



MUTAÇÃO GÊNICA

RIB0102: Genética Molecular

Aparecida Maria Fontes

Ribeirão Preto – Agosto/ 2024

aparecidamfontes@usp.br



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 fora da região codificadora (unidade de transcrição)**
- 5. Frequência das mutações ou variantes patogênicas no genoma humano**
- 6. Exercícios**

1. Definição de Mutação, Variante e Polimorfismo

Mutação:

Qualquer mudança na sequência de nucleotídeo no genoma de um 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.

is como a depuração, a desmetilação ou ; por reação com mutagênicos químicos) no ambiente; e por exposição à radiação onizante. Algumas dessas lesões, mas nem adas. Mesmo que a lesão seja reconhecida raquinaria de reparo pode criar mutações dução de bases incorretas. Assim, em con- erações do DNA relacionadas à replicação, ilmente corrigidas por meio de mecanismos terações de nucleotídeos introduzidos por

de reparo do DNA e, assim, esta rodada seguinte de replicação todas as substituições de nucleotídeos e ocorrem em uma taxa 25 vezes maior. As mutações de um único nucleotídeo CpG representam um verdadeiro ponto de mutação no genoma humano.

Taxa Total de Mutações de
Embora a taxa de mutações c

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*.

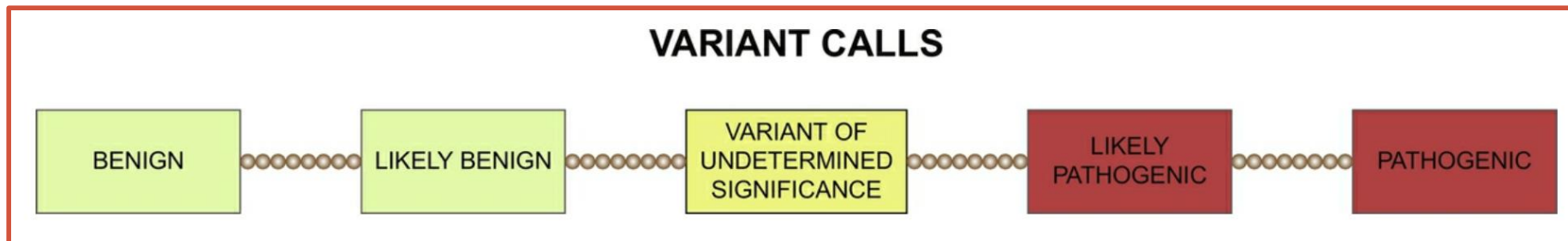
A terminologia **variante** não leva em consideração a frequência e normalmente é expressa como variante de nucleotídeo único (SNV).

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



2. Tipos de Polimorfismos / Variantes

Sequência de referência ... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

5 | 10 | 15 | 20 |

SNP

Alelo 1 ... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

Alelo 2 ... G G A T T T C **C** A G G T A A C T C A G T C G A ...

Indel A

Alelo 1 ... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

Alelo 2 ... G G A T T T C T A G G **G** T A A C T C A G T C G A ...

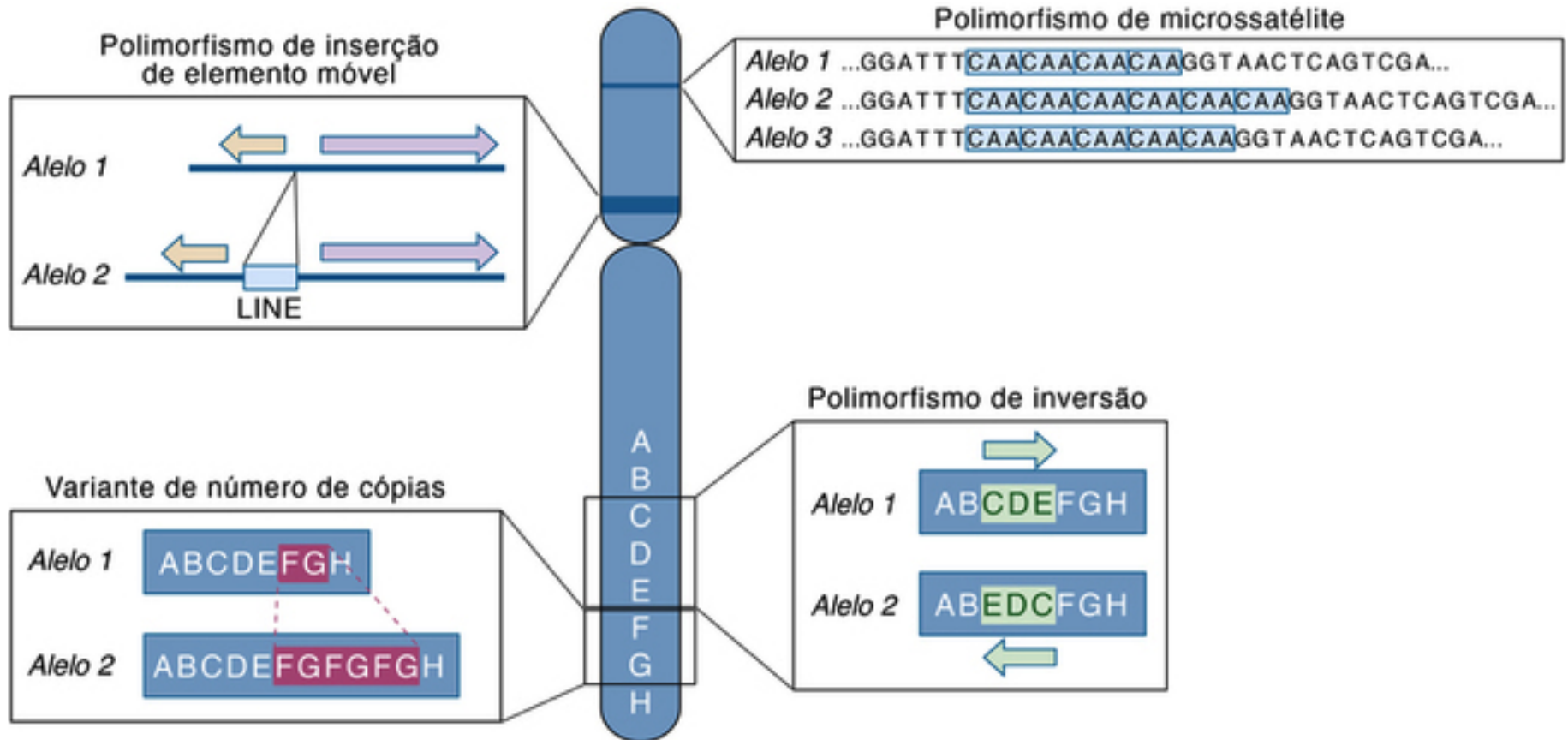
Indel B

Alelo 1 ... G G A T T T C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

Alelo 2 ... G G A T **- -** C T A G G T A A C T C A G T C G A ...

