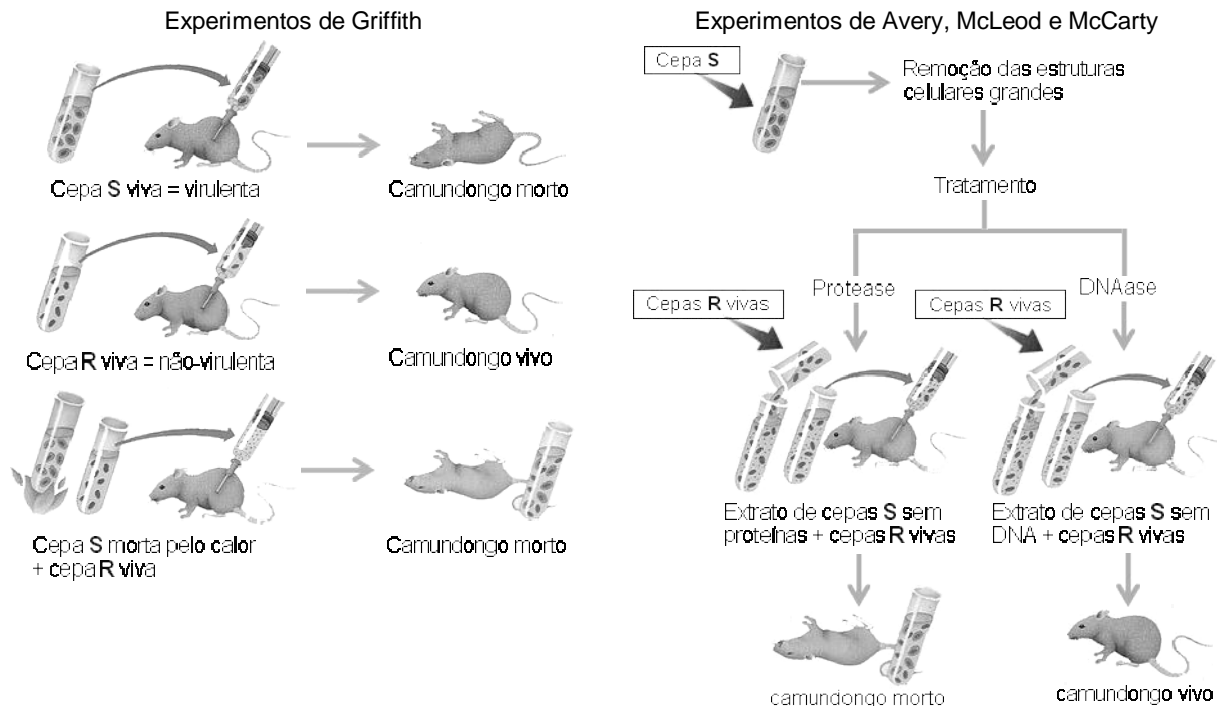


01) Na tentativa de encontrar uma vacina contra a pneumonia, Frederick Griffith descobriu o princípio transformante, em 1928. Entretanto, a natureza química do agente transformante só foi elucidada em 1944, por Oswald Avery, Colin McLeod e Maclyn McCarty.



Baseando-se nos esquemas acima e em conhecimentos correlatos, marque a alternativa incorreta: (0,4 pontos)

