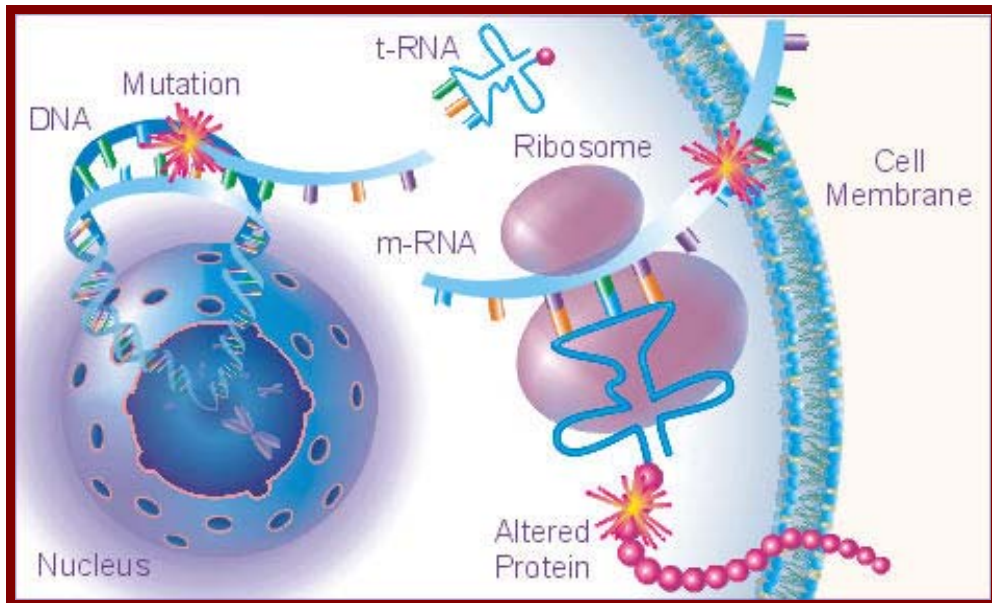


## Mutações



### O QUE SÃO ?

As mutações são alterações no material genético, que podem ocorrer naturalmente no percurso da síntese proteica – *mutações espontâneas* – ou por acção de agentes externos (agentes mutagénicos) às quais se dá o nome de *mutações induzidas*.

### ONDE OCORREM ?

Estas mutações podem ocorrer naturalmente ao nível das células somáticas, durante a mitose (replicação do ADN) e a síntese proteica (transcrição e tradução), e/ou ao nível das células germinativas, durante a meiose .

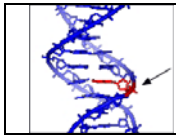
Os agentes mutagénicos podem contudo induzir mutações em cadeias de DNA ou RNA (sendo no segundo caso insignificantes que não se encontrem em processos replicação ou de síntese, alterando o material genético existente em qualquer célula do corpo.

### COMO SE CLASSIFICAM ?

Quando as mutações envolvem apenas um gene (alterando o número ou a sequência de nucleótidos) tomam a designação de *mutações génicas*, no entanto, quando são alterações mais extensas, envolvendo a estrutura do ADN ou mesmo os cromossomas, designam-se *mutações cromossómicas*.

### COMO SE MANIFESTAM ?

Algumas alterações, relativas por exemplo a diminuições nos níveis de algumas enzimas sintetizadas (ex. glicose 6-fosfato desidrogenase) são dificilmente detectadas sem base em testes químicos. Outras manifestam-se fenotipicamente sob a forma de várias síndromes a estas associadas. Podem ocorrer contudo mutações que apenas são expressas fenotipicamente perante condições específicas, como temperaturas elevadas – *mutantes condicionais* .



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

### **Mutações génicas**

Envolvem apenas um gene ou um número muito restrito de genes isolados.

Pode ocorrer uma substituição de bases, ou uma eliminação ou inserção de uma base (ou várias) na cadeia de DNA.

