

32

CAPÍTULO

Мутации

Los seres vivos se desarrollan en dependencia del medio y si bien de éste obtienen todo lo necesario, también pueden experimentar daños debido a la presencia en su ambiente de agentes físicos y químicos capaces de interactuar con las biomoléculas y provocar alteraciones en ellas. Esta situación también puede originarse como resultado de interacciones entre las propias sustancias componentes de los seres vivos en condiciones especiales.

La actividad del hombre en ocasiones puede modificar de forma negativa las características del medio, sea de forma accidental o deliberadamente, con el propósito de hacer daño. La contaminación ambiental es sin dudas uno de los grandes problemas de nuestro tiempo que requiere del concurso internacional para su solución definitiva.

En este capítulo se estudiarán aquellos agentes que pueden alterar el material genético y por tanto, provocar la aparición de variaciones fenotípicas en los individuos y en su descendencia.

Después de aclarar los conceptos fundamentales y la terminología que se debe emplear, se estudiarán los mecanismos que originan las mutaciones, sus consecuencias positivas y negativas analizadas desde diferentes puntos de vista, para terminar con el análisis de algunas situaciones relacionadas con la práctica médica.

El análisis de las mutaciones en procariontes permitirá su estudio detallado y su comparación posterior con los eucariontes, principalmente en el hombre.

Definiciones y nomenclatura

En este tema se emplea un conjunto de términos que deben ser definidos antes de comenzar el estudio de los contenidos.

Concepto de mutación

Se denomina mutación a toda alteración permanente que se produce en el material genético, el ADN, y que se trasmite a los descendientes durante el ciclo replicativo. Como ya fue visto en el capítulo 25 y se analizará con más detalle en el capítulo 33, no todas las alteraciones son transmitidas a los descendientes, gracias a un sistema de mantenimiento y reparación del ADN. El organismo que se origina como consecuencia de una mutación y que difiere del organismo original recibe el nombre de mutante.

El agente capaz de provocar la aparición de una mutación se denomina agente mutagénico o mutágeno, el cual puede ser de naturaleza física o química y puede originarse en el interior o exterior del organismo. Por último, el mecanismo por el cual un mutágeno origina la mutación recibe el nombre de mutagénesis.

Si la *E. coli* que existe en la naturaleza es capaz de formar leucina a partir de una fuente carbonada y una nitrogenada, el organismo se nombrará leu⁺ y se considera que es el tipo silvestre. Si por la acción de un mutágeno se obtiene un mutante que no es capaz de crecer en un medio carente de leucina (ha perdido la capacidad de sintetizar ese aminoácido), entonces se nombra leu⁻. En este sistema de nomenclatura el tipo (+) es siempre el tipo silvestre, aunque no sea el que existe en la naturaleza, y el tipo (-) es el mutante. Para referirse al genotipo se utilizarán letras minúsculas y para el fenotipo las mayúsculas.

Tipos de mutaciones

Las mutaciones pueden clasificarse atendiendo a numerosos criterios de los cuales los más utilizados son los que se definen a continuación. Según su origen las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas. Algunas mutaciones se producen como consecuencia del normal funcionamiento de la célula y reciben el calificativo de espontáneas y ocurren en una proporción que es característica para cada organismo. Las mutaciones que se producen como consecuencia de la acción del hombre sobre determinados organismos reciben la denominación de inducidas. La efectividad de un mutágeno debe medirse por su capacidad para incrementar la proporción de las mutaciones en un organismo determinado.

Teniendo en consideración el grado de afectación que el mutágeno origina en el material genético, las mutaciones pueden clasificarse en 2 grandes grupos: aquellas que pueden visualizarse en el microscopio por afectar un sector grande del ADN, que reciben el nombre de mutaciones cromosómicas (también llamadas aberraciones estructurales), y las que afectan sólo una o muy pocas bases nitrogenadas por lo que tienen un nivel molecular o submicroscópico y se denominan mutaciones génicas.

Las aberraciones cromosómicas estructurales más importantes son: la deleción, cuando falta una porción del cromosoma; la inserción, cuando aparece un segmento adicional, y la translocación, cuando un segmento de un cromosoma aparece en otro. Para su estudio detallado debe consultarse un texto de citogenética.

Mutaciones génicas

Las mutaciones génicas se producen fundamentalmente por alteraciones en la secuencia de bases del ADN. Estas alteraciones pueden ser consecuencia del cambio de una base por otra, entonces se les denomina puntuales. Los cambios de más de una base son fenómenos que aunque probables resultan muy poco frecuentes. Otros tipo se producen por la adición (inserción) o sustracción (deleción) de una o más bases (Fig. 32.1).

