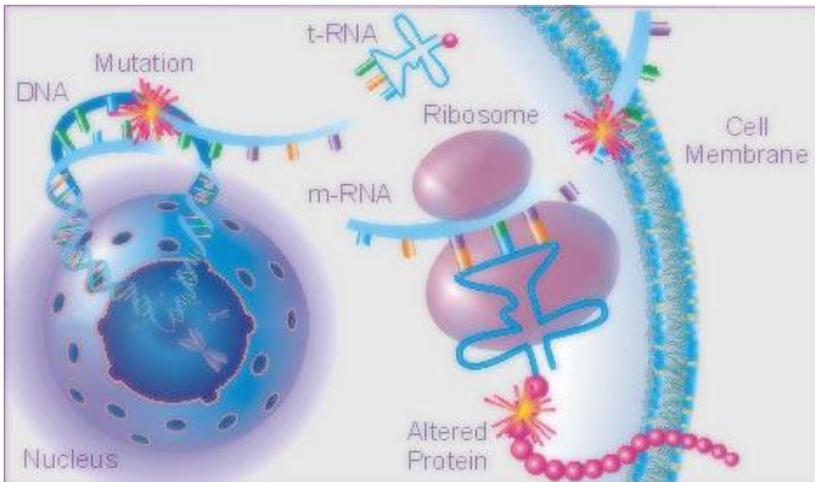




Mutações

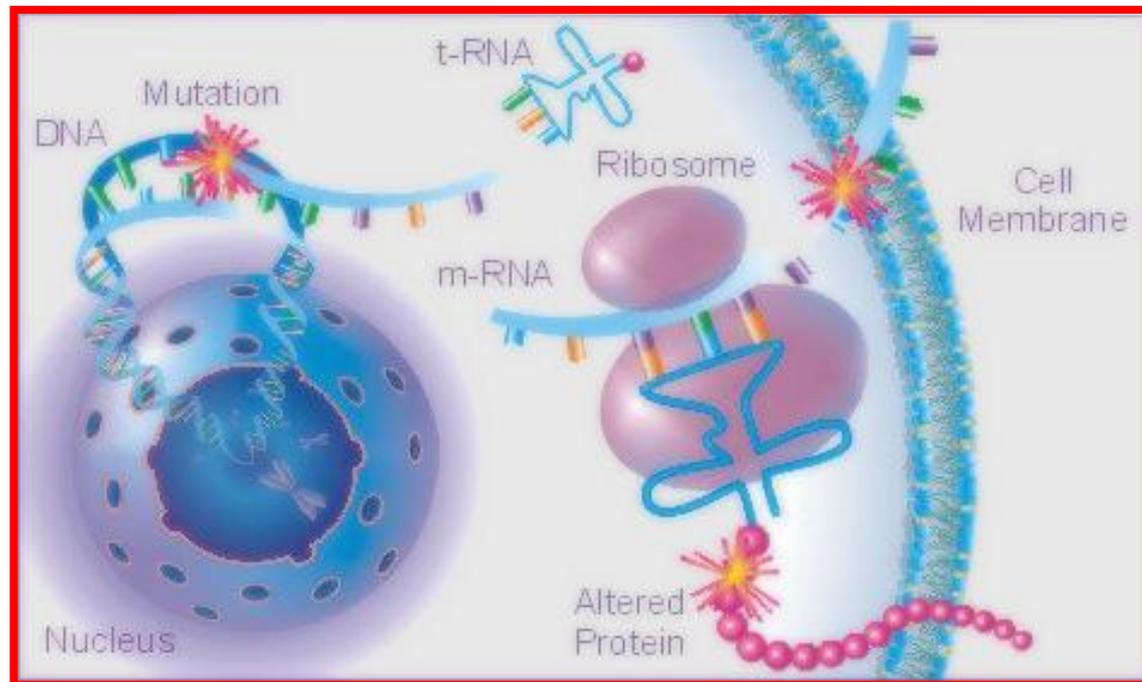


Sibele Borsuk

sibele@ufpel.tche.br

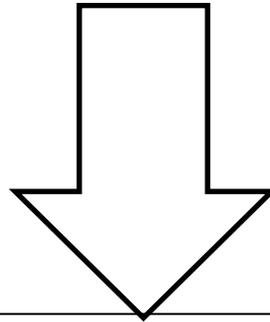
Mutações

- São alterações hereditárias do material genético de um organismo decorrente de erros de replicação antes da divisão celular e não causadas por recombinação.
- Alteram as frequências dos genes.



Taxa de mutação

Nº de Mutações/ loco/ gameta/ geração



Mutação Espontânea

$1/100.000/\text{loco}/\text{geração}$

Em cada geração há um gameta mutado em cada
100.000 gametas

Taxa de mutação

Num estudo com 94.000 nascimentos, foram encontrados 10 anões acondroplásicos, 8 dos quais eram filhos de indivíduos normais.

$$\mu = n/N,$$

onde n = nº de casos esporádicos e N = total de nascimentos

Para o gene $\mu = 8/94.000 \cong 1/12.000$

Para o gameta $\mu = 8/188.000 = 1/24.000 = 4.2 \times 10^{-5}$

Mutações

Tipos

1-Mutações Gênicas: alteração nos nucleotídeos

- Substituição de bases
 - sentido trocado
 - sem sentido
 - processamento do RNA
- Deleções e Inserções

2- Mutações Cromossômicas: quebra ou rearranjo dos cromossomos)

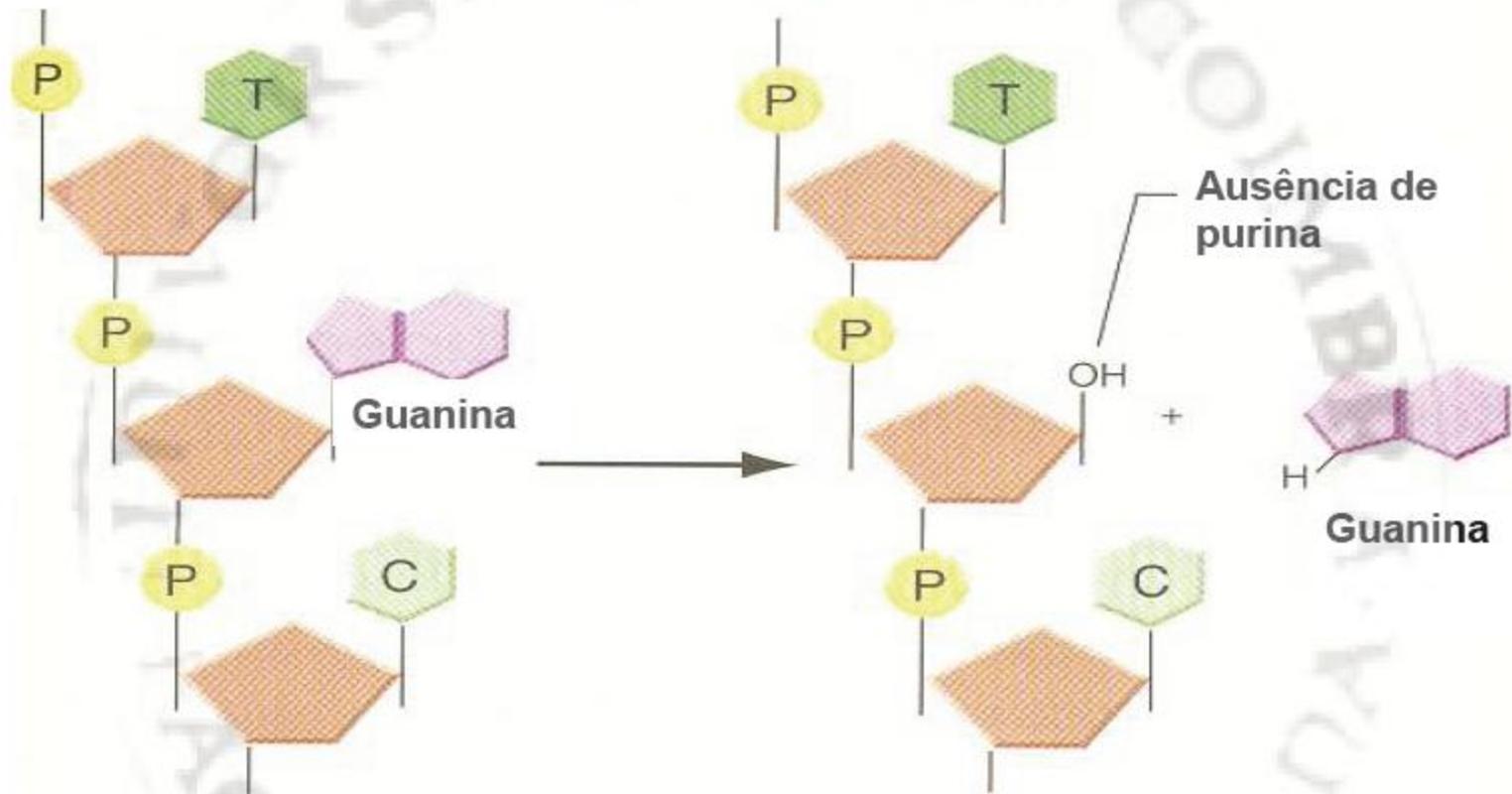
- Estruturais
- Numéricas

Fatores intrínsecos ao DNA

- A extensão do gene;
- A extensão e o número de introns,
- O tipo de bases presente, depurinação, desaminação, metilação
- A existência de seqüências repetitivas (principalmente devido à possibilidade de expansão do número de trinucleotídeos presentes).

