



INFLUÊNCIA DE MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA ESTRUTURA SECUNDÁRIA E ESTIMATIVA DE ENTROPIA MÁXIMA EM SÍTIOS DE M RNA “SPLICING” HUMANOS



Gimenes, J.H.; Line, S.R.P.
ju_gimenes@fop.unicamp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA – UNICAMP
Agência financiadora: SAE/UNICAMP

Palavras chave: Polimorfismo – Mutação - Splicing

INTRODUÇÃO

Durante o “splicing” do pré-mRNA as regiões correspondentes aos exons são cortadas, separadas das regiões intrônicas, e unidas para formar o mRNA.

Estima-se que aproximadamente 15% das mutações pontuais que causam doenças genéticas ocorrem em regiões que afetam o “splicing”, importante em processos fisiológicos e patológicos.

OBJETIVO

Investigar a importância e o efeito de mutações genéticas que causam doenças em humanos na conformação estrutural e nos valores de predição de máxima entropia das seqüências consenso, localizadas nos sítios de “splicing”.

Desta maneira, o efeito de mutações genéticas em regiões próximas ao sítio de “splicing” que causam alterações fenotípicas evidentes (doenças) será comparado ao efeito de polimorfismos genéticos não relacionados ao aparecimento de patologias.

METODOLOGIA

- * 13 seqüências de RNA polimórfico
- * 98 seqüências de RNA normal com suas respectivas mutações
- * 26 genes, de onde foram extraídas as seqüências de RNA

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da figura 1 e 2 indicam que as mutações associadas a alterações fenotípicas graves (i.e. doenças) tendem a provocar aumento da probabilidade de não pareamento no sítio de splicing, enquanto que as mutações que não causam doenças (polimorfismos) tendem a diminuir ou manter a probabilidade de não pareamento (PU).

Fica evidente que no caso das mutações que a variabilidade aumenta, quando se comparam as bases selvagens (nor) com as mutantes (mut), e no caso dos polimorfismos, apesar do pequeno número de amostras, é possível notar que a variabilidade diminui quando se comparam os valores dos polimorfismos ancestrais com os novos. Uma possível explicação que integra estes dados é que devido a seleção natural mutações que diminuem os valores (i.e. de menor entropia) de PU sejam favorecidas, e portanto, devido aos baixos valores de PU, quando ocorre mutação a tendência é que os valores aumentem (maior entropia).