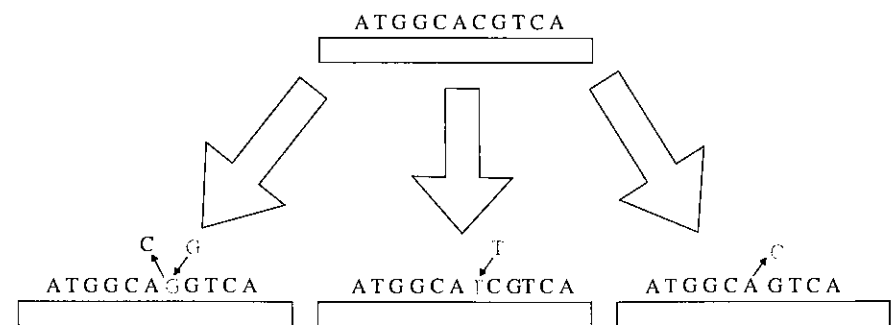


Fig. 32.1. Principales mutaciones génicas. Las principales mutaciones génicas son aquellas que se producen por el cambio de una base por otra (izquierda), la inserción de una base (centro) o la deleción de una base (derecha). Como puede inferirse de la figura, las consecuencias de cada tipo deben ser diferentes.

Se llama transición al cambio de una purina por otra o una pirimidina por otra, en tanto recibe el nombre de transversión el cambio de una purina por una pirimidina, o viceversa.

Las mutaciones pueden ocurrir en las secuencias de bases que codifican aminoácidos de la cadena polipeptídica o radicar en secuencias reguladoras (promotores, etcétera). Las que afectan las secuencias codificantes pueden estar localizadas en diferentes partes del gen y pueden alterar el codon de iniciación, los intermedios o los de terminación, lo cual indica que las consecuencias de las mutaciones pueden ser muy diversas.

Cuando una mutación se produce en la zona de codificación del gen puede no alterar la secuencia de aminoácidos en una proteína y se denomina silente. Existen casos en que la mutación provoca el cambio de un aminoácido por otro similar que no altera la función de la proteína y entonces se denomina mutación neutra.

Mutagénesis

Son numerosos los agentes que pueden actuar como mutágenos pero pueden reunirse de acuerdo con el mecanismo por el cual producen las mutaciones en los siguientes grupos.

Mutágenos análogos de bases

Un análogo de base es una sustancia que no es ninguna de las bases habituales del ADN, que puede ser incorporada a éste durante la replicación por formar pares de bases con alguna de las bases normales; que por tautomerización (capítulo 8) puede cambiar su patrón de apareamiento en el siguiente ciclo replicativo y originar un cambio de bases en el ADN.

Un ejemplo de este tipo es el bromouracilo que es un análogo de la timina y por ello se aparea con la adenina en su forma ceto, pero al cambiar a su forma enol forma par con la guanina (Fig. 32.2) y en el siguiente ciclo replicativo aparecerá un par GC donde antes existía uno AT.

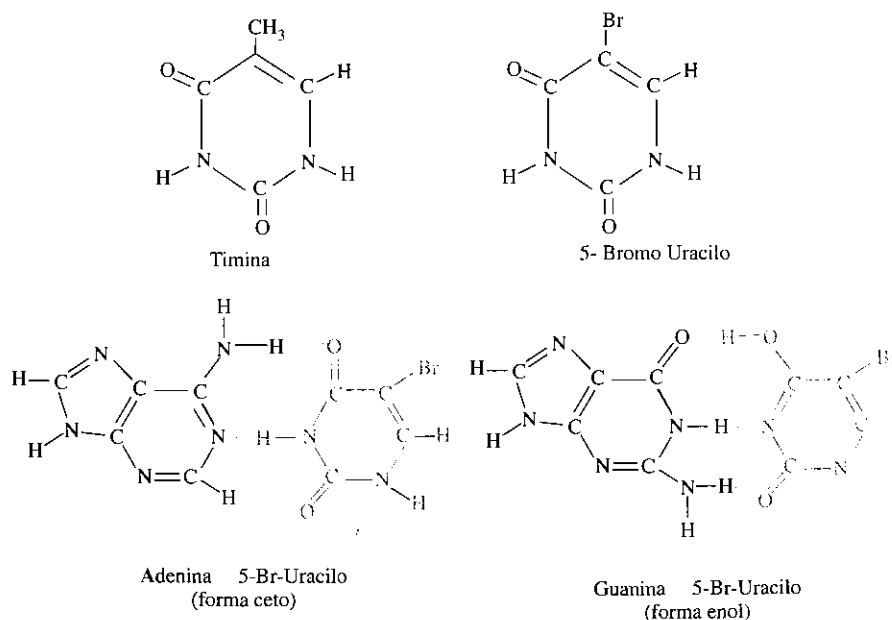
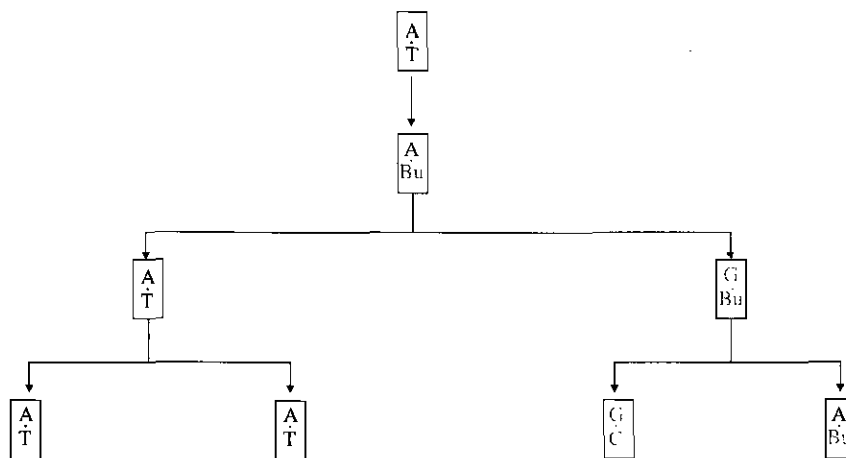