Mutações

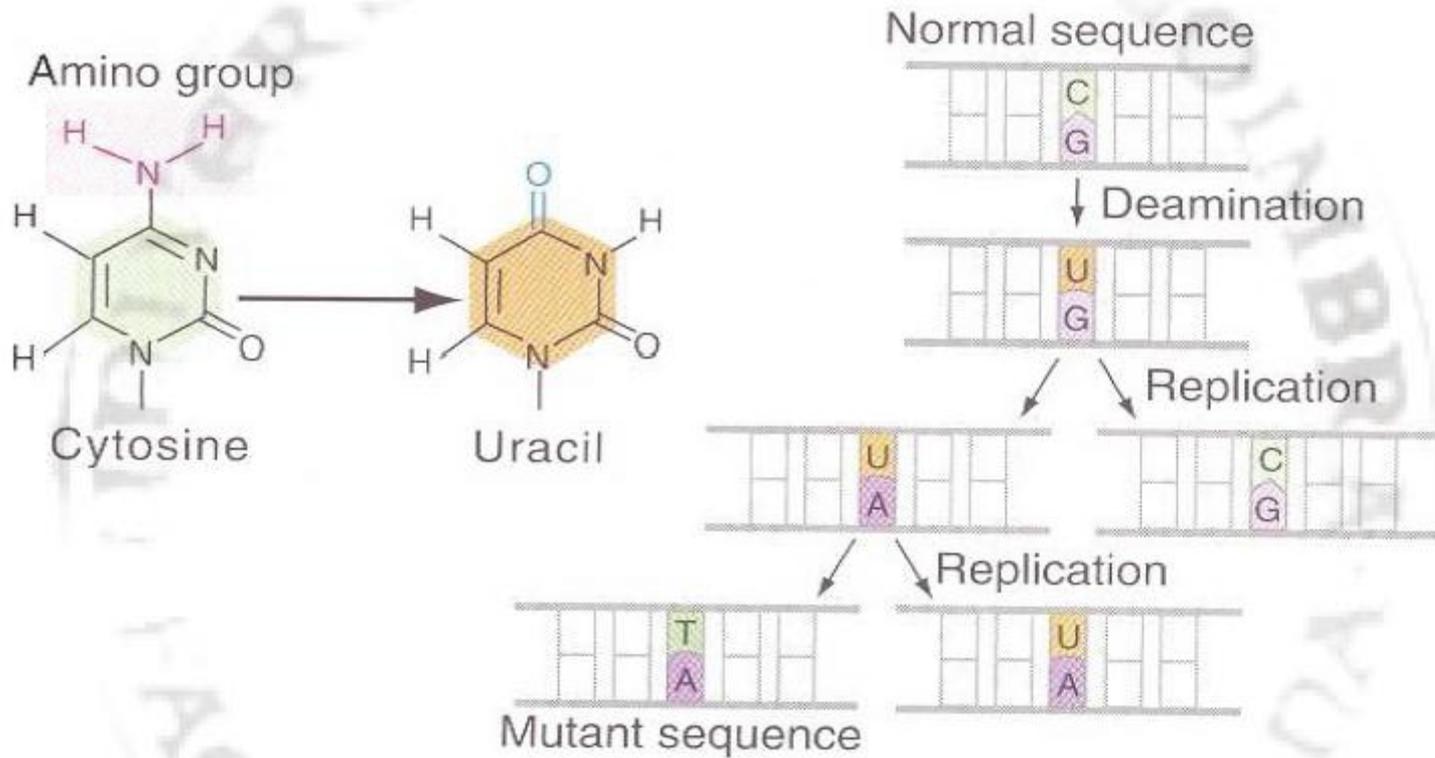
Depurinação



Diariamente, em cada célula, perdem-se cerca de 5000 adeninas ou guaninas. Esta depurinação ocorre por hidrólise espontânea. Durante a replicação pode ser introduzido um nucleótido errado em substituição do ausente, dando origem a uma mutação.

Mutações

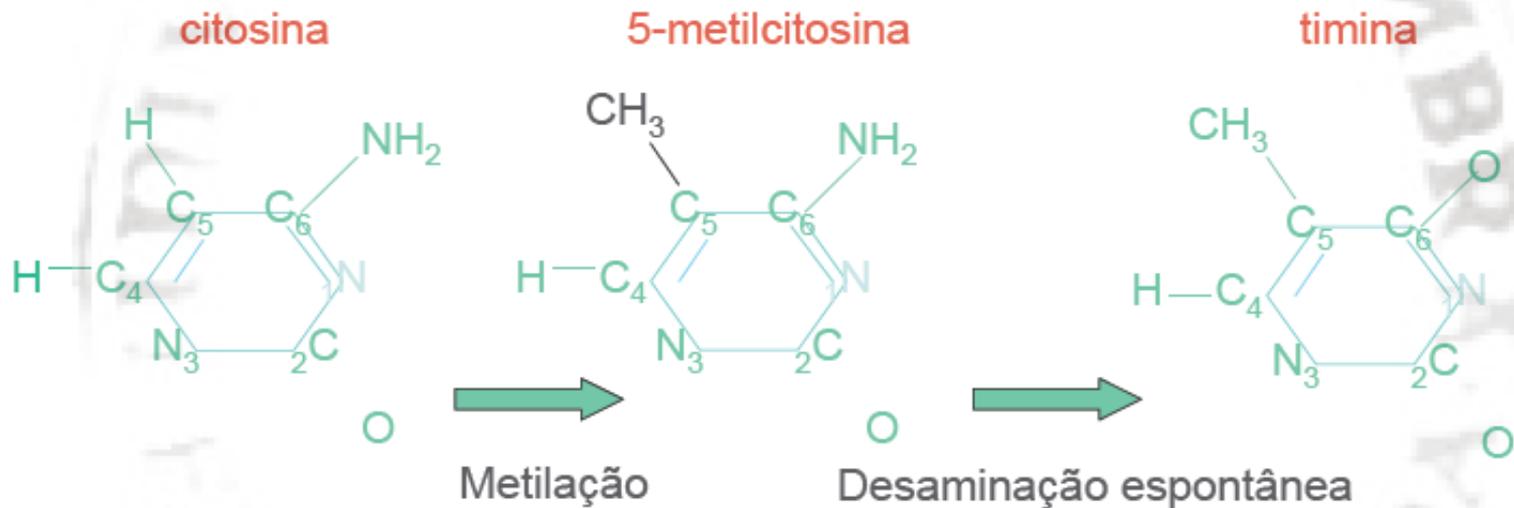
Desaminação



Mutações

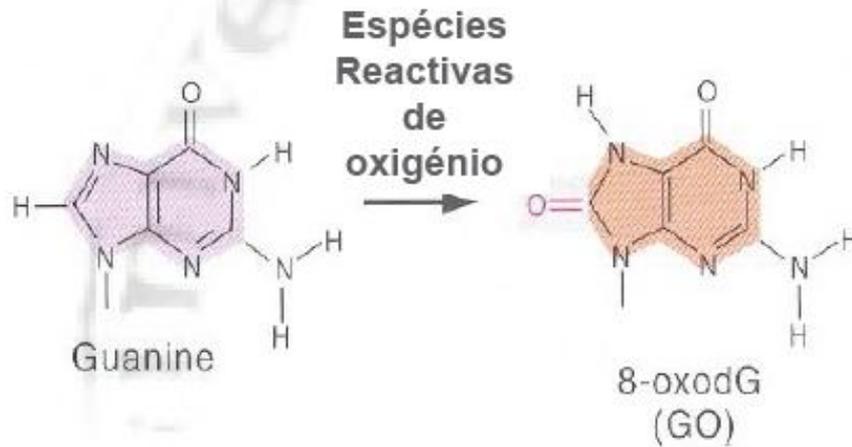
Metilação da citosina nos dinucleótidos CpG

Dinucleótidos CpG: em 80% dos dinucleótidos a citosina é metilada por acção da enzima citosina metiltransferase. Algumas das metilcitosinas transformam-se em timinas por desaminação espontânea.

