

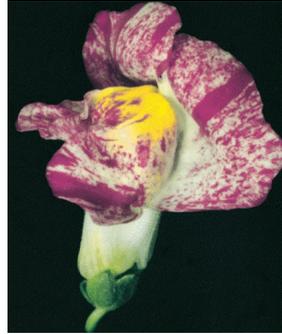
LA MUTACIÓN



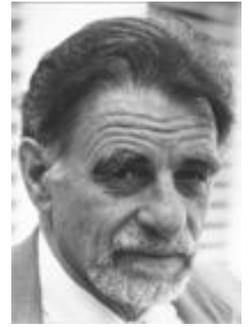
B. McClintock



Maíz



Boca de dragón



H. J. Muller

- [Terminología.](#)
 - [Mutación somática y mutación en la línea germinal.](#)
 - [Niveles mutacionales.](#)
 - [Mutación espontánea e inducida.](#)
 - [Clasificación de las mutaciones génicas.](#)
 - [Tipos de mutaciones génicas.](#)
- [Mutaciones espontáneas.](#)
 - [Errores en la replicación.](#)
 - [Daños fortuitos en el ADN.](#)
 - [Elementos genéticos transponibles.](#)
 - [Mutaciones espontáneas y enfermedades humanas.](#)
- [Mutagénesis inducida.](#)
 - [Especificidad mutacional.](#)
 - [Mecanismos de mutagénesis.](#)
- [Reparación de los daños en el ADN](#)
 - [Sistemas que evitan los errores antes de que ocurran.](#)
 - [Reparación directa de las lesiones en el ADN.](#)
 - [Sistemas de reparación por escisión.](#)
 - [Reparación posterior a la replicación.](#)
- [Reversión.](#)
- [Carácter preadaptativo de la mutación.](#)
 - [Prueba de fluctuación.](#)
 - [Placa replicada.](#)
- [Frecuencia y tasa de mutación.](#)

TERMINOLOGÍA

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.

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.

↑ Inicio

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.

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.

↑ Inicio

NIVELES MUTACIONALES

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.

↑ Inicio

MUTACIÓN ESPONTÁNEA E INDUCIDA

Mutación espontánea: se produce de forma natural o normal en los individuos.

Mutación inducida: se produce como consecuencia de la exposición a agentes mutagénicos químicos o físicos.

↑ Inicio

MUTACIONES GÉNICAS

Sustituciones de bases: cambio o sustitución de una base por otra en el ADN.

- **Transiciones:** cambio de una purina (Pu) por otra purina, o bien cambio de una pirimidina (Pi) por otra pirimida.
- **Transversiones:** cambio de una purina (Pu) por una pirimidina (Pi) o cambio de una

pirimidina (Pi) por una purina (Pu).

Inserciones o adiciones y deleciones de nucleótidos: se trata de ganancias de uno o más nucleótidos (inserciones o adiciones) y de pérdidas de uno o más nucleótidos (deleciones). Tienen como consecuencia cambios en el cuadro o pauta de lectura cuando el número de nucleótidos ganado o perdido no es múltiplos de tres.

Duplicaciones: consiste en la repetición de un segmento de ADN del interior de un gen.

Inversiones: un segmento de ADN del interior de un gen se invierte, para ello es necesario que se produzcan dos giros de 180° , uno para invertir la secuencia y otro para mantener la polaridad del ADN.

Transposiciones: un segmento de un gen cambia de posición para estar en otro lugar distinto del mismo gen o en otro lugar del genoma.



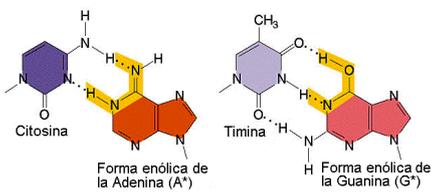
TIPOS DE MUTACIONES GÉNICAS

En la siguiente tabla se resumen algunos tipos de mutaciones génicas en el ADN y en sus consecuencias en las proteínas.

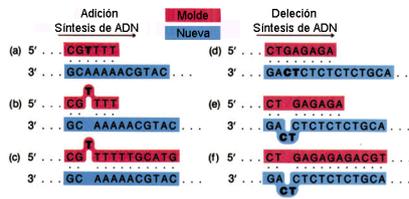
Tipos de mutaciones génicas	Resultados y ejemplos
En el ADN	En el ADN
Transiciones	Pu→Pu o Pi→Pi: AT→GC, GC→AT, CG→TA y TA→CG
Transversiones	Pu→Pi o Pi→Pu: AT→CG, AT→TA, GC→TA, GC→CG, TA→GC, TA→AT, CG→AT y CG→GC
En la proteína	En la proteína
Mutación silenciosa	Tripletes que codifican para el mismo aminoácido: 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.

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.





Tautomería



Hipótesis de Streisinger

S74, S112 75 bases

CAATTCAGGG**GTGGTGA**ATGTGAAACC.....CGC**GTGGTGA**ACCAGG

Lugar (Nº de pb)	Secuencia repetida	Nº de bases delecionadas	Sucesos
20 to 95	GTGGTGA	75	2 S74, S112
146 to 269	GCGGCGAT	123	1 S29
331 to 351	AAGCGCG	20	2 S10, S136
316 to 338	GTCTGA	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

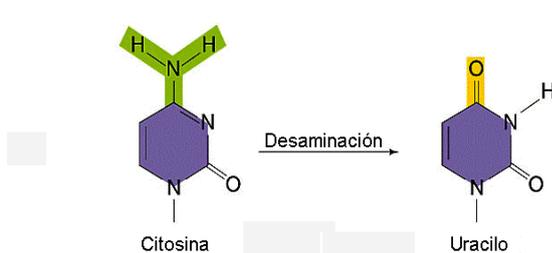
Delecciones gen *lacI*



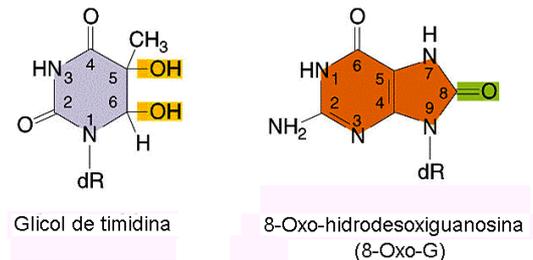
LESIONES O DAÑOS FORTUITOS EN EL ADN

Pueden darse tres tipos de daños fortuitos en el ADN:

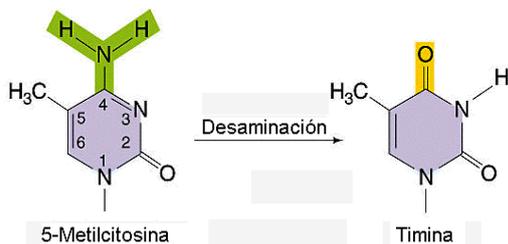
- **Despurinización:** rotura del enlace glucosídico entre la base nitrogenada y el azúcar al que está unida con pérdida de una Adenina (A) o de una Guanina (G). Como consecuencia aparecen sedes Apurínicas. Existe un sistema de reparación de este tipo de lesiones en el ADN. Este tipo de lesión es la más recurrente o frecuente: se estima que se produce una pérdida de 10.000 cada 20 horas a 37°C.
- **Desaminación:** consiste en la pérdida de grupos amino. La Citosina (C) por desaminación se convierte en Uracilo (U) y el Uracilo empareja con Adenina (A) produciéndose transiciones: GC→AT. El Uracilo (U) no forma parte del ADN, existiendo un enzima llamada *glucosidasa de uracilo* encargada de detectar la presencia de U en el ADN y retirarlo. Al retirar el Uracilo (U) se produce una sede apirimidínica. La 5-Metil-Citosina (5-Me-C) por desaminación se convierte en Timina (T). La Timina (T) es una base normal en el ADN y no se retira, por tanto estos errores no se reparan. Este tipo de mutación también genera transiciones.
- **Daños oxidativos en el ADN:** El metabolismo aeróbico produce radicales superóxido O₂, peróxido de hidrógeno H₂O₂ e hidroxilo. Estos radicales producen daños en el ADN, y una de las principales alteraciones que originan es la transformación de la Guanina (G) en 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina que aparea con la Adenina (A). La 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina recibe el nombre abreviado de 8-oxo-G. Esta alteración del ADN produce transversiones: GC→TA. La Timidina se convierte en Glicol de timidina.



