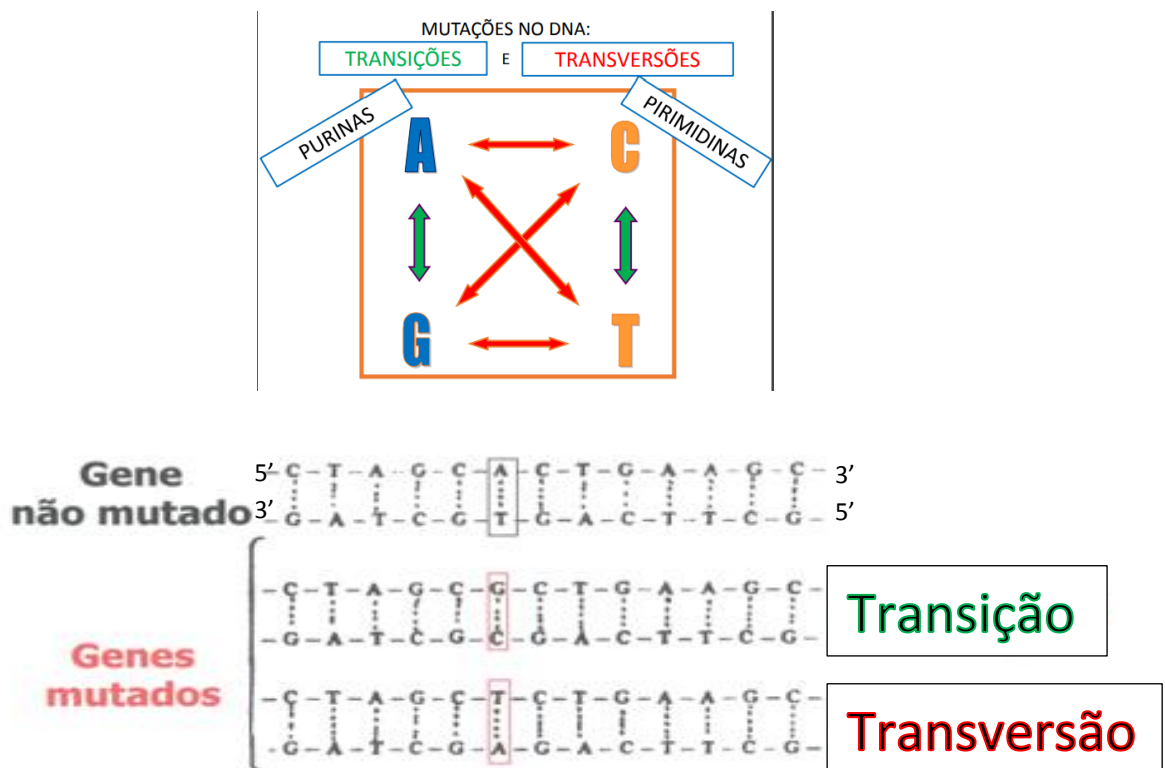


TESTE SEU CONHECIMENTO - QUESTÕES SOBRE VARIABILIDADE GENÉTICA

1. Em relação ao processo de mutação na molécula de DNA, diferencie transição de transversão. Exemplifique (Ex.):

R: Mutações no DNA do tipo **TRANSIÇÃO** são substituições de uma base pirimídica por outra pirimídica, ex.: $T \rightarrow C$ ou $C \rightarrow T$, ou de uma base púrica por outra púrica, Ex.: $A \rightarrow G$ ou $G \rightarrow A$. Logo há 4 possibilidades.

Por outro lado, **Mutações no DNA do tipo TRANSVERSÃO** ocorre quando bases pirimídicas são substituídas por bases púricas, ex.: $T \rightarrow A$, $T \rightarrow G$, $C \rightarrow A$, $C \rightarrow G$, ou vice-versa, bases púricas são substituídas por bases pirimídicas, Ex.: $A \rightarrow T$, $G \rightarrow T$, $A \rightarrow C$, $G \rightarrow C$. Logo há 8 possibilidades.



