



SERIE DIDÁCTICA Nº 97

Mutaciones

BUDEGUER C.J.

(a)



(b)



Budeguer, Carlos Jorge

Mutaciones / Carlos Jorge Budeguer. - 1a edición para el alumno - San Miguel de Tucumán : Universidad Nacional de Tucumán. Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria, 2024.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-754-362-9

1. Mutación. 2. Genética. 3. ADN. I. Título.

CDD 576.549

MUTACIONES

Budeguer, C. J.¹

¹ Cátedra de Genética. Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria.
Universidad Nacional de Tucumán

Contenido

Concepto	2
Propiedades generales.....	2
Categorías de mutaciones	2
Tipos de mutación.....	3
Selección y aislamiento de mutantes	4
Detección de mutaciones inducidas. El método de CIB para detectar letales ligados al sexo	5
Agentes mutagénicos	6
Base química de las mutaciones espontáneas	7
Consecuencias de las mutaciones en el código genético	8
Mutaciones letales.....	8
Reparación de las mutaciones	9
Bibliografía	14

Concepto

Las mutaciones son cambios hereditarios en la estructura del ADN. Estos cambios se producen en la secuencia de bases nitrogenadas (Pierce, 2015).

El ADN es una molécula muy estable que se replica con mucha exactitud, pero pueden suceder errores que son reparados por mecanismos propios de la célula. Los errores que no son reparados producen una mutación, que se transmitirá a células u organismos descendientes. La variación genética se produce por mutación, constituyendo la materia prima que dispone la naturaleza para llevar a cabo la evolución.

Se define como **mutón** al nucleótido que es el elemento alterable más pequeño en el ADN. **Sports** son plantas o animales con nuevos fenotipos que aparecen ocasionalmente por mutación en la naturaleza y que varían del tipo normal, además de transmitir los nuevos caracteres a la descendencia, por ej: manzana roja deliciosa, naranja sin semillas, variedades enanas, raza ovina Ancon de patas cortas, conejo de Angora, etc (Srb, Owen y Edgar, 1978).

Propiedades generales

Las mutaciones poseen una serie de propiedades que se listan a continuación:

- a) Pueden ser naturales o inducidas, según sea la fuente de las mismas.
- b) Pueden ser somáticas o sexuales, según la célula donde se origina.
- c) Pueden ser recesivas (A-a) o dominantes (a-A). Las recesivas son más frecuentes, mientras que las dominantes son más notables. Las mutaciones dominantes se manifiestan incluso en los heterocigotos, mientras que la recesiva puede ser llevada durante muchas generaciones y aparecer sólo cuando se cruzan dos heterocigotos.
- d) Tiene propiedad de reversión, es decir puede revertirse al tipo normal o silvestre. También llamadas mutaciones retrógradas.
- e) La tasa o frecuencia de mutación (u) es diferente a la de reversión (v).
- f) Posee carácter preadaptativo. Esto significa que mediante mutaciones se crean diferentes alternativas de algún carácter que al ser sometido a la selección natural podría tener ventajas adaptativas.

Categorías de mutaciones

De acuerdo al tipo de célula donde se producen las mutaciones, las mismas pueden categorizarse en dos tipos a saber (Figura 1) (Pierce, 2015):

- a) Somáticas: se originan en tejidos somáticos, que no producen gametas. Cuando se divide (mitosis) una célula somática con una mutación, ésta se transmite a las células hijas. Cuanto más temprano durante el desarrollo tiene lugar una mutación somática, más grande es el número de células con la mutación.
- b) En la línea germinal: se originan en células que producen gametas. Si la gameta afectada tiene éxito en la fecundación, la mutación se transmitirá a la descendencia.

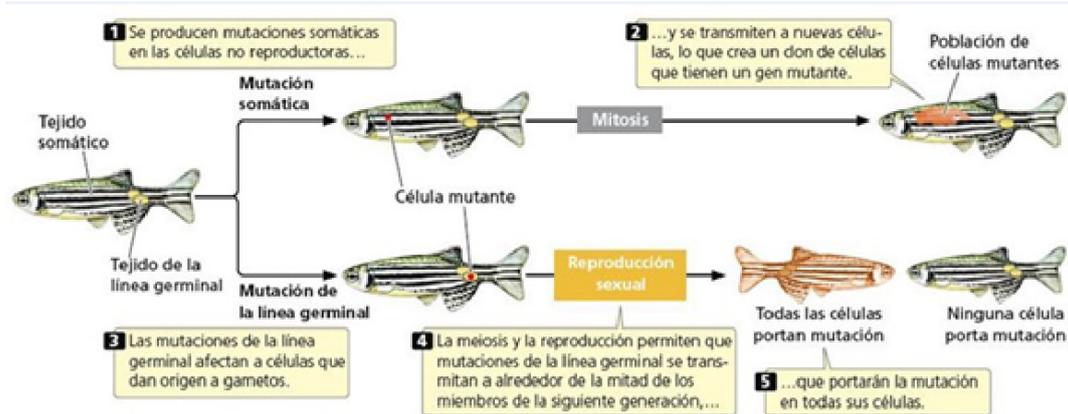


Fig. 1. Mutaciones somáticas y mutaciones en la línea germin. De Pierce (2015).

