ORGANIZAÇÃO DO GENOMA HUMANO

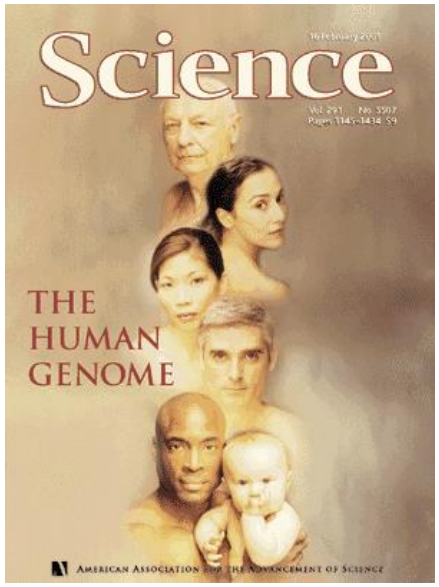
Departamento de Genética

Nilce M. Martinez Rossi

Fenótipo = GENÓTIPO + AMBIENTE

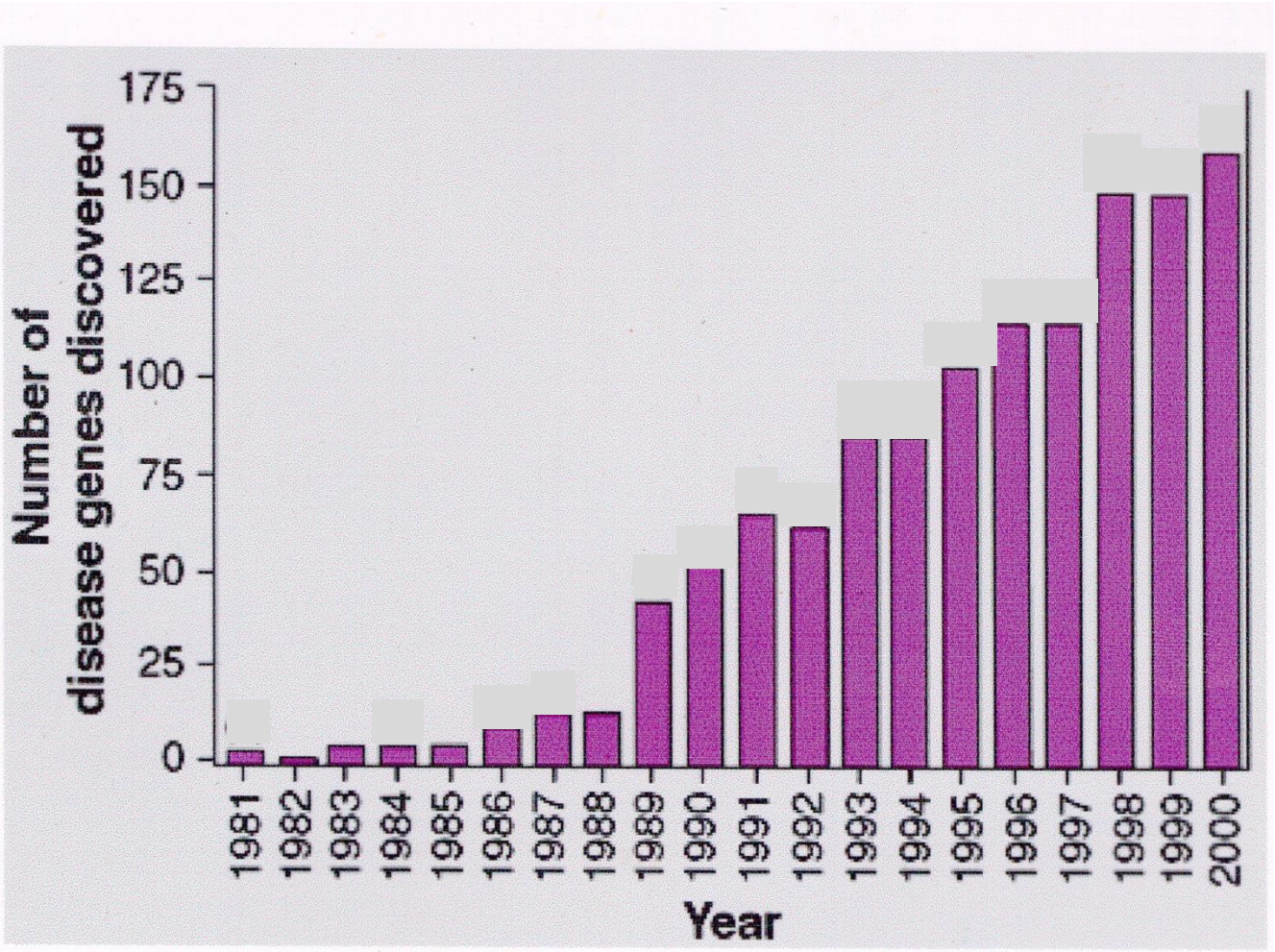
O que é o genoma?

Projetos Genoma

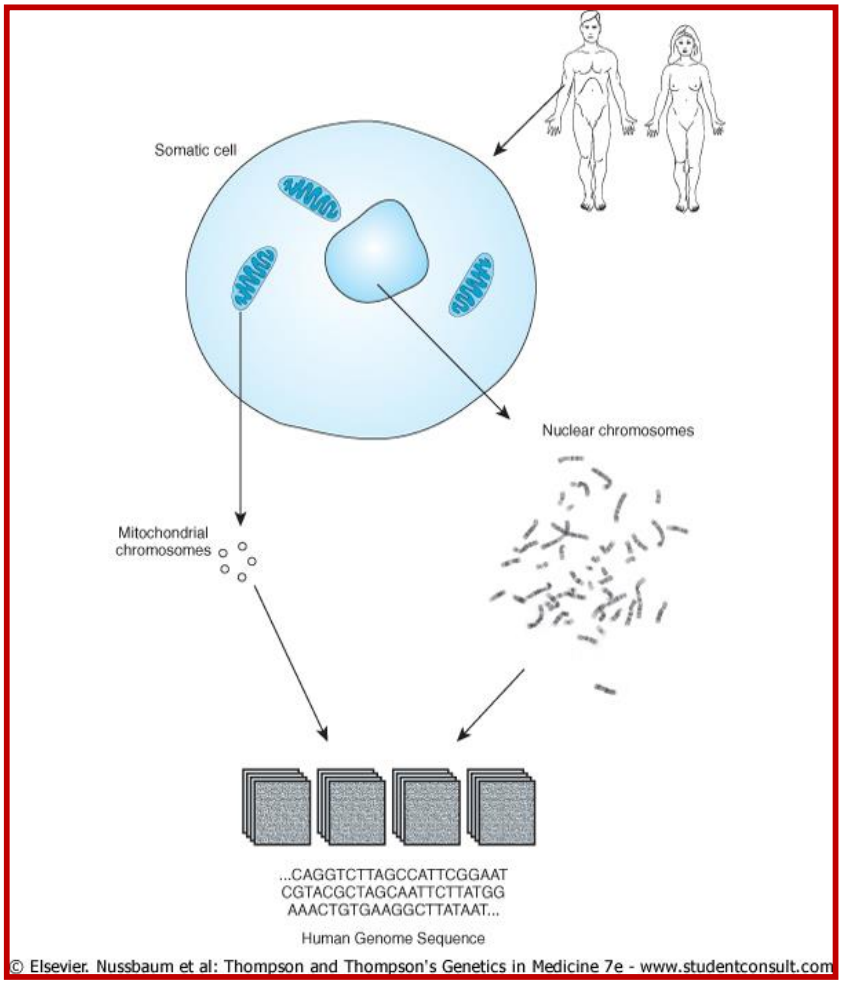


Genoma: <u>sequencia de DNA</u> de todos os cromossomos nuclear e da mitocôndria de um organismo

Evolução da descoberta da origem genética de doenças humanas (1982-2000)

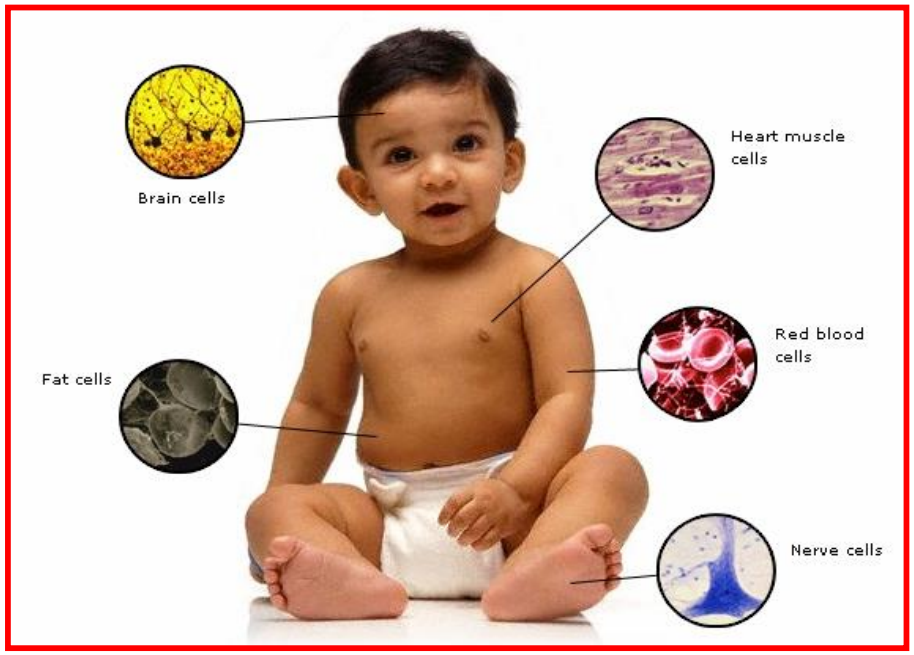


Onde estão os genes?

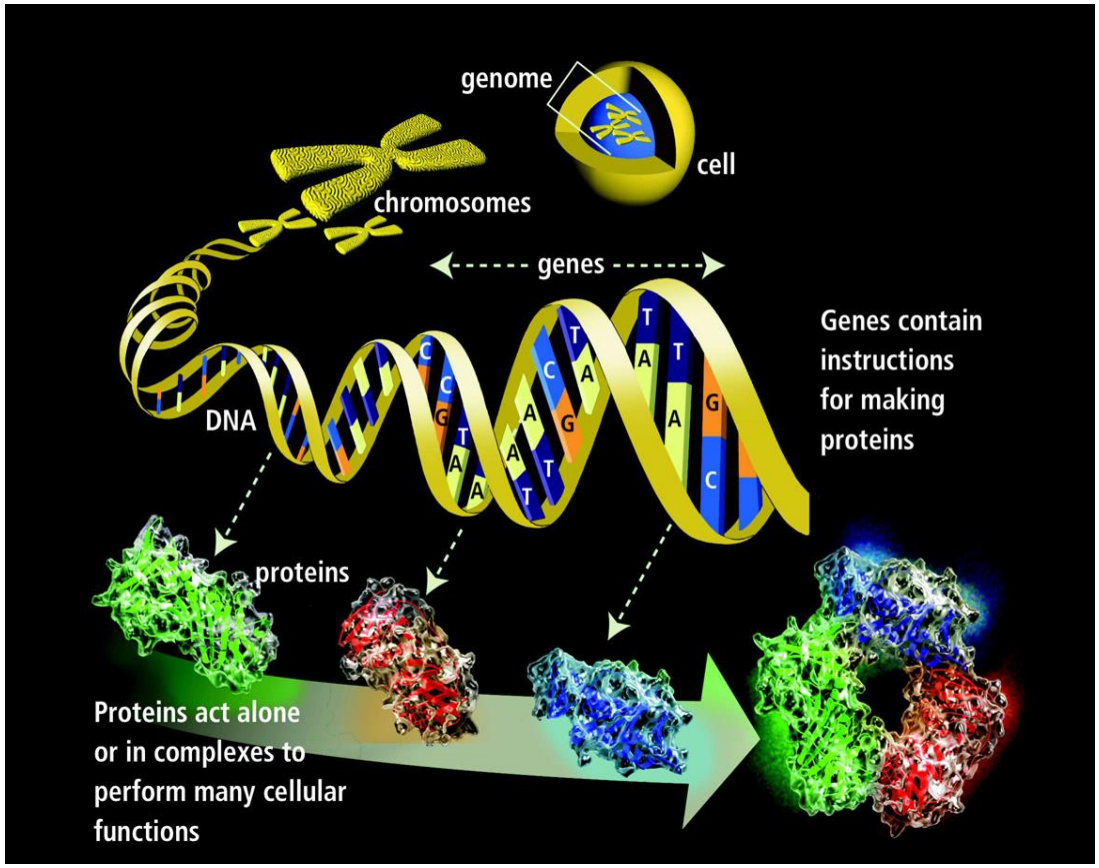


Cromossomos nucleares e mitocondriais

Em todas as células de nosso corpo e de todos os seres vivos



DNA a molécula da vida



Cada célula humana tem:

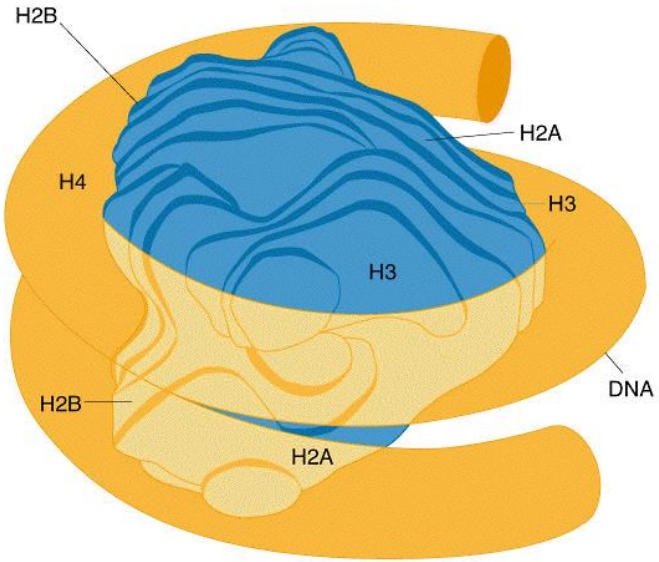
46 cromossomos

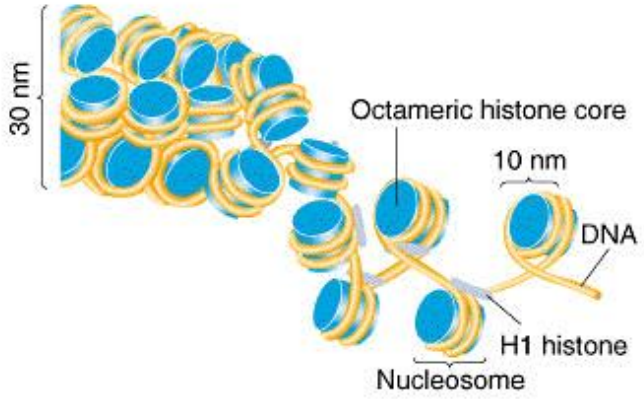
2 metros de DNA

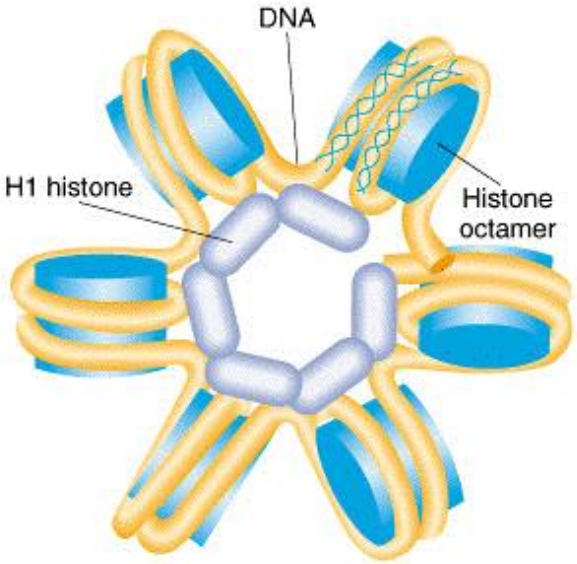
3 bilhões de subunidades de DNA (bases A, C, T,G)

~ 25.000 genes que codificam para RNA e proteínas responsáveis pelas funções biológicas

Níveis de empacotamento do DNA

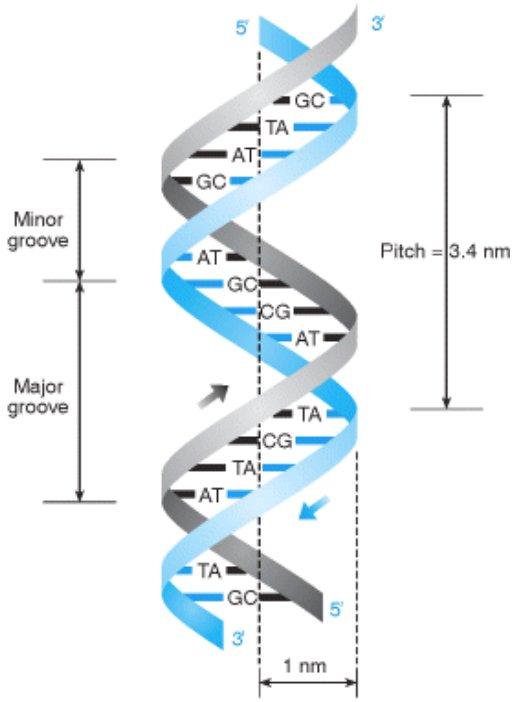


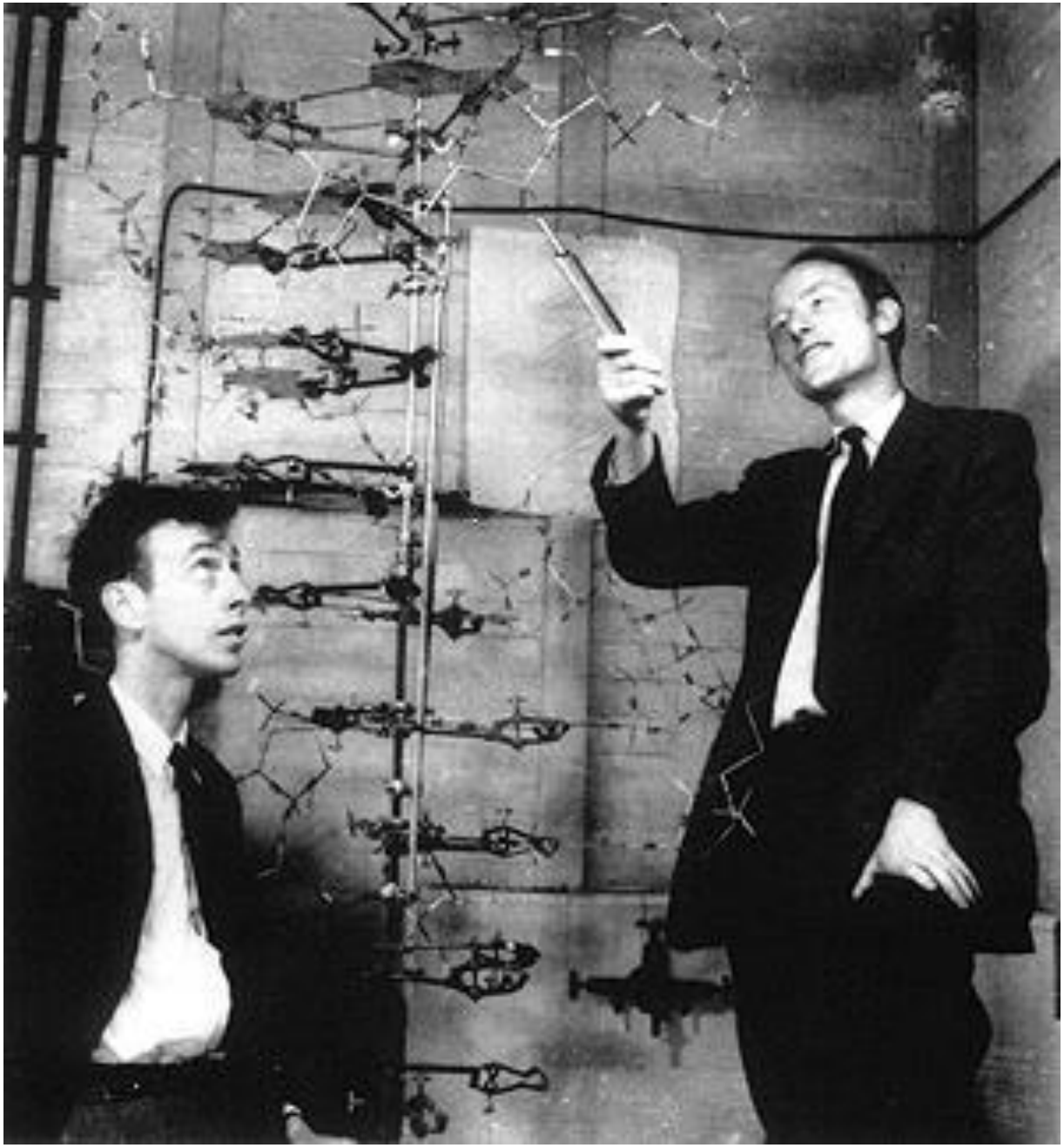




Modelo da dupla hélice do DNA

Watson e Crick 1953





equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

[1] Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

[2] Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

[3] Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).

[4] Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey[1]. They kindly made their manuscript available to us in advance of

is a residue on each chain eve
tion. We have assumed ar
adjacent residues in the sa
structure repeats after 10 resi
is, after 34 A. The distance
from the fibre axis is 10 A. A
the outside, cations have eas

The structure is an open or
is rather high. At lower w
expect the bases to tilt so
become more compact.

The novel feature of the
in which the two chains ar
purine and pyrimidine bases.
are perpendicular to the fibr
together in pairs, a single ba
hydrogen-bonded to a singl
chain, so that the two lie sic
z-co-ordinates. One of the pa
the other a pyrimidine for
hydrogen bonds are made as
1 to pyrimidine position 1
pyrimidine position 6.

If it is assumed that the

This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate—sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

April 25, 1953: James Watson e Francis Crick publicaram o clássico paper que descreve pela primeira vez a estrutura de dupla hélice do DNA. Eles notaram que a estrutura sugeria o mecanismo de replicação do material genético.

Premio Nobel em Fisiologia e Medicina em 1962

Francis Harry Compton Crick

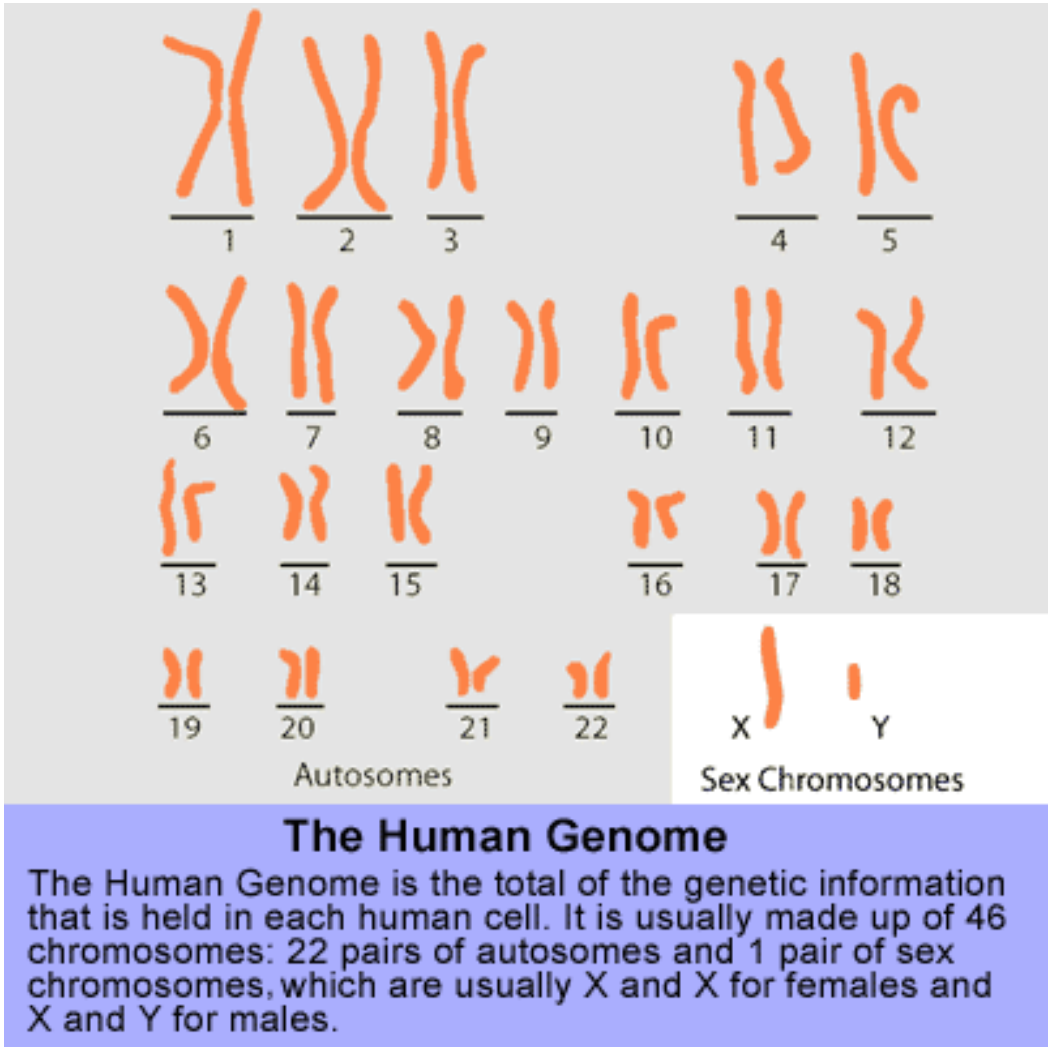
James Dewey Watson

Maurice Hugh Frederick Wilkins

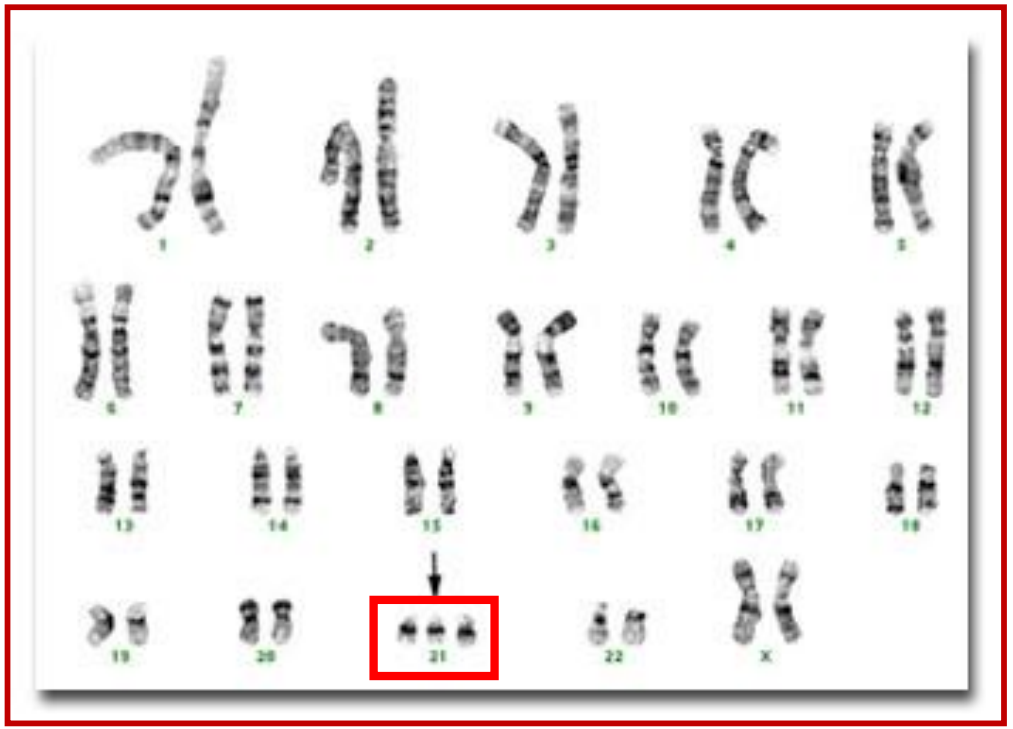
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962 was awarded jointly to Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson and Maurice Hugh Frederick Wilkins *"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"*.

