

# Mutaciones génicas y cromosómicas

Prof. Mónica Acuña P.  
Curso de Genética Humana.  
EdV 2024

# MUTACIONES

- **Cambios en el material genético que se propagan a través de sucesivas generaciones tanto en células aisladas como en organismos complejos.**

**De Vries, 1901**

## **Chemical Insult**

N-nitroso Compounds  
Polycyclic Aromatic  
Hydrocarbons  
Crosslinking Agents

## **Spontaneous Chemical Modification**

## **Physical Insult**

Ionizing radiation  
Ultraviolet Light

## **Genomic DNA**

## **Damaged DNA**

Normal DNA Repair  
Nucleotide Excision Repair  
Enzymatic Reversal

Bulky Adducts  
Strand Breaks  
Apurinic or Apyrimidinic Sites  
Cyclobutane Pyrimidine Dimers  
Crosslinks

Deficient DNA Repair  
(with DNA replication)

**Correction of Defect**

**Generation of Stable  
DNA Mutations**

.....de acuerdo con el origen de las mutaciones podemos distinguir:

### 1.- Mutaciones **espontáneas**

- se originan sin una causa externa....
- resultan de errores en la replicación del DNA.

### 2.- Mutaciones **inducidas**

- causadas por mutágenos: químicos, físicos o biológicos.

Hay dos categorías principales de mutaciones:

1.- **Mutaciones germinales**

.....puede ocurrir *de novo* en las células germinales de uno de los padres y se transmite a la descendencia Ej: enfermedades hereditarias

2.- **Mutaciones somáticas**

...se adquieren en el transcurso de la vida,  
...algunas células están afectadas Ej cáncer

También podemos distinguir:

1.- **Mutaciones génicas o puntuales**

.....cambio en un nucleótido o delección/  
inserción de algunos nucleótidos en la secuencia  
de un gen..

2.- **Mutaciones cromosómicas**

...cambio en la estructura o en el número de  
cromosomas ..

# SUSTITUCIÓN

5' ATT CGG ATT GCA AGC ATA 3'

3' TAA GGC TAA CGT TCG TAT 5'



T (cambio de C por T)

A LA SIGUIENTE RONDA DE REPLICACIÓN del  
DNA: Timina es complementaria Adenina = se produce la sustitución  
de G-C por A-T

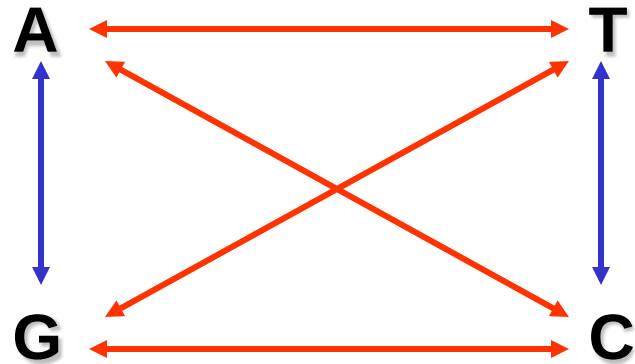
5' ATT CGG ATT **ACA** AGC ATA 3'

3' TAA GGC TAA **T** GT TCG TAT 5'

# TIPOS DE SUSTITUCIONES DE BASES EN EL ADN

PURINAS

PIRIMIDINAS



TRANSVERSIÓN

TRANSICIÓN

# Mutación génica: consecuencia en la proteína

1.- Código genético: Características: redundante, universal, codón de inicio de la transcripción, codones de término

| CODIGO GENETICO ARNm |   | Second base     |         |          |          |   |
|----------------------|---|-----------------|---------|----------|----------|---|
|                      |   | U               | C       | A        | G        |   |
| First base           | U | UUU Phe         | UCU Ser | UAU Tyr  | UGU Cys  | U |
|                      |   | UUC Phe         | UCC Ser | UAC Tyr  | UGC Cys  | C |
|                      |   | UUA Leu         | UCA Ser | UAA Stop | UGA Stop | A |
|                      |   | UUG Leu         | UCG Ser | UAG Stop | UGG Trp  | G |
|                      | C | CUU Leu         | CCU Pro | CAU His  | CGU Arg  | U |
|                      |   | CUC Leu         | CCC Pro | CAC His  | CGC Arg  | C |
|                      |   | CUA Leu         | CCA Pro | CAA Gln  | CGA Arg  | A |
|                      |   | CUG Leu         | CCG Pro | CAG Gln  | CGG Arg  | G |
|                      | A | AUU Ile         | ACU Thr | AAU Asn  | AGU Ser  | U |
|                      |   | AUC Ile         | ACC Thr | AAC Asn  | AGC Ser  | C |
|                      |   | AUA Ile         | ACA Thr | AAA Lys  | AGA Arg  | A |
|                      |   | AUG Met / Start | ACG Thr | AAG Lys  | AGG Arg  | G |
|                      | G | GUU Val         | GCU Ala | GAU Asp  | GGU Gly  | U |
|                      |   | GUC Val         | GCC Ala | GAC Asp  | GGC Gly  | C |
|                      |   | GUA Val         | GCA Ala | GAA Glu  | GGA Gly  | A |
|                      |   | GUG Val         | GCG Ala | GAG Glu  | GGG Gly  | G |

# 1. MUTACIONES GÉNICAS EN GENES CODIFICANTES DE PROTEÍNAS.

1.1. Como producto de la transcripción de un gen codificante y del procesamiento del respectivo RNA mensajero (mRNA) primario se obtiene el siguiente mRNA maduro:

mRNA      5' A U G A G C G U U C U A A G U G C C U A A 3'

a) Indique el número de codones de este mRNA :  
Cuantos aminoácidos tendría el polipéptido que codifica:

a)

b)  
Utilizando el código genético (Figura 1) señale la secuencia de aminoácidos que tendría el polipéptido que es codificado por este mRNA.

**Figura 1. Código Genético**

|              |   | Second letter                            |                                      |                                            |                                           |                  |
|--------------|---|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
|              |   | U                                        | C                                    | A                                          | G                                         |                  |
| First letter | U | UUU } Phe<br>UUC }<br>UUA } Leu<br>UUG } | UCU }<br>UCC } Ser<br>UCA }<br>UCG } | UAU } Tyr<br>UAC }<br>UAA Stop<br>UAG Stop | UGU } Cys<br>UGC }<br>UGA Stop<br>UGG Trp | U<br>C<br>A<br>G |
|              | C | CUU }<br>CUC } Leu<br>CUA }<br>CUG }     | CCU }<br>CCC } Pro<br>CCA }<br>CCG } | CAU } His<br>CAC }<br>CAA Gln<br>CAG }     | CGU }<br>CGC } Arg<br>CGA }<br>CGG }      | U<br>C<br>A<br>G |
|              | A | AUU }<br>AUC } Ile<br>AUA }<br>AUG Met   | ACU }<br>ACC } Thr<br>ACA }<br>ACG } | AAU } Asn<br>AAC }<br>AAA Lys<br>AAG }     | AGU } Ser<br>AGC }<br>AGA } Arg<br>AGG }  | U<br>C<br>A<br>G |
|              | G | GUU }<br>GUC } Val<br>GUA }<br>GUG }     | GCU }<br>GCC } Ala<br>GCA }<br>GCG } | GAU } Asp<br>GAC }<br>GAA Glu<br>GAG }     | GGU }<br>GGC } Gly<br>GGA }<br>GGG }      | U<br>C<br>A<br>G |

1.2. En la siguiente figura se representa la secuencia del mRNA luego de que ocurriera una delección de un nucleótido en el DNA que le da origen

mRNA 5' A U G A G C G U U C U A A G U G C C U A A 3'

mRNA 5' A U G A G C G U C U A A G C G C C U A A 3'

a) ¿Qué ocurrirá con la traducción?

|              |   | Second letter                            |                                      |                                            |                                           |                  |
|--------------|---|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
|              |   | U                                        | C                                    | A                                          | G                                         |                  |
| First letter | U | UUU } Phe<br>UUC }<br>UUA } Leu<br>UUG } | UCU }<br>UCC } Ser<br>UCA }<br>UCG } | UAU } Tyr<br>UAC }<br>UAA Stop<br>UAG Stop | UGU } Cys<br>UGC }<br>UGA Stop<br>UGG Trp | U<br>C<br>A<br>G |
|              | C | CUU }<br>CUC } Leu<br>CUA }<br>CUG }     | CCU }<br>CCC } Pro<br>CCA }<br>CCG } | CAU } His<br>CAC }<br>CAA Gln<br>CAG }     | CGU }<br>CGC } Arg<br>CGA }<br>CGG }      | U<br>C<br>A<br>G |
|              | A | AUU }<br>AUC } Ile<br>AUA }<br>AUG Met   | ACU }<br>ACC } Thr<br>ACA }<br>ACG } | AAU } Asn<br>AAC }<br>AAA Lys<br>AAG }     | AGU } Ser<br>AGC }<br>AGA } Arg<br>AGG }  | U<br>C<br>A<br>G |
|              | G | GUU }<br>GUC } Val<br>GUA }<br>GUG }     | GCU }<br>GCC } Ala<br>GCA }<br>GCG } | GAU } Asp<br>GAC }<br>GAA Glu<br>GAG }     | GGU }<br>GGC } Gly<br>GGA }<br>GGG }      | U<br>C<br>A<br>G |

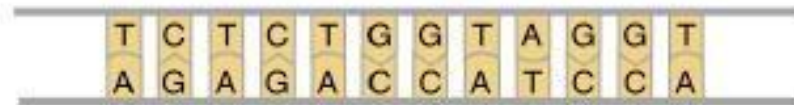
Además de la sustitución de una base en el DNA hay también otro tipo de cambio....