Tipos de mutación

Hay dos tipos principales de mutaciones (Figura 2) (Pierce, 2015).

- a) Sustituciones de bases: es el tipo más simple de mutación, que consiste en la alteración de un solo nucleótido del ADN. Hay sustituciones de dos tipos:
 - Transición, se reemplaza una purina por otra purina o una pirimidina por otra pirimidina.
 - Transversión, se reemplaza purina por pirimidina o pirimidina por purina.
- b) Inserciones y deleciones: es la adición o eliminación de uno o más pares de nucleótidos. Las inserciones y deleciones dentro de las secuencias que codifican proteínas pueden inducir cambios del marco de lectura del gen. Estas “mutaciones del marco de lectura” alteran todos los aminoácidos codificados por nucleótidos localizados después de la mutación, y por lo tanto tienen efectos en el fenotipo.

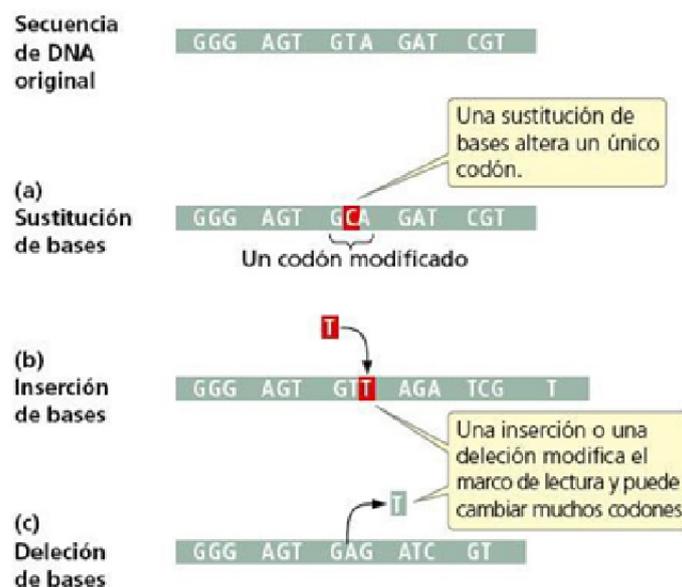


Fig. 2. Tres tipos básicos de mutaciones. De Pierce (2015).

Selección y aislamiento de mutantes

Los estudios de mutaciones se realizan en hongos y bacterias, aislando cepas con diferentes requerimientos nutritivos alterados por mutaciones. En estos estudios, uno de los objetivos del investigador, es identificar y aislar las variantes raras de un tipo normal. Se trabaja con microorganismos porque son fáciles de cultivar en un número muy elevado; además de ser haploides, condición que permite que las mutaciones se manifiesten fenotípicamente apenas se producen (Srb, Owen y Edgar, 1978; Klug, 2006).

Hongos: El modelo más utilizado es *Neurospora crassa* o moho del pan. Se incuban esporas asexuales en medio líquido hasta que germinan y se filtra a través de una gasa fina. Las esporas que germinan quedan retenidas porque el micelio se engancha en la fina gasa, mientras que las que no germinaron pasan a través de ella. Las no germinadas son las mutantes que perdieron capacidad de sintetizar ciertos nutrientes, no satisfechos por el medio nutritivo básico. A éstas se las pone en medio enriquecido (con aminoácidos, vitaminas, azúcares) para detectar el tipo de mutación.

Bacterias: Se usa un método semejante al anterior, basado en “enriquecimiento” de medio de cultivo. La penicilina es un antibiótico que sólo mata a las bacterias en crecimiento. Si una población de bacterias se coloca en un medio mínimo que contenga penicilina, aquellas células que pueden crecer mueren. Puesto que el crecimiento no es posible para los mutantes con requerimientos nutritivos no suministrados por el medio, estos mutantes no crecen. Después de haber eliminado la penicilina, la población se traspa a un medio completado nutritivamente y se prueban los requerimientos nutritivos de las células que crecen.