2. Por que mutações pontuais com substituição de um único nucleotídeo podem alterar a sequência de nucleotídeos sem afetar a sequência de aminoácidos de um peptídeo (proteína)? (Ex.):

R: A troca de um par de nucleotídeos no DNA pode não modificar o aminoácido a ser incorporado no peptídeo (mutações silenciosas). Isso porque mais de um códon codificam para o mesmo aminoácido. Por exemplo: o aminoácido Prolina pode ser determinado pelos códons CCU, CCA, CCC e CCG. Portanto, uma mutação na terceira base desses códons não provocaria mudança na sequência de aminoácidos da cadeia polipeptídica.

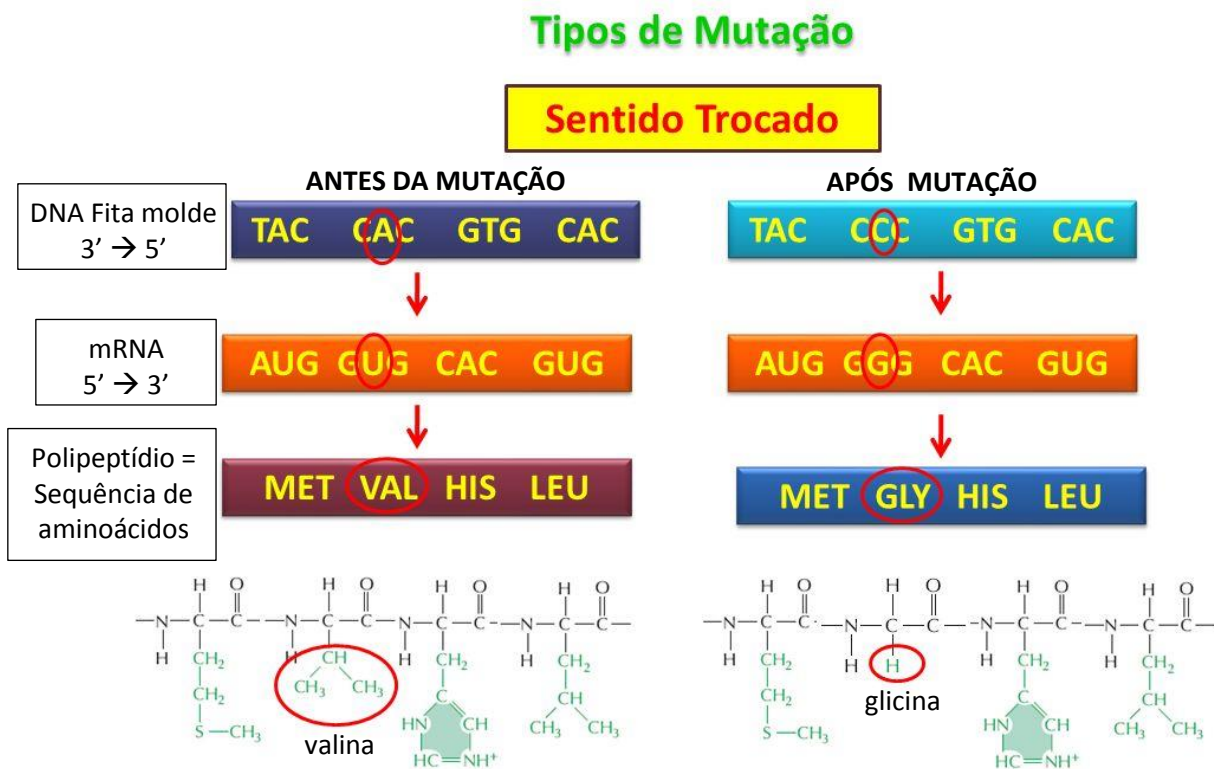
3. Diferencie “mutação silenciosa” (ou sinônima) de “mutação sem sentido”. Ex.:

R: Mutação Silenciosa ou sinônima: Não altera a sequência de aminoácidos produzida pelo gene modificado e sua função permanece a mesma.

Sem sentido: é uma mutação que gera um dos três códons de parada (UAA, UAG, UGA). Se o RNAm for suficientemente estável para ser traduzido, o produto da tradução poderá ser instável que sofrerá degradação dentro da célula.

4. O que significa “mutação de sentido trocado ou alterado”? Ex.:

R: Mutação de Sentido Trocado – este tipo de mutação é reconhecido quando a substituição de um único nucleotídeo (ou mutação de ponto) em uma sequência de DNA é capaz de alterar o código em uma trinca de bases, e assim causar a substituição de um aminoácido por outro no produto gênico. Em muitos distúrbios, tais como as hemoglobinopatias, são derivados de mutações de sentido trocado.



