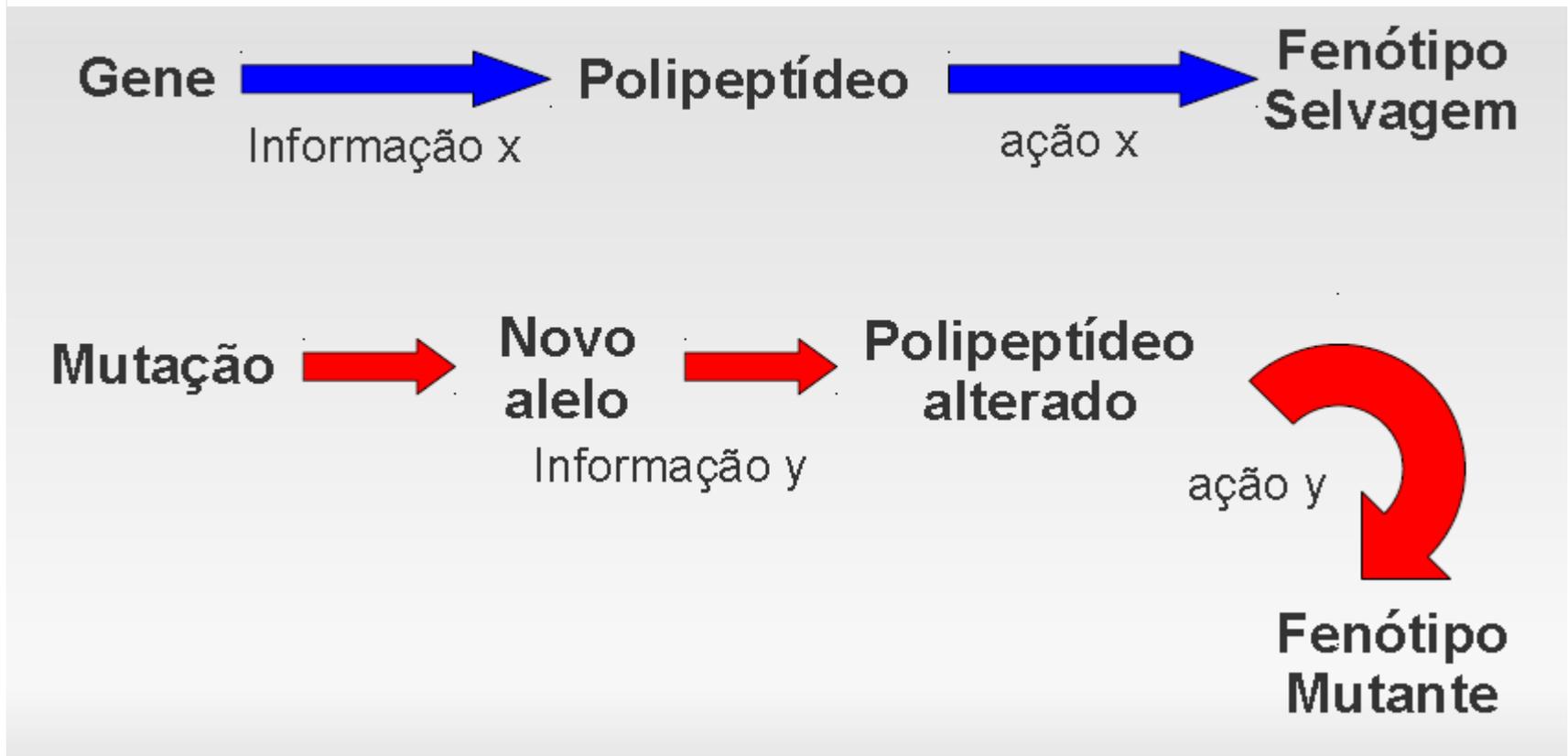


MUTAÇÃO

- **Conceito:** qualquer modificação súbita e hereditária no conjunto gênico de um organismo, que não é explicada pela recombinação da variabilidade genética pré-existente.
- **Organismo mutante:** é aquele cujo fenótipo alterado é causado por uma possível mutação
- **Tipo selvagem:** padrão encontrado na natureza ou no estoque de laboratório

Como as mutações causam diferenças no fenótipo?



