

## NOMENCLATURA DAS MUTAÇÕES

A variabilidade genética é o substrato para a evolução dos seres vivos. As alterações na sequência de nucleotídeos de DNA podem ser decorrentes de erros na replicação do DNA, induzidas por lesões produzidas na molécula de DNA, ou decorrentes de fenômenos celulares como transposição. Uma vez estabelecidas estas alterações são mantidas nas células filhas, sendo as células ou organismos com esta nova sequência sujeitas a adaptação e seleção. Em termos populacionais a variabilidade da sequência é denominada mutação quando a frequência do alelo é menor que 1% da população e polimorfismos quando presente maior que 1%.

Sob o ponto de vista genético admite-se que o impacto das mudanças de sequência seja diferenciado quando ocorrem em seqüências codificantes:

Em 1998 foi proposta uma nomenclatura simplificada para registro das mutações, utilizada tanto para especificar a mudança de nucleotídeos quanto a mudança de aminoácidos

**MUTAÇÕES GÊNICAS - regiões codificantes**  
Mutação silenciosa- não há mudança do aminoácido/ código degenerado  
Mutação com sentido alterado- altera aminoácido  
Mutação neutra- troca de aminoácidos sem alteração da função do polipeptídeo  
Mutação sem sentido- substitui um aminoácido pelo códon de terminação  
Mutação de janela de leitura- deleção ou inserção de nucleotídeos em número diferente de 3

1- A **acrodroplasia** é a causa mais comum de nanismo humano, causada por mutações específicas no gene FGFR3. Este gene é um receptor transmembranar de tirosina quinase que se liga aos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF). Esta condição apresenta herança autossômica dominante, sendo as mutações G1138A presente em ~98% dos afetados e G1138C presente em 1-2% dos afetados.

A descrição da mutação está de acordo com a nomenclatura:

G1138A- a guanina da posição 1138 foi substituída pela adenina- **TRANSIÇÃO**

G1138C- a guanina da posição 1138 foi substituída pela citosina- **TRANSVERSÃO**

Ambas as mutações resultam na substituição da arginina pela glicina na posição 380, comprometendo o sítio funcional da proteína.

### NOMENCLATURA PARA DESCRIÇÃO DAS MUTAÇÕES (Antonarakis *et al.*, 1998)

#### 1- SUBSTITUIÇÃO DE AMINOÁCIDOS

Código de uma letra: A, alanina; C, cisteína; D, ácido aspártico; E, ácido glutâmico; F, fenilalanina; G, glicina; H, histidina; I, isoleucina; K, lisina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptofano; Y, tirosina; X fim.

O código de 3 letras também é aceito.

- **R117H** ou **Arg117His** - substitui arginina 117 pela histidina (o códon iniciador- metionina é o códon 1).

- **G542X** ou **Gly542Stop** - glicina 542 substituída pelo códon de terminação

#### 2- SUBSTITUIÇÃO DE NUCLEOTÍDEO

O A do códon de iniciação ATG é +1; a base imediatamente precedente é -1. Não há zero. Número do nucleotídeo seguido pela alteração. Se necessário usar g ou c para designar seqüências genômicas e de cDNA. Para seqüências intrônicas, quando apenas a seqüência de cDNA é conhecida, especificar o número do intron por IVSn ou pelo número da posição no exon mais próxima

**1162G>A** - substitui guanina na posição 1162 pela adenina.

**621+1G>T** ou **IVS4+1G>T** - substitui G por T na primeira base do intron 4; exon 4 termina no nt 621.

#### 3- DELEÇÕES E INSERÇÕES

Use del para deleções e ins para inserções. Como acima, para alterações no DNA, alterações na posição do nucleotídeo ou intervalo vêm primeiro, para alterações nos aminoácidos, o símbolo vem primeiro

**F508del** - deleção fenilalanina 508

**6232-6236del** ou **6232-6236delATAAG** - deleção 5 nucleotídeos (os quais podem ser especificados) começando com nt 6232.

**409-410insC** - inserção C entre nt 409 e 410

2- A **fibrose cística ou mucoviscidose** é uma condição com herança autossômica recessiva que acarreta um funcionamento anormal das glândulas que produzem o muco, suor, saliva, lágrima e suco digestivo, gerando diversas intercorrências ao longo da vida dos portadores como devido obstrução das passagens de ar do pulmão pelo acúmulo de muco espesso e pegajoso, e alterações pancreáticas. Esta condição é decorrente de mutações no gene regulador de condutância transmembranar (CFTR). Em 70% dos pacientes a mutação observada é uma deleção de 3 pares de bases que resulta na perda da fenilalanina na posição 508 da proteína. **F508del** ou  $\Delta F508$ - deleção da fenilalanina 508.