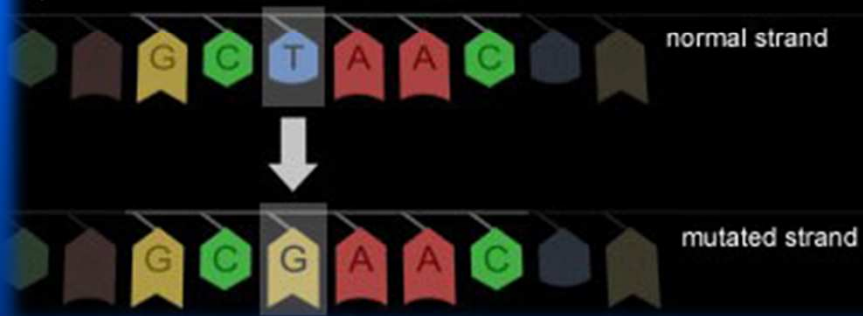


MUTAÇÕES E MECANISMOS DE REPARO

A) Chromosomal Mutation



B) Point Mutation



Prof. Odir A.
Dellagostin

O QUE É MUTAÇÃO?

QUALQUER ALTERAÇÃO NA SEQÜÊNCIA DE DNA

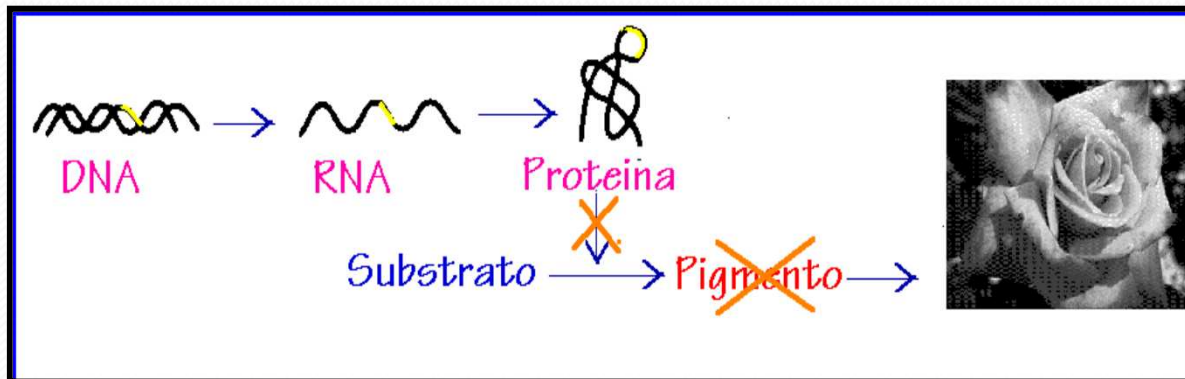
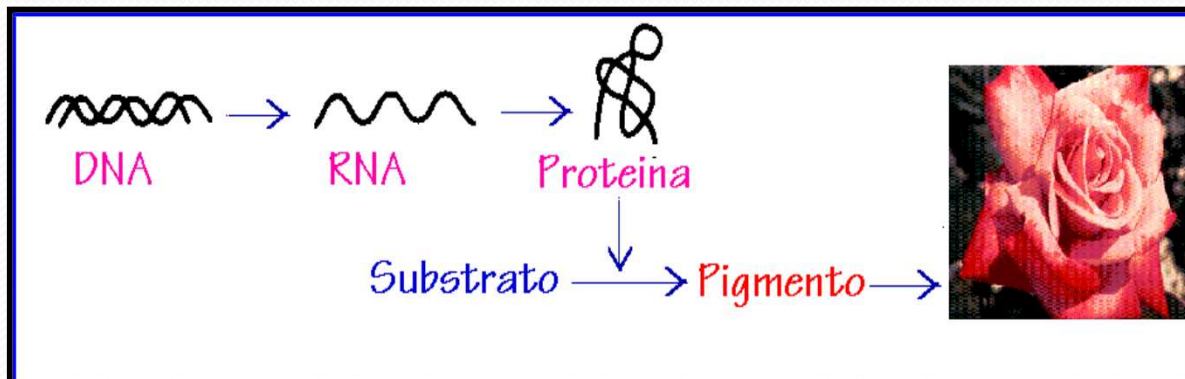
- **genômica** (adição ou perda de cromossomos);
- **cromossômica** (adição, perda ou mudança de local/orientação de segmentos cromossômicos);
- **gênica** (alteração em um único gene).

CONCEITOS

- MUTAÇÃO

- Alteração na seqüência do DNA
- **Mutante** - Organismo que sofreu mutação
- **Tipo selvagem** (*wild type*) - Organismo não mutado
- **Fenótipo** - Propriedades observáveis de um organismo
- **Genótipo** - Se refere a seqüência do DNA de um organismo
- **Alelos** - Diferentes formas de um mesmo gene

Todos os indivíduos de uma espécie têm os mesmos genes, mas com variações.



TIPOS DE MUTAÇÃO

- Espontânea
- Induzida por agentes mutagênicos
(UV, raios X, corante de acridina, etc)

Em que células ocorrem?

- Células somáticas
 - afetam apenas algumas células do próprio indivíduo onde ocorrem
 - podem ter consequências como o câncer
- Células germinativas (gametas)
 - são passadas para a próxima geração
 - afetam todo o organismo que a herda

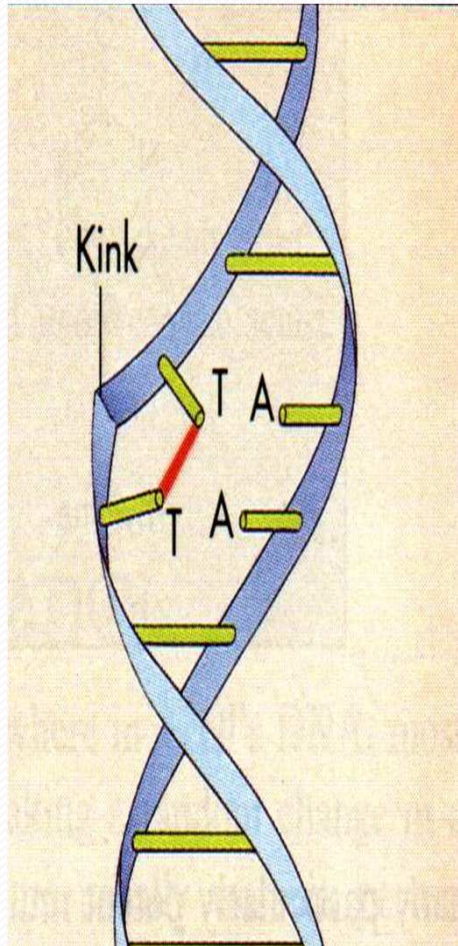
Qual a causa das mutações

- Fatores físicos
 - radiações
- Fatores químicos
 - mutagênicos (reagem com o DNA)
- Fatores biológicos
 - vírus

