



UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO  
**85 ANOS**  
1934 · 2019



# MUTAÇÃO: VARIABILIDADE GENÉTICA E TIPOS

---

***Aparecida Maria Fontes***

Ribeirão Preto – Julho/ 2020



Departamento de Genética  
USP Ribeirão Preto-FMRP

# BIBLIOGRAFIA:

- ❑ Genética Médica. Thompson & Thompson. Nussbaum, McInnes e Willard. (2016), 8ª Edição. Editora Elsevier.
- ❑ Genética Médica. Schaefer & Thompson Jr. (2015). 1ª Edição. Editora Artmed.
- ❑ Genetics: from gene to genomes. Hartwell, Goldberg, Fischer e Hood. (2018). 6ª Edição. Editora McGraw Hill.
- ❑ The Human Genome in Health and Disease: A Story of four letters. Samuelson, T. (2019). 1ª Edição. Editora CRC.
- ❑ Managing Health in the Genomic Era. Henrich, V.C.; Orlando, L.A. And Shirts, B.H. (2020). 1ª Edição. Editora Elsevier e Academic Press.

# Principais Tópicos

- 1. Definição de mutação, variante e polimorfismo**
- 2. Tipos de polimorfismos e exemplos de associações com doenças genéticas**
- 3. Classificação das mutações pelos seus efeitos no DNA**
- 4. Classificação das mutações na região codificadora ou unidade de transcrição (fora da região codificadora)**
- 5. Efeitos das mutações em genes para proteínas multiméricas**
- 6. Frequência das mutações ou variantes patogênicas no genoma humano**
- 7. Exercícios**

# A SIMILARIDADE DO GENOMA DE DUAS PESSOAS É 99,9%

---

Diferenças em 6.000.000 nt

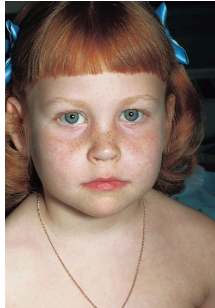


# Relação: Mutação e Diversidade Genética





# Relação: Mutação e Doenças Genéticas



**Acidemia propiônica**



**Doença de Canavan**



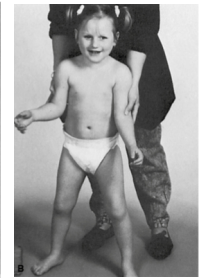
**Doença de Tay-Sachs**



**Deficiência da glicosilação**



**Síndrome de Down**



**Síndrome de Prader-Willi e Angelman**



**Fenilcetonúria**



**Doença de Gaucher**



**Hipercolesterolemia**



**Síndrome de Hurler**



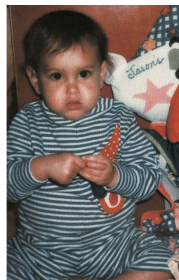
**Síndrome de Proteus**



**Retinoblastoma**



**Fibrose cística**



**Adrenoleucodistrofia**



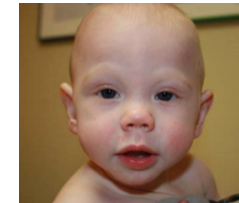
**Doença de Nieman Pick**



**Mucopolidose**



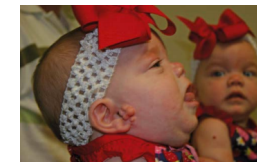
**Síndrome de Turner**



**Síndrome de Smith-Lemli-Opitz**



**Síndrome do X-frágil**



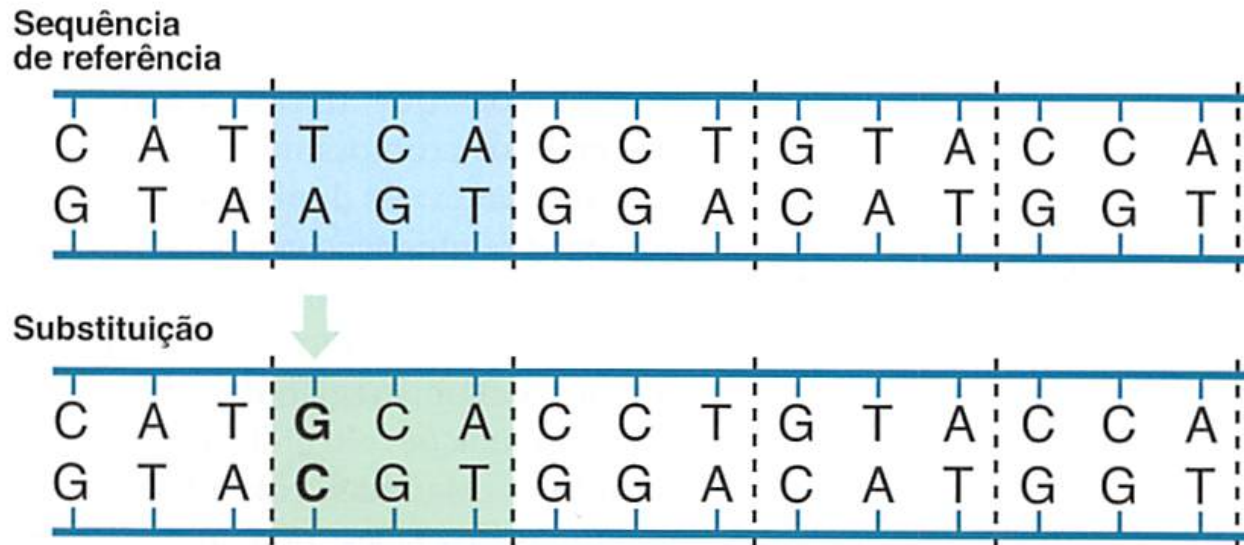
**Síndrome de Beckwith Wiedemann**

# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Mutação:

Qualquer mudança na sequência de nucleotídeo no genoma de uma indivíduo.

A mutação pode compreender uma substituição de um par de bases, uma deleção ou inserção de 1 ou mais pares de base ou uma alteração na estrutura do cromossomo.



# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Variante:

**Até 2015:** uma mutação que não produz alteração fenotípica.

**Em 2015,** a ACMG (American College Medical Genetics and Genomics) recomendou o uso do termo **variante** ao invés de *mutação* ou *polimorfismo*.

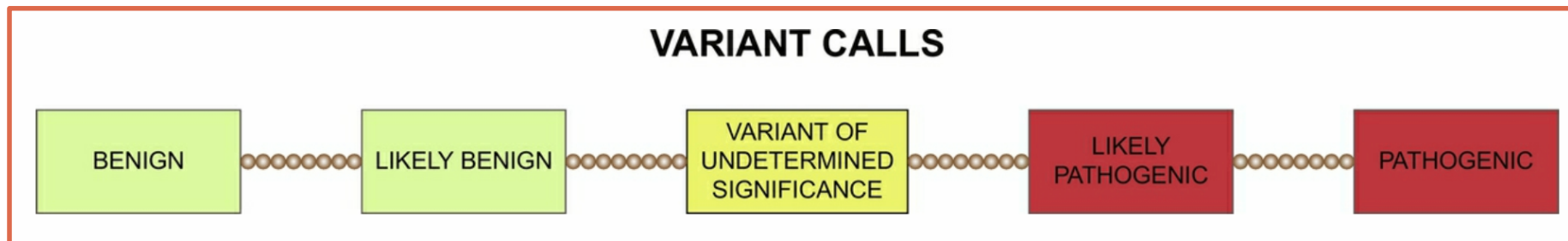
A terminologia **variante** não leva em consideração a frequência e normalmente é expressa como variante de nucleotídeo único (SNV).

Em geral, a maioria das variantes são raras e distribuídas ao acaso no genoma humano.

# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Classificação das variantes:

- Patogênica
- Provavelmente patogênica (>90% de ser causal)
- Variante de Significado Incerto
- Provavelmente benigna (>90% de ser benigna)
- Benigna

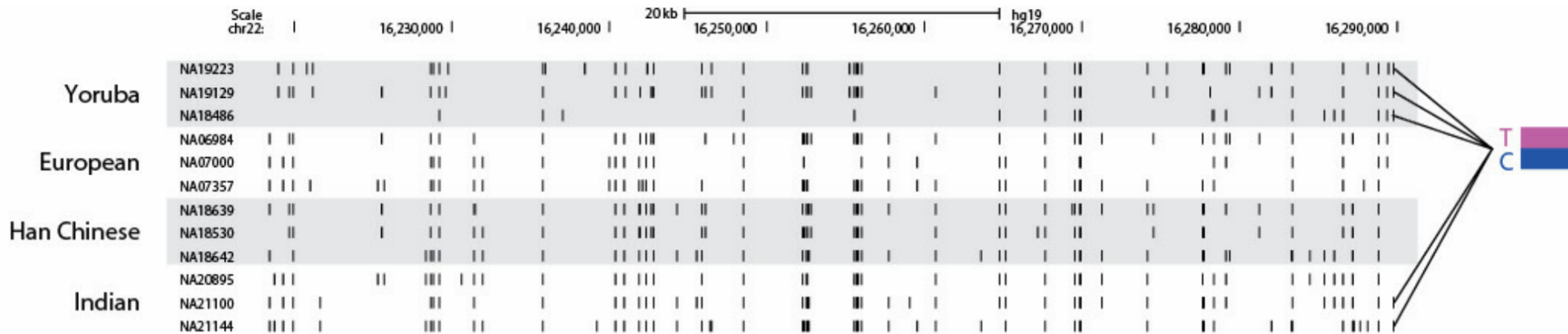




# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Variante:

Dados de 2018 mostram que em humanos foram mapeados 700 milhões de SNV. As SNVs são cerca de 20 vezes mais frequentes que SNPs.