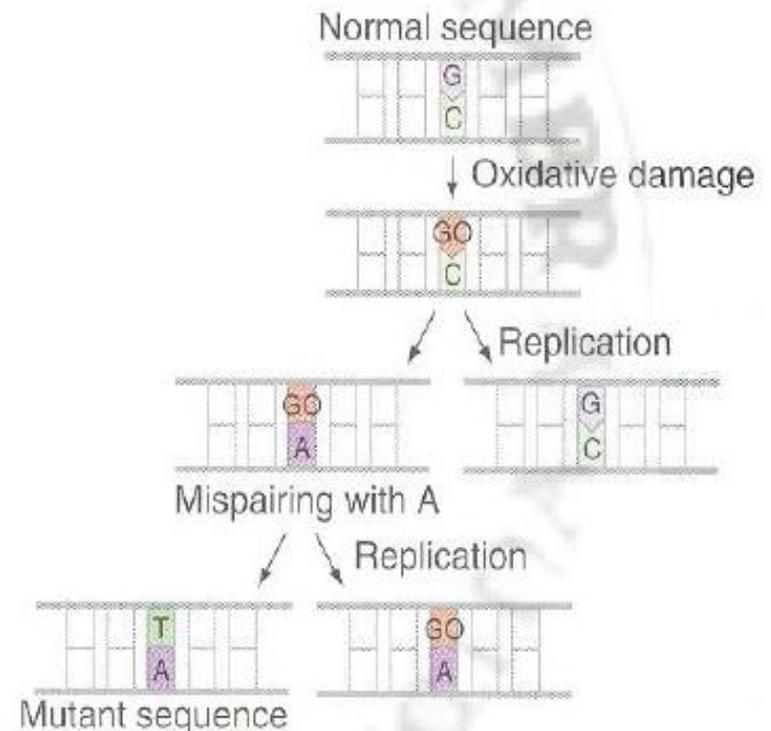


Mutações

Oxidação

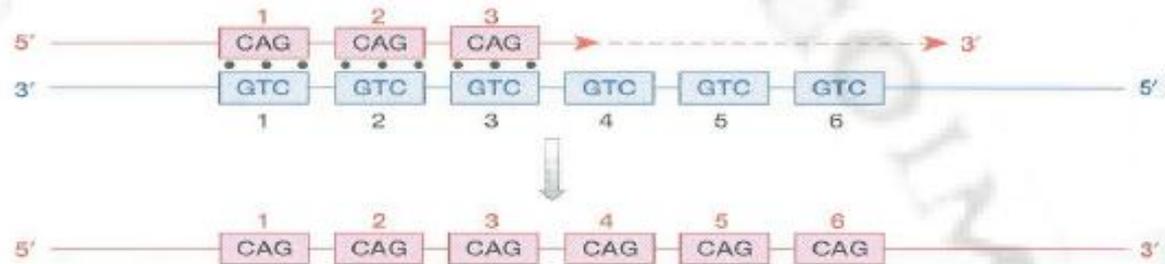


As espécies reativas de oxigênio alteram as bases originando erros de emparelhamento durante a replicação.



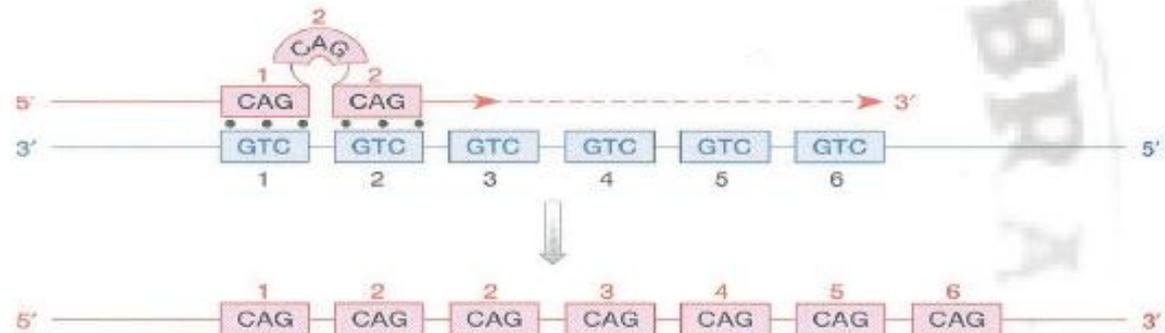
As seqüências repetitivas estão na origem de deleções e inserções

Replicação normal



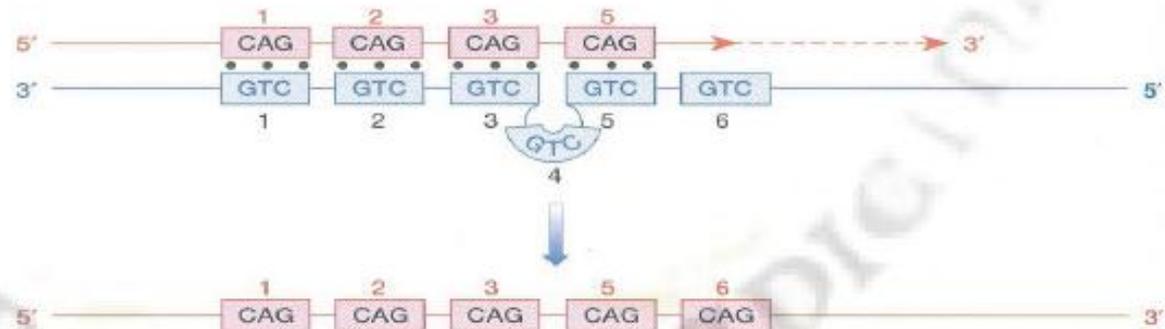
Mecanismo de inserção

Por deslizamento para trás da nova cadeia



Mecanismo de deleção

Por deslizamento para trás da cadeia molde



AGENTES MUTAGÊNICOS

Agentes Físicos

a) temperatura

Em determinados organismos a variação de 10°C pode duplicar a taxa de mutação.

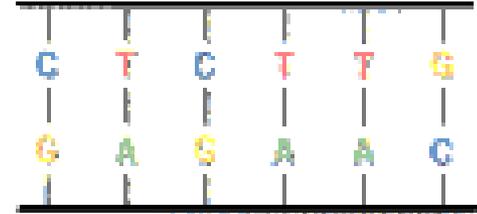
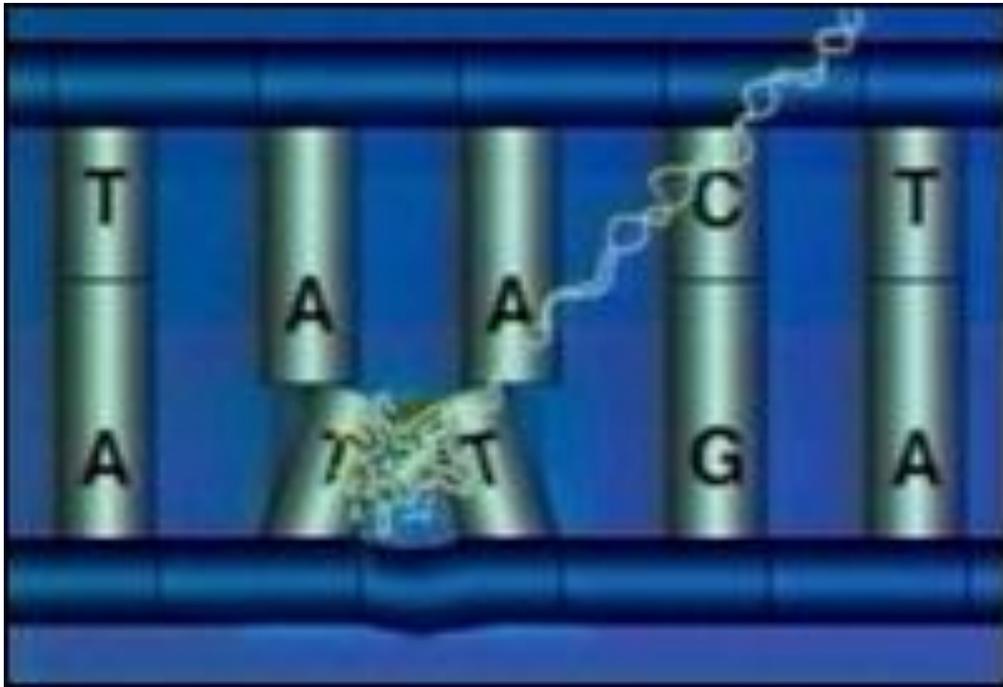
b) Radiações

b1) Ionizantes

São os raios X, alfa, beta e gama. (expulsão) de elétrons. Rompimento da ligação fosfo-diéster. Mutação estrutural

b2) Excitantes

O exemplo típico é a ultra violeta que provoca dímeros de timina através de ligações covalentes. Mutação pontual

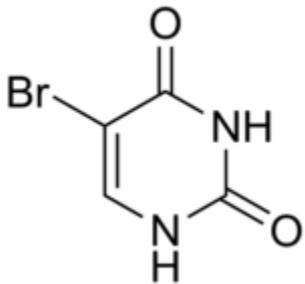


AGENTES MUTAGÊNICOS

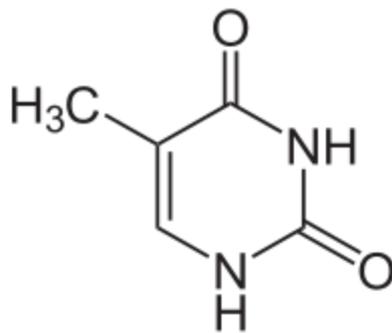
Agentes Químicos (não disjunção meiótica, alteração estrutural e pontual)