Lesões induzidas por agentes mutagênicos

- Dímeros de Timina (exposição a luz UV)
- Alquilação (Guanina - o⁶ metilguanina)
- Reação com carcinógenos (Adição de grupamentos químicos volumosos à molécula de DNA)

Lesões induzidas por agentes mutagênicos

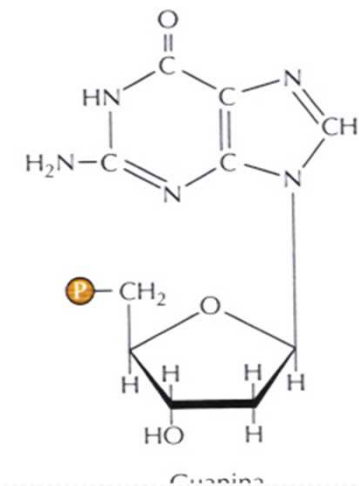
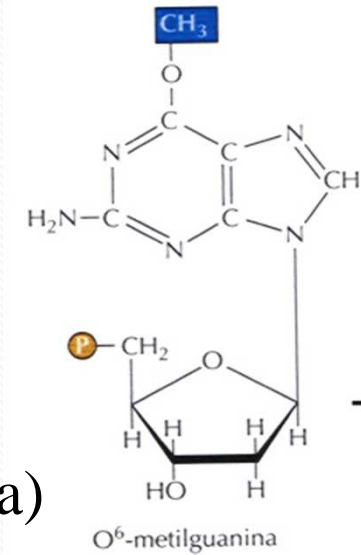


Alquilação

(Guanina - O⁶ metilguanina)

G-T

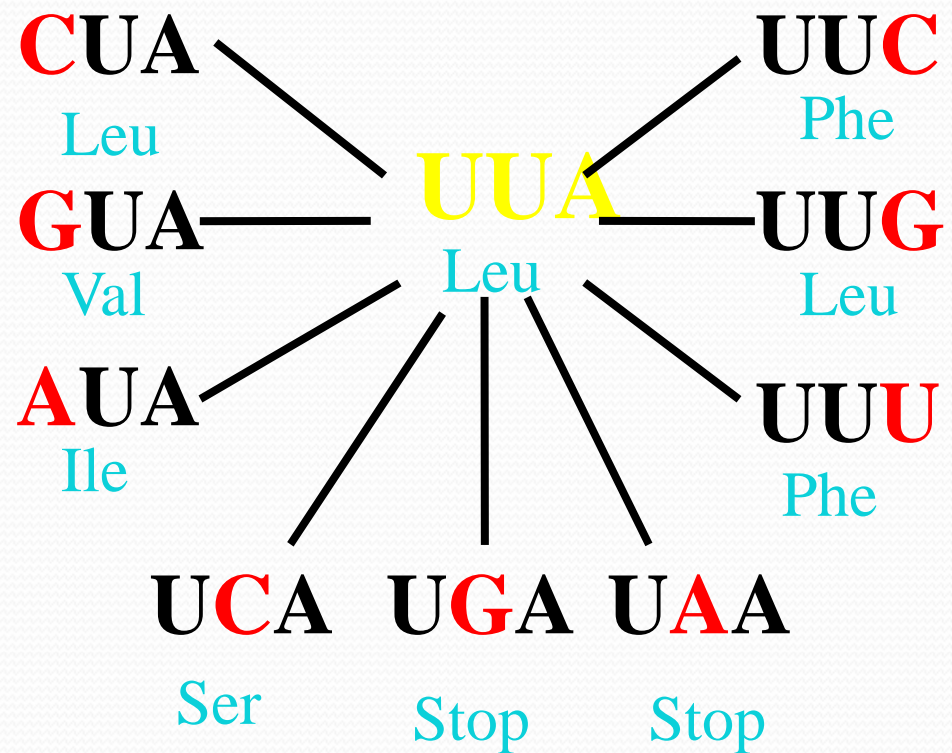
Dímeros de Timina



QUANTO A ALTERAÇÃO CAUSADA NO GENE

- Mutação pontual (substituição de um nucleotídeo)
 - Mutação neutra
 - Mutação errônea (missense) – pode ser silenciosa
 - Mutação sem sentido (nonsense)
- Mutação por deslocamento da fase de leitura
 - Mutação por Inserção
 - Mutação por Deleção

Mutações Pontuais



TIPOS DE MUTAÇÕES PONTUAIS

1 – Substituição de base

5' ATT CGA TAT TCA 3'

5' ATT CCA TAT TCA 3'

2 – Adição de base

5' ATT CGA TAT TCA 3'

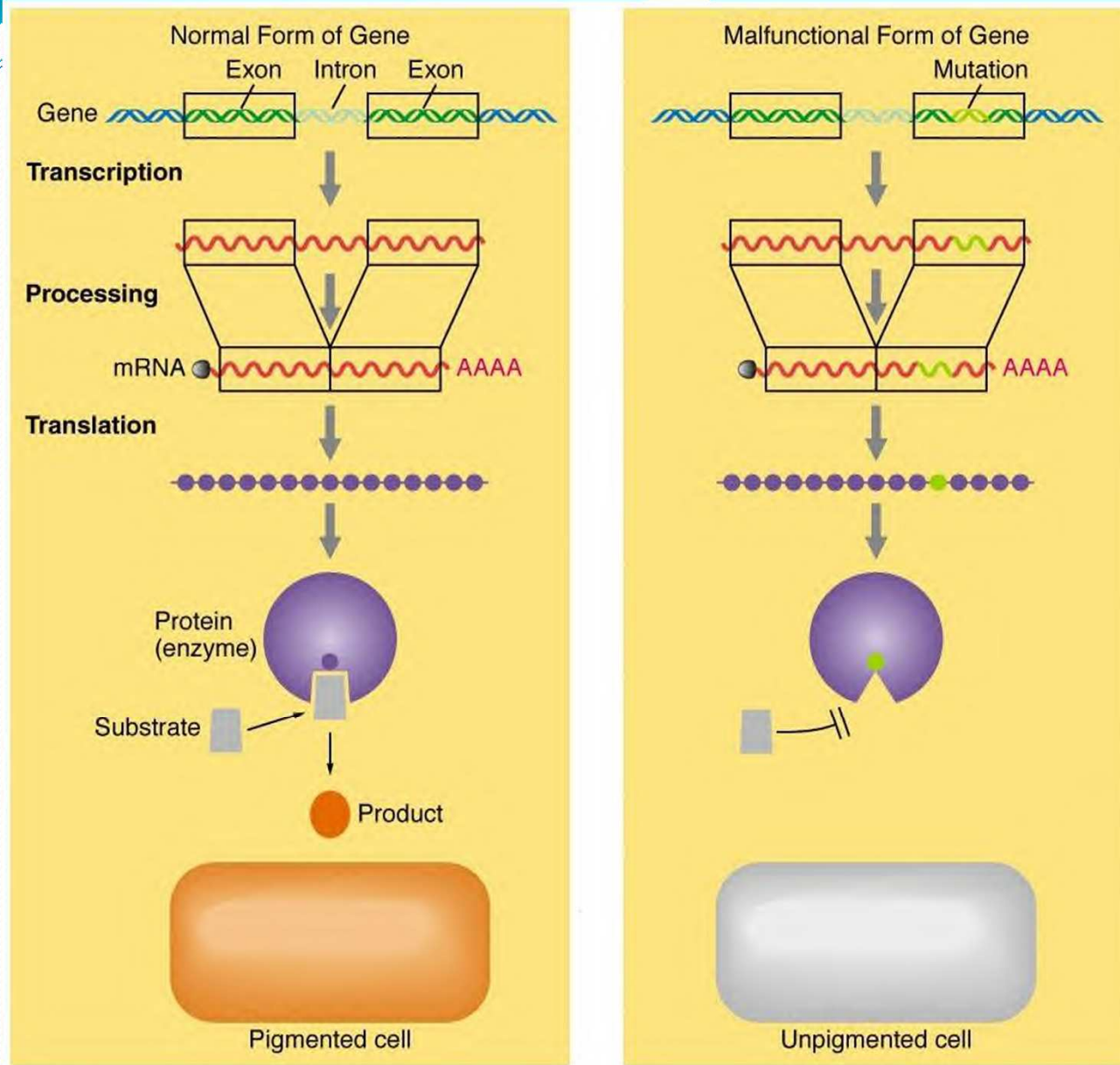
5' ATT CGC ATA TTC A 3'