Para aislar mutantes resistentes a la penicilina se puede emplear el método de placas replicadas de Lederberg. Con esta experiencia se comprueba el carácter preadaptativo de la mutación. La frecuencia de mutantes resistentes a un determinado antibiótico (como la penicilina) puede determinarse para una población bacteriana sembrando la población en placas que contengan penicilina. Sólo aquellas células resistentes serán capaces de crecer y formar colonias (Srb, Owen y Edgar, 1978).

En el método de Lederberg (Figura 3) se introduce una gran población de bacterias en placas que no contengan penicilina. Todas las bacterias viables crecen y forman colonias. Luego se extiende un trozo de terciopelo sobre un bloque de madera y se presiona ligeramente sobre una placa que contenga colonias separadas de bacterias. Seguidamente se presiona el terciopelo sobre una placa fresca que contenga penicilina. En el terciopelo se habrán enganchado algunas bacterias de la primera placa, y servirán para infectar la segunda placa. Así, la segunda placa es una réplica de la primera. Sólo las células de las colonias resistentes de la primera placa producirán nuevas colonias en la segunda placa, que contiene el antibiótico; las células de las colonias sensibles no crecerán. Comparando la posición de las colonias en la placa original y en su réplica, se pueden identificar las colonias hermanas. Entonces se pueden tomar muestras procedentes de colonias de la primera placa, que no han sido expuestas nunca a la droga, y se pueden hacer determinaciones de sensibilidad o resistencia. Con estos experimentos se demuestra que la resistencia se produce en ausencia de exposición a la penicilina. Por lo tanto, el antibiótico no induce mutaciones, sólo detecta y selecciona los mutantes preexistentes.

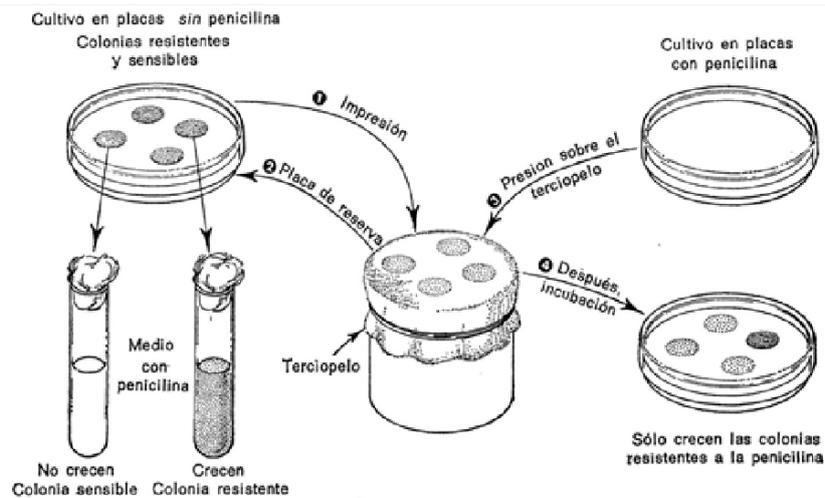


Fig. 3. Método de selección indirecta de mutantes mediante placas replicadas de Lederberg. De Srb et al. (1968).

Detección de mutaciones inducidas. El método de CIB para detectar letales ligados al sexo

La primera prueba clara de éxito en la inducción de mutaciones fue comunicada por Müller en 1927. Su demostración de que los rayos X inducen mutaciones fue posible gracias a una técnica que provoca mutaciones letales en el cromosoma *x* de *Drosophila melanogaster* (Srb, Owen y Edgar, 1978). La técnica recibe el nombre de *CIB* por las siglas de tres alelos:

C significa una larga inversión del cromosoma X que actúa como supresor del entrecruzamiento y, por lo tanto, mantiene la integridad del cromosoma en la generación siguiente.

l significa un letal recesivo del cromosoma X.

B significa ojo bar, que sirve como marcador fenotípico de este cromosoma.

En esta técnica, los machos de *Drosophila* son tratados con rayos X para probar si se inducen mutaciones. Después, estos machos se cruzan con hembras *CIB* (heterocigotas para el cromosoma *CIB*). De la descendencia de la F1, las hembras bar (portadoras del cromosoma *CIB* de sus madres y de un cromosoma X tratado de su padre) son seleccionadas y cruzadas con sus hermanos normales. Si se ha inducido un letal en el cromosoma X, no se recuperarán machos en la F2 (Figura 4a, b).

