

ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO DO GENOMA HUMANO



Departamento de Genética

Nilce M. Martinez Rossi

FENÓTIPO = GENÓTIPO
+
AMBIENTE



O que é o genoma?

Projetos Genoma



International Human Genome Sequencing Consortium

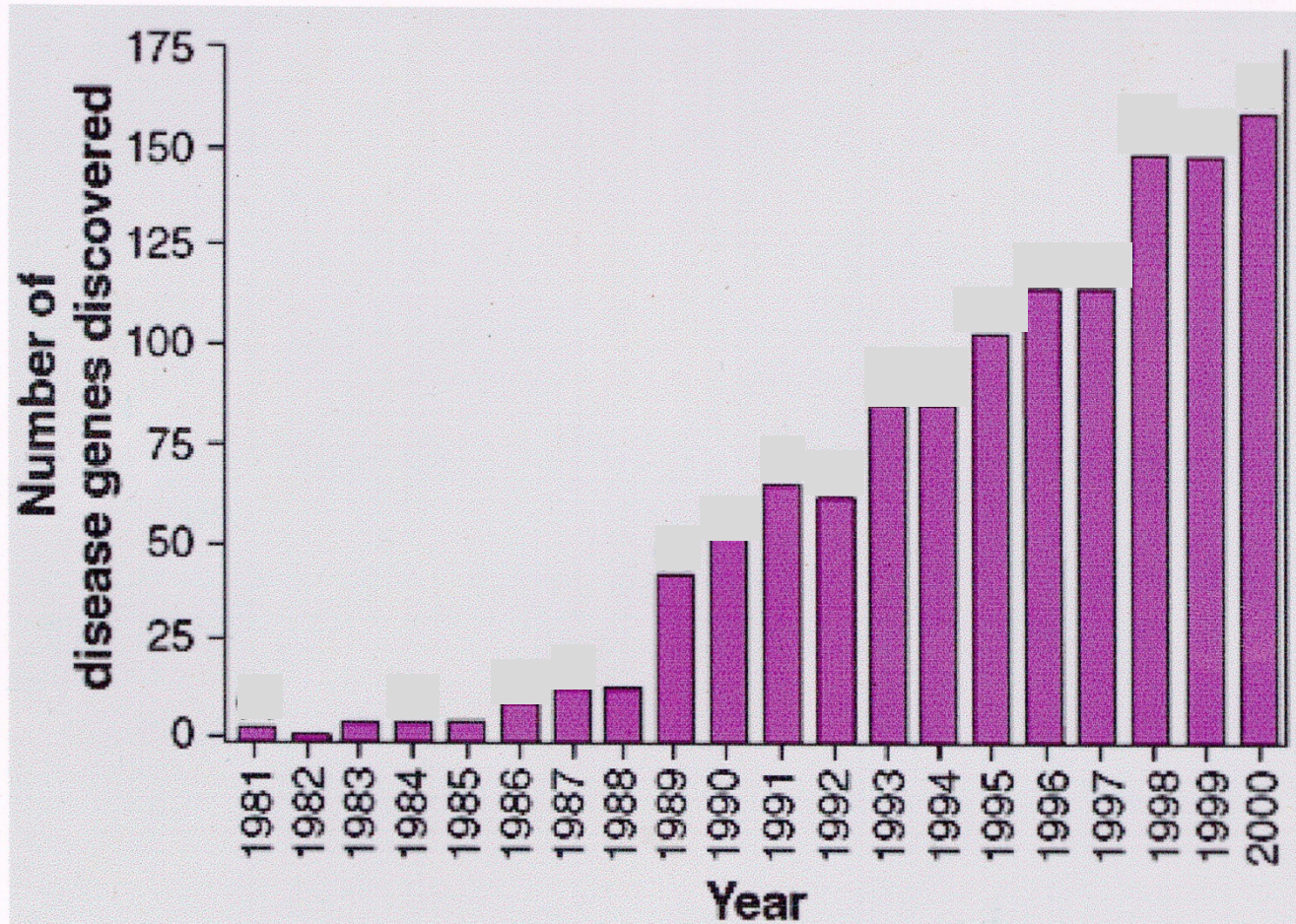