3 – Deleção de base

5' ATT CGA TAT TCA 3'

5' ATT C _AT ATT CA 3'

CONSEQUÊNCIAS DAS MUTAÇÕES



Mutações Gênicas

Substituição → ocorre a troca de um ou mais pares de bases.

- TRANSIÇÃO a substituição de uma purina por outra ou de uma pirimidina por outra;
- TRANSVERSÃO a substituição de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa.

Mutações Gênicas

Adição → acontece quando uma ou mais bases são adicionadas ao DNA, modificando a ordem de leitura da molécula durante a tradução.

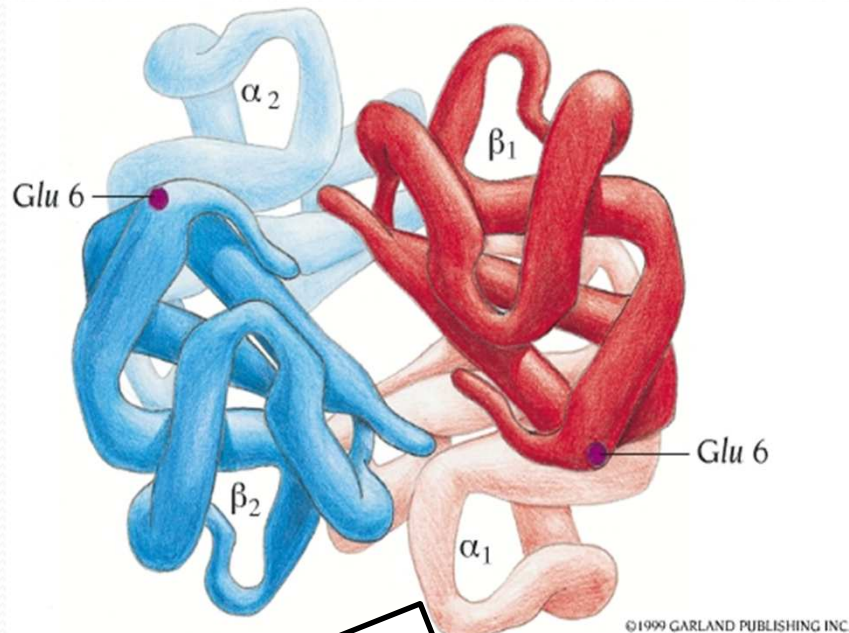
Mutações Gênicas

Deleção → acontece quando uma ou mais bases são retiradas do DNA, modificando a ordem da leitura durante tradução.

Mutantes letais condicionais

- Mutantes auxotróficos
- Mutantes sensíveis à temperatura
- Mutantes sensíveis ao repressor

MUTAÇÕES NO HOMEM



HbA- ÁCIDO GLUTÂMICO
HbS- VALINA

**ANEMIA
FALCIFORME**



Quanto à forma das hemácias, os genótipos e fenótipos possíveis dos humanos são:



AA - indivíduo normal (A)

AS - indivíduo normal com traço para anemia falciforme



SS - indivíduo com anemia falciforme (B e C)