Desaminación de Citosina



Daños oxidativos en el ADN



Desaminación 5-Metilcitosina

ELEMENTOS GENÉTICOS TRANSPONIBLES

Los elementos genéticos transponibles son secuencias de ADN que tienen la propiedad de cambiar de posición dentro del genoma, por tal causa también reciben el nombre de elementos genéticos móviles. Por tanto, cuando cambian de posición y abandonan el lugar en el que estaban, en ese sitio, se produce una deleción o pérdida de bases. Si el elemento transponible estaba insertado en el interior de un gen, puede que se recupere la función de dicho gen. De igual forma, si el elemento genético móvil al cambiar de posición se inserta dentro de un gen se produce una adición de una gran cantidad de nucleótidos que tendrá como consecuencia la pérdida de la función de dicho gen. Por consiguiente, los elementos genéticos transponibles producen mutaciones.

Su existencia fue propuesta por B. McClintock (1951 a 1957) en maíz, sin embargo, su existencia no se demostró hasta mucho más tarde en bacterias. En el fenómeno de la transposición no se ha encontrado una relación clara entre la secuencia de la *sede donadora* (lugar en el que está el transposón) y la *sede aceptora* (lugar al que se incorpora el transposón). Algunos transposones muestran una preferencia por una determinada región (zona de 2000 a 3000 pares de bases), pero dentro de ella parecen insertarse al azar.

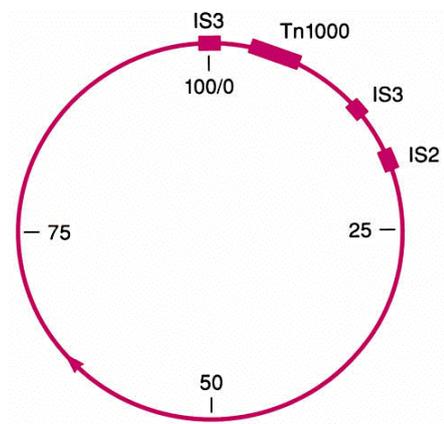
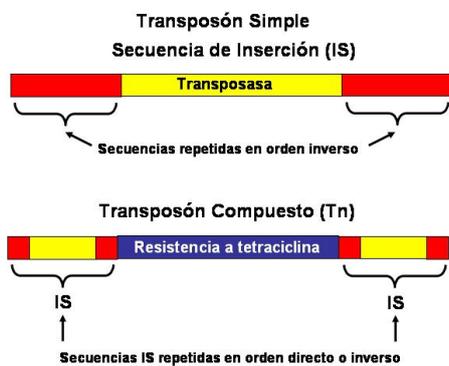
- [Transposones en bacterias.](#)
 - [Tipos de transposones.](#)
 - [Tipos de transposición.](#)
- [Transposones en eucariontes.](#)
 - [En maíz.](#)
 - [En boca de dragón, en petunia y en soja.](#)
 - [En levaduras.](#)
 - [En *Drosophila melanogaster*.](#)
 - [En mamíferos.](#)

TRANSPOSONES EN BACTERIAS

La existencia de transposones o elementos genéticos móviles se demostró en bacterias. En bacterias existen dos tipos de elementos genéticos móviles:

Tipos de transposones:

- **Transposón Simple, Secuencia de Inserción o Elemento de Inserción (IS):** los transposones simples contienen una secuencia central con información para la transposasa y en los extremos una secuencia repetida en orden inverso. Esta secuencia repetida en orden inverso no es necesariamente idéntica, aunque muy parecida. Cuando un transposón simple se integra en un determinado punto del ADN aparece una repetición directa de la secuencia diana (5-12 pb).
- **Transposón Compuesto (Tn):** contienen un elemento de inserción (IS) en cada extremo en orden directo o inverso y una región central que además suele contener información de otro tipo. Por ejemplo, los Factores de transferencia de resistencia (RTF), poseen información en la zona central para resistencia a antibióticos (cloranfenicol, kanamicina, tetraciclina, etc.).



Transposón simple y transposón compuesto Puntos de integración de IS1, IS2, IS3 y Tn1000

En la siguiente tabla se resumen las principales características de algunos elementos IS:

Elemento	Longitud	Repetición terminal invertida	Repetición directa de la diana	Selección de la diana
IS1	786 pb	23 pb	9 pb	Regional
IS2	1327 pb	41 pb	5 pb	Zona caliente
IS4	1428 pb	18 pb	11-12 pb	AAAX ²⁰XTTT
IS5	1195 pb	16 pb	4 pb	Zona caliente

En la siguiente tabla se resumen las principales características de algunos Transposones compuestos (Tn):

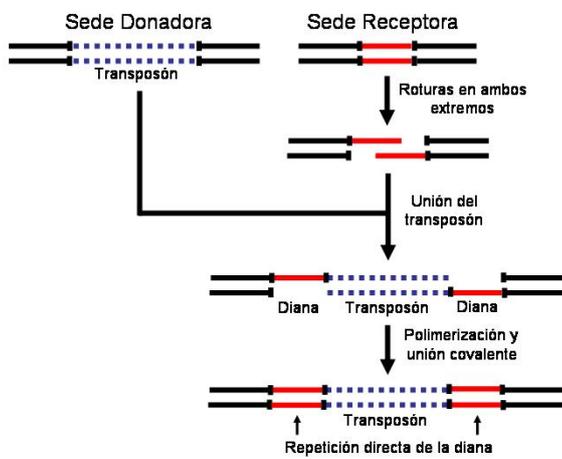
Elemento	Longitud	Marcador genético (resistencia)	MÓDULOS TERMINALES		
			IS	Orientación	Relación entre ambos
Tn 10	9300 pb	Tetraciclina	IS 10	Invertida	Divergencia 2,5%
Tn 5	5700 pb	Kanamicina	IS 5	Invertida	Difieren en 1 pb
Tn 903	3100 pb	Kanamicina	IS 903	Invertida	Idénticos
Tn 9	2500 pb	Cloranfenicol	IS 9	Directa	Idénticos (?)

Tanto los elementos IS como los transposones compuestos (Tn) tienen que estar integrados en otra molécula de ADN, el cromosoma principal bacteriano o en un plasmidio, nunca se encuentran libres. En la gráfica anterior se pueden ver los puntos de integración de los Elementos de Inserción IS1, IS2, IS3 y del Transposón compuesto Tn1000 en el cromosoma de *E. coli*.

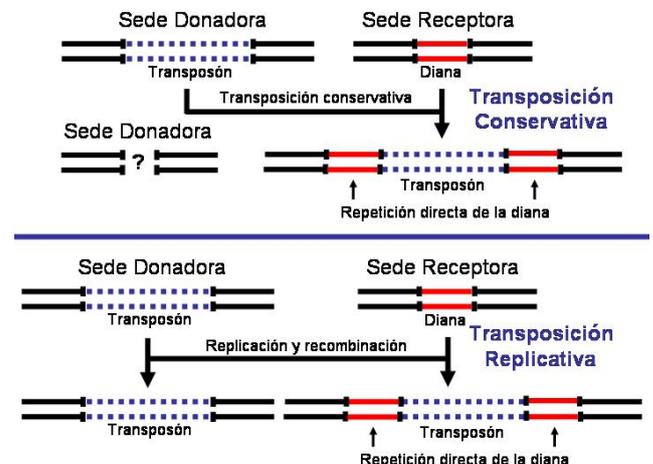
Tipos de transposición:

En general se distinguen dos tipos o formas de transposición:

- **Transposición conservativa:** el transposón sale de la sede donadora que queda vacía y se incorpora en una nueva sede (sede receptora). No aumenta el número de copias del transposón en el interior de la célula.
- **Transposición replicativa:** el transposón permanece en la sede donadora y mediante un mecanismo combinado de replicación y recombinación se incorpora en la sede aceptora. Aumenta el número de copias del transposón en el interior de la célula.



Mecanismo de transposición



Transposición conservativa y replicativa

TRANSPOSONES EN EUKARIONTES

Transposones en maíz

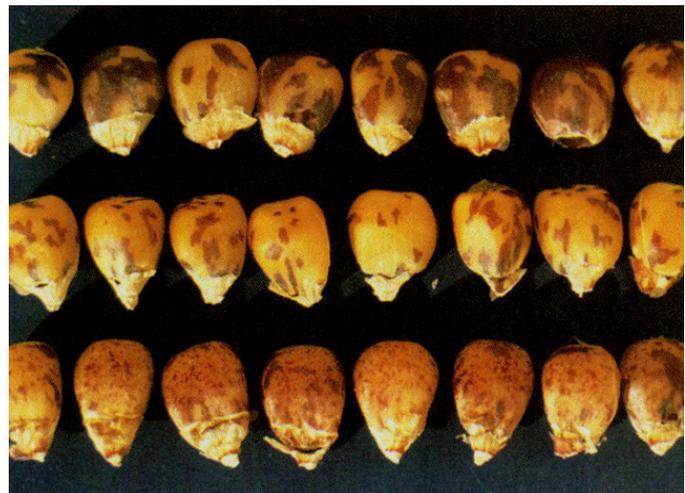
Los transposones fueron descubiertos por B. McClintock (1951 a 1957) en maíz, sin embargo, cuando postuló su existencia la comunidad científica no comprendió adecuadamente sus trabajos. Años más tarde, ella misma comparó los "*elementos controladores*" que había descrito (elementos cromosómicos transponibles) de maíz con los transposones de los plasmidios. Sus trabajos recibieron el Premio Nobel en 1983.