Fig. 32.2. Análogos de bases. La parte superior de la figura muestra la estructura de la timina y del 5-bromouracilo, donde se advierte su similitud estructural. En la parte inferior se muestra, cómo en la forma ceto, el 5-bromouracilo forma pares de bases con la adenina y actúa como un análogo de la timina, pero en su forma enol se aparea con la guanina y sustituye a la citosina.

Para que esto suceda se requieren de 2 ciclos replicativos, como se muestran en la figura 32.3.

Otro ejemplo es la 2-aminopurina que sustituye a la adenina; no tautomeriza, pero puede aparearse con la timina y con la citosina; aunque el apareamiento con la citosina es muy débil es lo suficientemente fuerte para provocar en el siguiente ciclo replicativo la transición AT->GC.

Fig. 32.3. Mutaciones por análogos de bases. Cuando durante un ciclo replicativo se incorpora el 5-bromouracilo, en su forma ceto, formará pares de bases con la adenina, pero en el ciclo siguiente cambia a su forma enol y se aparea con la guanina, originando en el próximo ciclo la aparición de un par G:C donde existía originalmente un par A:T.



Mutágenos químicos

Un mutágeno químico es una sustancia que reacciona con alguna de las bases del ADN y la modifica de forma que cambia su patrón de apareamiento; los más poderosos son el ácido nitroso (HNO_2), la hidroxilamina, el sulfonato de etilmetano y la N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (Fig. 32.4).

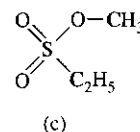
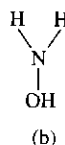
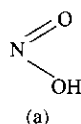
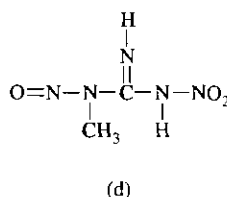


Fig. 32.4. Principales mutágenos químicos. Se muestran las estructuras de los mutágenos químicos más utilizados. El ácido nitroso (a), la hidroxilamina (b), sulfonato de etilmetano (c) y la N-nitro-N'-metil-N-nitrosoguanidina (d).



El ácido nitroso transforma los grupos aminos en cetónicos y por tanto, transforma la citosina en uracilo, la adenina en hipoxantina y la guanina en xantina (Fig. 32.5), que forman los pares UA, HC y XC; esto provoca los cambios GC en AT y AT en GC cuando la citosina y la adenina son desaminadas. La desaminación de la guanina en xantina no provoca mutaciones, ya que GC da XC. Por un proceso muy complejo la hidroxilamina reacciona con la citosina y la modifica de manera que forma pares con la adenina, por lo que ocurre un cambio de GC en AT.

El sulfonato de etilmetano (o de etilmetano) es un agente alquilante, provoca la adición de grupos alquilo a las bases nitrogenadas del ADN y pueden reaccionar con la guanina y en menor grado con la adenina. La adición de un grupo alquilo en el N-7 de la purina produce 2 efectos, el apareamiento de G con T y la labilización del enlace

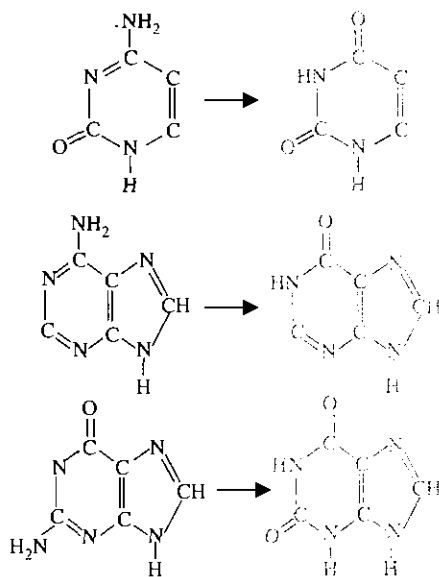


Fig. 32.5. Efecto de agentes desaminantes. Los agentes desaminantes, como el ácido nitroso, actúan sobre las bases nitrogenadas y al desaminarlas convierten la citosina en uracilo (arriba), la adenina en hipoxantina (centro) y la guanina en xantina (abajo). En algunos casos estos cambios pueden afectar el patrón de apareamiento.