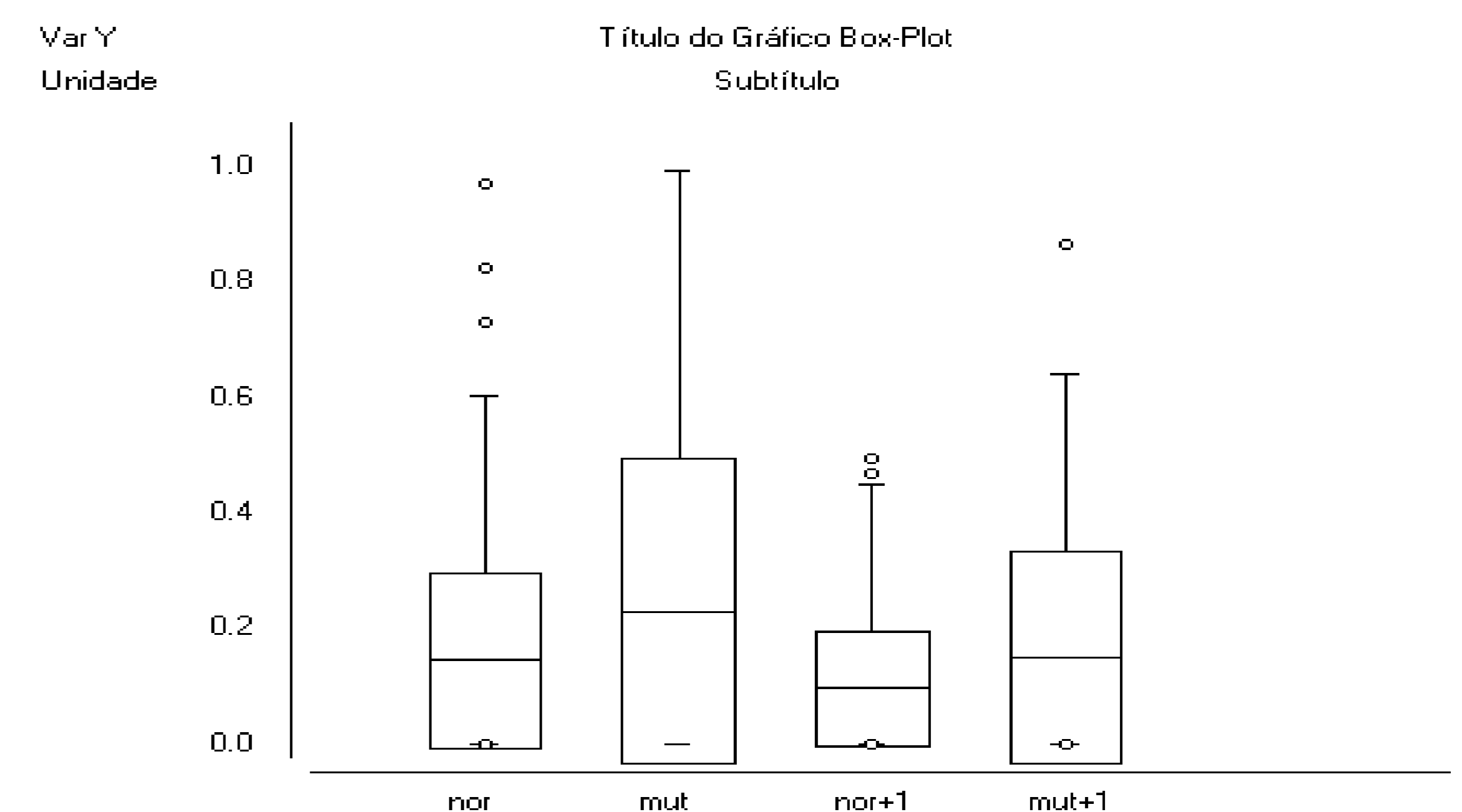


Figura 1 Gráfico mostrando os valores médios e variação dos valores de probabilidade de não pareamento (PU, eixo Y) dos sítios doadores obtidos pelo software NIPU Server. nor= base normal correspondente ao local da mutação, Mut. = local da mutação, nor+1= base +1 , mut+1=posição+1 do sítio doador sem mutação.

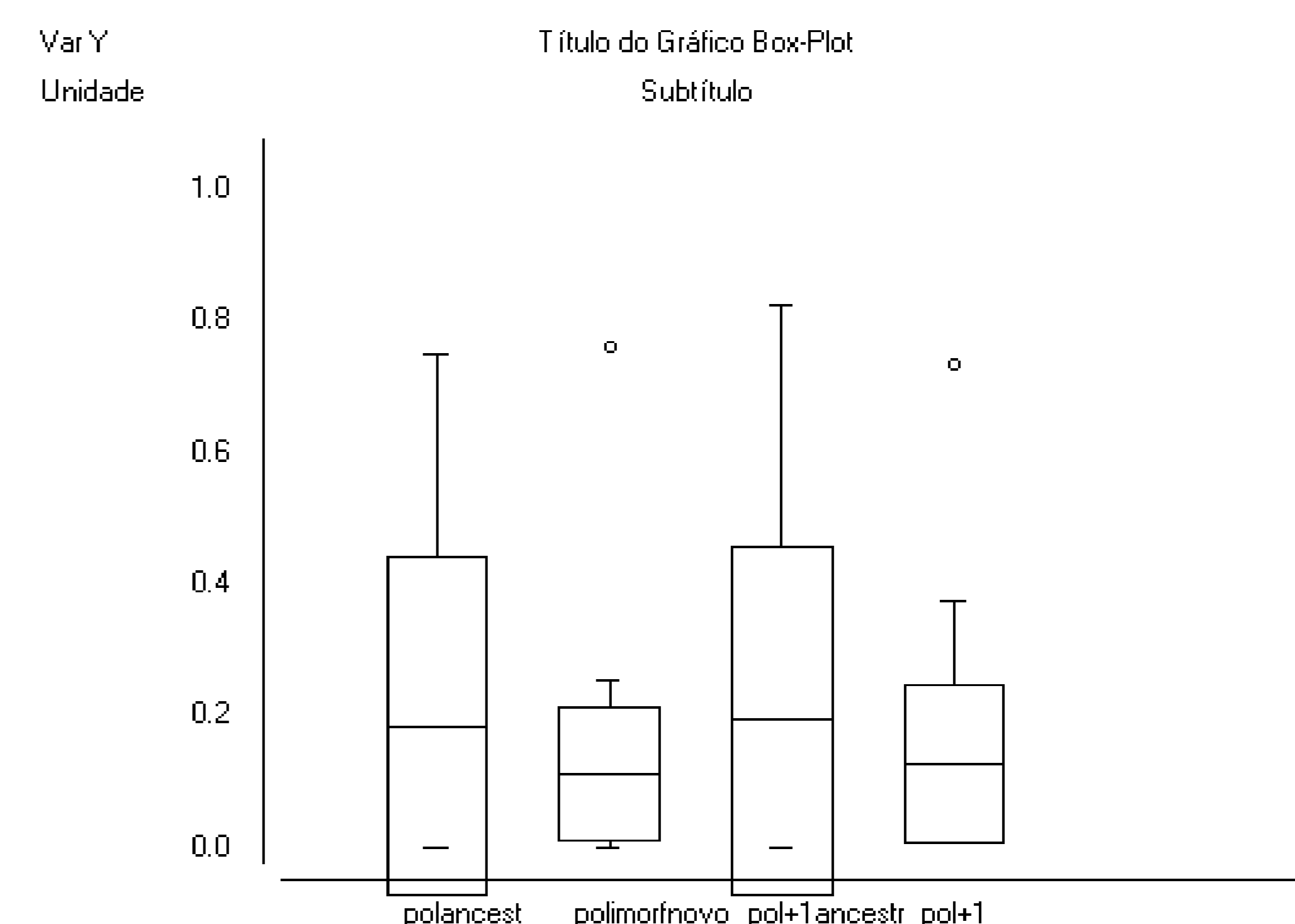


Figura 2 Gráfico mostrando os valores médios e variação dos valores de probabilidade de não pareamento (PU, eixo Y) dos sítios doadores obtidos pelo software NIPU Server. polancestr= base ancestral correspondente ao local da mutação, polimorfnovo= valor correspondente a base presente só em humanos local da mutação, pol+1ancestr= base +1 , pol+1= valor correspondente a base +1 presente só em humanos .