- (a) A remoção de proteínas pela protease garantiu que o princípio transformante era o DNA.
  - (b) Visto que o princípio transformante foi resistente ao tratamento com proteases, mas destruído por DNAase, só poderia ser o ácido desoxirribonucléico.
  - (c) Durante a transformação, as bactérias da cepa R vivas, ao incorporarem fragmentos de DNA das cepas S lisadas, passaram a produzir a cápsula polissacarídica, responsável pela virulência das bactérias e conseqüente morte dos camundongos por pneumonia.**
  - (d) Caso Griffith tivesse misturado cepas S vivas + cepas R vivas, a transferência de material genético de uma bactéria para outra poderia também ocorrer por conjugação.
- 02) A hemoglobina (Hb) é a proteína mais abundante e funcionalmente importante dos glóbulos vermelhos do sangue, sendo composta por quatro cadeias polipeptídicas (cadeias de globina –  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ ) e um grupo prostético (grupo heme – contendo um íon  $Fe^{2+}$ ) ligado a cada uma das cadeias de globina. Como sua estabilidade é dependente do arranjo estrutural, mutações pontuais podem promover a formação de moléculas anormais, sendo responsáveis por anemias hereditárias. Mutações de sentido trocado na cadeia  $\beta$ , por exemplo, causam siclemia ou anemia falciforme, enquanto mutações sem sentido, talassemia  $\beta^0$ .
- A hemoglobina A ou HbA é o tipo predominante entre as hemoglobinas normais. A hemoglobina S (HbS), decorre da substituição de ácido glutâmico (Glu) por valina (Val) na trinca do DNA responsável pela transcrição do códon 6 da cadeia  $\beta$ . Indivíduos que apresentam as duas cópias normais do gene produzem apenas hemácias normais (HbA/HbA). Já os indivíduos HbS/HbS morrem precocemente devido à anemia falciforme severa, enquanto aqueles HbA/HbS levam uma vida normal em situações de pressão normal de oxigênio, por apresentarem hemácias normais e anormais.
- a) Os indivíduos A, B e C, são crianças com menos de 1 mês de idade que foram internadas em um hospital por apresentarem um quadro de anemia grave. Baseando-se no segmento de DNA responsável pela transcrição dos códons 5, 6 e 7 do gene da cadeia  $\beta$  da Hb, cuja seqüência normal é GGA CTC CTC, e na tabela de códons abaixo, responda:

**Indivíduo A:**

GGA CTC CTC (seqüência materna)

GGA CTT CTC (seqüência paterna)

**Indivíduo B:**

GGA CAC CTC (seqüência materna)

GGA CAC CTC (seqüência paterna)

**Indivíduo C:**

GGA CTC ATC (seqüência materna)

GGA CTT ATC (seqüência paterna)

CÓDONS	AMINOÁCIDO
GAA, GAG	Ácido glutâmico
GUU, GUC, GUA, GUG	Valina
CCU, CCC, CCA, CCG	Prolina
UGA, UAA, UAG	Stop

Códons seqüência normal: CCU GAG GAG

Seqüência normal de aminoácidos: prolina – ácido glutâmico – ácido glutâmico

Códons Indivíduo A	Seqüência de aminoácidos Indivíduo A
CCU GAG GAG (seqüência materna)	prolina – ácido glutâmico – ácido glutâmico (seqüência materna)
CCU GAA GAG (seqüência paterna)	prolina – ácido glutâmico – ácido glutâmico (seqüência paterna)
Códons Indivíduo B	Seqüência de aminoácidos Indivíduo B
CCU GUG GAG (seqüência materna)	prolina – valina – ácido glutâmico (seqüência materna)
CCU GUG GAG (seqüência paterna)	prolina – valina – ácido glutâmico (seqüência paterna)
Códons Indivíduo C	Seqüência de aminoácidos Indivíduo C
CCU GAG UAG (seqüência materna)	prolina – ácido glutâmico – stop (seqüência materna)
CCU GAA UAG (seqüência paterna)	prolina – ácido glutâmico – stop (seqüência paterna)

I - Qual deles apresenta as duas seqüências normais do gene Hb (HbA/HbA) e, portanto, não apresenta anemia falciforme e sim algum tipo de anemia por carência nutricional? Justifique para validar o item. (0,7 pontos)

Indivíduo A, pois só produz hemácias normais (HbA/HbA), uma vez que tanto a seqüência materna quanto a paterna herdadas são responsáveis pela seqüência normal de aminoácidos na proteína (vide tabela-resposta acima).

II - Qual deles apresenta a forma grave da anemia falciforme e qual apresenta talassemia  $\beta^0$ ? Justifique para validar o item. (0,8 pontos)

Forma grave de anemia falciforme: indivíduo B, pois apresenta duas cópias mutadas do gene, cuja tradução conduzirá à substituição de ácido glutâmico por valina no códon 6 da cadeia beta da hemoglobina (vide tabela-resposta).

Talassemia  $\beta^0$ : indivíduo C, pois recebeu duas cópias mutadas do gene, cuja tradução irá gerar precocemente um códon de parada (mutação sem sentido) na cadeia beta da hemoglobina (vide tabela-resposta).

b) Sabendo-se que o gene da cadeia  $\beta$  da Hb possui 1.606 pb enquanto a globina  $\beta$ , 147 aminoácidos, responda:

I- Quantos códons serão necessários para codificar a globina  $\beta$ ? E quantas ligações peptídicas? Justifique para validar o item. (0,6 pontos)

Serão necessários 148 códons, pois cada códon codifica um aminoácido e é necessário um códon de parada para finalizar o processo.