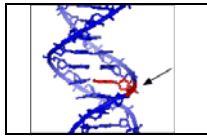
Tipos de mutações génicas:

- *Mutação silenciosa/sinónima*
- *Mutação com alteração ou perda de sentido*
- *Mutação sem sentido*
- *Mutação por alteração do modo ou grelha de leitura*

Estas mutações são classificadas, não relativamente às suas alterações a nível nucleotídico, mas às consequências dessas mutações, na síntese proteica. (ver tabela 1)

Tabela 1 – Tipos de mutações génicas

<p>Mutação na posição 12 no DNA: C → A</p> <p>DNA: 3' .....TACACCGAGGGCCTAATT..... 5'</p> <p>↓ Transcrição</p> <p>RNA<sub>m</sub>: 5' .....AUGUGGCCUCCCGGAUUA..... 3'</p> <p>↓ Tradução</p> <p>Peptídeo: Met Trp Leu Pro Asp Stop</p>	<p><b>Mutação silenciosa/sinónima</b> – A substituição de um determinado nucleótido do DNA não provoca alterações nos aminoácidos sintetizados.</p> <p>Esta situação muito comum deve-se à existência de mais do que um anticódon “chave” para um determinado aminoácido, daí a grande diversidade genética.</p>
<p>Mutação na posição 14 no DNA: T → A</p> <p>DNA: 3' .....TACACCGAGGGCCATAATT..... 5'</p> <p>↓ Transcrição</p> <p>RNA<sub>m</sub>: 5' .....AUGUGGCCUCCCGUAUUA..... 3'</p> <p>↓ Tradução</p> <p>Peptídeo: Met Trp Leu Pro Val Stop</p>	<p><b>Mutação com alteração ou perda de sentido</b> – A troca nucleotídica provoca uma alteração no aminoácido sintetizado, que é substituído por outro na proteína</p>
<p>Mutação na posição 5 no DNA: C → T</p> <p>DNA: 3' .....TACACCGAGGGCCTAATT..... 5'</p> <p>↓ Transcrição</p> <p>RNA<sub>m</sub>: 5' .....AUGUGGCCUCCCGGAUUA..... 3'</p> <p>↓ Tradução</p> <p>Peptídeo: Met Trp Leu Pro Asp Stop</p>	<p><b>Mutação sem sentido</b> – A alteração de um nucleótido promove o surgimento precoce de um códon de terminação STOP.</p>
<p>Mutação pela inserção de T entre as bases 6 e 7 no DNA</p> <p>DNA: 3' .....TACACCGAGGGCCCTAATT..... 5'</p> <p>↓ Transcrição</p> <p>RNA<sub>m</sub>: 5' .....AUGUGGCCUCCCGGAUUA..... 3'</p> <p>↓ Tradução</p> <p>Peptídeo: Met Trp Leu Pro Asp Stop</p>	<p><b>Mutação por alteração do modo ou grelha de leitura</b> – A adição ou deleção de bases únicas na cadeia de DNA faz com que a sequência seja arrastada uma posição para a frente ou uma posição para atrás respectivamente. Tal faz com que a leitura dos tripletos dos nucleótidos seguintes já não seja a mesma da anterior, apresentando agora diferentes códones, que sintetizam outros aminoácidos a partir da zona mutada.</p>



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

Nos três primeiros casos, existe uma substituição nucleotídica que vai alterar de várias formas os produtos da síntese proteica; no último caso, pode ocorrer perda ou ganho de nucleótidos que promove como que um deslize na ordem de leitura, sintetizando a partir daí, uma diferente sequência de aminoácidos.

### **Mutações cromossómicas**

Envolvem alterações em segmentos de DNA, abrangendo mais do que um gene.

Podem ser alterações na posição ou sentido de determinados fragmentos do cromossoma, ou perdas de material genético.

#### **Anomalias estruturais**

:

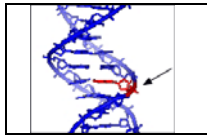
- *Delecção*
- *Duplicação*
- *Inversão*
- *Translocação*

ex.

*Síndrome Cri-du-Chat (grito do gato)*  
*Leucemia Mielóide crónica*

Tabela 2 – Tipos de mutações cromossómicas

<p>c. Delecção</p>	<p><b>Delecção</b> – perda de um segmento cromossómico nas zonas terminais ou intersticiais.</p>
<p>d. Duplicação</p>	<p><b>Duplicação</b> – Existência de duas cópias de uma dada região cromossómica, normalmente associada à delecção da zona correspondente no cromossoma homólogo.</p>
<p>a. Inversão</p>	<p><b>Inversão</b> – Remoção de um segmento de DNA, e introdução desse mesmo segmento sob a forma invertida, numa outra zona do cromossoma.</p> <p><i>Nota</i> – Se esse segmento codificar uma proteína, esta será muito diferente, não funcional ou mesmo, não ser sintetizada.</p>
<p>b. Translocação recíproca</p>	<p><b>Translocação</b> – Transferência de material entre dois cromossomas não homólogos.</p> <p>Se esta transferência for apenas de um cromossoma para o outro, denomina-se <i>translocação simples</i>.</p> <p>Se pelo contrário, houver troca por troca, denomina-se <i>translocação recíproca</i>.</p> <p><i>Nota</i> – não confundir a translocação recíproca com <i>crossing over</i> (na meiose), pois neste caso temos cromossomas não homólogos!</p>



