido nuevas vacunas.
- Con plantas se han obtenido variedades más productivas.

Estas técnicas están siendo superadas en resultados con las manipulaciones genéticas que usan genes ya conocidos.

8. Mutaciones experimentales



Diversos mutantes de *Drosophila melanogaster*:
 ss^a – antenas transformadas en patas
 Cy – alas rizadas
 vg – alas vestigiales
 B – ojos barrados



Obtención de bacterias mutantes dependientes de nutrientes

8. Mutaciones experimentales



Cultivos de plantas “in vitro”.



Ratones mutados.

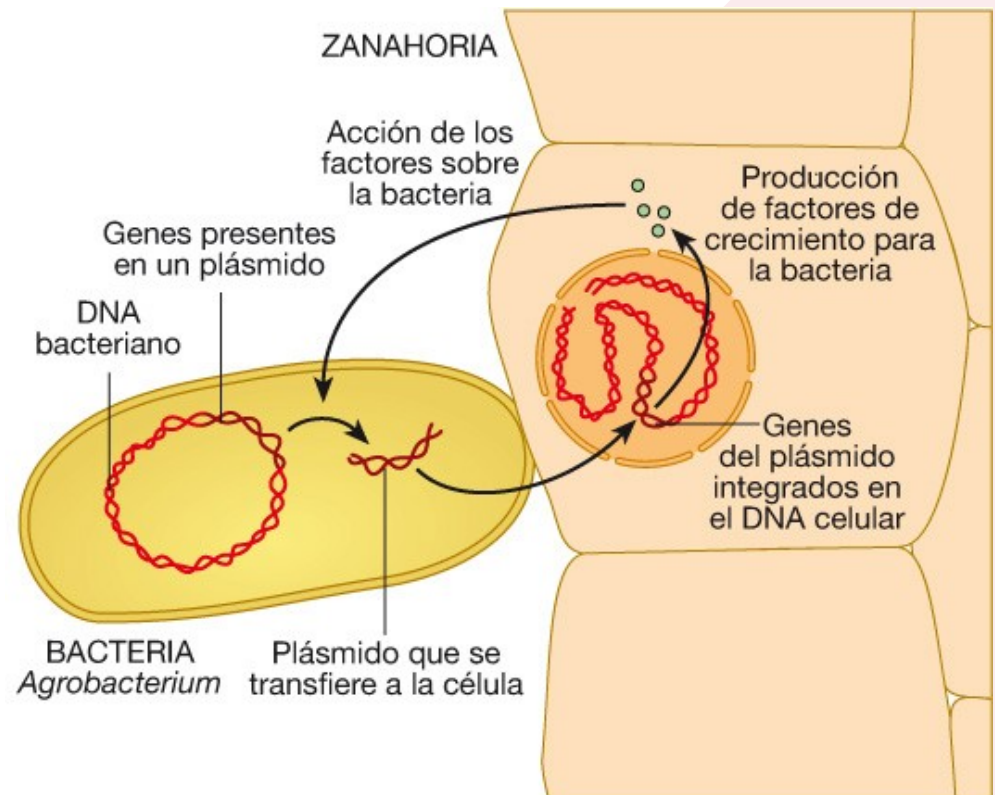
9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética



En algunas condiciones se da en la naturaleza la recombinación de algunos genes de un organismo en el genoma de otro organismo:

- La conjugación, transformación y transducción bacterianas.
- Algunas bacterias inoculan genes en las plantas que infectan para que la planta elabore nutrientes útiles para la bacteria.
- En algunas especies se han descubierto genes susceptibles de trasladarse de unas células a otras.

La ingeniería genética consiste en recombinar genes conocidos en bacterias o levaduras para que éstas los expresen como si fueran propios.



Inoculación de plásmido de *Agrobacterium* a zanahoria.