N-glicosídico del nucleótido que se hidroliza rápida y espontáneamente creando un sitio apurínico, que si no es reparado, en el siguiente ciclo replicativo puede dar origen a la aparición de cualquiera de las bases en la cadena complementaria.

El N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina es un poderoso mutágeno que actúa por alquilación. En una población bacteriana produce cerca de 1 % de mutantes y muchos de ellos múltiples. Las mutaciones se producen en grupos muy cerca unas de otras. Se supone que su acción se realiza en la horquilla de replicación.

Otro grupo importante de mutágenos son las llamadas especies reactivas del oxígeno que son un grupo de radicales libres que se forman a partir del oxígeno en diferentes reacciones redox. Como todo radical estas especies son muy reactivas y pueden alterar tanto las bases como la pentosa del ADN.

Sustancias intercalantes

Algunos colorantes como el naranja de acridina, la proflavina y la acroflavina son moléculas planas de 3 ciclos, cuyas dimensiones son aproximadamente iguales a las de un par de bases, esto le permite intercalarse entre 2 pares de bases y al ocurrir la replicación generalmente se producen inserciones de una base (muy pocas veces de 2) y con mucha menor frecuencia deleciones; el mecanismo se desconoce.

Radiaciones

La luz ultravioleta, los rayos gamma, los rayos X y otras radiaciones ionizantes son poderosos agentes mutagénicos. Su mecanismo de acción, así como sus consecuencias se estudiarán con más detalle en el capítulo 33.

Consecuencia de las mutaciones

Las más frecuentes de las mutaciones génicas son las puntuales, las cuales se definen como el cambio de una base por otra. En este caso pueden originarse varias situaciones: en primer lugar puede producirse una mutación silente, pues debido al carácter degenerado del código genético estudiado en el capítulo 28, los cambios,

sobre todo en la tercera base, pocas veces acarrear cambios en el aminoácido codificado; en segundo lugar puede originarse una mutación neutra, lo que significa que, aunque se produce el cambio de aminoácidos, éstos son tan similares que no producen afectaciones del producto génico; por último, puede producirse un cambio de aminoácidos que afecte sensiblemente la estructura y por consiguiente la función de la proteína codificada, modificando el fenotipo y éstos son los que pueden reconocerse como mutantes (Fig. 32.6).

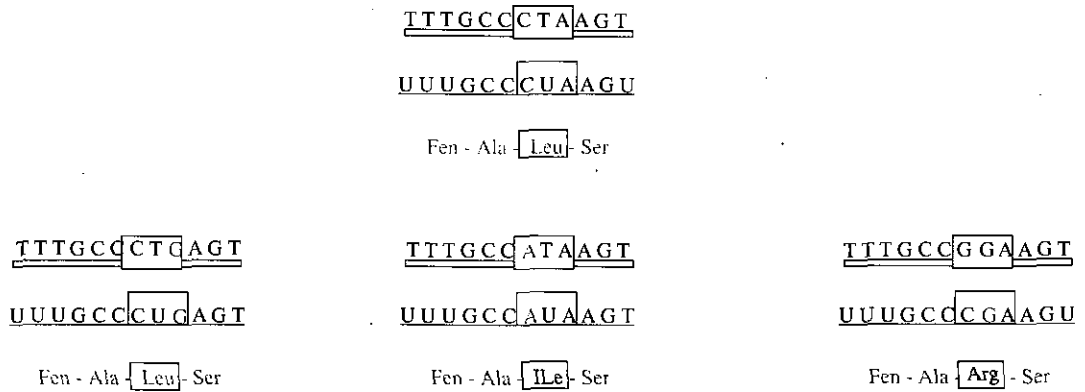
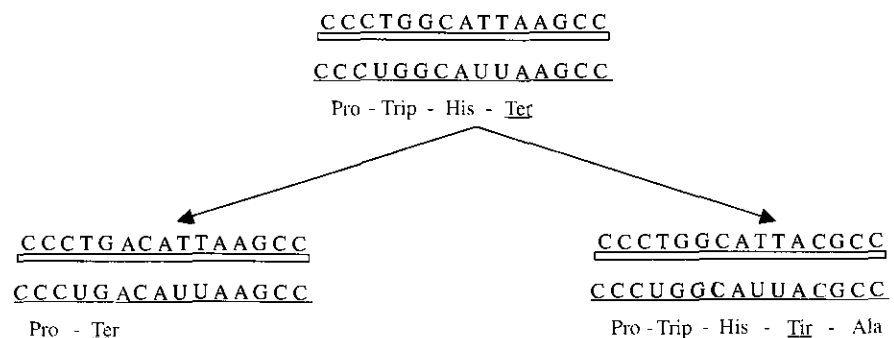