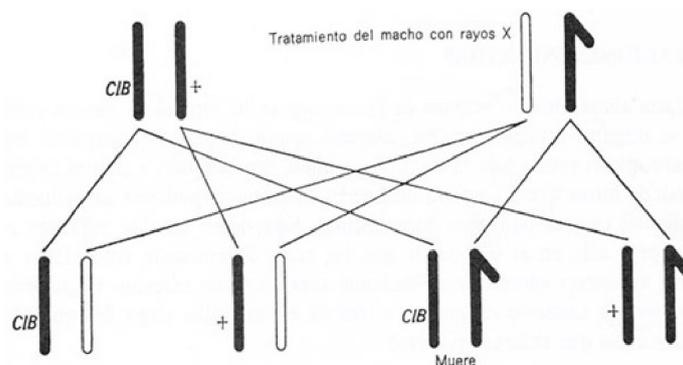


Fig. 4a. El primer paso en el método CIB, para detectar letales ligados al sexo, consiste en cruzar los machos tratados con hembras heterocigotas para el cromosoma CIB. De Srb et al. (1968).

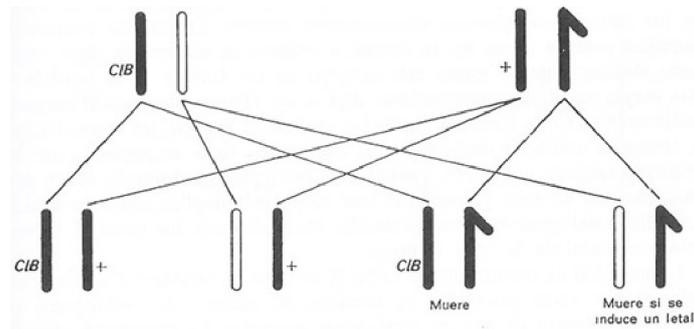


Fig. 4b. La descendencia femenina de ojos bar del primer cruzamiento es heterocigota para el cromosoma CIB (procedente de sus madres) y el “cromosoma X tratado” (procedente de sus padres). Estas hembras, cruzadas con machos normales, no tendrán hijos machos. De Srb et al. (1968).

Agentes mutagénicos

Las mutaciones pueden originarse por la acción de agentes de diferentes tipos:

1 Físicos.

- a. Radiaciones ionizantes: Los rayos X son radiaciones ionizantes, las cuales incluyen también, la radiación α , β , γ de las sustancias radiactivas. A medida que aumenta la dosis de rayos X, aumenta el porcentaje de mutaciones en forma lineal.
- b. Radiaciones no ionizantes. Este es el caso de la radiación ultravioleta. Cuando los compuestos absorben suficiente energía en el ultravioleta, algunos de sus electrones alcanzan niveles de energía más elevados, estado conocido como excitación, y un incremento de la reactividad química de las moléculas afectadas que pueden llevar a una mutación (Figura 5).
- c. Ultrasonido.
- d. Choque térmico.

2 Químicos.

Se ha demostrado que muchas sustancias químicas son mutagénicas en diversos organismos, aunque no se conoce en muchos casos, la forma de actuar en la inducción de mutaciones. Sin embargo, muchas de ellas interaccionan con el ADN. Estas sustancias son:

- a. Pesticidas, productos industriales, fármacos, aditivos.
- b. Ácido nitroso.
- c. Agentes alquilantes, como el gas mostaza que modifica la estructura del ADN. Los agentes alquilantes son sustancias químicas que donan grupos alquilo (CH_3) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$) a bases nucleotídicas.
- d. Bases análogas, tales como el 5-bromouracilo y la 2-aminopurina, son mutagénicos debido a su incorporación durante la síntesis de ADN en lugar de las bases nitrogenadas del ADN normal (Figura 6)

3 Biológico.

Como ser sueros, virus, bacterias u otro antígenos.

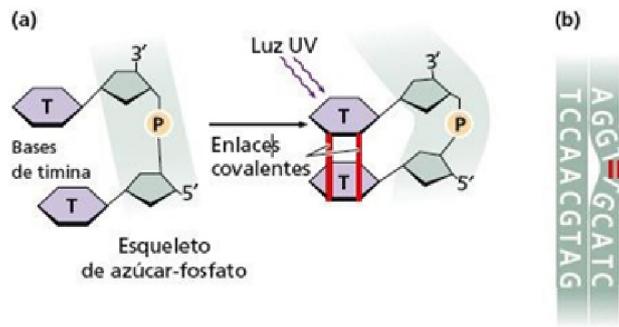


Fig. 5. La luz ultravioleta induce la formación de dímeros de pirimidina. (a) Formación de dímero de timina. (b) DNA distorsionado. De Pierce (2015).