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

### Anomalias numéricas

Um organismo com um número normal de cromossomas diz-se **euplóide** (dependendo do organismo, podem existir indivíduos haplóides -  $n$  - ou diplóides -  $2n$ ).

Quando existem alterações no número de alguns cromossomas do genoma por excesso ou deficiência, estamos perante uma anomalia denominada *aneuploidia*, no entanto quando essas alterações abrangem todo o genoma dá-se o nome de *euploidia*.

**Tabela 3 – Processos que levam a anomalias numéricas (aneuploidia)**

**COMO SE FORMAM AS ANOMALIAS NUMÉRICAS?**

Monossomia      Trissomia

**Aneuploidia** – perda ou ganho de um ou mais cromossomas.

- **Nulissomia** ( $2n-2$ )
- **Monossomia** ( $2n-1$ )
- **Trissomia** ( $2n+1$ )
- **Tetrassomia** ( $2n+2$ )
- **Pentassomia**, etc...

ex.  
*Síndrome de Turner*  
*Síndrome de Klinefelter*  
*Síndrome de Down*  
*Síndrome de Edwards*  
*Síndrome de Patau*

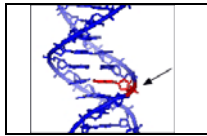
A não disjunção de um ou mais pares de cromossomas homólogos durante a divisão I da meiose origina gâmetas com um número anormal de cromossomas. (ver esquema)

Outra situação que pode levar a este tipo de mutações é a não-disjunção dos cromatídios na divisão II.

O gâmeta mutado vai transmitir essa alteração à descendência.

**Tabela 4 – Tipos de aneuploidias**

	<p style="text-align: center;"><b><i>Nulissomia</i> (<math>2n-2</math>)</b></p> <p>Inexistência de um par de cromossomas homólogos no genoma.</p> <p>Nota – Só acontece nos autosomas pois é impossível a sobrevivência sem cromossomas X.</p>
	<p style="text-align: center;"><b><i>Monossomia</i> (<math>2n-1</math>)</b></p> <p>Deficiência de um cromossoma.</p>

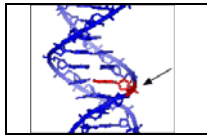


FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

		<p><b>Trissomia (2n+1)</b></p> <p>Existência de um cromossoma extra no genoma.</p>
		<p><b>Tetrassomia (2n+2)</b></p> <p>Existência de 1 par de cromossomas em excesso no genoma.</p>

Tabela 5 – Erros na meiose que levam à formação de indivíduos euplóides.

		<p><b>Euploidia</b> – alteração completa do genoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Monoploidia</b> (<math>2n - n \rightarrow n</math>)</li> </ul> <p>Metade do número de cromossomas habitual existente no genoma.</p> <p>A monoploidia é originada a partir de irregularidades na meiose (após a fecundação), havendo uma perda de metade do material genético. Os indivíduos com esta anomalia são estéreis devido à impossibilidade de emparelhamento cromossómico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Poliploidia</b> (<math>2n + Xn \rightarrow 3n, 4n, 5n, 6n...</math> etc)</li> </ul> <p>Duplicação do genoma, uma ou várias vezes.</p> <p>A poliploidia pode ter origem de três formas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ <u>Não disjunção de cromossomas</u> na meiose ou na mitose</li> <li>→ <u>Não ocorrência da Citocinese</u> na meiose ou na mitose.</li> </ul>
<p>Poliploidia originada pela não-disjunção de cromossomas na meiose</p>	<p>Poliploidia originada pelo cruzamento de indivíduos de espécies diferentes</p>	



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

→ Cruzamento entre espécies diferentes.

Neste último caso, os indivíduos fruto desse cruzamento serão estéreis, no entanto, ao contrário dos animais, as plantas têm uma vantagem biológica: reproduzir-se assexuadamente ou por auto-fecundação.