Dentro de las familias de elementos controladores de maíz hay que distinguir dos clases:

- **Los elementos autónomos:** capaces de escindirse de la sede donadora y transponerse.
- **Los elementos No autónomos:** son estables, y solamente se vuelven inestables en presencia de los autónomos en posición trans.



B. McClintock



Transposones en maíz

En el sistema *Ac-Ds* (Activador-Disociación) estudiado por B. McClintock, *Ac* es el elemento autónomo y *Ds* es el elemento No autónomo. Además del sistema *Ac-Ds* en maíz se han descrito otros sistemas como el *Mu* (Mutador), sistema *Spm* (Supresor-Mutador), sistema *R-stippled* y sistema *MrRm*. Algunas características de estos sistemas son las siguientes:

Elemento	Longitud	Cuadros de lectura abiertos	Repetición terminal invertida	Repetición directa de la diana
Ac	4563 pb	3	11 pb	8 pb

Mu	1367 pb	4	213 pb	8 pb
Spm	8287 pb	1	13 pb	3 pb

Transposones en boca de dragón, petunia y soja:

También se han encontrado transposones en otras especies de plantas:

- Boca de dragón (*Anthirrhinum majus*): familia de transposones *Tam1* (1700 pb), *Tam2* y *Tam3* (5000 pb).
- Petunia, soja (*Glycine max*), etc..

Transposones en levaduras:

Igualmente en levaduras también se han detectado transposones, por ejemplo, el sistema "flip-flop" de control del tipo de apareamiento en *Schizosaccharomyces pombe*, el modelo en "casette" de *Saccharomyces cerevisiae*. También, se han descrito los transposones de la familia *Ty* (6300 pb).

Transposones en *Drosophila melanogaster*:

En *Drosophila melanogaster* se han descrito varias familias de transposones, siendo las más importantes los elementos "copia", elementos *P* y los elementos *FB* (foldback). Algunas de sus características son las siguientes:

Elemento	Copias por genoma	Longitud (pb)	Repetición terminal directa	Repetición terminal inversa	Repetición directa de la diana
<i>Copia</i>	20-60	5000	267 pb	13 pb	5 pb
<i>FB</i>	≈30	500-5000	No	250-1250 pb	9 pb
<i>P</i>	≈50 ó 60	500-2000	No	31 pb	8 pb

En *Drosophila melanogaster* se ha descrito el fenómeno de la *Disgénesis híbrida*, uno de los sistemas responsables es el sistema P-M. En los cruzamientos ♂ P x ♀ M (machos P capturados en la naturaleza por hembras M del laboratorio) la descendencia híbrida es viable y aparentemente normal, aunque es estéril. En cruzamientos ♂ M x ♀ P (machos del laboratorio por hembras capturadas en la naturaleza) la descendencia es normal y fértil en las sucesivas generaciones. Este diferente comportamiento de los híbridos en las dos direcciones del cruzamiento, se denomina *Disgénesis híbrida* y se debe a la activación de un elemento *P* en la línea germinal.

Los *Retrovirus* también pueden ser considerados como elementos genéticos móviles, presentando algunos una analogía con los elementos *copia* de *Drosophila*.

Genes de retrovirus y de retrotransposones virales

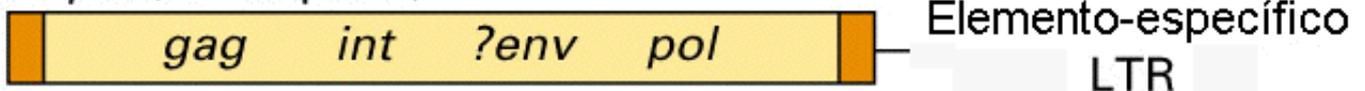
ADN retroviral



Ty 912 (levaduras)



Copia (Drosophila)

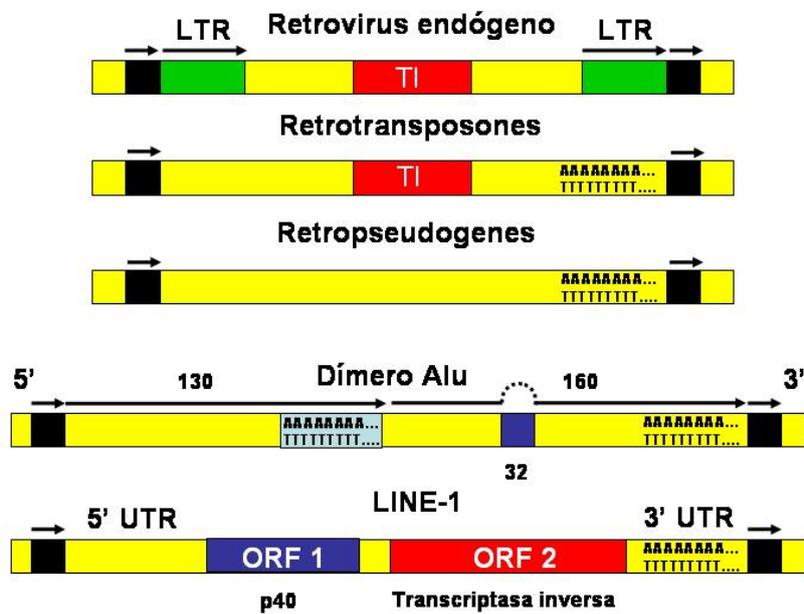


Parecido entre los retrovirus y transposones de levaduras (Ty y 912) y *Drosophila* (Copia)

Transposones en mamíferos:

En mamíferos se conocen tres clases de secuencias que son capaces de transponerse o cambiar de posición a través de un ARN intermediario:

- **Retrovirus endógenos:** semejantes a los retrovirus, no pueden infectar nuevas células y están restringidos a un genoma, pero pueden transponerse dentro de la célula. Poseen largas secuencias repetidas en los extremos (LTR), genes *env* (con información para la proteína de la cubierta) y genes que codifican para la *transcriptasa inversa*, como los presentes en *retrovirus*.
- **Retrotransposones o retroposones:** carecen de LTR y de los genes *env* (con información para la proteína de la cubierta) de *retrovirus*. Contienen genes para la *transcriptasa inversa* y pueden transponerse. Tienen una secuencia rica en pares A-T en un extremo. Un ejemplo, son los elementos LINE-1 (elementos largos dispersos) en humanos y ratones.
- **Retropseudogenes:** carecen de genes para la *transcriptasa inversa* y por consiguiente son incapaces de transponerse de forma independiente, aunque si pueden cambiar de posición en presencia de otros elementos móviles que posean información para la *transcriptasa inversa*. Poseen una región rica en pares A-T en un extremo y los hay de dos tipos:
 - **Pseudogenes procesados:** están en bajo número de copias y derivan de genes transcritos por la ARN Polimerasa II, siendo genes que codifican para polipéptidos. Estos pseudogenes procesados carecen de intrones.
 - **SINES (elementos cortos dispersos):** están en alto número de copias en mamíferos. Dos ejemplos son la secuencia *Alu* de humanos y *B1* de ratón, que derivan de genes transcritos por la ARN polimerasa III utilizando un promotor interno.



Esquema de diferentes tipos transposones en mamíferos

La secuencia *Alu* es la más abundante en el genoma humano, existiendo 750.000 copias dispersas por el genoma, aproximadamente existe una copia cada 4000 pb. Esta secuencia posee un contenido relativamente alto en (G+C) y presenta una elevada homología (70-80%) con la secuencia *B1* de ratón. Se la denomina secuencia *Alu* por poseer en su interior una diana para la endonucleasa de restricción *Alu*. Las secuencias *Alu* humanas tienen alrededor de 280 pb y están flanqueadas por repeticiones directas cortas (6-18 pb). Una secuencia típica *Alu* es un dímero repetido en tandem, la unidad que se repite tiene un tamaño aproximado de 120 pb y va seguida de una corta secuencia rica en pares A-T. Sin embargo, existe una asimetría en las unidades repetidas, de manera que la segunda unidad contiene una secuencia de 32 pb ausente en la primera. Las unidades repetidas de la secuencia *Alu* muestran un elevado parecido con la secuencia del ARN 7SL, un componente que juega un papel importante en el transporte de las proteínas a través de la membrana del retículo endoplasmático.