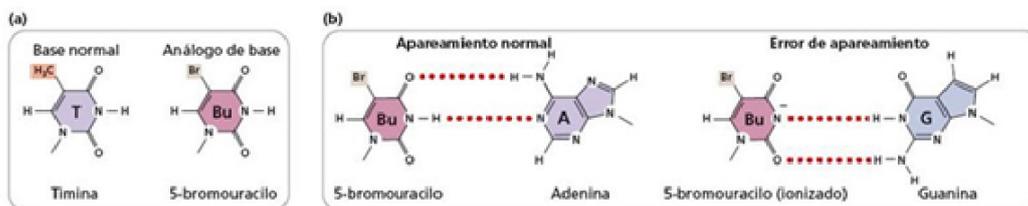


Fig. 6. El 5-bromouracilo (un análogo de bases) se asemeja a la timina, excepto que tiene un átomo de bromo en lugar de un grupo metilo en el átomo de carbono 5. Dada la similitud de sus estructuras, el 5-bromouracilo puede incorporarse en el DNA en lugar de timina. Al igual que la timina, el 5-bromouracilo se aparea con adenina pero, cuando está ionizado, puede aparearse con guanina por tambaleo. De Pierce (2015).

Base química de las mutaciones espontáneas

Watson y Crick sugirieron un mecanismo del origen de las mutaciones espontáneas. Propusieron que la exacta duplicación del ADN por la teoría semiconservativa depende de la especificidad de los puentes de Hidrógeno entre los pares de bases, es decir que siempre se aparea A con T y G con C. En ocasiones las bases sufren una desviación tautomérica, por desplazamiento de un átomo de hidrógeno que interviene en el enlace con el filamento complementario, la Adenina en lugar de aparearse con la Timina en forma normal se aparea con la Citosina (Figura 7). La citosina introducida se apareará con la Guanina y se formará un par G-C en lugar de un par A-T. En este punto del gen el código estará alterado dando como resultado una mutación reconocible.

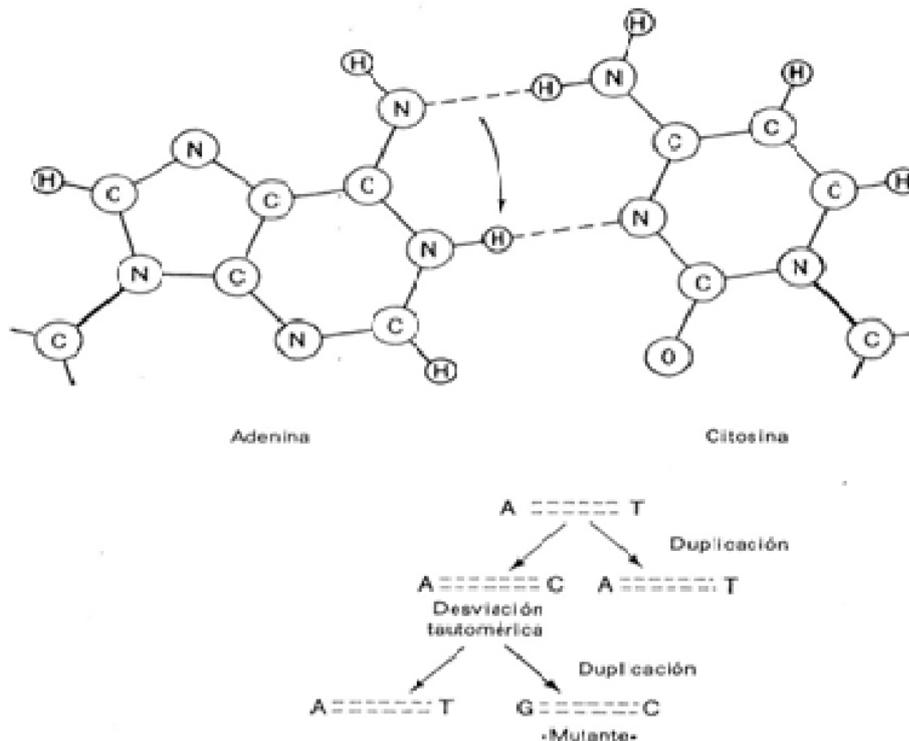


Fig. 7. Desviación tautomérica que causa mutaciones espontáneas. De Srb et al. (1968).

Consecuencias de las mutaciones en el código genético

a) Mutación sin sentido: Una sustitución de base puede transformar un triplete funcional en un triplete de parada. Por ej: TAT codifica para tirosina pero si la T de la tercera posición se reemplaza por una A, el triplete resultante TAA significa parada y si el nuevo triplete de parada está situado antes del triplete de parada habitual el polipéptido resultante será más corto y posiblemente no funcional

b) Mutación de cambio de sentido: si una sustitución de base cambia un triplete de manera que causa la sustitución de un aminoácido. Por ej: sustituir T por A en la tercera posición de CAT (histidina) produce CAA (glutamina)

c) Mutación silenciosa: muchas sustituciones de base no tienen efecto en la secuencia de aminoácidos porque el triplete mutante codifica el mismo aminoácido que el original. Por ej: sustituir T por C en la tercera posición de CAT (histidina) produce CAC que también codifica para histidina.

