

Mutación

Una **mutación** es el cambio al azar en la secuencia de nucleótidos o en la organización del ADN (genotipo) de un ser vivo,¹ que produce una variación en las características de este y que no necesariamente se transmite a la descendencia. Se presenta de manera espontánea y súbita o por la acción de mutágenos. Este cambio estará presente en una pequeña proporción de la población (variante) o del organismo (mutación). La unidad genética capaz de mutar es el gen, la unidad de información hereditaria que forma parte del ADN.²

En los seres pluricelulares, las mutaciones solo pueden ser heredadas cuando afectan a las células reproductivas.³ Una consecuencia de las mutaciones puede ser, por ejemplo, una enfermedad genética. Sin embargo, aunque a corto plazo pueden parecer perjudiciales, las mutaciones son esenciales para nuestra existencia a largo plazo. Sin mutación no habría cambio, y sin cambio la vida no podría evolucionar.^{4 5}

Índice

Definición

Mutación somática y mutación en la línea germinal

Tipos de mutación según sus consecuencias

Mutaciones morfológicas

Mutaciones letales y deletéreas

Mutaciones condicionales

Mutaciones bioquímicas o nutritivas

Mutaciones de pérdida de función

Mutaciones de ganancia de función

Tipos de mutación según el mecanismo causal

Mutaciones cromosómicas

Definición

Introducción

Aneuploidía

Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Turner

Variaciones en estructura y ordenación de los cromosomas

Translocaciones

Mutaciones cromosómicas y cáncer

Mutaciones genómicas o numéricas

Mutaciones génicas o moleculares

Bases moleculares de la mutación génica

Mutaciones espontáneas o inducidas

Mutaciones inducidas

Mutaciones espontáneas

Errores en la replicación

Lesiones o daños fortuitos en el ADN

Elementos genéticos transponibles

Dominancia y recesividad de las mutaciones

La mayoría de las mutaciones son recesivas

Mutaciones dominantes

Haploinsuficiencia

Efecto dominante negativo

Ganancia de función

Dominancia a nivel orgánico pero recesividad a nivel celular

Tasas de mutación

Mutaciones y polimorfismos

Contribución de las mutaciones al organismo

Mutación y evolución

Mutación y cáncer

Hipermutación somática

Diferentes tipos de mutación

Mutaciones y genética de poblaciones

Tipos de mutación en el VIH

Véase también

Referencias

Bibliografía

Enlaces externos

Definición



Gato doméstico (*Felis silvestris catus*) albino. El albinismo en este caso está asociado a una mutación de la enzima tirosinasa.⁶

La definición que en su obra de 1901 *La teoría de la mutación* Hugo de Vries dio de la mutación (del latín *mutare* = cambiar) era la de cualquier cambio heredable en el material hereditario que no se puede explicar mediante segregación o recombinación.⁷ Más tarde se descubrió que lo que De Vries llamó mutación en realidad eran más bien recombinaciones entre genes.

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. Cuando dicha mutación afecta a un solo gen, se denomina **mutación génica**. Cuando es la estructura de uno o varios cromosomas lo que se ve afectado, **mutación cromosómica**. Y cuando una o varias mutaciones provocan alteraciones en todo el genoma se denominan, **mutaciones genómicas**.⁸

Mutación somática y mutación en la línea germinal



Mutación somática en un tulipán

- **Mutación somática:** es la que 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.^{4 5}
- **Mutaciones en la línea germinal:** son las que afectan a las células productoras de gametos apareciendo, de este modo, gametos con mutaciones. Estas mutaciones se transmiten a la siguiente generación y tienen una mayor importancia en la evolución biológica.^{4 5}

Tipos de mutación según sus consecuencias

Las consecuencias fenotípicas de las mutaciones son muy variadas, desde grandes cambios hasta pequeñas diferencias tan sutiles que es necesario emplear técnicas muy desarrolladas para su detección.^{4 5}

Mutaciones morfológicas

Afectan a la morfología del individuo, a su distribución corporal. Modifican el color o la forma de cualquier órgano de un animal o de una planta. Suelen producir malformaciones. Un ejemplo de una mutación que produce malformaciones en humanos es aquella que determina la neurofibromatosis. Esta es una enfermedad hereditaria, relativamente frecuente (1 en 3000 individuos), producida por una mutación en el cromosoma 17 y que tiene una penetrancia del 100 % y expresividad variable. Sus manifestaciones principales son la presencia de neurofibromas, glioma del nervio óptico, manchas cutáneas de color café con leche, hamartomas del iris, alteraciones óseas (displasia del esfenoide, adelgazamiento de la cortical de huesos largos). Con frecuencia hay retardo mental y macrocefalia.⁹

Mutaciones letales y deletéreas

Son las que afectan la supervivencia de los individuos, ocasionándoles la muerte antes de alcanzar la madurez sexual. Cuando la mutación no produce la muerte, sino una disminución de la capacidad del individuo para sobrevivir y/o reproducirse, se dice que la mutación es *deletérea*. Este tipo de mutaciones suelen producirse por cambios inesperados en genes que son esenciales o imprescindibles para la supervivencia del individuo. En general las mutaciones letales son recesivas, es decir, se manifiestan solamente en homocigosis o bien, en hemocigosis para aquellos genes ligados al cromosoma X en humanos.^{4 10}

Mutaciones condicionales

Las mutaciones condicionales (incluidas las condicionalmente letales) son muy útiles para estudiar aquellos genes esenciales para la bacteria. En estos mutantes hay que distinguir dos tipos de condiciones:

condiciones restrictivas (también llamadas no-permisivas): son aquellas condiciones ambientales bajo las cuales el individuo pierde la viabilidad, o su fenotipo se ve alterado, debido a que el producto afectado por la mutación pierde su actividad biológica.

condiciones permisivas: son aquellas bajo las cuales el producto del gen mutado es aún funcional.

Mutaciones bioquímicas o nutritivas

Son los cambios que generan una pérdida o un cambio de alguna función bioquímica como, por ejemplo, la actividad de una determinada enzima. Se detectan ya que el organismo que presenta esta mutación no puede crecer o proliferar en un medio de cultivo por ejemplo, a no ser que se le suministre un compuesto determinado.¹¹ Los microorganismos constituyen un material de elección para estudiar este tipo de mutaciones ya que las cepas silvestres solo necesitan para crecer un medio compuesto por sales inorgánicas y una fuente de energía como la glucosa. Ese tipo de medio se denomina *mínimo* y las cepas que crecen en él se dicen prototróficas. Cualquier cepa mutante para un gen que produce una enzima perteneciente a una vía metabólica determinada, requerirá que se suplemente el medio de cultivo mínimo con el producto final de la vía o ruta metabólica que se encuentra alterada. Esa cepa se llama auxotrófica y presenta una mutación bioquímica o nutritiva.¹²

Mutaciones de pérdida de función

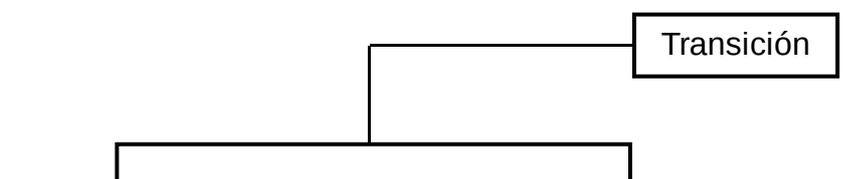
Las mutaciones suelen determinar que la función del gen en cuestión no se pueda llevar a cabo correctamente, por lo que desaparece alguna función del organismo que la presenta. Este tipo de mutaciones, las que suelen ser recesivas, se denominan mutaciones de pérdida de función. Un ejemplo es la mutación del gen *hTPH2* que produce la enzima triptófano hidroxilasa en humanos. Esta enzima está involucrada en la producción de serotonina en el cerebro. Una mutación (G1463A) de *hTPH2* determina aproximadamente un 80 % de pérdida de función de la enzima, lo que se traduce en una disminución en la producción de serotonina y se manifiesta en un tipo de depresión llamada depresión unipolar.¹³