Essa figura mostra uma região do cromossomo 22 e o número de SNVs em 12 indivíduos de 4 populações. À direita é mostrado um genótipo com mais detalhes em que T é a base no genoma referência .

# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Polimorfismo:

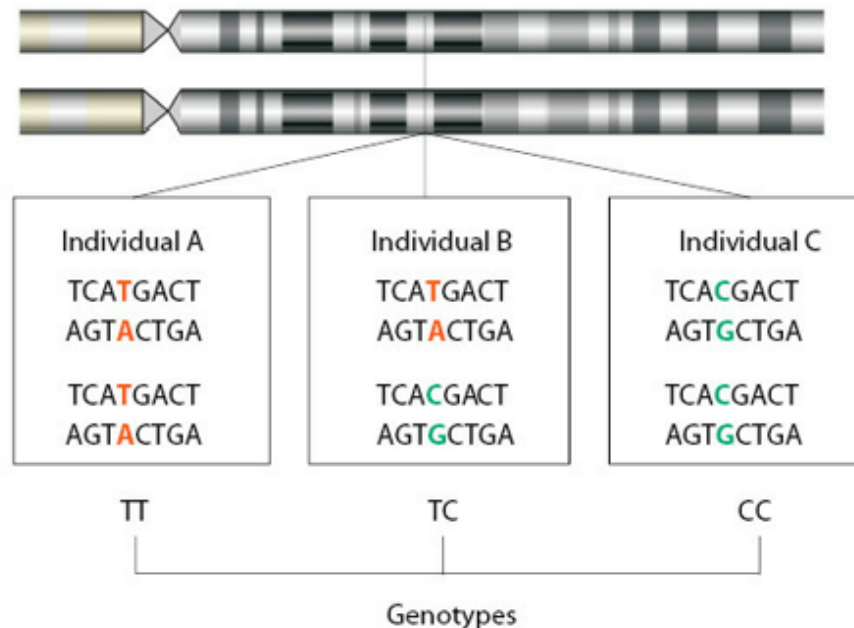
Em genética de populações um polimorfismo ocorre quando o alelo mais comum tem uma frequência menor do que 99%.

**O conceito de polimorfismo não depende do tipo de mutação que o causou, do local onde ele está presente ou se ele tem efeito fenotípico sobre o indivíduo. Depende exclusivamente de sua frequência na população.**

# 1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

## Polimorfismo:

Das 700 milhões de variantes, 37 milhões são variantes comuns presentes em mais que 1% da população e portanto são classificadas como SNPs.



Exemplo de um polimorfismo em que um indivíduo tem A em uma posição do genoma e outro indivíduo tem G, na mesma posição (A > G).

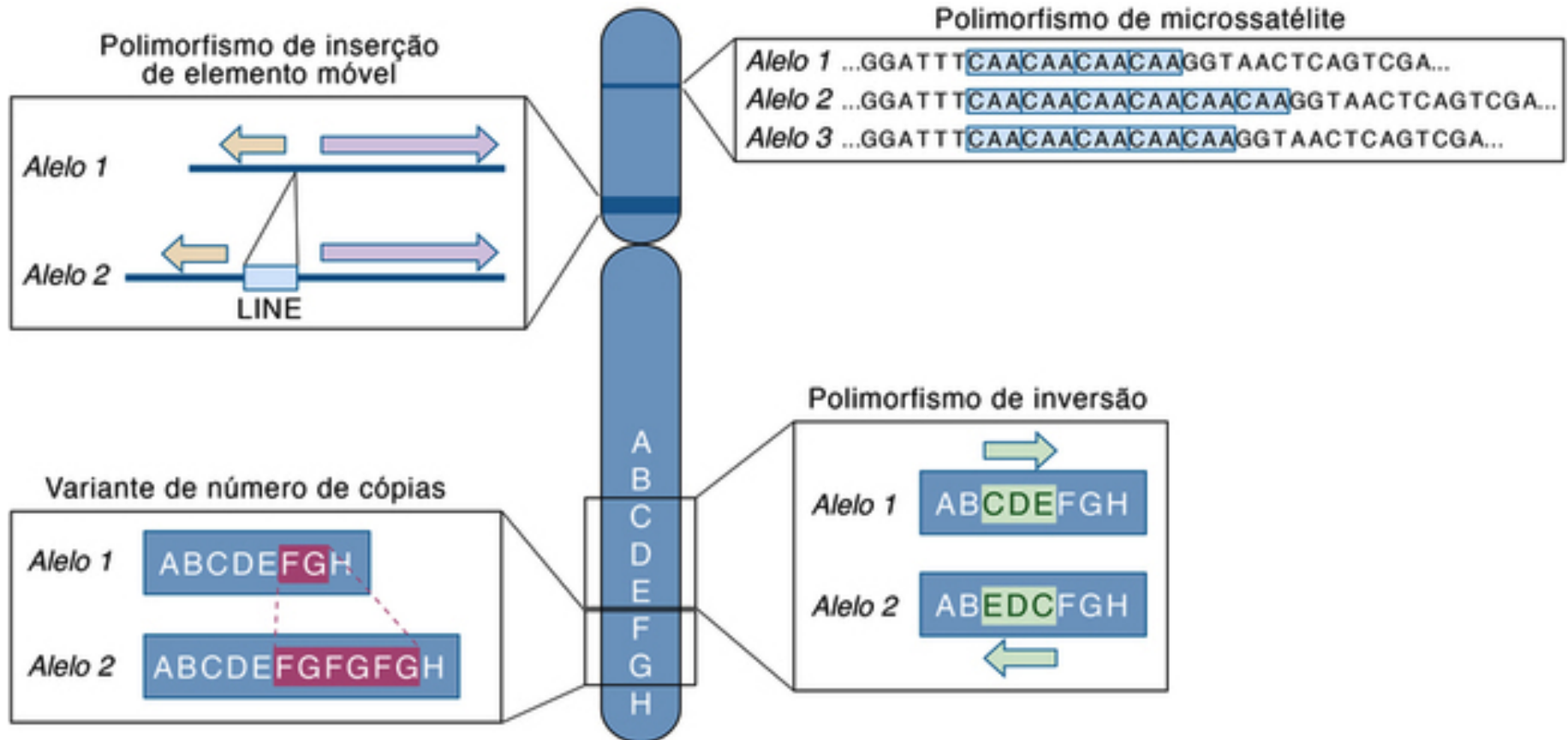


## 2. Tipos de Polimorfismos

	5	10	15	20
<b>Sequência de referência</b>	...	G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...		
<b>SNP</b>	<i>Alelo 1</i>	...	G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...	
	<i>Alelo 2</i>	...	G G A T T T C <b>C</b> A G G T A A C T C A G T C G A ...	
<b>Indel A</b>	<i>Alelo 1</i>	...	G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...	
	<i>Alelo 2</i>	...	G G A T T T C T A G G <b>G</b> T A A C T C A G T C G A ...	
<b>Indel B</b>	<i>Alelo 1</i>	...	G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...	
	<i>Alelo 2</i>	...	G G A T <b>- -</b> C T A G G T A A C T C A G T C G A ...	