Fig. 32.6. Consecuencia de las mutaciones puntuales. Al producirse el cambio de una base por otra, las consecuencias pueden ser diferentes debido al carácter degenerado del código genético. El cambio de A x G da origen a una mutación silente (derecha), pues se codifica el mismo aminoácido; C x A produce una mutación neutra, pues cambia la leucina por la isoleucina que son aminoácidos del mismo tipo (centro); por último, el cambio de T x G, si debe originar un fenotipo mutante, pues la leucina que es un aminoácido apolar se cambia por arginina (izquierda) que es del tipo polar iónico.

Otro tipo importante son aquéllas que transforman el codon de iniciación, lo que impide la síntesis de la proteína, pues en las concentraciones fisiológicas de Mg^{2+} , sólo con el codon AUG puede iniciarse la síntesis.

En otros casos están implicados los codones de terminación que pueden dar lugar a 2 situaciones diferentes: una es que un codon de lectura sea convertido por el mutágeno en un codon de terminación, con lo cual provoca la terminación abortiva de la cadena polipeptídica; la otra, ocurre cuando un codon de terminación es convertido en un codon de lectura, lo cual ocasionará un aumento en el número de aminoácidos de la proteína haciéndola generalmente inservible (Fig. 32.7).

Fig. 32.7. Mutaciones que afectan la terminación. En el primer caso (izquierda), el cambio G x A da origen a la aparición de un codon de terminación y la terminación anticipada de la síntesis de proteínas. En el segundo caso (derecha), el cambio A x C transforma un codon de terminación en uno de tirosina y con ello prolonga la cadena polipeptídica más allá del límite normal.



Estas mutaciones pueden afectar también las zonas reguladoras, por ejemplo, la fortaleza de un promotor depende entre otros factores de la secuencia consenso TATAAT, por lo que una mutación que aleje la secuencia real de la consenso debilitará al promo-

tor, y la que lo acerque, lo hará más fuerte. Situaciones similares pueden originarse en otras secuencias reguladoras como se estudiará en el capítulo 34. Las inserciones y las deleciones provocan un corrimiento del marco de lectura, pues como los codones son leídos uno a continuación del otro, la adición de una base dará lugar a una lectura diferente a partir del punto de inserción. Igual sucede con las deleciones (Fig. 32.8).

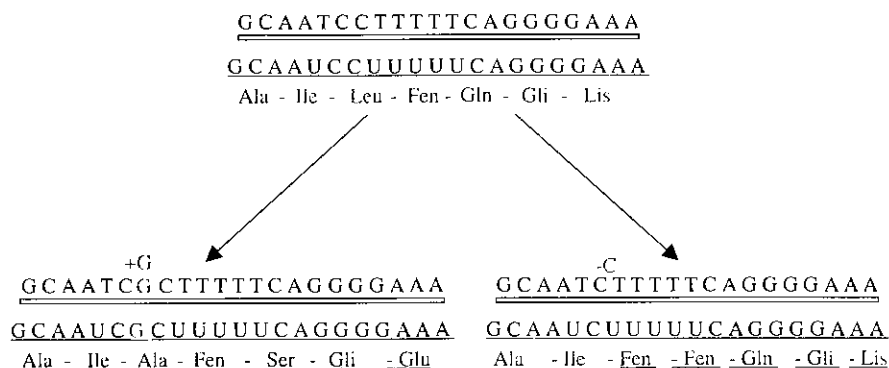


Fig. 32.8. Inserciones y deleciones. La inserción (izquierda) y la deleción (derecha) de una base alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína, a partir del punto donde se produjo la mutación. Obsérvese que mientras más cercana sea la mutación al inicio del gen, en mayor grado alterará la estructura de la proteína que el gen codifica.

Las consecuencias de inserciones y deleciones son diferentes según el punto donde se producen, teniendo mayor connotación aquéllas que ocurren en los codones iniciales, pues originan un producto totalmente alterado. Este tipo de mutaciones puede alterar también las secuencias reguladoras, pues en ocasiones 2 secuencias típicas deben estar separadas por un número determinado de bases para ser efectivas, el aumento o disminución de este número puede alterar la función reguladora.

Mutaciones mayores

Con una frecuencia muy baja ocurren cambios que afectan secuencias de muchas bases (hasta miles) y que también deben ser consideradas como mutaciones; las principales son deleciones, duplicaciones y rearrreglos. Las deleciones de 100 hasta 1 000 pb ocurren espontáneamente, pero pueden ser estimuladas por agentes de entrecruzamiento; presumiblemente los largos segmentos entrecruzados son eliminados de alguna forma, quizás con la participación de algún mecanismo de recombinación.

