

# La transversión G→C NT2621 del gen NF1 produce un cambio conformacional en la estructura del dominio GTPasa de la neurofibromina

Ramírez-García Sergio A.<sup>a</sup>, Rivera-Cárdenas Antonio<sup>b</sup>, Pérez-García Guillermo<sup>c</sup>, Ornelas-Arana Martha L.<sup>d</sup>, Candelario-Mejía Gerardo<sup>e</sup>, Ramírez-Bohórquez Eric<sup>f</sup>, Castro-Juárez Carlos J.<sup>a</sup>, Elzaurdin-Mora Rubén Alexander<sup>g</sup>

**Autor para correspondencia:**

Sergio Ramírez García Universidad de la Sierra Sur. Calle Guillermo Rojas Mijangos S/N, Esq. Av. Universidad Col. Ciudad Universitaria, Mihuatlán de Porfirio Díaz, Oax., México C.P. 70800. Tel: 01 (951) 57 31 41 00.

Correo electrónico: sergio@genetica@Hotmail.com

**Estimado Editor en Jefe:**

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una facomatosis que tiene una prevalencia de 1 en 3000 habitantes. Esta, puede cursar con diversas neoplasias, entre ellas, la presencia de tumores del sistema nervioso. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante y es causada por mutaciones en el gen *NF1*, cuyo locus se encuentra en 17q11.21-3.

Este gen codifica para la proteína neurofibromina, proteína de la familia de las GTPasas. Esta, se

expresa predominantemente en células gliales y tiene cuatro dominios altamente conservados; el más conservado es el dominio relacionado a GAP (GRD), el dominio rico en cisteína/serina (CSRD) y el dominio Sec14p además del dominio GTPasa.

Los estudios de cristalografía que demuestran el efecto de las mutaciones de este gen en la estructura de su producto son limitados<sup>1-3</sup>. Se han realizado pocos estudios bioinformáticos que sugieren que puede haber cambios conformacionales. Por lo que el objetivo de este trabajo fue establecer un método para el tamizaje del efecto de las mutaciones del gen *NF1* que conducen a cambios de aminoácido en la región que codifica para el dominio GTPasa, en la estructura de la proteína. Para ello se buscaron las secuencias FASTA que corresponde a las isoformas de neurofibromina expresadas en las células gliales: NT\_010799.15, M89914.1, NM\_000267.2, NM\_001128147.2, NM\_000267.3, BX537850.1, BC144643.1, NM\_001128147.1, AK289936.1, D12625.1, D42072.1, M82814.1, NM\_001042492.1, NM\_001042492.2, M38106.1, M38107.1. Se identificaron todos los cambios de nucleótidos que conllevan a cambios de aminoácidos en la región

codificadora para el dominio GTPasa. Se introdujeron los cambios en las diferentes secuencias FASTA y se analizaron por medio de los servidores software Search Database FASTA (con el criterio Choufasman, el cual aporta la topología conformacional: alfa-hélices, hojas-Beta giros y bobinas aleatorias) y PS2 que proporciona la estructura tridimensional.

De este estudio exploratorio, se encontró que la transversión G→C en el nt2621 es la mutación con un efecto más severo en la conformación, debido al cambio de Arg→Ser en el residuo 1362, a nivel estructural modifica la región con gran cantidad de giros y vueltas (color verde agua, figura 1 A-B), favoreciendo principalmente la formación de una horquilla en el dominio relacionado con GAP.

Consideramos que el método de tamizaje propuesto es útil ya que permite analizar si una mutación o polimorfismo tiene efecto patogénico en los diferentes niveles estructurales de las proteínas, como ya se ha demostrado en otros estudios<sup>4</sup>. Sin embargo *in vitro* las propiedades fisicoquímicas pueden influir directamente en la estructura de las proteínas, favoreciendo a estructuras diferentes. Por lo cual los resultados obtenidos de este estudio *in silico* para la neurofibromina, deben ser comprobados por estudios de cristalografía y de refracción con rayos X, para determinar completamente el efecto estructural de las mutaciones.

## Referencias bibliográficas

- 1.-Boyd K, Korf B, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1): 1-16.
- 2.-Hegedus B, Yeh T, Lee D, Emmett J, Li J, Gutmann D. Neurofibromin regulates somatic growth through the

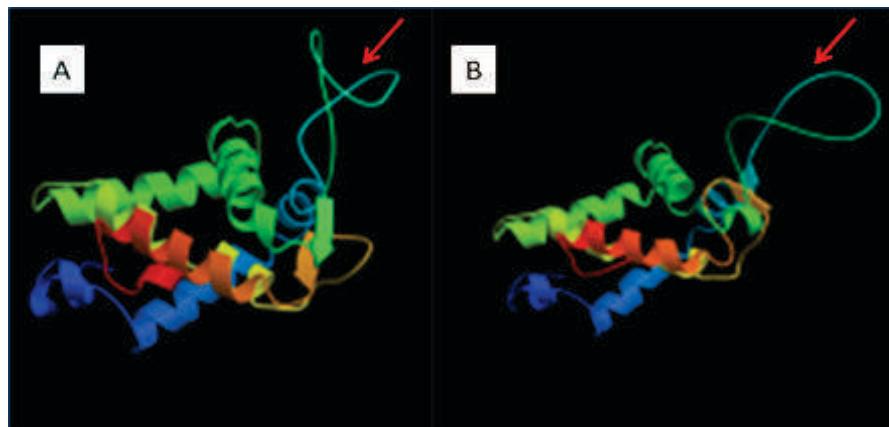


Figura 1. A. Estructura silvestre del dominio relacionado con GAP. B. Estructura mutada. El cambio conformacional ocasionado por la mutación, se aprecia en la estructura señalada por la flecha roja.

- hypothalamic–pituitary axis. *Human Molecular Genetics* 2008;17(19):2956-2966.
- 3.-Trovó A, Goloni-Bertollo E, Mancini U, Rahal P, de Azevedo Jr W, Tajara E. *Genetics and Molecular Biology* 2004; 27(3):6-330.
- 4.-Ramírez-García SA, Flores-Alvarado LJ, Topete-González LR, Charles-Niño C, Mazariegos-Rubi M, Dávalos-Rodríguez NO. High frequency of ancestral allele of the TJP1 polymorphism rs2291166 in Mexican population, conformational effect and applications in surgery and medicine. *Cir Cir*. 2016;84(1):28-36.

**Afilaciones de autores**

- a.Universidad de la Sierra Sur, SUNEO, Miahuatlán de Porfirio Díaz Oaxaca.
- b.Carrera de Medicina, Universidad de Guadalajara
- c.Servicio de Genética del OPD Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.
- d.Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.
- e.SEMS-Universidad de Guadalajara.
- f.Programa de Maestría en Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, SUNEO.
- g.División de Oncología del Centro Internacional de Salud, La Pradera, La Habana, Cuba.