Serão necessárias e 146 ligações peptídicas, pois uma ligação peptídica liga 2 aminoácidos e os aminoácidos das extremidades não se ligam.

II- Determine o percentual da região codificadora do RNA mensageiro maduro em relação ao gene da cadeia  $\beta$  da Hb. Demonstre seus cálculos e justifique para validar o item. (0,6 pontos)

3 nucleotídeos  $\rightarrow$  1 aminoácido

$$x \leftarrow 147 \text{ aminoácidos} \quad x = 441 \text{ nucleotídeos}$$

RNA mensageiro 441 nucleotídeos + 3 (códon de parada) = 444 nucleotídeos

Gene = 1.606 nucleotídeos  $\rightarrow$  100%

$$444 \text{ nucleotídeos} \rightarrow x \quad x = 27,65\%$$

c) Quanto ao tipo de substituição de base, classifique a mutação de ponto envolvida na anemia falciforme. Justifique para validar o item. (0,6 pontos)

Transversão, pois houve substituição de uma pirimidina (T) por uma purina (A) no DNA.

- 03) O câncer de pele corresponde a cerca de 25% de todos os tumores malignos humanos registrados no Brasil, estando relacionado a alguns fatores ambientais de risco como exposição a químicos (arsênio), radiação ionizante e principalmente aos raios ultravioletas (UV) do sol. Em relação ao abordado tema, responda:
- a) Que tipos de lesões no DNA podem ser induzidas pelas radiações ionizantes? Qual delas é a mais grave e por que? (Inclua na sua resposta o mecanismo de reparo possível e qual a sua consequência). (0,8 pontos)  
**Deleção de todo o nucleotídeo, levando à quebra de fita simples; quebras de fita simples e de fita dupla; dano em bases nitrogenadas, levando a quebra ou deleção da base. (Pode também ser aceito: quebras de fita simples e de fita dupla, dano em bases nitrogenadas).**  
**Mais grave: quebra de fita dupla, pois o reparo só pode ser feito por recombinação (entre dois genes homólogos ou por junção de extremidades não-homólogas). Em ambos os casos a seqüência original de DNA acaba sendo alterada.**
- b) Que tipo de lesão mais frequente no DNA está relacionada ao trecho grifado? Por que esta lesão é facilmente percebida pelo sistema de reparo. (0,8 pontos)  
**Dímero de timina (ou dímero de pirimidina). Porque promove distorções espaciais na molécula de DNA.**
- c) Considerando a lesão do item **b**, o reparo pode ser feito por dois tipos de mecanismos diferentes, dependendo se ele ocorre depois ou durante a replicação do DNA. Cite os dois tipos de mecanismos e compare-os quanto à correção da lesão? (1,0 ponto)  
**Durante a replicação: reparo por recombinação com a fita parental não-danificada da mesma molécula de DNA (sistema de tolerância).**  
**Após a replicação: excisão de nucleotídeos.**  
**OBS.: a resposta Fotorreativação não será considerada, uma vez que tal sistema é ausente em mamíferos placentários.**  
**O reparo por recombinação não remove a lesão, apenas possibilita a continuidade da replicação. Assim, é necessário que o sistema de reparo conserte posteriormente a lesão por excisão de nucleotídeos.**
- d) Qual dos mecanismos de reparo do item **c** implicaria em parada do ciclo celular no ponto de checagem? Tal ponto de checagem estaria localizado na transição entre quais fases do ciclo celular? (0,8 pontos)  
**O reparo por recombinação com a fita parental não-danificada da mesma molécula de DNA. Por não corrigir a lesão, implicaria em parada do ciclo celular na transição G<sub>2</sub>/M.**
- e) O Xeroderma pigmentosum também está entre os fatores de risco para o câncer de pele. Por que? (0,4 pontos)  
**Porque em indivíduos portadores de xeroderma pigmentosum o reparo por excisão de nucleotídeos é deficiente. Desta forma, não corrige as lesões provocadas pelos raios ultravioleta do sol.**
- 04) Atualmente, os biólogos estão apenas começando a entender os mecanismos que controlam o ciclo celular, em que a célula passa por vários estágios definidos. Sobre ciclo celular e assuntos correlatos, julgue os itens. (1,5 pontos)
- V** (01) A duração do ciclo celular varia em função das condições fisiológicas da célula, entre os organismos e entre diferentes estágios do desenvolvimento de um mesmo indivíduo, mas em geral a interfase é o período mais demorado, em função da atividade metabólica intensa.
- F** (02) Células terminalmente diferenciadas, como as do fígado, permanecem indefinidamente no período G<sub>0</sub> mas no caso de perda celular por lesão, podem sair da fase de competência e entrar na fase de quiescência, reiniciando o ciclo.
- V** (03) A metilação do DNA e a modificação das histonas são exemplos de controle epigenético do ciclo celular, uma vez que não envolvem mudanças na seqüência do DNA e podem persistir por uma ou mais gerações.
- V** (04) O controle genético do ciclo celular envolve a expressão de proto-oncogenes e de genes de supressão tumoral, e também a indução do sistema de reparo do DNA.
- F** (05) Apesar de estarem relacionados à indução de proliferação celular, os proto-oncogenes codificam proteínas que suprimem a proliferação em caso de anormalidades no ciclo celular.
- F** (06) Herdar uma cópia mutante de qualquer gene de supressão tumoral resultaria em proliferação celular descontrolada, uma vez que tais genes têm efeito genético dominante.
- F** (07) Em qualquer fase do ciclo celular, os pontos de checagem, necessários para a progressão do ciclo, requerem a ativação de proteínas conhecidas como fatores de crescimento.
- F** (08) Os fatores de crescimento estimulam as células que se encontram em G<sub>0</sub> a entrarem em G<sub>1</sub> e iniciarem o ciclo celular. Neste caso, o estímulo será igual para todas as células, pois tal estímulo não depende da presença de receptores específicos.
- V** (09) As ciclinas e as quinases dependentes de ciclina (Cdks) desempenham papel fundamental no controle positivo do ciclo celular, pois iniciam uma cascata de fosforilação em cadeia que irá culminar na ativação de fatores de transcrição nucleares e na síntese de DNA.