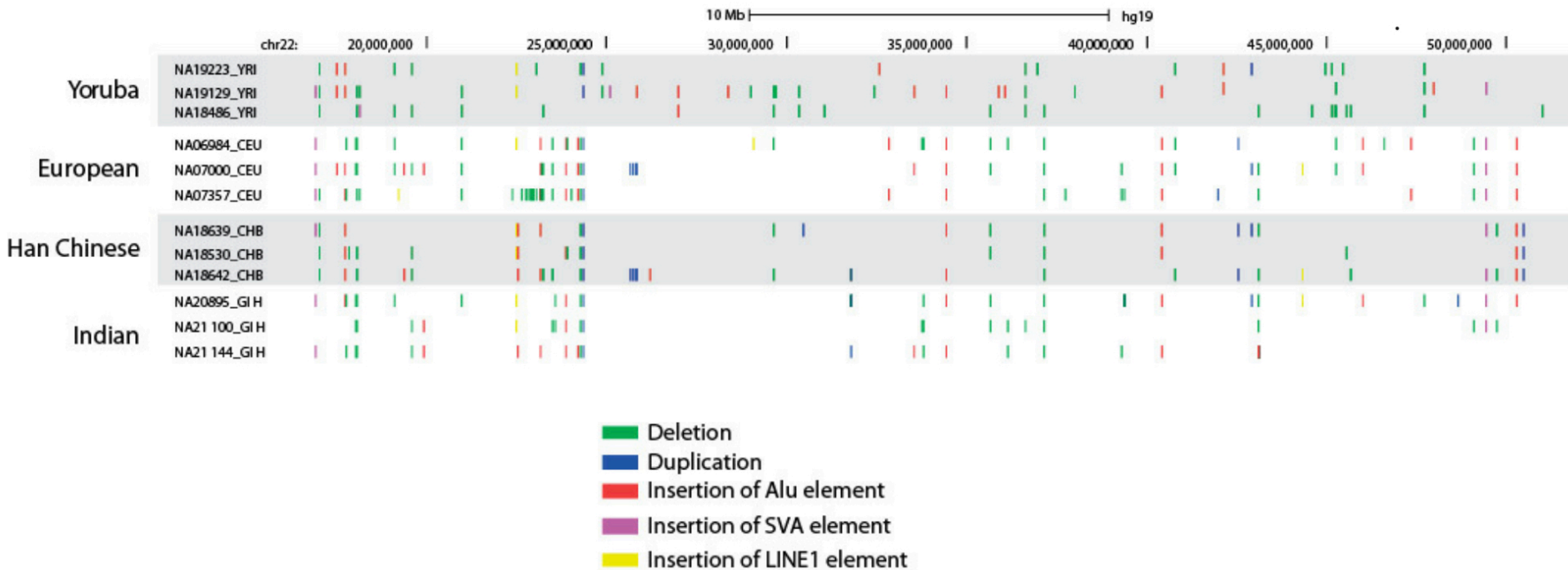
Cerca de 10% dos SNPs são inserção ou deleção de um pequeno número de nucleotídeos (indels).

## 2. Tipos de Polimorfismos



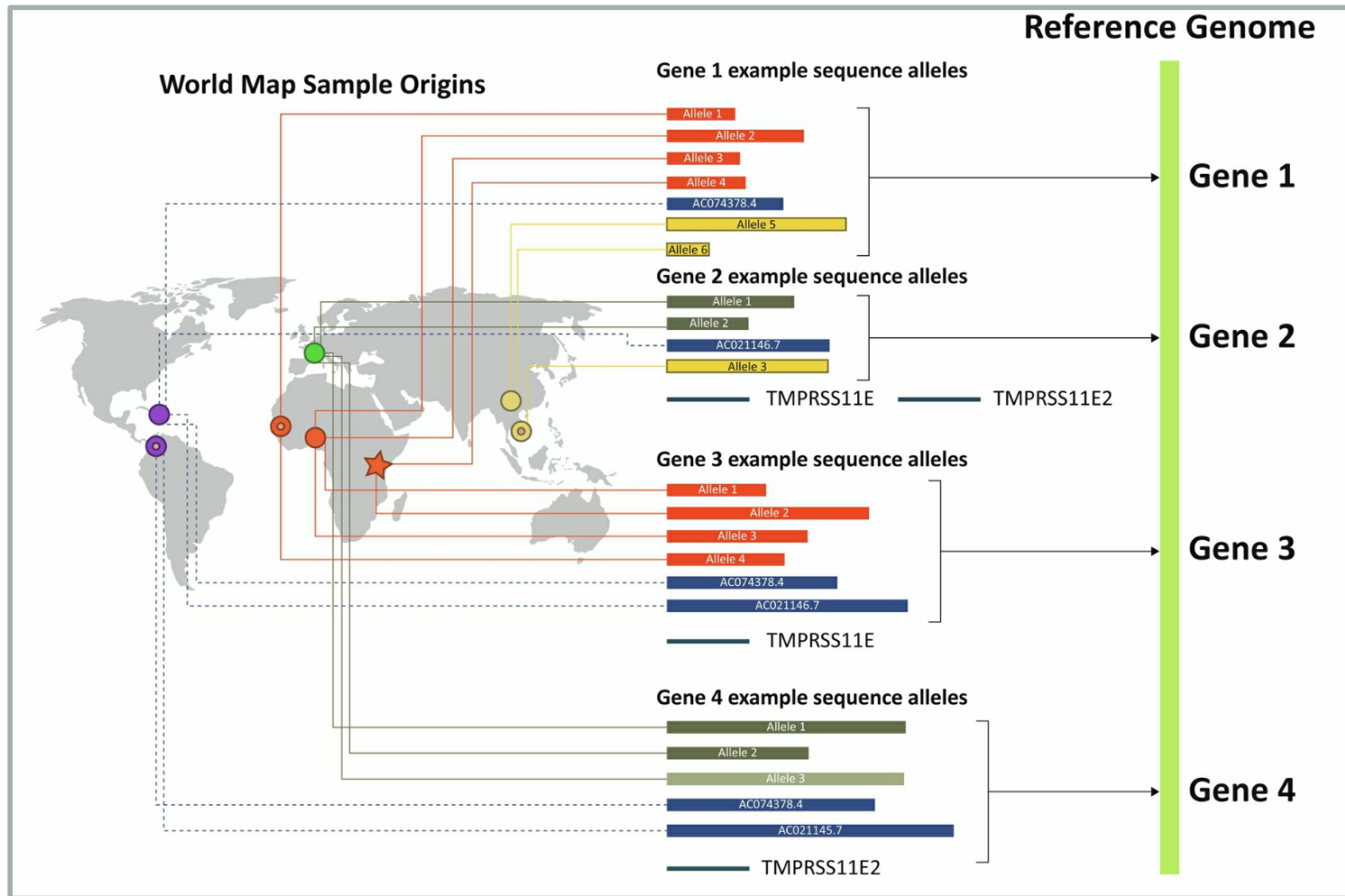
Outro tipo de variação genética individual são as variações estruturais e envolve segmentos maiores que 50 nucleotídeos.

## 2. Tipos de Polimorfismos



Variações genômicas estruturais das sequências Alu, LINE1 e SVA em uma região do cromossomo 22 entre 12 indivíduos de 4 diferentes populações.

## 2. Tipos de Polimorfismos



Exemplos de alelos variantes de 4 genes, em relação ao genoma referência e a origem das respectivas SNPs.

## 2. Tipos de Polimorfismos

### SNPs associados com Doenças Genéticas:

Fenótipo	SNP marcador	Doença	Gene	Variação/ região
Doença Monogênica	rs334	Anemia falciforme	HBB	T>C / codificadora
	rs28941770	Tay-Sachs	HEXA	C>A, G,T/ codificadora
	rs121908745	Fibrose cística	CFTR	TATC>T/ codificadora

Com a era genômica é possível associar alguns marcadores de SNPs com doenças genéticas, ou risco para algumas doenças genéticas, ou características fenotípicas e sua nomenclatura inicia-se com as letras **rs** (*reference SNP*).

## 2. Tipos de Polimorfismos

### SNPs associados com risco para Doenças Genéticas:

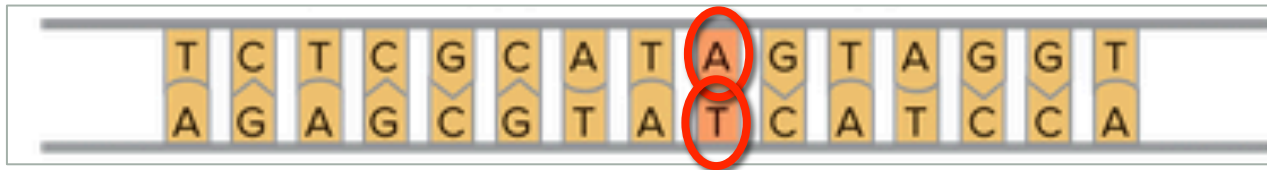
Fenótipo	SNP marcador	Doença	Gene	Variação/ região
<b>Risco para Doenças</b>	rs7412	Alzheimer	<i>APOE</i>	C > T / codificadora
	rs35095275	Parkinson	<i>GBA</i>	A > C / G / codificadora
	rs112176450	Parkinson	<i>EIF4G1</i>	A > G / codificadora
	rs4444903	Câncer de fígado	<i>EGF</i>	A > G / 5'UTR
	rs80359675	Câncer de mama	<i>BRCA2</i>	- > TCAAA / codificadora
	rs4988235	Intolerância a lactose	<i>LCT</i>	C > T / elementos reguladores do gene

