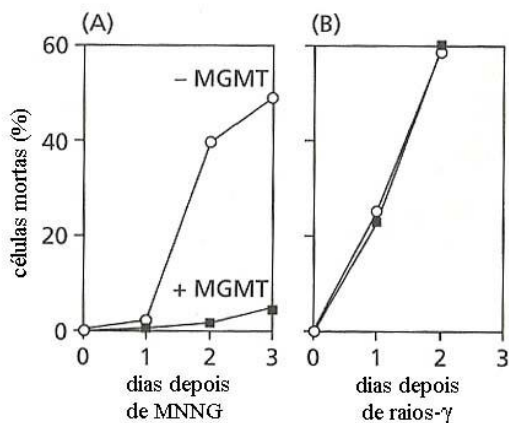


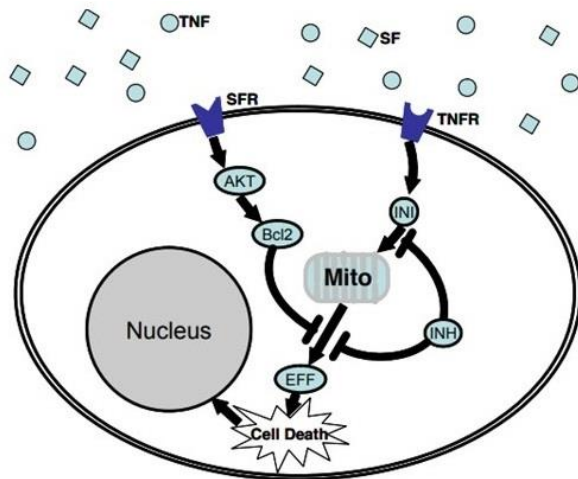
Exercícios – Morte Celular

1. A ingestão de aflotoxinas induz danos ao DNA e uma mutação no gene que codifica a proteína p53, tornando-a não funcional. Nesse caso, o que você espera que aconteça com a probabilidade dessa célula entrar em apoptose na ocorrência de danos adicionais ao DNA? Explique sucintamente.
2. O agente alquilante N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) alquila o DNA, sendo por isso tóxico para as células. MNNG é usado na quimioterapia para induzir apoptose das células tumorais.

A formação de O⁶-metilguanina resulta da alquilação de guanina e é a lesão mais frequente no DNA. Essa lesão é reparada pela enzima O⁶-metilguanina metiltransferase (MGMT). Para investigar se a alquilação do DNA é responsável pela morte celular, você comparou a indução de morte celular por MNNG em células deficientes de MGMT e em células que superexpressam MGMT (gráfico A). Como controle, você comparou a morte celular induzida por radiação- γ (gráfico B). Esses resultados sustentam a hipótese de que a alquilação do DNA causa a morte celular? Por que sim, ou por que não?



3. O diagrama hipotético simplificado abaixo ilustra vias de regulação de morte celular em células de mamíferos. Assuma que esse comportamento corresponde a de uma única célula de um organismo. TNF (círculos) e SF (losangos) são fatores circulantes no microambiente da célula. TNFR e SFR são seus receptores, respectivamente.



Baseado nesse diagrama, indique se a mutação ou deleção das seguintes moléculas resultarão em aumento ou diminuição da apoptose.

3.1 TNF

3.2 Bcl2

3.3. INH

3.4 EFF

3.5 SFR

3.6 AKT

3.7 TNFR

3.8 SF

4. Apoptose ocorre durante o desenvolvimento normal do nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Mutações em dois genes chamados *ced-3* and *ced-9* afetam esse processo. Em ensaios de perda-de-função (LF = *loss of function*) ou ganho-de-função (GF = *gain-of-function*) foram feitas as seguintes observações:

mutação	fenótipo
Nenhuma (gene selvagem)	Algumas células morrem
<i>ced-3</i> LF	Todas as células sobrevivem
<i>ced-9</i> GF	Todas as células sobrevivem
<i>ced-9</i> LF	Mais células morrem do que no animal selvagem
<i>ced-9</i> LF; <i>ced-3</i> LF	Todas as células sobrevivem

De que maneira(s) esses genes poderiam atuar em uma via de sinalização que regula a morte celular nesse organismo? Explique o seu raciocínio brevemente.