Secuencia inicial

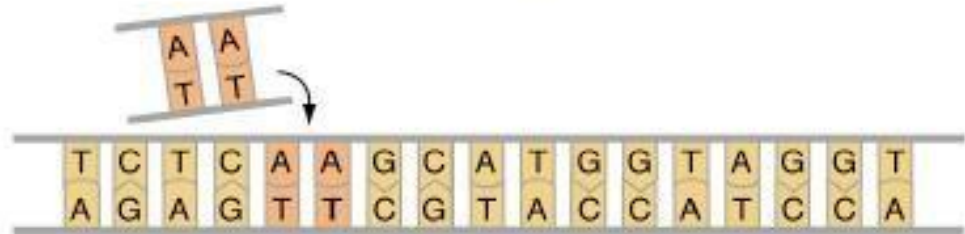


Type of mutation and effect on base sequence

DELECIÓN  
(PÉRDIDA DE BASES)



INSERCIÓN



# EFECTO a NIVEL DE PROTEINAS DE LA SUSTITUCIÓN DE BASES en el DNA

Mutación sinónima

Mutación con sentido erróneo o missense

Mutación sin sentido

# 1. MUTACIONES: EFECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE BASES a NIVEL DE PROTEINAS

**Nonsense o sin sentido:**

Se origina un codón stop: proteína trunca

|          |   |      |
|----------|---|------|
| AGA      | → | UGA  |
| arginina |   | STOP |

# 1. MUTACIONES: EFECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE BASES a NIVEL DE PROTEÍNAS

## Sentido erróneo o missense

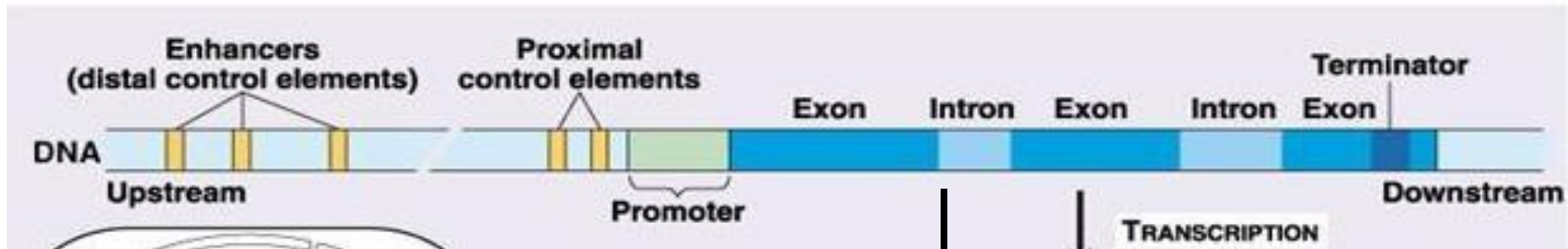
Se origina un triplete que codifica para un aminoácido diferente.

Prolina GGC  AGC Serina

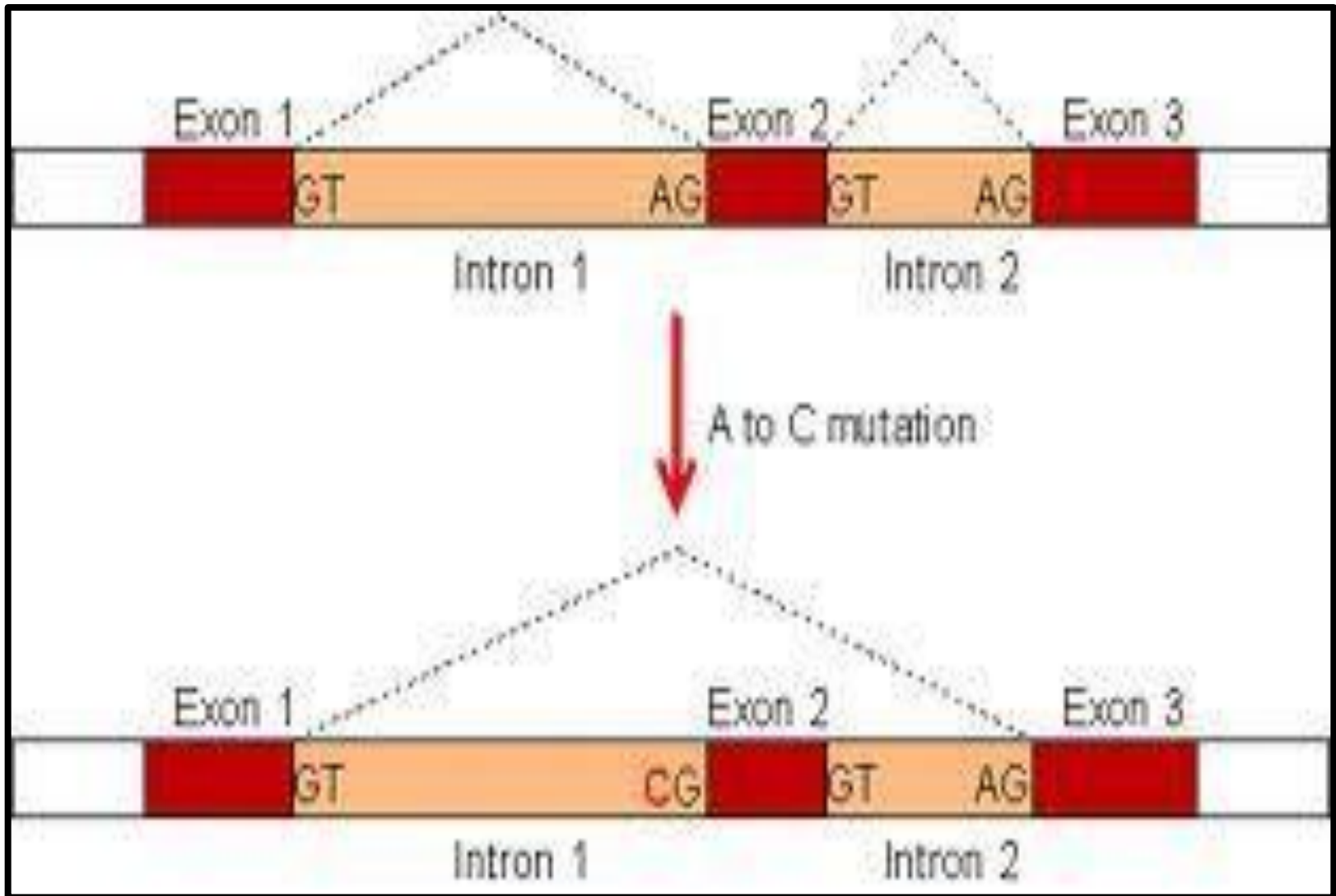
# Mutación génica: ¿consecuencia en la proteína?

Dependerá de donde ocurra la mutación en el gen: promotor, exón, intrón

## 2.- Estructura de un gen codificante



Sitio de splicing



**SUSTITUCIÓN EN NUCLEÓTIDOS IMPORTANTES EN UN INTRÓN.** En este ejemplo, la mutación en un nucleótido que señala el término de un intrón tiene como consecuencia la pérdida de un exón. ¿Consecuencia en la proteína?

## 2. INSERCIÓN O DELECIÓN DE BASES

Cambio o desplazamiento en el marco de lectura

Se origina por **inserción** o **delección** de bases

**GUAAAACUU GUCGACCUCGGAUCUUUAGCGCACU**  
[ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]  
val lis leu val asp leu gly ser leu ala his

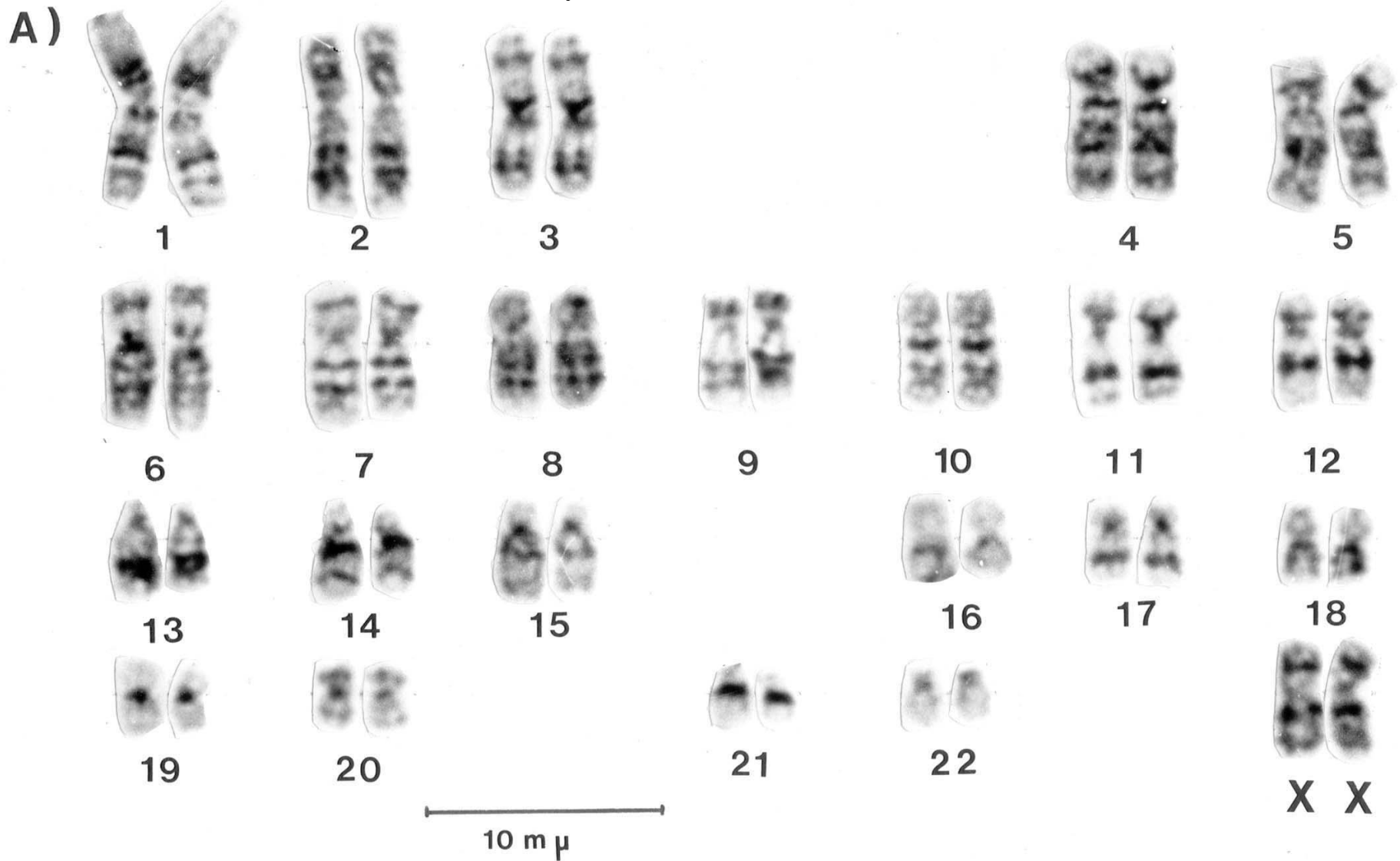
**INSERCIÓN** **GUAAAACUU**  **AGUCGACCUCGGAUCUUUACCGCACU**  
[ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]  
val lis leu **ser arg pro arg ile phe asn ala**