- **?** **Mutações são muito raras**
- **?** Taxa de mutação:
 - 1/1.000.000.000
- **?** A maioria das mutações é deletéria, sendo normalmente eliminada pela seleção natural
- *Podem ocorrer **mutações neutras**, sem efeito algum no fenótipo*

TIPOS DE MUTAÇÕES

- **Mutações espontâneas:** de ocorrência natural. Possíveis causas:
 - Erros na replicação do DNA
 - Elementos genéticos móveis
- **Mutações induzidas:** são produzidas quando o organismo é exposto a um agente mutagênico, por exemplo, radiação ionizante (mutagênico físico: raios X, raios alfa, por exemplo)

Mutações gênicas

- alterações em um número reduzido de nucleotídeos da molécula de DNA, resultando no aparecimento de um novo alelo
 - MUTAÇÕES DE PONTO
 - Alterações na sequência de nucleotídeos, que alteram a sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica codificada pelo gene, levando a uma alteração fenotípica
 - Podem ocorrer por **adição, deleção ou substituição de base**

O CÓDIGO GENÉTICO É **DEGENERADO** – DIFERENTES CÓDONS PODEM CODIFICAR O MESMO AMINOÁCIDO

		Segunda base do códon				
		U	C	A	G	
Primeira base do códon	U	UUU-Fenilalanina	UCU-Serina	UAU-Tirosina	UGU-Cisteína	Terceira base do códon
		UUC-Fenilalanina	UCC-Serina	UAC-Tirosina	UGC-Cisteína	
		UUA-Leucina	UCA-Serina	UAA- PARADA	UGA-PARADA	
		UUG-Leucina	UCG-Serina	UAG-PARADA	UGG-Triptofano	
	C	CUU -Leucina	CCU-Prolina	CAU-Histidina	CGU-Arginina	
		CUC -Leucina	CCC-Prolina	CAC-Histidina	CGC-Arginina	
		CUA -Leucina	CCA- Prolina	CAA-Glutamina	CGA-Arginina	
		CUG-Leucina	CCG- Prolina	CAG-Glutamina	CGG-Arginina	
	A	AUU - Isoleucina	ACU-Treonina	AAU-Aspargina	AGU-Serina	
		AUC- Isoleucina	ACC-Treonina	AAC-Aspargina	AGC-Serina	
		AUA- Isoleucina	ACA-Treonina	AAA-Lisina	AGA-Arginina	
		AUG- Metionina	ACG-Treonina	AAG-Lisina	AGG-Arginina	
	G	GUU-Valina	GCU-Alanina	GAU- Ác. aspártico	GGU-Glicina	
		GUC -Valina	GCC-Alanina	GAC- Ác. aspártico	GGC-Glicina	
		GUA -Valina	GCA-Alanina	GAA-Ác. glutâmico	GGA-Glicina	
		GUG- Valina	GCG-Alanina	GAG-Ác. glutâmico	GGG-Glicina	

Adição e deleção

Tipo selvagem:

DNA: **AGA** TGA CGG TTT GCA
RNA: UCU ACU GCC AAA CGU
Proteína: **ser** – tre – ala – lis – arg

SE HOVER ADIÇÃO DE UMA TIMINA:

DNA: AG**T** **ATG ACG GTT TGC** A
RNA: UCA **UAC UGC CAA ACG** U
Proteína: ser – **tir** – **cis** – **gln** – **tre**

SE HOVER DELEÇÃO DE UMA TIMINA:

DNA: AGA TGA CGG TTT GCA (original)
DNA: AGA **GAC GGT TTG CA**
RNA: UCU **CUG CCA AAC GU**
Proteína: ser – **leu** – **pro** – **asn**

Substituição de base

- Mutações nas quais um par de base substitui outro
- **Transição**: substituição de uma base por outra da mesma categoria química
 - Purina substituída por purina (**A** → **G** ou **G** → **A**)
 - Pirimidina substituída por pirimidina (**C** → **T** ou **T** → **C**)
- **Transversão**: substituição de uma base por outra de categoria química diferente (purina por pirimidina e vice e versa)

Mutação silenciosa: a substituição de bases não altera a sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica

DNA: AGC → AGG
RNA: UCG → UCC
Prot.: **Serina** – **Serina**

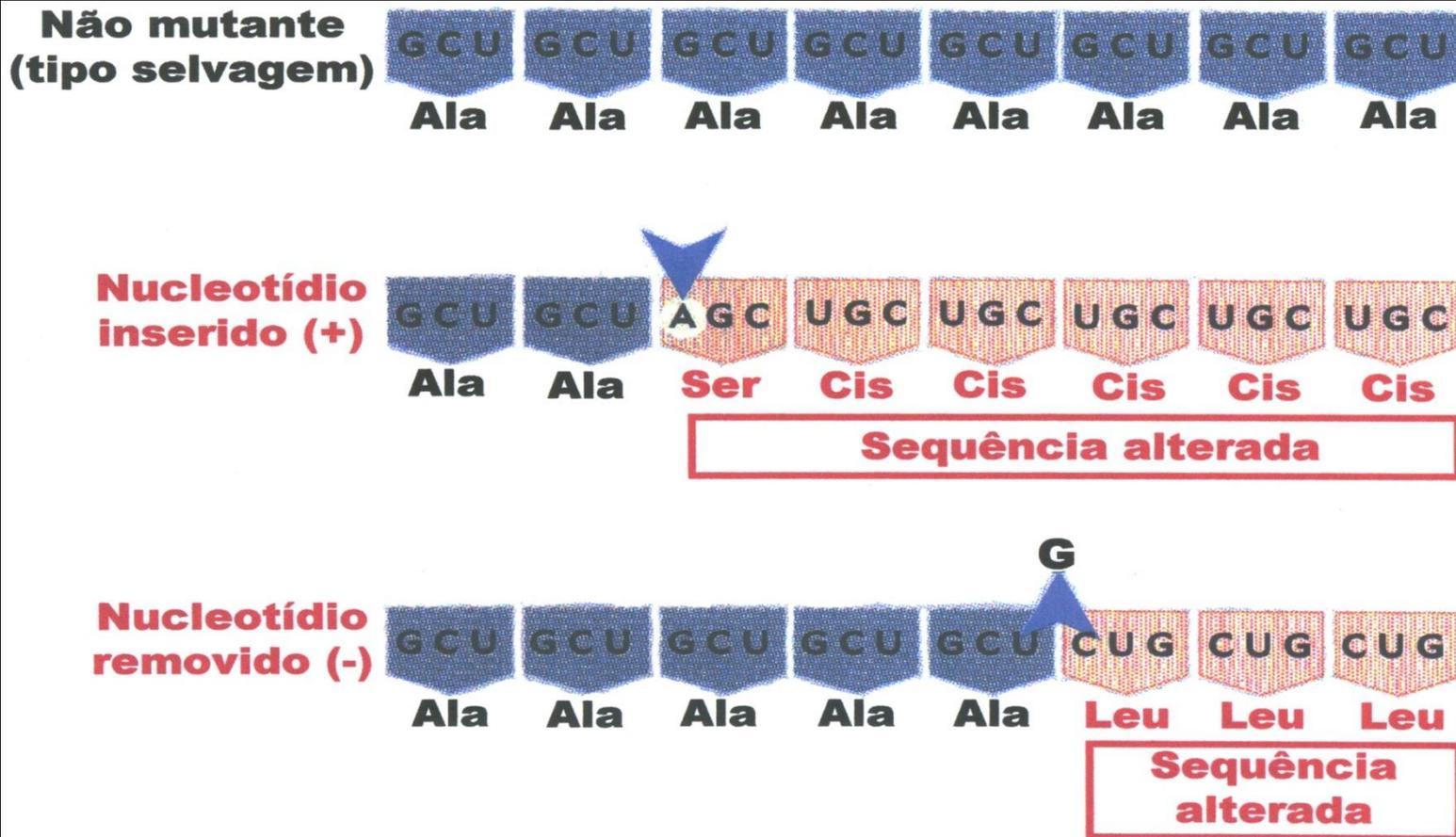
Mutação de sentido errado (*missense*): a substituição altera um aminoácido na cadeia polipeptídica