9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética

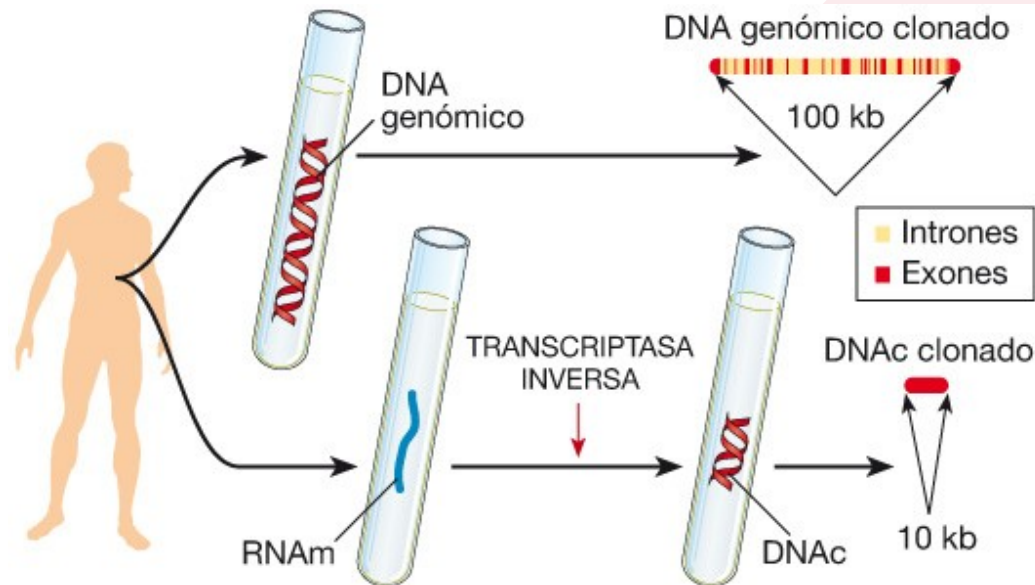


Obtención de DNA recombinantes

Los genes se identifican a partir del mRNA que producen, que es abundante en las células donde los genes están activos.

Gracias a la transcriptasa inversa de los retrovirus se puede obtener un DNA complementario a partir del mRNA.

Mediante los secuenciadores se puede conocer la secuencia de bases nitrogenadas de los genes aislados.



Obtención del DNA complementario.

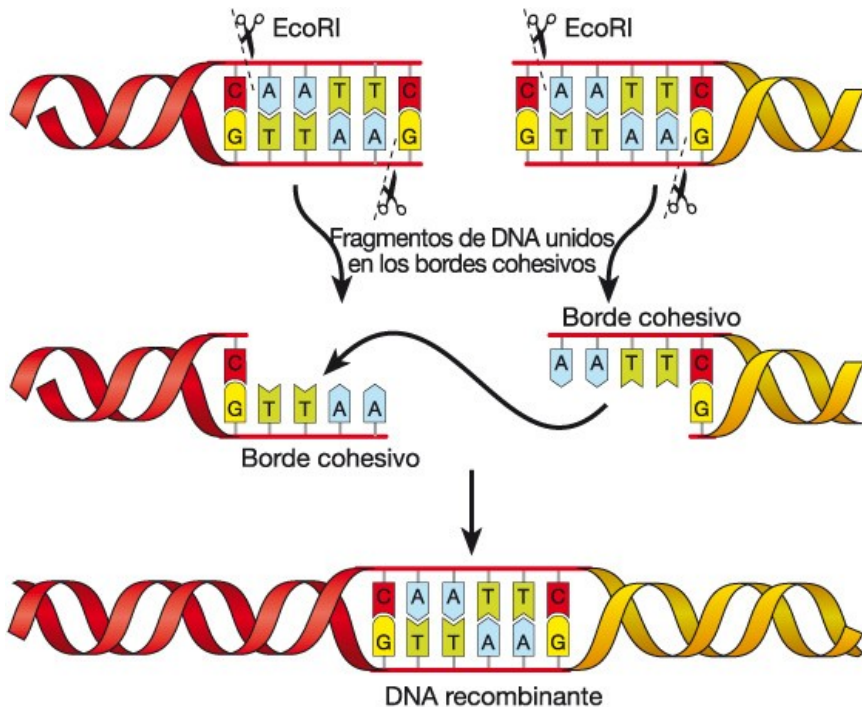
9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética



Inserción de DNA recombinantes

Gracias a las llamadas enzimas de restricción, los genes se pueden cortar por determinadas secuencias de bases y pegar a otro fragmento de DNA con bases complementarias.