**DELECIÓN** **GUAAAACUU**  **UCGACCUCGGAUCUUUAGCGCACU**  
[ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]  
val lis leu **cys asn ser asp leu STOP**

Lo más probable es que la proteína tenga modificado los aminoácidos a partir de donde ocurrió la delección o la inserción. También podría originarse un codón de término.

Mutaciones cromosómicas estructurales  
y de número.

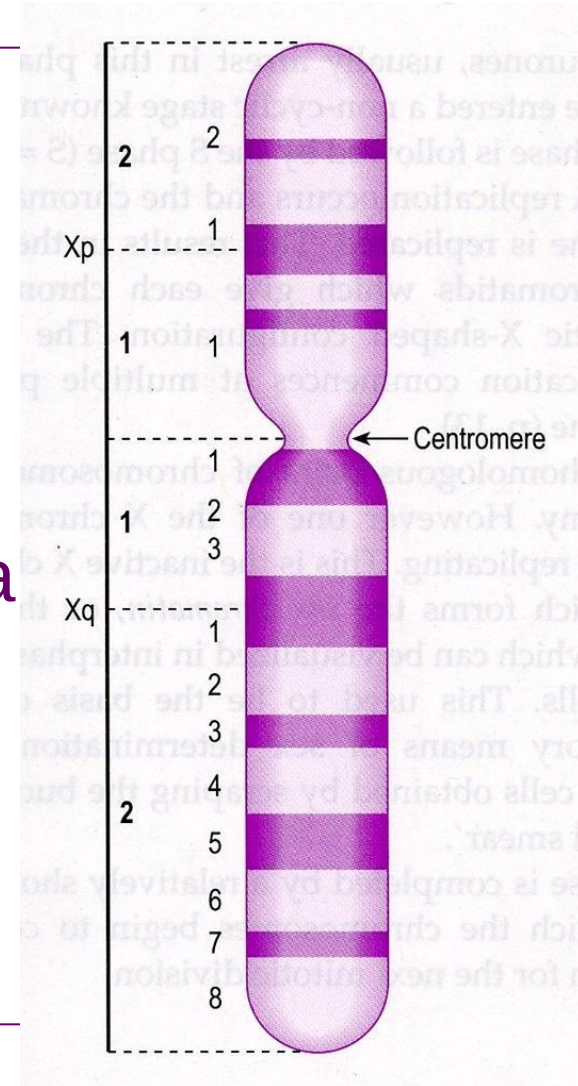
# Cariotipo normal 46,XX



Los cromosomas se ordenan en 7 grupos:  
A,B,C,D,E,F,G

# ISCN

- Cariotipo normal:
- Hombre 46,XY
- Mujer 46,XX
- A cada área del brazo corto (p) y brazo largo (q) del cromosoma se ha asignado un número.
- **International System for Human Cytogenetic Nomenclature**



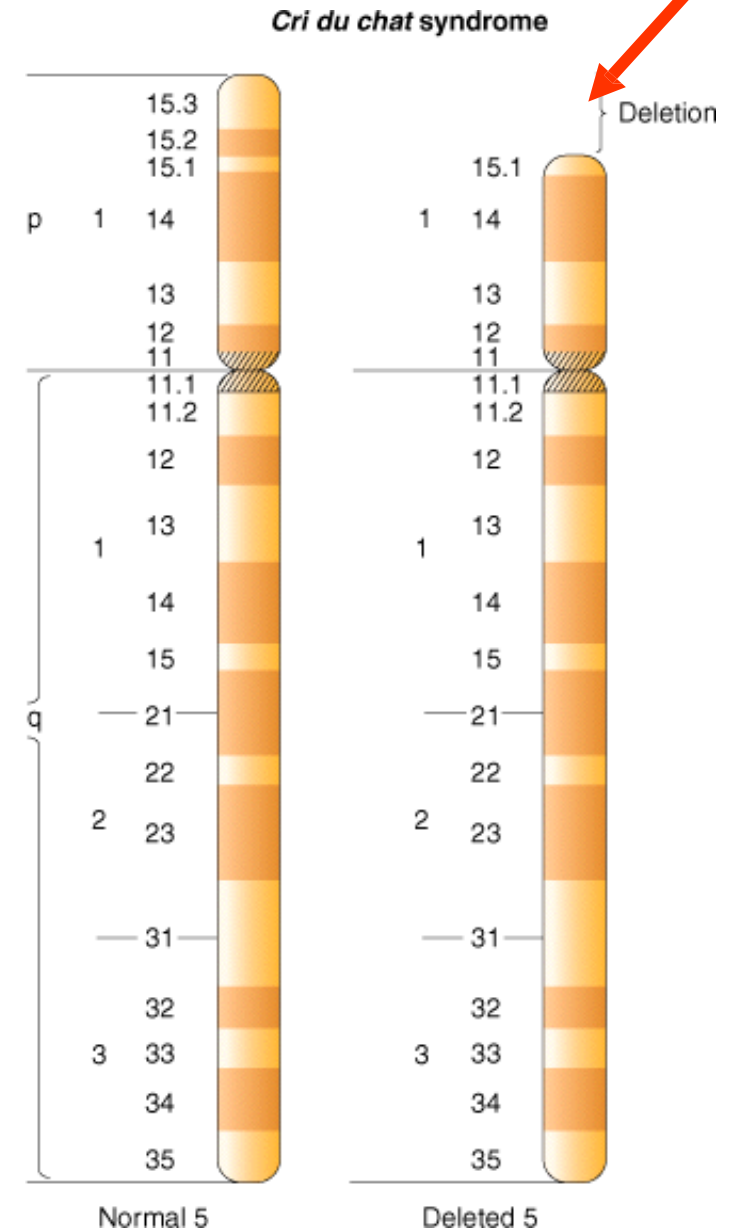
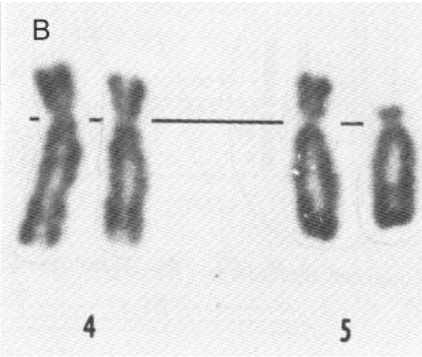
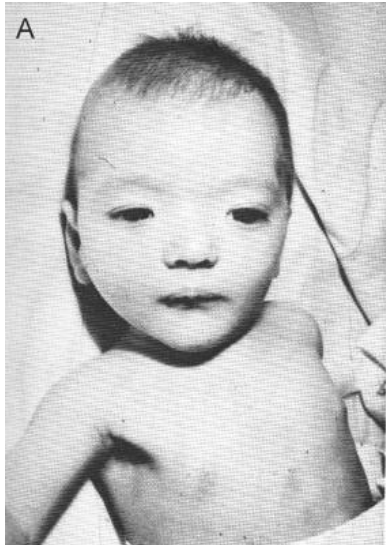
# Mutaciones cromosómicas Estructurales

- **Deleciones y Duplicaciones:**  
Variación en el número de genes
  - **Inversiones y Translocaciones:**  
Variación en la disposición de los genes

## Mutaciones cromosómicas Numéricas

- **Aneuploidía** (nulisomía, monosomía, trisomía.....)
  - **Poliploidía** (triploidía, tetraploidía)