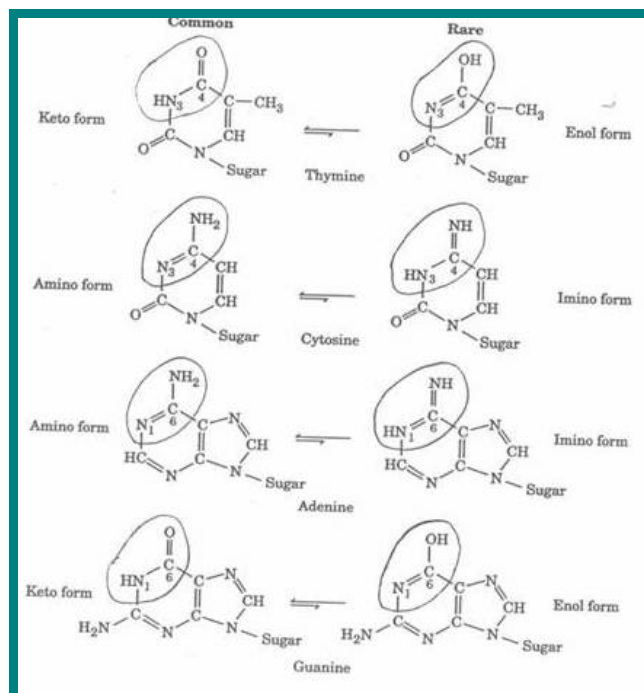
Dessa forma, ao fim de algum tempo, por duplicação cromossômica os indivíduos podem tornar-se férteis. Em todos os casos, os gametas produzidos vão ser diplóides.

A ocorrência de mutações espontâneas é tão rara que se estima ser apenas de 1/100000 a probabilidade de tal ocorrer num ser humano. Este facto deve-se essencialmente à existência de mecanismos de reparação do ADN, levado a cabo por complexos enzimáticos. A taxa de mutação nos genes mitocondriais é no entanto superior uma vez que não contém mecanismos de reparação do ADN, assim como os seres procariontes e os vírus.

**Tabela 6 - Tipos de mutações espontâneas**

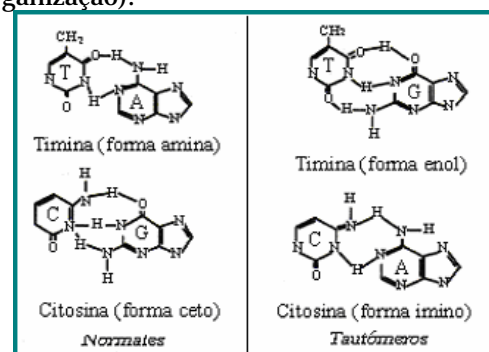
**Mutações espontâneas** – erros nos processos celulares, sem influência externa.

- Erros na replicação do ADN motivados pela DNA polimerase ou devido a deslizamentos entre as cadeias de DNA
- Erros na meiose, ex. não disjunção de cromossomas ou cromátídeos.

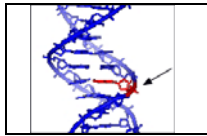


Formas tautoméricas da Timina, Citosina, Adenina e Guanina

Esses erros podem também ser introduzidos devido à existência de formas tautoméricas de determinados nucleótidos (mesma composição mas diferente organização).



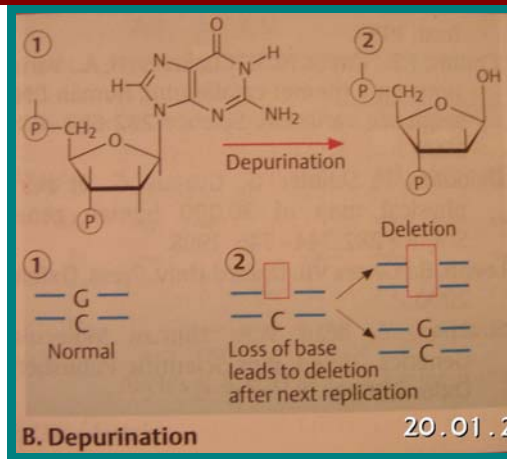
Este nucleótido morfologicamente diferente vai assim ligar-se a outro nucleótido complementar a esta nova forma. O DNA, ao sofrer posteriormente replicação, vai copiar este erro para metade das células filhas. Essas células apresentarão alterações nos produtos da síntese desse determinado gene, ou deixarão mesmo de ter a capacidade de os sintetizar.