5. - O que são mutações dos tipos inserções e deleções (indels) ?

R: Ocorrem quando um ou mais pares de base são inseridos (**in**) ou deletados (**del**) de uma sequência gênica codificadora de proteína. Estes tipos de mutação são denominadas de **indels** e **geralmente alteram o quadro de leitura**, uma vez que a “leitura” é sequencial, de três em três bases, sem pontos nem vírgulas, a partir do início (**AUG**) até o sinal de parada (ou “stop códon”, **UAA** ou **UAG** ou **UGA**). Não alterará o quadro de leitura, ou seja toda a sequência de aminoácidos após a mutação, apenas quando **ocorrer a deleção ou inserção de 3 nucleotídeos ou múltiplos de 3 nucleotídeos na região codificadora, mas mesmo assim levará a deleção ou**

inserção de aminoácidos, além de poder surgir códons do tipo “stop códon” que levam à interrupção da tradução.

Inserção de 1 base	Deleção de 1 base
Leu Leu Leu Leu	Leu Leu Leu Leu
...CUG CUG CUG CUG	...CUG SUG CUG CUG
...CUG CAU GCU GCU G...	...CUG UGC UGC UG...
Leu His Ala Ala	Leu Cys Cys

6. Que consequências as “indels” trazem se estiverem localizadas em regiões codificantes e não apresentarem a falta ou inclusão de 3 nucleotídeos ou múltiplos de 3 nucleotídeos?

R: Quando o número de bases envolvidas não é múltiplo de três, a mutação **pela inserção ou deleção de nucleotídeos altera a leitura da tradução a partir do ponto de mutação**, resultando numa proteína com sequência de aminoácidos diferentes do esperado. Além disso, poderão surgir códons do tipo “stop códon” que levarão à interrupção da tradução.

7. Por que as mutações que envolvem adição e remoção de múltiplos de três nucleotídeos não envolvem alteração do quadro de leitura (frameshift)?

R: Quando o número de bases envolvidas é múltiplo de três, a mutação resulta numa proteína com a adição ou falta de aminoácidos. A leitura da sequência após a deleção ou inserção de nucleotídeos, no entanto, se faz normalmente (não ocorre mudança na matriz de leitura do RNAm).

8. O que são “hot spots” de mutação?

R: O DNA possui os chamados “hot spots”, locais em que as mutações ocorrem a uma taxa até 100 vezes superior ao normal.

9. Diferencie Mutações Genômica, Cromossômica e Gênica.

R: **Mutações genômicas:** são alterações no número de cromossomos intactos (aneuploidias) que surgem de erros na segregação cromossômica, durante a meiose ou mitose.

Mutações cromossômicas: são mudanças envolvendo apenas uma parte de um cromossomo, tais como duplicações, deleções, inversões e translocações, as quais podem ocorrer espontaneamente ou resultar de segregação anormal de cromossomos estruturalmente alterados durante a meiose;

Mutações gênicas: são mudanças da sequência do DNA dos genomas nucleares ou mitocondriais, variando desde uma pequena mudança, como um único nucleotídeo, até alterações que podem afetar milhões de pares de bases. As mutações gênicas são decorrentes de falhas nos processos de replicação ou de reparo do DNA.

10. Qual o objetivo principal do projeto “Sequenciamento do Genoma Humano” e do projeto “HapMap”?

R: O **Projeto Genoma Humano (PGH)** teve como objetivo o sequenciamento dos 3,1 bilhões de bases nitrogenadas do genoma humano. A ordem com que os nucleotídeos são dispostos no DNA é que faz com que uma molécula difira da outra, e é por meio do sequenciamento dos genomas que determinamos estas diferenças. Entre muitas conquistas, este progresso permitiu uma melhor compreensão de como falhas ou anormalidades moleculares causam distúrbios e deu origem ao **GENBANK**.

Projetos sobre a diversidade do genoma nas diversas populações levaram à descoberta de sequências de variantes de DNA entre os indivíduos de diferentes populações. O projeto HapMap é uma ferramenta que possibilita cientistas de encontrarem genes e variações genéticas que afetam a saúde e doença.

11. - Diferencie mutação de polimorfismo.