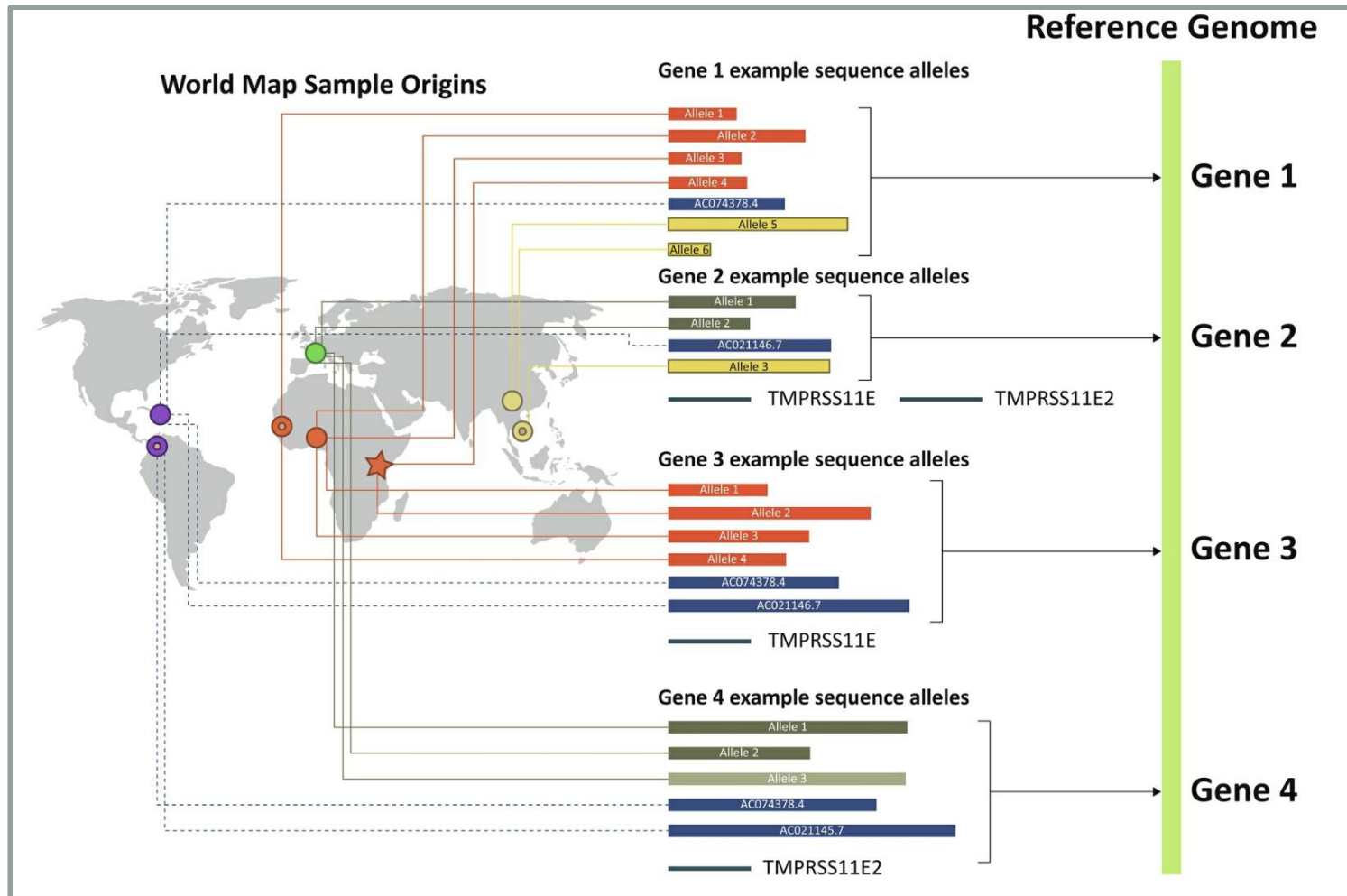
Cerca de 10% dos SNPs são inserção ou deleção de um pequeno número de nucleotídeos (indels).

2. Tipos de Polimorfismos / Variantes



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

2. Tipos de Polimorfismos/ Variantes



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:

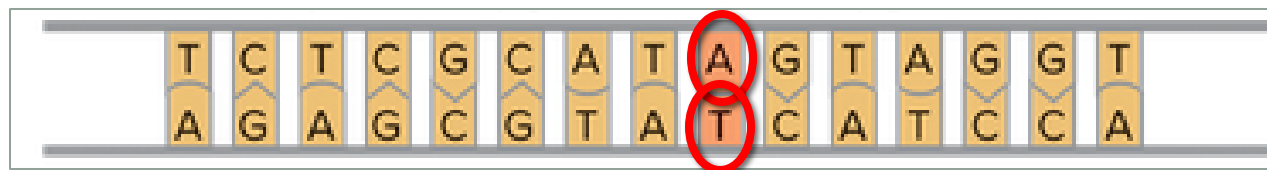
Fenótipo	SNP marcador	Doença	Gene	Variação/ região
Risco para Doenças	rs7412	Alzheimer	<i>APOE</i>	C > T / codificadora
	rs35095275	Parkinson	<i>GBA</i>	A > C/G / codificadora
	rs112176450	Parkinson	<i>EIF4G1</i>	A > G/ codificadora
	rs4444903	Câncer de fígado	<i>EGF</i>	A > G/ 5'UTR
	rs80359675	Câncer 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