Cromossomos Humanos

Cariótipo Humano



Exemplo de transtorno cromossômico

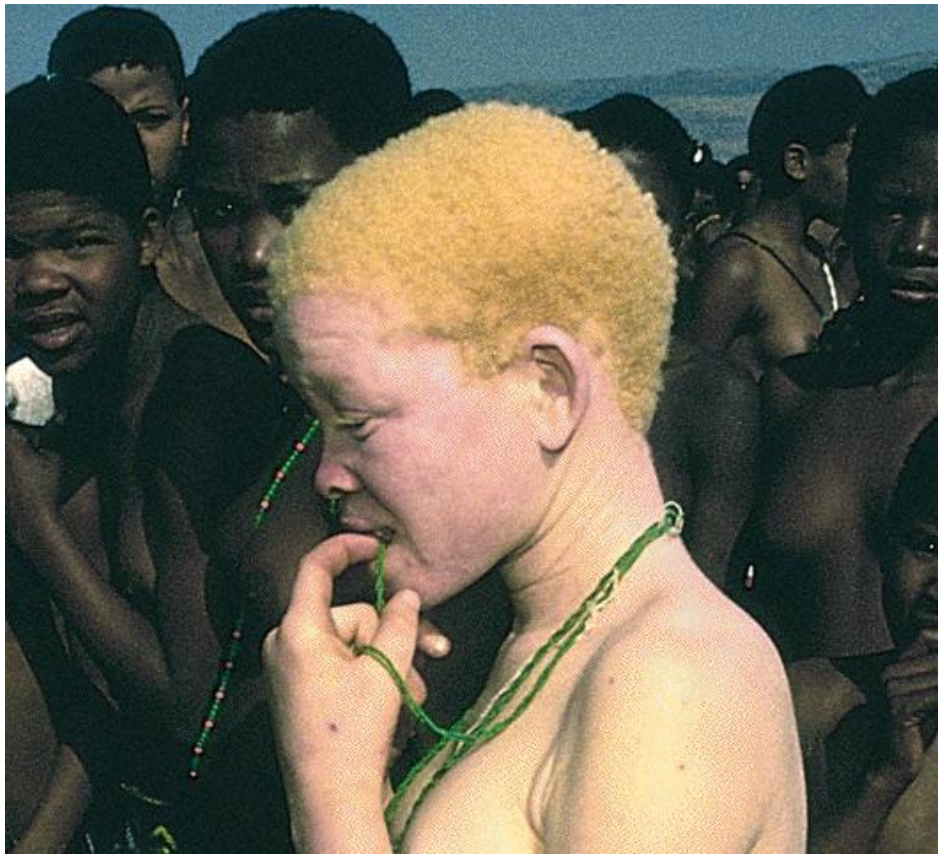


Síndrome de Down

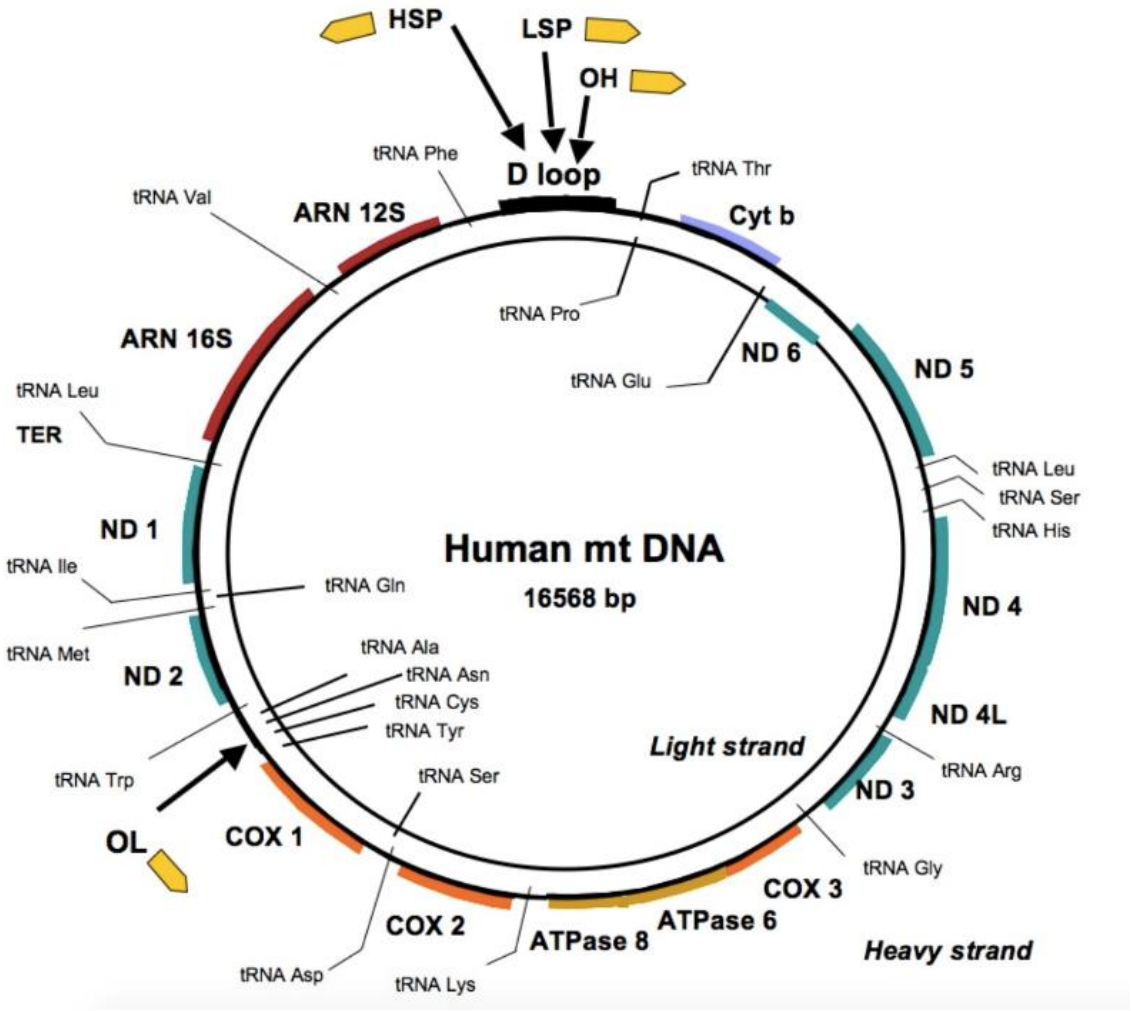
Exemplos de doenças monogênicas

Acondroplasia: substituição de uma glicina por arginina no domínio transmembranar do receptor do fator de crescimento fibroblástico 3

Albinismo: ausência ou defeito de uma enzima envolvida na produção de melanina.



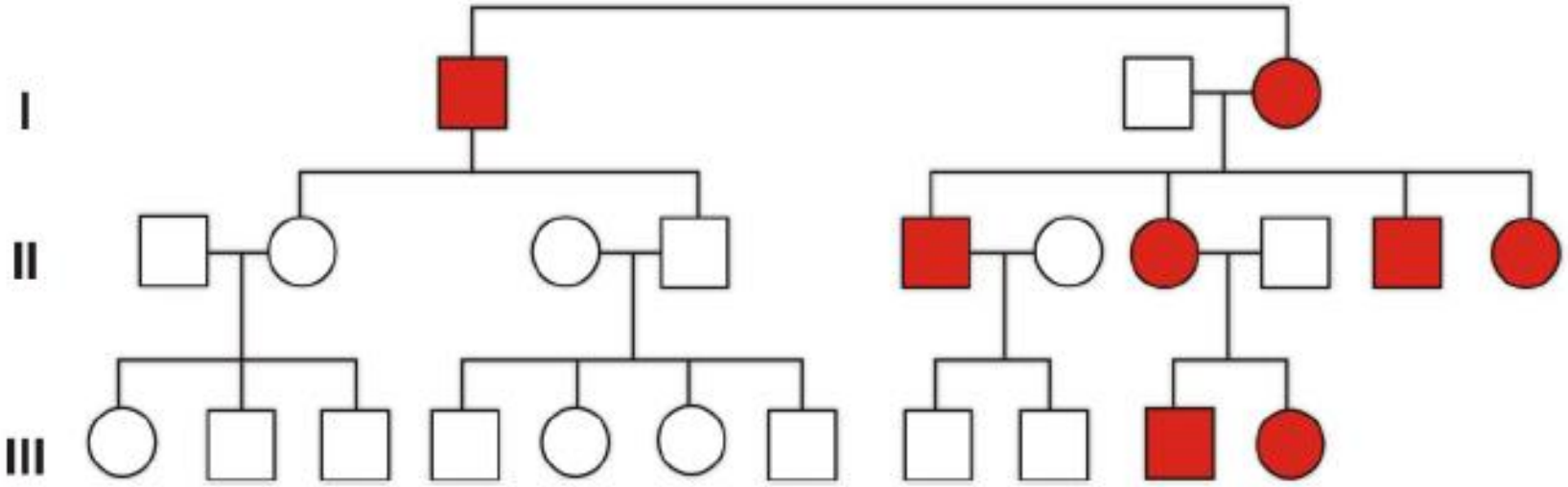
DNA mitocondrial (circular)



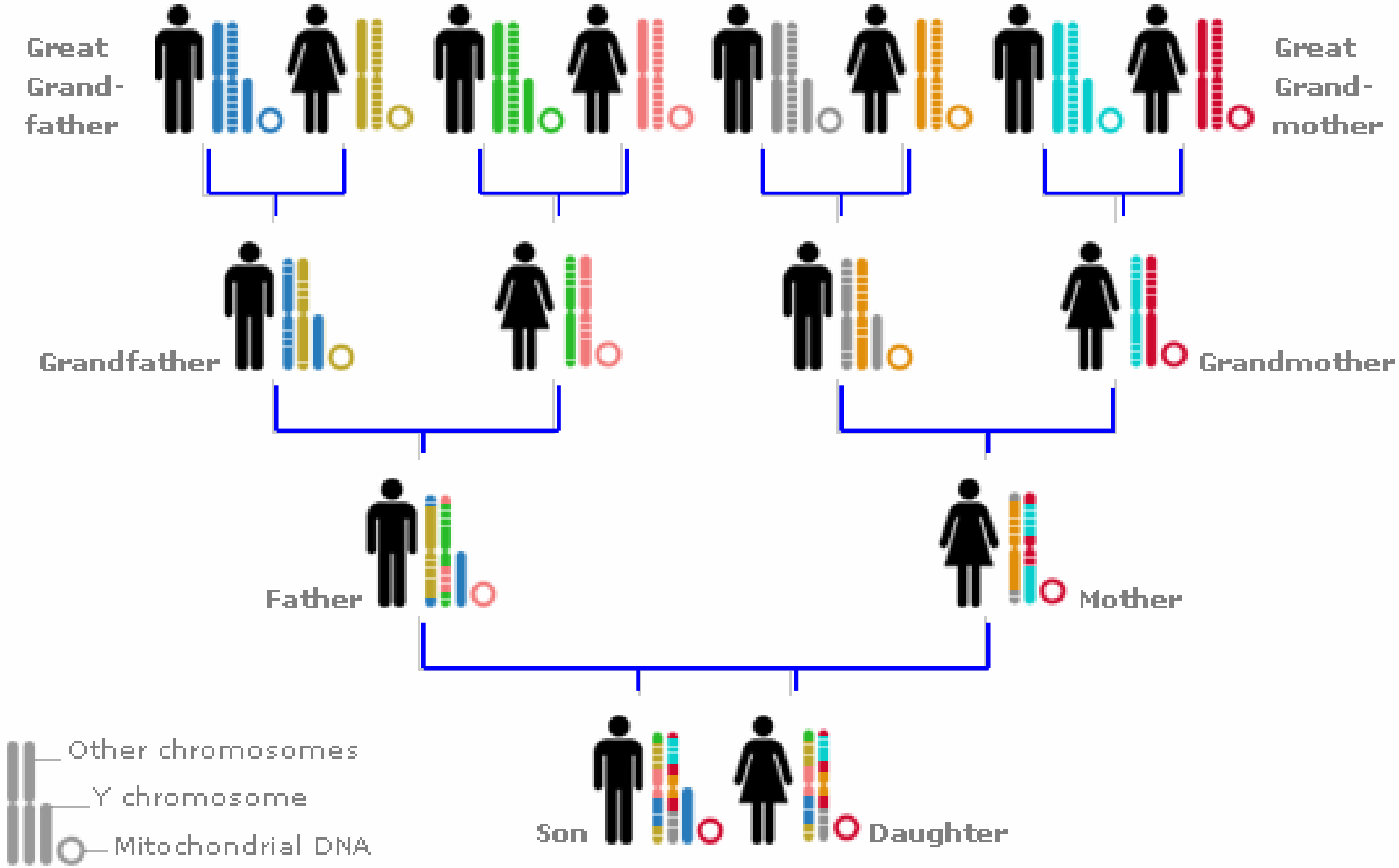
Codifica para algumas proteínas que participam da fosforilação oxidativa. Codifica também tRNA, rRNA para a síntese protéica mitocondrial

37 genes mitocondriais humanos

Padrão de herança mitocondrial (materna)