# Detección citológica de una deleción

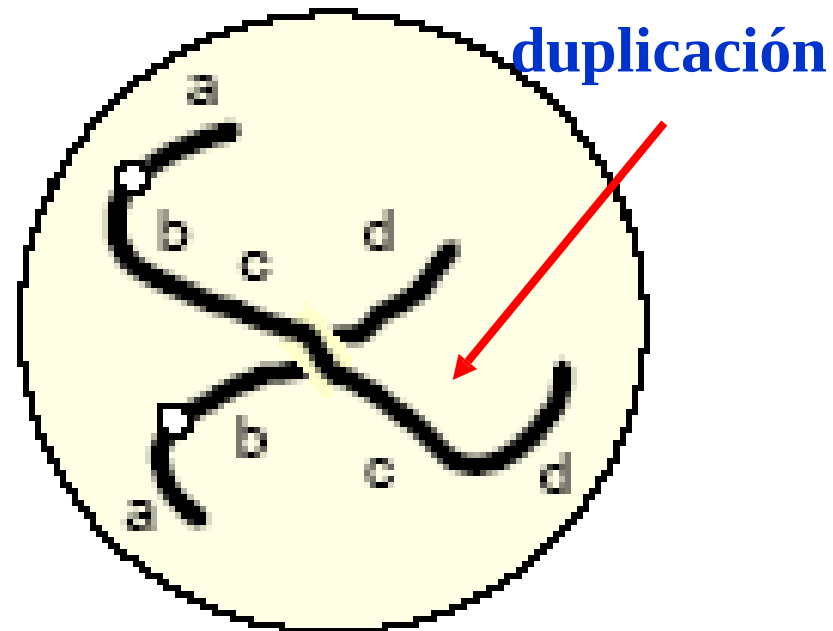
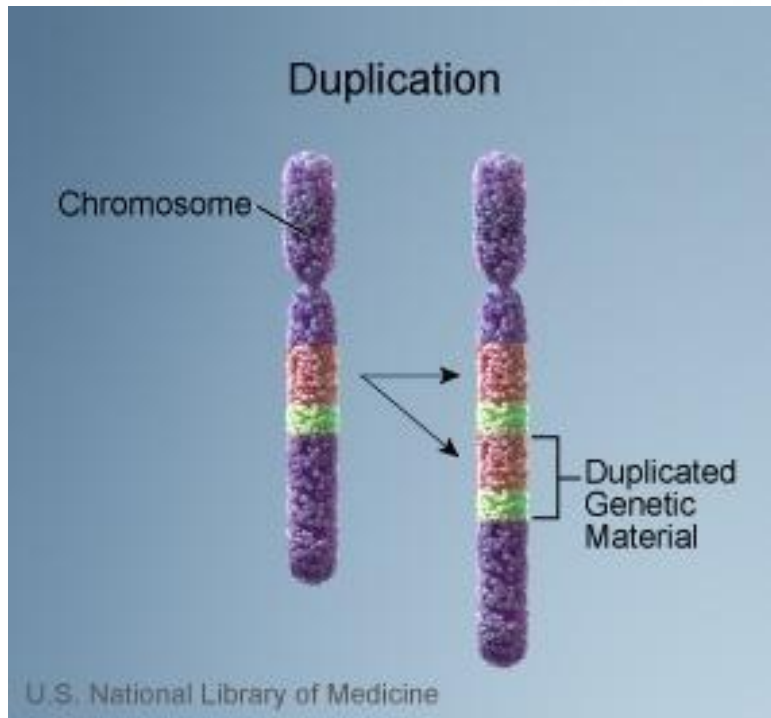
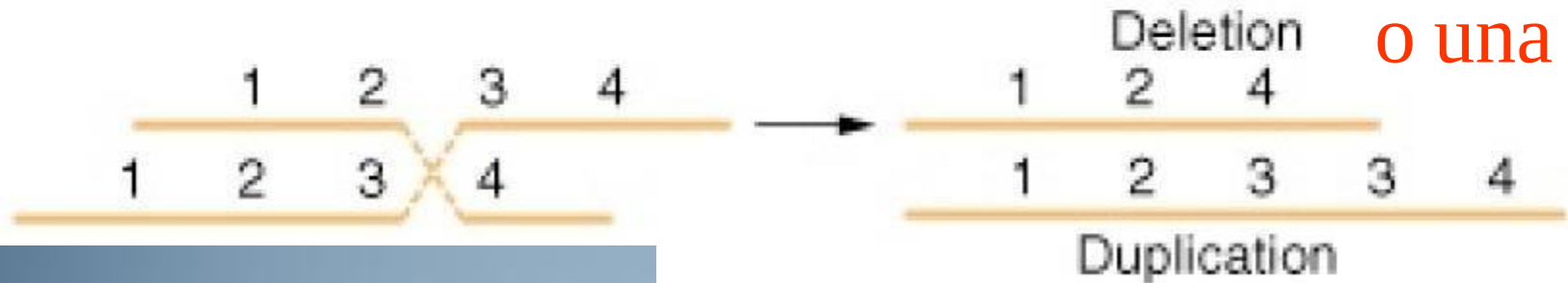


Heterocigoto para **deleción**  
(pérdida de material  
genético) en el cromosoma 5

# Duplicaciones

# Origen de una duplicación cromosómica

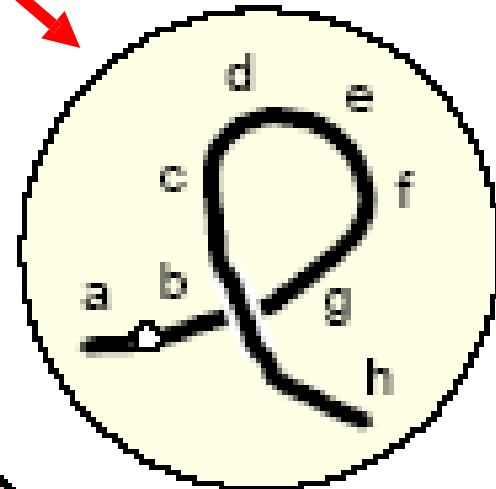
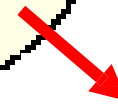
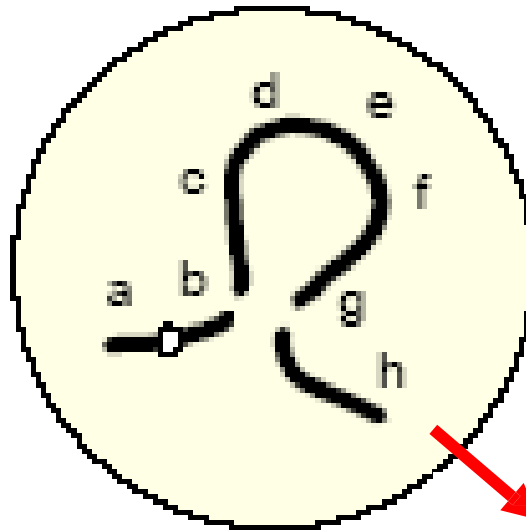
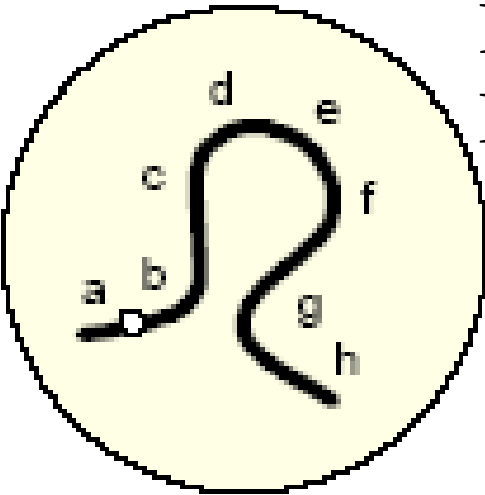
## Unequal crossing-over



La expresión de 3 alelos de un gen puede dar origen a una patología.

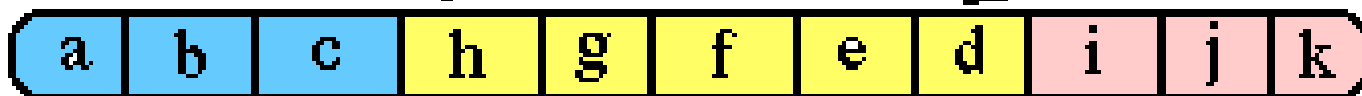
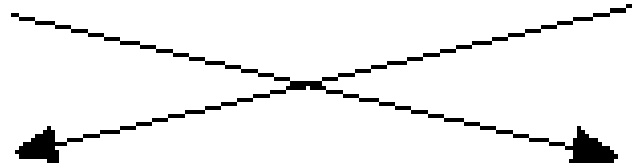
# INVERSIONES

Rotura en el  
DNA

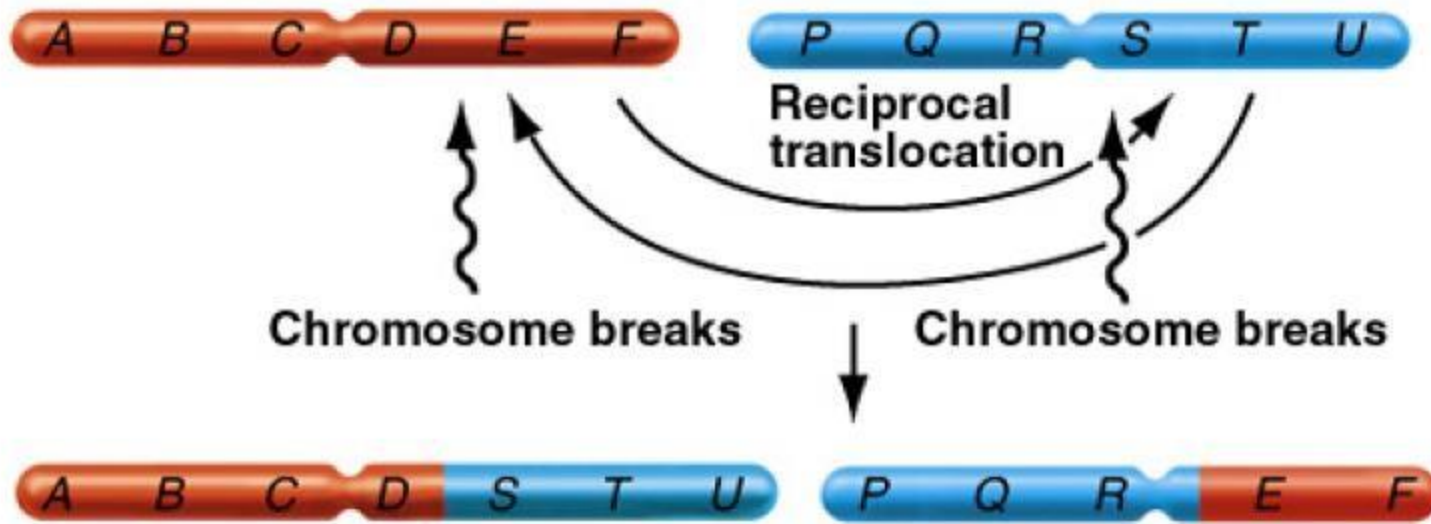


Doble rotura del DNA y reunión  
cambiada.