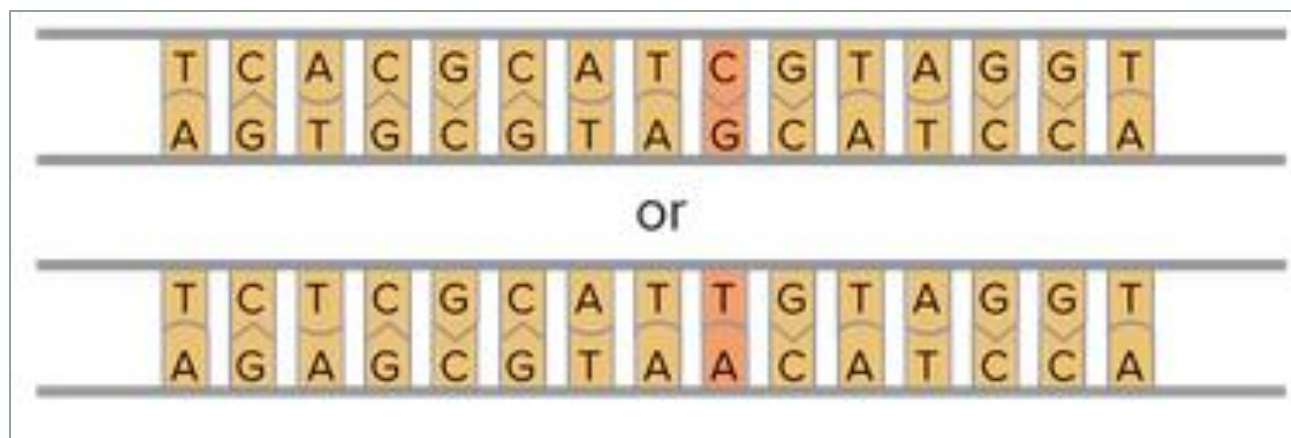


(a) Substitution

Transition: Purine for purine, pyrimidine for pyrimidine

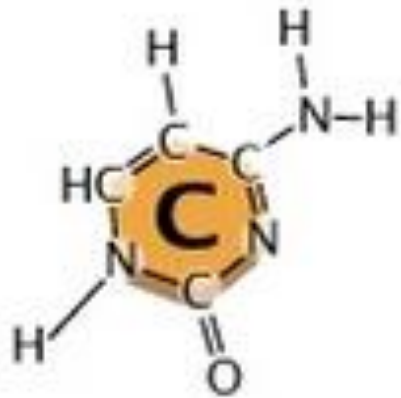


Transversion: Purine for pyrimidine, pyrimidine for purine

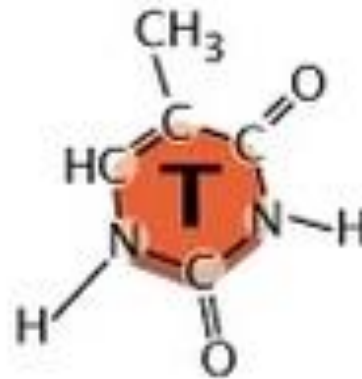


3. Classificação das mutações: efeitos no DNA

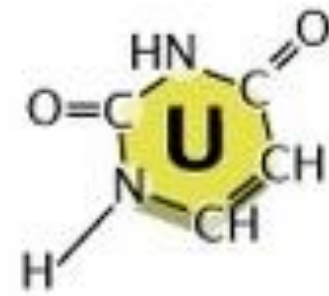
Pyrimidines



Cytosine

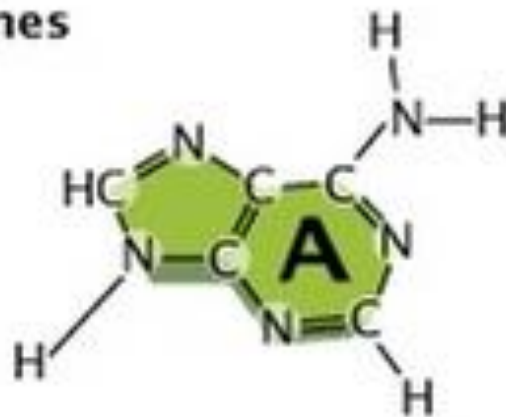


Thymine

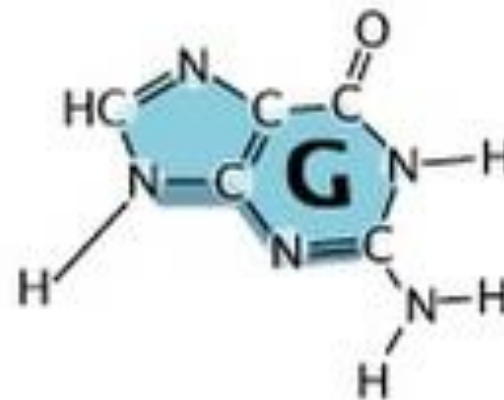


Uracil

Purines

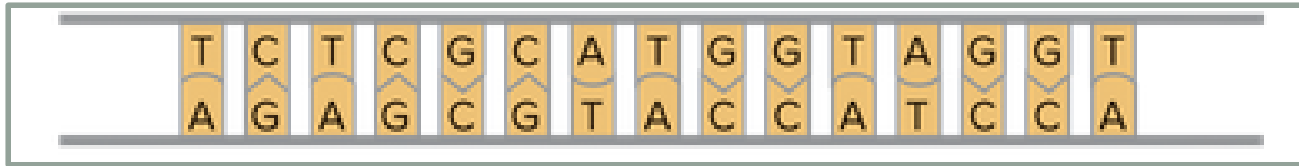


Adenine

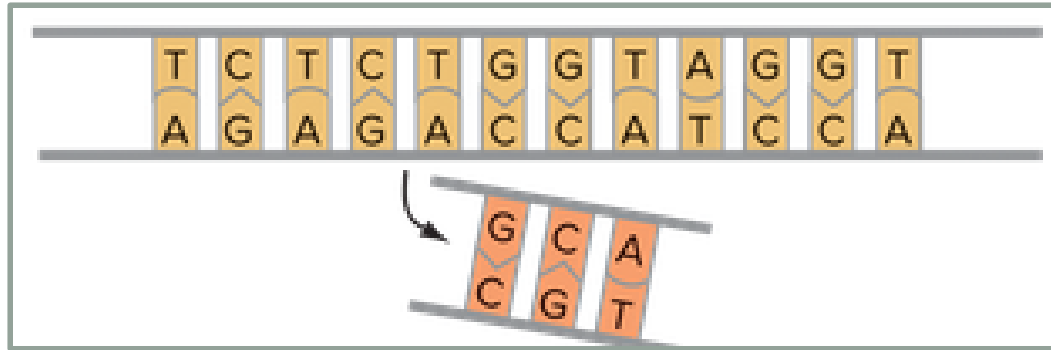


Guanine

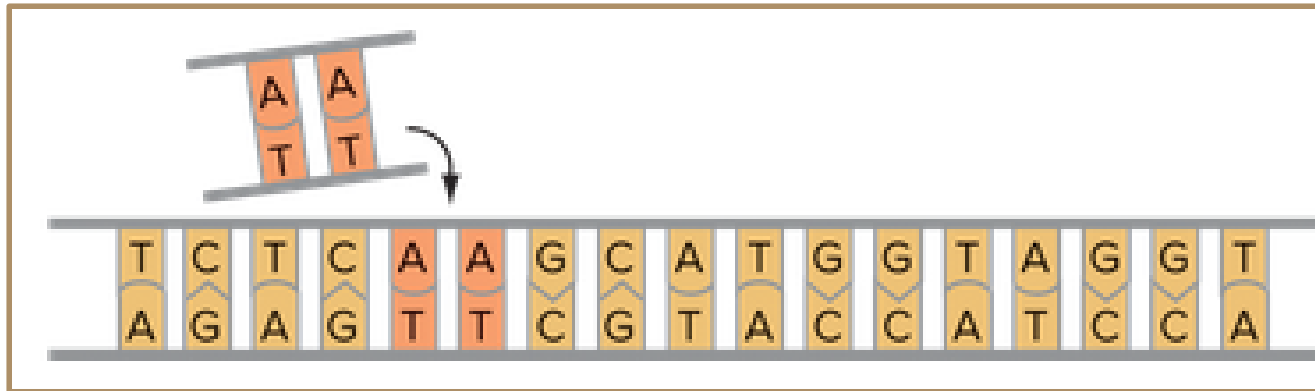
3. Classificação das mutações: efeitos no DNA