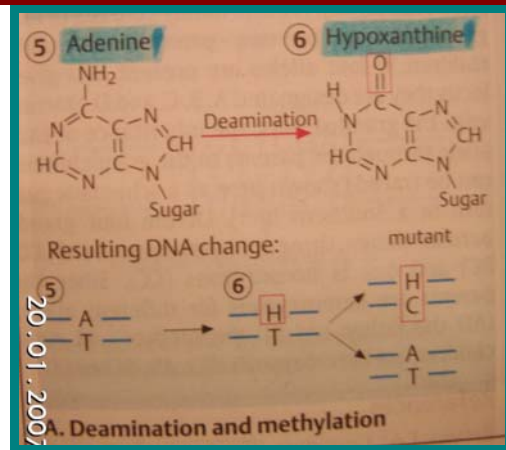
FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

Tabela 7 – Mutações químicas espontâneas

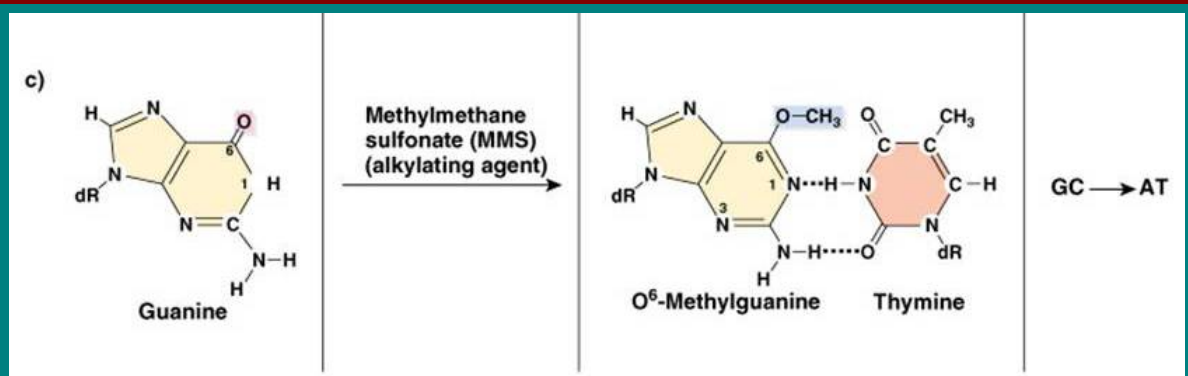
- Além das substituições, deleções e inserções de bases decorrentes dos processos enunciados anteriormente, as mutações espontâneas também podem ocorrer mediante alterações químicas como a Depuração (que elimina uma base através de hidrólise), a desaminação (substituição de –NH<sub>2</sub> por =O, ex. C→U.) e a alquilação (adição de grupos alquilos: Metil, Etil ou Propil em bases ou no esqueleto açúcar-fosfato do DNA)