J. Craig Venter et al.
Celera Genomics Group

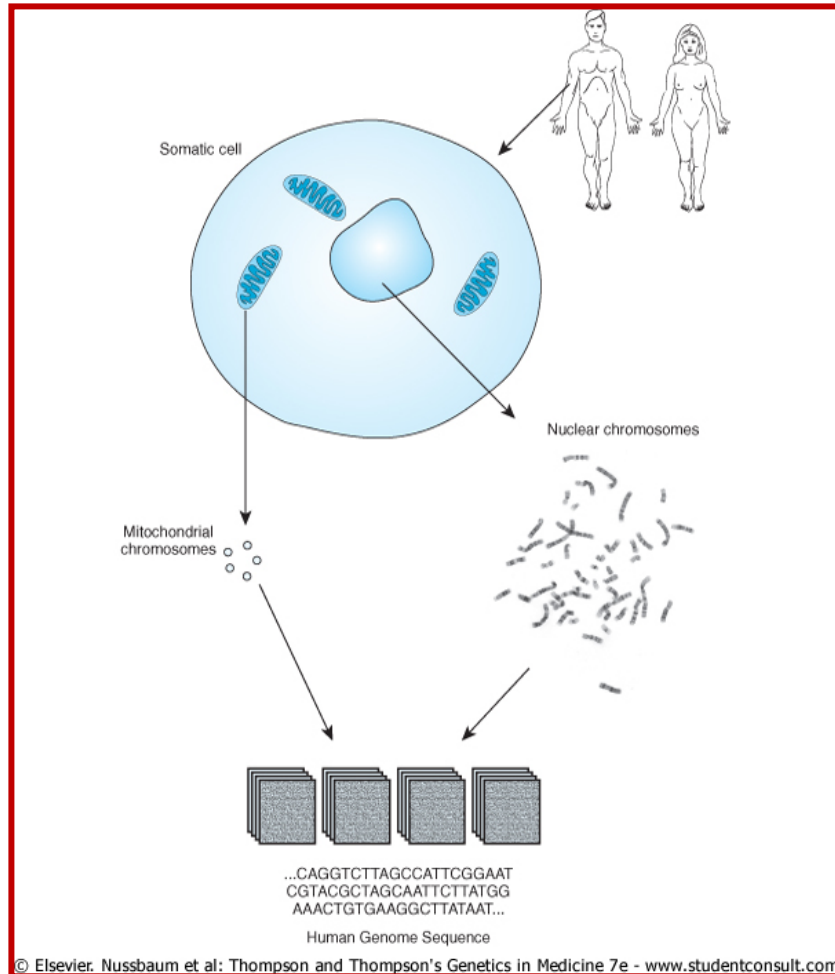


**Genoma: sequencia de DNA
de todos os cromossomos
nuclear e das mitocôndrias
de uma espécie.**

Genes envolvidos em doenças humanas revelados entre 1981-2000



Onde estão os genes?