# 3. Classificação das mutações: efeitos no DNA

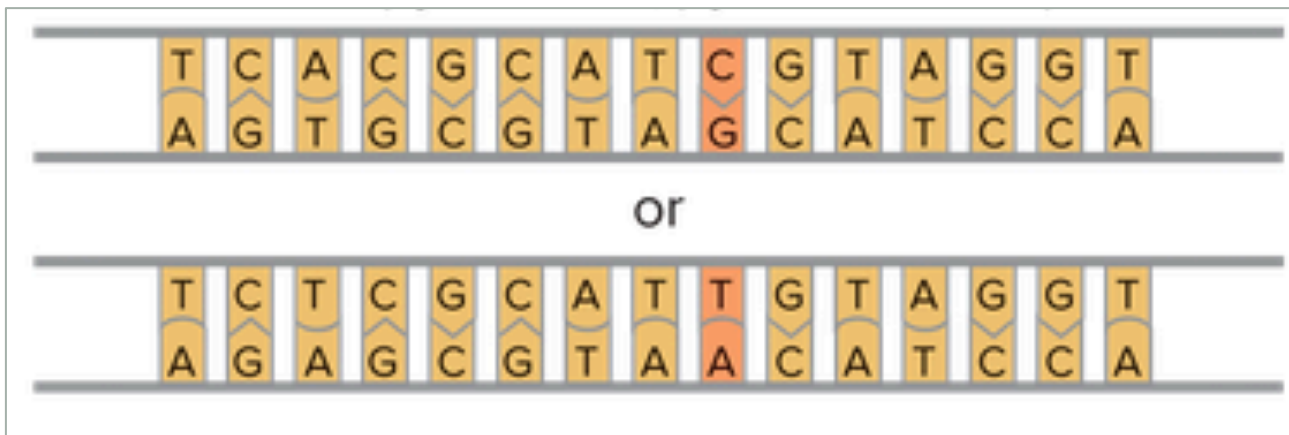


## (a) Substitution

Transition: Purine for purine, pyrimidine for pyrimidine



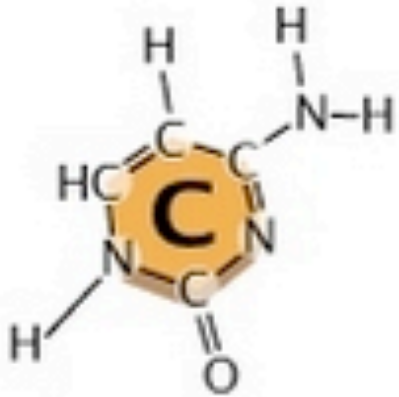
Transversion: Purine for pyrimidine, pyrimidine for purine



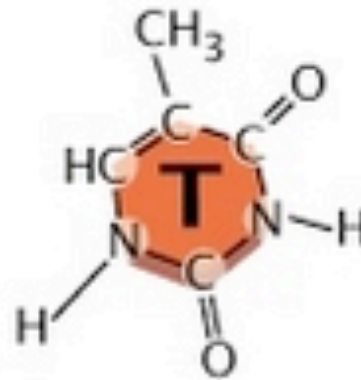


### 3. Classificação das mutações: efeitos no DNA

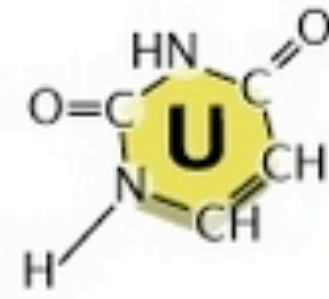
#### Pyrimidines



Cytosine

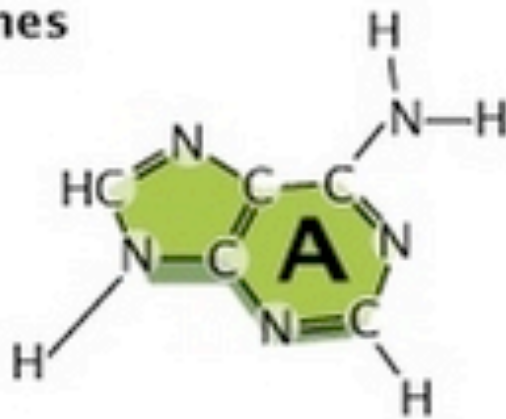


Thymine

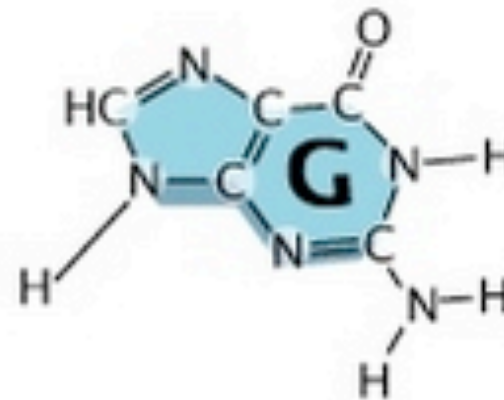


Uracil

#### Purines



Adenine



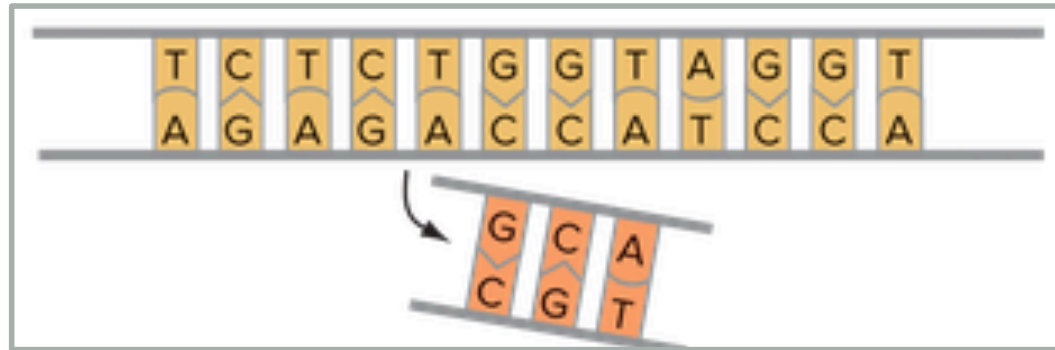
Guanine



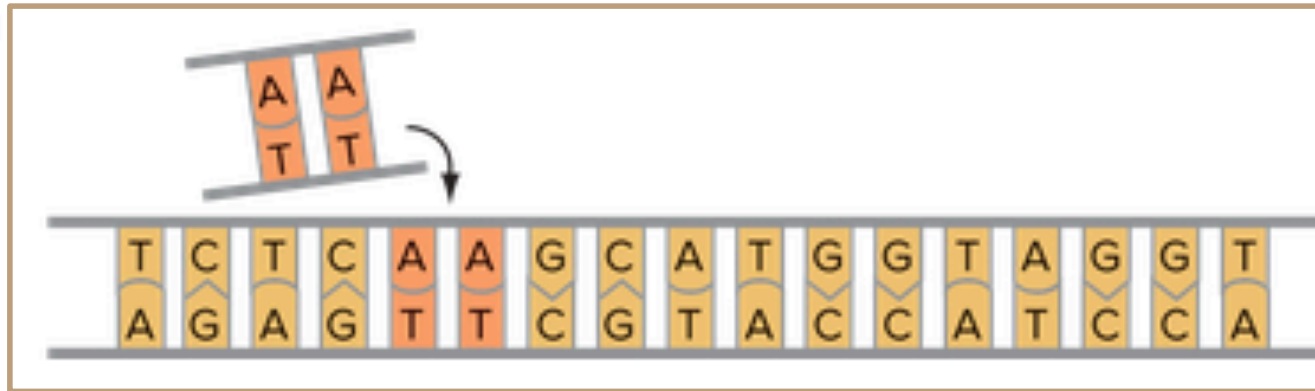
### 3. Classificação das mutações: efeitos no DNA



(b) Deletion



(c) Insertion



Mutações podem ser classificadas conforme seu efeito na mudança no DNA: substituição, deleção e inserção.