MUTACIONES ESPONTÁNEAS Y ENFERMEDADES HUMANAS

En el siguiente resumen se citan algunos ejemplos de mutaciones espontáneas en la especie humana:

- [Mutaciones de cambio de sentido, Mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura y Mutaciones sin sentido.](#)
- [Deleciones entre secuencias repetidas.](#)
- [Expansiones de trinucleótidos.](#)

Mutaciones de cambio de sentido, Mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura y Mutaciones sin sentido:

Existen muchos ejemplos de este tipo de mutaciones en la especie humana. Muchos de los errores congénitos del metabolismo se producen por mutaciones de cualquiera de los tres tipos anteriores. Algunos ejemplos de mutaciones de cambio de sentido son: la anemia falciforme con la aparición de la hemoglobina de tipo S (HbS), o la hemoglobina de tipo C (HbC). Otros ejemplos de alteraciones de este tipo son la Alcaptonuria (acumulación de ácido homogentísico

o alcapción) y la fenilcetonuria (PKU).

Deleciones entre secuencias repetidas:

- **Encefalopatía mitocondrial:** afecta al sistema nervioso central y a los músculos. Se produce por un funcionamiento defectuoso de la fosforilación oxidativa. Este mal funcionamiento se produce consecuencia de una deleción de 5000 pares de bases del ADN mitocondrial entre secuencias repetidas.
- **Enfermedad de Fabry:** afecta al catabolismo de los glicoesfingolípidos, el enzima α -galactosidasa cuyo gen está en el cromosoma X es defectuosa debido a una deleción entre repeticiones directas de una secuencia corta.

ADN Mitocondrial normal

.... ACCT ACCTCCCTCACCA AAGC – 5000 bp TTCA ACCTCCCTCACCA TTGG

↓ Deleción de 5000 pb

ADN Mitocondrial con deleción

..... ACCA ACCTCCCTCACCA TTGG

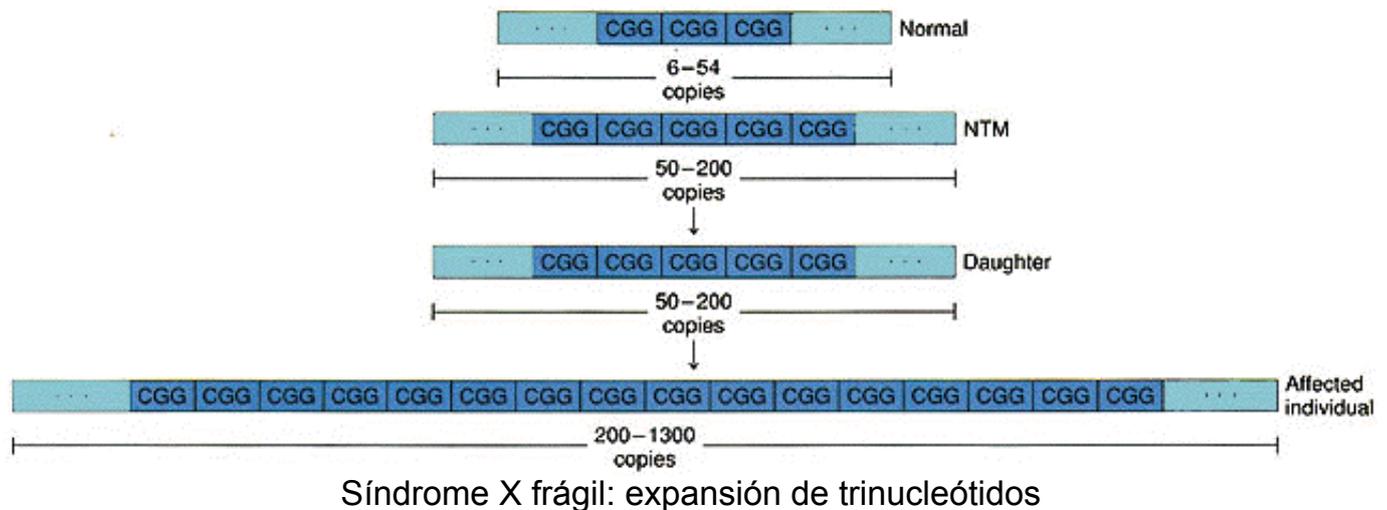
Deleción en el ADN mitocondrial

Expansiones de trinucleótidos:

En los genomas de las especies eucariontes existen secuencias cortas repetidas en tandem un número variable de veces, que se denominan abreviadamente VNTRs (Variable Number Tandem Repeat). Las VNTRs se pueden clasificar a su vez en Minisatélites y Microsatélites en base a la longitud de la secuencia repetida, en los Minisatélites la longitud de la secuencia que se repite es superior 10 bases, en los Microsatélites es inferior a 10. Los Microsatélites más frecuentes son dinucleótidos repetidos muchas veces, por ejemplo: TCTCTCTCTCTCTC.... También hay trinucleótidos repetidos muchas veces, por ejemplo, CGGCGGCGGCGGCGG..... En las mutaciones producidas por expansiones de trinucleótidos el número normal de repeticiones de un determinado trinucleótido en una determinada posición del genoma (locus) se altera, aumentando su número de repeticiones. Un posible mecanismo propuesto para explicar este aumento en el número de repeticiones sería el "*apareamiento erróneo deslizado*", sin embargo, esta hipótesis no explica incrementos demasiado grandes en el número de repeticiones. Algunos ejemplos de enfermedades producidas por expansiones de trinucleótidos en la especie humana son las siguientes:

- **Síndrome X-frágil:** es la causa más común de retraso mental en varones. El trinucleótido que se repite en el cromosoma X en el locus (FRM-1) es CGG. El número normal de repeticiones oscila entre 6 y 50, existe un alelo premutacional con un número de repeticiones que varía entre 50 y 200 y la enfermedad se manifiesta cuando el número de repeticiones oscila entre 100 y 1.300.
- **Corea de Huntington:** enfermedad neurodegenerativa de la edad adulta, se suele manifestar después de la época reproductiva. Este microsatélite se localiza cerca el telómero del brazo corto del cromosoma 4, el trinucleótido repetido es CAG. El número normal de repeticiones oscila entre 11 y 34 y el número de repeticiones en los individuos enfermos varía entre 42 y 100. Se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante.

- **Distrofia miotónica:** afecta al sistema nervioso central y al sistema muscular. El trinucleótido que se repite se localiza en el cromosoma 19 y es CAG, el número normal de repeticiones varía entre 5 y 35, las personas enfermas poseen entre 50 y 200 repeticiones. También tiene herencia autosómica dominante.
- **Atrofia muscular espino bulbar:** microsatélite localizado en el cromosoma X. El trinucleótido repetido es CTG, el número normal de repeticiones oscila entre 11 y 31, mientras que las personas afectadas por esta enfermedad muestran entre 40 y 65 repeticiones.



MUTAGÉNESIS INDUCIDA

Existen diferentes agentes físicos y químicos que producen mutaciones en el ADN. Durante los primeros tiempos de la Genética (1900 a 1930) los investigadores trataron de producir artificialmente mutaciones sin conseguirlo, hasta que Muller en 1927 y Stadler en 1928 demostraron los efectos mutagénicos de los rayos X en *Drosophila*, maíz y cebada.

H. J. Muller recibió el Premio Nobel en 1946 por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X.



H. J. Muller



Stadler

Entre los agentes físicos que producen mutaciones, están las radiaciones ionizantes (por ejemplo los Rayos X) y las radiaciones no ionizantes (la luz ultravioleta).

Las radiaciones ionizantes producen los siguientes efectos a nivel celular:

- **Efectos genéticos:** alteraciones en los genes.
- **Efectos citogenéticos:** alteraciones en los cromosomas: roturas cromosómicas y

translocaciones.