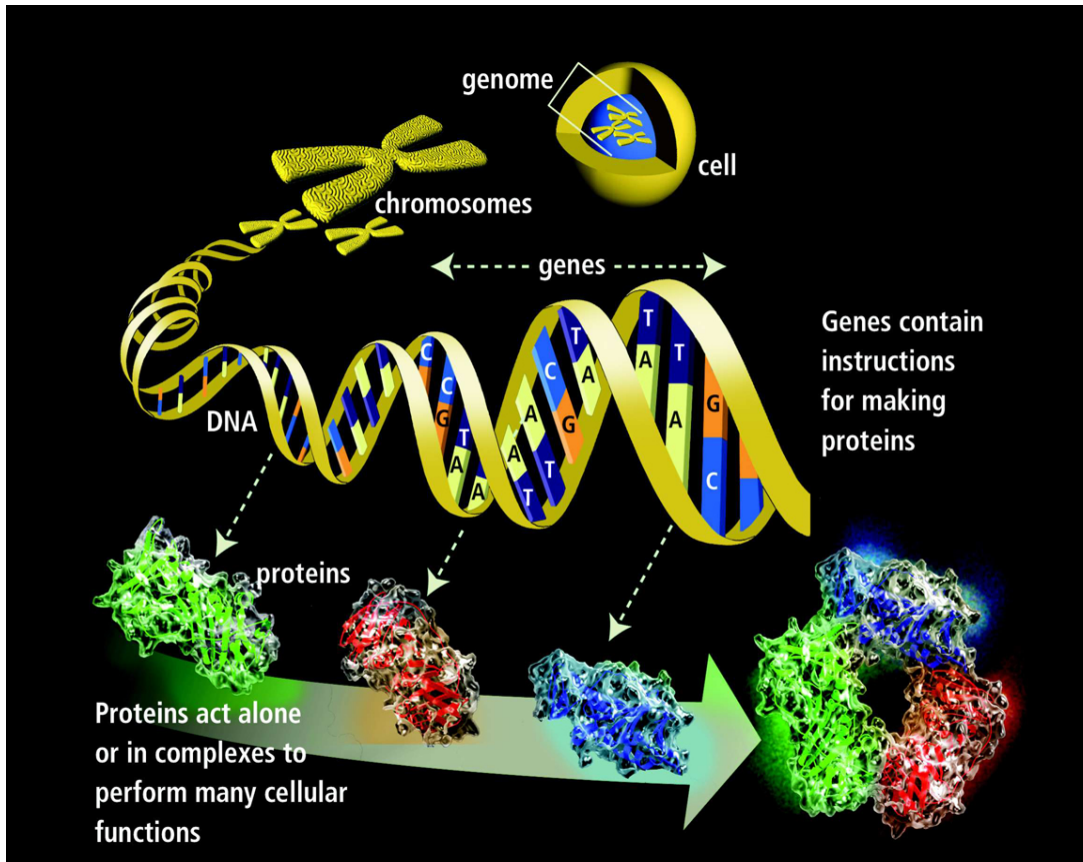


Em todas as células de nosso corpo e de todos os seres vivos



Cromossomos nucleares e mitocondriais

Informação Genética na célula



Cada célula humana tem:

46 cromossomos

2 metros de DNA

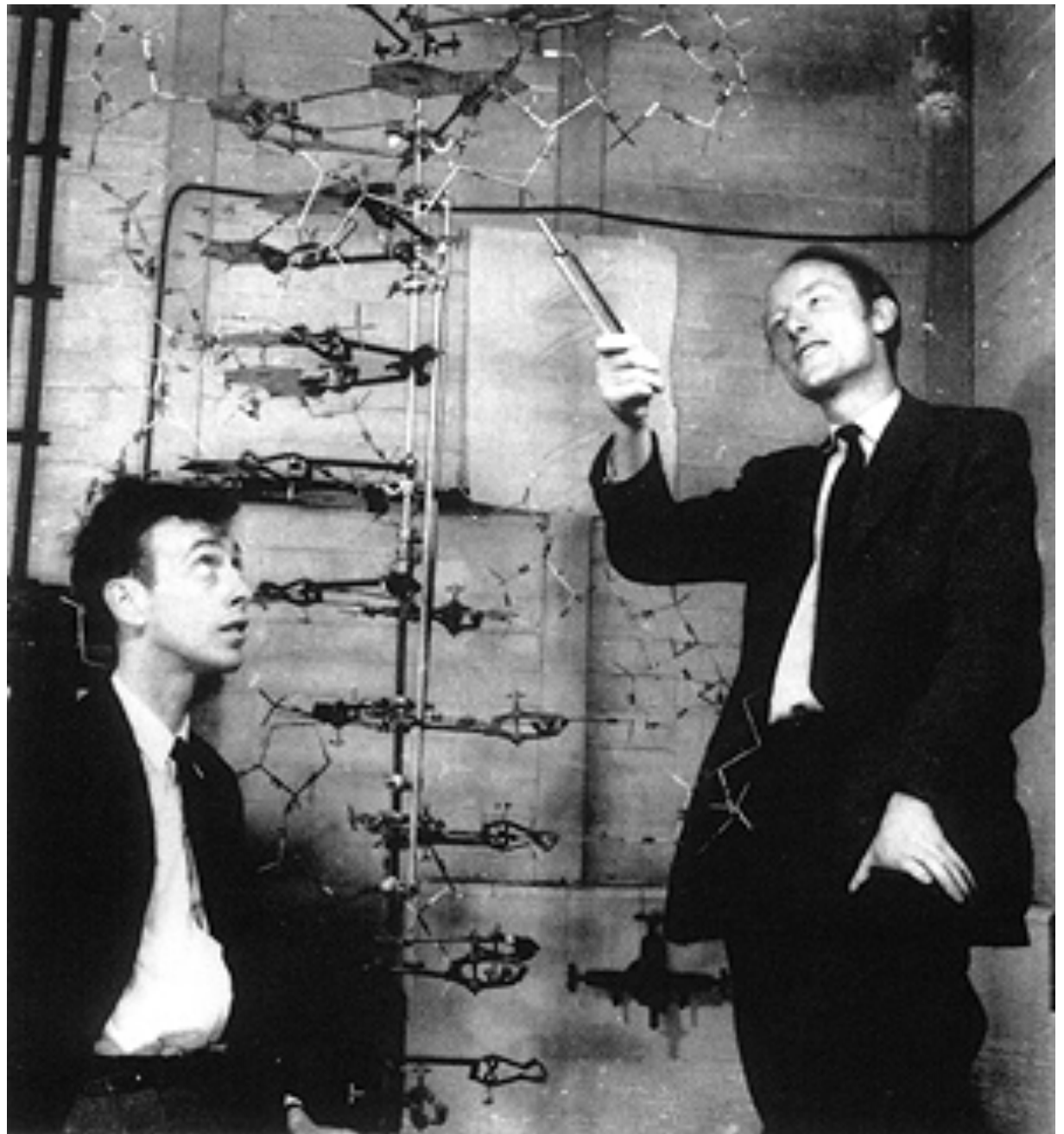
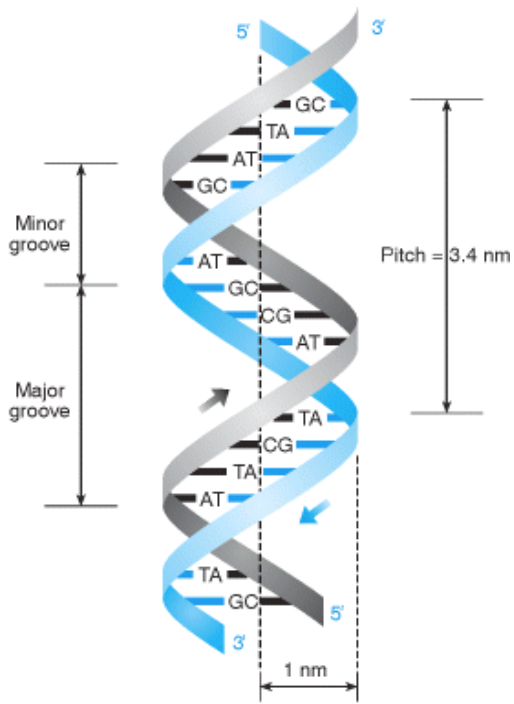
3 bilhões de subunidades de DNA (bases A, C, T, G)

+ DNA mitocondrial

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

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 Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of the two

is a residue on each chain evolution. We have assumed an adjacent residues in the same structure repeats after 10 residues, after 34 Å. The distance from the fibre axis is 10 Å. At the outside, cations have easy

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

The novel feature of the structure is in which the two chains are joined by purine and pyrimidine bases. The bases are perpendicular to the fibre axis. They are together in pairs, a single base hydrogen-bonded to a single base on the other chain, so that the two lie side by side in the z-co-ordinates. One of the pairs is the other a pyrimidine for purine. The hydrogen bonds are made as follows: between the amino group of the pyrimidine position 1 and the carbonyl group of the pyrimidine position 6.