Mutaciones letales

Son mutaciones capaces de provocar la muerte del individuo. La mayoría de las mutaciones son perjudiciales, y algunas, letales.

Mutaciones letales dominantes no son de importancia en la cría animal porque no se perpetúan. En cambio, las mutaciones letales recesivas tienen gran importancia en la cría animal ya que los portadores de los genes recesivos pueden vivir una vida normal y aún ser seleccionados como reproductores. Se perpetuará y aumentará el número de esos genes letales sin que se descubra el daño hecho a la población hasta que aparezcan los dobles recesivos que constituyen una pérdida completa para el criador. Algunos genotipos letales bajo condiciones muy especiales de atención o ambiente pueden pasar a la categoría de semiletal donde algunos de los individuos afectados pueden dejar alguna descendencia.

Ejemplos de mutaciones letales:

- Bovinos: animales desprovistos por completo de pelo.
- Bovinos y ovejas: enanismo.
- Bovinos y porcinos: ausencia de ano, lo que provoca que muera cuando empieza a funcionar su aparato digestivo.

Reparación de las mutaciones

Los seres vivos han generado por evolución diversos mecanismos de reparación de daños del ADN producidos por agentes internos y externos. Esto hace que la tasa de mutación se mantenga notablemente baja gracias a la eficiencia con la que es reparado el ADN (Klug, 2006; Pierce, 2015). Los mecanismos de reparación del ADN que veremos son: reparación de los errores de apareamiento, reparación directa, reparación por escisión de bases y reparación por escisión de nucleótidos.

Reparación de los errores de apareamiento

La replicación es sumamente precisa: cada copia nueva de ADN tiene menos de un error por mil millones de nucleótidos. La mayoría de los errores iniciales son corregidos en el acto y nunca se convierten en mutaciones permanentes.

Numerosos nucleótidos insertados de manera incorrecta que escapan a la detección y corrección inicial, pueden ser corregidos mediante reparación de errores de apareamiento. Las enzimas involucradas en este sistema reconocen el error de incorporación, cortan una sección de la cadena recién sintetizada y rellenan el hiato o espacio con nucleótidos nuevos utilizando como molde la cadena original. Para reconocer la cadena antigua, las proteínas reconocen un grupo metilo de la secuencia GATC (Figura 8).

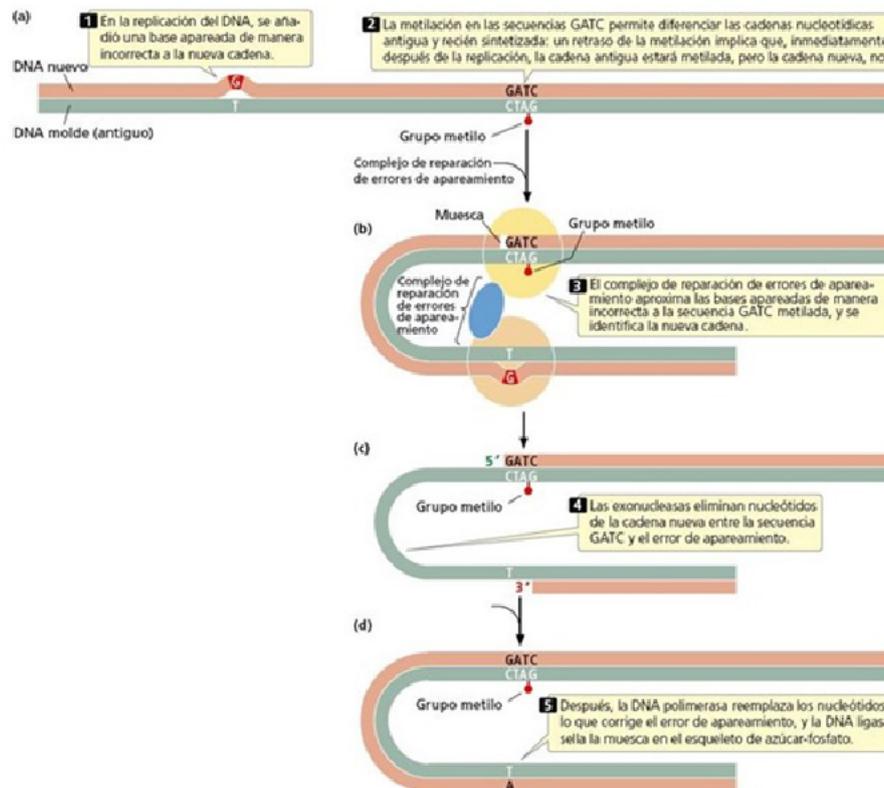


Fig. 8. Sistema de reparación de errores de apareamiento. De Pierce (2015).