- V (10) As proteínas inibidoras de Cdks (CdkIs) funcionam como supressores tumorais, uma vez que controlam a transição entre as fases do ciclo celular, bloqueando a progressão do ciclo celular quando em condições inadequadas ou excesso de estimulação.
- F (11) Os erros de não-disjunção cromossômica, relacionados às aneuploidias, geralmente ocorrem quando a célula ultrapassa o ponto de checagem G<sub>2</sub>/M sem que mutações no DNA tenham sido reparadas.
- F (12) Nascimento de gêmeos monozigóticos (originados do mesmo zigoto), sendo um deles normal e outro portador de síndrome de Down pode ser explicada por não-disjunção cromossômica durante a meiose.
- V (13) Nascimento de gêmeos monozigóticos de sexos diferentes só pode ser explicado por não-disjunção cromossômica durante as divisões mitóticas do zigoto. Neste caso, ambas as crianças são portadoras de aneuploidias sexuais e a criança do sexo feminino tem seguramente cariótipo 45,X0.
- F (14) Tanto as aberrações cromossômicas numéricas quanto as estruturais têm sua origem primária nos erros de não-disjunção cromossômica.
- V (15) Radiações ionizantes, ao provocarem quebras na fita-dupla do DNA, podem conduzir à deleção, inversão ou translocação cromossômica, enquanto *crossing-over* desigual ou segregação anormal na meiose pode levar à duplicação de segmentos cromossômicos.
- 05) A síndrome de Down foi descrita pela primeira vez em 1866 pelo Dr. John Down. Mas foi apenas em 1956, com o advento das técnicas citogenéticas, que ela foi relacionada com a presença de alterações cromossômicas nos seus portadores. Explique, em termos citogenéticos, as possíveis causas dessa síndrome. (1,0 ponto)
- A síndrome de Down pode ser causada por trissomia do cromossomo 21 ou por translocação Robertsoniana. No primeiro caso, pode ocorrer por não-disjunção do cromossomo 21 durante a meiose gamética materna (trissomia completa) ou por não-disjunção do cromossomo 21 durante as mitoses no período embrionário (mosaico). A translocação Robertsoniana envolve a fusão de dois cromossomos acrocêntricos próximo à região do centrômero, com perda dos braços curtos. Neste caso, o braço longo do cromossomo 21 liga-se a outro cromossomo acrocêntrico (13, 14, 15, 21 ou 22), podendo ser herdada de um dos progenitores que não apresenta a doença por apresentar translocação Robertsoniana equilibrada (o conjunto cromossômico possui o complemento normal de informações; todas as informações genéticas estão presentes, mas acondicionadas de modo diferente).

Boa Prova!