Herança mitocondrial e do cromossomo Y



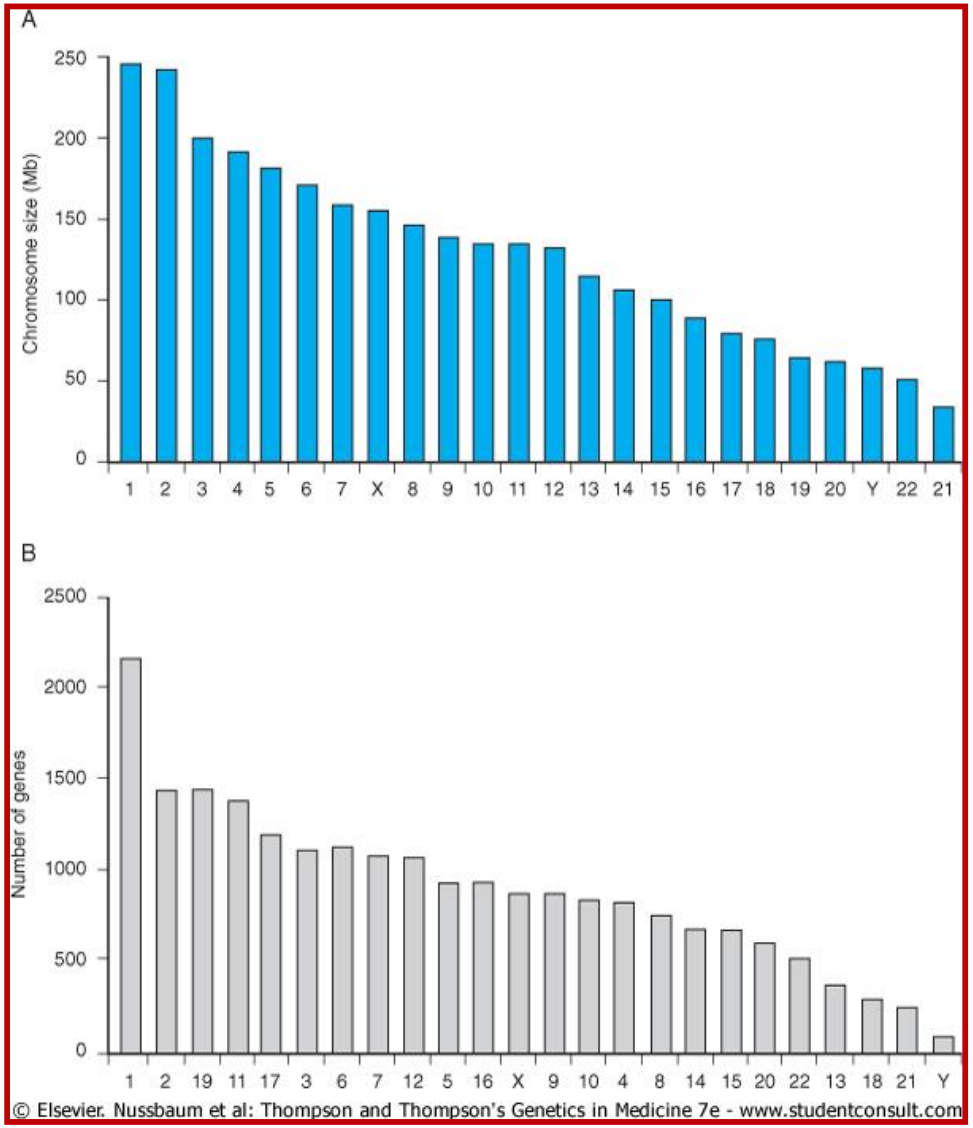
Como os genes estão distribuídos

ao longo dos cromossomos ?

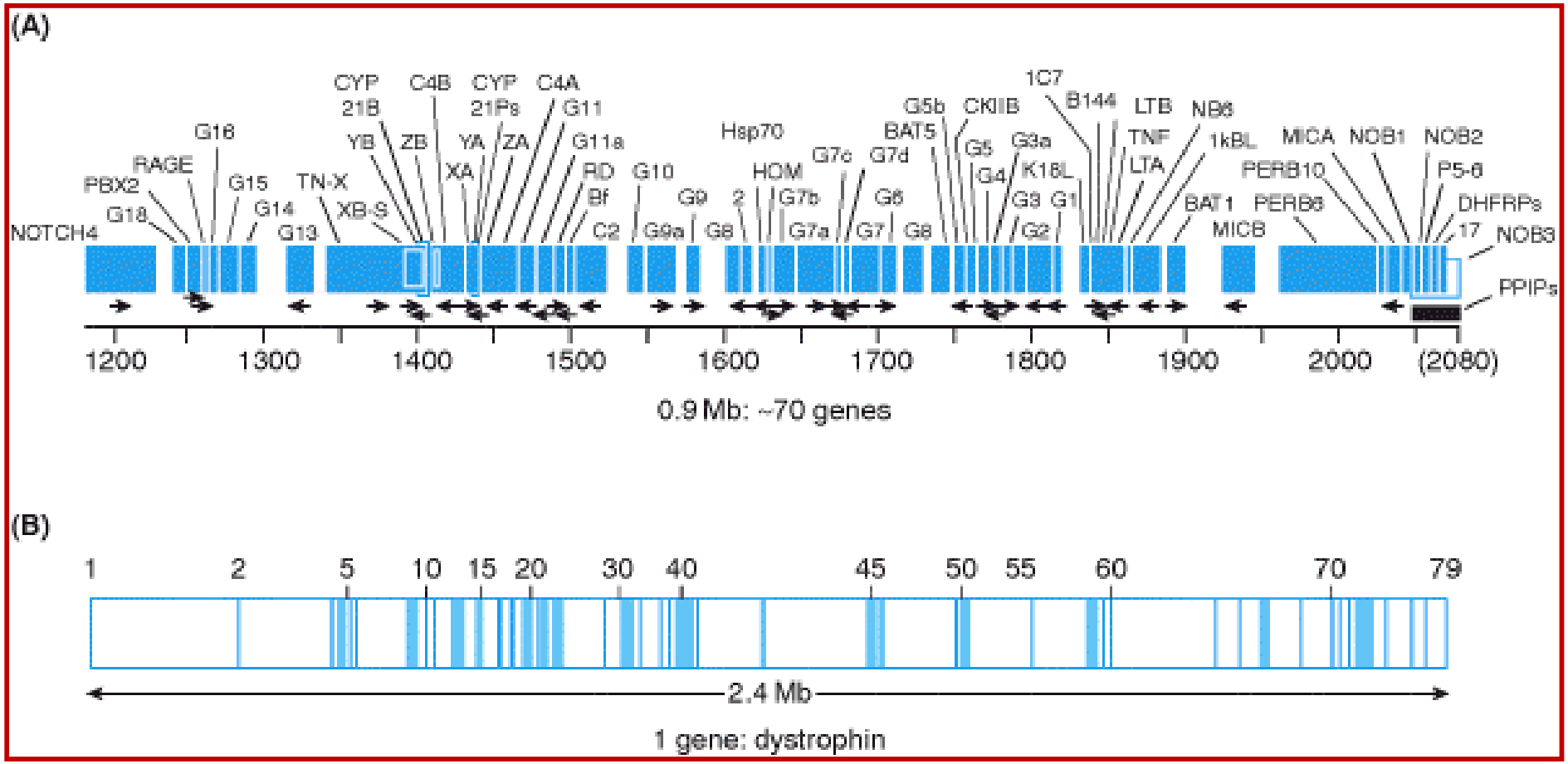
Não há relação entre o tamanho do cromossomo e o número de genes no genoma humano

Tamanho dos cromossomos

Número de genes por cromossomo

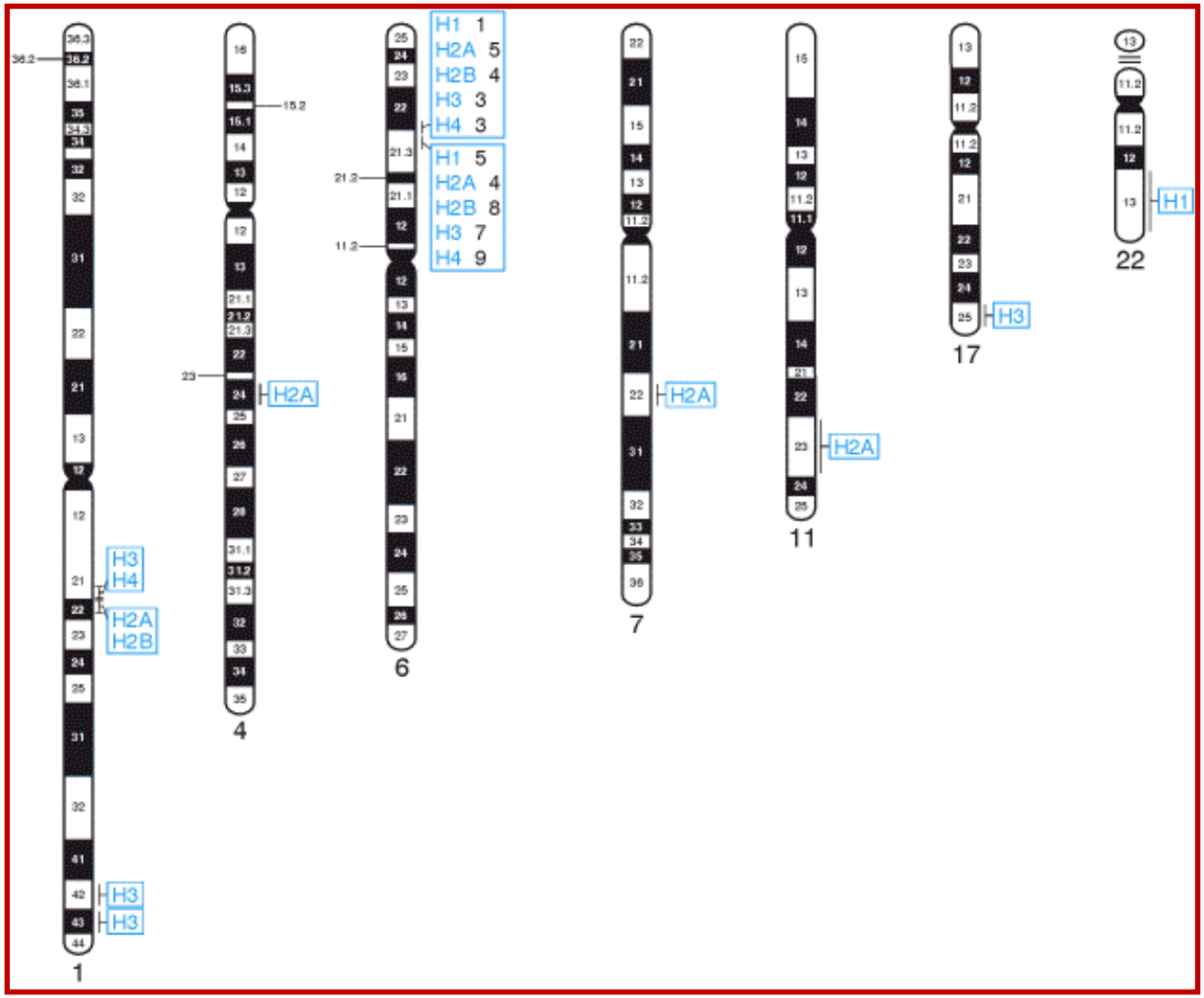


Contraste entre as densidades gênicas humanas (tamanho dos genes)



1 Mb = 1 milhão de nucleotídeos

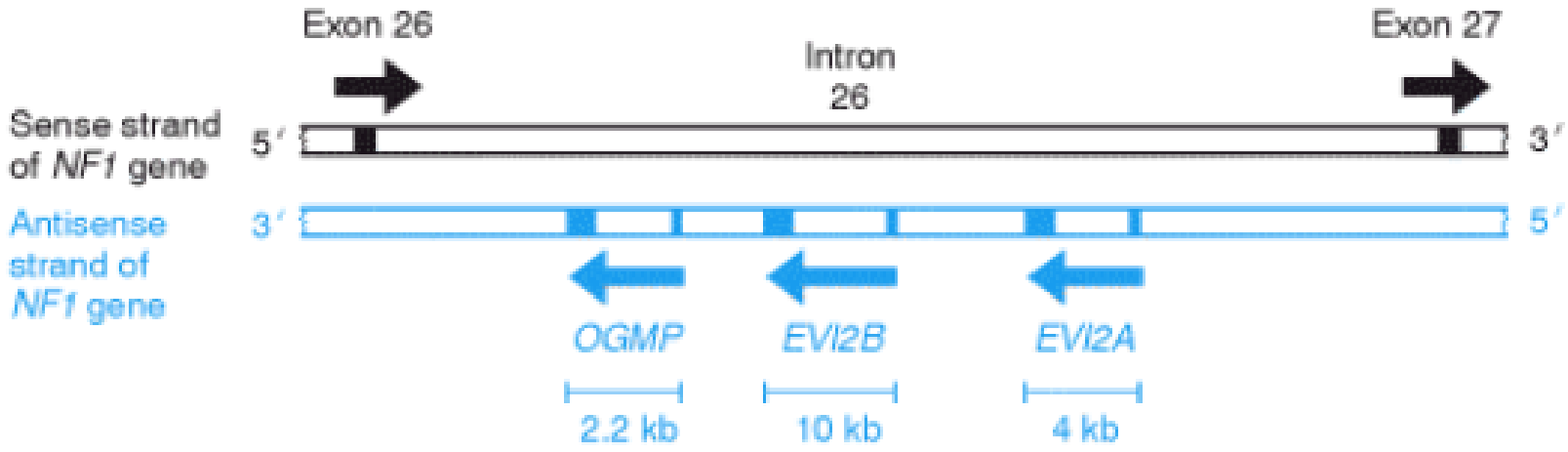
Genes Humanos envolvidos na síntese de histonas



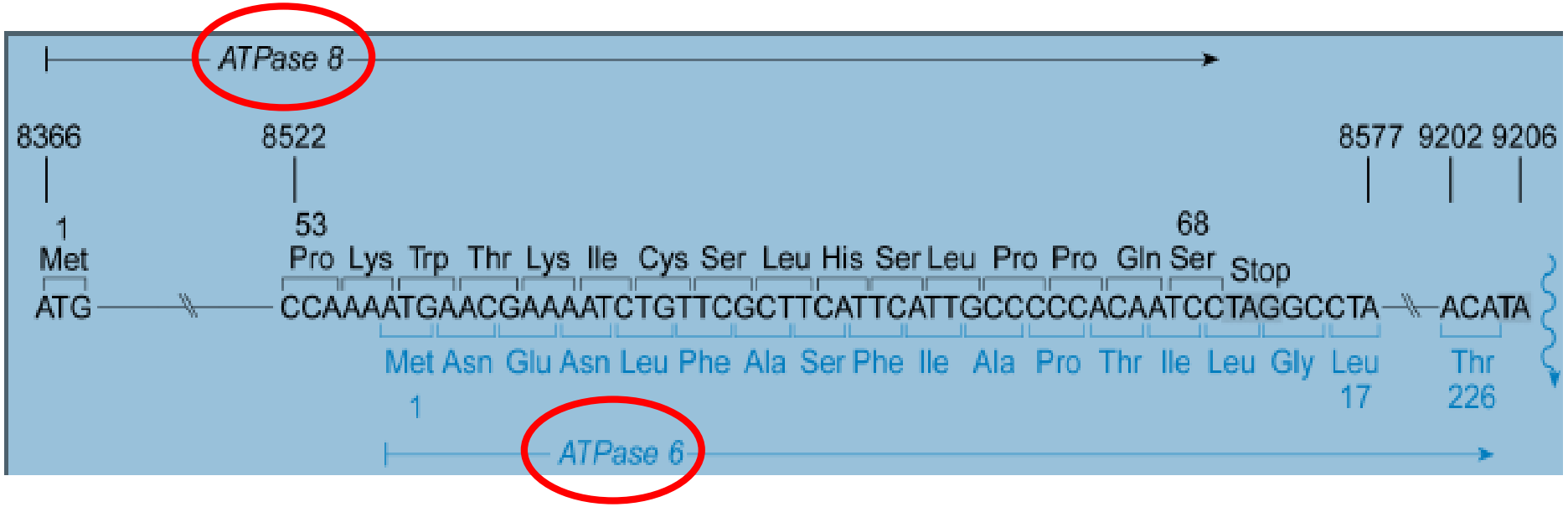
Genes com funções semelhantes encontram-se dispersos no genoma.