•Análogos de base

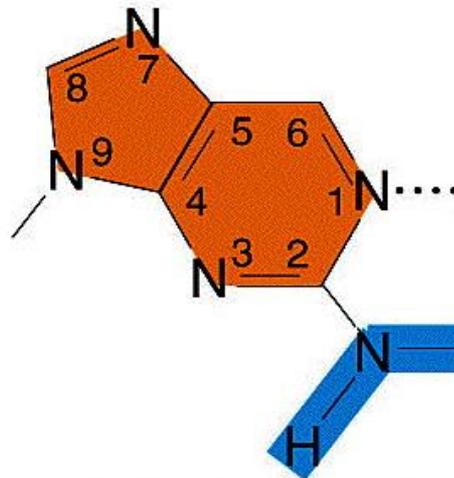
5-Bromouracil



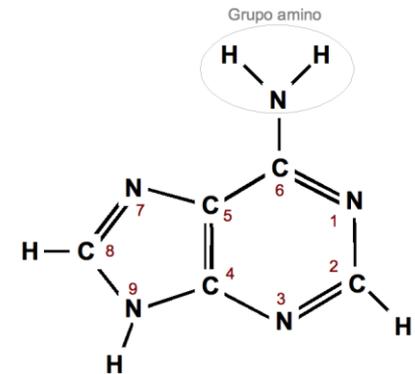
timina



2-aminopurina



Adenina



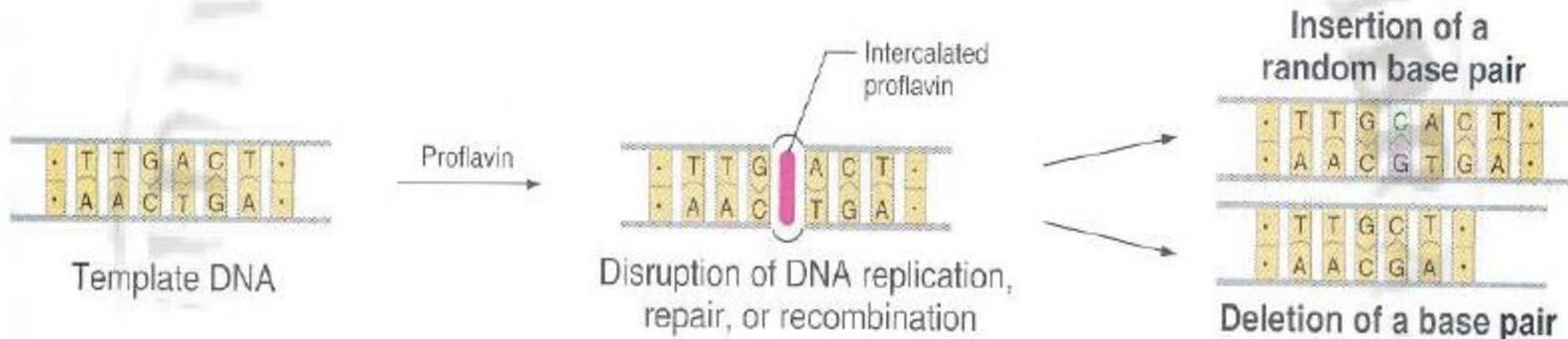
AGENTES MUTAGÊNICOS

Agentes Químicos

- Ação Direta

Mutagênicos químicos: agentes intercalantes

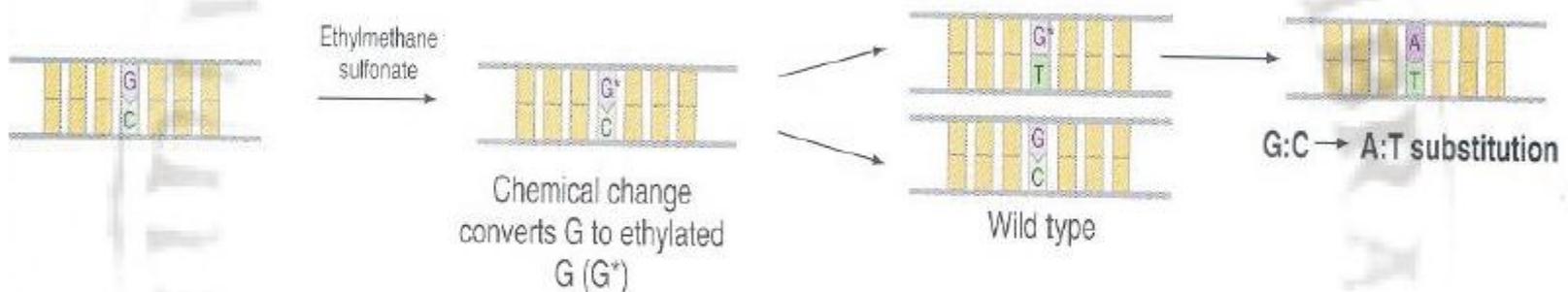
corantes de acridina e proflaminas



AGENTES MUTAGÊNICOS

Mutagênicos químicos: agentes alquilantes

nitrosaminas e metil-nitrosoguanidina, mostardas e enxofre nitrogenados

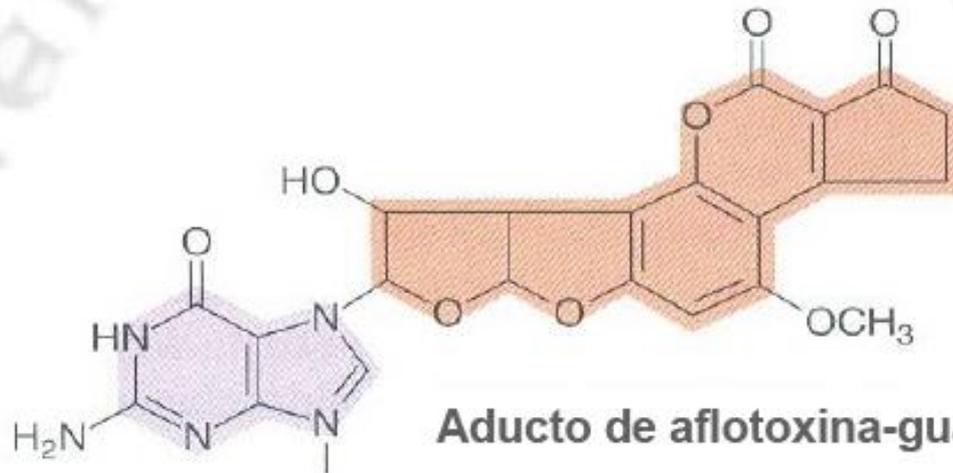


Alguns mutagênicos químicos modificam a estrutura molecular das bases. Na replicação, a base alterada pode emparelhar incorrectamente com uma base não complementar originando uma mutação.

No caso dos agentes alquilantes, são adicionados grupos etil ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ou grupos metil ($-\text{CH}_3$).

AGENTES MUTAGÊNICOS

Mutagênicos químicos: formação de aductos

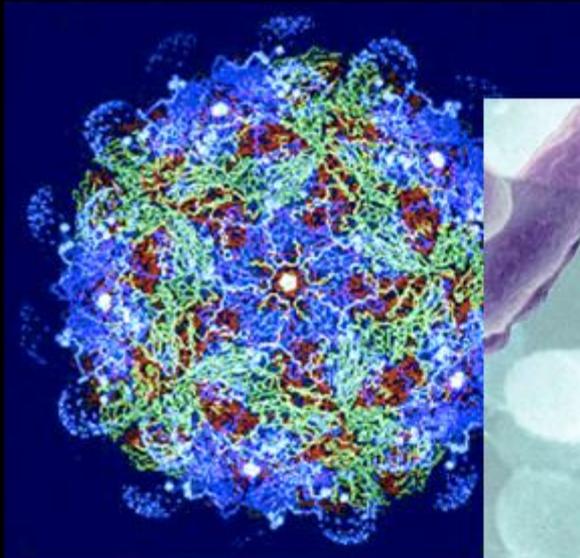


A aflatoxina B1 é um composto carcinogênico produzido por fungos. É uma molécula volumosa que se liga às bases de guanina formando um a “aducto” que distorce o DNA e bloqueia a replicação.

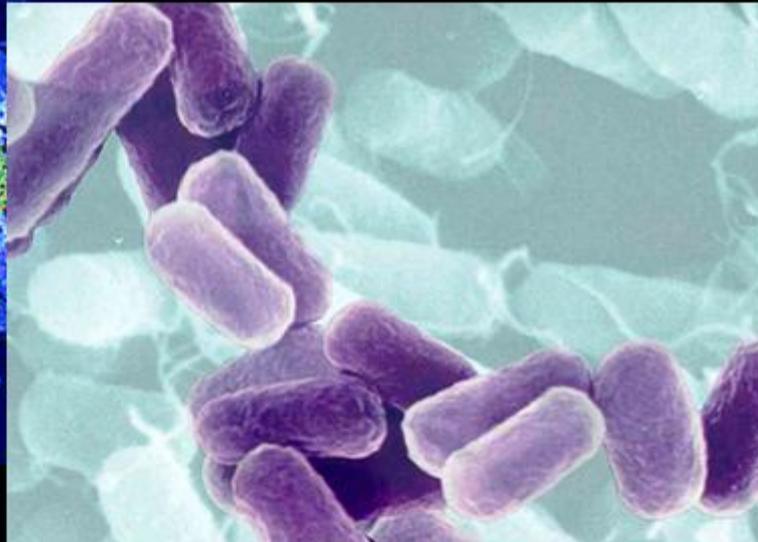
AGENTES MUTAGÊNICOS

Agentes Biológicos

Vírus



Bactérias



Mecanismos de Reparo do DNA

- 1 – Atividade exonuclease da DNA polimerase;
- 2– Reparação directa: O6 metilguanina-DNA metiltransferase;
- 3 – Reparação por excisão de bases (BER)- mecanismo corrige a maior parte das alterações do DNA;
- 4– Reparação por excisão de nucleótidos (NER) - Responsável pela remoção de dímeros de timina e grandes aductos;
- 5 – Recombinação homóloga;