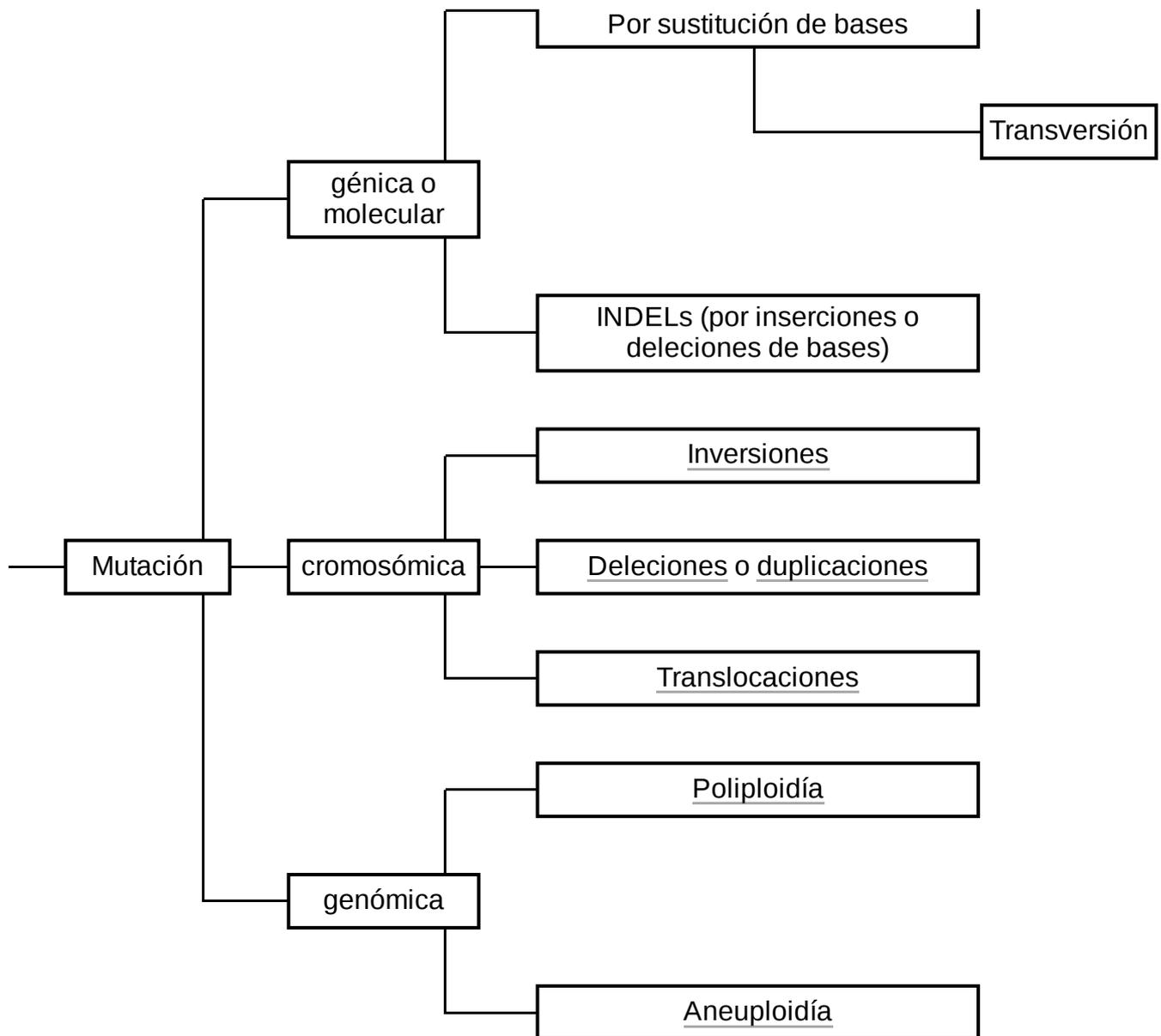
Mutaciones de ganancia de función

Cuando ocurre un cambio en el ADN, lo más normal es que corrompa algún proceso normal del ser vivo. Sin embargo, existen raras ocasiones donde una mutación puede producir una nueva función en el gen, generando un fenotipo nuevo. Si ese gen mantiene la función original, o si se trata de un gen duplicado, puede dar lugar a un primer paso en la evolución. Un caso es la resistencia a antibióticos desarrollada por algunas bacterias (por eso no es recomendable abusar de algunos antibióticos, ya que finalmente el organismo patógeno irá evolucionando y el antibiótico no le hará ningún efecto).

Tipos de mutación según el mecanismo causal

Según el mecanismo que ha provocado el cambio en el material genético, se suele hablar de tres tipos de mutaciones: **mutaciones cariotípicas o genómicas**, **mutaciones cromosómicas** y **mutaciones génicas o moleculares**. En el siguiente cuadro se describen los diferentes tipos de mutaciones y los mecanismos causales de cada una de ellas.^{4 5}





Hay una tendencia actual a considerar como mutaciones en sentido estricto solamente las génicas, mientras que los otros tipos entrarían en el término de **mutaciones cromosómicas**.

Mutaciones cromosómicas

Definición

Las mutaciones cromosómicas son modificaciones en el número total de cromosomas, la duplicación o supresión de genes o de segmentos de un cromosoma y la reordenación del material genético dentro o entre cromosomas.¹⁴

Pueden ser vistas al microscopio, sometiendo a los cromosomas a la “técnica de bandas”. De esta manera se podrá confeccionar el cariotipo.

Introducción

- Las alteraciones de la dotación diploide de cromosomas se denominan aberraciones cromosómicas o mutaciones cromosómicas.

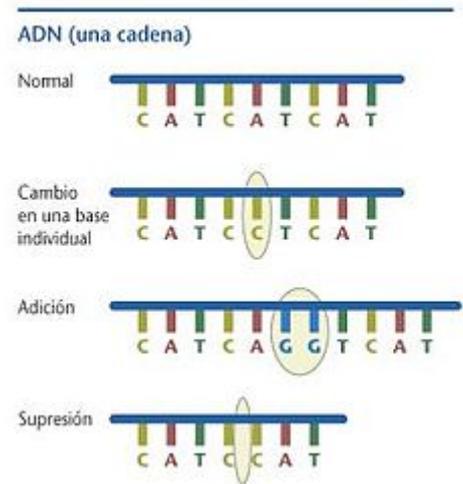
- Hay 3 tipos de mutaciones cromosómicas:

1. **Reordenamientos cromosómicos**: implican cambios en la estructura de los cromosomas (uplicación, delección, inversión, traslocación y formación de cromosomas en anillo).

2. **Aneuploidías**: supone un aumento o disminución en el número de cromosomas.

3. **Poliploidia**: presencia de conjuntos adicionales de cromosomas.

- La aneuploidia: da lugar a monosomías, trisomías, tetrasomías, etc.
- La poliploidia: dotaciones de cromosomas pueden tener orígenes idénticos o distintos, dando lugar a autopoliploides y alopoliploides, respectivamente.
- Las delecciones y uplicaciones pueden modificar grandes segmentos del cromosoma.
- Las inversiones y translocaciones dan lugar a una pequeña o ninguna pérdida de información genética.
- Los lugares frágiles son constricciones o brechas que aparecen en regiones particulares de los cromosomas con una predisposición a romperse en determinadas condiciones.
- El estudio de las series normales y anormales de cromosomas se conoce como citogenética.



Mutación de ADN



Mutación de ojos blancos en Drosophila melanogaster

Aneuploidía

La alteración en el número de cromosomas es denominada aneuploidía. La aneuploidía se define como la pérdida o ganancia de cromosomas completos en un individuo. Este fenómeno puede ocurrir en cualquiera de los cromosomas autosómicos (del 1 al 22) o sexuales (X e Y).

La ganancia de un cromosoma completo en una célula es denominada trisomía($2n+1$), y en ese caso el cariotipo del individuo estaría formado por 47 cromosomas. Probablemente la trisomía más conocida sea el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21). La pérdida de un cromosoma es denominada monosomía($2n-1$) y el número de cromosomas de cada célula sería 45. La única monosomía viable en los humanos es la del cromosoma X, que origina en los individuos que la padecen el Síndrome de Turner.



Individuo "silvestre" de ojos rojos en Drosophila melanogaster

En las células somáticas hay un mecanismo que inactiva a todos los cromosomas X menos uno, la ganancia o pérdida de un cromosoma sexual en genoma diploide altera el fenotipo normal, dando lugar a los síndromes de Klinefelter o de Turner, respectivamente.

Tal variación cromosómica se origina como un error aleatorio durante la producción de gametos. La no disyunción es el fallo de los cromosomas o de las cromátidas en separarse y desplazarse a los polos opuestos en la meiosis. Cuando esto ocurre se desbarata la distribución normal de los cromosomas en los gametos. El cromosoma afectado puede dar lugar a gametos anormales con dos miembros o con ninguno. La fecundación de estos con un gameto haploide normal da lugar a cigotos con tres miembros (trisomía) o con solo uno (monosomía) de este cromosoma. La no disyunción da lugar a una serie de situaciones aneuploides autosómicas en la especie humana y en otros organismos.