Várias cópias de genes fundamentais.

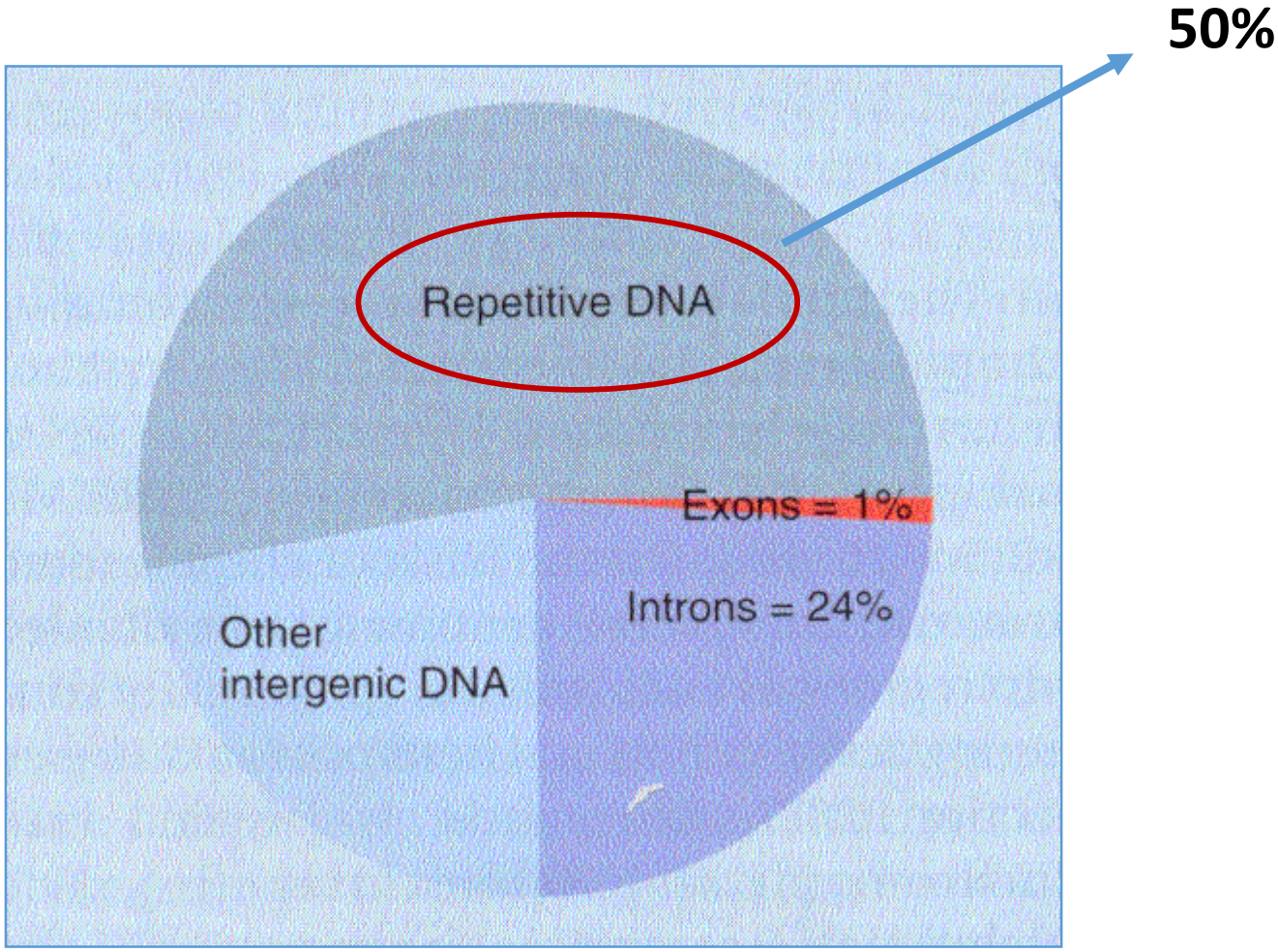
Peculiaridades da organização gênica:
Três genes dentro de um intron de outro gene no sentido oposto



Peculiaridades da organização gênica:
Genes mitocondriais sobrepostos



Genoma Humano: tipos de DNA



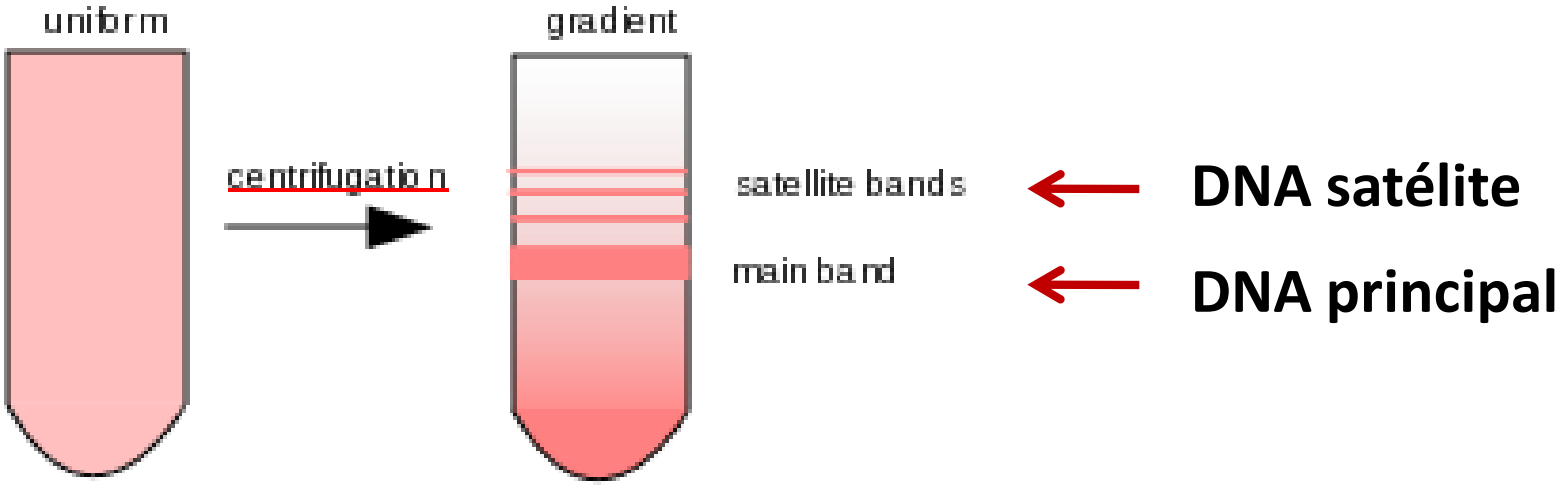
Sequencias de DNA repetitivo

- **SINEs** (elemento nuclear intercalante curto)
  Ex: Família Alu: tamanho 300 nucleotídeos.
  Compõem 10 % do genoma humano.

- **LINEs** (elemento nuclear intercalante longo)
  tamanho 6 Kb. Ocupa 20 % do genoma humano.

- Regiões centroméricas, teloméricas e transposons.

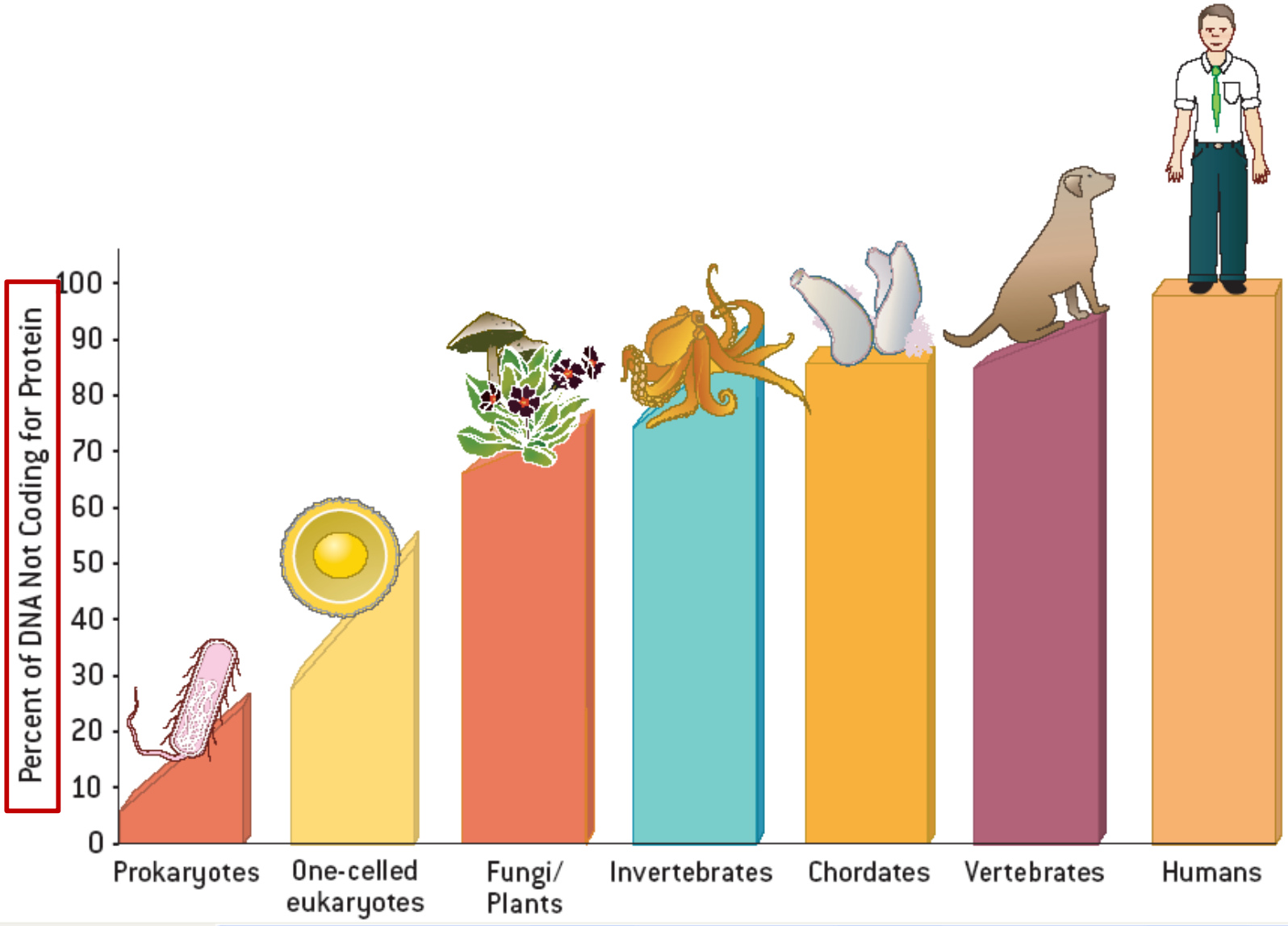
50% do genoma humano é constituído de DNA repetitivo (também chamado de DNA satélite)



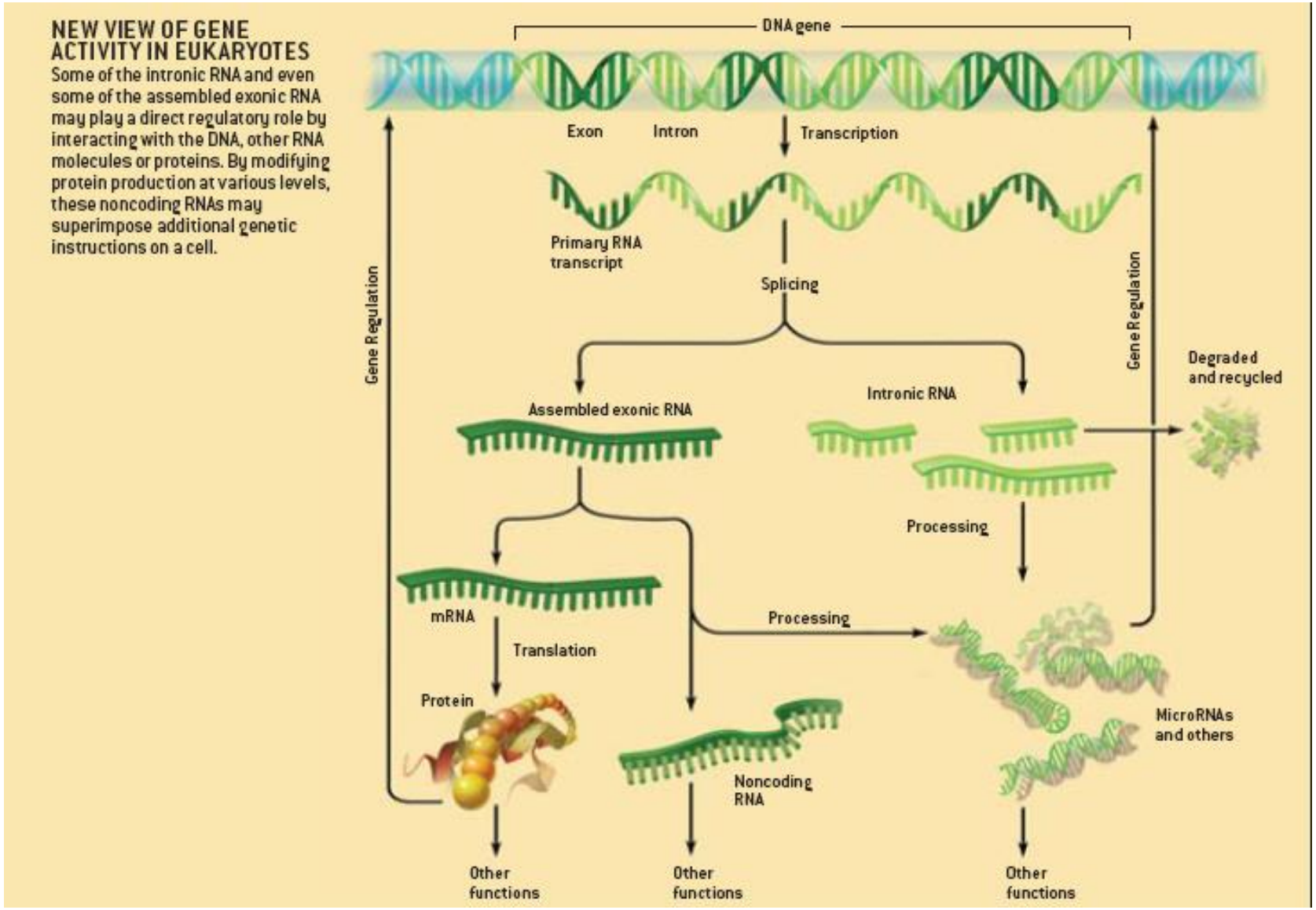
Menos de 2 % do genoma humano codifica proteína

Como explicar a complexidade do genoma humano?