La secuencia de genes cambia



# Translocaciones



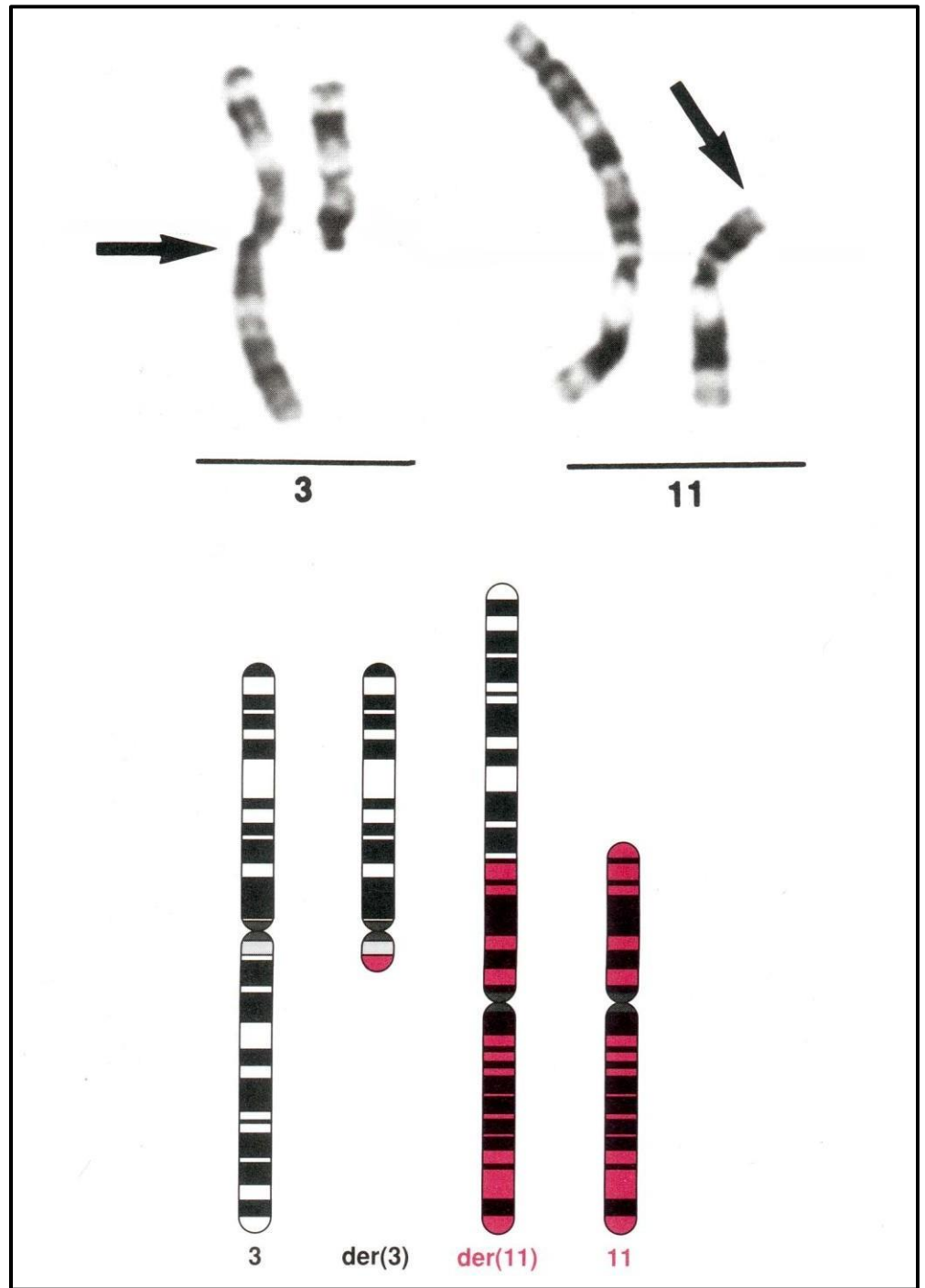
Translocación recíproca: surge del intercambio de fragmentos cromosómicos entre cromosomas **no-homólogos**

Translocación recíproca  
entre cromosomas 3 y  
11.

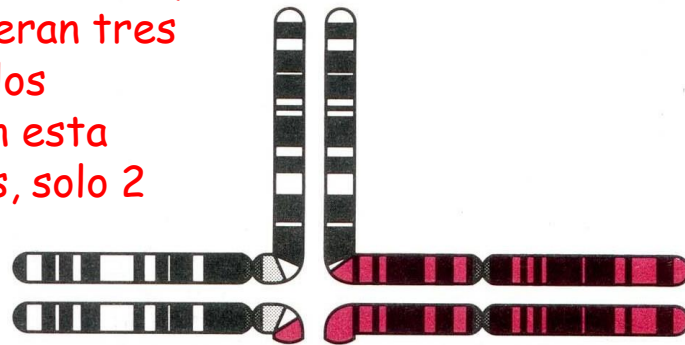
En un individuo  $2n=46$   
heterocigoto para la  
translocación 3/11 su  
fenotipo es normal.

No hay ganancia ni  
pérdida de material  
genético, es decir, es  
genéticamente  
balanceado.

¿Qué ocurrirá en la  
meiosis de este  
individuo?



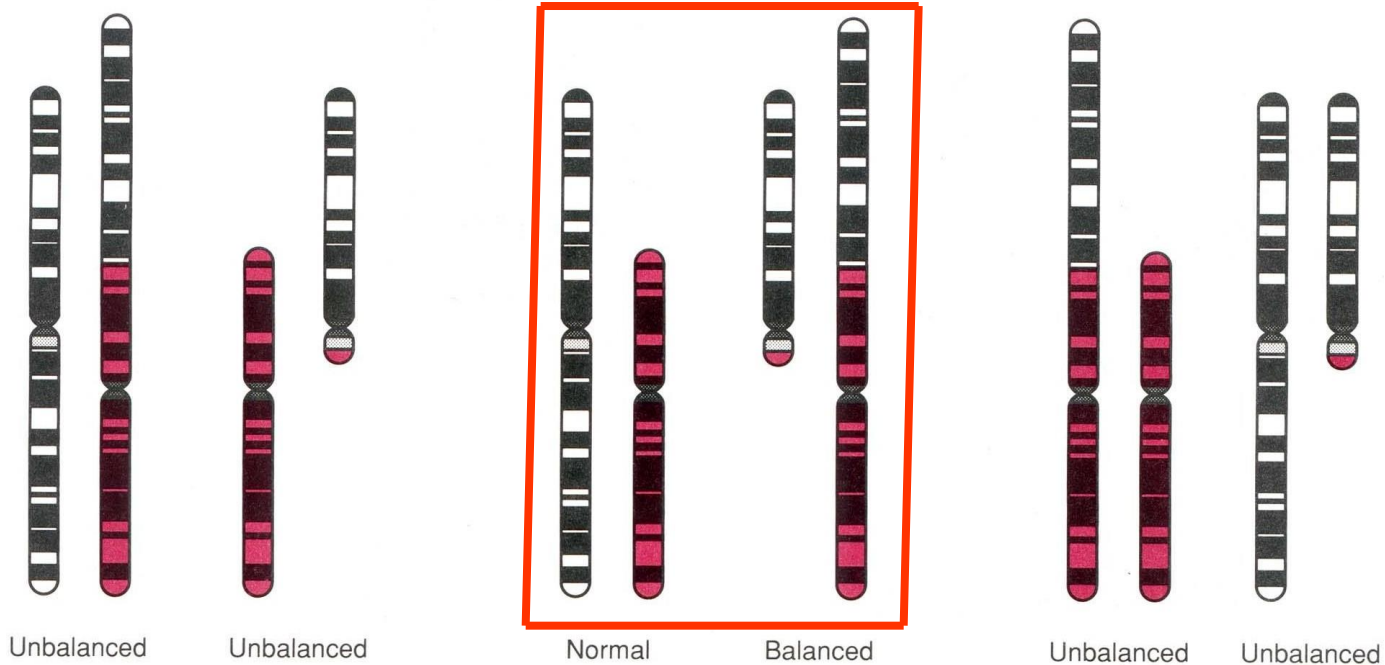
En la meiosis: formación de tetravalente (4 cromosomas en sinapsis). Se generan tres posibilidades de segregación de los cromosomas, como se muestra en esta figura. De los 6 gametos posibles, solo 2 son genéticamente balanceados