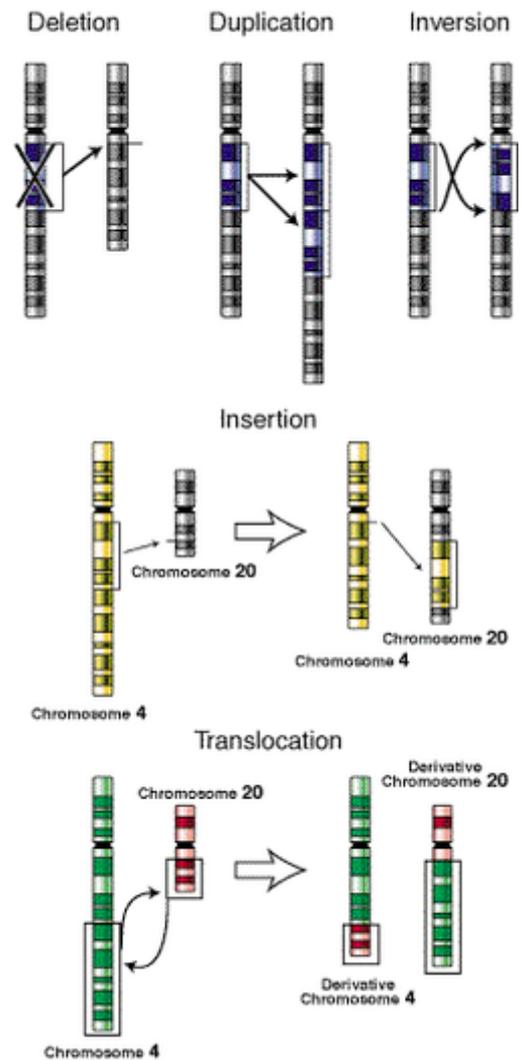
Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter se considera la anomalía gonosómica más común en los humanos. Los afectados presentan un cromosoma "X" supernumerario lo que conduce a fallo testicular primario con infertilidad e hipoandrogenismo. A pesar de la relativa frecuencia del padecimiento en recién nacidos vivos, se estima que la mitad de los productos 47, XXY se abortan de manera espontánea.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner o Monosomía X es una enfermedad genética caracterizada por presencia de un solo 'cromosoma X'. La falta de cromosoma Y determina el sexo femenino de todos los individuos afectados, y la ausencia de todo o parte del segundo cromosoma X determina la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto confiere a las mujeres que padecen el síndrome de Turner un aspecto infantil e infertilidad de por vida.

Types of mutation



Tipos de mutaciones cromosómicas

Variaciones en estructura y ordenación de los cromosomas

El otro tipo de aberración cromosómica incluye cambios estructurales que eliminan, añaden o reordenan partes sustanciales de uno o más cromosomas, se encuentran las deleciones y las duplicaciones de genes o de parte de un cromosoma y las reordenaciones del material genético mediante las que segmentos de un cromosoma se invierten, se intercambian con un segmento de un cromosoma no homólogo o simplemente se transfieren a otro cromosoma. Los intercambios y las transferencias se denominan translocaciones, en las que la localización de un gen esta cambiada dentro del genoma.

Estos cambios estructurales se deben a una o más roturas distribuidas a lo largo del cromosoma, seguidas por la pérdida o la reordenación del material genético. Los cromosomas pueden romperse espontáneamente, pero la tasa de roturas puede aumentar en células expuestas a sustancias químicas o a radiación. Aunque los extremos normales de los cromosomas, los telómeros, no se fusionan fácilmente con extremos nuevos de cromosomas rotos o con otros telómeros, los extremos producidos en los puntos de rotura son cohesivos ("pegajosos") y pueden reunirse con otros extremos rotos. Si la rotura y reunión no restablece las relaciones originales y si la alteración se produce en el plasma germinal, los gametos tendrán una reordenación estructural que será heredable.

Si la aberración se encuentra en un homólogo, pero no en el otro, se dice que los individuos son heterocigotos para la aberración. En tales casos se producen configuraciones raras en el apareamiento durante la sinapsis meiótica.

Si no hay pérdida o ganancia de material genético, los individuos que llevan la aberración en heterocigosis en uno de los dos homólogos probablemente no quedarán afectados en su fenotipo. Los complicados apareamientos de las ordenaciones dan lugar a menudo a gametos con duplicaciones o deficiencias de algunas regiones cromosómicas. Cuando esto ocurre, los descendientes de “portadores” de ciertas aberraciones tienen a menudo una mayor probabilidad de presentar cambios fenotípicos.

Translocaciones

Las translocaciones ocurren cuando un fragmento de ADN es transferido desde un cromosoma a otro no homólogo. Se incluyen:

- **Translocaciones recíprocas:** Es una translocación balanceada. No hay pérdida o ganancia neta de material genético. Los individuos portadores de translocaciones recíprocas no suelen presentar ningún fenotipo. Sin embargo, estos individuos portadores tienen riesgo de producir descendencia con translocaciones desbalanceadas, que sí pueden estar asociadas a patologías o conducir al aborto del feto. También pueden ser un problema las translocaciones recíprocas de novo, si la rotura del cromosoma tiene lugar en genes importantes.
- **Translocaciones desbalanceadas:** Hay pérdida o ganancia de material genético respecto al genotipo silvestre. Pueden suponer un problema para el individuo portador de las mismas.
- **Translocación Robertsoniana:** Son translocaciones “casi” equilibradas. Este tipo de mutación cromosómica tiene lugar con la fusión de los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos. Los brazos cortos de ambos cromosomas se pierden. El cariotipo de los individuos con este tipo de translocaciones muestra 45 cromosomas, sin embargo no produce anomalía fenotípica puesto que casi todo el material genético está presente. Las translocaciones Robertsonianas en un individuo pueden ser responsables de translocaciones desbalanceadas en su descendencia.

Mutaciones cromosómicas y cáncer

La mayoría de los tumores contienen varios tipos de mutaciones cromosómicas. Algunos tumores se asocian con deleciones, inversiones o translocaciones específicos.

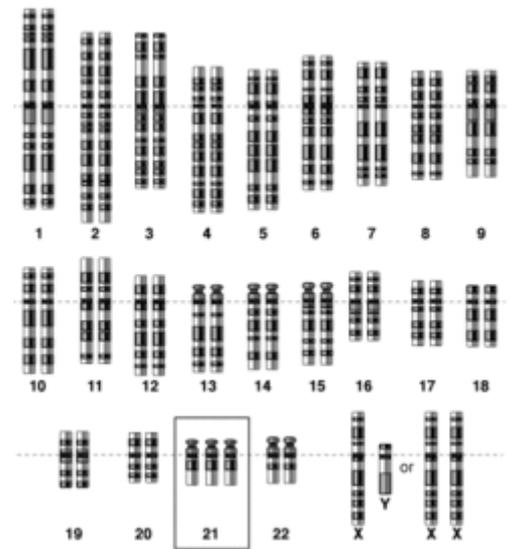
1. Las deleciones pueden eliminar o inactivar los genes que controlan el ciclo celular;
 2. Las inversiones y las translocaciones pueden causar rupturas en los genes supresores de tumores, fusionar genes que producen proteínas cancerígenas o mover genes a nuevas ubicaciones, donde quedan bajo la influencia de diferentes secuencias reguladoras.
- El papel de las mutaciones en el cáncer.

Las mutaciones en los genes regulatorios claves (los supresores de tumor y los protooncogenes) alteran el estado de las células y pueden causar el crecimiento irregular visto en el cáncer. Para casi todos los tipos de cáncer que se han estudiado hasta la fecha, parece que la transición de una célula sana y normal a una célula cancerosa es una progresión por pasos que requiere cambios genéticos en varios oncogenes y supresores de tumor diferentes. Esta es la razón por la cual el cáncer es mucho más prevalente en individuos de edades mayores. Para generar una célula cancerosa, una serie de mutaciones deben ocurrir en la misma célula. Ya que la probabilidad de que cualquier gen sea mutado es muy baja, es razonable decir que la probabilidad de varias mutaciones en la misma célula es aún más improbable.

Mutaciones genómicas o numéricas

Son las mutaciones que afectan al número de cromosomas o todo el complemento cromosómico (todo el genoma).¹⁵

- **Poliploidía:** Es la mutación que consiste en el aumento del número normal de "juegos de cromosomas". Los seres poliploides pueden ser autopoliploides, si todos los juegos proceden de la misma especie, o alopoliploides, si proceden de la hibridación, es decir, del cruce de dos especies diferentes.
- **Haploidía:** Son las mutaciones que provocan una disminución en el número de juegos de cromosomas.
- **Aneuploidía:** Son las mutaciones que afectan solo a un número de ejemplares de un cromosoma o más, pero sin llegar a afectar al juego completo. Las aneuploidías pueden ser monosomías, trisomías, tetrasomías, etc, cuando en lugar de dos ejemplares de cada tipo de cromosomas, que es lo normal, hay o solo uno, o tres, o cuatro, etc. Entre las aneuploidías podemos encontrar diferentes tipos de trastornos genéticos en humanos como pueden ser:
 - Trisomía 21 o Síndrome de Down que tienen 47 cromosomas.
 - Trisomía 18 o Síndrome de Edwards. También tienen 47 cromosomas.
 - Trisomía 13 o Síndrome de Patau.
 - Monosomía X o Síndrome de Turner.
 - Trisomía sexual XXX o Síndrome del triple X.
 - Trisomía sexual XXY o Síndrome de Klinefelter.
 - Trisomía sexual XYY o Síndrome del doble Y.