DNA: AGC → AAC
RNA: UCG → UUG
Prot.: **Serina** – **Leucina**

Mutação sem sentido (*nonsense*): causa o aparecimento de um códon de terminação no mRNA, impedindo a síntese completa da cadeia polipeptídica

DNA: AGC → ATC
RNA: UCG → UAG
Prot.: **Serina** – **Códon de terminação**

As **adições** e **deleções** de um único par de bases no DNA causarão uma mudança no quadro aberto de leitura do gene a partir desse ponto. *Toda a sequência de aminoácidos traduzida a partir do sitio mutante é alterada, não tendo relação com a sequência original.*



Mutação de troca de fase de leitura - *frameshift*

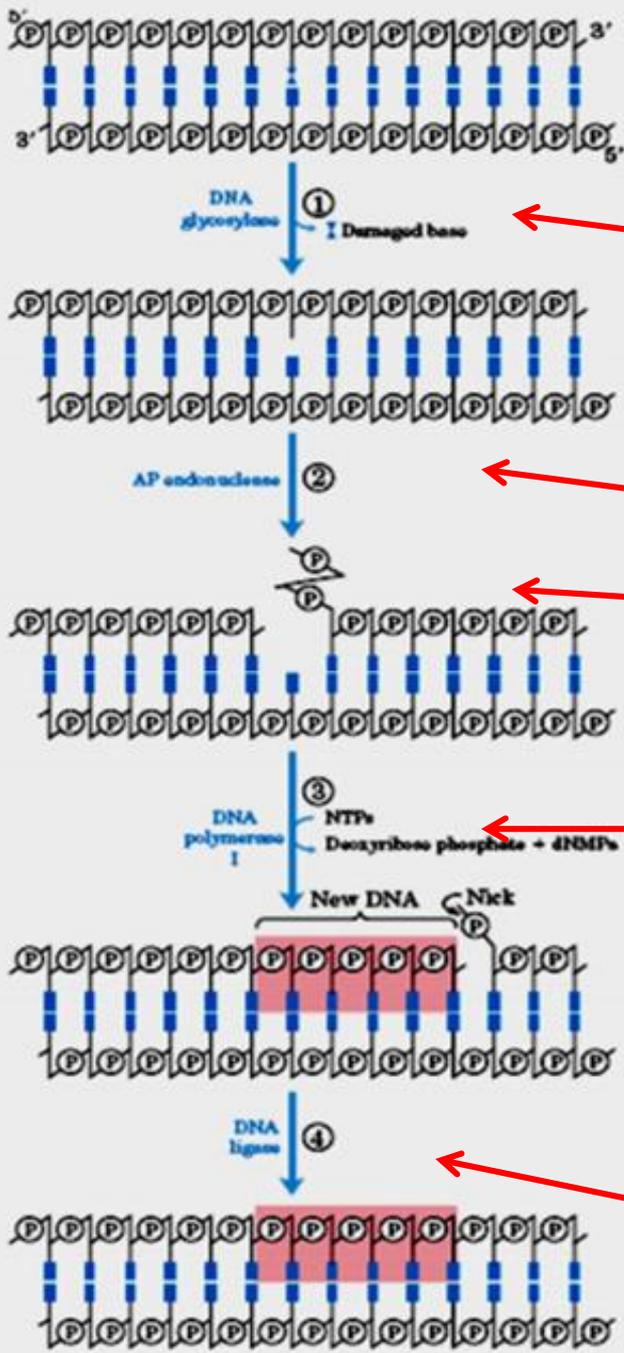
Mecanismos de reparo de DNA

- Reparo é importante para manter integridade da informação (celular e/ou herdada)
- Taxa de mutações aumenta quando um mecanismo de reparo é desativado → Doenças humanas – câncer