Foto: Stock

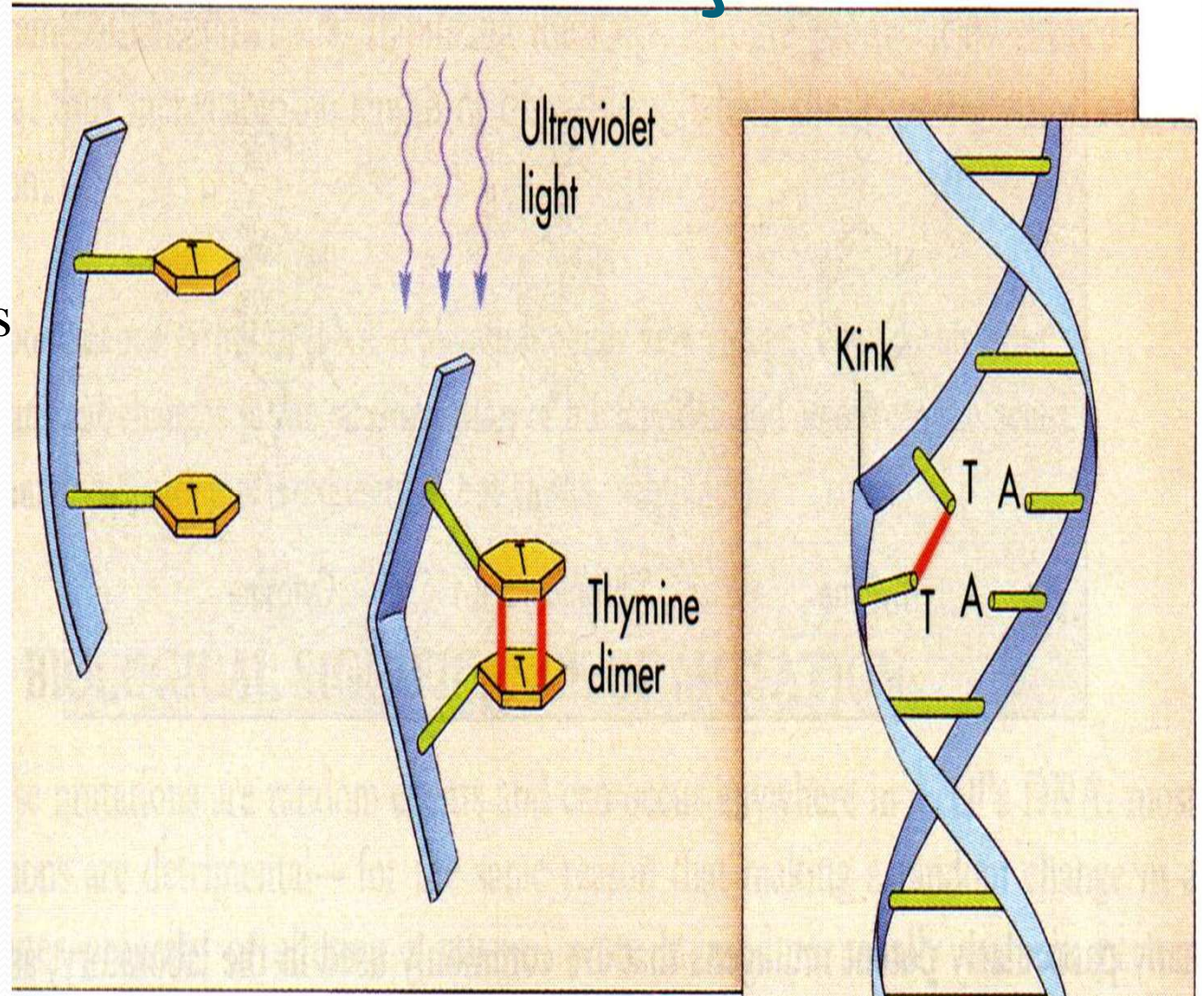
MECANISMOS DE REPARO DO DNA

Mecanismos de reparo

- Reversão direta da lesão no DNA
 - Fotoreativação
 - Reparo de bases alquiladas
- Reparo por excisão
 - Excisão de bases
 - Excisão de nucleotídeos
 - Reparo de malpareamentos
- Reparo pós-replicação
 - Reparo por recombinação
 - Reparo sujeito a erros