La trisomía en el par cromosómico 21 en los humanos ocasiona el Síndrome de Down

Mutaciones génicas o moleculares

Son las mutaciones que alteran la secuencia de nucleótidos del ADN.^{16 17} Estas mutaciones pueden llevar a la sustitución de aminoácidos en las proteínas resultantes. Un cambio en un solo aminoácido puede no ser importante si es conservativo y ocurre fuera del sitio activo de la proteína.

Así, existen las denominadas *mutaciones sinónimas* o "mutaciones silenciosas" en las que la mutación altera la base situada en la tercera posición del codón pero no causa sustitución aminoacídica debido a la redundancia del código genético. El aminoácido insertado será el mismo que antes de la mutación. Por el contrario, las mutaciones no sinónimas son aquellas que sí dan lugar a una sustitución aminacídica. También, en el caso de las *mutaciones neutras*, el aminoácido insertado es distinto pero con unas propiedades fisicoquímicas similares, por ejemplo la sustitución de glutámico por aspártico puede no tener efectos funcionales en la proteína debido a que los dos son ácidos y similares en tamaño. También podrían considerarse neutras aquellas mutaciones que afecten a zonas del genoma sin función aparente, como las repeticiones en tándem o dispersas, las zonas intergénicas y los intrones.¹⁸

De lo contrario, la mutación génica o también llamada *puntual*, puede tener consecuencias severas, como por ejemplo:

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

Bases moleculares de la mutación génica

- Mutación por sustitución de bases: Se producen al cambiar en una posición un par de bases por otro (son las bases nitrogenadas las que distinguen los nucleótidos de una cadena). Distinguimos dos tipos que se producen por diferentes mecanismos bioquímicos:¹⁸
 - Mutaciones transicionales o simplemente *transiciones*, cuando un par de bases es sustituido por su alternativa del mismo tipo. Las dos bases púricas son adenina (A) y guanina (G), y las dos pirimídicas son citosina (C) y timina (T). La sustitución de un par AT, por ejemplo, por un par GC, sería una transición.
 - Mutaciones transversionales o transversiones, cuando un par de bases es sustituida por otra del otro tipo. Por ejemplo, la sustitución del par AT por TA o por CG.
- Mutaciones de corrimiento estructural, cuando se añaden o se quitan pares de nucleótidos alterándose la longitud de la cadena. Si se añaden o quitan pares en un número que no sea múltiplo de tres (es decir si no se trata de un número exacto de codones), las consecuencias son especialmente graves, porque a partir de ese punto, y no solo en él, toda la información queda alterada. Hay dos casos:
 - Mutación por pérdida o delección de nucleótidos: en la secuencia de nucleótidos se pierde uno y la cadena se acorta en una unidad.
 - Mutación por inserción de nuevos nucleótidos: Dentro de la secuencia del ADN se introducen nucleótidos adicionales, interpuestos entre los que ya había, alargándose correspondientemente la cadena.¹⁸
- Mutaciones en los sitios de corte y empalme, montaje o ajuste (Splicing)

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

Mutaciones espontáneas o inducidas

Las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas. Las primeras son aquellas que surgen normalmente como consecuencia de errores durante el proceso de replicación del ADN.¹⁹ Tales errores ocurren con una probabilidad de 10^{-7} en células haploides y 10^{-14} en diploides.¹⁸

Mutaciones inducidas

Las mutaciones inducidas surgen como consecuencia de la exposición a mutágenos químicos o biológicos o a radiaciones. Entre los **mutágenos químicos** se pueden citar:

- los **análogos de bases** del ADN (como la 2-aminopurina), moléculas que se parecen estructuralmente a las bases púricas o pirimidínicas pero que muestran propiedades de apareamiento erróneas;
- los **agentes alquilantes** como la nitrosoguanidina, que reacciona directamente con el ADN originando cambios químicos en una u otra base y produciendo también apareamientos erróneos;
- y, por último, los **agentes intercalantes** como las acridinas, que se intercalan entre 2 pares de bases del ADN, separándolas entre sí.

Como **mutágenos biológicos** podemos considerar la existencia de *transposones* o *virus* capaces de integrarse en el genoma.

Las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos cósmicos y rayos gamma) y no ionizantes (sobre todo la radiación ultravioleta) también inducen mutaciones en el ADN; las primeras se originan por los radicales libres que reaccionan con el ADN inactivándolo, y las segundas aparecen como consecuencia de la formación de dímeros de pirimidina en el ADN, es decir, como consecuencia de la unión covalente de 2 bases pirimidínicas adyacentes.

Un agente utilizado a menudo para inducir mutaciones (mutagénesis) en organismos experimentales es el **EMS** (sulfato de etilmetano). Este mutágeno puede alterar la secuencia del DNA de diversas maneras como modificar químicamente las bases de G en DNA. Esta alteración en la secuencia de un gen se conoce como mutación puntual.

Mutaciones espontáneas

Las principales causas de las mutaciones que se producen de forma natural o normal en las poblaciones son tres: los errores durante la replicación del ADN, las lesiones o daños fortuitos en el ADN y la movilización en el genoma de los elementos genéticos transponibles.

Errores en la replicación

Durante la replicación del ADN pueden ocurrir diversos tipos de errores que conducen a la generación de mutaciones. Los tres tipos de errores más frecuentes son:

- La tautomería: las bases nitrogenadas se encuentran habitualmente en su forma cetónica y con menos frecuencia aparecen en su forma tautomérica enólica o imino. Las formas tautoméricas o enólicas de las bases nitrogenadas (A*, T*, G* y C*) muestran relaciones de apareamiento distintas que las formas cetónicas: A*-C, T*-G, G*-T y C*-A. El cambio de la forma normal cetónica a la forma enólica produce transiciones.²⁰ Los errores en el apareamiento incorrecto de las bases nitrogenadas pueden ser detectados por la función correctora de pruebas de la ADN polimerasa III.

- Las mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura: se trata de inserciones o deleciones de uno o muy pocos nucleótidos. Según un modelo propuesto por Streisinger, estas mutaciones se producen con frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En las regiones con secuencias repetidas, por ejemplo, TTTTTTTTTT..., o por ejemplo, GCGCGCGCGCGCG..., durante la replicación se puede producir el deslizamiento de una de las dos hélices (la hélice molde o la de nueva síntesis) dando lugar a lo que se llama "apareamiento erróneo deslizado". El deslizamiento de la hélice de nueva síntesis da lugar a una adición, mientras que el deslizamiento de la hélice molde origina una delección. En el gen *lac I* (gen estructural de la proteína represora) de *E. coli* se han encontrado puntos calientes (regiones en las que la mutación es muy frecuente) que coinciden con secuencias repetidas: un ejemplo es el punto caliente CTGG CTGG CTGG.
- Deleciones y duplicaciones grandes: las deleciones y duplicaciones de regiones relativamente grandes también se han detectado con bastante frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En el gen *lac I* de *E. coli* se han detectado deleciones grandes que tienen lugar entre secuencias repetidas. Se cree que estas mutaciones podrían producirse por un sistema semejante al propuesto por Streisinger ("Apareamiento erróneo deslizado") o bien por entrecruzamiento desigual.¹⁸

Lesiones o daños fortuitos en el ADN

Pueden darse tres tipos de daños fortuitos en el ADN:

- La despurinización consiste en la ruptura del enlace glucosídico entre la base nitrogenada y el azúcar al que está unida con pérdida de una adenina o de una guanina. Como consecuencia aparecen sitios apurínicos (o sea, sin bases púricas).²¹ 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.
- La desaminación consiste en la pérdida de grupos amino. La citosina por desaminación se convierte en uracilo y el uracilo empareja con adenina produciéndose transiciones: GC → AT. El uracilo no forma parte del ADN, existiendo una enzima llamada glucosidasa de uracilo encargada de detectar la presencia de este tipo de base en el ADN y retirarlo. Al retirar el uracilo se produce una sede o sitio 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.
- Los 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 en 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina que aparea con la Adenina. La 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina recibe el nombre abreviado de 8-oxo-G. Esta alteración del ADN produce transversiones: GC → TA.¹⁸



Antennapedia en *Drosophila melanogaster*

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 un delección 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 Barbara McClintock (1951 a 1957) en el 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

En Bacterias existen dos 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.).

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.

Transposones en eucariotas

- **Transposones en plantas**

Los transposones fueron descubiertos por Barbara McClintock (entre 1951 y 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 se pueden distinguir dos clases:

Los elementos autónomos: capaces de escindirse de la sede donadora y transponerse.



D. melanogaster types (clockwise): brown eyes with black body, cinnabar eyes, sepia eyes with ebony body, vermilion eyes, white eyes, and wild-type eyes with yellow body Drosophila melanogaster



Drosophila melanogaster mutation: yellow cross-veinless forked fruit fly. Drosophila melanogaster

Los elementos no autónomos: son estables, y solamente se vuelven inestables en presencia de los autónomos en posición trans.