A quantidade de DNA não codificador de proteinas está relacionada a complexidade dos organismos



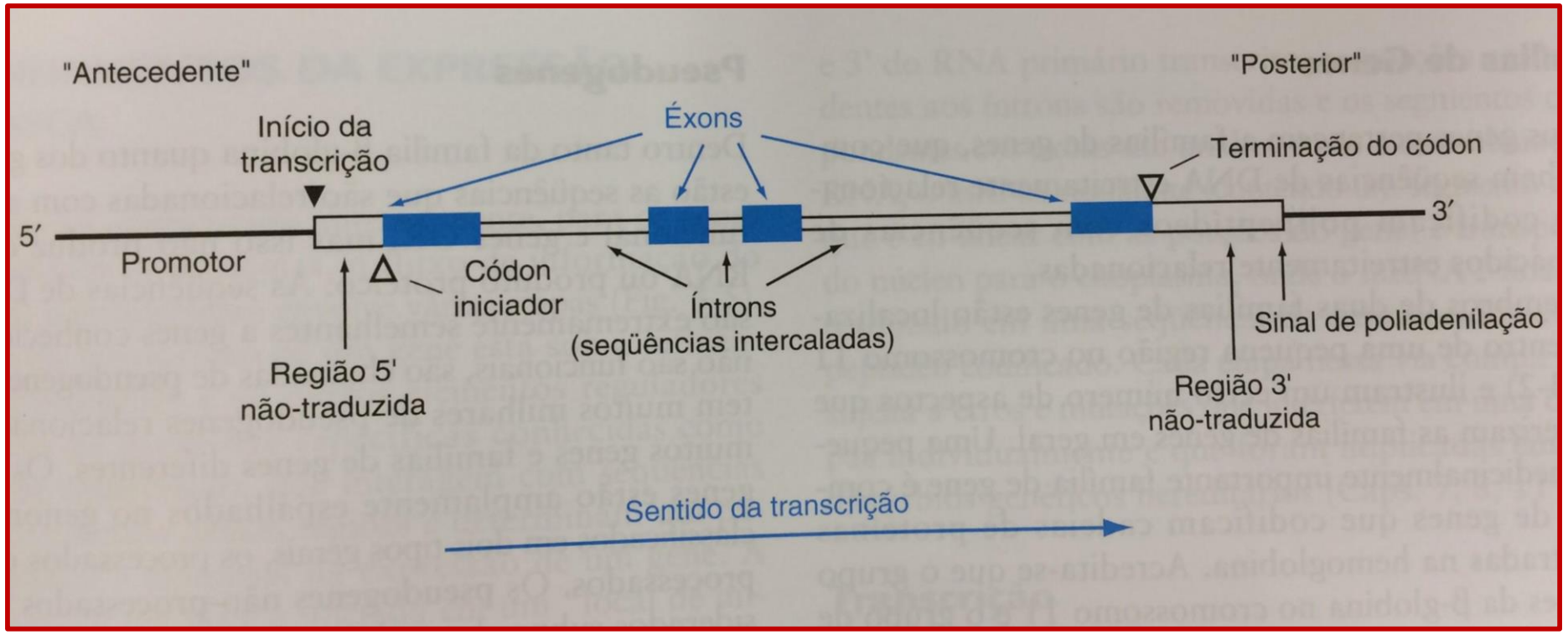
Visão da atividade gênica em eucariotos



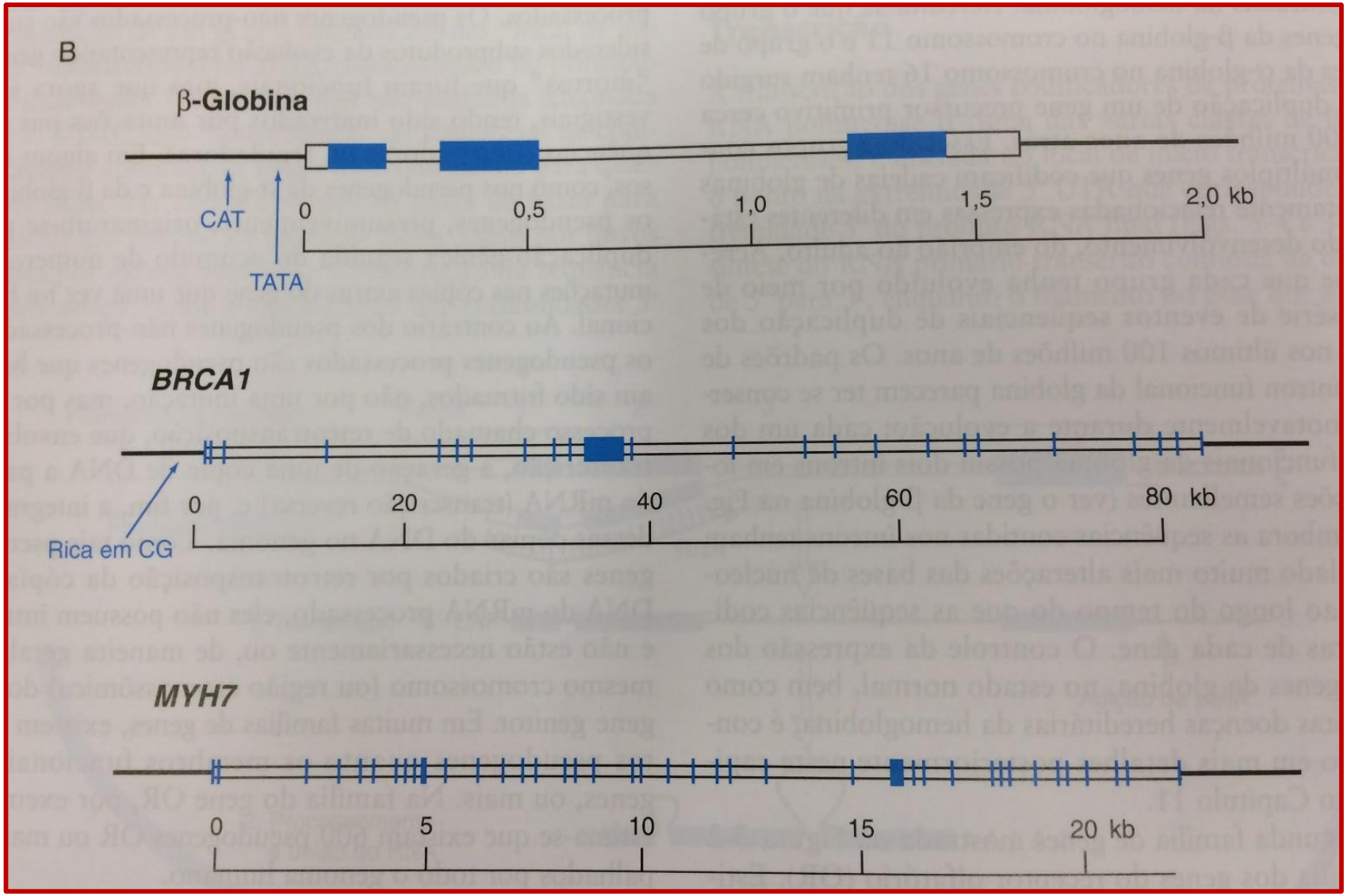
Papel do RNA não codificador (ncRNA) na expressão gênica

- Desenvolvimento embrionário
- Diferenciação celular
- Estabilidade genômica
- Estabilidade do mRNA
- Altera a estrutura da cromatina

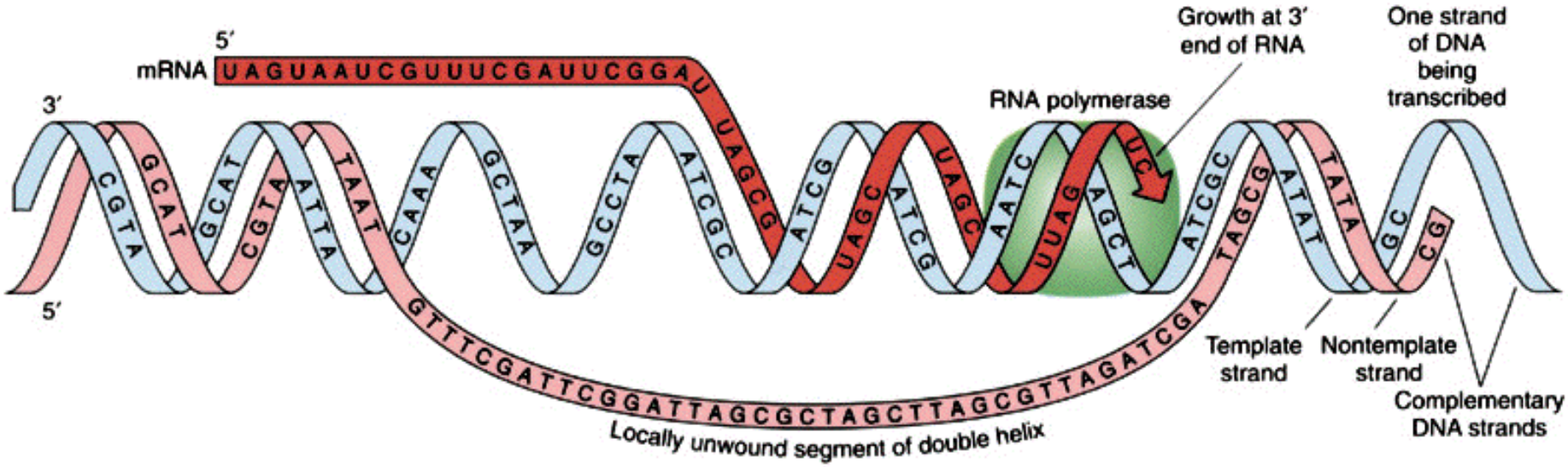
Um típico gene humano



Três genes humanos importantes na Medicina



A síntese do mRNA é fiel ao DNA

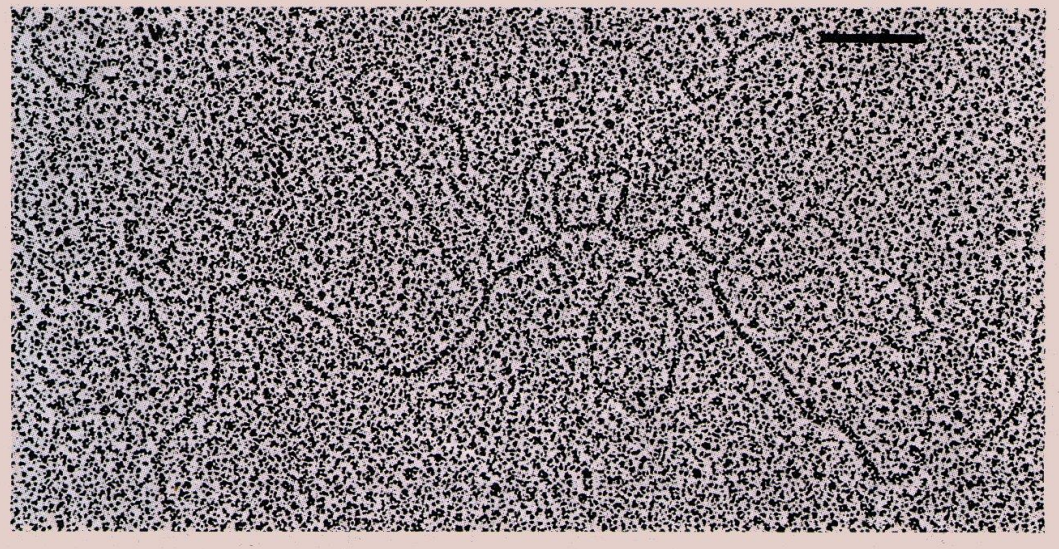


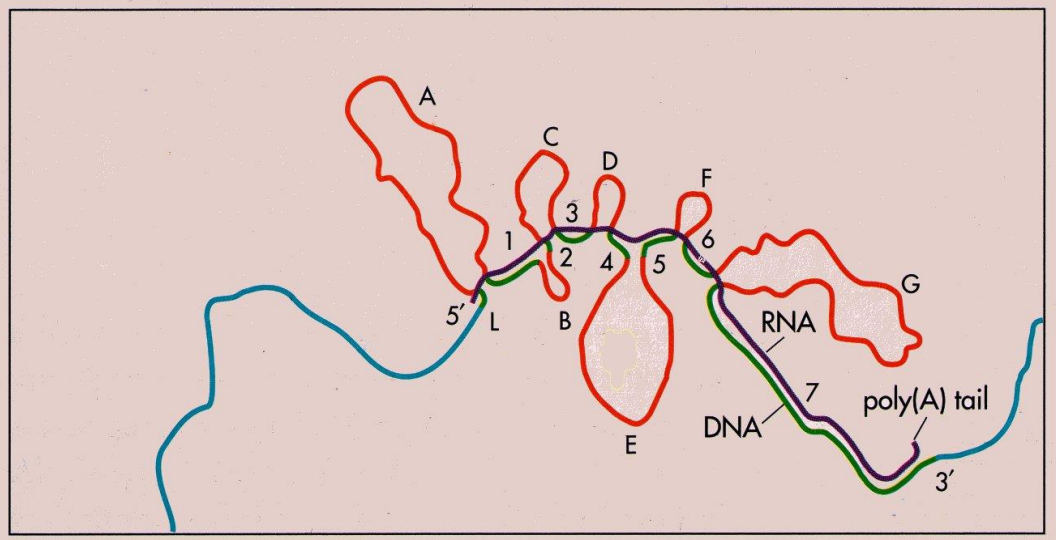
Nontemplate strand 5′ – CTGCCATTGTCAGACATGTATACCCCGTACGTCTTCCCGAGCGAAAACGATCTGCGCTGC – 3′ } DNA
Template strand 3′ – GACGGTAACAGTCTGTACATATGGGGCATGCAGAAGGGCTCGCTTTTGCTAGACGCGACG – 5′ }
5′ – CUGCCAUUGUCAGACAUGUAUACCCCGUACGUCUUCCCGAGCGAAAACGAUCUGCGCUGC – 3′ mRNA