(b) Deletion



(c) Insertion



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

4. Mutação na região codificadora

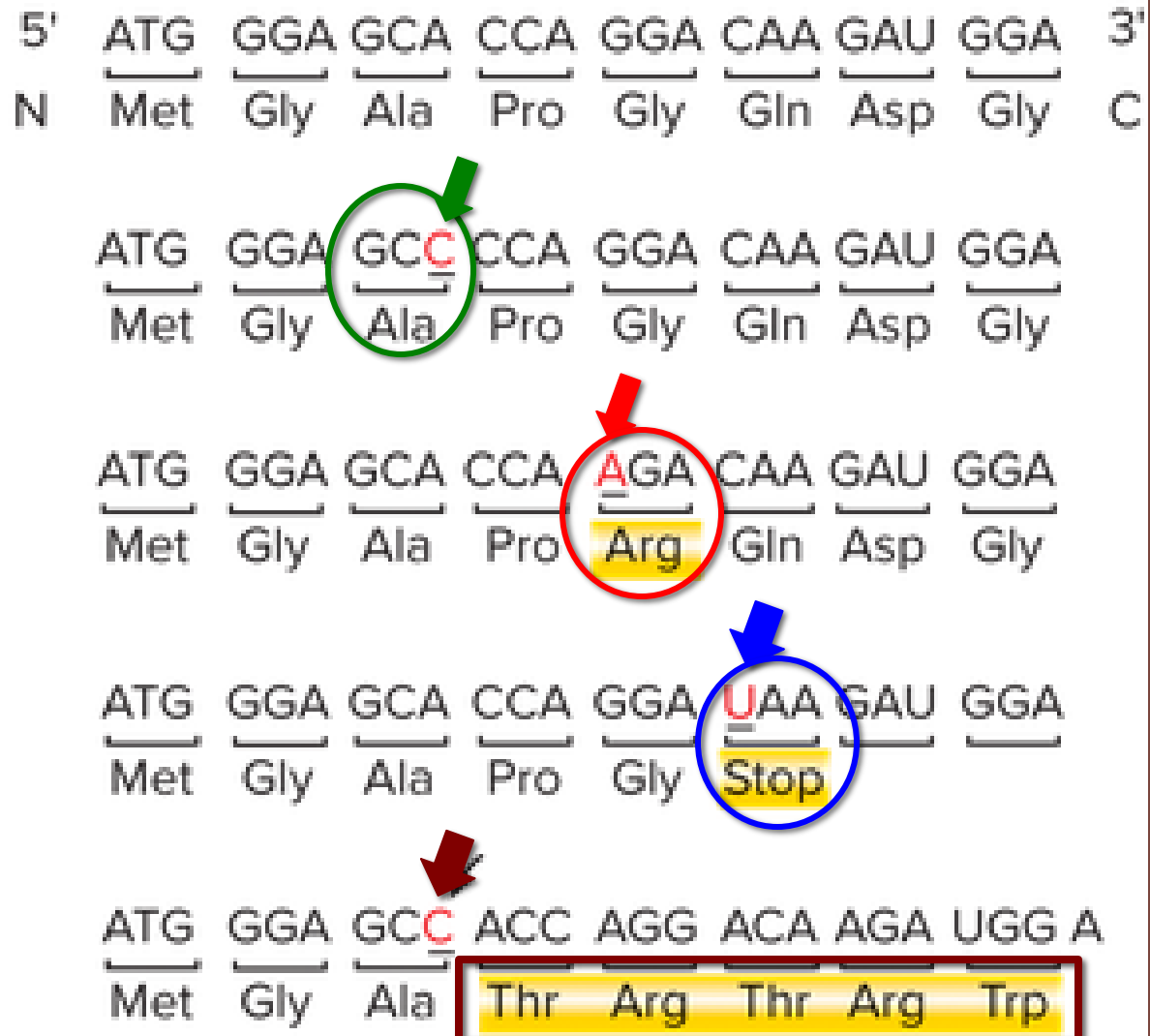
Wild-type mRNA
Wild-type polypeptide

**MUTAÇÃO SILENCIOSA OU
MUTAÇÃO SINÔNIMA**

**MUTAÇÃO MISSENSE OU
MUTAÇÃO NÃO SINÔNIMA**

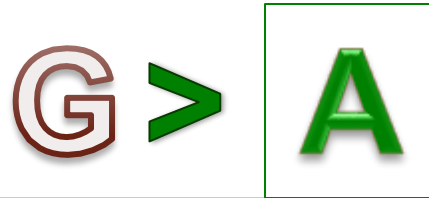
**MUTAÇÃO NONSENSE OU
GANHO DE STOP CODON**

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



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	GAA	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	GLU	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr

Genótipo homozigoto dominante = **E6/E6 ou E7/E7**

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	GTG	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	VAL	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr

Genótipo homozigoto recessivo =

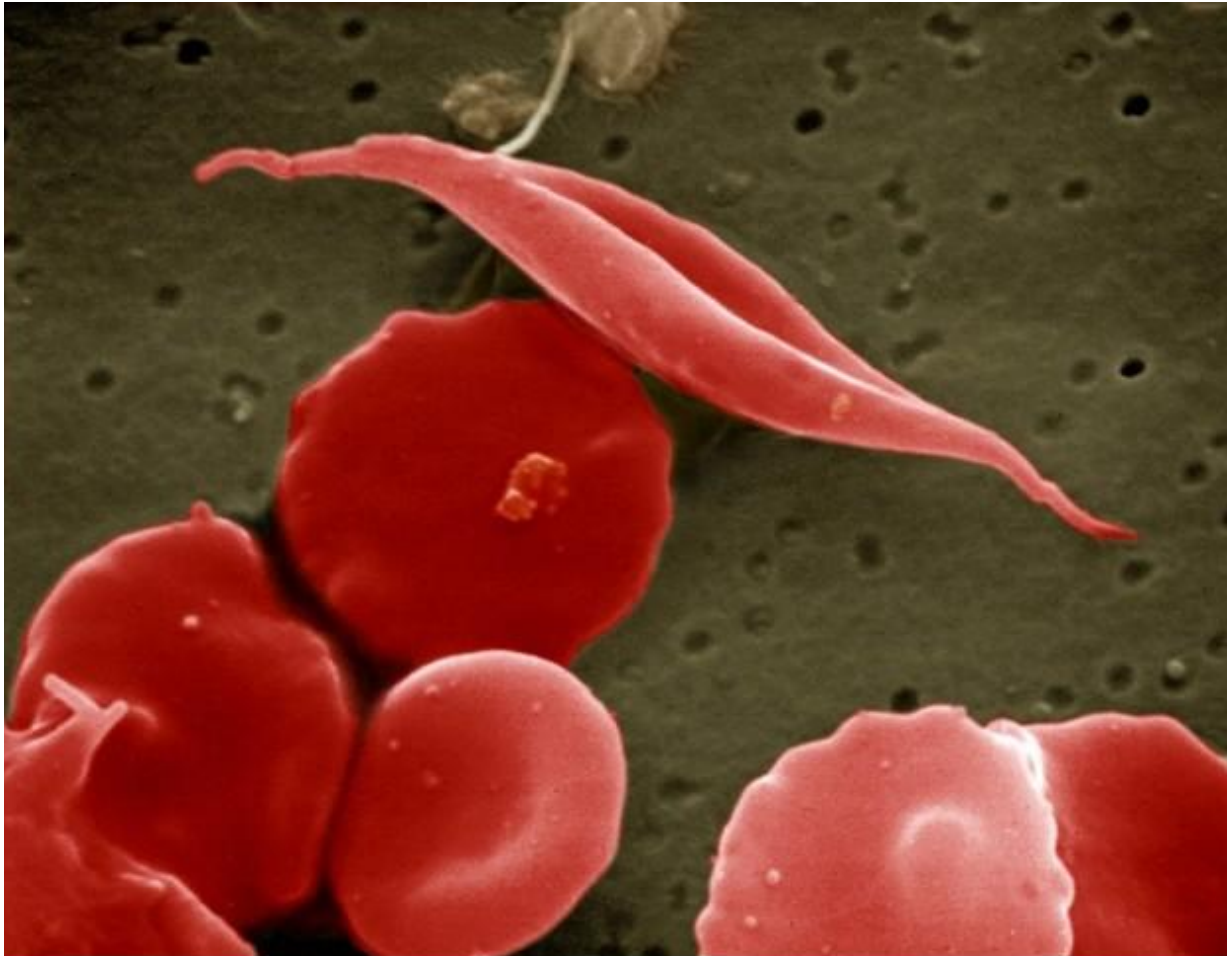
E6V/E6V

OU

E7V/E7V

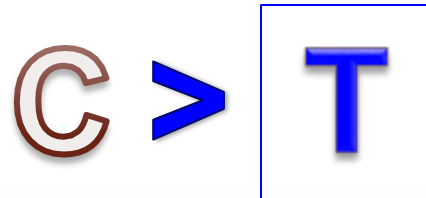
4. Mutação na região codificadora

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



4. Mutação na região codificadora

Mutação do tipo transição, nonsense e variante patogênica

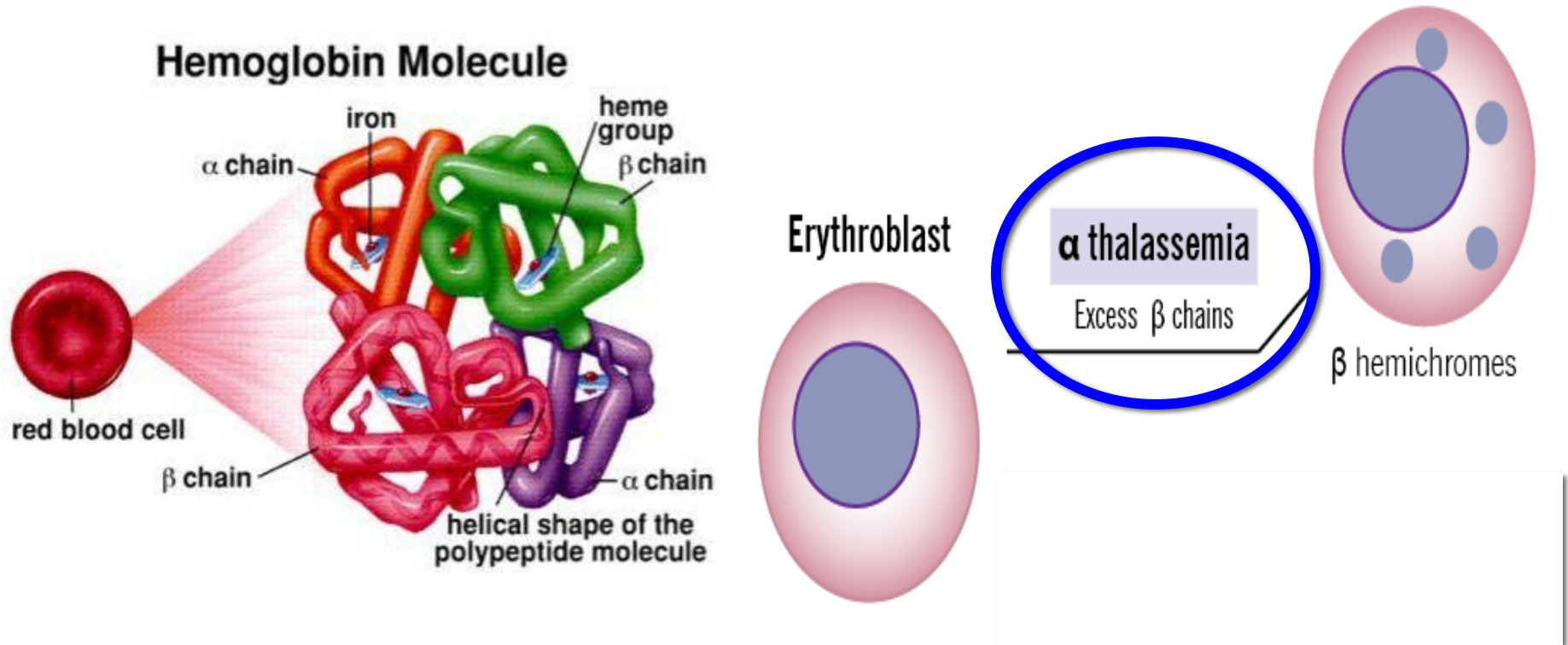


	38		39		40								
Normal β-globin allele	—	Thr	—	Gln	—	Arg	—						
		A	C	C		C	A	G		A	G	G	
						↓							
		A	C	C		U	A	G		A	G	G	
β ⁰ -globin allele	—	Thr	—	STOP									
		38											

Genótipo homozigoto recessivo = **Q39X/Q39X**

4. Mutação na região codificadora

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



4. Mutação na região codificadora

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

A C A T



....AUG | CAG | GUG | ACC | UCA | GUG

....met gln valthr ser val....