En el sistema *Ac-Ds* (Activador-Disociación) estudiado por 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*. También se han encontrado transposones en otras especies de plantas, tales como en la "boca de dragón" o "conejo" (*Anthirrhinum majus*), en *Petunia* y en soja (*Glycine max*), etc..

- 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.

Retroseudogenes: 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.

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 tándem, 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.

Dominancia y recesividad de las mutaciones

La mayoría de las mutaciones son recesivas

La mayoría de las mutaciones son recesivas debido a que la mayor parte de los genes codifica para enzimas. Si un gen está inactivo se produce una reducción en el nivel de actividad de la enzima que puede no ser superior al 50 % ya que el nivel de transcripción de los genes residuales puede aumentarse por regulación en respuesta a cualquier aumento en la concentración del sustrato. Asimismo, la proteína en sí misma puede estar sujeta a regulación (por fosforilación, por ejemplo) de tal forma que su actividad pueda ser aumentada para compensar cualquier falta en el número de moléculas. En cualquier caso, a menos que la enzima controle la velocidad del paso limitante en la ruta bioquímica, una reducción en la cantidad de producto puede no importar. El fenotipo. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual convierte el aminoácido fenilalanina a tirosina. Si un individuo es homocigota para alelos que eliminen completamente cualquier actividad de esta enzima, la fenilalanina no podrá ser metabolizada y aumentará sus niveles en sangre hasta un punto en el cual comienza a ser dañina para el cerebro en desarrollo. Es de rutina determinar esta condición en los recién nacidos mediante el análisis de una pequeña gota de sangre (Test Guthrie). Este estudio ha revelado que existen pocas personas con una condición conocida como Hiperfenilalaninemia Benigna. Estos individuos tienen niveles moderadamente altos de fenilalanina en sangre. Sus niveles de fenilalanina hidroxilasa constituyen aproximadamente el 5 % del normal. A pesar de esto, son aparentemente perfectamente saludables y no sufren de las anomalías cerebrales causadas por la falta total de la actividad enzimática.

Pero no todas las mutaciones recesivas afectan a genes que codifican para la síntesis de enzimas. Un ejemplo de ello lo tenemos en la Beta-Talasemia. Esta enfermedad se produce por alteraciones en el gen **HBB** (localizado en el cromosoma 11) que codifica para la cadena beta de la hemoglobina y que se transmite con una herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en este gen conducen a una disminución o ausencia de síntesis de la cadena de beta globina lo que da lugar a una hemoglobina deficitaria, que afecta a la unión y transporte del oxígeno, generando anemia más o menos severa dependiendo del tipo de mutación y si ésta está en homocigosis o en heterocigosis en los pacientes. Se han descrito más de 200 mutaciones en este gen; una de ellas es la mutación sin sentido **Gln40stop**, en la que se introduce un codón temprano de parada generando una proteína truncada y que parece ser exclusiva de la población de la isla de Cerdeña. Esta mutación presenta una frecuencia superior al 5% entre la población sarda frente a menos de un 0.1% en cualquier otra población de las consultadas en bases de datos como por ejemplo la del Proyecto 1000 genomas.²²

Mutaciones dominantes

Haploinsuficiencia

En este caso, la cantidad de producto de un gen no es suficiente para que el metabolismo sea el normal. Quizás la enzima producida sea la responsable de regular la velocidad del paso limitante en una reacción de una ruta metabólica. La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una displasia vascular autosómica dominante que lleva a telangiectasias y malformaciones arteriovenosas de la piel, mucosas y vísceras, provocando ocasionalmente la muerte por sangrados incontrolados. Está causada por una mutación en el gen ENG, que codifica para la endoglina, proteína receptora del factor beta transformante de crecimiento (TGF-beta). Quizás el TGF-beta no sea capaz de ejercer un efecto suficiente en las células cuando solo está presente la mitad de la cantidad normal del receptor.^{23 24 25}

Efecto dominante negativo

Ciertas enzimas tienen una estructura multimérica (compuesta por varias unidades) y la inserción de un componente defectuoso dentro de esa estructura puede destruir la actividad de todo el complejo. El producto de un gen defectuoso, entonces, interfiere con la acción del alelo normal. Ejemplos de este efecto son las

mutaciones que causan la osteogénesis imperfecta y ciertos tumores intestinales.^{26 27}

Ganancia de función

Es imposible imaginar que por una mutación un gen pueda ganar una nueva actividad, pero quizá el sitio activo de una enzima pueda ser alterado de tal forma que desarrolle especificidad por un nuevo sustrato. Si esto es así, cómo puede ocurrir la evolución? Ejemplos en genética humana de genes con 2 alelos tan diferentes son raras pero un ejemplo está dado por el locus ABO. La diferencia entre los loci A y B está determinada por 7 cambios nucleotídicos que llevaron a cambios en 4 aminoácidos. Probablemente solo uno de estos cambios es responsable del cambio en especificidad entre las enzimas alfa-3-N-acetil-D-galactosaminiltransferasa (A) y alfa-3-D-galactosiltransferasa. También hay muchos ejemplos de la evolución humana donde muchos genes se han duplicado y en consecuencia han divergido en sus especificidades por el sustrato. En el cromosoma 14 hay un pequeño grupo de 3 genes relacionados, alfa-1-antitripsina (AAT), alfa-1-antiquimotripsina (ACT) y un gen relacionado que ha divergido de tal forma que probablemente ya no sea funcional. Las relaciones estructurales entre AAT y ACT son muy obvias y ambos son inhibidores de proteasas, pero ahora claramente cumplen roles levemente diferentes debido a que tienen diferentes actividades contra un rango de proteasas y están bajo una regulación diferente.

Dominancia a nivel orgánico pero recesividad a nivel celular

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

Tasas de mutación

Las tasas de mutación han sido medidas en una gran variedad de organismos. En mamíferos la tasa de mutación de 1 en $2,2 * 10^9$ bases nucleotídicas,²⁸ mientras que, en el otro extremo de la escala los virus de ARN tienen una tasa de mutación del orden de 1 en 10^6 .²⁹ La cantidad de mutaciones tiene relación con el tipo de enzima involucrada en la copia del material genético. Esta enzima (ADN o ARN Polimerasa, según el caso) tiene distintas tasas de error y esto incide directamente en el número final de mutaciones. A pesar de que la incidencia de las mutaciones es relativamente grande en relación con el número de organismos de cada especie, la evolución no depende solo de las mutaciones que surgen en cada generación, sino de la interacción de toda esta acumulación de variabilidad con la selección natural y la deriva genética durante la evolución de las especies.

Mutaciones y polimorfismos

Las mutaciones pueden considerarse patológicas o anormales, mientras que los polimorfismos son variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos a otros y que superan el uno por ciento en la población, por lo que no puede considerarse patológico. La mayoría de los polimorfismos proceden de mutaciones silentes.

Contribución de las mutaciones al organismo

La contribución de las mutaciones a los tejidos es diferente, lo que puede deberse a las distintas tasas de mutación por división celular y al distinto número de divisiones celulares en cada tejido.

Además, sabiendo los procesos mutacionales, las tasas de mutación y el proceso de desarrollo de los tejidos, se puede conocer la historia de las células individuales. Para lo que hay que basarse en la secuenciación del genoma celular.

Mutación y evolución

Las mutaciones son la materia prima de la evolución biológica. La evolución tiene lugar cuando una nueva versión de un gen, que originalmente surge por una mutación, aumenta su frecuencia y se extiende a la especie gracias a la selección natural o a tendencias genéticas aleatorias (fluctuaciones casuales en la frecuencia de los genes). Antes se pensaba que las mutaciones dirigían la evolución, pero en la actualidad se cree que la principal fuerza directora de la evolución es la selección natural, no las mutaciones. No obstante, sin mutaciones las especies no evolucionarían.

La selección natural actúa para incrementar la frecuencia de las mutaciones ventajosas, que es como se produce el cambio evolutivo, ya que esos organismos con mutaciones ventajosas tienen más posibilidades de sobrevivir, reproducirse y transmitir las mutaciones a su descendencia.

La selección natural actúa para eliminar las mutaciones desventajosas; por tanto, está actuando continuamente para proteger a la especie de la decadencia mutacional. Sin embargo, la mutación desventajosa surge a la misma velocidad a la que la selección natural la elimina, por lo que las poblaciones nunca están completamente limpias de formas mutantes desventajosas de los genes. Esas mutaciones que no resultan ventajosas pueden ser el origen de enfermedades genéticas que pueden transmitirse a la siguiente generación.

La selección natural no actúa sobre las mutaciones neutrales, pero las mutaciones neutrales pueden cambiar de frecuencia por procesos aleatorios. Existen controversias sobre el porcentaje de mutaciones que son neutrales, pero generalmente se acepta que, dentro de las mutaciones no neutras, las mutaciones desventajosas son mucho más frecuentes que las mutaciones ventajosas. Por tanto, la selección natural suele actuar para reducir el porcentaje de mutaciones al mínimo posible; de hecho, el porcentaje de mutaciones observado es bastante bajo.