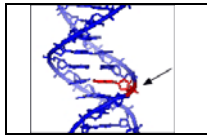
**Depuração**



**Desaminação**



**Alquilação**

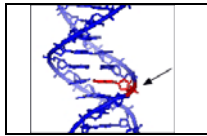


FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

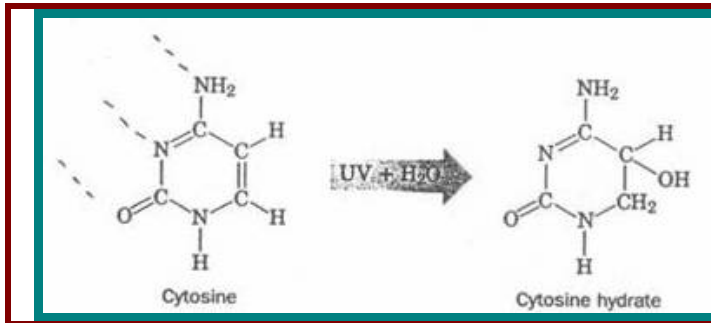
Tabela 8 – Tipos de mutações induzidas

<p><b>Mutações induzidas</b> – provocadas por agentes mutagénicos. (ex. raios X e UV, gás mostarda, tabaco, vírus, etc)</p>	
<p>Cytosine <math>\xrightarrow{\text{HNO}_3}</math> Uracil</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacção de agentes químicos (ex. ácido nítrico, HNO<sub>3</sub>, transforma C→U)</li> </ul> <p><u>Consequência</u> - alteração do emparelhamento das bases.</p>
<p>Alkylation</p> <p>Resulting DNA change:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adição de grupos químicos derivados de agentes químicos (ex. Benzenopireno, do fumo do tabaco, ao ligar-se à Guanina indisponibiliza-a ao emparelhamento com outras bases)</li> </ul> <p><u>Consequência</u> – não permite o emparelhamento das bases.</p>
<p>Thymine + Thymine <math>\xrightarrow{\text{UV}}</math> Thymine dimer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danificação do material genético devido a radiações.</li> </ul> <p>Os raios ionizantes, que incluem a acção dos raios X a raios gama, podem alterar os nucleótidos em formas irreconhecíveis, ou provocar anomalias cromossómicas que podem resultar em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ falhas nos organelos</li> <li>→ bloqueio da divisão celular</li> <li>→ morte celular.</li> </ul> <p>São mutações ionizantes, <u>rompendo as ligações covalentes</u> entre os grupos açúcar-fosfato das cadeias de DNA.</p> <p>Nota- por essa razão não é aconselhável fazer com frequência raios X ou TAC's.</p> <p>Os raios UV provocam <u>alterações fotoquímicas</u>.</p> <p>No caso da Timina, ao serem por ela absorvidos induzem-na a ligar-se covalentemente a outras bases de Timina adjacentes, formando <u>dímeros</u>. Ex. GCGGTTTTTTTTTCAA</p> <p>Também podem provocar alterações na Citosina, introduzindo-</p>





## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

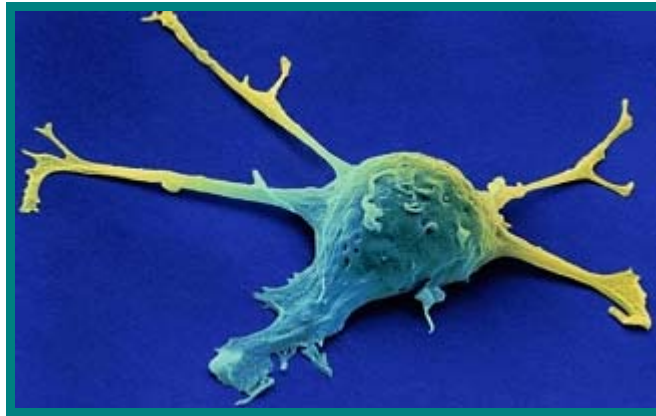


lhe grupos OH, e contribuindo igualmente para a formação dímeros desta base (embora menos comum), assim como de Citosina e Timina.

Consequência – graves problemas na síntese proteica, devido à alteração do código genético.

Se as mutações ocorrerem nas células somáticas (ou no gâmeta que fecundou e transferiu a sua informação genética à descendência) pode ocorrer a possibilidade de ocorrer um cancro.

### O QUE É O CANCRO/NEOPLASIA MALIGNA/TUMOR MALIGNO?

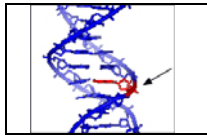


É uma doença genética, sempre associada a mutações de genes específicos que podem originar oncogenes. Resulta da perda do controlo normal sobre o ciclo celular, levando a um crescimento descontrolado das células. Tal pode ocorrer quando o equilíbrio celular (balanço entre a proliferação celular e a morte celular), é alterado.

Apenas 5% dos cancros, são cancros hereditários (vindo dos gâmetas/células da linha germinativa mutados do pai e/ou da mãe) e os restantes 95% são cancros esporádicos, ambos fruto de mutações espontâneas ou induzidas.

Quando são detectadas anomalias celulares que não podem ser reparadas pelos complexos enzimáticos, as próprias células são geneticamente programadas para serem eliminadas, “suicidando-se”, como que num processo de selecção natural. A este fenómeno denomina-se *Apoptose* ou *Morte celular programada*.

Por outro lado, existem células que são eliminadas devido a carências nutritivas (por desnutrição do indivíduo ou por acção de células cancerígenas que “roubam” o alimento às células saudáveis) ou devido à acção de substâncias tóxicas (como o caso dos químicos usados na quimioterapia). A esta morte, não controlada, damos o nome de *Necrose*.