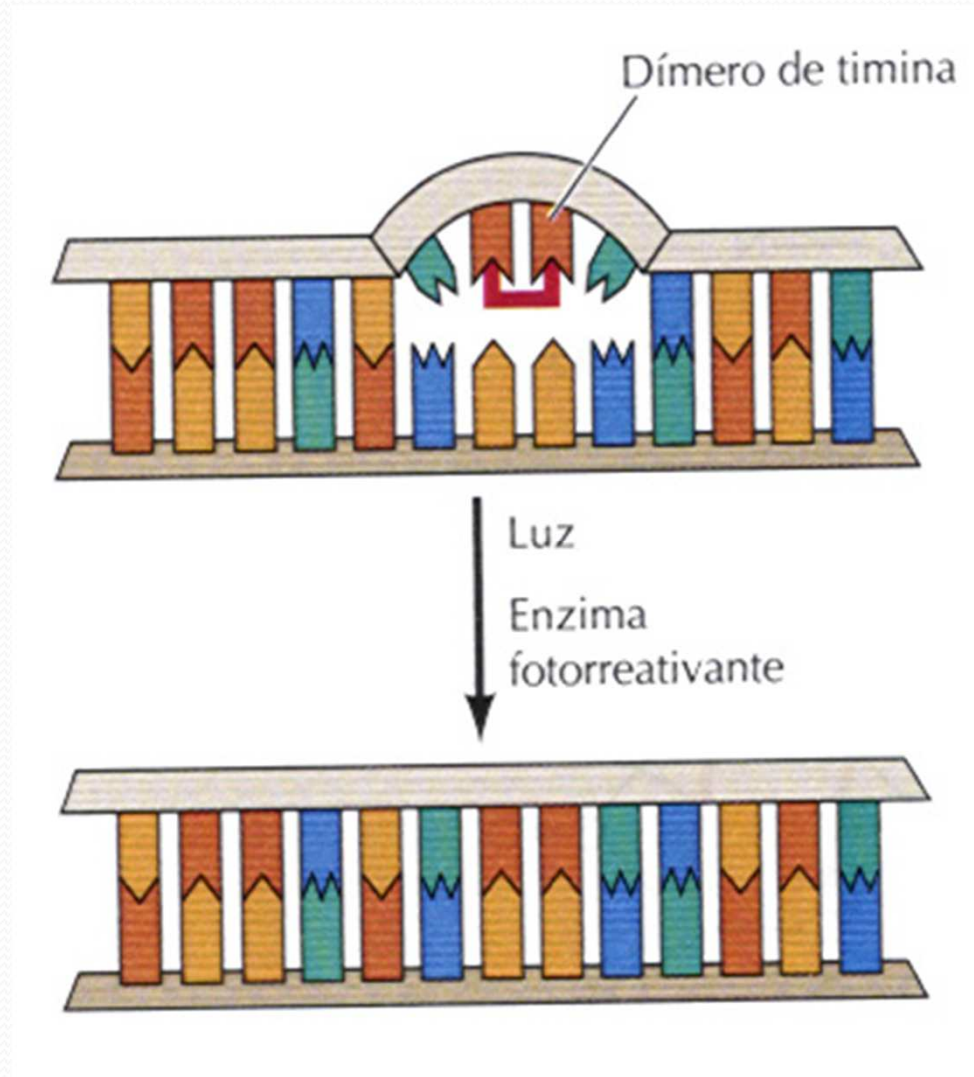
Reparo por fotorreativação

- formação de dímeros por UV



Reparo por fotorreativação

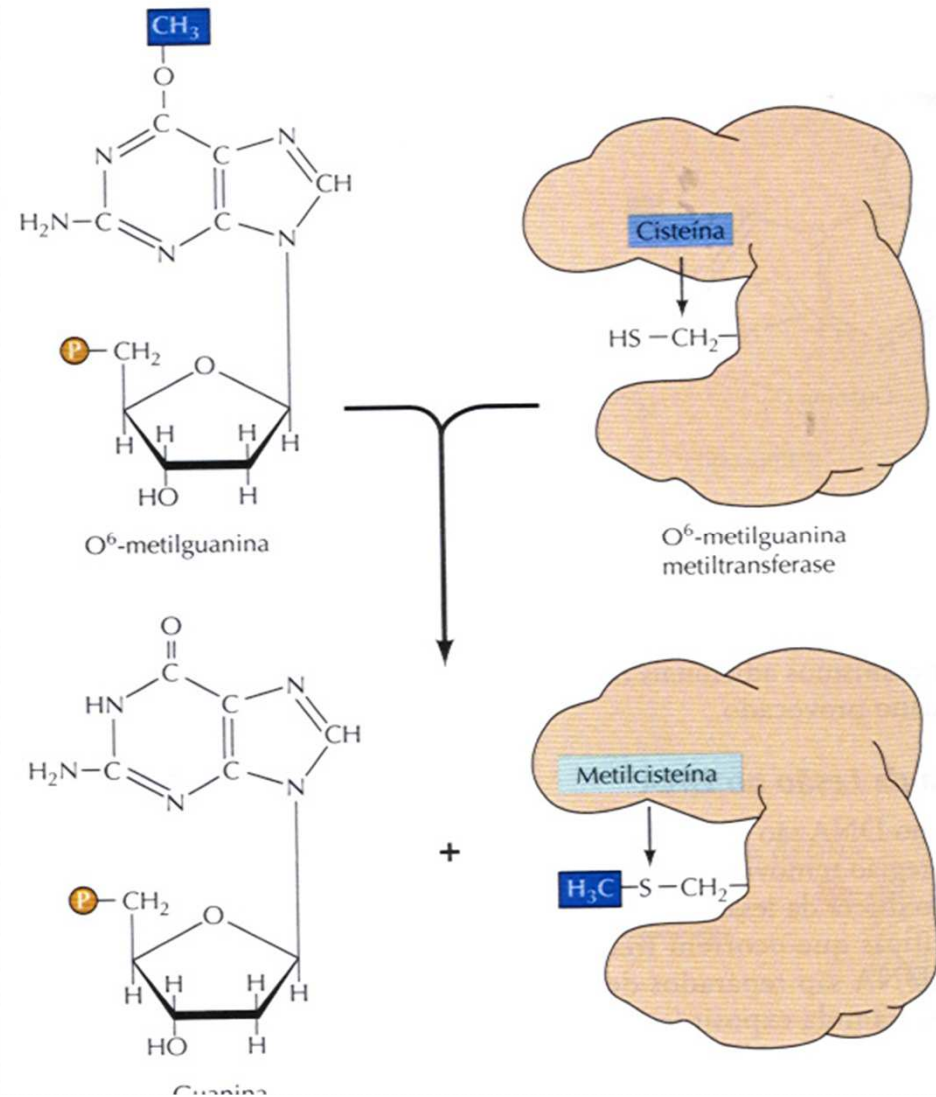
- Fotoliase



Reparo de bases alquiladas

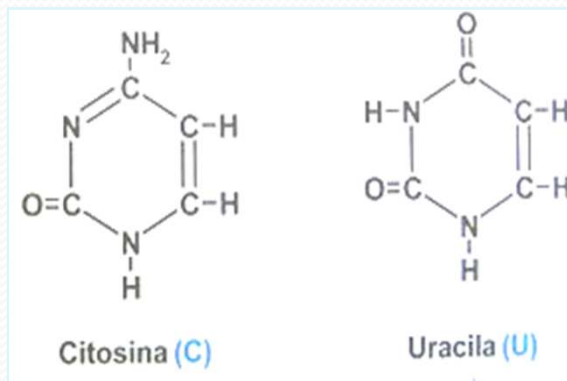
- O⁶-metilguanina-metiltransferase

Não há meios de recuperar a enzima metilada.