Mutación y cáncer

El cáncer está causado por alteraciones en oncogenes, genes supresores de tumores y/o genes de micro ARN. Un solo cambio genético es usualmente insuficiente para que se desarrolle un tumor maligno. La mayor parte de la evidencia indica que tal desarrollo involucra un proceso de varios pasos secuenciales en los cuales ocurren alteraciones en varios, frecuentemente muchos, de estos genes.³⁰ Un oncogén es un gen que, cuando es desregulado, participa en el inicio y desarrollo del cáncer. Las mutaciones génicas que dan como resultado la activación de los oncogenes incrementan la posibilidad de que una célula normal se convierta en una célula tumoral. Desde la década de los '70 se han identificado docenas de oncogenes en los seres humanos. Los oncogenes, al menos en sentido figurado, son los perpetuos antagonistas de los genes supresores tumorales, los cuales actúan previniendo el daño del ADN y mantienen las funciones celulares bajo un equilibrado control. Existe mucha evidencia que apoya la noción de que la pérdida o inactivación por mutaciones puntuales de los genes supresores de tumores puede llevar a una célula a transformarse en cancerosa.³¹ Los oncogenes se originan a partir de mutaciones en genes normales, llamados proto-oncogenes. Los proto-oncogenes usualmente codifican para proteínas que ayudan a regular el ciclo celular o la diferenciación celular y se hallan frecuentemente involucrados en la transducción de señal y en la ejecución de señales mitogénicas.³² Se ha descubierto, por otro lado, que los micro ARNs (pequeños ARNs de 20 a 25 nucleótidos de longitud) pueden controlar la expresión de los oncogenes regulándolos negativamente.³³ Por esa razón, las mutaciones en los micro ARNs pueden llevar a la activación de los oncogenes.³⁴

Hipermutación somática

La hipermutación somática (o SHM, por sus siglas en inglés) es un mecanismo celular, que forma parte del modo en cómo se adapta el sistema inmune a nuevos elementos extraños (por ejemplo bacterias). Su función es diversificar los receptores que usa el sistema inmunitario para reconocer elementos extraños (antígeno) y permite al sistema inmune adaptar su respuesta a las nuevas amenazas que se producen a lo largo de la vida de un organismo.³⁵ La hipermutación somática implica un proceso de mutación *programada* que afecta a las regiones variables de los genes de inmunoglobulina. A diferencia de muchos otros tipos de mutación, la SHM afecta solo a células inmunitarias individuales y sus mutaciones, por lo tanto, no se transmiten a la descendencia.³⁵

Diferentes tipos de mutación

La mutación se define tradicionalmente como una modificación en la información genética, producida por un cambio brusco y de tipo hereditario, interviniendo uno o varios caracteres.

Sin embargo, la puesta en evidencia del ADN como soporte químico de la información genética y la posibilidad de acceder al conocimiento específico de la secuencia de nucleótidos que caracteriza cada cromosoma ha llevado a proponer una nueva definición: Todo cambio que afecta la secuencia de nucleótidos es una mutación.³⁶

Mutaciones y genética de poblaciones

Además, a nivel de la genética de poblaciones se define como un error en la reproducción conforme al mensaje hereditario. Ella va a transformar un alelo en otro, nuevo o ya existente en la población. El rol de la mutación en la evolución es primordial, porque es la única fuente de genes nuevos. Sin embargo, una vez que un nuevo gen ha aparecido en la población, ya no es él mismo quien va a determinar su futuro: si este nuevo alelo es más favorable o desfavorable que los antiguos, será la selección natural la que va a determinar la evolución posterior de su frecuencia en la población.³⁷

A nivel de población, la persistencia depende de la mantención de la información genética. Para lograr esto, los organismos intentan disminuir la tasa de mutación y limitar las mutaciones deletéreas. Sin embargo, la adaptación a nuevas situaciones necesita un cierto nivel de variación genética para obtener mutaciones raras y benéficas. El número de mutaciones de una población es determinado por el tamaño de ella, además de la tasa de mutación del organismo. En consecuencia, para todo tamaño de población determinado, un organismo deberá desarrollar una tasa de mutación que optimice entre las mutaciones deletéreas comunes, y las raras mutaciones beneficiosas, que aumentan la adaptación a largo plazo. La relación óptima entre costo y beneficio deberá cambiar de acuerdo a las circunstancias y los hábitos de vida. Una tasa de mutación elevada podría ser más costosa para un organismo bien adaptado a su medioambiente constante, que para un organismo mal adaptado a un medioambiente que está en continuo cambio.³⁸ De cualquier manera y en general, la tasa de mutación es minimizada por la selección. Hay, por otro lado, argumentos teóricos que muestran que las mutaciones pueden ser seleccionadas positivamente por el hecho de crecer en un medioambiente determinado, donde la selección necesita de mutantes raros repetidos y que la variabilidad genética es limitada. Esto sucede cuando la población es pequeña y los mutantes raros pueden ofrecer una ventaja selectiva (por ejemplo resistencia a los antibióticos) más importante que el costo selectivo para la adaptación.

Por ejemplo, en el caso de VIH, numerosas mutaciones aleatorias se producen a cada ciclo de la replicación viral, debido a la poca fidelidad que posee la transcriptasa inversa durante la transcripción. Algunas de estas mutaciones serán seleccionadas, por la presión que ejercen los Linfocitos T Citotóxicos (CTL) específicos para

los epítomos salvajes. O las respuestas citotóxicas tempranas parecen tener una actividad anti-viral más eficaz, y el escape a esta respuesta explicaría la progresión viral.^{39 40}

Tipos de mutación en el VIH

Diferentes tipos de mutaciones pueden perturbar la presentación de moléculas del CMHI. Mutaciones a nivel de regiones colindantes de los epítomos van a intervenir con la capacidad de separación de proteínas virales por el proteosoma o con la capacidad de transporte celular. De la misma manera, mutaciones que suceden en los epítomos mismos, disminuyen la respuesta citotóxica específica para los CTL. Si estas mutaciones conciernen los residuos de anclaje, ellas podrían provocar una inhibición completa de la unión del péptido con las moléculas de CMHI.

En fin, las mutaciones relacionadas con los aminoácidos relacionados con los residuos de anclaje en los epítomos pueden igualmente modificar la interacción del péptido con la molécula del CMHI por motivos de conformación espacial. Si la unión CMHI-Péptido no es estable, el complejo es separado antes de la unión con el TCR (T Cell Receptor) y el reconocimiento del péptido por los linfocitos T citotóxicos no se llevará a cabo. Es así como el virus de VIH está obligado a estar en un permanente equilibrio entre las mutaciones de escape a la respuesta inmune y el costo funcional para él que podrían estar ligadas a estas mutaciones, como una disminución en la adaptación o de su poder infectante. Por otro lado, ha sido demostrado que en el caso de la respuesta por los CTL, las mutaciones ocurridas en regiones funcionales importantes conducirían a la no viabilidad de estos mutantes. Por ejemplo, mutaciones de escape a CTL en regiones codantes Gag p-24 van a producir una disminución significativa en la adaptación viral, por el contrario una mutación de escape en las regiones codantes Env gp-120 no tienen efecto en la adaptación viral.^{41 42}

Véase también

- Deleción
- Diversidad genética
- Mutacionismo
- Evolución biológica
- Selección natural
- Poliploidía
- Aneuploidía
- Adermatoglifia

Referencias

1. Jorde, Lynn B.; Carey, John C.; Bamshad, Michael J. (2011). *Genética médica* (https://books.google.es/books?id=_j-nB4wq7VQC&pg=PA26&dq=mutaci%C3%B3n+se+define+como&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi_3eewwKzXAhWCuBoKHQvaCQUQ6AEIJjAA#v=onepage&q=mutaci%C3%B3n%20se%20define%20como&f=false). Elsevier España. ISBN 9788480867153. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
2. Bachmann, Konrad (1978). *Biología para médicos: conceptos básicos para las facultades de medicina, farmacia y biología* (<https://books.google.es/books?id=dwPg88Wq2xYC&pg=PA155&dq=unidad+gen%C3%A9tica+capaz+de+mutar+es&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjK1u7VwKzXAhVGrxoKHfIPCLsQ6AEIJjAA#v=onepage&q=unidad%20gen%C3%A9tica%20capaz%20de%20mutar%20es&f=false>). Reverte. ISBN 9788429118049. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
3. Mario, Jautigoity Sergio (5 de mayo de 2014). *¿Dios Existe? No importa. Tomo I* (<https://books.google.es/books?id=RPoOBAAAQBAJ&pg=PA119&dq=seres+pluricelulares>