R: Mutações são variações presentes no DNA e quando surgem estão em frequência muito baixa (< que 1%). Polimorfismos são variações genéticas (alelos) encontradas no DNA em pelo menos 2% dos indivíduos de uma amostra populacional aleatória, sendo a frequência alélica igual ou maior que 1%.

12. O que são SNPs? Por que estudá-los?

R: SNPs – Polimorfismos de um único nucleotídeo. Os SNPs, por serem alterações do DNA, podem estar localizados em genes e regiões relacionadas à sua transcrição, como a região reguladora e a região reforçadora (*enhancer*) e desta forma poder alterar a taxa de transcrição dos genes. Também pode alterar a região codificadora dos genes o que pode levar a modificações nos produtos da tradução.

13. ACONDROPLASIA, embora rara, é a forma mais comum de nanismo. Em relação a esta alteração genética sabe-se que uma Guanina é substituída pela Adenina na posição 1138 do gene, em aproximadamente 98% dos casos e uma Guanina é substituída pela Citosina em 1-2% dos afetados (sabe-se que a grande maioria dos acondroplásicos é devido a mutações novas). Escreva como realizamos a nomenclatura destes dois tipos de mutações citadas e como nos reportaríamos a mudanças de aminoácidos destas mutações. Conceitue mutação nova:

G1138A → Guanina substituída pela Adenina na posição 1138 do gene = mutação de **TRANSIÇÃO**.

G1138C → Guanina substituída pela Citosina na posição 1138 do gene = mutação de **TRANSVERSÃO**.

Ambas as mutações resultam na substituição da **ARGININA** pela **GLICINA** na posição **380 (Arg380Gly)**, comprometendo o sítio funcional da proteína.

Mutação nova é aquela que não aparecia antes, foi o primeiro indivíduo da “família” ou “geração” a apresentá-la.

14. Os grupos sanguíneos ABO são determinados por um locus no cromossomo 9. Os alelos A, B e O são mutações polimórficas (polimorfismos) neste gene, sendo que os alelos A e B são co-dominantes e o terceiro alelo, O, é recessivo. Foram encontradas quatro diferenças de sequências de nucleotídeos entre os alelos A e B que resultam em mudanças de aminoácidos na especificidade da enzima codificada pelo gene ABO. O alelo O mostra uma deleção de um único par de bases no meio da região codificante do gene. Com base nestas informações como podemos classificar os alelos A e B quanto ao tipo de mutação? E os alelos A e O?

Entre alelos A e B: mutações de substituição de nucleotídeos, resultando em **mutações de sentido trocado (troca de aminoácidos)**.

Alelo O em relação ao A: deleção de um único nucleotídeo na região codificante que altera o quadro de leitura (*frameshift*) . Sabe-se que esta mutação faz com que seu produto gênico (proteína) , uma enzima transferase, perca sua atividade.

Prova até aqui

15. Diferencie desaminação de depuração.

R: A depuração é a perda da purina, levando à ocorrência de sítios apurínicos, que não especificam uma base complementar. Já a desaminação provoca a alteração das propriedades de pareamento, levando à formação de um par incorreto. Por exemplo, uma citosina desaminada se transforma em uma uracila, modificando seu pareamento.

16. Em que situações os reparos de DNA do tipo BER e o do tipo NER são aplicados?

R: Um dos **principais sistemas de reparo** de danos no DNA é o **sistema de excisão de nucleotídeos (NER)**, que repara diversas lesões que resultam em grandes distorções na hélice

do DNA. As ligações cruzadas geradas por radiação UV são um exemplo de lesões reconhecidas por esse sistema. Nesse mecanismo, várias proteínas irão atuar conjuntamente reconhecendo e excisando a área da fita lesada e, em seguida ressintetizando um novo segmento livre de erro.

Outro mecanismo bastante utilizado de reparo de DNA é o **sistema de excisão de bases (BER)**. Neste sistema, **apenas a base nitrogenada será removida**, diferente do sistema NER descrito anteriormente. Enzimas da classe da família das DNA glicosilases agem no reconhecimento de bases nitrogenadas modificadas ou inapropriadas e são responsáveis por iniciar este tipo de reparo. A remoção da base nitrogenada errônea resulta na formação de um sítio abásico, o qual é eliminado por endonucleases.