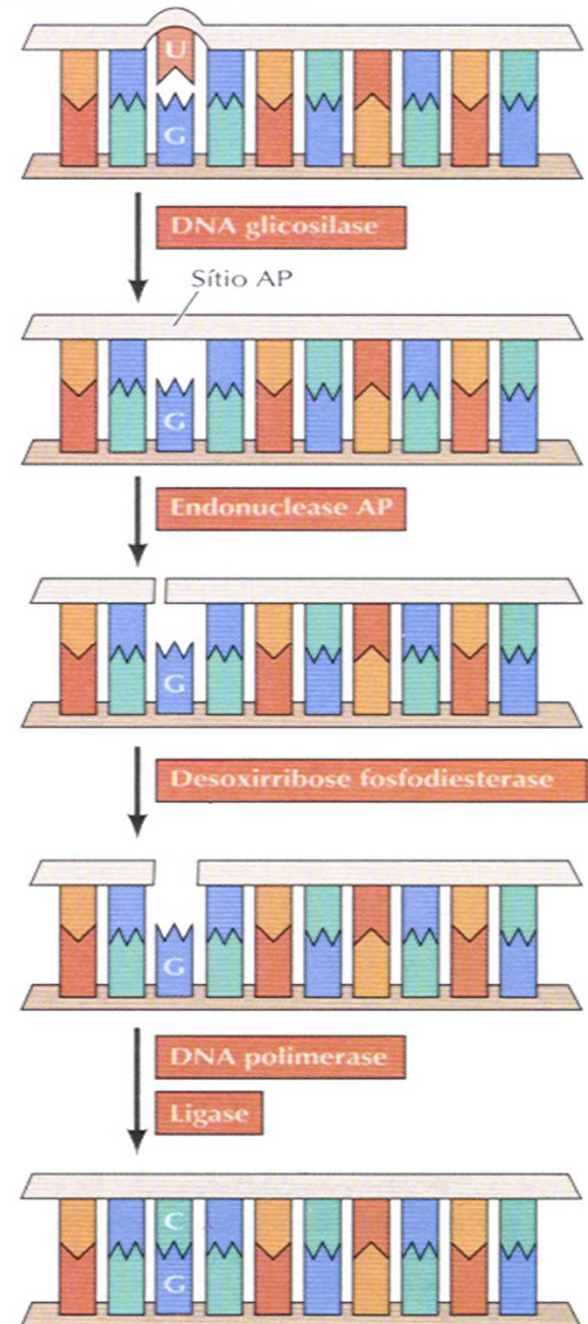


Reparo por excisão de bases

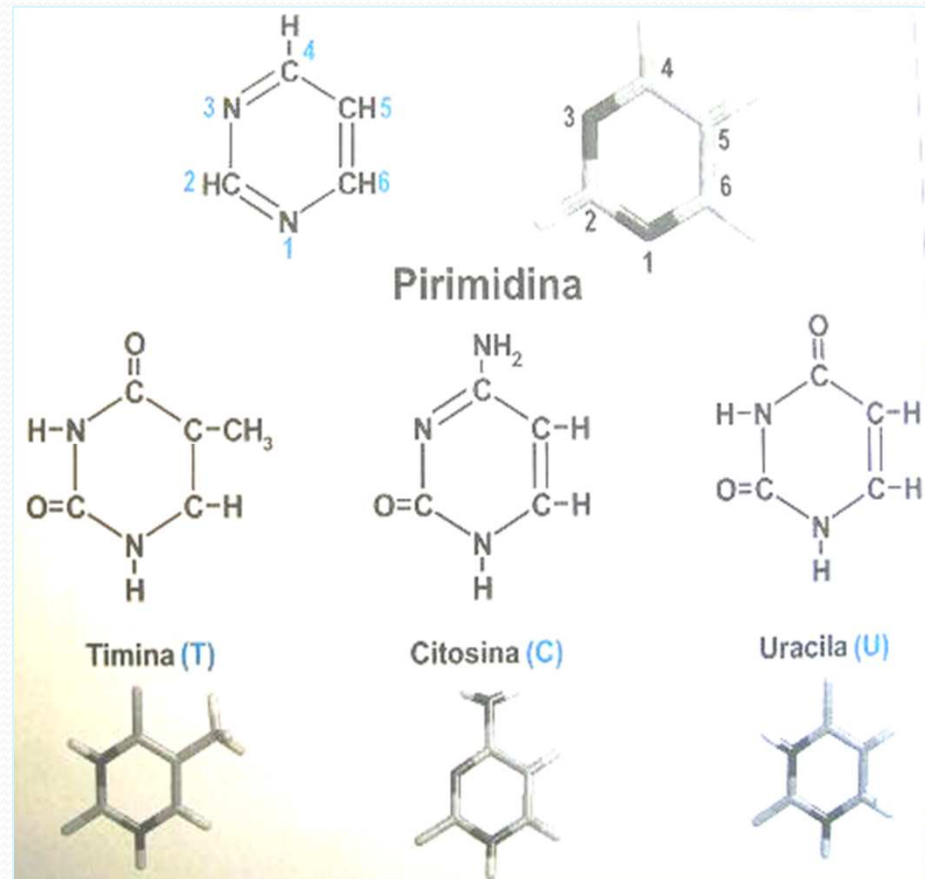
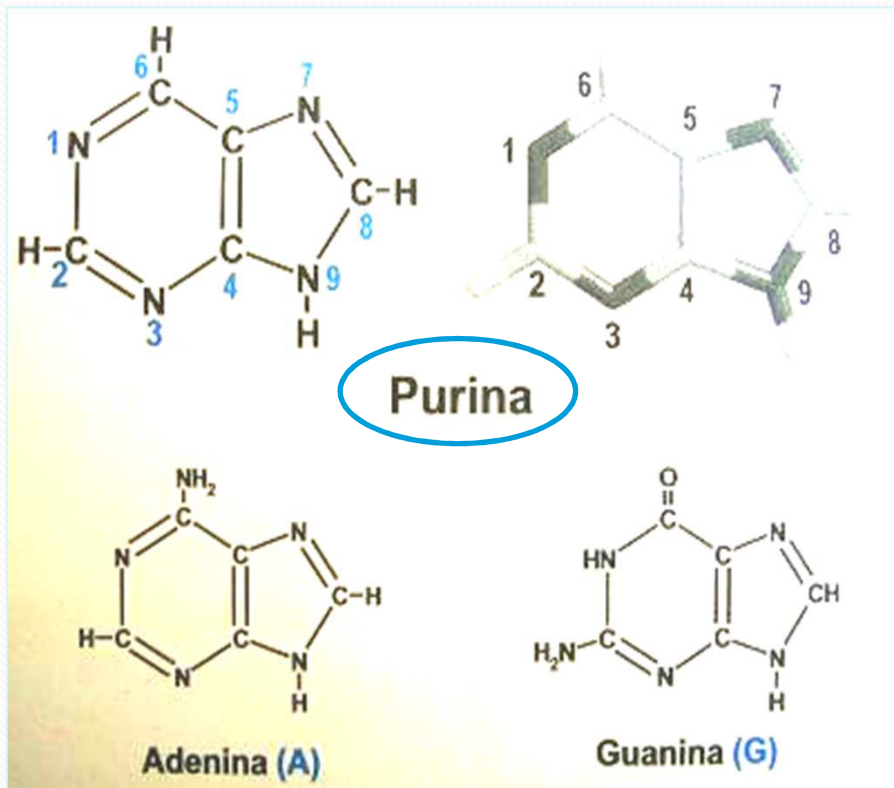
- Uracil-DNA-glicosilase
- AP endonuclease
- DNA polimerase I
- DNA ligase