- +mutaciones+heredadas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj3v_iWwazXAhXC2BoKHXRDAocQ6AEIJjAA#v=onepage&q=seres%20pluricelulares%20mutaciones%20heredadas&f=false). Editorial Dunken. ISBN 9789870270676. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
4. Stickberger, M. W. *Genetics*. Macmillan, Nueva York, 3.^a edición, 1985. ISBN 978-0-02-418070-4.
 5. Klug, W. S. & Cummings, M. R. *Concepts of Genetics*. Prentice Hall, 6.^a edición, 2000.
 6. DL Imes, LA Geary, RA Grahn, and LA Lyons: "Albinism in the domestic cat (*Felis catus*) is associated with a tyrosinase (TYR) mutation." *Anim Genet*. 2006 April; 37(2): 175–178. doi: 10.1111/j.1365-2052.2005.01409.x. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16573534>
 7. Echeverría, Ana Barahona; Pinar, Susana; Ayala, Francisco José (2003). *La genética en México: institucionalización de una disciplina* (<https://books.google.es/books?id=YjUTMZitWEYC&pg=PA48&dq=La+teor%C3%ADa+de+la+mutaci%C3%B3n+Hugo+de+Vries&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiNuYjMwazXAhXF0RoKHYKqBogQ6AEIJjAA#v=onepage&q=La%20teor%C3%ADa%20de%20la%20mutaci%C3%B3n%20Hugo%20de%20Vries&f=false>). UNAM. ISBN 9789683677488. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 8. Oliva, Rafael (2004). *Genética médica* (https://books.google.es/books?id=9sCJ80bEsRsC&pg=PA52&dq=mutaciones+genicas+cromos%C3%B3micas+gen%C3%B3micas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiFj_nuwqzXAhWEExoKHxZaArUQ6AEIJjAA#v=onepage&q=mutaciones%20genicas%20cromos%C3%B3micas%20gen%C3%B3micas&f=false). Edicions Universitat Barcelona. ISBN 9788447528097. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 9. Chuaqui, B. Capítulo 9. Neuropatología. *FACOMATOSIS, MALFORMACIONES Y LESIONES ENCEFALICAS PERINATALES*. [1] (<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/anatomiapatologica/09Neuropatologia/9facomatosis.html>)
 10. Fernández Peralta, A.M. 2002. Fundamentos moleculares y citogenéticos de la variación genética. En: *Genética*, Capítulo 22. . Ed. Ariel, España. ISBN 84-344-8056-5
 11. Pumarola, A. (1987). *Microbiología y parasitología médica* (<https://books.google.es/books?id=Nlego0fDRUQC&pg=PA90&dq=Mutaciones+bioqu%C3%ADmicas+o+nutritivas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwigqo-D9KzXAhUBOhoKHbaoBVcQ6AEIQTAE#v=onepage&q=Mutaciones%20bioqu%C3%ADmicas%20o%20nutritivas&f=false>). Elsevier España. ISBN 9788445800607. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 12. E. L. Tatum, R. W. Barratt, Nils Fries and David Bonner. 1950. Biochemical Mutant Strains of *Neurospora* Produced by Physical and Chemical Treatment. *American Journal of Botany*, Vol. 37, No. 1, pp. 38-46
 13. X. Zhang, R. Gainetdinov, J. Beaulieu, T. Sotnikova, L. Burch, R. Williams, D. Schwartz, K. Krishnan, M. Caron. 2004. Loss-of-Function Mutation in Tryptophan Hydroxylase-2 Identified in Unipolar Major Depression (<http://www.sciencedirect.com/science?ob=ArticleURL&udi=B6WSS-4F60R7J-5&user=10&rdoc=1&fmt=&orig=search&sort=d&view=c&acct=C000050221&version=1&urlVersion=0&userid=10&md5=462ab7f0e41f56e2753c6f39f0b66c59>). *Neuron*, Volume 45, Issue 1, Pages 11-16
 14. Oliva, Rafael (2004). *Genética médica* (https://books.google.es/books?id=9sCJ80bEsRsC&pg=PA52&dq=mutaciones+genicas+cromos%C3%B3micas+gen%C3%B3micas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiFj_nuwqzXAhWEExoKHxZaArUQ6AEIJjAA#v=onepage&q=mutaciones%20genicas%20cromos%C3%B3micas%20gen%C3%B3micas&f=false). Edicions Universitat Barcelona. ISBN 9788447528097. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 15. Oliva, Rafael (2004). *Genética médica* (<https://books.google.es/books?id=9sCJ80bEsRsC&pg=PA52&dq=Mutaciones+gen%C3%B3micas+o+num%C3%A9ricas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiwoMCJ9azXAhVEnRoKHftfBj4Q6AEIJjAA#v=onepage&q=Mutaciones%20gen%C3%B3micas%20o%20num%C3%A9ricas&f=false>). Edicions Universitat Barcelona. ISBN 9788447528097. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 16. Ferriz, Dorcas J. Orengo (2012-11). *Fundamentos de biología molecular* (https://books.google.es/books?id=N9-wZff3W_YC&pg=PA146&dq=Mutaciones+g%C3%A9nicas+o+moleculares+son&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwij8snU9azXAhXBtBoKHXY7DUIQ6)

- AEIODAD#v=onepage&q=Mutaciones%20g%C3%A9nicas%20o%20moleculares%20son&f=false). Editorial UOC. ISBN 9788490292402. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
17. Pierce, Benjamin A. (2009-07). *Genética: Un enfoque conceptual* (<https://books.google.es/books?id=ALR9bgLtFhYC&pg=PA473&dq=Mutaciones+g%C3%A9nicas+o+moleculares+son&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiqz-f8v-HYAhXJDpoKHW6XDBsQ6AEIJzAA#v=onepage&q=Mutaciones%20g%C3%A9nicas%20o%20moleculares%20son&f=false>). Ed. Médica Panamericana. ISBN 9788498352160. Consultado el 18 de enero de 2018.
 18. Griffiths A.J.F., William M. Gelbart, Jeffrey H. Miller and Richard Lewontin (1999). *The Molecular Basis of Mutation* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=Mutations,Gene&rid=mga.section.996>). In *Modern Genetic Analysis*. W. H. Freeman and Company ISBN 0-7167-3597-0.
 19. Sadava, David; Purves, William H. (30 de junio de 2009). *Vida / Life: La ciencia de la biología / The Science of Biology* (<https://books.google.es/books?id=Rlw3cKDaMfEC&pg=PA278&dq=Mutaciones+espont%C3%A1neas+o+inducidas+son&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjepfaK9qzXAhXH0xoKHb8KB-AQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Mutaciones%20espont%C3%A1neas%20o%20inducidas%20son&f=false>). Ed. Médica Panamericana. ISBN 9789500682695. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 20. «estructura: propiedades de las bases» (http://sebbm.es/BioROM/contenido/av_bma/apuntes/T2/t2_propBN.htm). *sebbm.es*. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 21. Arderiu, X. Fuentes (1998). *Bioquímica clínica y patología molecular* (<https://books.google.es/books?id=nM8ED6gYou0C&pg=PA641&dq=despurinizaci%C3%B3n+consiste&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiH5umn-KzXAhWMvBoKHSOTCilQ6AEIJjAA#v=onepage&q=despurinizaci%C3%B3n%20consiste&f=false>). Reverte. ISBN 9788429118551. Consultado el 7 de noviembre de 2017.
 22. *Genome sequencing elucidates Sardinian genetic architecture and augments association analyses for lipid and blood inflammatory markers* (<http://www.nature.com/ng/journal/v47/n11/full/ng.3368.html>)
 23. Yamaguchi, H.; Azuma, H.; Shigekiyo, T.; Inoue, H.; Saito, S. (1997), «A novel missense mutation in the endoglin gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia» (<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN>), *Thrombosis and haemostasis* **77** (2): 243-247.
 24. Sweet, K.; Willis, J.; Zhou, X.P.; Gallione, C.; Sawada, T.; Alhopuro, P.; Khoo, S.K.; Patocs, A.; Martin, C.; Bridgeman, S.; Others (2006), *Classification Moleculaire Des Patients Ayant Une Polypose Hamartomateuse Ou Hyperplasique* (<https://web.archive.org/web/20110718154805/http://jamafr.ama-assn.org/cgi/content/abstract/295/1/a4>) **295** (1), pp. a4, archivado desde el original (<http://jamafr.ama-assn.org/cgi/content/abstract/295/1/a4>) el 18 de julio de 2011, consultado el 13 de enero de 2009.
 25. Gallione, C.J.; Scheessele, E.A.; Reinhardt, D.; Duits, A.J.; Berg, J.N.; Westermann, C.J.J.; Marchuk, D.A. (2000), «Two common endoglin mutations in families with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the» (<http://www.springerlink.com/index/UB0DVOYJN1JHTARP.pdf>), *Human Genetics* **107** (1): 40-44, doi:10.1007/s004390050008 (<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs004390050008>).
 26. Byers, P. H.; Wallis, G. A.; Willing, M. C. (1991), «Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype» (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1016951>), *Journal of Medical Genetics* **28** (7): 433, PMID 1895312 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895312>), doi:10.1136/jmg.28.7.433 (<https://dx.doi.org/10.1136%2Fjmg.28.7.433>).
 27. Mahmoud, N.N. (1997), «Apc gene mutation is associated with a dominant-negative effect upon intestinal cell migration» (<http://cancer.es.aacrjournals.org/cgi/reprint/57/22/5045.pdf>), *Cancer Research* **57** (22): 5045-5050.
 28. Kumar, Sudhir & Subramanian, Sankar. 2002. Mutation rates in mammalian genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **99**, 803-808.
 29. Malpicaa, Fraile y otros. 2002. The Rate and Character of Spontaneous Mutation in an RNA Virus. *Genetics*, Vol. 162, 1505-1511
 30. Croce CM. 2008. *Oncogenes and cancer* (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/5/502>). *N Engl J Med*. 2008 31;358(5):502-11.
 31. Yokota J (2000 Mar). «"Tumor progression and metastasis"». *Carcinogenesis*. **21** (3):