## 4. Mutação na região codificadora

Wild-type mRNA  
Wild-type polypeptide

**MUTAÇÃO SILENCIOSA OU  
MUTAÇÃO SINÔNIMA**

**MUTAÇÃO MISSENSE OU  
MUTAÇÃO NÃO SINÔNIMA**

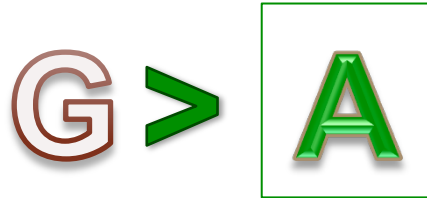
**MUTAÇÃO NONSENSE OU  
GANHO DE STOP CODON**

**MUTAÇÃO FRAMESHIFT  
OU MUDANÇA DE  
FASE DE LEITURA**

5'	ATG	GGA	GCA	CCA	GGA	CAA	GAU	GGA	3'
N	Met	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	C
	ATG	GGA	GCC	CCA	GGA	CAA	GAU	GGA	
	Met	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	
	ATG	GGA	GCA	CCA	AGA	CAA	GAU	GGA	
	Met	Gly	Ala	Pro	Arg	Gln	Asp	Gly	
	ATG	GGA	GCA	CCA	GGA	UAA	GAU	GGA	
	Met	Gly	Ala	Pro	Gly	Stop			
	ATG	GGA	GCC	ACC	AGG	ACA	AGA	UGG	A
	Met	Gly	Ala	Thr	Arg	Thr	Arg	Trp	

## 4. Mutação na região codificadora

# Mutação do tipo transição, silenciosa ou sinônima e variante benigna



Sequence for Wild-Type Hemoglobin

ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr



ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	<b>GAA</b>	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	<b>GLU</b>	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr

Genótipo homozigoto dominante = **Q6/Q6**

## 4. Mutação na região codificadora

### Mutação do tipo transversão, missense ou não sinônima e variante patogênica

A > T

#### Sequence for Wild-Type Hemoglobin

ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr



ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	<b>GTG</b>	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	<b>VAL</b>	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr

Genótipo homozigoto recessivo = **Q6V/Q6V**

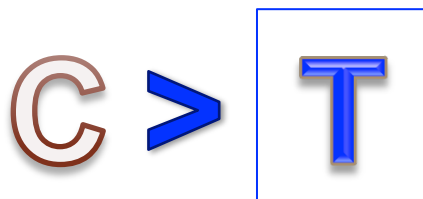
## 4. Mutação na região codificadora

**Qual é a doença responsável por essa mutação ou variante patogênica?**



## 4. Mutação na região codificadora

### Mutação do tipo transição, nonsense e variante patogênica



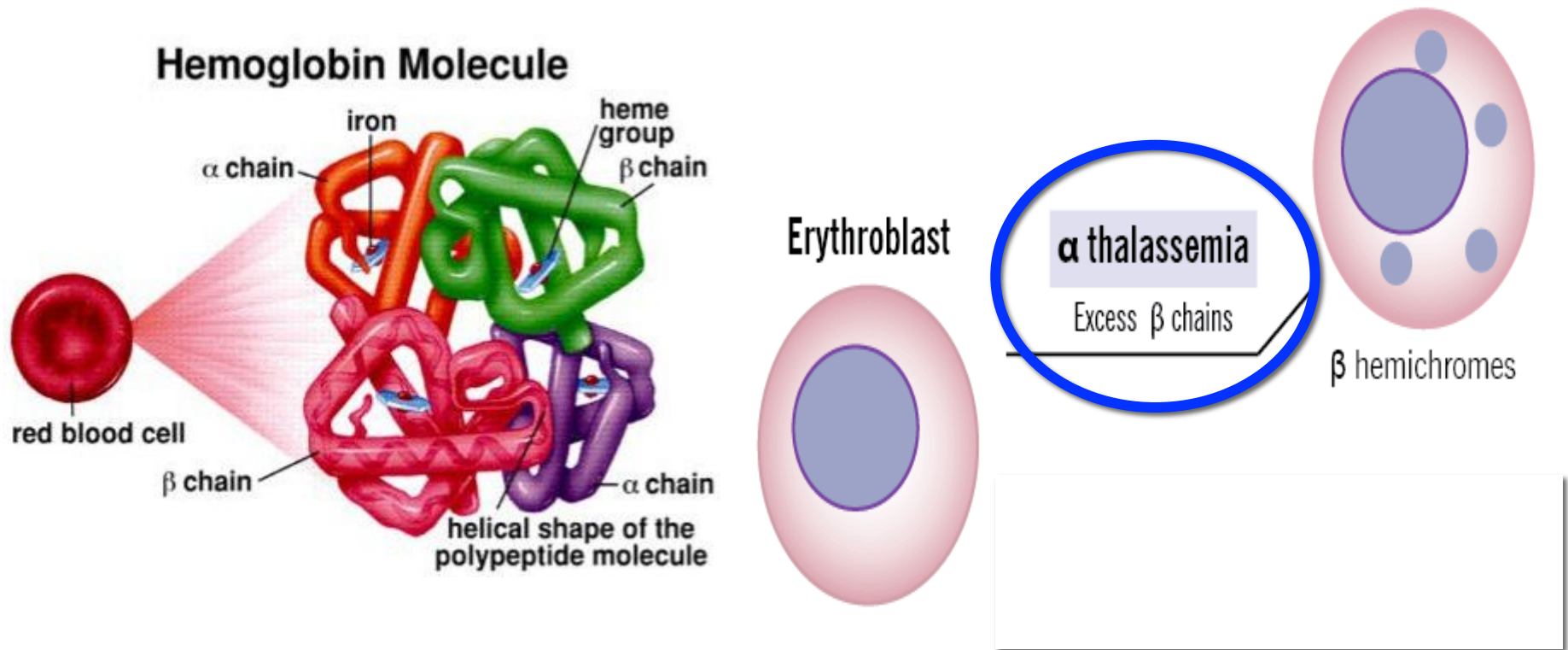
	38		39		40	
Normal β-globin allele	—	Thr	—	Gln	—	Arg —
		A C C		C A G		A G G
				↓		
		A C C		U A G		A G G
β <sup>0</sup> -globin allele	—	Thr	—	STOP		
		38				

Genótipo homozigoto recessivo = **Q39X/Q39X**



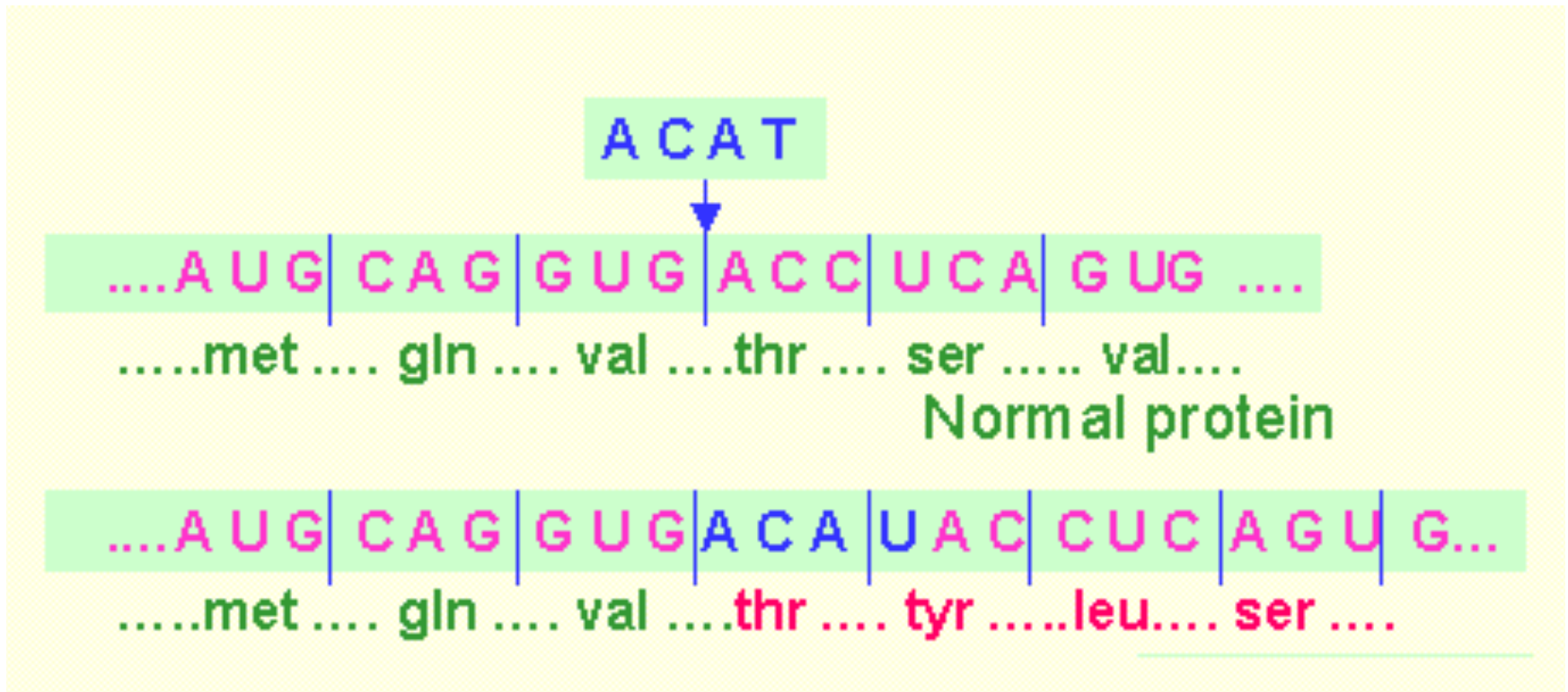
## 4. Mutação na região codificadora

Qual é a doença responsável por essa mutao ou variante patogênica?