DNA contendo U formado por desaminação de C

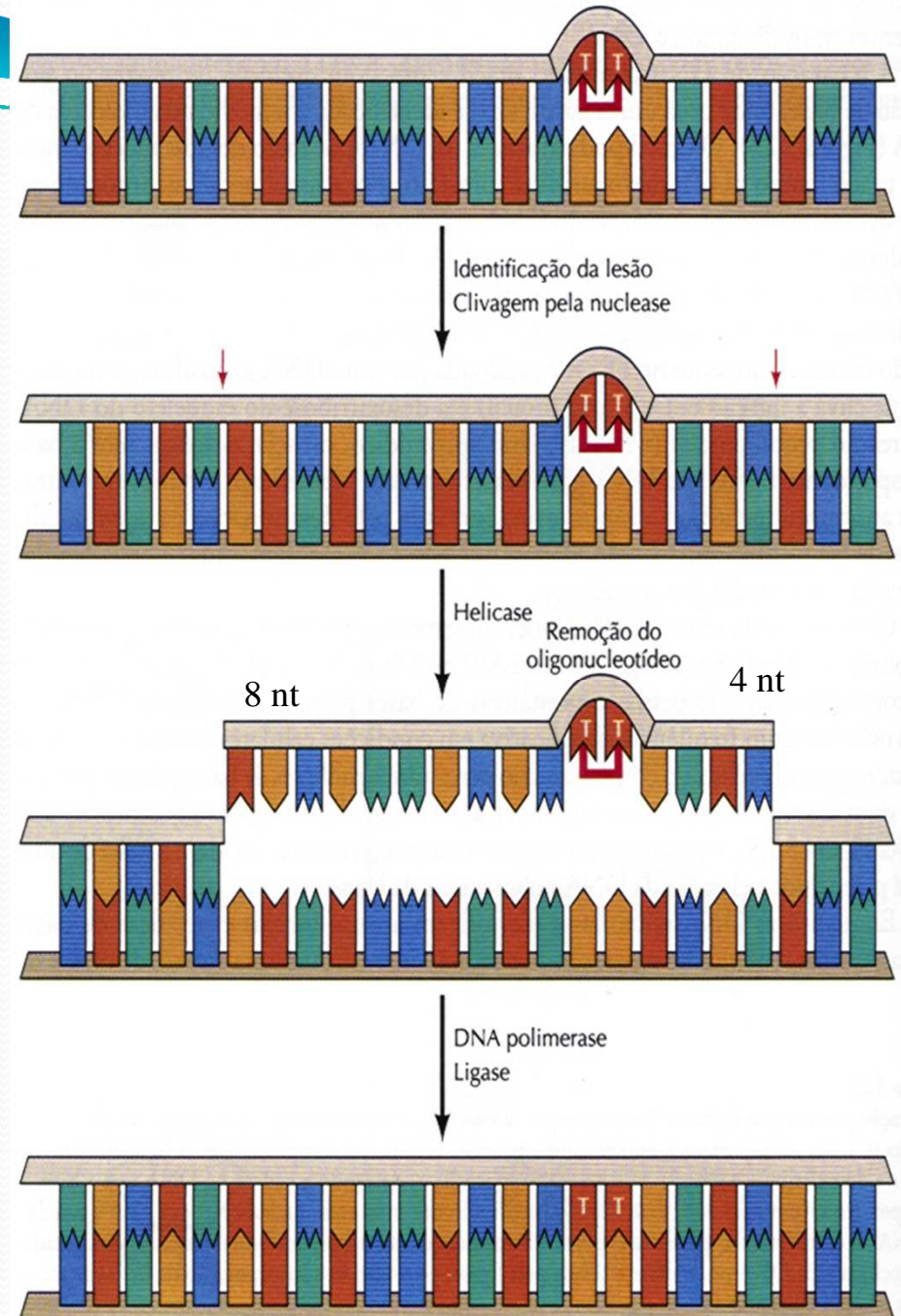


Bases nitrogenadas



Reparo por excisão de nucleotídeos

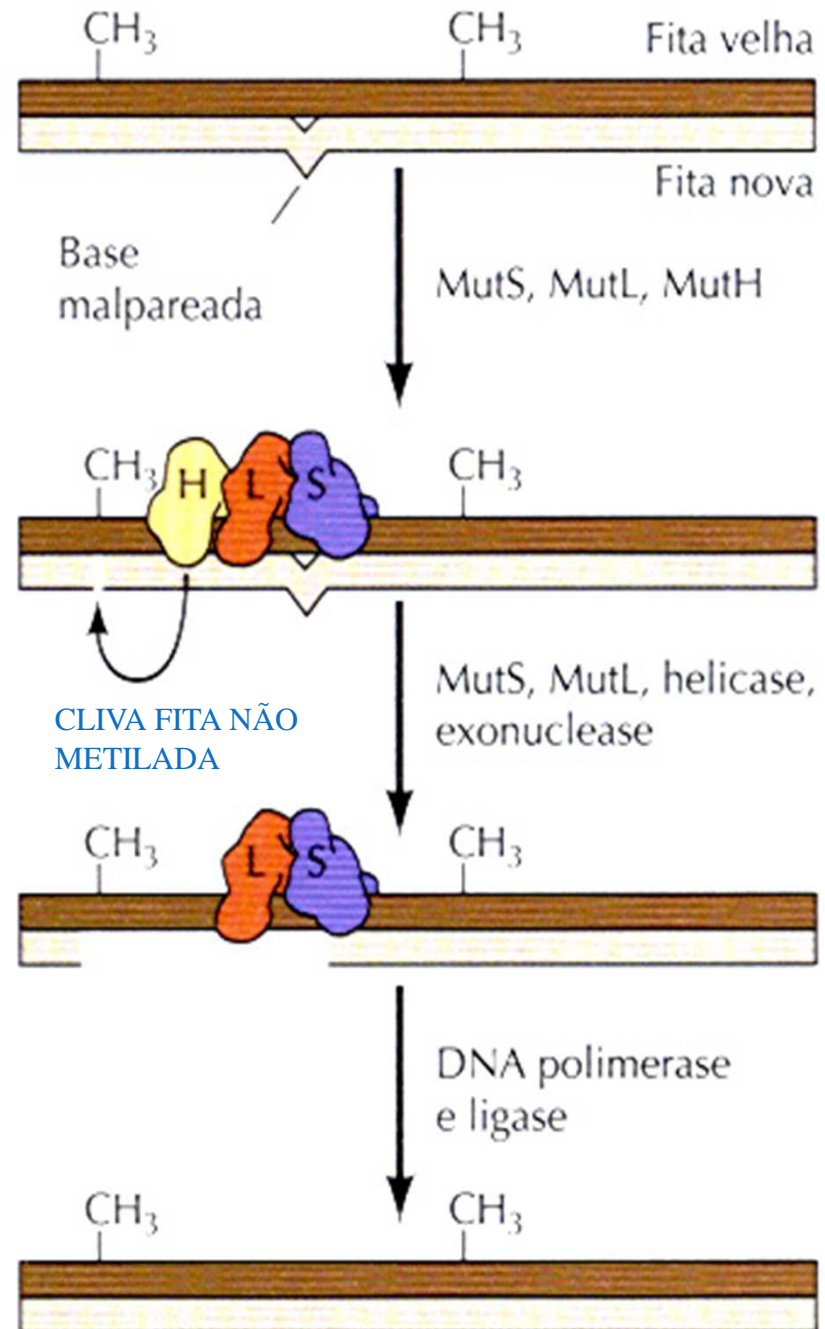
- Proteínas UvrA, UvrB, UvrC e UvrD
- DNA polimerase I
- DNA ligase