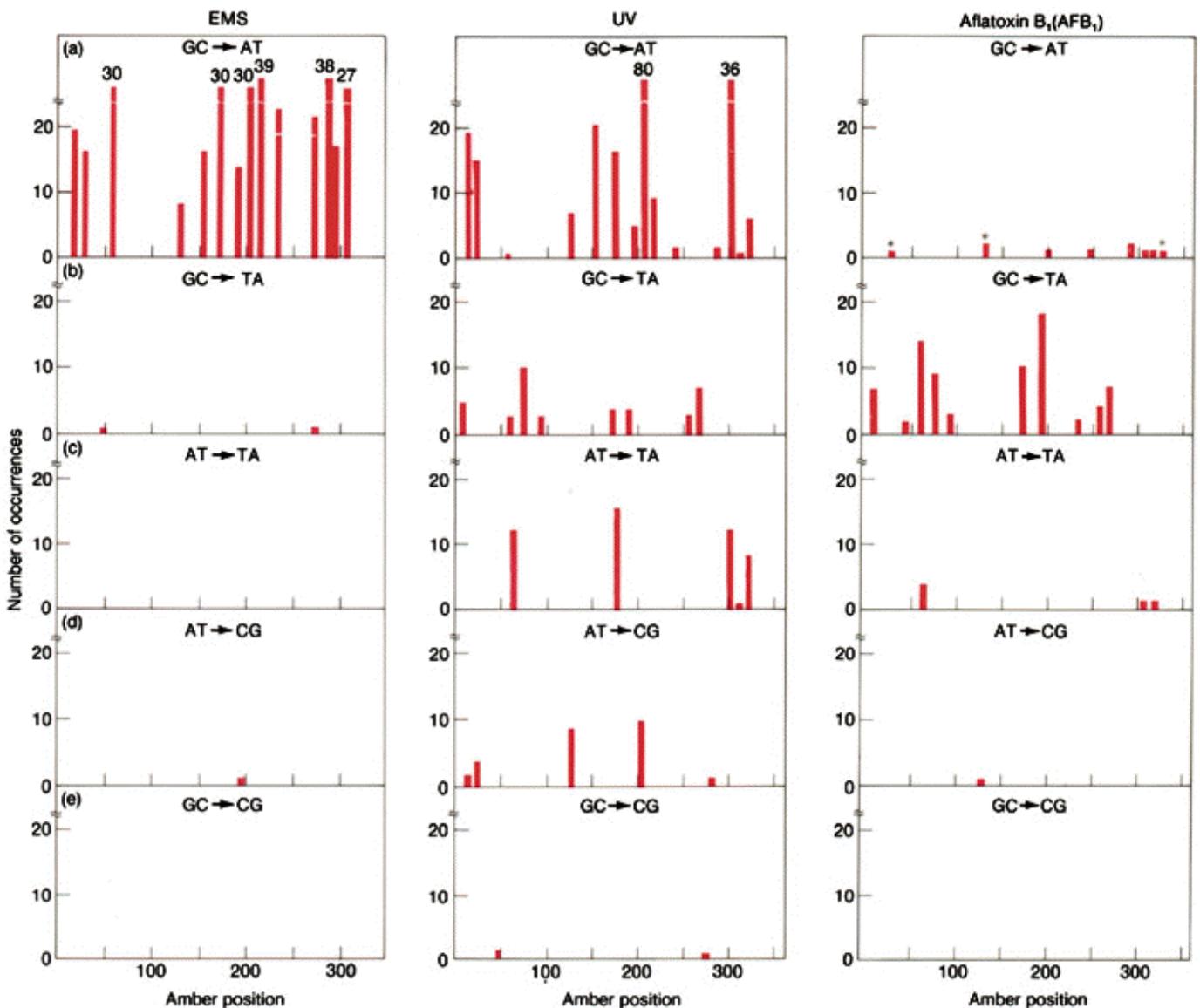
- **Efectos fisiológicos:** alteraciones en las enzimas y hormonas.

Posteriormente, se demostró que otros agentes físicos y químicos producían mutaciones.

ESPECIFICIDAD MUTACIONAL

La especificidad mutacional significa que muchos agentes mutágenos tienden a producir un determinado tipo de mutación, por ejemplo:

- **Etilmetanosulfonato (EMS):** produce fundamentalmente transiciones $GC \rightarrow AT$.
- **Nitrosoguanidina (NG):** produce esencialmente transversiones $GC \rightarrow TA$.
- **Luz ultravioleta (UV):** produce transiciones y transversiones.



Especificidad mutacional del EMS, la luz UV y de la Aflatoxina

MECANISMOS DE MUTAGÉNESIS

Los principales mecanismos por los que se producen las mutaciones son los siguientes:

- [Reemplazar una base en el ADN.](#)

- [Mutágenos que alteran las bases produciendo emparejamientos erróneos específicos.](#)
- [Agentes de tipo intercalante.](#)
- [Mutágenos que producen pérdida del emparejamiento específico.](#)

Reemplazar una base en el ADN: Los análogos de bases son compuestos químicos que pueden reemplazar a una base determinada. Por ejemplo, el 5-Bromouracilo (5BU) es análogo de la Timina (T) y puede reemplazarla. El 5BU en su forma cetónica empareja con la Adenina (A) mientras que en su forma enólica (5BU*) empareja con la Guanina (G). El 5BU es más inestable y produce transiciones. La 2-Aminopurina (2AP) es análogo de la Adenina (A) y puede reemplazarla. La 2AP apareja con la Timina (T) pero en su forma imíno (2AP*) empareja con la Citosina (C). Esta alteración produce transiciones.

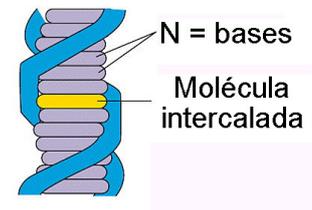
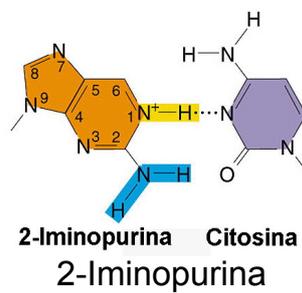
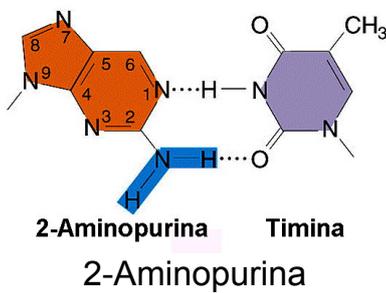
Mutágenos que alteran las bases produciendo emparejamientos erróneos específicos: existen varios tipos de agentes mutagénicos que alteran las bases nitrogenadas produciendo emparejamientos erróneos

- **Agentes alquilantes:** como el EMS que añade radicales etilo y produce transiciones GC→AT. La NG añade radicales metilo y produce también transiciones GC→AT.
- **Hidroxilamina (HA):** produce específicamente transiciones GC→AT.
- **Iones bisulfito y ácido nitroso:** producen desaminación. El ácido nitroso transforma la Citosina (C) en Uracilo (U), el Uracilo (U) empareja con la Adenina (A) produciendo transiciones. La desaminación de las Adenina (A) la convierte en hipoxantina (H) que empareja con la Citosina (C) produciendo transiciones.

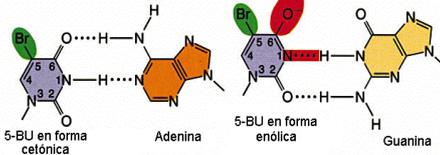
Agentes de tipo intercalante como la Proflavina, Naranja de acridina y Compuestos ICR: son compuestos con estructuras planas que se meten o intercalan entre las bases nitrogenadas del ADN produciendo adiciones o deleciones de un solo par de nucleótidos.

Mutágenos que producen pérdida del emparejamiento específico: estos mutágenos dañan muchas bases nitrogenadas y producen como consecuencia un bloqueo de la replicación del ADN. La mayoría de los compuestos cancerígenos producen este tipo de alteraciones. Debido a la gran cantidad de alteraciones que producen en el ADN como primera medida se produce un bloqueo de la replicación y se ponen en marcha un sistema de emergencia denominado abreviadamente SOS para reparar los daños y permitir que la célula se replique y pueda seguir viviendo. El sistema SOS consta de al menos tres genes denominados *recA*, *umuC* y *umuD*. Este sistema produce un relajamiento de la especificidad de apareamiento de la ADN polimerasa III de *E. coli*. Algunos ejemplos de esta situación son:

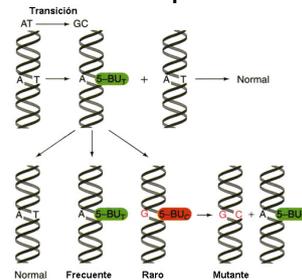
- **Luz ultravioleta (UV):** produce dímeros de pirimidinas. Cuando hay dos pirimidinas sucesivas en la misma hélice la luz UV hace que se produzcan puente de hidrógeno entre ambas. Los más frecuentes son los dímeros de Timinas.
- **Aflatoxina B₁:** se une a la Guanina (G) modificándola de manera que la Guanina modificada se separa del azúcar al que estaba unida produciendo una sede apurínica. El sistema SOS pone habitualmente en la sede apurínica una Adenina (A) dando lugar a transversiones. Es un potente carcinógeno.
- **Benzopireno:** es un producto resultante de los motores de combustión y es un potente carcinógeno.