## 4. Mutação na região codificadora

### Mutação do tipo *indel* (por inserção), frameshift e variante patogênica

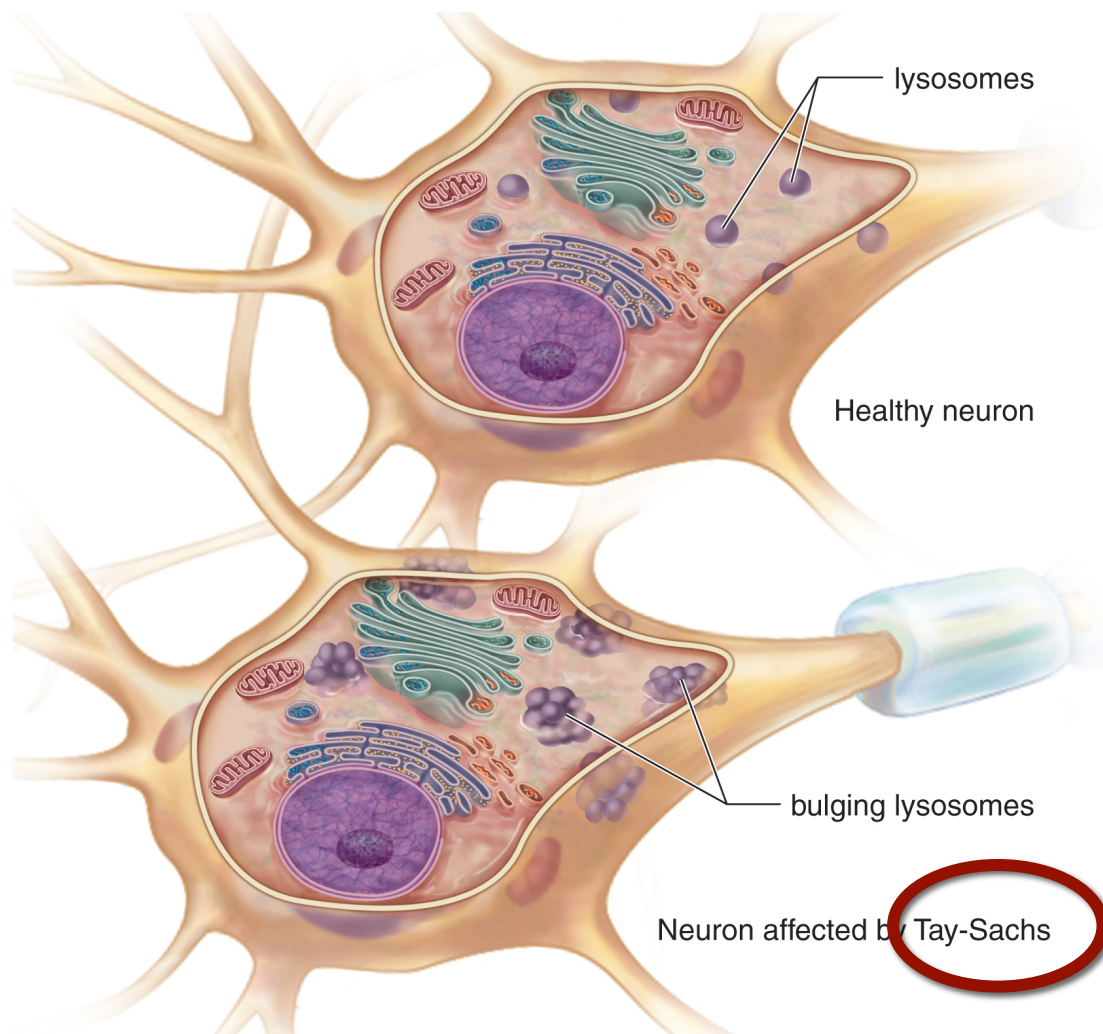
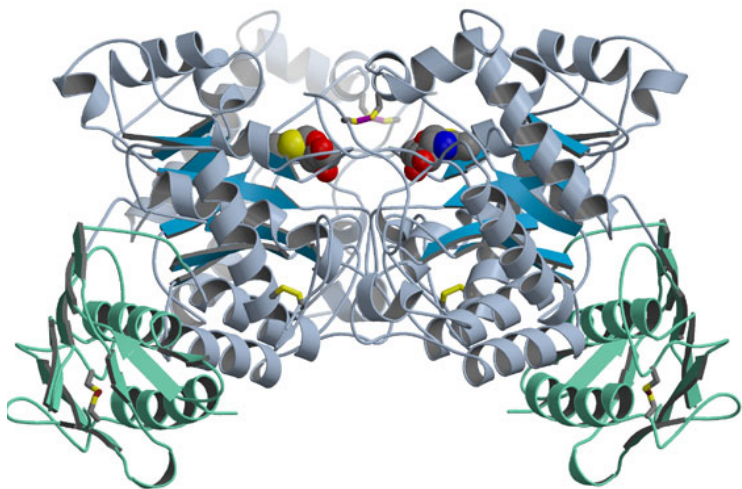




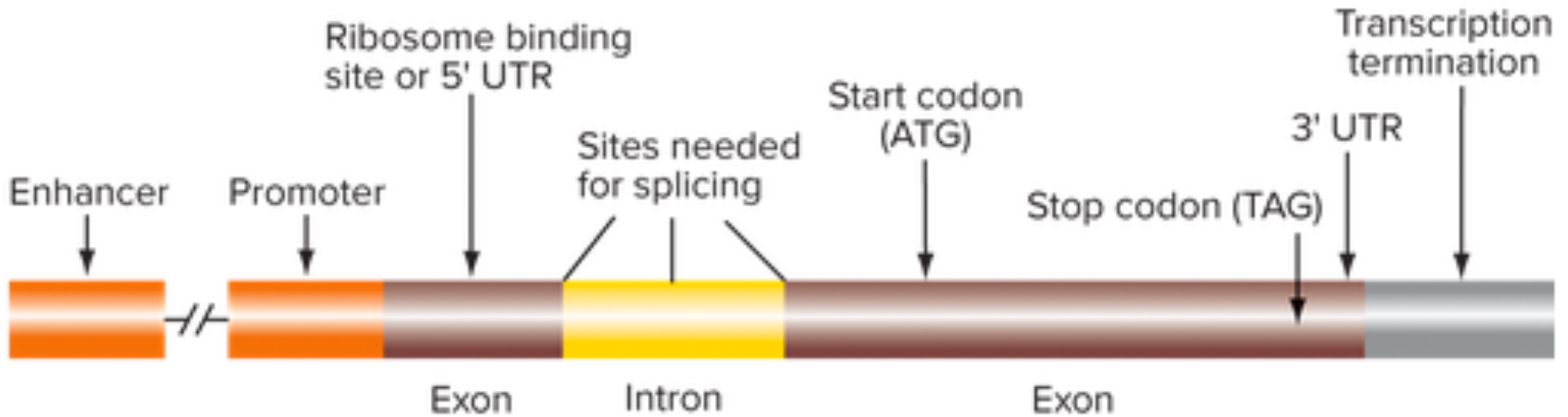
## 4. Mutação na região codificadora

Qual é a doença responsável por essa mutação ou variante patogênica?