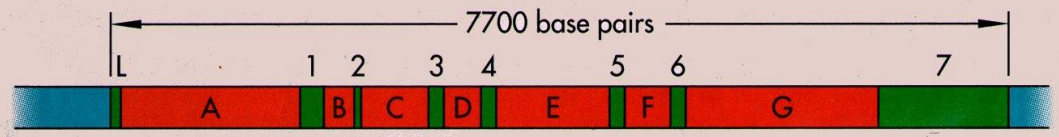
T ⇨ **U**

Descoberta do Processamento do RNA (Intron e Exon)

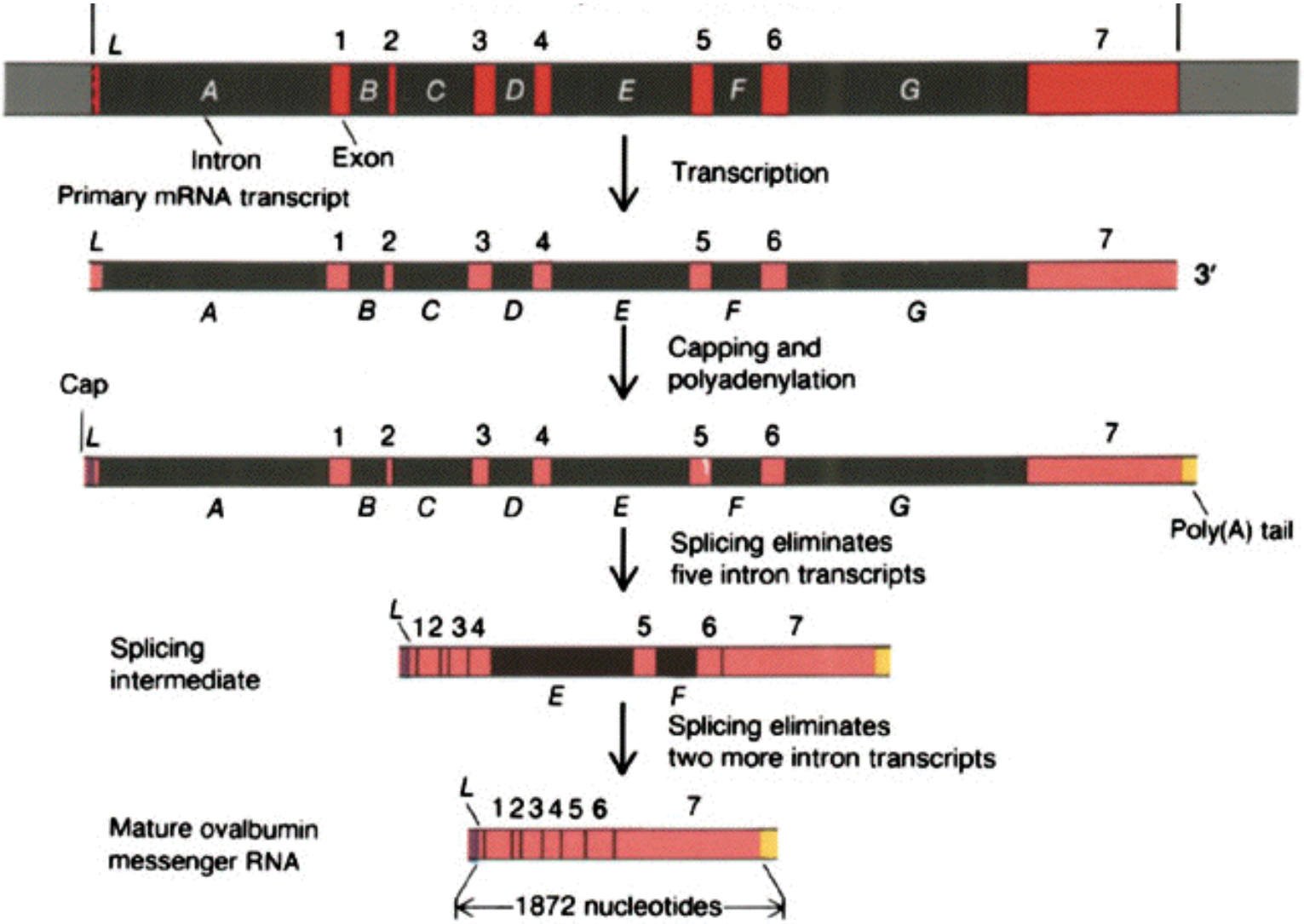
Hibridação DNA-RNA



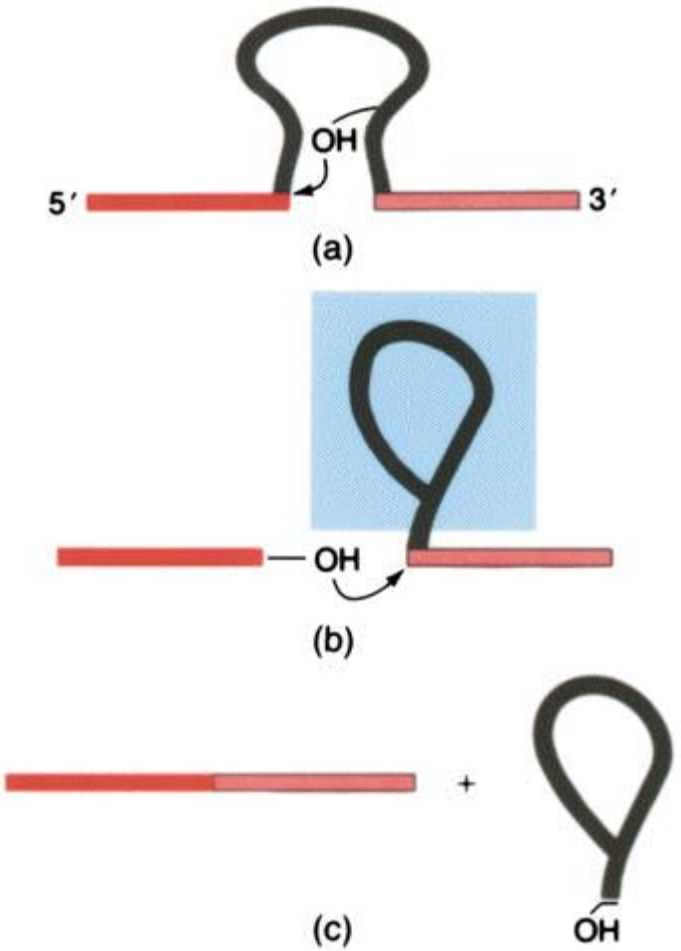




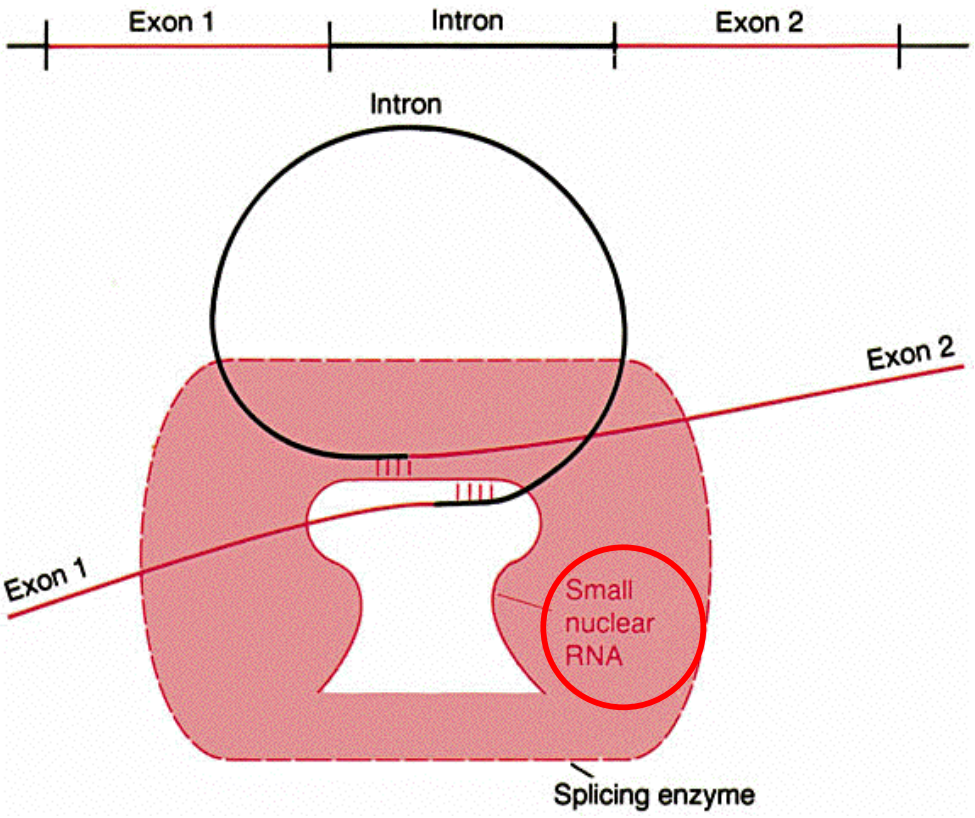
Passos do processamento do RNA



Mecanismos do processamento do RNA



Auto *splicing*



Processamento por *spliceossomo*

Processamento alternativo do RNA

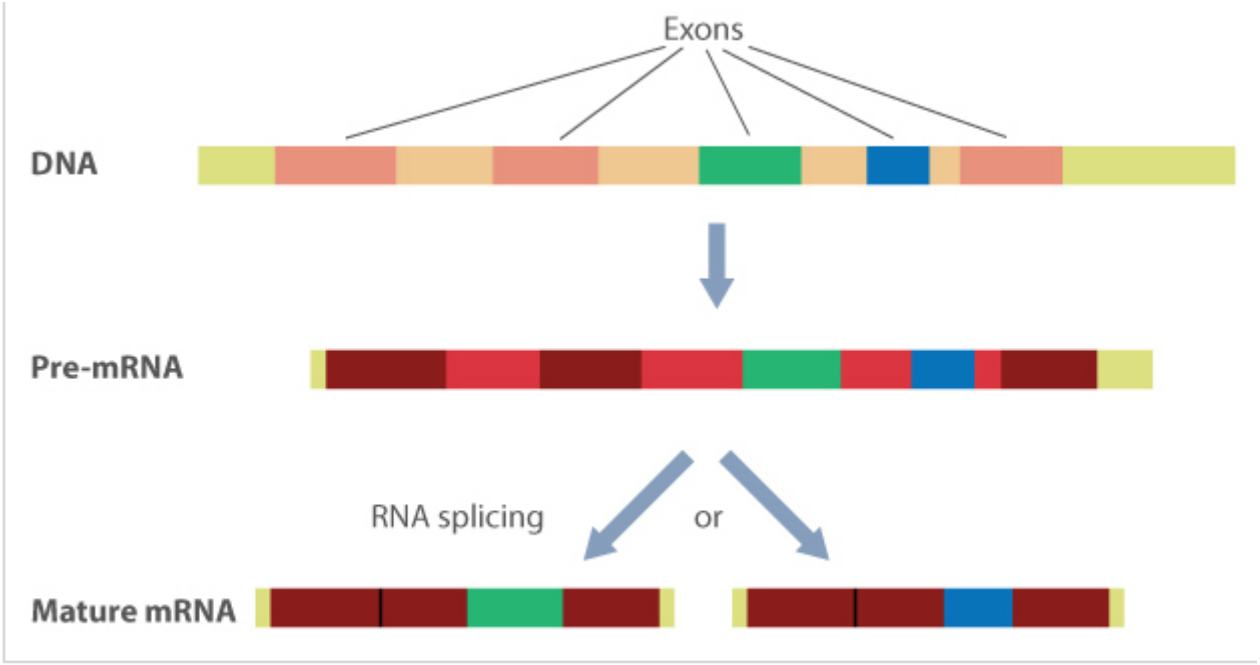
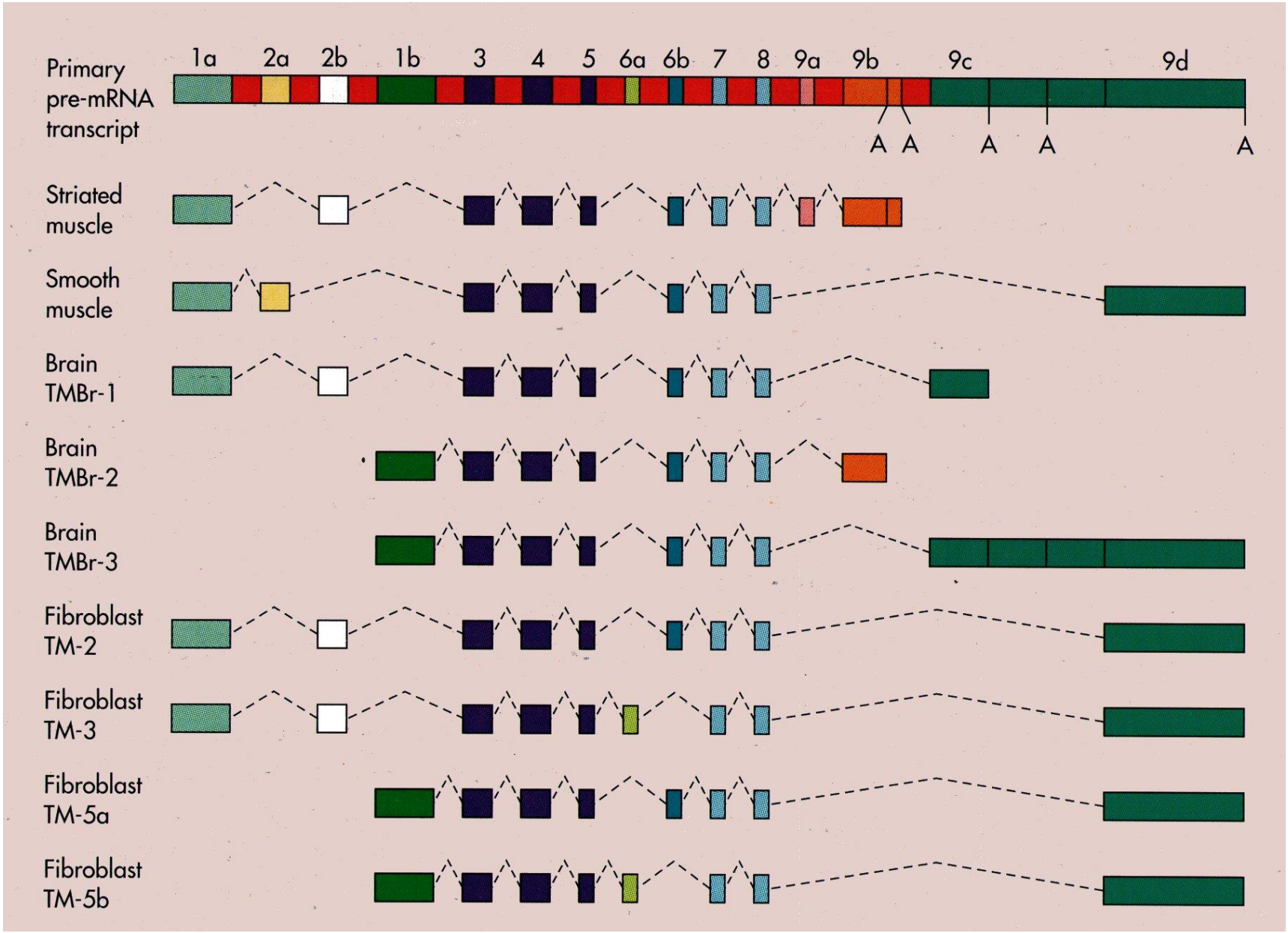