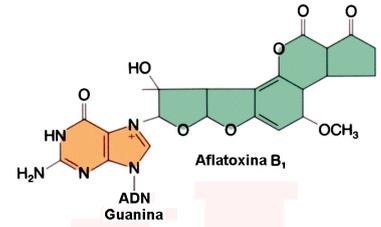
Molécula intercalante



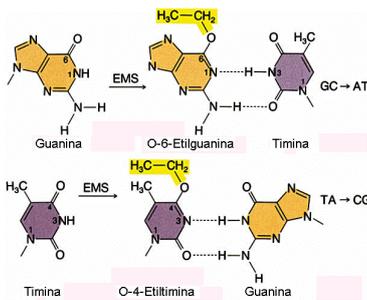
5-Bromouracilo



Transición debida a 5-BU



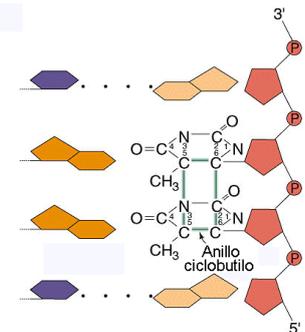
Aflatoxina B₁



EMS



Agentes intercalantes



Dímeros de Timina

↑ Inicio

REPARACIÓN DE LOS DAÑOS EN EL ADN

Como hemos venido viendo hasta el momento, existen muchos agentes físicos y químicos que pueden producir lesiones en el ADN. Por tanto, deben existir mecanismos que permitan prevenir y reparar los daños que se producen en el material hereditario tanto de forma espontánea como los inducidos.

Como ya hemos visto cuando hablamos de la replicación del ADN, la propia ADN polimerasa III posee la subunidad ϵ que tiene una función correctora de pruebas que permite detectar cuando la ADN polimerasa ha introducido un nucleótido que no es el correcto y retirarlo. Este es un primer mecanismo que evita que se produzcan mutaciones durante la replicación. Además de este mecanismo existen otros que previenen posibles daños y que reparan las lesiones producidas:

- [Sistemas que evitan los errores antes de que ocurran.](#)
- [Reparación directa de las lesiones en el ADN.](#)
- [Sistemas de reparación por escisión.](#)
- [Reparación posterior a la replicación.](#)

SISTEMAS QUE EVITAN LOS ERRORES ANTES DE QUE OCURRAN

Superóxido dismutasa: este enzima convierte los radicales superóxido en peróxido de

hidrógeno.

Catalasa: este enzima convierte el peróxido de hidrógeno en agua.

Gen *mutT*: este gen codifica para un enzima que impide la incorporación de la 8-oxo-G al ADN. Este enzima hidroliza el trifosfato de la 8-oxo-G a la forma monofosfato.

REPARACIÓN DIRECTA DE LAS LESIONES EN EL ADN

Fotorreactivación: sistema de reparación directa de los daños producidos por la luz UV. La luz UV produce dímeros de pirimidinas, fundamentalmente dímeros de Timinas. El enzima *Fotoliasa* codificada por el gen *phr* reconoce en la oscuridad los dímeros de Timina y se une a ellos, y cuando se expone a la luz (mediante un fotón) deshace el dímero de Timinas.

Transferasa de grupos alquilo (metilo o etilo): elimina los grupos alquilo producidos por el EMS o por NG. El enzima *metiltransferasa* transfiere el grupo metilo de la O-6-metilguanina a una cisteína (cys) de la enzima.

SISTEMAS DE REPARACIÓN POR ESCISIÓN

Reparación de los daños de la luz UV (*Endonucleasa uvrABC*): La *Endonucleasa uvrABC* es una endonucleasa codificada por los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrC* que corta el ADN. La *Helicasa II* de ADN separa las dos hélices y retira 12 nucleótidos. La *ADN polimerasa I* rellena el hueco producido por la *Helicasa II* y la *Ligasa* sella los extremos.

Reparación AP: reparación de las sedesapurínicas o apirimidínicas. La llevan a cabo las *Endonucleasas AP* de la clase I que cortan por el extremo 3' y las de la clase II que cortan por el extremo 5'. Una *exonucleasa* elimina una pequeña región que contiene entre dos y 4 nucleótidos, la *ADN polimerasa I* rellena el hueco y la *Ligasa* sella los extremos.

Reparación mediante glucosidasas: estas enzimas detectan las bases dañadas y las retiran rompiendo el enlace N-glucosídico con el azúcar. Como consecuencia se origina una sede AP que se repara de la forma indicada anteriormente (reparación AP). La *Glucosidasa de Uracilo* elimina el Uracilo (U) del ADN. La *Glucosidasa de Hipoxantina*, elimina la Hipoxantina (H) del ADN. Además de estas dos glucosidasas existen otras diferentes.

Sistema GO: dos glucosidasas producto de los genes *mutM* y *mutY* actúan conjuntamente para eliminar las lesiones que produce la 8-oxo-G (GO).

REPARACIÓN POSTERIOR A LA REPLICACIÓN

Reparación de apareamientos incorrectos: la reparación de apareamientos incorrectos posterior a la replicación requiere la existencia de un sistema que sea capaz de realizar las siguientes operaciones:

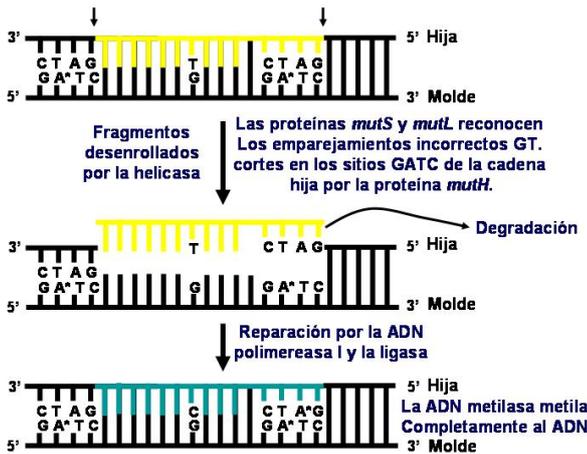
- Reconocer las bases mal apareadas.
- Determinar cual de las dos bases es la incorrecta.
- Eliminar la base incorrecta y sintetizar.

Esta reparación la realizan los productos de los genes *mutH*, *mutL*, *mutS* y *mutU*. Además, para distinguir la hélice de nueva síntesis de la hélice molde y así saber eliminar la base incorrecta, el sistema consiste en utilizar el hecho de que la hélice de nueva síntesis tarda un cierto tiempo en metilarse la Adenina (A) de la secuencia GATC, mientras que la A de la secuencia GATC de la hélice molde ya está metilada. El enzima que reconoce la secuencia GATC metilando la A que

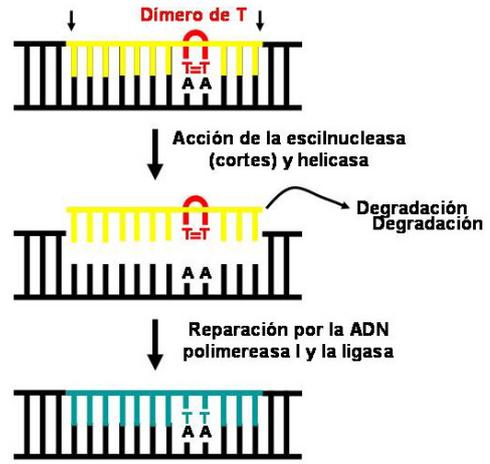
contiene es la *Metilasa de Adenina*.



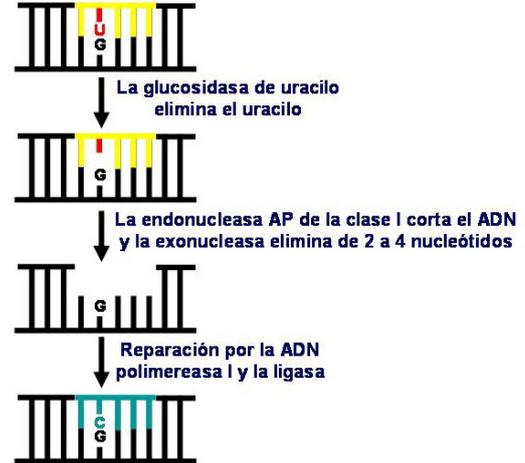
Reparación directa: Fotorreactivación



Reparación posterior a la replicación



Reparación por escisión: daños UV



Reparación sedes AP

Reparación por recombinación: cuando la ADN polimerasa III encuentra un dímero de Timina (T) producido por luz UV no sabe que nucleótido poner saltando la región y dejando un hueco. Como consecuencia esa región queda como ADN de hélice sencilla. Debido a que la luz UV produce muchos dímeros de Timina, se produce un bloqueo en la replicación y para evitar que la célula muera y pueda replicarse se dispara el sistema de emergencia SOS. La puesta en marcha del sistema SOS comienza porque el ADN de hélice sencilla activa a la proteína *RecA* que a su vez interacciona con la proteína *LexA*. La proteína *LexA* es un represor de los genes *uvrA*, *uvrB*, *uvrD*, *sulA* y *sulB*. Todos estos genes tienen en el promotor una secuencia denominada caja SOS. La proteína *LexA* normalmente impide la transcripción o expresión de los genes citados anteriormente, pero cuando interacciona con la proteína *RecA* deja de impedir la expresión de estos genes, pudiéndose sintetizar las proteínas correspondientes y reparar los daños producidos por la luz UV.