Mutações Cromossômicas

1- Numéricas

Euploidias

- haploidia
- poliploidia

Aneuploidias

-não-disjunção (nulissomia, monossomia, trissomia, tetrassomia, trissomia dupla)

2- Estrutural

Deleção

Duplicação

Cromossomo em anel

Isocromossomo

Translocação

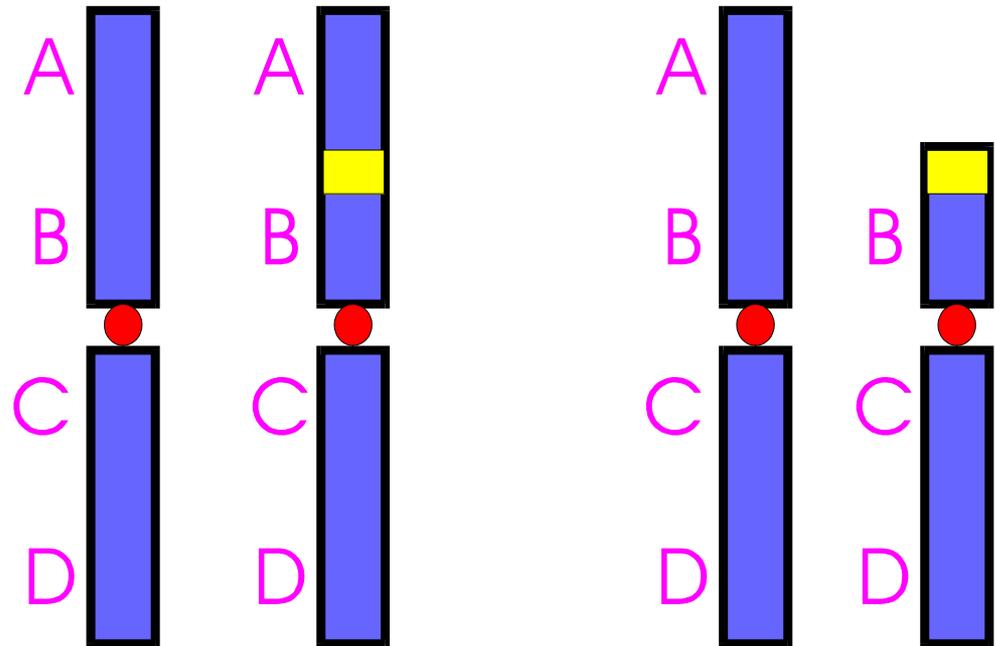
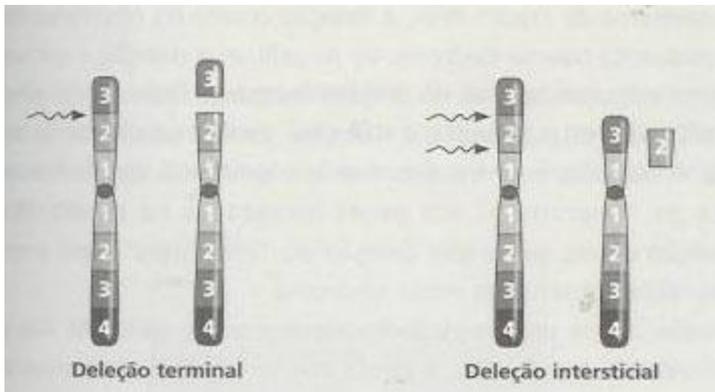
Inversão

Há alteração no número de genes

Há mudança na localização dos genes

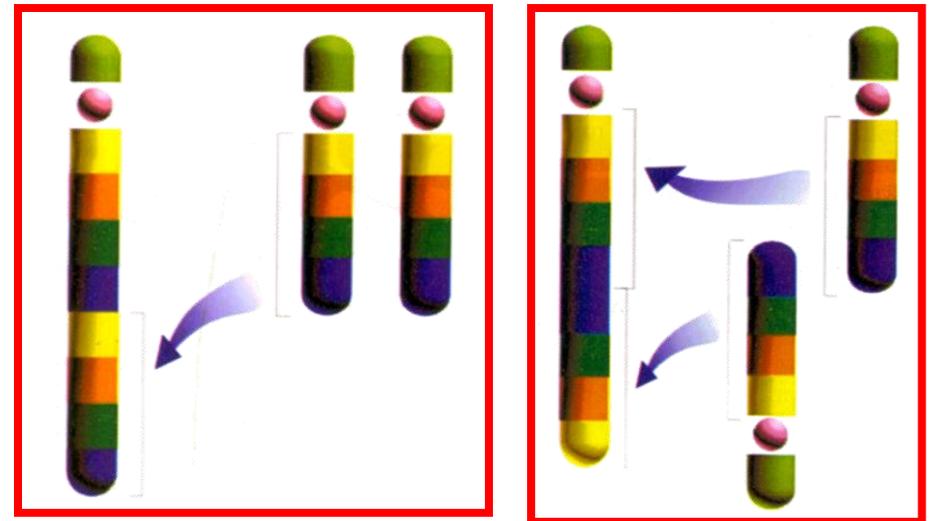
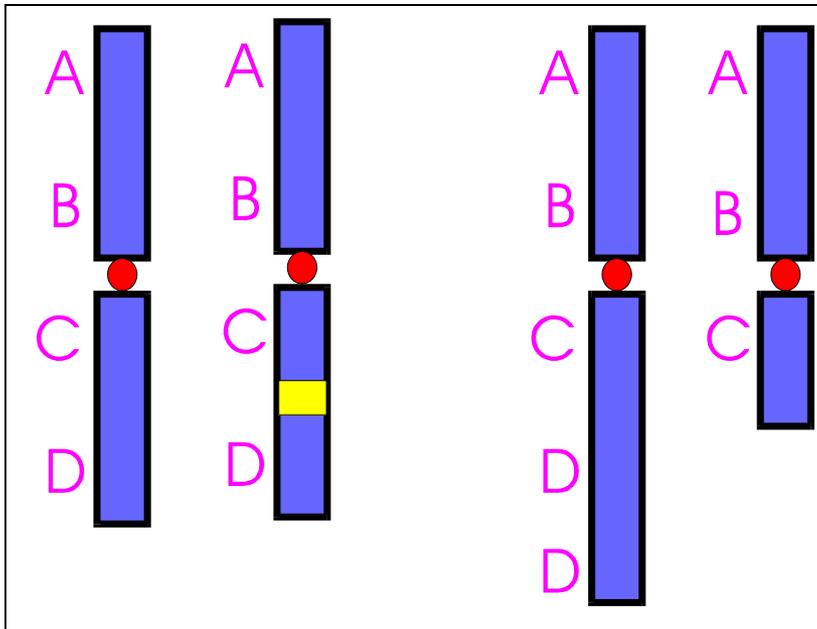
Mutações Estruturais

- **Deficiência ou deleção** → quando ocorre a perda de um pedaço do cromossomo, com conseqüente perda de genes.



Mutações Estruturais

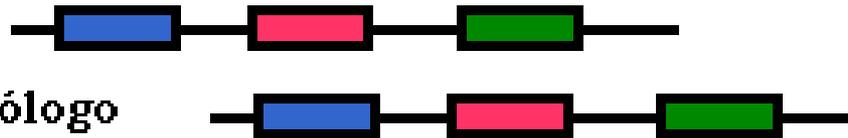
- **Duplicação** → quando ocorre repetição de um segmento cromossômico, causando aumento no número de genes.