- Apenas 1 em 1.10^{10} eventos de danos ao DNA não é evitado → os mecanismos de reparo são eficientes
- Grande variedade de mecanismos sugere a sua importância, mostrando que o investimento celular é alto, proporcional à importância do processo
- O DNA possui cópia para o reparo imediato, pois sendo dupla hélice, a fita complementar é o molde para o reparo
- Vírus de DNA simples e RNA são mais suscetíveis à mutações → sucesso evolutivo pela quantidade e adaptabilidade

Tipos de vias de reparo

- 1) Reparo por Remoção de Bases
- 2) Reparo Direto
- 3) Reparo por Remoção do Nucleotídeo

1) Reparo por Remoção de Bases



Glicosidase reconhece uma base danificada e a extirpa da dupla-hélice clivando a ligação glicosídica

Gera um ponto AP (Apurínico ou apirimídico)

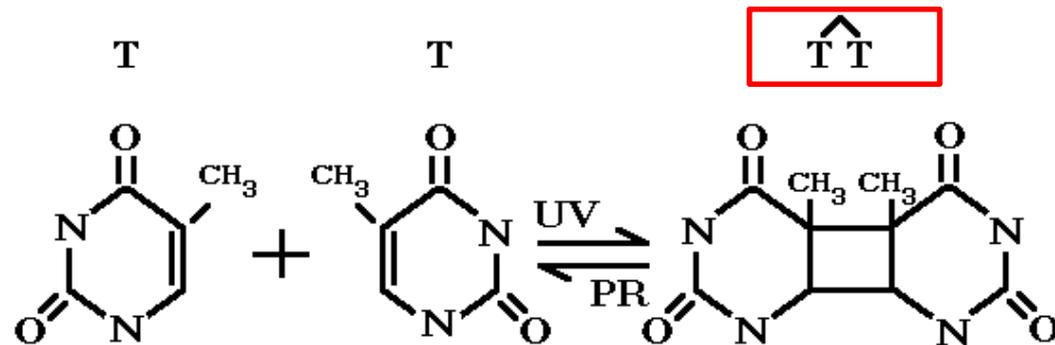
Endonuclease AP reconhece este sítio e cliva a fosfodeoxiribose