Reparación directa

Esta reparación no reemplaza los nucleótidos alterados, sino que restablece sus estructuras originales correctas. Un ejemplo es la enzima metiltransferasa que elimina el grupo metilo de la o6-metilguanina para restituir la forma normal de guanina (Figura 9).

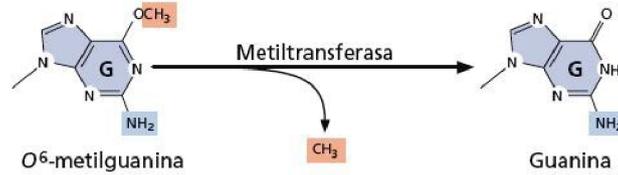


Fig. 9. Sistema de reparación directa. De Pierce (2015).

Reparación por escisión de bases

En este tipo de reparación, primero se escinde la base modificada y después se reemplaza el nucleótido completo. La escisión es catalizada por enzimas ADN glucosilasas. Una vez eliminada la base errónea, una enzima llamada AP endonucleasa corta el enlace fosfodiéster. Luego, la ADN polimerasa agrega los nuevos nucleótidos al grupo 3'-OH expuesto (Figura 10).

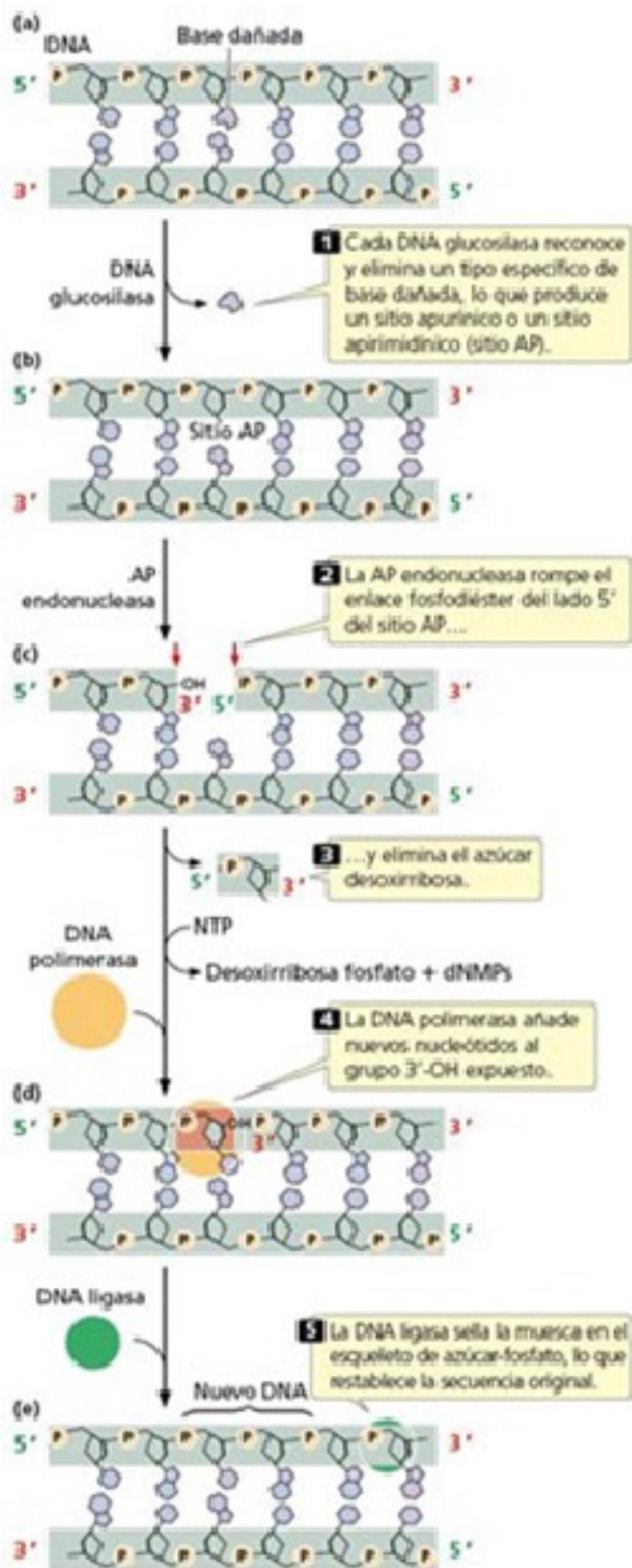


Fig. 10. Sistema de reparación por escisión de bases. De Pierce (2015).