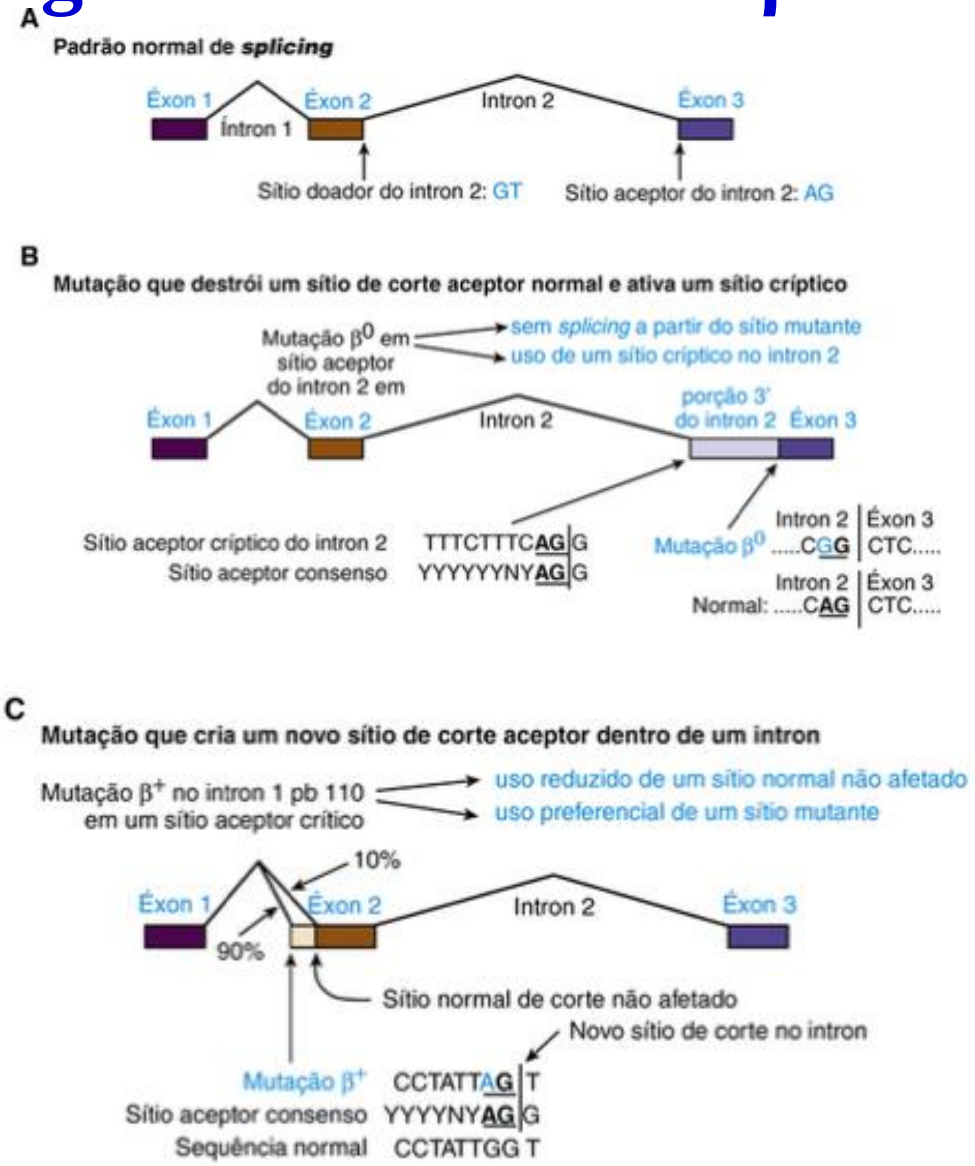
Figure 6: Alternative RNA splicing.
Production of two different mRNAs from the same gene.

Produz 2 diferentes RNAs a partir do mesmo gene: 2 isoformas proteicas

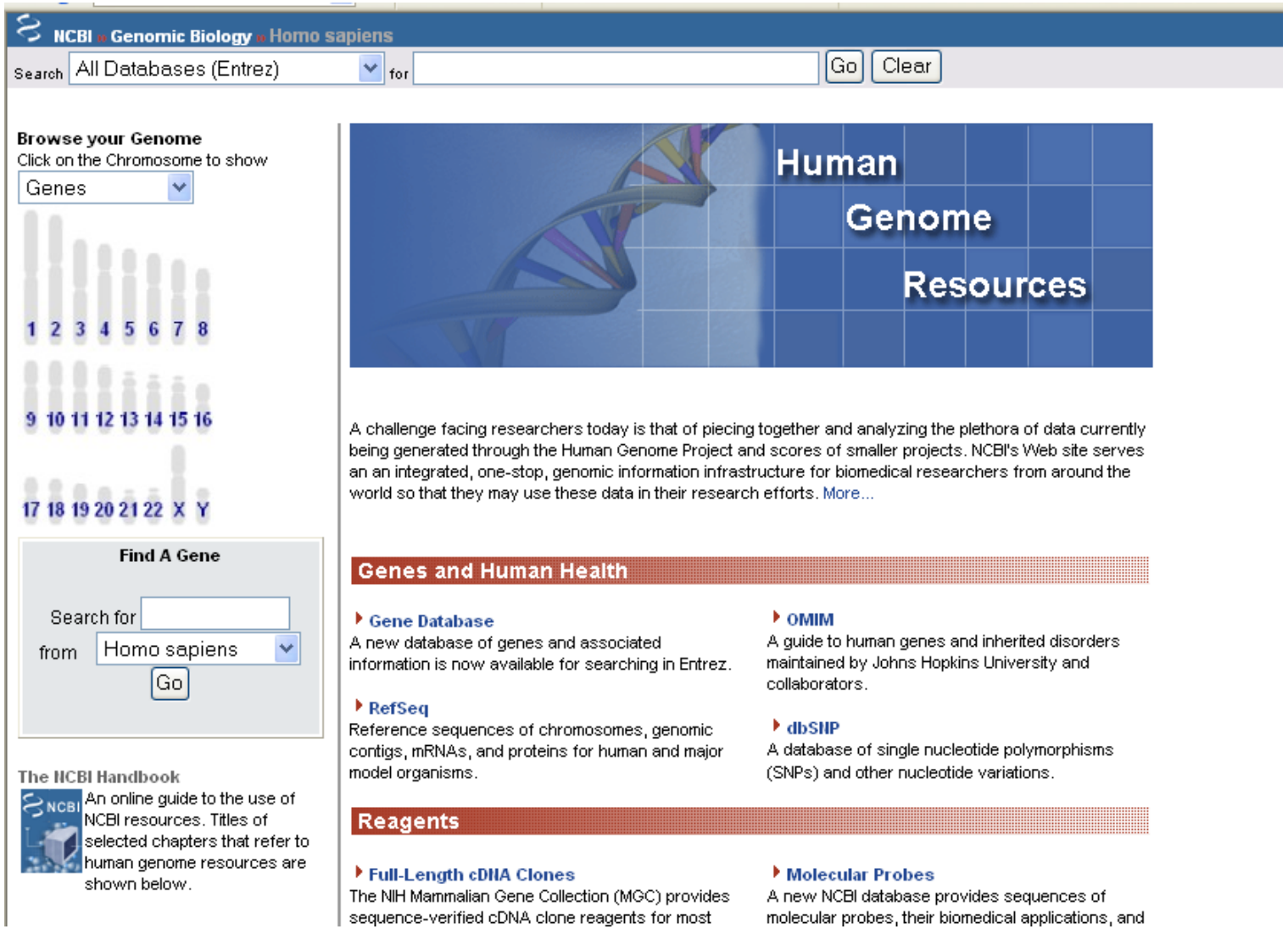
Processamento diferencial do gene da tropomiosina



Mutações que afetam o *splicing* normal do gene da β-globina causando a β-talassemia



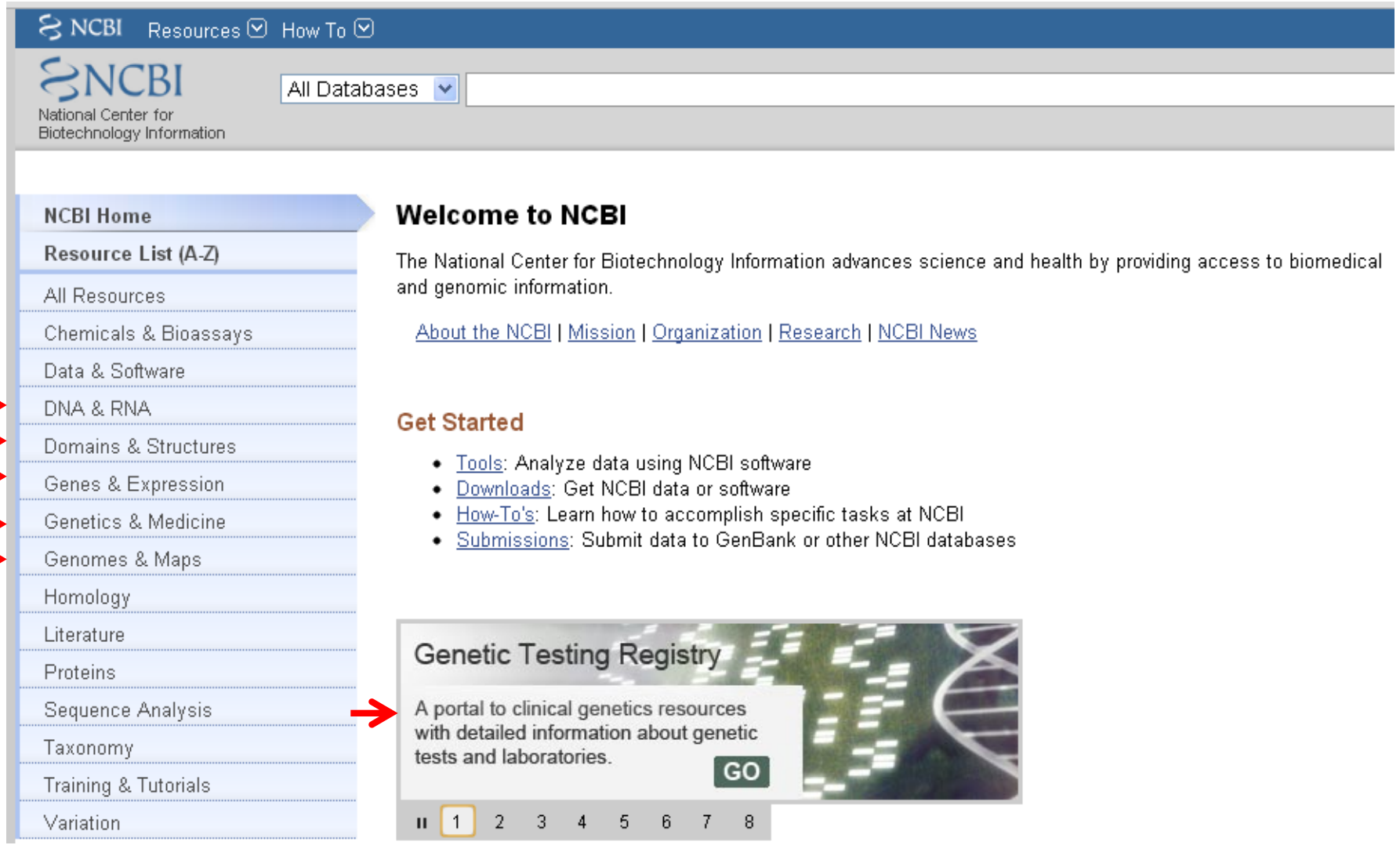
NCBI: site para pesquisar doenças genética



National Center for Biotechnology Information

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

Sequências de DNA são submetidas ao NCBI



National Center for Biotechnology Information http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

Bibliografia

Thompson & Thompson
Genética Médica

Strachan & Read
Genética Molecular humana

Exercícios

1. Que tipo de herança ocorre para o DNA mitocondrial e para o cromossomo Y humanos?

2. A quantidade de sequência de DNA não codificadoras de proteínas aumenta proporcionalmente com a complexidade dos organismos. Comente e explique.

3. O que você entende por processamento do RNA tecido-específico? De exemplo para a espécie humana.

4. O processamento do RNA pode ser afetado por mutação? Explique.

5. Qual é a relevância do DNA repetitivo?