Normal protein

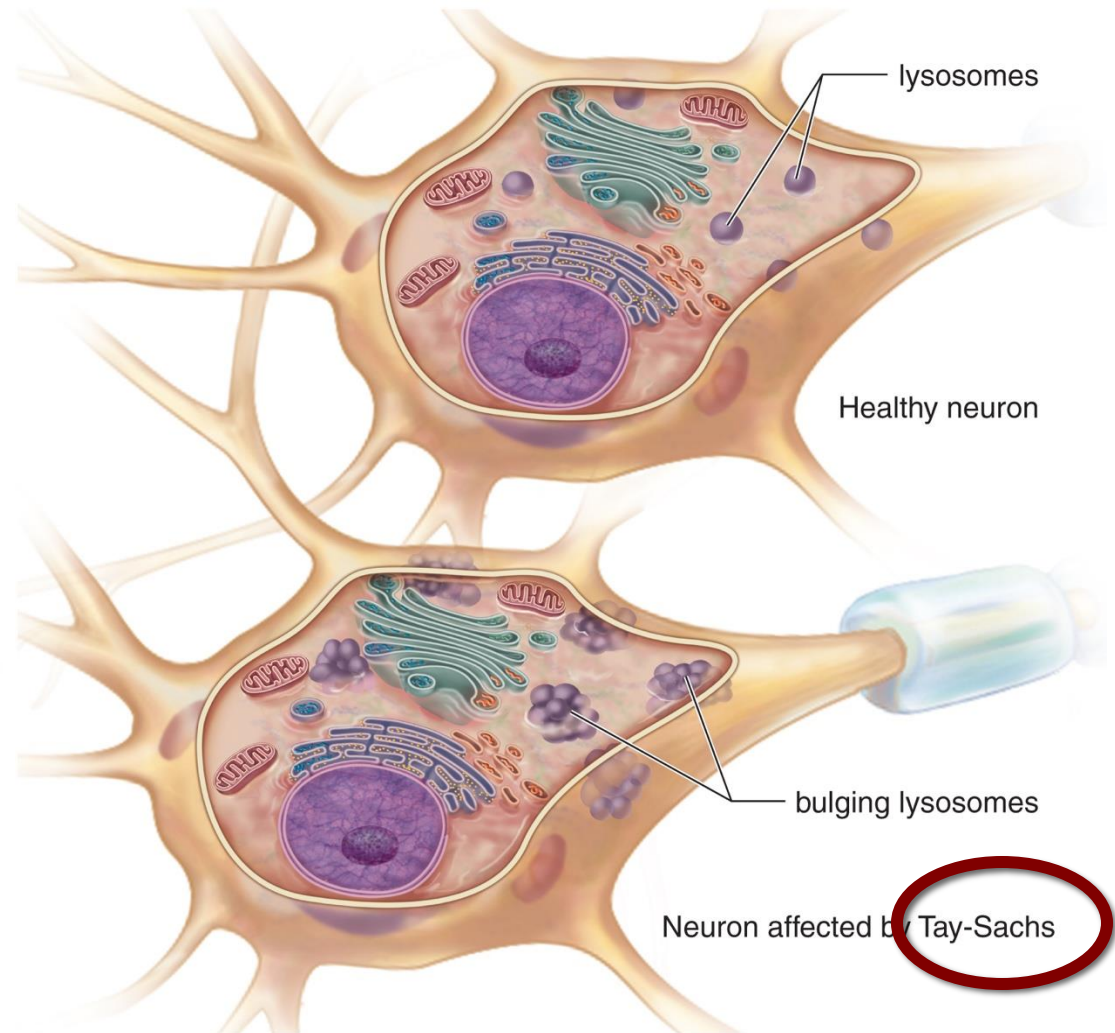
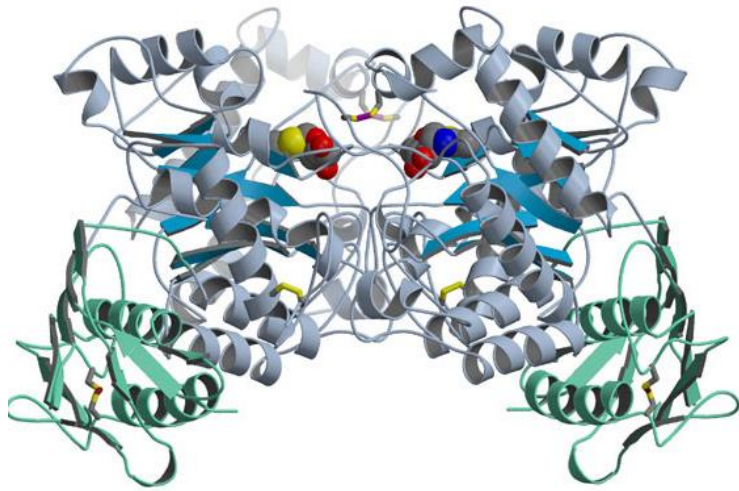
....AUG | CAG | GUG | A C A | UAC | CUC | AGU | G...