Reparación por escisión de nucleótidos

Este sistema elimina lesiones voluminosas del ADN (por ej., dímeros de pirimidina) que distorsionan la doble hélice. Primero, un complejo de enzimas barre el ADN y busca distorsiones de su configuración tridimensional. Cuando se detecta una distorsión, otras enzimas separan las dos cadenas en la zona dañada. Luego se corta el esqueleto azúcar-fosfato a ambos lados de la cadena dañada. Enzimas helicicas eliminan esa parte y la ADN polimerasa rellenan el espacio y la ADN ligasa lo sella (Figura 11).

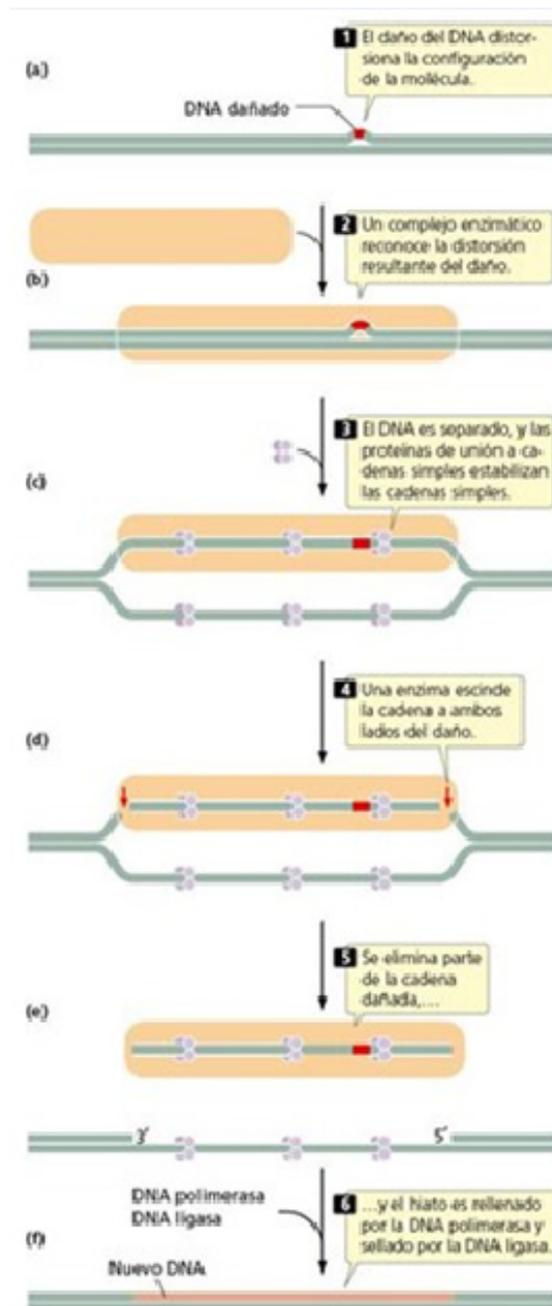


Fig. 11. Sistema de reparación por escisión de nucleótidos. De Pierce (2015).

Si atendemos a los mecanismos de reparación vistos, se observa que tienen en común una vía de cuatro pasos:

1. Detección: se reconoce la sección dañada del ADN.
2. Escisión: las endonucleasas cortan el esqueleto fosfodiéster a uno o ambos lados del ADN dañado y se eliminan uno o más nucleótidos.
3. Polimerización: la ADN polimerasa añade nucleótidos al grupo 3'-OH recién expuesto utilizando como molde la otra cadena y reemplazando los nucleótidos dañados.
4. Ligamiento: la ADN ligasa sella las muescas del esqueleto de azúcar-fosfato.

Bibliografía

Benito Jiménez, C; Espino Nuño, F.J. (2013). *Genética. Conceptos esenciales*. Madrid, España: Médica Panamericana.

Griffiths A., Miller J., Suzuki D., Lewontin R., Gelbart W. (2002) *Genética* 7.ª ed. Mc Graw-Hill.

Klug, W.S.; Cummings, M.R.; Spencer, C.A. (2006). *Conceptos de Genética*, 8º ed. Madrid, España: Pearson Educación.

Pierce, B. A. (2010). *Genética: un enfoque conceptual*, 3º ed. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana.

SRB, A.M; R. D. Owen; R. S. Edgar. (1978). *Genética General*, 4º ed. Barcelona, España: Omega.