Los genes se deben insertar en el genoma bacteriano para que puedan ser replicados y transcritos como cualquier otro gen bacteriano.



Se ha obtenido un buen rendimiento en los experimentos de inserción de DNA recombinantes usando plásmidos que son grupos de genes autónomos presentes en muchas bacterias y levaduras.

Enzima de restricción e inserción en DNA bacteriano.

9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética



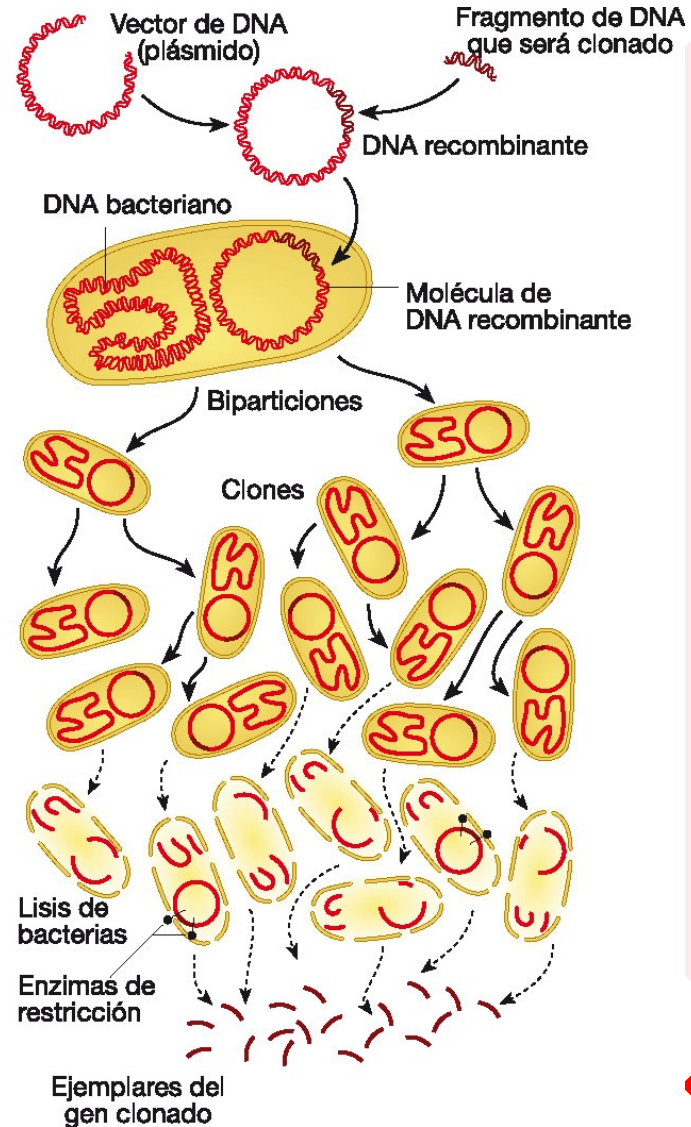
Multiplicación de genes seleccionados

Conviene multiplicar los ejemplares de genes seleccionados, bien para secuenciarlos mejor, bien para tener una masa adecuada para realizar experimentos de recombinación de genes.