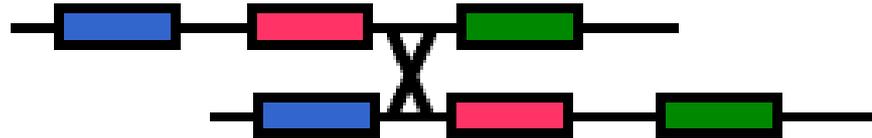
Duplicação Direta e Invertida

Mutações Estruturais

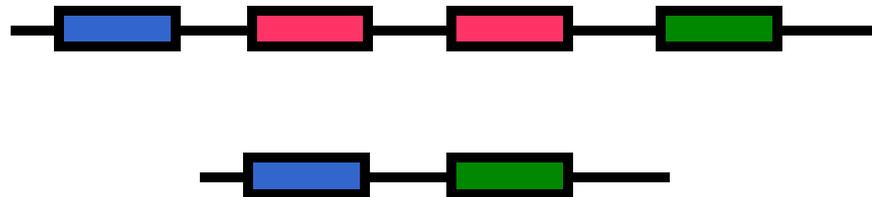
Pareamento não completamente homólogo



"crossing over" desigual



Gametas formados



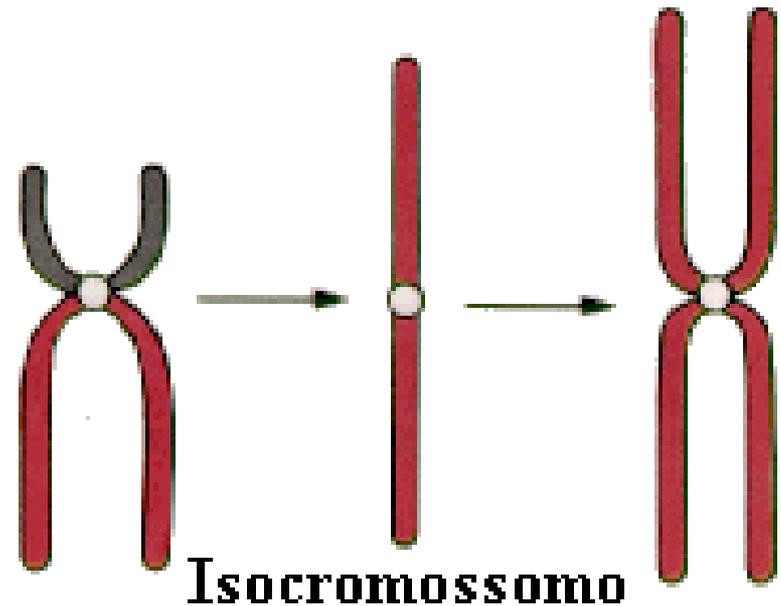
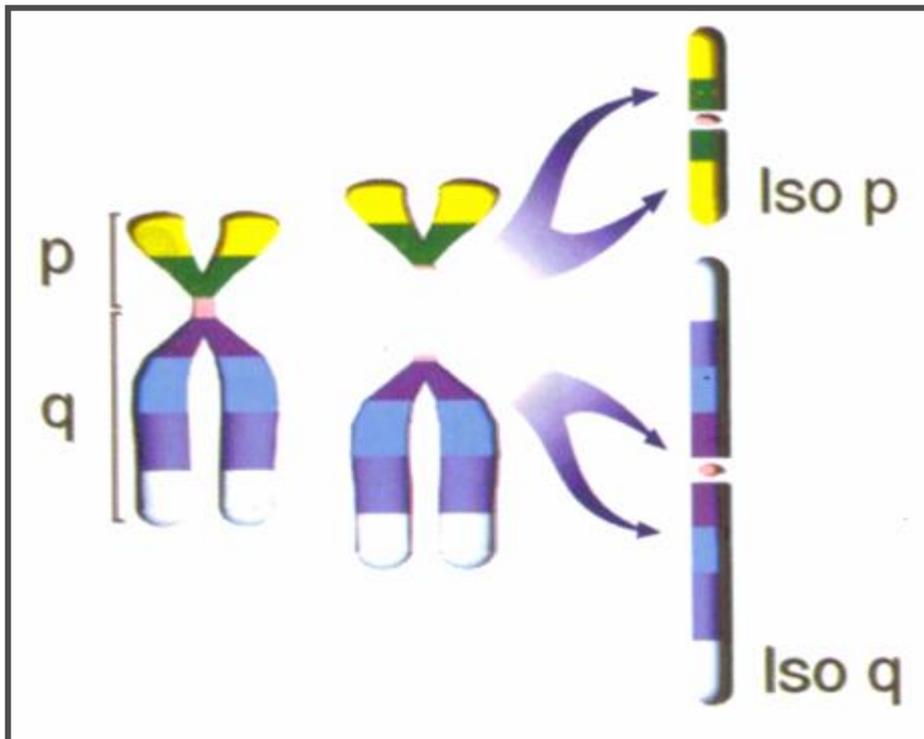
duplicação

deleção

Mutações Estruturais

Isocromossomos → São cromossomos que apresentam deficiência total de um dos braços e duplicação completa do outro.

Descritos para o 12, 21 e 22, X e Y



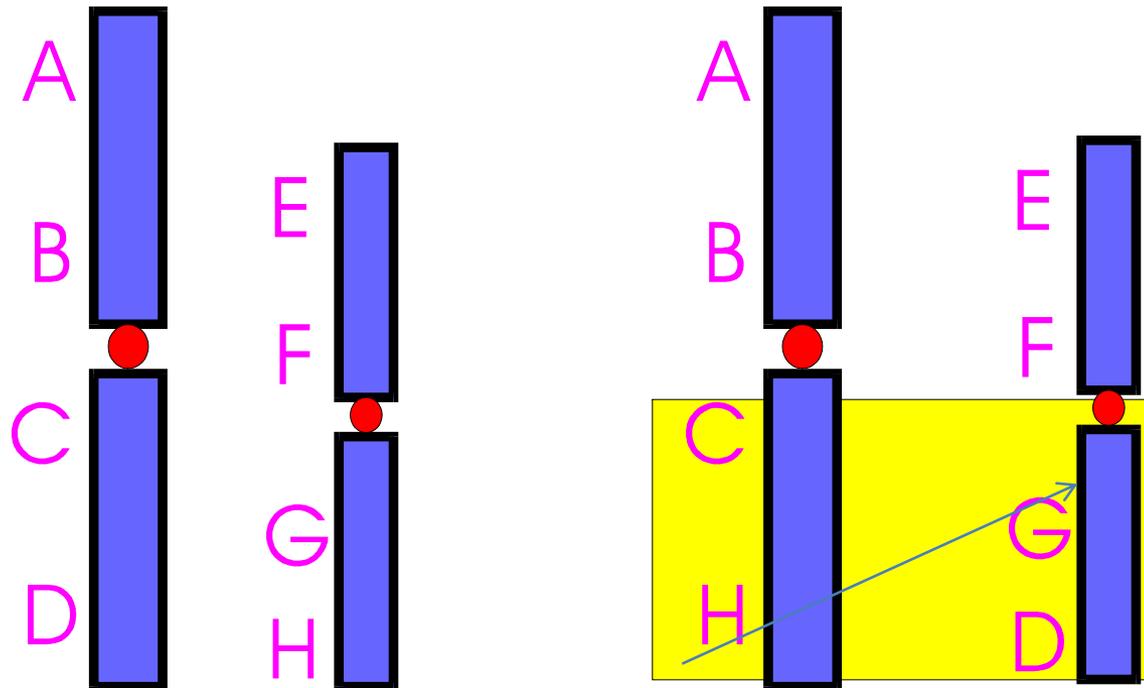
Mutações Estruturais

Cromossomos em anel → As deleções terminais nos dois braços de um cromossomo podem dar origem a um cromossomo em anel, se as extremidades livres se unirem.



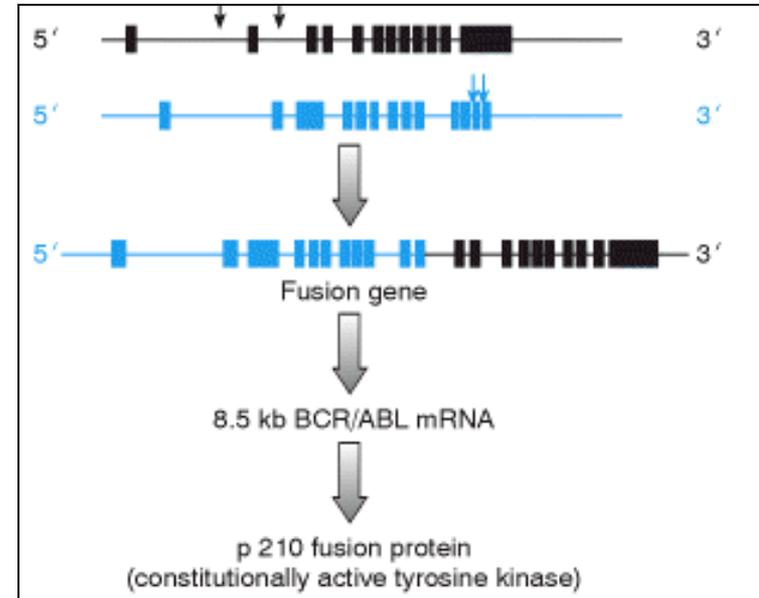
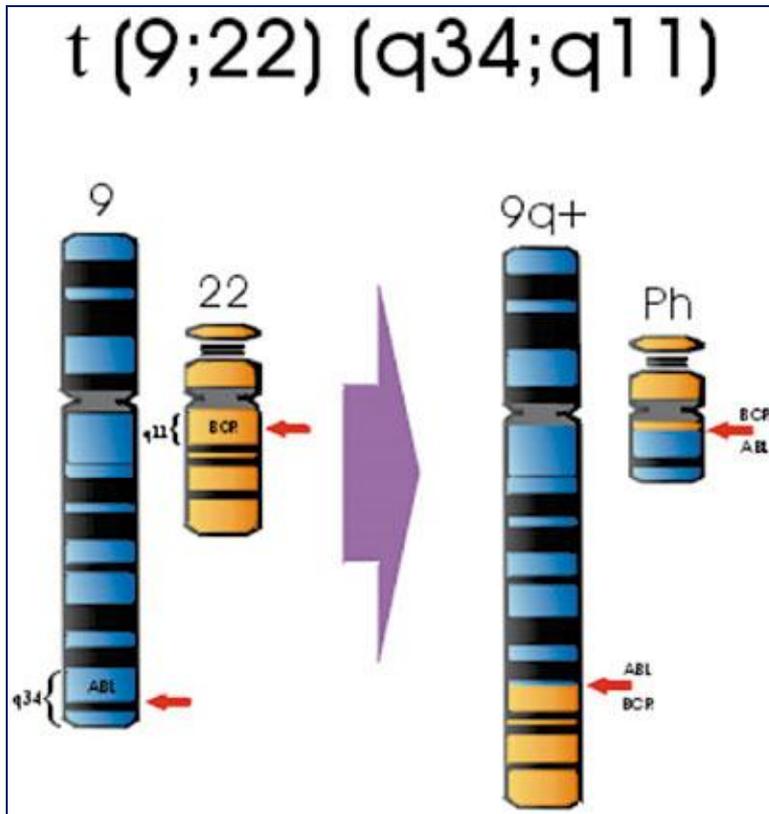
Mutações Estruturais