....met gln valthr tyrleu.... ser

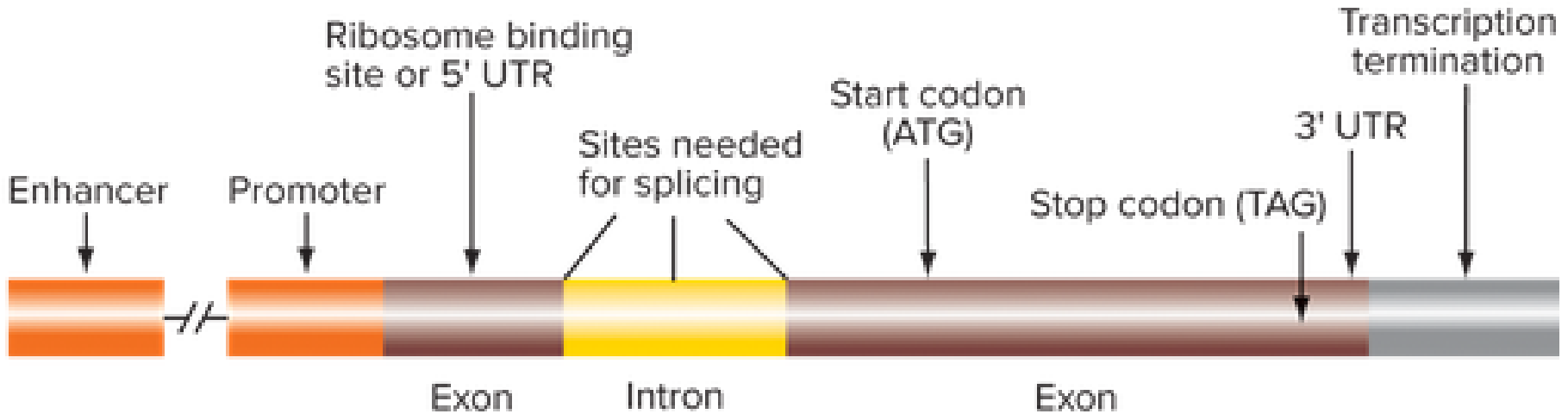
4. Mutação na região codificadora

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

Beta-Hexosaminidase B

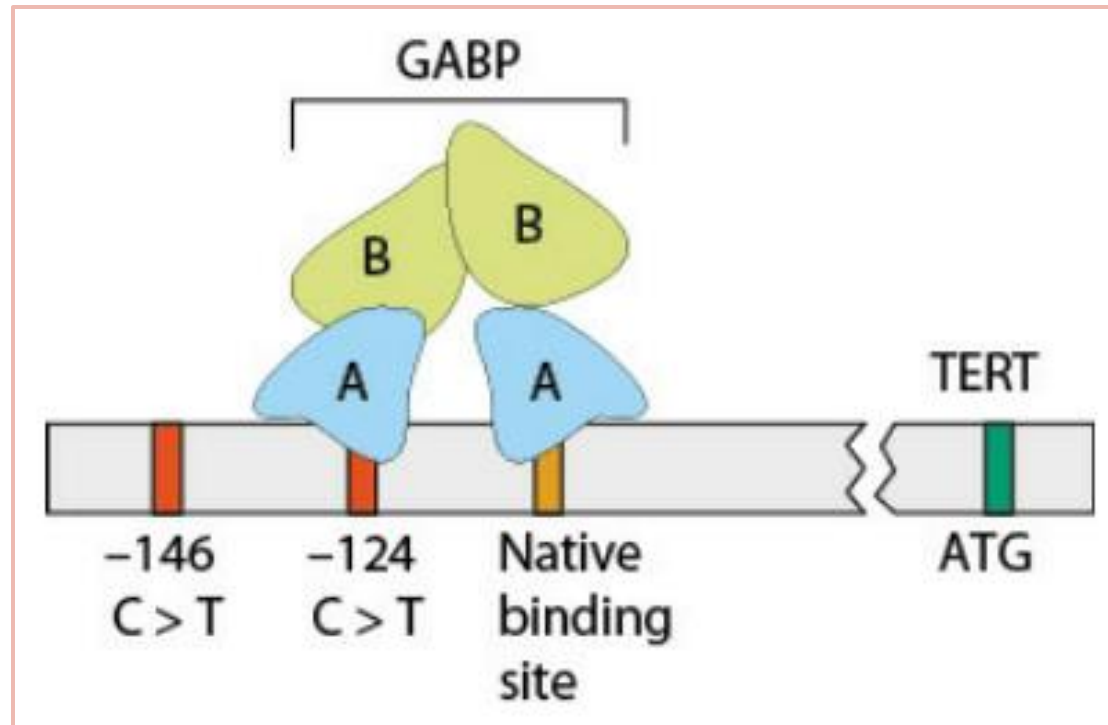


4. Mutações fora da região codificadora



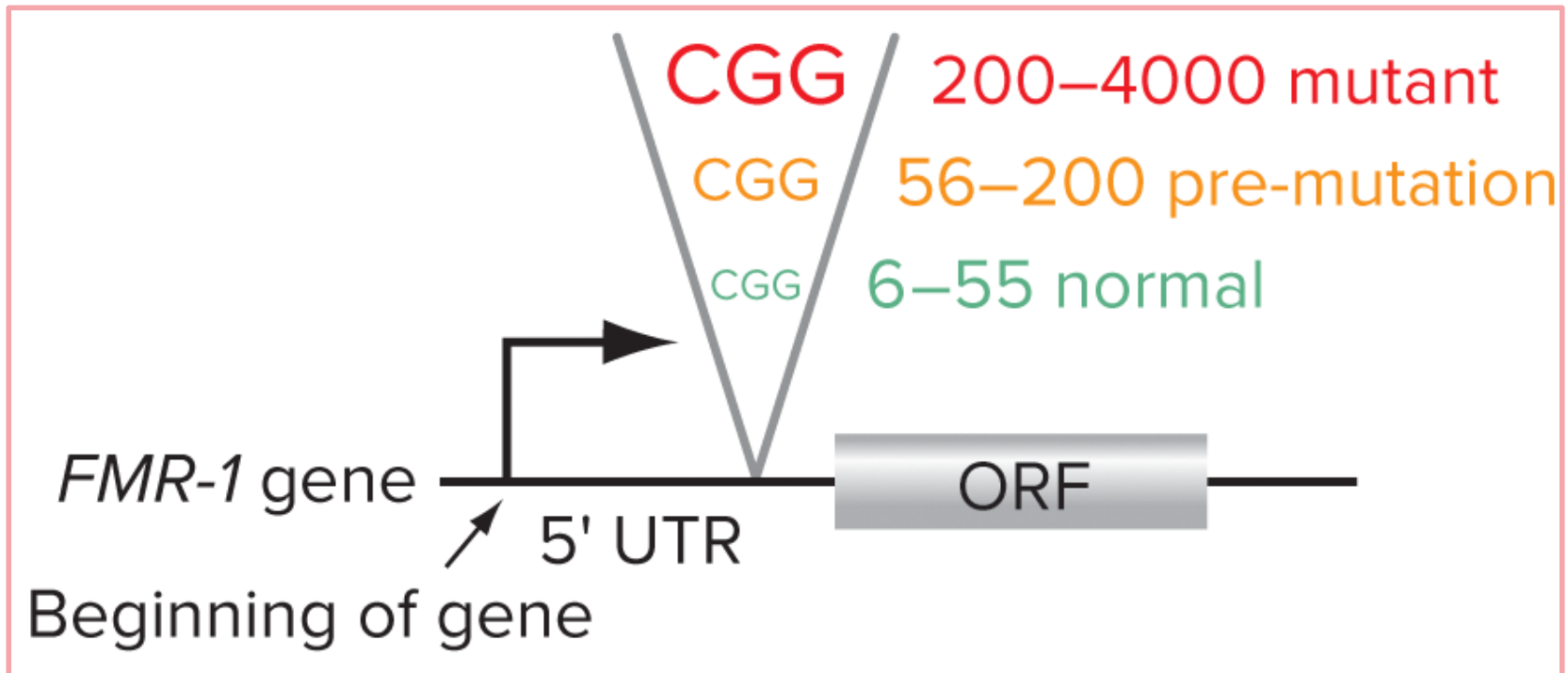
Mutações na região promotora que prejudicam a RNA polimerase realizar a transcrição gênica ou nas regiões 5'UTR ou 3'UTR podem diminuir a quantidade de mRNA transcrito e resultar em uma variação fenotípica. Mutações em sítio de *splicing* e em íntrons também são fora da região codificadora e podem alterar o fenótipo.