REVERSIÓN

Restauración total o parcial del fenotipo normal (apariencia externa, actividad proteica) a partir de un individuo mutante.

Reversión genotípica: se produce por causas genéticas.

Reversión fenotípica: se produce por causas no genéticas (ambientales).



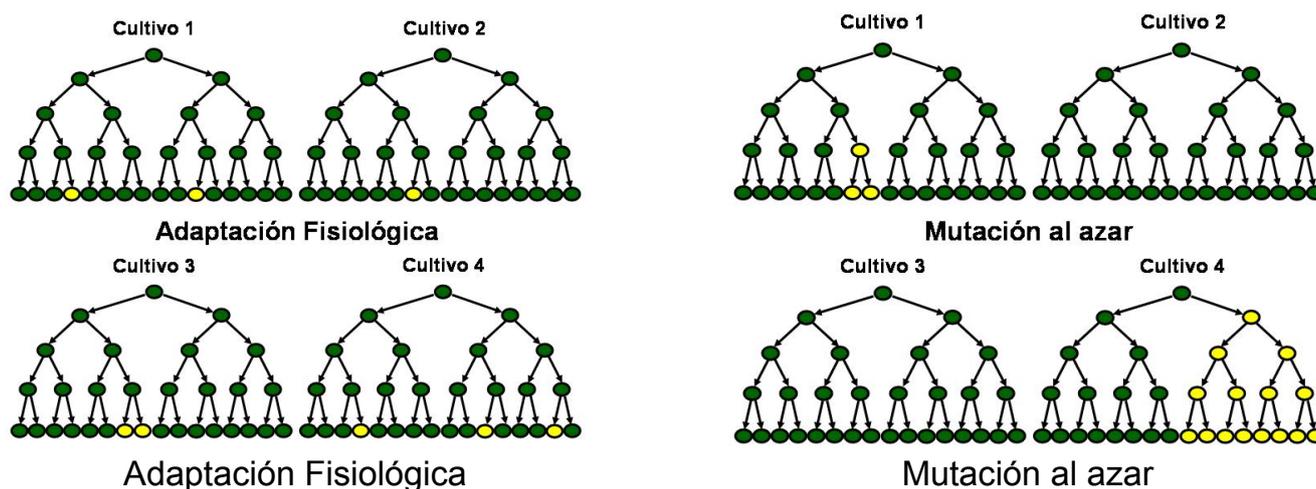
CARÁCTER PREADAPTATIVO DE LA MUTACIÓN

Una de las preguntas más importantes acerca de las mutaciones es saber si estas se producen en los individuos de las poblaciones independientemente de si confieren o no al individuo alguna ventaja adaptativa, en cuyo caso la mutación tendría un carácter preadaptativo, o si por el contrario, las mutaciones se producen como consecuencia de una adaptación fisiológica de los individuos al ambiente, en cuyo caso la mutación tendría un carácter postadaptativo, ya que estaría inducida por el propio ambiente.

PRUEBA DE FLUCTUACIÓN (LURIA Y DELBRÜCK, 1943)

Las mutaciones que confieren resistencia a agentes ambientales específicos que no son tolerados por los individuos normales o silvestres, se pueden estudiar con facilidad en bacterias. El fago *T1* infecta y mata a la mayoría de las células de *E.coli*. Si se siembra una placa con un gran número de bacterias (alrededor de 10^9) y fagos, la mayoría de las bacterias morirán y unas pocas sobrevivirán produciendo colonias de bacterias resistentes que pueden ser aisladas.

Cuando se observaron las primeras bacterias resistentes a T1 se pensó que podían explicarse por mutación al azar de un alelo sensible Ton^S a un alelo resistente Ton^R o bien a una adaptación fisiológica de la bacteria que detectaría la presencia del fago y ajustaría su metabolismo resistiendo la infección. Este ajuste fisiológico sería semejante al realizado por las bacterias cuando se añade al medio un nuevo nutriente.



Luria y Delbrück (1943) diseñaron un experimento ya clásico para distinguir entre estas dos hipótesis y la metodología empleada servía para calcular tasa de mutación y continua utilizándose hoy día. Este experimento se ha denominado *Prueba o test de Fluctuación*.

Luria y Delbrück recibieron en 1969 el Premio Nobel por sus descubrimientos sobre el ciclo de reproducción de los virus y el papel del material genético en las bacterias y los virus.



Salvadore E. Luria



Max Delbrück

Luria y Delbrück pensaron que si la causa de la resistencia a T1 era un suceso de mutación poco frecuente, tal suceso podría producirse pronto o tarde durante el crecimiento del cultivo bacteriano, ya que la mutación es un fenómeno aleatorio a lo largo del tiempo. Si se produce pronto en la historia del cultivo daría lugar a una gran cantidad de células resistentes, por el contrario, si se produce tarde originaría muy pocas células o bacterias resistentes. Por consiguiente, si se analizan muchos cultivos bacterianos pequeños, esperaríamos una gran variación en el número de bacterias resistentes de un cultivo a otro. Sin embargo, si se trata de una adaptación fisiológica no hay razón para esperar dicha variación, ya que la adaptación fisiológica sería bastante constante en su funcionamiento.

Para llevar a cabo el experimento utilizaron 20 cultivos pequeños de 0.2 ml con una concentración inicial de 10^3 células de *E.coli* por mililitro. Además iniciaron un cultivo grande de 10 ml con igual concentración (10^3 células de *E.coli* por mililitro). Dejaron crecer ambos tipos de cultivos hasta alcanzar una concentración de 10^9 células por mililitro (alrededor de 20 generaciones). Cada uno de los cultivos pequeños de 0.2 ml se sembró por separado en una placa que había sido cubierta con una densa capa de fago T1. Por otro lado, tomaron 10 muestras de 0.2 ml del cultivo grande o masivo y las sembraron por separado en 10 placas cubiertas con una densa capa de fago T1.

Si la resistencia se debiera a una mutación al azar y poco frecuente que ha tenido lugar en alguna de las 20 generaciones transcurridas desde el inicio de los cultivos, en cada cultivo pequeño la mutación se habría producido en un momento distinto, en algunos al principio (apareciendo como resultado muchas células resistentes), en otros al final (apareciendo pocas células resistentes) y en otros incluso ni se habría producido (no habría células resistentes). Por tanto, en los cultivos pequeños se observaría una variación grande en el número de colonias resistentes. Por el contrario, si la resistencia se debe a una adaptación fisiológica inducida por la presencia del fago T1, sería esperable que la tasa de células resistentes fuera la misma de un cultivo a otro.

El cultivo grande o masivo sirve como control, ya que lo que se espera en las 10 muestras de 0.2 ml tomadas de dicho cultivo es que todas tengan el mismo comportamiento ya que proceden del mismo cultivo grande y comparten la misma historia, por consiguiente, el número de colonias resistentes en las placas procedentes de las 10 muestras del cultivo grande debería ser semejante y la variación sería muy pequeña.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Cultivos pequeños de 0.2 ml		Cultivos procedentes del cultivo grande o masivo	
Número de cultivo	Nº de colonias resistentes a T1	Número de cultivo	Nº de colonias resistentes a T1
1	1	1	14
2	0	2	15