A DNA-pol I preenche a lacuna

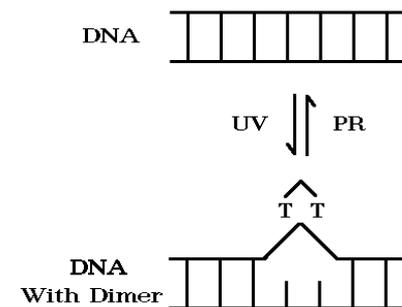
A DNA-ligase funde os fragmentos

2) Reparo Direto

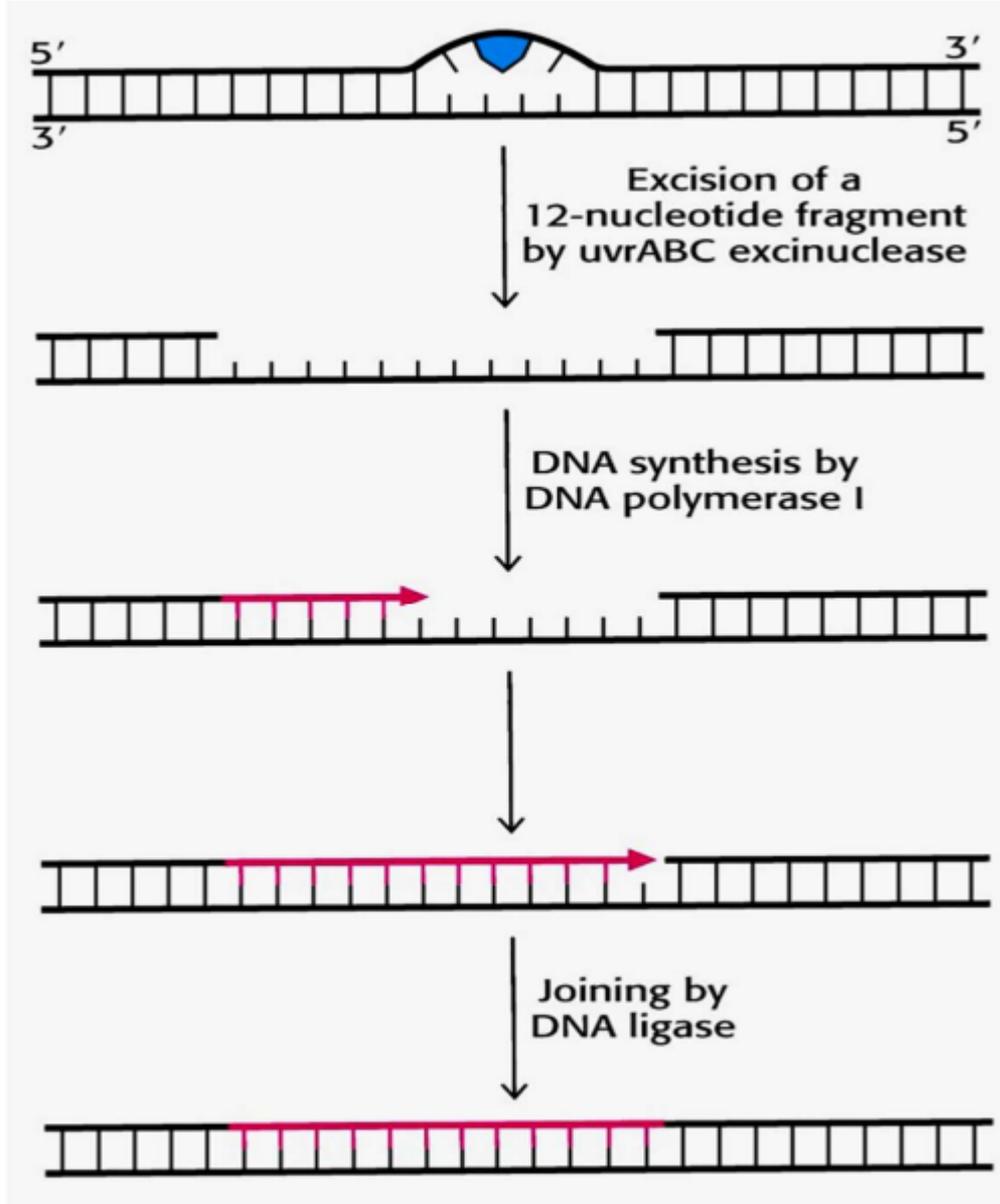
- Luz ultravioleta: leva à formação de ligações covalentes nocivas entre certas bases. As timinas adjacentes em uma fita de DNA podem fazer ligações cruzadas, formando dímeros de timina. Esses causam graves danos ou morte celular, pois a célula não pode transcrever ou replicar corretamente este DNA.