4. Mutações fora da região codificadora: Promotora



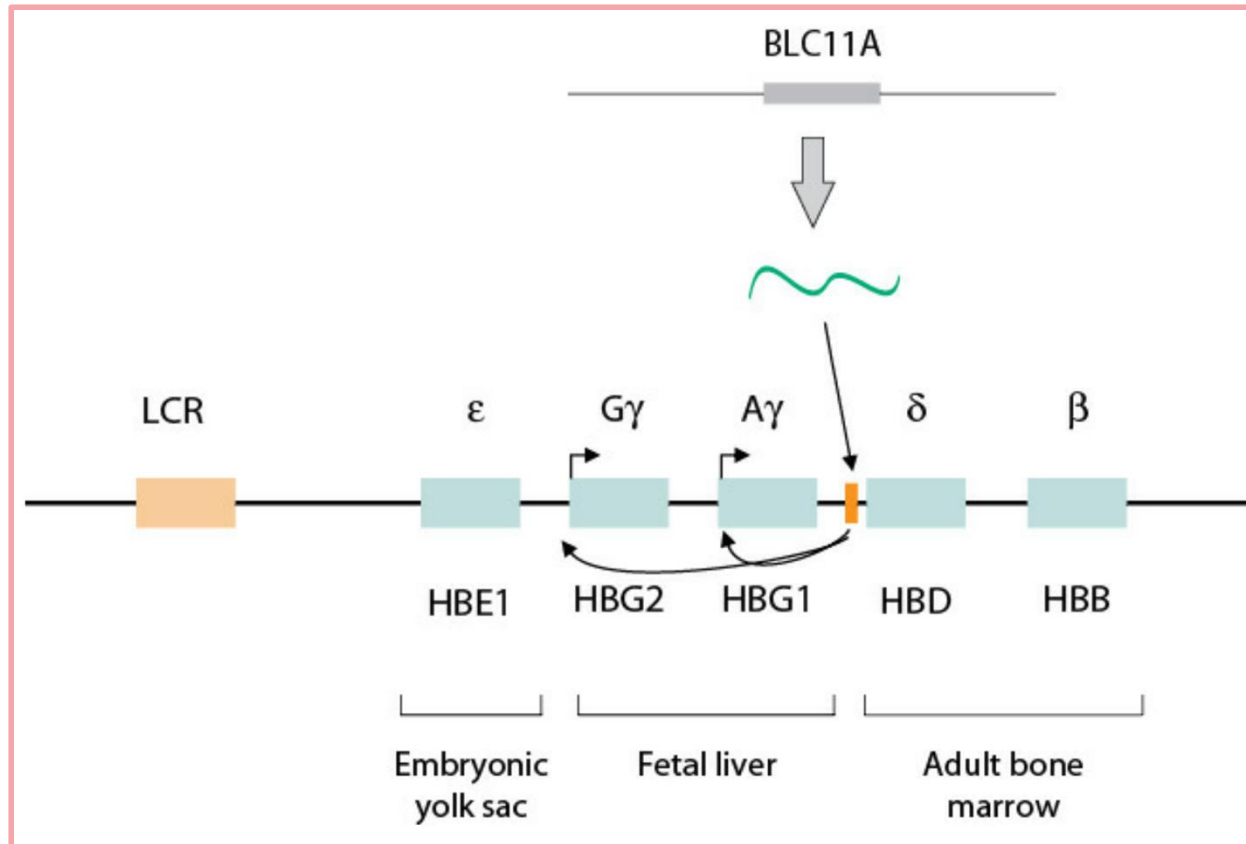
Na maioria das células cancerígenas a expressão da enzima telomerase é ativada em consequência a duas mutações C>T na região promotora do *locus* TERT. Como mostra a figura, mutações nas posições -124 e -146 bp, em relação ao início da transcrição, afetam a ligação de GABP e como consequência a transcrição é ativada.

4. Mutação fora da região codificadora: 5'UTR



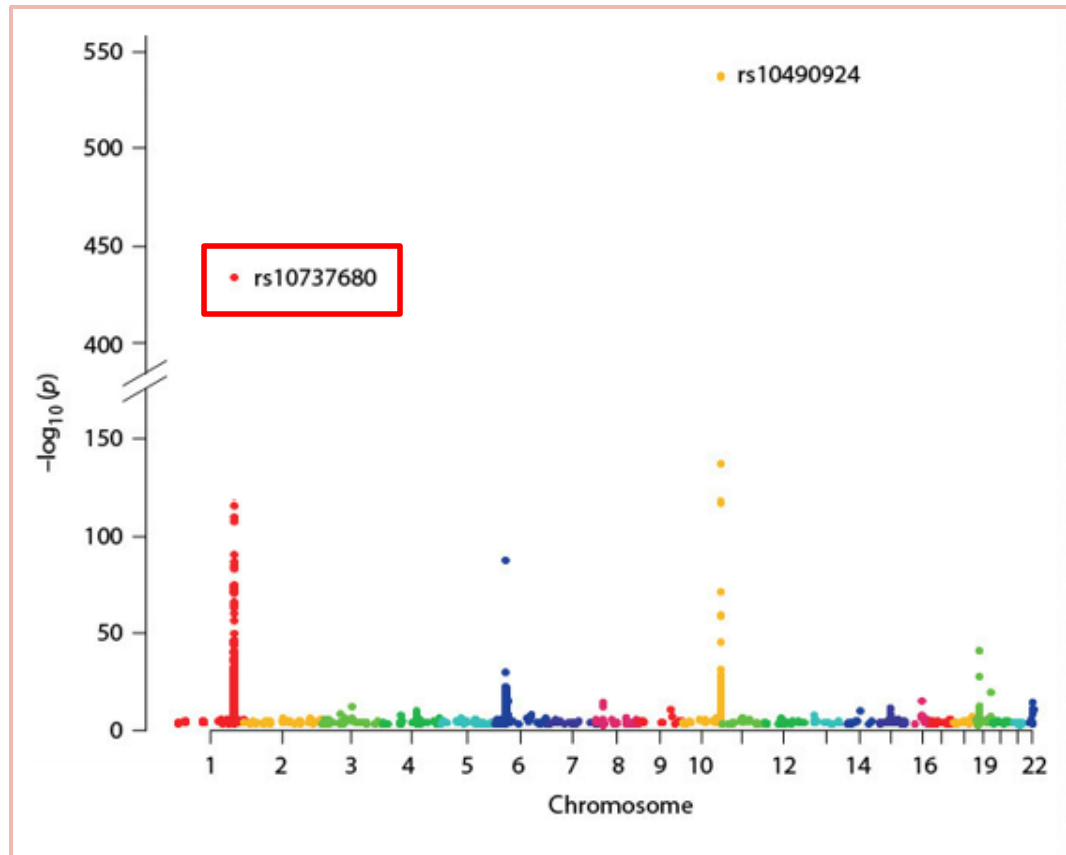
A síndrome do X-fragil é caracterizada pela expansão do trinucleotídeo CGG na região 5'UTR do gene *FMR-1*. O alelo normal tem de 6 – 56 repeti es, enquanto no alelo mutante esse número   > 200 repeti es e como consequência não há a síntese da proteína *FMR-1*

4. Mutação fora da região codificadora: região intergênica



Locus da β -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 fora da região codificadora: região íntron



Estudos de *GWAS* (estudos de associação em larga escala para a compreensão da relação entre variantes genéticas e determinado fenótipo) permitiu identificar o SNP *rs10737680*, localizado no íntron do gene *CFH*, e associado com a degeneração macular que leva a perda da visão após os 50 anos de idade.

5. Frequência das mutações

Análise em 70.000 variantes patogênicas

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

5. 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

EXERCÍCIOS DE APRENDIZAGEM