En una duplicación (o triplicación que también puede ocurrir) una secuencia de bases se repite y aparece organizada en tándem (Fig. 32.9). La longitud del segmento duplicado es típicamente tan larga que incluye a varios genes. Este mecanismo es poco frecuente en bacterias, pero se observa en anfibios durante el mecanismo de amplificación genética y en células de mamíferos relacionado con los mecanismos de resistencia a algunas drogas como se discute en el capítulo 84.

Parece ser que la duplicación de genes ha desempeñado una función importante en el proceso de la evolución; como un gen duplicado puede mutar independientemente del otro, a partir de un gen único puede producirse una familia de genes que tiene un grupo de características comunes, pero posee aspectos específicos que los diferencian y que, además de una ganancia de material genético, puede dar origen a proteínas con funciones similares, pero con algún grado de diferenciación. El ejemplo más sobresaliente lo constituye el gen de la globina, que al parecer era único en un inicio y que por mecanismos de duplicación y después por mutaciones independientes ha dado lugar no sólo a las cadenas que componen los diferentes tipos de hemoglobina, sino también a la mioglobina, una proteína muscular relacionada con el almacenamiento de oxígeno en determinadas fibras musculares.

Un rearrreglo típico es la inversión, un segmento de ADN que es separado y reinsertado con una orientación invertida (Fig. 32.9). Los rearrreglos de este tipo generalmente originan un fenotipo mutante con respecto a los genes involucrados, pero si no son esenciales para el crecimiento a veces no son detectados.

Los mecanismos moleculares de la duplicación y el rearrreglo no son conocidos, presumiblemente implican errores de replicación, recombinación, o ambos.

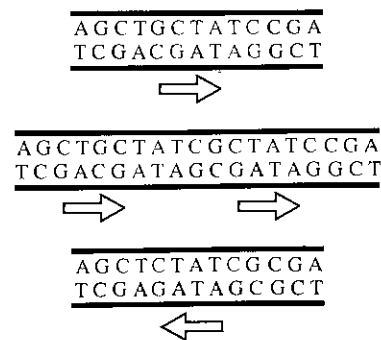


Fig. 32.9. Mutaciones mayores. La duplicación y la inversión de grandes sectores del ADN constituyen fenómenos que no son poco frecuentes y que generalmente implican varios genes. Los mecanismos de producción de estos tipos de mutaciones son desconocidos.

Supresión

Hasta ahora sólo se ha visto el proceso de obtención de mutantes a partir del tipo silvestre, el fenómeno contrario también existe y se le denomina retromutación o reversión. Una forma de reversión sería que el mutante recuperara el genotipo original, pero eso no siempre ocurre, pues existen muchas formas de reversión.

Si se colocan 10^4 bacterias Leu^- en un medio carente de leucina no se obtiene crecimiento alguno, pero si colocamos 10^7 bacterias Leu^- se recogen unas pocas colonias Leu^+ , esto se debe a que estas bacterias elaboran su propia leucina y se les llaman revertantes. El hecho de que muestren un fenotipo Leu^+ no significa necesariamente que presenten el genotipo leu^+ original.

La reversión es debida a mutaciones espontáneas y por lo tanto, es un proceso azaroso que no está influido por el medio carente de leucina, pero éste permite detectarlas. En el laboratorio es posible estimular la reversión con el empleo de mutágenos.

Algunos análisis matemáticos de las frecuencias de mutaciones espontáneas demuestran que el genotipo original sólo se lograría en una por cada $1,5 \times 10^{10}$ células, pero experimentalmente se demuestra que el fenotipo original se obtiene en una frecuencia de una por cada 10^8 células. La explicación sería que la mutación ocurre en otro sitio diferente, que permite recuperar el fenotipo original, a este tipo se le denomina mutaciones de segundo punto o supresoras. En ocasiones la segunda mutación ni siquiera ocurre en el mismo gen, por lo que deben distinguirse las supresiones intragénicas de las extragénicas.

El estudio del producto génico ha demostrado que en la mayoría de los casos la sustitución del aminoácido original permanece, pero ha aparecido un segundo cambio que compensa al primero. Considérese el ejemplo hipotético que se muestra en la figura 32.10, de una proteína de 97 aminoácidos cuya estructura está determinada completamente por una atracción iónica entre un aminoácido (+) en la posición 18 y otro (-) en la 64; si ocurre una mutación que cambia al aminoácido 64 por uno (+), la proteína será totalmente inactiva. En este caso se puede lograr la reversión de 3 formas principales:

1. Una mutación que haga que a la posición 64 regrese el aminoácido original.
2. Una mutación que cambie el aminoácido (+) de la posición 64 por otro (-) aunque no sea el original.
3. Una mutación que produzca la aparición de un aminoácido (-) en la posición 18.