- **Translocação** → quando ocorre a troca de pedaços entre cromossomos **não homólogos**. 1:600
- Recíproca
- Não -recíproca



Mutações Estruturais

Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

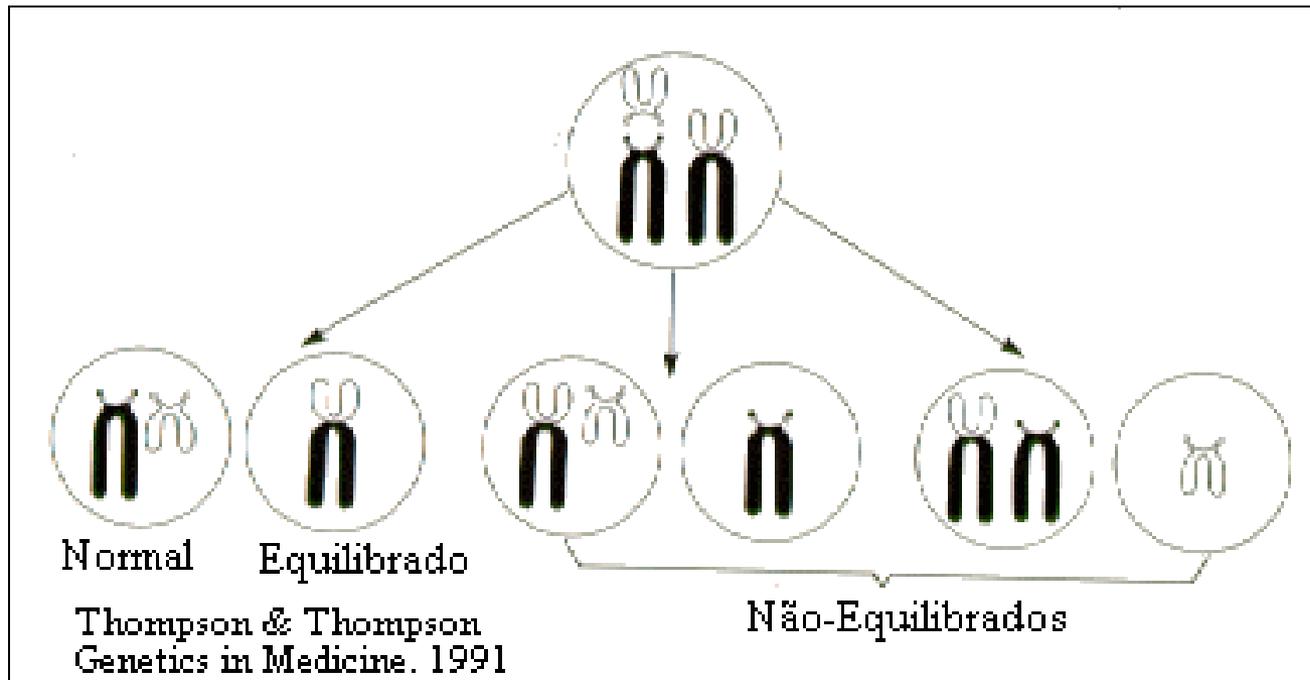


bcr-abl ativa uma cascata de proteínas que controla o ciclo celular, acelerando a divisão celular, inibe o reparo do DNA.

Cromossomo Philadelphia (Ph). Translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22; t (9;22) (q34;q11).

Mutações Estruturais

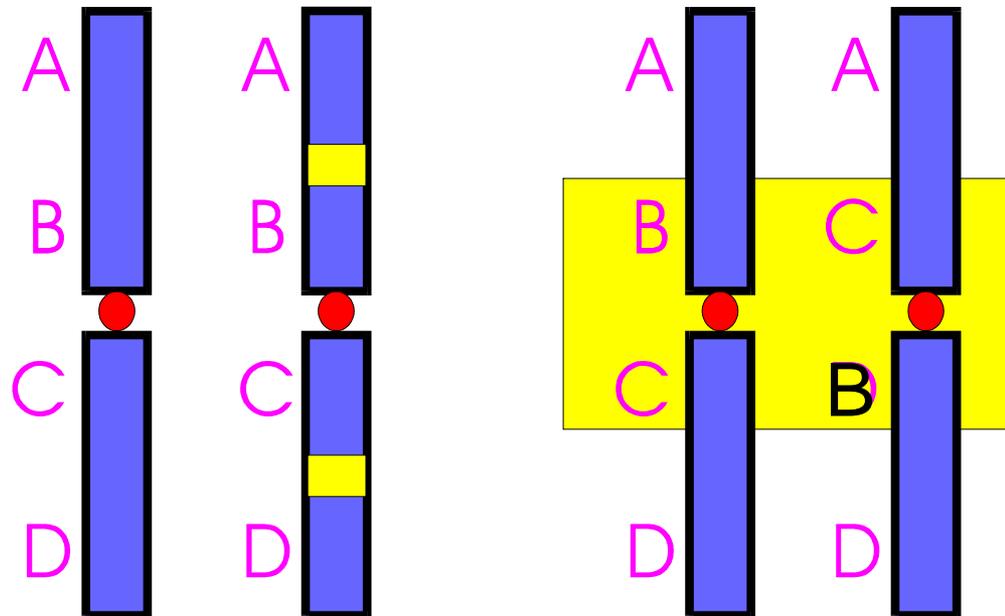
Translocação robertsoniana → dois cromossomos acrocêntricos que se fundem próximos à região do centrômero com perda dos braços curtos



Observada pela primeira vez por Robertosn, 1916

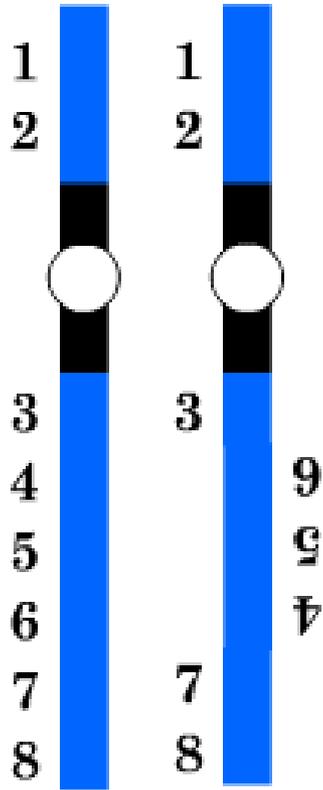
Mutações Estruturais

- **Inversão** → quando ocorre a quebra de um pedaço do cromossomo que se solda invertido, provocando erros na leitura dos genes.