Pairing at meiosis

**Gametos resultantes: 6**

Segregation



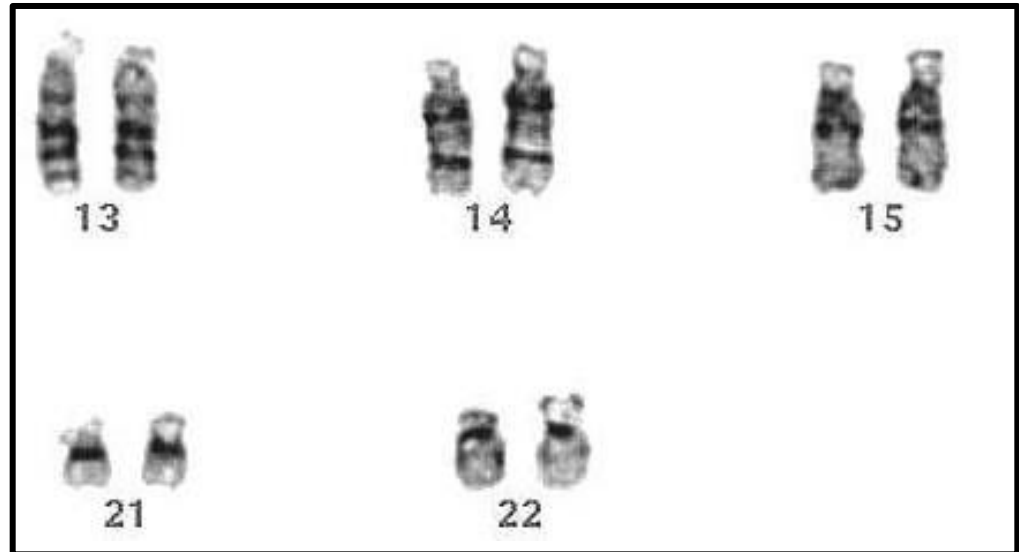
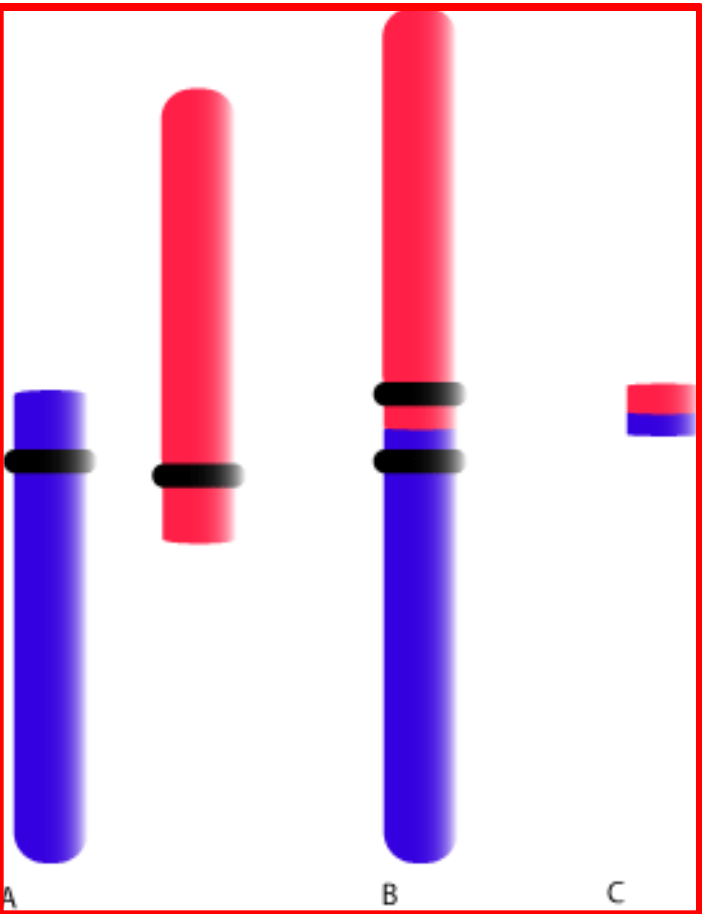
Adjacent-1

Alternate

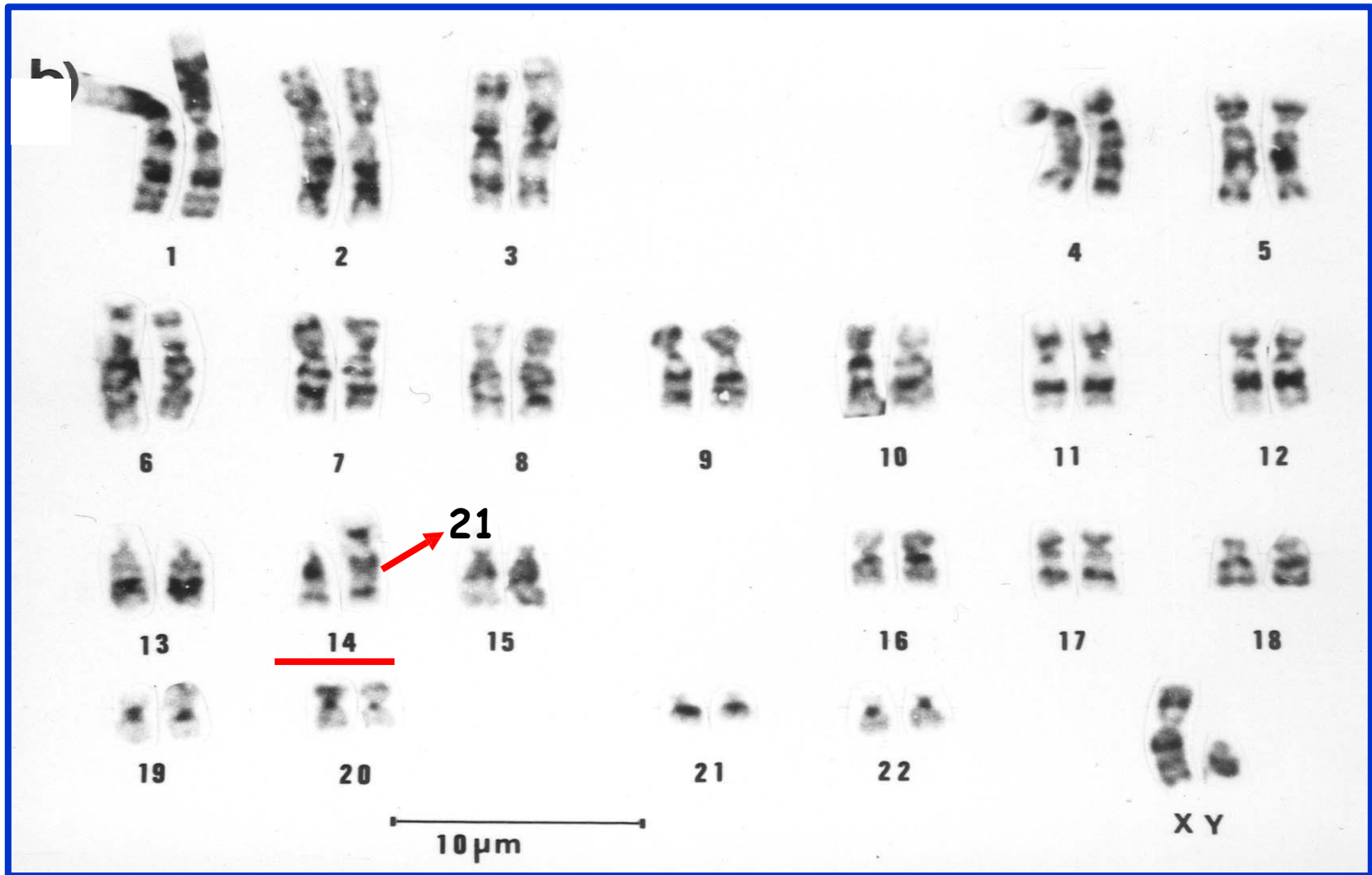
Adjacent-2

Translocación Robertsoniana o fusión  
céntrica..... cromosomas sufren ruptura a  
nivel del centrómero y se fusionan..(son mas  
frecuentes)

Cromosomas  
subtelocéntricos/acrocéntri-  
cos en el cariotipo humano



## Translocación Robertsoniana 14/21



**46,XY**

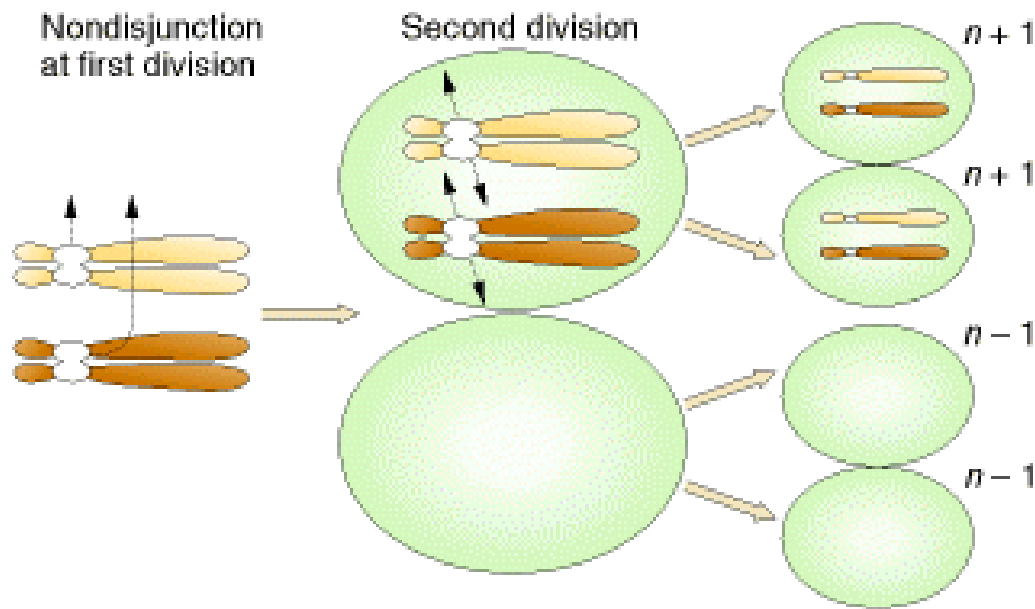
S. de Down: 3 cromosomas 21. Probablemente el gameto de uno de sus padres fue portador de un cromosoma 21 traslocado al 14 y además un cromosoma 21. (5% de casos de S. de Down)