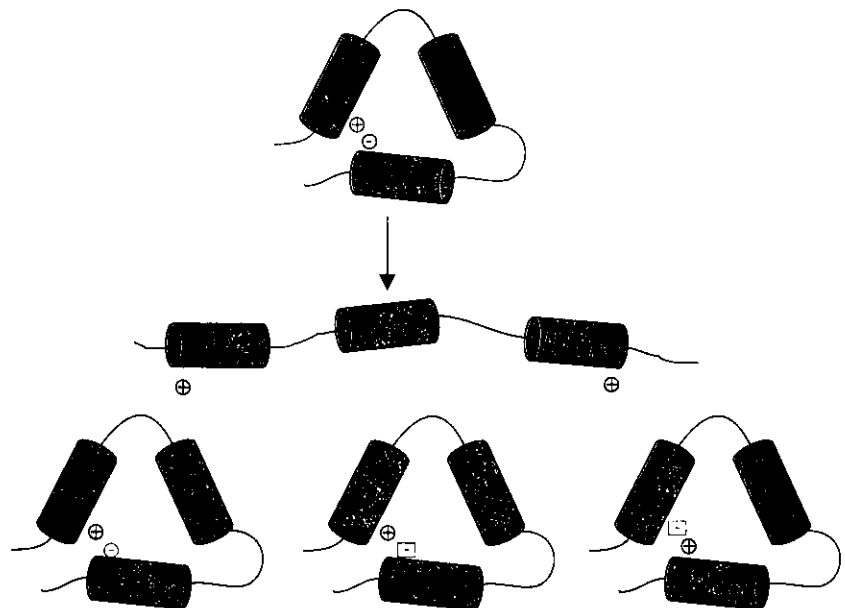


Fig. 32.10. Reversión intragénica. La estructura de la proteína representada en la figura se mantiene exclusivamente por una interacción iónica entre 2 aminoácidos específicos. Si una mutación afecta a uno de ellos, la proteína puede recuperar su conformación inicial por otra mutación que restituya el mismo aminoácido u otro de la misma carga, o un aminoácido que cambie la carga del otro aminoácido que interviene en la interacción.

En todos los casos señalados se recuperaría el fenotipo original, aunque sólo en el primero se restituiría el genotipo silvestre.

Otra situación ocurre con las mutaciones que provocan alteraciones del marco de lectura; una inserción puede revertir como consecuencia de una deleción y viceversa, en estos casos mientras más próxima se produzca la segunda mutación, mayor será la probabilidad de obtener el fenotipo silvestre.

Los casos analizados hasta el momento corresponden a supresiones intragénicas, pero también existen las extragénicas. Suponga que una proteína está formada por 2 subunidades, cada una de las cuales está codificada en un gen diferente. Si una mutación en uno de los genes afecta el sitio de reconocimiento entre las 2 subunidades, no se podrá formar el dímero y la proteína estará inactiva. Si ocurriera una mutación en el otro gen que modificara el sitio de reconocimiento de manera que pudiera formarse el dímero, se restituiría el tipo silvestre.

Otro tipo de mutaciones extragénicas se encuentra en el caso de las mutaciones que originan codones de terminación, en estos casos la síntesis de la proteína dada se interrumpe cuando el codon mutado aparece. Una mutación en ARNt que permita leer ese codon actuaría como supresora.

Mutaciones en humanos

El genoma humano surge como consecuencia de un largo proceso de evolución y no está exento de alteraciones mutacionales. Los actuales métodos de análisis han permitido demostrar la existencia de mutaciones de todo tipo en los seres humanos; en algunos casos estas mutaciones no tienen ninguna significación y se descubren como resultado de estudios masivos en grandes poblaciones, que se realizan en busca de situaciones anormales, por lo que surge el concepto de polimorfismo que se refiere a la existencia de numerosas formas (secuencias) de una misma proteína, tengan o no un significado patológico.

El caso más sobresaliente es el de la hemoglobina de la cual se conocen alrededor de 400 tipos diferentes, aunque sólo unos pocos de ellos causan alteraciones morbosas.

Las deleciones también aparecen en humanos y son causas de diferentes enfermedades, un resumen de éstas se presenta en el cuadro 32.1.

Cuadro 32.1. Algunas enfermedades debidas a deleciones génicas

Gen	Enfermedad
Factor VIII de la coagulación	Hemofilia A
Factor IX de la coagulación	Hemofilia B
21-hidroxilasa	Hiperplasia adrenal congénita
Fenilalanina hidroxilasa	Fenilcetonuria
Receptor de LDL	Hipercolesterolemia familiar
Colágeno I α 1	Osteogénesis imperfecta severa
Hipoxantina guanina fosforibosil transferasa	Síndrome Lesh Nyham

Como resumen de las distintas alteraciones que pueden presentar los genes humanos el cuadro 32.2 muestra diferentes causas de β -talasemia, una enfermedad que se caracteriza por la síntesis de cantidades insuficientes de la β -globina, ésta es una de las cadenas polipeptídicas que componen la hemoglobina. Se puede apreciar como existen mutaciones que afectan a los exones y a los intrones e incluso a secuencias reguladoras, a codones de iniciación y de terminación, etcétera.