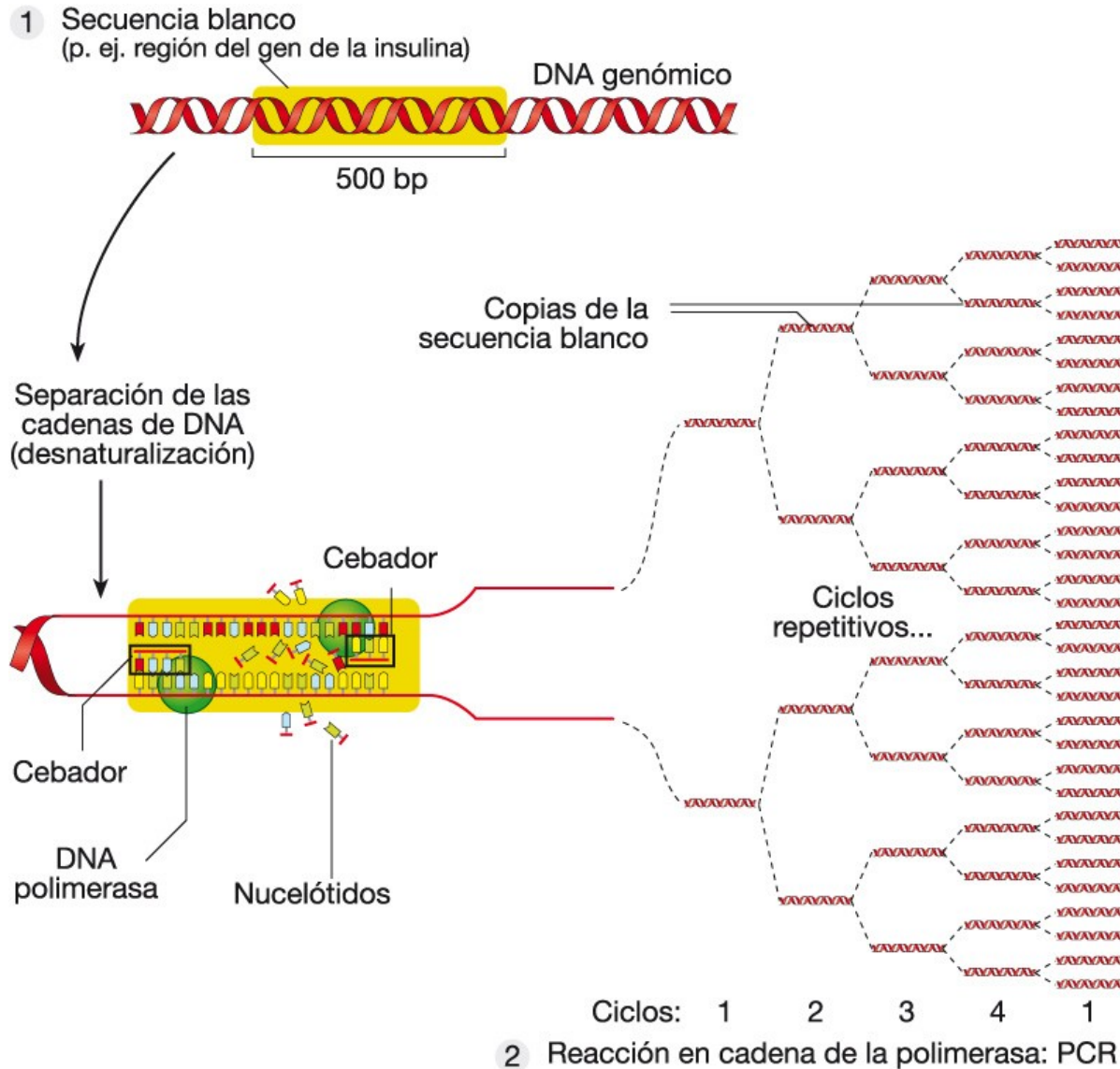
Hay dos técnicas básicas:

- La clonación es la aplicación reiterada de las técnicas descritas hasta ahora.
- La PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que usa una DNA polimerasa termoestable, fragmentos de DNA desnaturalizados (o sea, con las hebras separadas), cebadores de DNA y nucleótidos.

Multiplicación de un gen mediante su implantación en una bacteria.