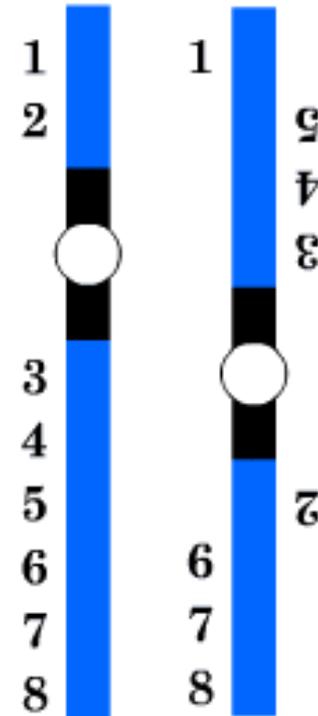


Mutações Estruturais

- **Paracêntrica**

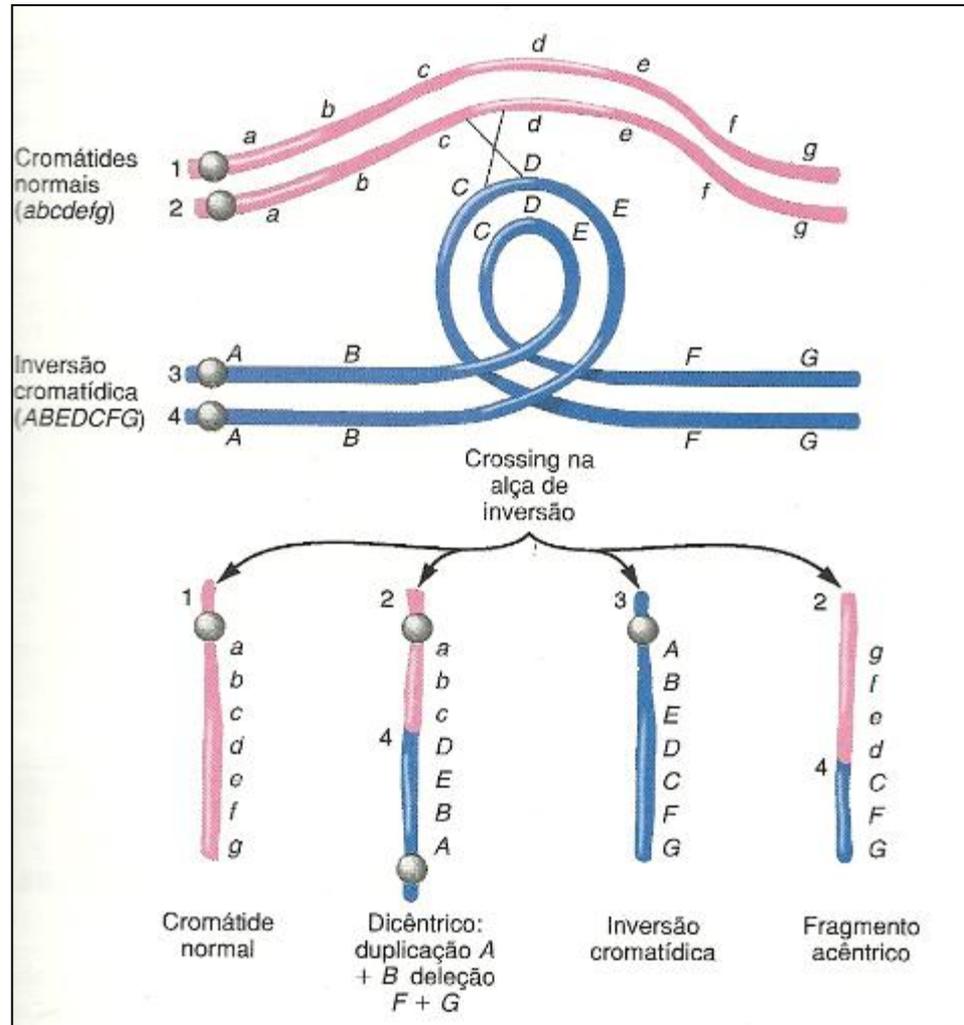


- **Pericêntrica**



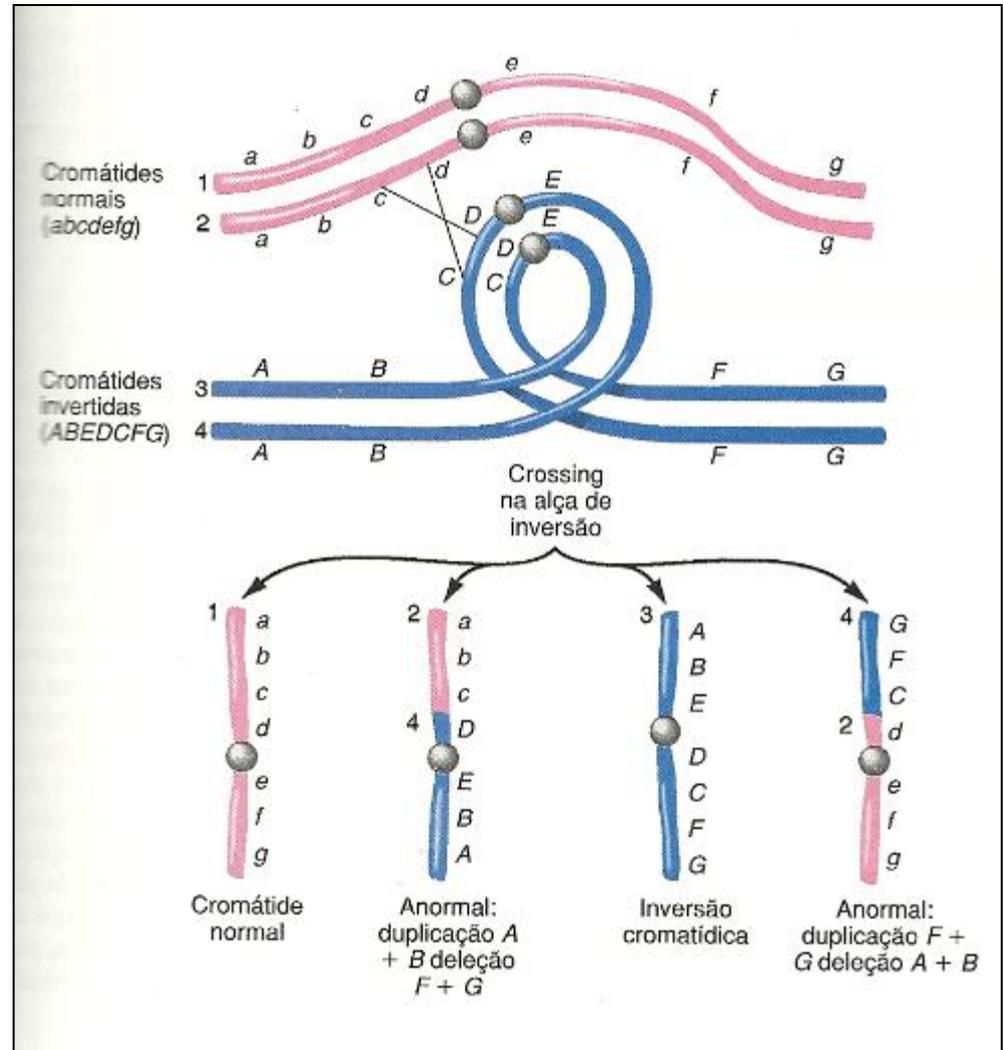
Mutações Estruturais

- Paracêntrica



Mutações Estruturais

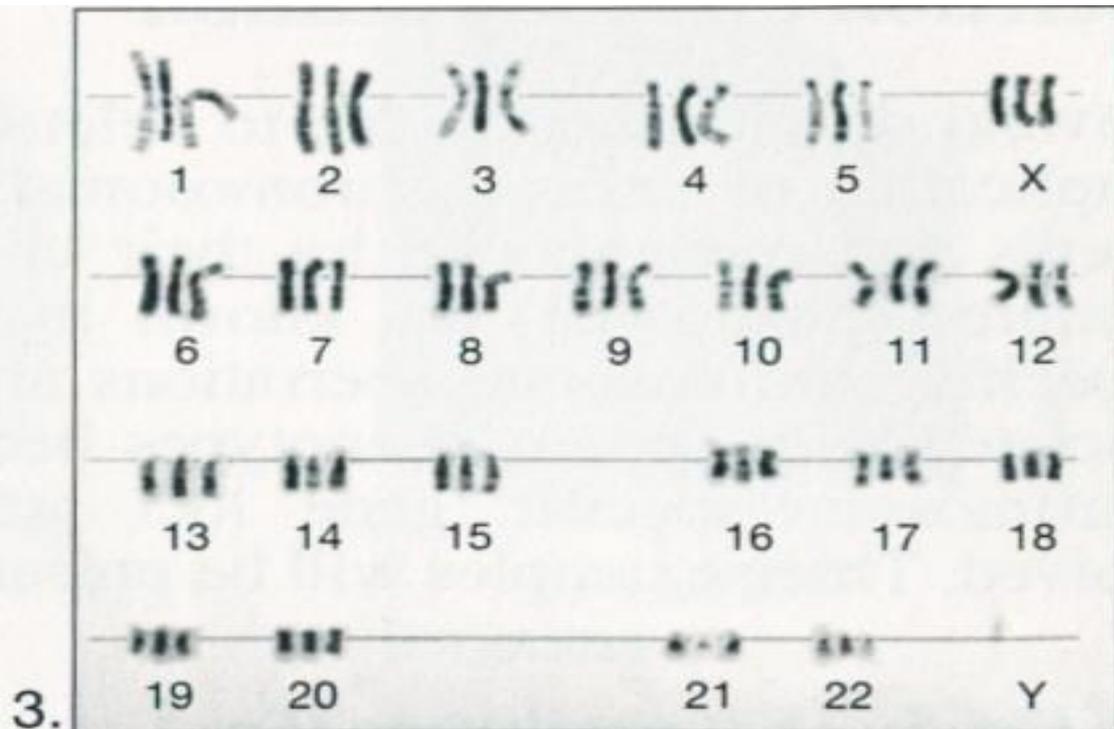
- Pericêntrica



Euploidias

Alteração do conjunto de cromossomos (3n - Triploidia; 4n - Tetraploidia)

- Aberração cromossômica mais freqüente (20%) em abortos espontâneos
- Retardamento severo do crescimento, letalidade precoce (max. 5 meses i.u)
- Geralmente causada pela dispermia (dois espermatozóides - 1 óvulo) ou não disjunção meiótica.



Aneuploidias

Alterações no número (falta ou excesso de alguns cromossomos da espécie) causadas por erros nas divisões celulares:

Nulissomia

Monossomia

Trissomia

Tetrassomia

Tetrassomia dupla

Autossômicas (cromossomos não sexuais)

S. Down - 47, XX ou XY +21

S. Patau - 47, XX ou XY +13

S. Edwards - 47, XX ou XY +18

Mosaicismo 47, XX ou XY +8 / Normal

Mosaicismo 47, XX ou XY +9 / Normal

Alossômicas (cromossomos sexuais)

S. Turner - 45, X0

S. Klinefelter - 47, XXY

S. Triplo X - 47, XXX; 48, XXXX

S XYY - 47, XYY