Beta-Hexosaminidase B

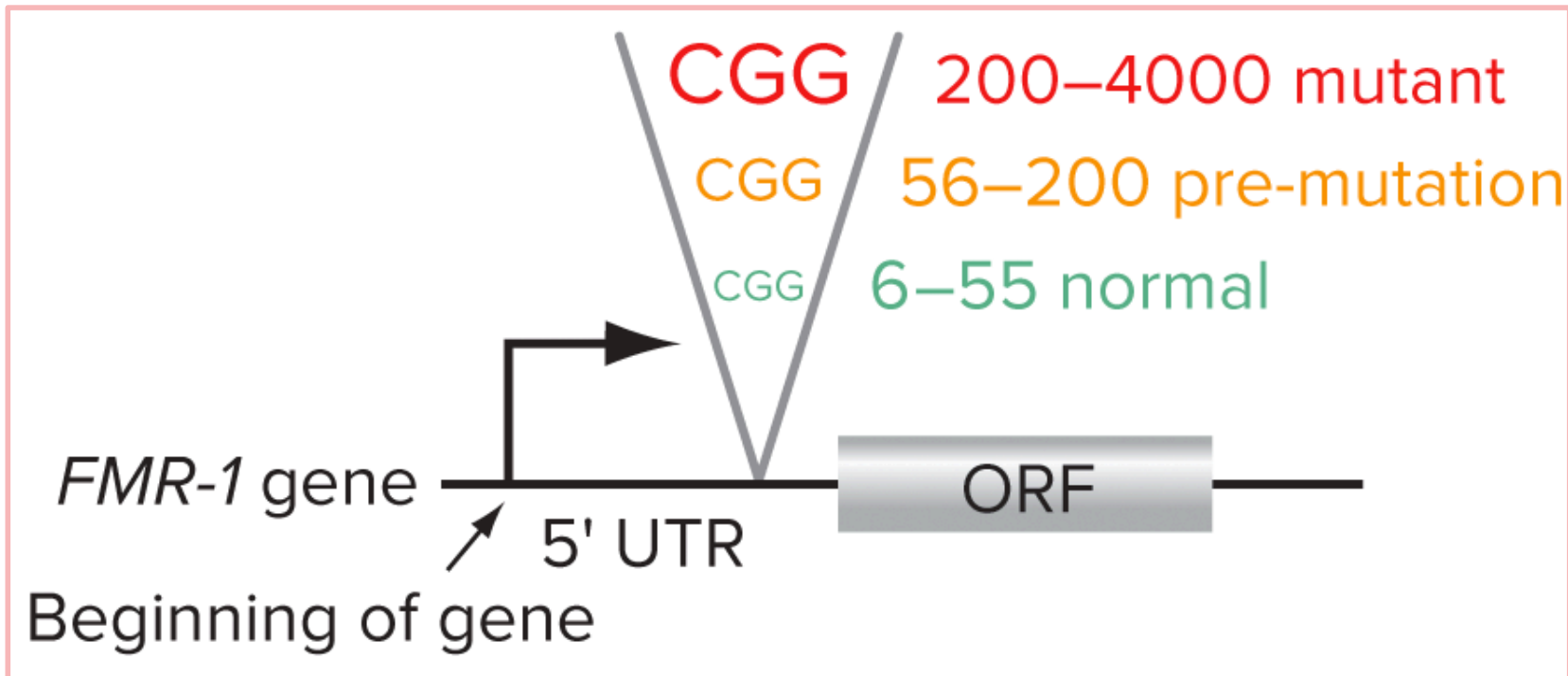


## 4. Mutação fora da região codificadora



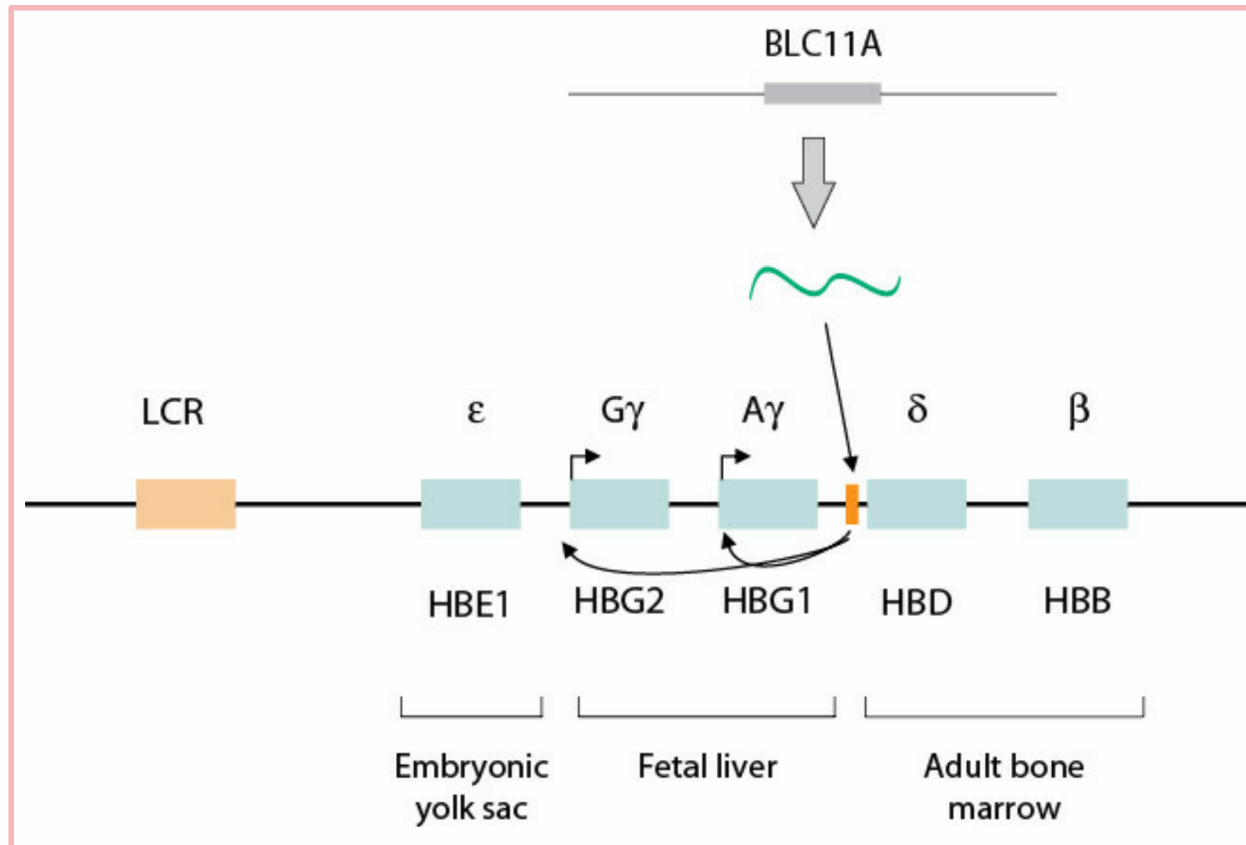
Muta es na região promotora que prejudicam a RNA polimerase realizar a transcri o g nica ou nas regiões 5'UTR ou 3'UTR podem diminuir a quantidade de mRNA transcrito e resultar em uma varia o fenotípica .

## 4. Mutação fora da região codificadora



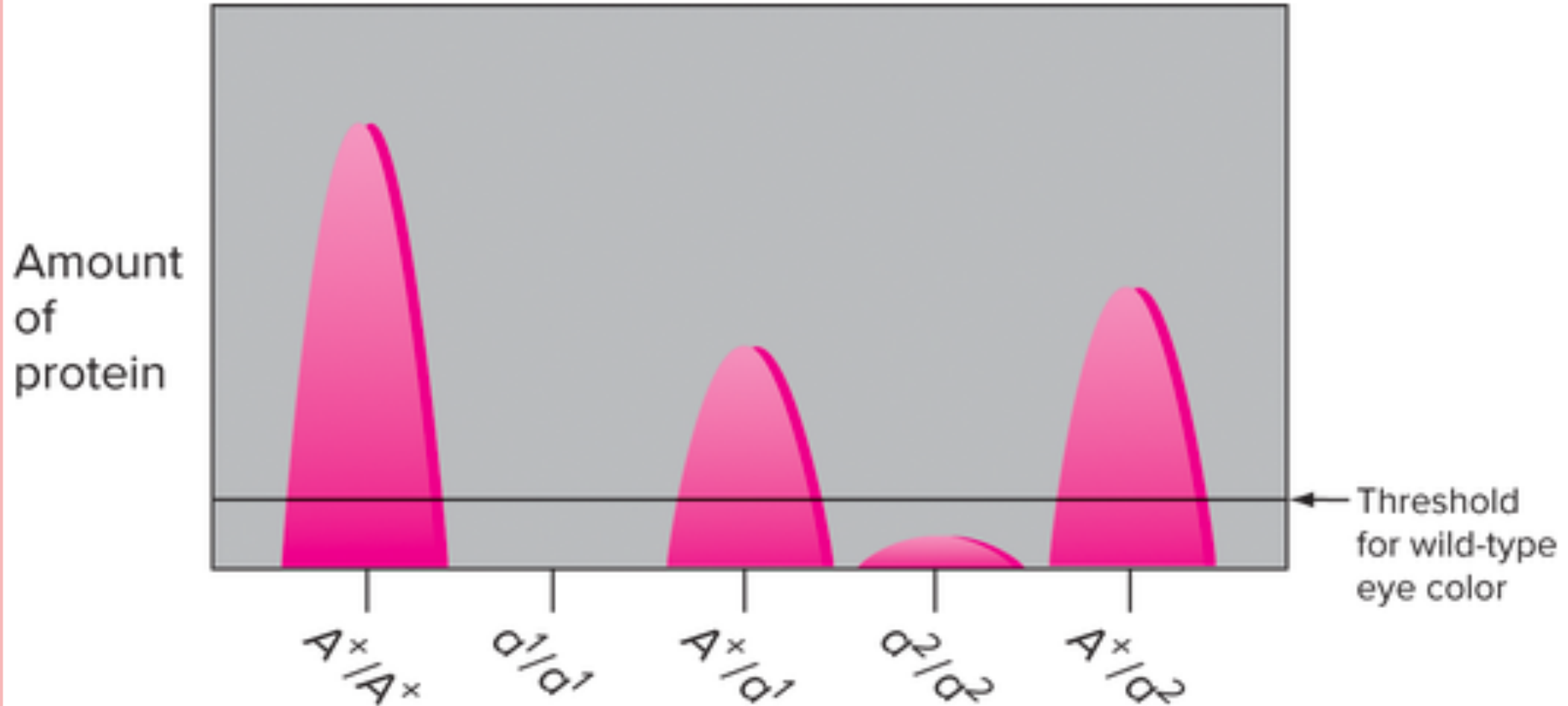
A síndrome do X-fragil é caracterizada pela expansão do trinucleotídeo CGG na região 5'UTR do gene *FMR-1*. O alelo normal tem de 6 – 56 repeti es, enquanto no alelo mutante esse número   > 200 repeti es e como consequência não há a síntese da proteína *FMR-1*