Reparo de malpareamento

- MutS, MutL e MutH
- DNA polimerase
- DNA ligase

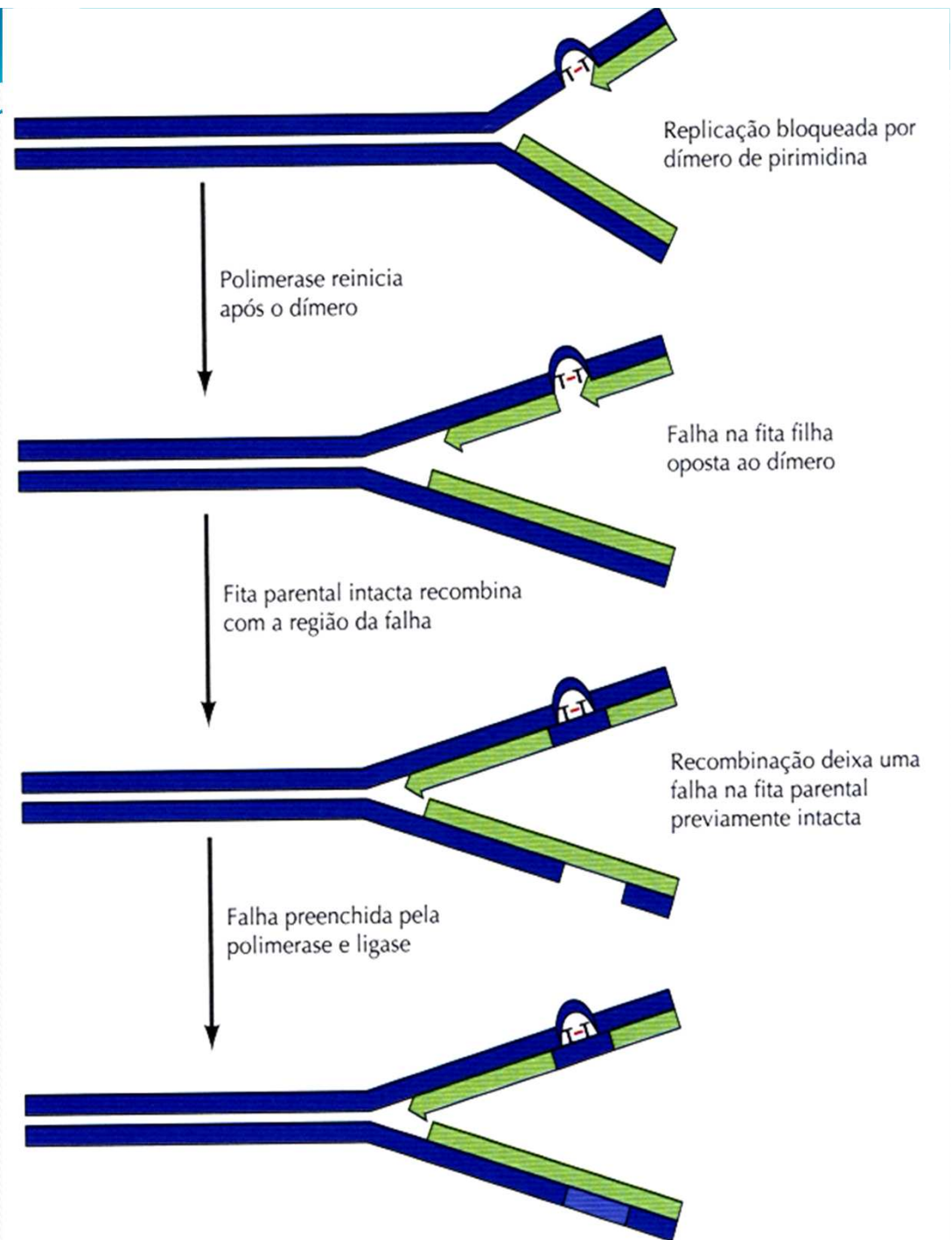
GATC



Reparo pós-replicação

- Não remove a lesão, mas possibilita a continuidade da replicação.
- Dois Sistemas:
 - Reparo por **recombinação homóloga**
 - Reparo **sujeito a erros** (error-prone)

Reparo por recombinação pós-replicação



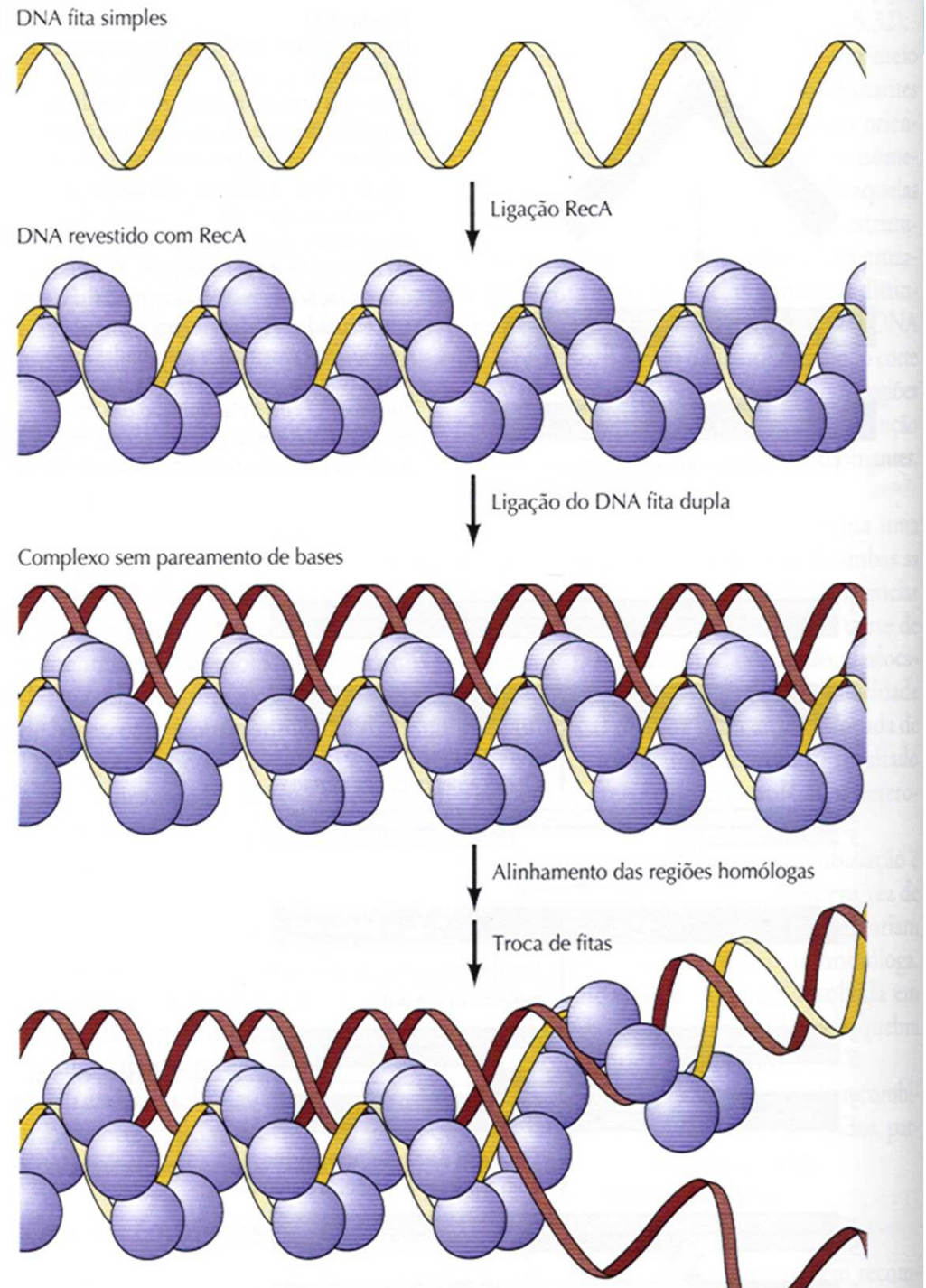
Reparo sujeito a erros

- Usado em condições extremas
- Induzido pela resposta SOS
- UmuC e UmuD
 - Inibem a leitura de prova da DNA pol?
 - DNA polimerase nova?

Resposta SOS

- RecA ligada a DNA fita simples degrada por ação proteolítica a proteína repressora dos gene SOS (LexA)
- Genes SOS: grupo de aproximadamente 15 genes, incluindo uvrA-D, recA, umuC e D, SSB, etc...

Função de RecA



Recombinação Homóloga

- É o processo que resulta na troca de material genético entre dois genes homólogos

Mecanismo geral de recombinação homóloga