# Mutaciones cromosómicas Estructurales

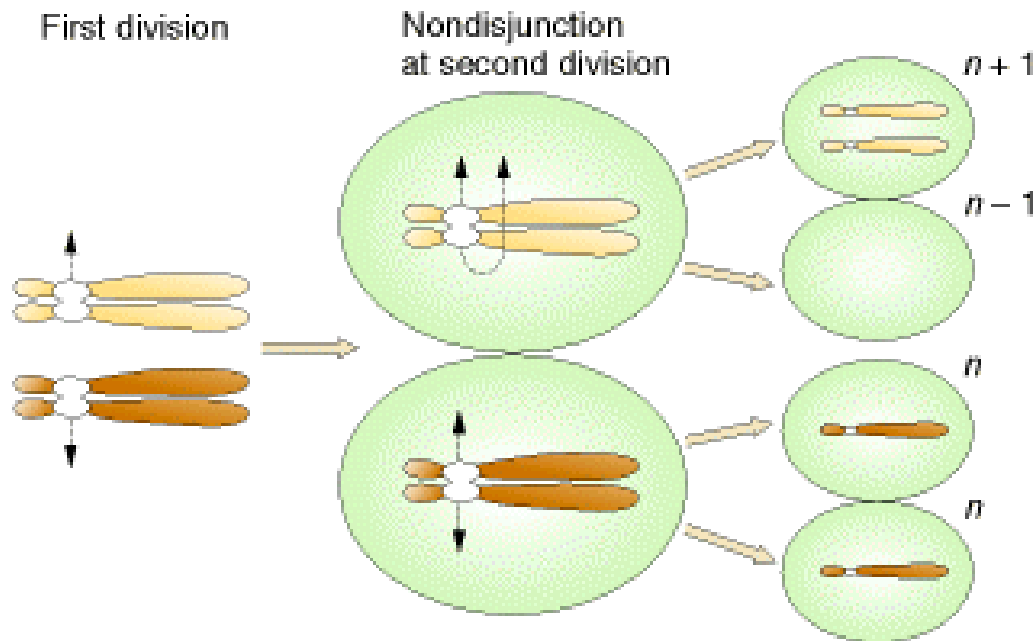
- **Deleciones, inserciones y Duplicaciones:** Variación en el número de genes.
- **Inversiones y Translocaciones:** Variación en la disposición de los genes

## Mutaciones cromosómicas Numéricas

- **Aneuploidía** (nulisomía, monosomía, trisomía.....).
- **Poliploidía** (triploidía, tetraploidía)

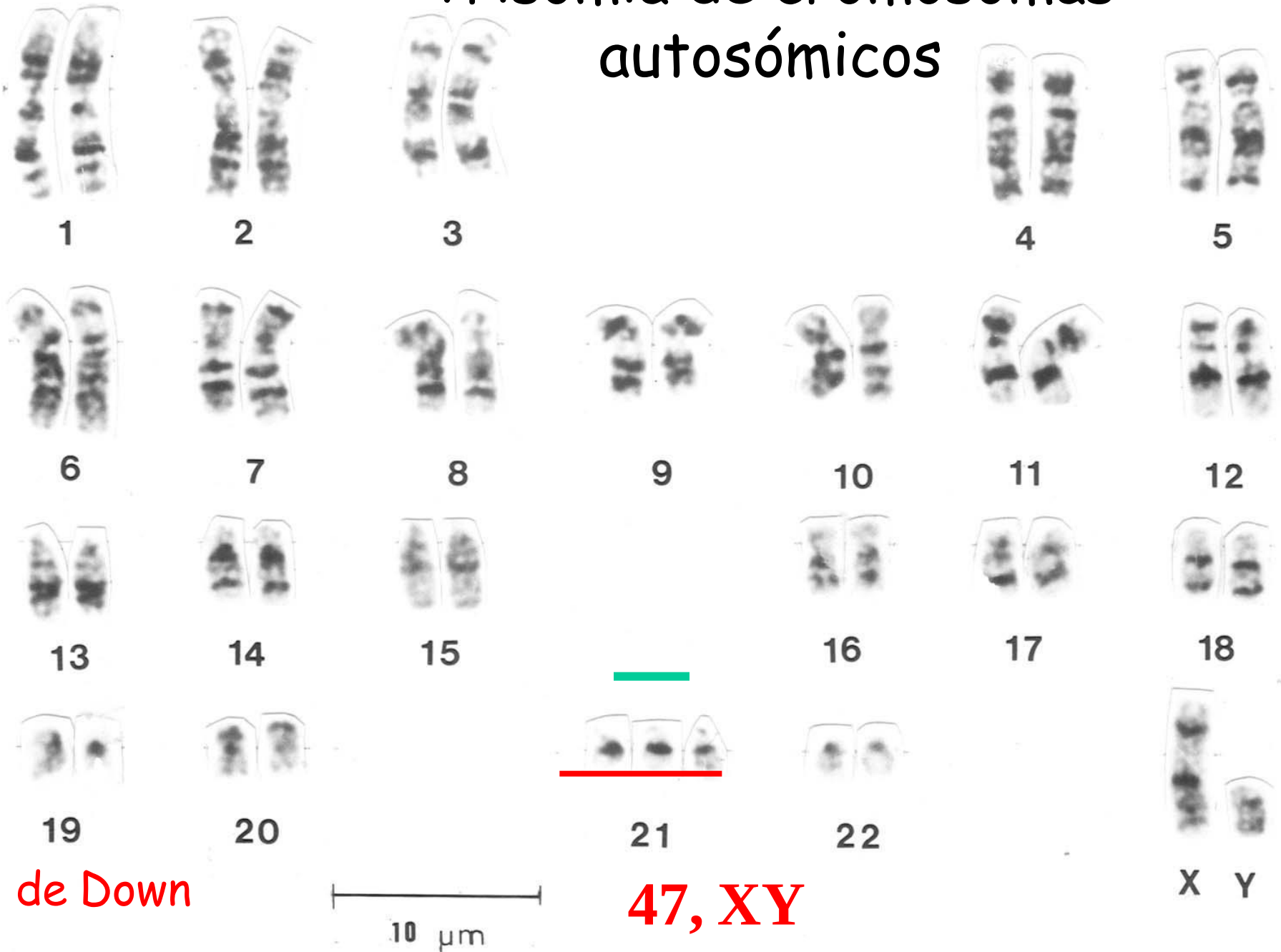


No-disyunción cromosómica en la meiosis I y II y sus consecuencias en la constitución cromosómica de los gametos resultantes.



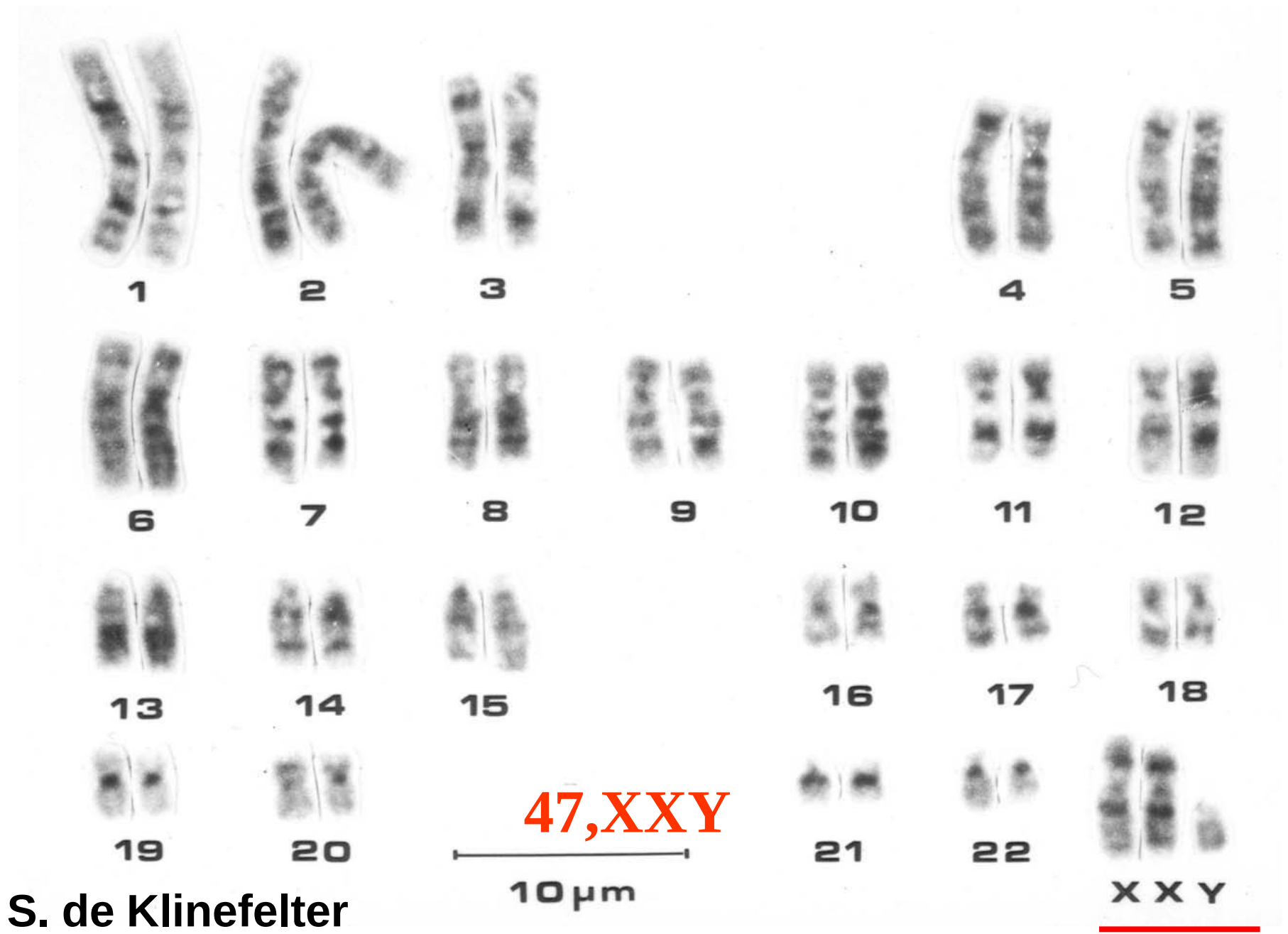
¿Puede ocurrir no disyunción en las divisiones mitóticas en un embrión? La consecuencia es que el individuo tendrá más de una línea celular con distinto número cromosómico: Es un mosaico. Ej. 46XX/45,X/47,XXX cada línea celular puede estar representada en diferente %