## 4. Mutação fora da região codificadora: região intergênica



*Locus* da  $\beta$ -globina e a regulação fetal das cadeias de globina. A proteína BLC11A liga-se a região enhancer entre os genes HBG1 e HBD e regula negativamente os genes fetais. Mutações nessa região aumenta o nível de hemoglobina fetal

## 4. Mutação dentro ou fora da região codificadora



Alelos mutantes com perda de fun o e fenótipo com padrão recessivo.

# 5. Mutações em genes para proteínas multiméricas

## Proteína cristalina: 2 subunidades idênticas

$\beta$ 2 lens crystallin



Two identical subunits



$\beta$ 2 lens crystallin gene

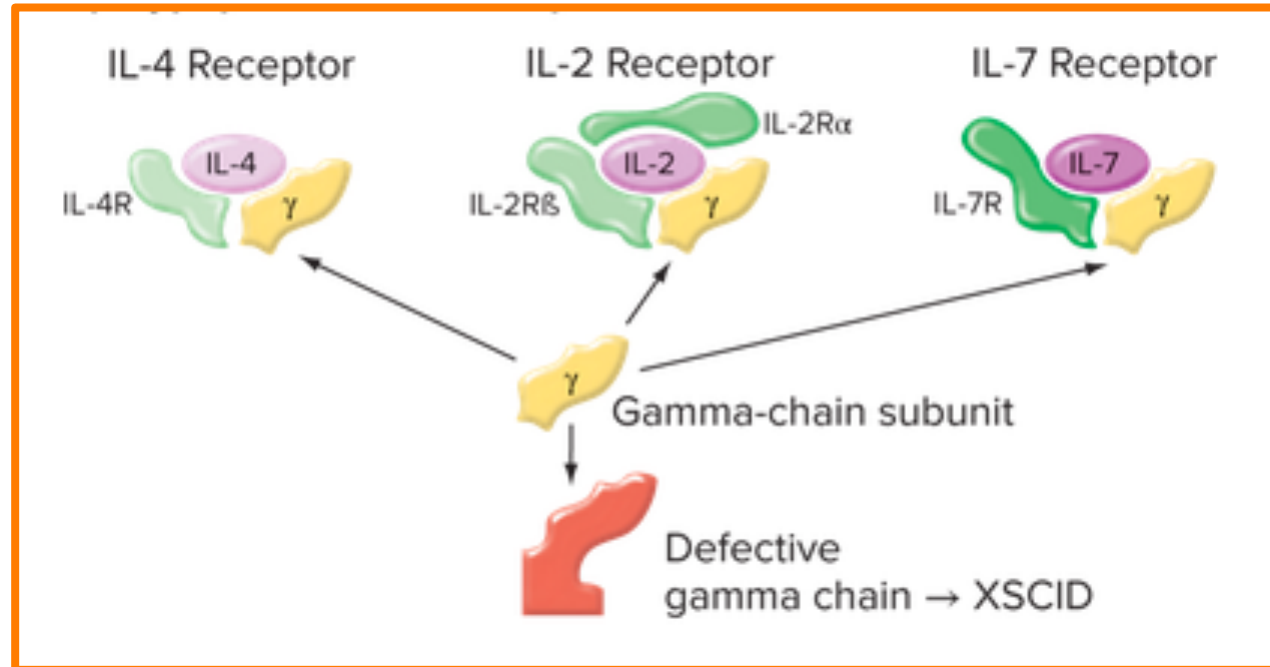


As duas subunidades da  $\alpha$ -cristalina são codificadas pelo mesmo gene. Uma mutação no DNA em determinada região irá alterar ambas subunidades e a estrutura quaternária da proteína.



## 5. Genes que codificam proteínas + de uma cadeia

### Gene do sistema imune: cadeia gama do receptor de ILs



Os receptores de diferentes interleucinas são proteínas multiméricas que apresentam em comum a cadeia gama. Mutação do gene para essa cadeia resulta na doença X-SCID (imunodeficiência combinada grave ligada ao X) em que há a perda de função de três receptores de interleucina.

## 6. Frequência das mutações

### Análise em 70.000 variantes patogênicas

Mutação	Percentagem
<i>Missense</i>	36,8
<i>Nonsense</i>	20,0
<i>Frameshift</i> (deleção)	18,9
<i>Frameshift</i> (inserção)	8,4
Sinônima	0,44
Região codificadora	
Deleção sem <i>frameshift</i>	1,53
Substituição com <i>frameshift</i>	1,34
Substituição sem <i>frameshift</i>	0,59
Inserção sem <i>frameshift</i>	0,32
Perda do <i>Stop codon</i>	0,11
Exônico desconhecido	0,24



## 6. Frequência das mutações

### Análise em 70.000 variantes patogênicas

Mutação		Porcentagem
UTR	5' UTR	0,16
	3' UTR	0,06
Sítio de <i>splicing</i>		8,44
Intron		1,89
Exon em ncRNA		0,10
Íntron em ncRNA		0,04
Intergênica		0,41

# REVISANDO CONCEITOS

---

**1. Explique o conceito de mutação e qual a diferença entre mutação e variante.**

**2. Explique o conceito de SNP e qual a diferença entre SNP e SNV.**

**3. Quantos SNPs e SNVs existem no genoma humano?**

**4. Considere a seguinte sequência de DNA de 18 nt e as seguintes mutações:**

**5' - ATG-CAA-GTA-TTA-CGC-TGA-3'**

Número	Posição	Mutação	Classificação
1.	1	A > G	
2.	5	A > G	
3.	11	T > A	
4.	12	A > G	
5.	16	T > C	
6.	17	G > A	

**Quais as mutações pode ser classificadas como: não sinônimas, sinônimas, *missense* e *nonsense*?**

# O código genético

UUU	Phe	F	UCU	Ser	S	UAU	Tyr	Y	UGU	Cys	C
UUC	Phe	F	UCC	Ser	S	UAC	Tyr	Y	UGU	Cys	C
UUA	Leu	L	UCA	Ser	S	UAA	Stop		UGA	Stop	
UUG	Leu	L	UCG	Ser	S	UAG	Stop		UGG	Trp	W
CUU	Leu	L	CCU	Pro	P	CAU	His	H	CGU	Arg	R
CUC	Leu	L	CCC	Pro	P	CAC	His	H	CGC	Arg	R
CUA	Leu	L	CCA	Pro	P	CAA	Gln	Q	CGA	Arg	R
CUG	Leu	L	CCG	Pro	P	CAG	Gln	Q	CGG	Arg	R
AUU	Ile	I	ACU	Thr	T	AAU	Asn	N	AGU	Ser	S
AUC	Ile	I	ACC	Thr	T	AAC	Asn	N	AGC	Ser	S
AUA	Ile	I	ACA	Thr	T	AAA	Lys	K	AGC	Arg	R
AUG	Met	M	ACG	Thr	T	AAG	Lys	K	AGG	Arg	R
GUU	Val	V	GCU	Ala	A	GAU	Asp	D	GGU	Gly	G
GUC	Val	V	GCC	Ala	A	GAC	Asp	D	GGC	Gly	G
GUA	Val	V	GCA	Ala	A	GAA	Glu	E	GGA	Gly	G
GUG	Val	V	GCG	Ala	A	GAG	Glu	E	GGG	Gly	G