Cuadro 32.2. Mecanismos moleculares productores de talasemias

Mecanismo molecular	Ejemplos
1. Mutaciones puntuales	
a) Transcripción defectiva mutaciones del promotor	C a T en -88 A a G en -29(1)
b) Defectos de maduración del ARNm corte anormal	G a A intrón 1 posición 1 G a A intrón 2 posición 1 G a C intrón 1 posición 5 (2)
nuevo sitio de corte	GAG a AAG en codon 26 (5)
intrón dentro del gen	G a A en 110 intrón 1 (3) G a T en 654 intrón 2 (4)
sitio de poliadenilación	AATAAA a AACAAA (4)
c) Traducción defectiva terminación prematura	codon 17 A a T = lis a ter codon 39 C a T = glN a ter (3)
2. Deleciones	
a) Transcripción defectiva	parcial de 619 pb (6)
b) Defectos de maduración	25 pb extremo 3' de intrón 1
c) Traducción defectiva	2 bases en el codon 8 4 bases en codones 41/42
3. Inserción	
corrimento del marco de lectura	1 base en 8/9 1 base en 71/72 (4)

(1) En negros americanos.

(3) En mediterráneos.

(5) Corresponde a Hb E.

(2) En indios asiáticos.

(4) En chinos.

(6) La Hb Lepore.

Resumen

Las mutaciones son alteraciones que se producen en el material genético y que se transmiten a los descendientes. Los agentes mutagénicos o mutágenos son aquellos capaces de producir mutaciones, que pueden ser de naturaleza física o química.

Los principales tipos de mutaciones génicas son las puntuales, por sustitución de una base; las inserciones, por la adición de una base, y las deleciones, por la sustracción de una base.

Las mutaciones pueden ser espontáneas si se producen como consecuencia de la actividad normal del organismo o inducidas cuando en ellas interviene la mano del hombre, con intenciones experimentales, accidentalmente, o por una actitud criminal.

Las mutaciones pueden provocarse con la utilización de análogos de bases como el bromouracilo y la 2-aminopurina; mutágenos químicos como el ácido nitroso, la hidroxilamina, la N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina y el sulfonato de etilmetano, los cuales modifican las bases nitrogenadas cambiando su patrón de apareamiento. También son mutagénicas las radiaciones ultravioleta, las ionizantes y las sustancias intercalantes como el naranja de acridina, la proflavina y la acroflavina.

Los efectos causados por las mutaciones pueden ser diferentes según el tipo de mutación (puntual, inserción y deleción) y el sitio donde se producen (secuencias codificantes o reguladoras).

Otros tipos de mutaciones afectan grandes sectores del ADN como las grandes deleciones, las duplicaciones y los rearrreglos cuyos mecanismos son desconocidos.

La supresión es el mecanismo por el cual a partir de un mutante se logra obtener el fenotipo silvestre y ésta se debe a la ocurrencia de una segunda mutación en el mismo gen (intragénica), o en un gen diferente (extragénica).

Existen numerosos ejemplos de mutaciones en humanos muchas de las cuales son causas de enfermedades, el ejemplo más destacado como sucede en otros aspectos ya estudiados es el gen de la globina, que codifica la porción proteínica de la hemoglobina.

Ejercicios

1. Qué tipo de mutación (transición o transversión) se produce si un cultivo celular es tratado con:
 - a) bromouracilo
 - b) 2-aminopurina
 - c) ácido nitroso
 - d) hidroxilamina
 - e) sulfonato de etilmetano
 - f) N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina
2. ¿Qué tipo de mutaciones se originan con el uso de las llamadas sustancias intercalantes?
3. A continuación se muestra la secuencia de la hebra codificante de un segmento de ADN que usted debe tomar como referencia para responder las preguntas siguientes:

5'-ATG TCTCTCGAGCGAGCTCCCGTCTAGTGAAGA-3'

I. Escriba la secuencia del péptido que se codifica.

II. Cómo se modifica esa estructura si:

- a) cambia A x T en la posición 12
 - b) cambia T x C en la posición 15
 - c) cambia T x A en la posición 8
 - d) inserta un G entre 16 y 17
 - e) deleción de la C de la posición 21
 - f) cambia T x A en la posición 2
 - g) cambia G x A en la posición 27
 - h) cambia A x G en la posición 30
4. ¿Cómo pudiera suprimirse una mutación por otra dentro del mismo gen?
 5. ¿Cómo puede suprimirse una mutación por otra que ocurra en un gen diferente?
 6. Si 2 células bacterianas tienen el mismo fenotipo, ¿necesitan tener el mismo genotipo?