- 497-503. PMID 10688870 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688870>). doi:10.1093/carcin/21.3.497 (<https://dx.doi.org/10.1093/carcin%2F21.3.497>). Free full text (<http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/content/full/21/3/497>)
32. Todd R, Wong DT (1999). «"Oncogenes"». *Anticancer Res.* **19** (6A): 4729-46. PMID 10697588 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10697588>).
33. Negrini, M; Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM (Jun 2007). «MicroRNAs in human cancer: from research to therapy» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17515481>). *Journal of Cell Science* **120** (11): 1833-1840.
34. Esquela-Kerscher, A; Slack FJ (Apr 2006). «Oncomirs - microRNAs with a role in cancer» (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=16557279&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). *Nature Reviews Cancer* **6** (4): 259-269.
35. Oprea, M. (1999) *Antibody Repertoires and Pathogen Recognition*: (http://www.santafe.edu/~mihaela/thesis/version_short.html) Archivado (https://web.archive.org/web/20080906130252/http://www.santafe.edu/~mihaela/thesis/version_short.html) el 6 de septiembre de 2008 en Wayback Machine. *The Role of Germline Diversity and Somatic Hypermutation* Universidad de Leeds.
36. Jean-Luc Rossignol et al. 2004. *Génétique Genes et Génomes*. Dunod. France. 232p
37. Jean-Pierre Henry et pierre-Henry Gouyon. 2008. *Précis de génétique des populations*. Dunod. France. 186p
38. De visser Ja, Rozen De. 2005. Limits to Adaptation in asexual populations. *J Evol Biol* 18: 779-88
39. Rainey PB. 1999. Evolutionary Genetics: The economics of mutation. *Curr Biol* 9: 371-3
40. Sniegowski et al. 2000. The evolution of mutation rates: separating causes from consequences. *Bioessays* 22: 1057-66
41. Troyer et al. 2009. Variable Fitness Impact of HIV-1 Escape Mutations to Cytotoxic T lymphocyte (CTL) Response. *Plos Pathogens* 5(4): e1000365. doi:10.1371/journal.ppat.1000365
42. Stankovic et al. 2004. Échappement moléculaire à la réponse immune T cytotoxique : le cas des protéines non structurales du virus de l'immunodéficience humaine et simienne. *Virologie* 2:143-51

Bibliografía

- Klug, W.S., Cummings, M.R. y Spencer, C.A. (2006) *Conceptos de Genética*. 8ª edición. Pearson Prentice Hall. Madrid: 213-239
- Pierce, B.A. (2005) *Genética: Un enfoque conceptual*. 2ª edición. Edit. Medica Panamericana. Madrid.
- Griffiths, A.J.F.; Wessler, S.R.; Lewontin, R.C. y Carroll, S.B. (2008) *Genética*. 9ª edición. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid.
- Griffiths, A.J.F; Gelbart, W.M.; Miller, J.H.; Lewontin, R.C. (2000) *Genética moderna*. McGraw-Hill/ Interamericana.
- Brown, T.A.(2008). *Genomas*. 3ª edición. Editorial Medica Panamericana.
- Lewin, B. (2008). *Genes IX*. McGraw-Hill/Interamericana.
- Fernández Piqueras J, Fernández Peralta AM, Santos Hernández J, González Aguilera JJ (2002) *Genética*. Ariel Ciencia.
- Hartl DL, Jones EW (2009) *Genetics. Analysis of genes and genomes*.
- Alberts, Bruce, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. New York: Garland Publishing, 2000.
- Atherly, Alan G., Jack R. Girton, and John F. McDonald. *The Science of Genetics*. Philadelphia, PA: Saunders College Publishing, 1998.
- Cooper, D. N. *Human Gene Mutation*. Bios Scientific Publishers Ltd., 1997.

- Departamento de Genética. Facultad de Genética. Universidad Complutense de Madrid. Mutación. [2] (<http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Mutacion/mutacion.htm>)
- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Mutación. [3] (<http://uvigen.fcien.edu.uy/utem/camgen/camgen.pdf>)
- Griffiths Anthony J. F., William M. Gelbart, Jeffrey H. Miller and Richard Lewontin *Mutational Analysis* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=mutation&rid=mga.section.1052#1060>). In *Modern Genetic Analysis*. W. H. Freeman and Company ISBN 0-7167-3597-0.
- Griffiths Anthony J. F., William M. Gelbart, Jeffrey H. Miller and Richard Lewontin (1999). *The Molecular Basis of Mutation* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=Mutations,Gene&rid=mga.section.996>). In *Modern Genetic Analysis*. W. H. Freeman and Company ISBN 0-7167-3597-0.
- Brown, T.A. (1999) *Genomes*. Oxford: Bios Scientific Publishers. ISBN 978-0-471-31618-3
- John, B. (1990) *Meiosis*. Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-35053-2
- Lewin, B.. (1999) *Genes VII*. Oxford University Press.
- Rees, H. & Jones, R.N.. (1977) *Chromosome genetics*. Arnold.
- Stickberger, M.W.. (1985) *Genetics*. 3rd. Macmillan, New York. ISBN 978-0-02-418070-4.
- Klug, W.S. & Cummings, M.R.. (2000) *Concepts of genetics*. 6th. Prentice Hall.
- Kimura, Motoo. *Population Genetics, Molecular Evolution, and the Neutral Allele Theory: Selected Papers*. Chicago: University of Chicago Press, 1994. ISBN 978-0-226-43562-6.
- Lewontin, Richard C. *The Genetic Basis of Evolutionary Change*. New York: Columbia University Press, 1974.
- Ohta, T. "The Nearly Neutral Theory of Molecular Evolution". *Annual Review of Ecology and Systematics* 23 (1992): 263–286.
- Radman, Miroslav. "Mutation: Enzymes of Evolutionary Change". *Nature* 401 (1999): 866–868.
- Woodruff, R. C., and John N. Thompson, eds. *Contemporary Issues in Genetics and Evolution, Vol. 7: Mutation and Evolution*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishing, 1998.
- Chapter 7, *The Molecular Basis of Mutation* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Search&db=books&doptcmdl=GenBookHL&term=mutation+AND+mga%5Bbook%5D+AND+110363%5Buid%5D&rid=mga.section.996>) in *Modern Genetic Analysis* by Anthony J. F. Griffiths, William M. Gelbart, Jeffrey H. Miller and Richard C. Lewontin (1999).
- Lacadena, Juan Ramón. *Genética*. Madrid: Ediciones AGESA, 3ª ed., 1981. *Tratado de genética*; *Lewontin, R.C. *La base genética de la evolución*. Barcelona: Ediciones Omega, 1979.
- Puertas, M. J. *Genética: fundamentos y perspectivas*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, 1890.

Enlaces externos

-  [Wikimedia Commons](#) alberga una categoría multimedia sobre **Mutación**.
- El contenido de este artículo incorpora material de una **entrada** (<http://enciclopedia.us.es/index.php/Mutaci%C3%B3n>) de la *Enciclopedia Libre Universal*, publicada en español bajo la licencia Creative Commons Compartir-Igual 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.es>).
- *Mutaciones: La incesante transformación del genoma* (<https://web.archive.org/web/20060719184735/http://www.portalmundos.com/mundobiologia/genetica/mutaciones.htm>)
- *Mutación en Biology Reference Mutation* (<http://www.biologyreference.com/Mo-Nu/Mutation.html>)
- https://es.m.wikipedia.org/wiki/Hemiplejía_alternante_de_la_infancia

- **Mutación: la extraña marca del horror de Hiroshima.** Museo Virtual *Leyendo el Libro de la Vida* (https://web.archive.org/web/20091211223324/http://oliba.uoc.edu/adn/index.php?option=com_content&view=article&id=199&Itemid=171&lang=es)
- ***Una mutación ocurrida hace 100 millones de años marcó la evolución*** en Diario ABC (<http://www.abc.es/20101019/ciencia/mutacion-ocurrida-hace-millones-201010191359.html>)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Mutación&oldid=137064399>»

Esta página se editó por última vez el 17 jul 2021 a las 08:58.

El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0; pueden aplicarse cláusulas adicionales. Al usar este sitio, usted acepta nuestros términos de uso y nuestra política de privacidad. Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.