If it is assumed that the structure is the most stable



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



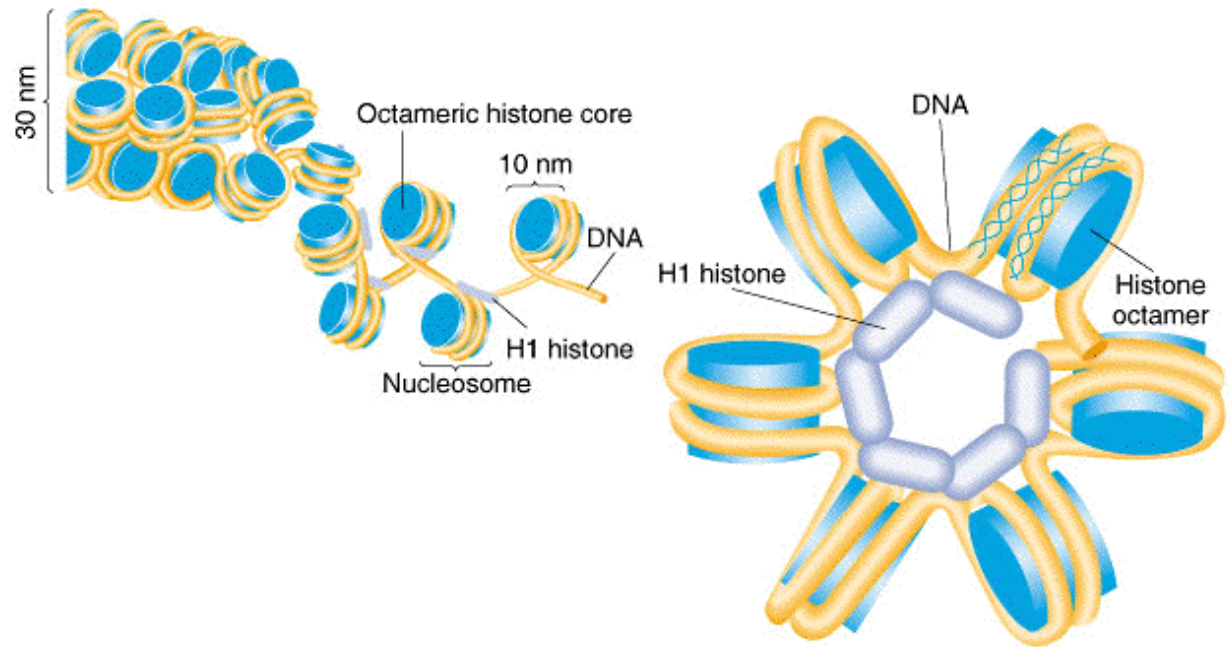
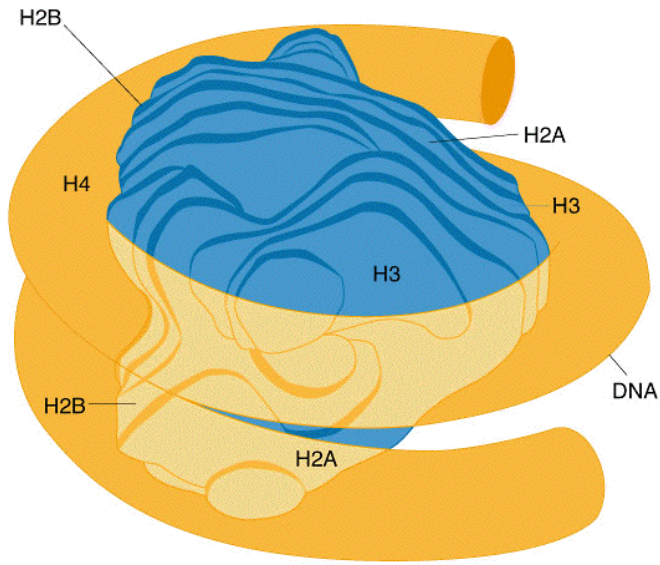
James Dewey
Watson