9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética

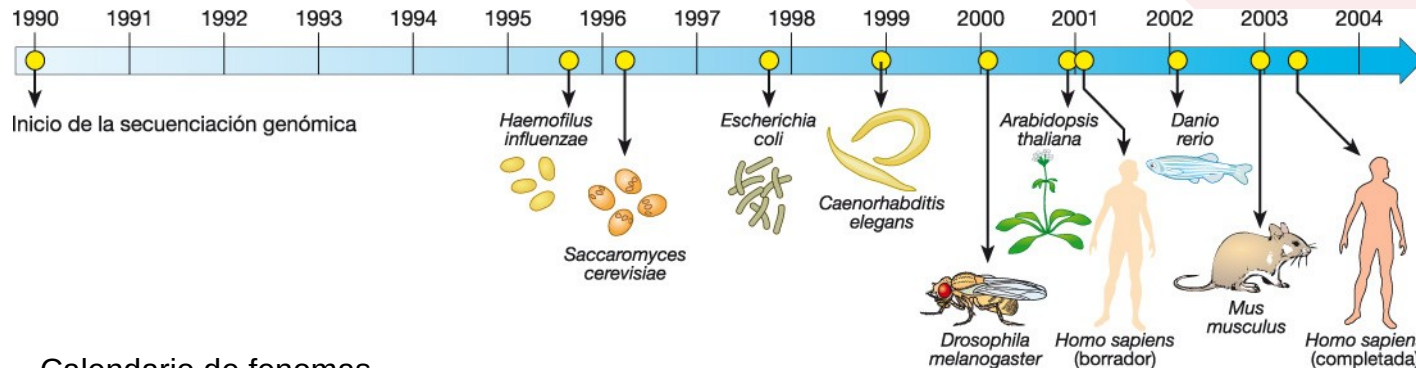


9. Los DNA recombinantes y la ingeniería genética



Aplicaciones de la ingeniería genética

- Básicas:
 - Desarrollo de las técnicas de secuenciación, que ha permitido el conocimiento de los genomas de muchas especies.
 - Desarrollo de la técnica del PCR, que se usa también en la identificación de personas.
- Médica: obtención de vacunas, de anticuerpos, de hormonas; diagnóstico de enfermedades hereditarias.
- Industriales: producción de antibióticos, de proteínas alimentarias; obtención de cepas que degradan o inmovilizan residuos tóxicos.



Calendario de fenomas

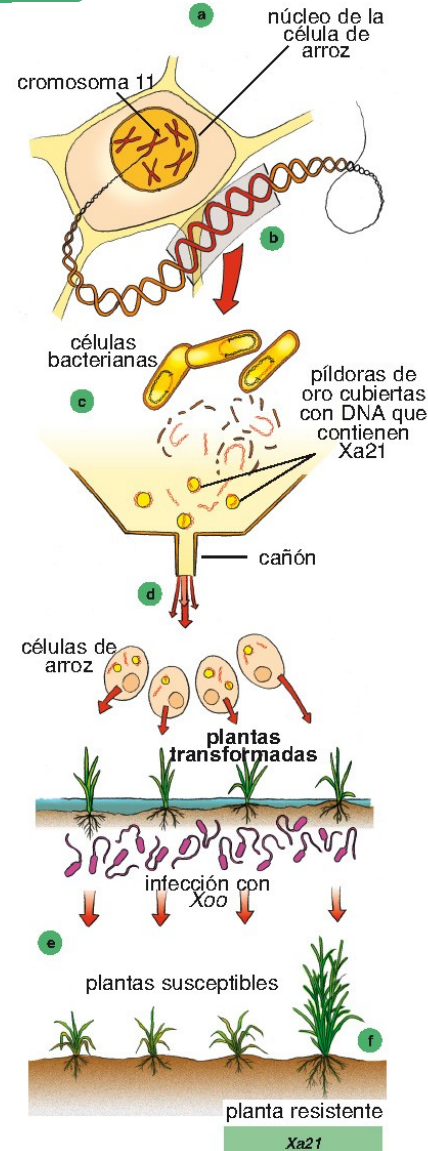
10. Manipulaciones genéticas en eucariotas



Plantas transgénicas

Si se inoculan genes en las plantas, el rendimiento de asimilación del gen es menor que en las bacterias, pero una vez se ha obtenido una planta recombinada, su multiplicación vegetativa es rápida.

Se han obtenido plantas con genes que confieren resistencia a parásitos o que mejoran la productividad o alguna otra característica de la planta.



10. Manipulaciones genéticas en eucariotas



Animales transformados genéticamente

La obtención de animales recombinantes tiene menor rendimiento que en plantas porque se han desarrollado poco las técnicas de clonación.

En los ratones "knockout" se consigue inactivar un gen y estudiar los efectos, y en los ratones "in" se consigue añadir un gen extraño y se estudia su comportamiento.

Para obtener los ratones transformados se inoculan genes en células embrionarias y se hace un seguimiento de la presencia de los genes durante algunas generaciones.

La terapia génica consiste en inocular en células enfermas genes productores de sustancias curativas.

El vector para inocular los genes es un virus específico del tipo celular enfermo, que ha sido transformado mediante ingeniería genética.