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

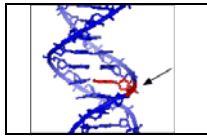
Existem dois tipos de genes que podem originar cancro quando sofrem mutações:

Tabela 9 – Proto-oncogenes ou genes promotores de crescimento

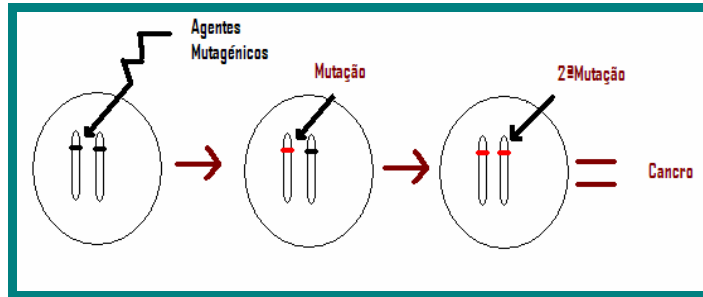
	<p><i>Proto-oncogenes</i> ou <i>genes promotores de crescimento</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ligados ao crescimento celular</li></ul> <p>→ Quando mutados podem levar a um crescimento descontrolado (uma vez que induzem a proliferação celular mesmo sem nenhum estímulo hormonal que lhes indique para o fazerem).</p> <p>→ São genes com tendência a serem dominantes, bastando uma mutação num dos genes dos cromossomas homólogos para originar um cancro. (ver imagem seguinte)</p>
--	---

Tabela 10 – Formação de um oncogene a partir de um proto-oncogene mutado

	<p>Existem 3fenómenos que podem tornar um proto-oncogene em oncogene:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <u>Movimentação do DNA no genoma</u> - A translocação pode ocorrer em zonas onde existem promotores e permitir a transcrição do proto-oncogene</li><li>2. <u>Amplificação do proto-oncogene</u> - Repetição do nº de cópias deste gene, originando um nº excessivo de proteínas que estimulam o crescimento celular</li><li>3. <u>Mutação pontual do proto-oncogene</u> - Síntese de proteínas mais activas e resistentes à degradação</li></ol> <p>ex.: Gene <i>Ras</i></p>
--	---



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**



- *Anti-oncogenes* ou *Genes supressores*

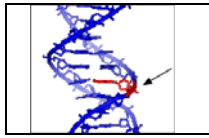
– envolvidos na produção de proteínas que bloqueiam a divisão celular

→ Após serem mutados deixam de parar o crescimento celular e a divisão celular realiza-se descontroladamente.

→ São genes recessivos, só formando oncogenes activos quando a mutação se dá no mesmo gene em ambos os cromossomas homólogos.

ex. gene p53 (peso molecular da proteína que codifica), chamado curiosamente de “anjo guardião do genoma” e os genes BRCA-1 e BRCA-2 (associados ao cancro de mama).

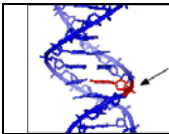
Actualmente estão identificados mais de 100 oncogenes e 15 genes supressores de tumores.



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

Sites com informação e animações relevantes sobre esta temática:

- <http://www.bbc.co.uk/education/asguru/biology/04genesgenetics/04geneticcode/02mutation/index.shtml>
- <http://www.nci.nih.gov/newscenter/benchmarks-vol5-issue1/Video>
- <http://www.koshlandsciencemuseum.org/exhibitdna/crops04activity.jsp><http://www.koshlandsciencemuseum.org/exhibitdna/crops04activity.jsp>
- <http://www.dnalc.org/home.html>
- <http://molit.concord.org/database/activities/30.html>
- <ftp://pwp.netcabo.pt/areal-%20atividades/exercicios.htm>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Mutation>
- [http://www.svgs.k12.va.us/Courses/MolecularBiology/powerpoints/Cancer%2033\\_files/frame.htm#slide0108.htm](http://www.svgs.k12.va.us/Courses/MolecularBiology/powerpoints/Cancer%2033_files/frame.htm#slide0108.htm)
- <http://www-personal.ksu.edu/~bethmont/mutdes.html#origins>
- <http://newscenter.cancer.gov/sciencebehind/>
- <http://www.insidecancer.org/index2.html>
- <http://www.anticancer.net/resan/basis.html>



## FICHA INFORMATIVA Nº10: **MUTAÇÕES**