# Trisomía de cromosomas autosómicos



S de Down

# Trisomía de cromosomas sexuales



# Aneuploidía

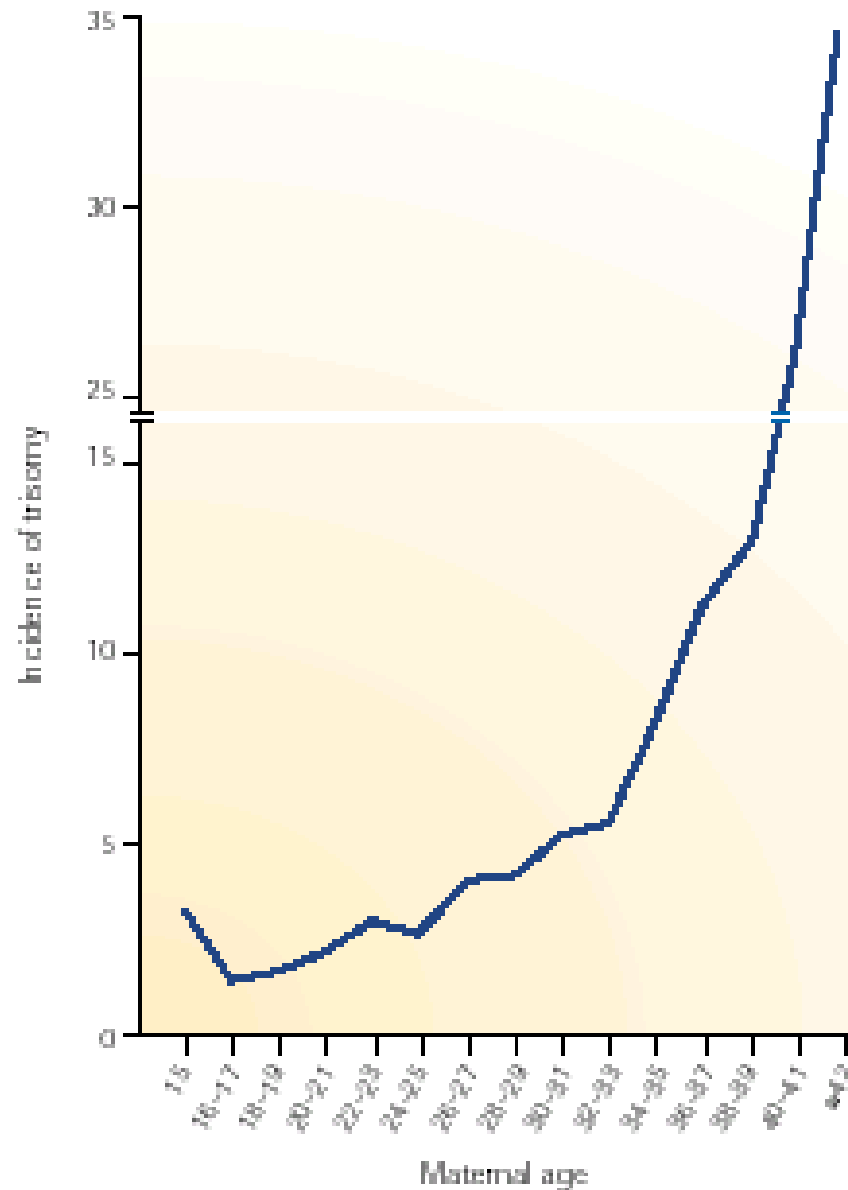
Aneuploidía es la pérdida o ganancia de uno o mas cromosomas en el genoma.

Ej: monosomía  $2n-1$ , trisomía  $2n+1$

La aneuploidía puede ser causada por:

- No disyunción
- Retardo anafásico

Relación entre edad materna y aneuploidías. A mayor edad la incidencia de trisomías se incrementa



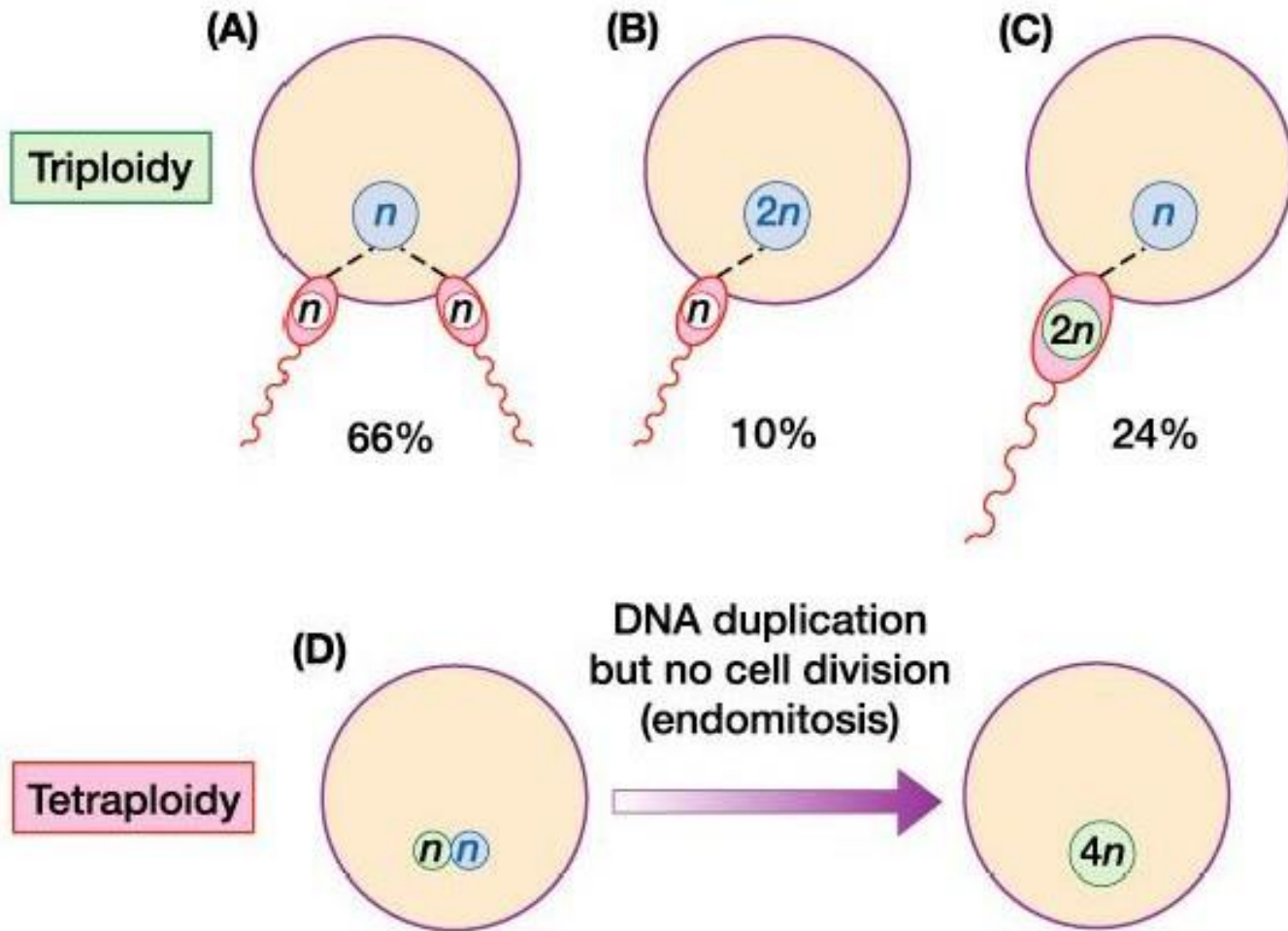
Hassold *et al.*, 1985

## FRECUENCIAS DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN ABORTOS ESPONTÁNEOS Y EN NACIDOS VIVOS

| Anomalías cromosómicas                    | Cariotipo posible | Abortos |      | Nacidos vivos |       |
|-------------------------------------------|-------------------|---------|------|---------------|-------|
|                                           |                   | n       | %    | n             | %     |
| Total de casos                            |                   | 1.000   |      | 13.939        |       |
| Casos con anomalías                       |                   | 463     | 46,3 | 64            | 0,47  |
| Monosomías croma. sexuales                | 45,X (♀)          | 112     | 11,2 | -             | .*    |
| Trisomías croma. sexuales                 | 47,XXX (♀)        | 1       | 0,1  | 5             | 0,036 |
|                                           | 47,XYY (♂)        | -       | -    | 4             | 0,028 |
|                                           | 47,XXY (♂)        | 1       | 0,1  | 6             | 0,043 |
| Trisomías autosómicas simples             |                   |         |      |               |       |
| +D                                        | 47,XX,+13         | 30      | 3,0  | 1             | 0,007 |
| +E                                        | 47,XY,+16         | 59      | 5,9  | 30            | 0,21  |
| +G                                        | 47,XY,+21         | 58      | 5,8  | 14            | 0,100 |
| Otras                                     | 47,XX,+4          | 56      | 5,6  | -             | -     |
| Trisomías autosom. dobles                 | 48,XY,+2,+9       | 9       | 0,9  | -             | -     |
| Translocaciones robertsonianas            |                   |         |      |               |       |
| t(Dq Dq)                                  | 45,XX,t(13;14)    | 10      | 1,0  | 12            | 0,086 |
| t(Dq Gq)                                  | 45,XY,t(14;21)    | -       | -    | 1             | 0,007 |
| Translocaciones recíprocas                | 46,XX,t(4;15)     | 7       | 0,7  | 11            | 0,079 |
| Triploidías                               | 69,XXY            | 70      | 7,0  | -             | -     |
| Tetraploidías                             | 92,XXXX           | 33      | 3,3  | -             | -     |
| Otras (mosaicos fragmentos cromos., etc.) | 46,XX/47,XX,+16   | 17      | 1,7  | 8             | 0,057 |

\* 0,012% según otros autores, no detectadas en este estudio. (Modificado de: Hassold y col., *Ann Hum Genet* 44: 151 - 178, 1980, y Hamerton y col., *Clin Genet* 8: 223 - 243, 1975).

# Origen de poliploidías



# Poliploidía en el reino Vegetal



El trigo domesticado es poliploide.