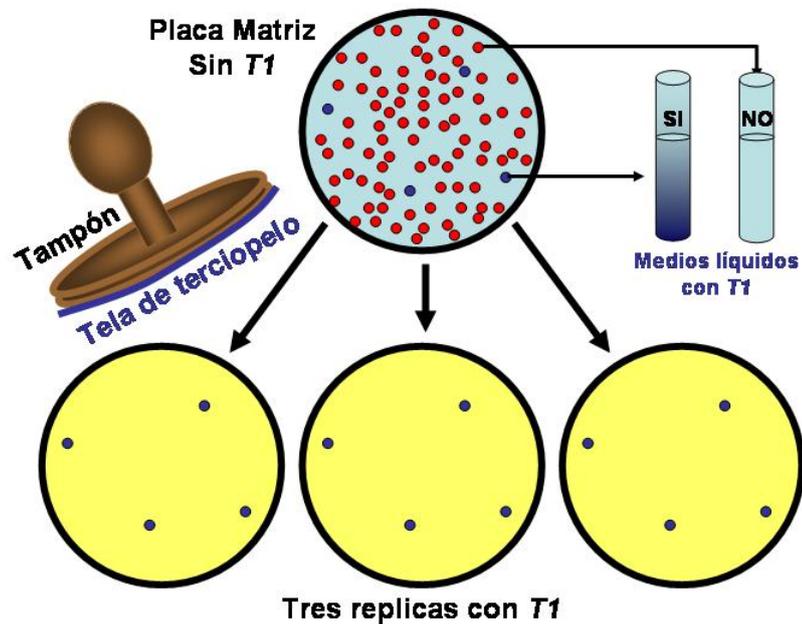
3	3	3	13
4	0	4	21
5	0	5	15
6	5	6	14
7	0	7	26
8	5	8	16
9	0	9	20
10	6	10	13
11	107		
12	0		
13	0		
14	0		
15	1		
16	0		
17	0		
18	64		
19	0		
20	35		
Media = 11.3		Media = 16.7	
Varianza = 694		Varianza = 15	
Coefficiente de variación =61		Coefficiente de variación =0.9	

Como puede observarse, los resultados obtenidos apoyan el *carácter preadaptativo* de la mutación, es decir, la mutaciones se producen al azar independientemente de si confieren o no alguna ventaja adaptativa a los individuos.



PLACA REPLICADA (LEDERBERG Y LEDERBERG 1952)

El experimento llevado a cabo por Luria y Delbrück (1943) sugiere que el fago T1 selecciona a las bacterias que ya son previamente resistentes y no induce su aparición. Es decir, el agente ambiental selecciona a los individuos de la población que son previamente resistentes sin inducir su aparición. Por consiguiente, cabe preguntarse si es posible demostrar la existencia previa de los mutantes resistentes en una población antes de introducir el agente selectivo. Dicha demostración la llevo a cabo el matrimonio Lederberg y Lederberg en 1952.



J. Lederberg

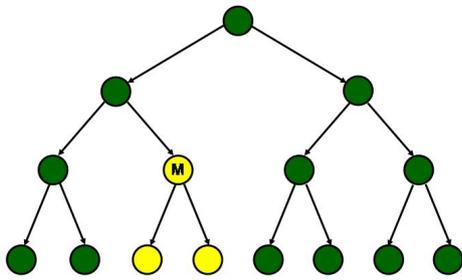
Experimento de la *Placa Replicada* (Lederberg y Lederberg 1952)

Sembraron una población de bacterias (10^7 colonias) que no habían estado en contacto con el fago *T1* en una placa sin el agente selectivo (sin fago *T1*). A esta placa se la llama *Placa Matriz*. Mediante un tampón o muñequilla con una pieza de terciopelo estéril de la forma de la placa se saca una copia de las colonias de la *Placa Matriz* poniendo en contacto la pieza de terciopelo con la *Placa Matriz* y posteriormente se aplica el terciopelo a tres placas nuevas (*Placas replicadas*) que contienen el agente selectivo (fago *T1*). Esta operación se lleva a cabo marcando la *Placa Matriz* y las tres *Placas Replicadas* de manera que no se altere la posición relativa de las colonias de la *Placa Matriz*. Teniendo en cuenta que la mutación de resistencia es poco frecuente, aparecieron pocas colonias resistentes en las *Placas Replicadas*, pero lo más interesante es que en las tres *Placas Replicadas* aparecían las mismas colonias resistentes y en las mismas posiciones relativas. Si se tratará de una adaptación fisiológica a la presencia del fago *T1*, la distribución espacial de colonias resistentes en las tres replicas no tendría que ser la misma. Sin embargo, si las bacterias ya eran resistentes al fago *T1* antes de entrar en contacto con él, las tres replicas presentarían el mismo número de colonias resistentes y en las mismas posiciones. Además, sería posible identificar en la *Placa Matriz* las colonias resistentes tomar muestras de ellas e iniciar un cultivo líquido en presencia de *T1*, si realmente son resistentes las bacterias crecerían, cosa que sucedió. Sin embargo, si se toma de la *Placa Matriz* una muestra de colonias que no han originado bacterias resistentes en las replicas y se inicia un cultivo líquido en presencia de *T1* las bacterias no crecen. Por consiguiente, este experimento demuestra que en la población inicial de bacterias sembradas en la *Placa Matriz* ya había mutantes resistentes al fago *T1* (agente selectivo) antes de haber estado en contacto con él, es decir, demuestra que la mutación tiene *Carácter Preadaptativo*.

↑ Inicio

TASA Y FRECUENCIA DE MUTACIÓN

Tasa de mutación: es el número de mutaciones que se producen por unidad de tiempo, las unidades de tiempo que se emplean habitualmente son el período correspondiente a la vida de una célula, de un organismo (generación) o de una división celular. Como puede observarse, las unidades de tiempo corresponden a unidades biológicas.



En el esquema de la izquierda ha tenido lugar una sola mutación (M) y el período de tiempo completo para que la mutación haya tenido lugar es o bien el número total de líneas (14 períodos generacionales) o bien el número total de divisiones celulares (siete). En este último caso la tasa de mutación sería 1/7.

Esquema de tasa y frecuencia de mutación

Explicación cálculo de la tasa de mutación

En general, las mutaciones son poco frecuentes, en la siguiente tabla (datos recopilados por Stadler) se indican las frecuencias de mutación de diferentes loci en maíz.

Gen	Nº de gametos analizados	Nº de mutaciones	Nº medio de mutaciones por millón de gametos
R→r	554786	273	492.0
l→i	265391	28	106.0
Pr→pr	647102	7	11.0
Su→su	1678736	4	2.4
Y→y	1745280	4	2.2
Sh→sh	2469285	3	1.2
Wx→wx	1503744	0	0.0

Como se puede observar en el caso de maíz, diferentes genes muestran diferentes frecuencias de mutación.

Frecuencia de mutación: es la frecuencia con la que se observa un tipo particular de mutación (o mutante) en una población de células o de individuos. La población de células puede referirse a gametos, esporas sexuales o casi cualquier otro tipo celular. En el esquema anterior la frecuencia de mutación de la población final de 8 células sería $2/8 = 0.25$.

En la siguiente tabla se indican algunas tasas y frecuencias de mutación en varios organismos diferentes.

Organismo	Mutación	Valor	Unidades
<i>T2</i> (fago)	Inhibición lisis $r \rightarrow r^+$	1×10^{-8}	Tasa: Alelos mutantes por replicación génica
<i>T2</i> (fago)	Rango de hospedador $h^+ \rightarrow h$	3×10^{-9}	
<i>E. coli</i> (bacteria)	Fermentación de lactosa $lac \rightarrow lac^+$	2×10^{-7}	Tasa: células mutantes por división celular
<i>E. coli</i> (bacteria)	Requerimiento de histidina $his^- \rightarrow his^+$	4×10^{-8}	
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (alga)	Sensibilidad a estreptomicina $str^s \rightarrow str^r$	1×10^{-6}	Frecuencia por espora asexual
<i>Neurospora crassa</i> (hongo)	Requerimiento de inositol $inos^- \rightarrow inos^+$	8×10^{-8}	
<i>Neurospora crassa</i> (hongo)	Requerimiento de adenina $ad^- \rightarrow ad^+$	4×10^{-8}	Frecuencia por gameto
<i>Zea mays</i> (maíz)	Su→su, (ver tabla anterior)	2.4×10^{-6}	
<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca)	Color de los ojos $W \rightarrow w$	4×10^{-5}	Frecuencia por gameto
<i>Mus musculus</i> (ratón)	Pelaje de color diluido $D \rightarrow d$	3×10^{-5}	
<i>Homo sapiens</i> (humanos)	Mutación	Valor	Unidades
Autosómicos dominantes	Enfermedad de Huntington	0.1×10^{-5}	Frecuencia por gameto
	Síndrome "uña-rótula"	0.2×10^{-5}	
	Epilopia	$0.4-0.8 \times 10^{-5}$	
	Poliposis múltiple en intestino grueso	$1-3 \times 10^{-5}$	

	Acondroplasia (enanismo)	$4-12 \times 10^{-5}$	
	Neurofibromatosis	$3-25 \times 10^{-5}$	
Ligados al X recesivos	Hemofilia A	$2-4 \times 10^{-5}$	
	Distrofia muscular de Duchenne	$4-10 \times 10^{-5}$	
Cultivo de células médula ósea	Normal → resistencia a azaguanina	7×10^{-4}	Tasa: células mutantes por división celular

↑ Inicio