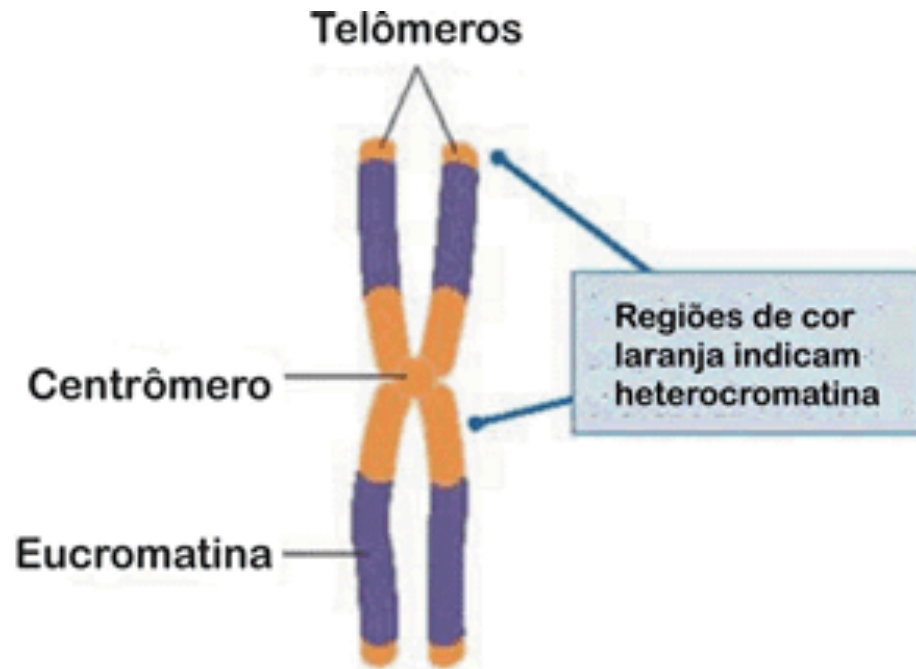
Maurice Hugh
Frederick Wilkins

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".*

Níveis de empacotamento do DNA



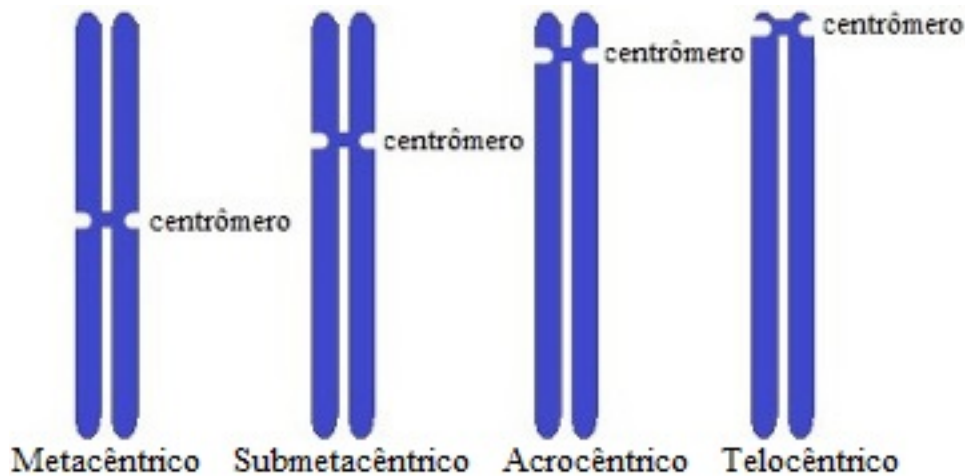
Centrômeros e Telômeros



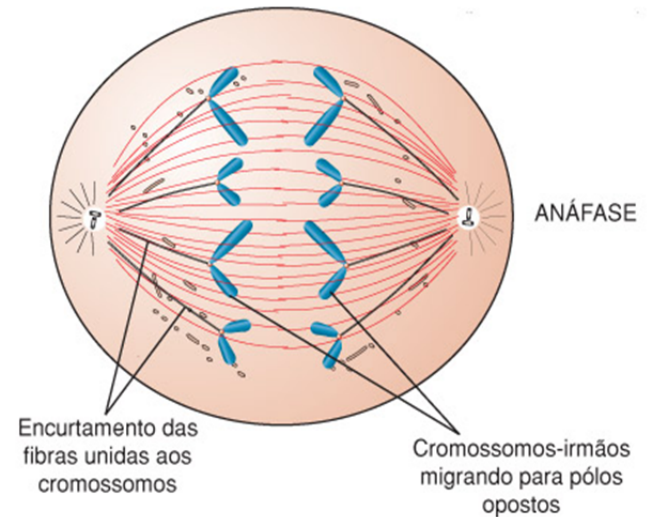
Sequencia repetida nos telômeros humanos: TTAGGG