Fotorreativação: após irradiação, se uma bactéria for colocada em presença de luz visível, os dímeros formados por luz UV são monomerizados por rompimento do anel ciclobutano. Existe uma enzima (fotoliase) que é ativada por luz visível, que faz este trabalho.



3) Reparo por Remoção do Nucleotídeo



Complexo multi-enzimático reconhece alterações e distorções na estrutura da dupla hélice do DNA

Dímeros de pirimidinas podem ser reparados por excisão e a lacuna preenchida pela DNA-Pol I e DNA-ligase

Mutações cromossômicas

- **Mutações numéricas** (aberrações numéricas):
 - Variações no número de cromossomos

- **Mutações estruturais** (aberrações estruturais):
 - Variações na estrutura dos cromossomos

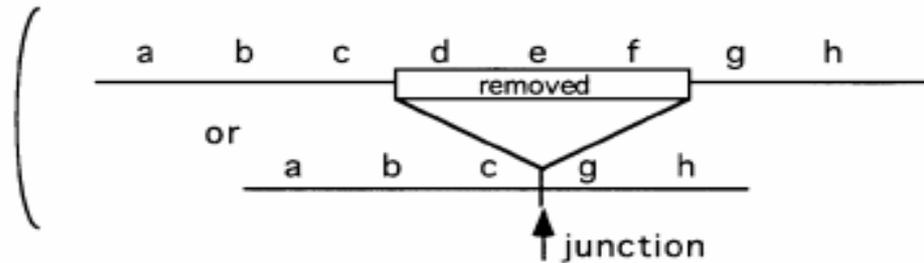
- Rearranjos cromossômicos: deleções, duplicações e inversões
- Os rearranjos diferem muito das mutações em ponto, as quais são mais consideradas para fins de evolução e análise genética
 - Deleções: removem funções múltiplas e são irreversíveis
 - Duplicações: amplificam uma região codificadora e são altamente reversíveis. Consideradas um 'estado regulatório' temporário ao invés de uma mutação
 - Inversões: mudam a orientação de uma sequência no cromossomo mas rompem a sequência somente nos dois pontos finais. Não são altamente reversíveis.

Todas essas mutações tem consequências para a estrutura do cromossomo e podem levar à mudanças no mapa genético, em termos evolucionários.

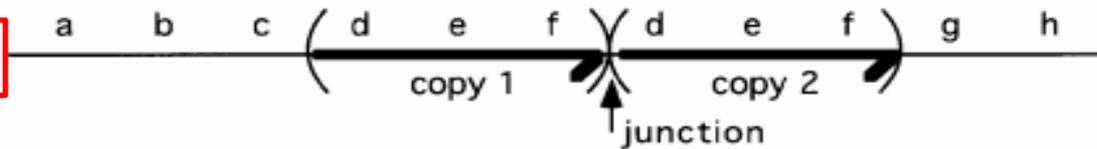
Wild type
chromosome



Deletion



Duplication



Inversion

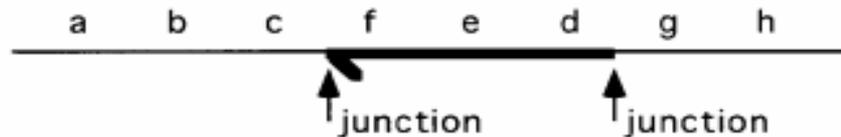


FIGURE 1 Properties of four basic rearrangement types. In the top line, the heavy line designates the portion of the wild-type chromosome affected by each of the rearrangements that follow. The next line presents a deletion; the missing material is designated by an open box. Then alternative diagram of the same deletion emphasizes that this mutation generates a novel sequence at the deletion junction point as well as causing a loss of material. The following line presents a duplication; note that this rearrangement, like a deletion, has only one novel sequence element, present at the junction point. The bottom line describes an inversion. Note that an inversion causes no loss or gain of material but disrupts the wild-type sequence and creates two new sequence elements at the two junction points