Posição e função dos centrômeros

Posição dos Centrômeros



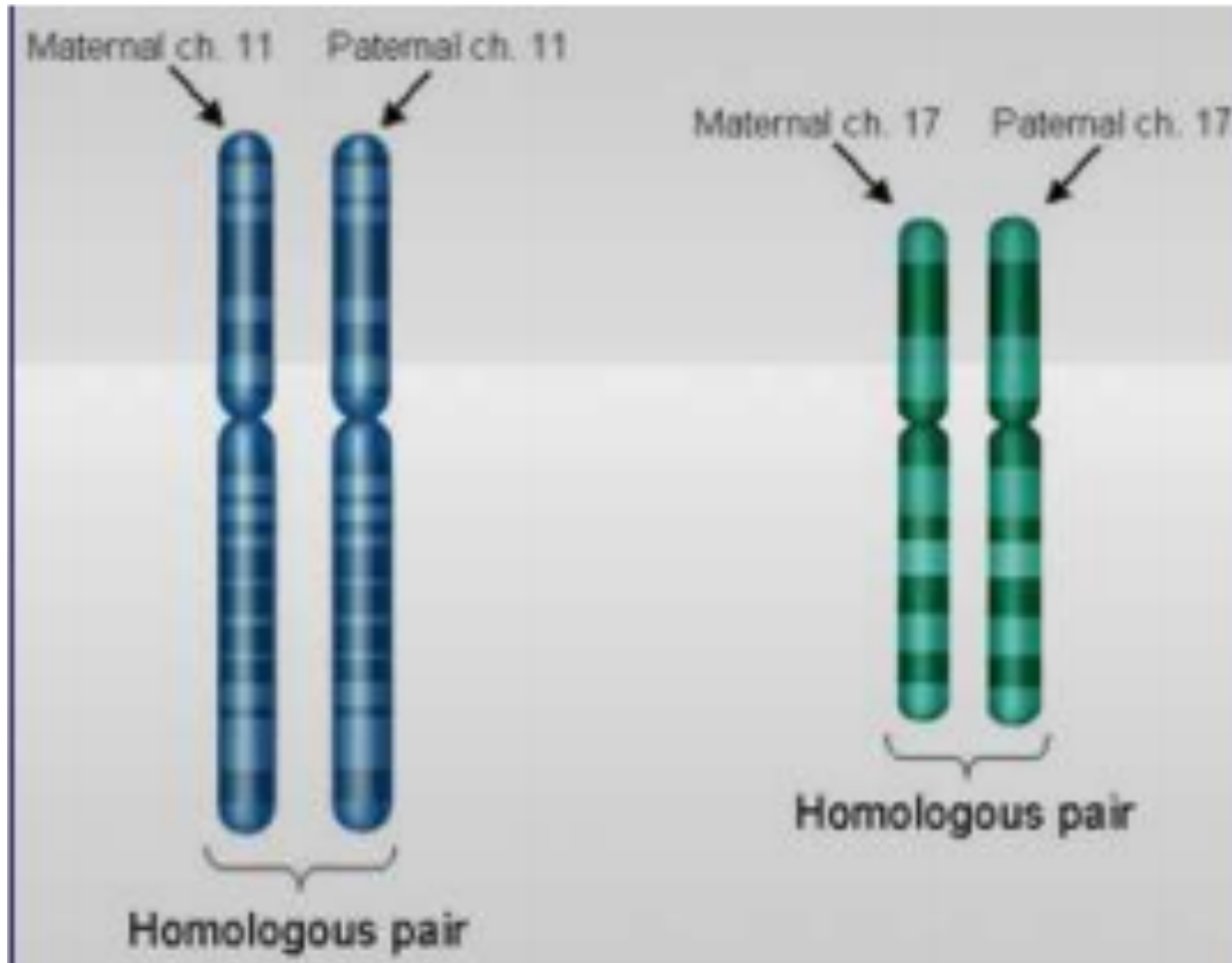
Divisão Celular



Cromossomos Homólogos

Cromossomo 11

Cromossomo 17



Principais tipos de doenças genéticas

- **Monogênica:** anemia falciforme, fibrose cística, albinismo
- **Multifatorial (combinação gênica que gera predisposição):** hipertensão, doenças cardíacas
- **Transtornos cromossômicos:** síndrome de Down, síndrome de Turner
- **Distúrbios mitocondriais:** O acúmulo de mutações no DNA mitocondrial é associado a um aumento do risco de certos distúrbios relacionados à idade, como doenças cardíacas, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

Exemplos de doenças monogênicas



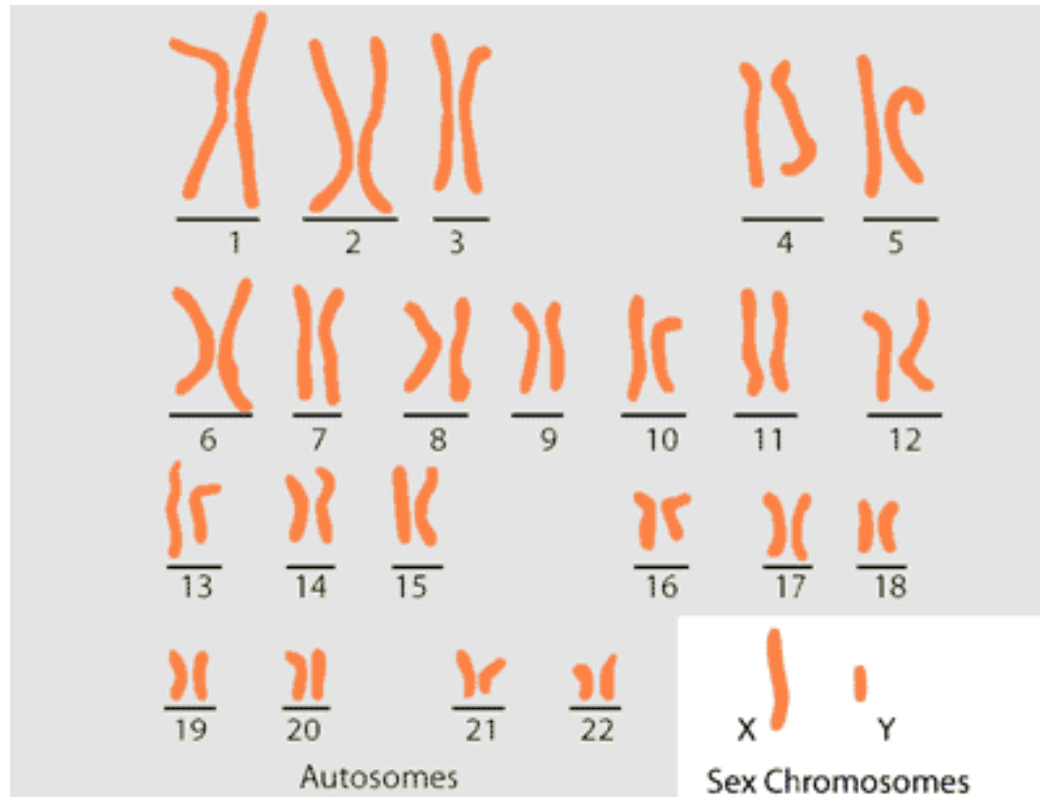
Acondroplasia: substituição de uma glicina por arginina no domínio transmembranar do receptor do fator de crescimento fibroblástico 3

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



Cromossomos Humanos

Cariótipo Humano



The Human Genome

The Human Genome is the total of the genetic information that is held in each human cell. It is usually made up of 46 chromosomes: 22 pairs of autosomes and 1 pair of sex chromosomes, which are usually X and X for females and X and Y for males.

Exemplo de transtorno cromossômico

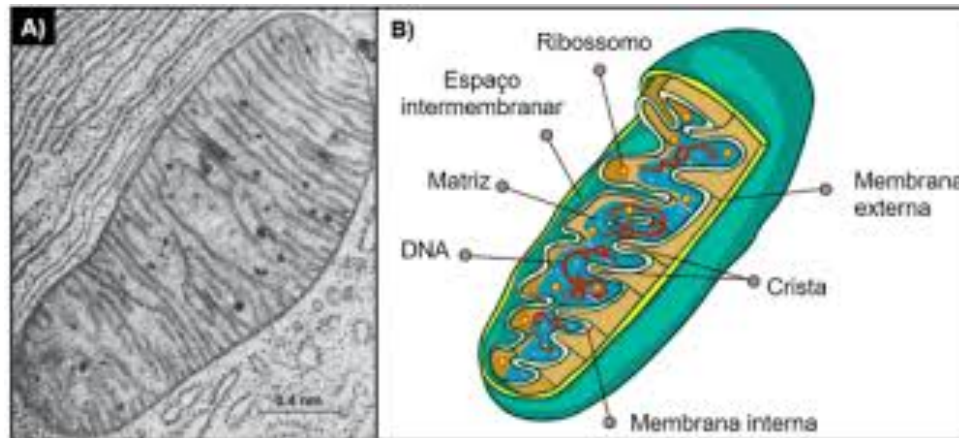


Síndrome de Down

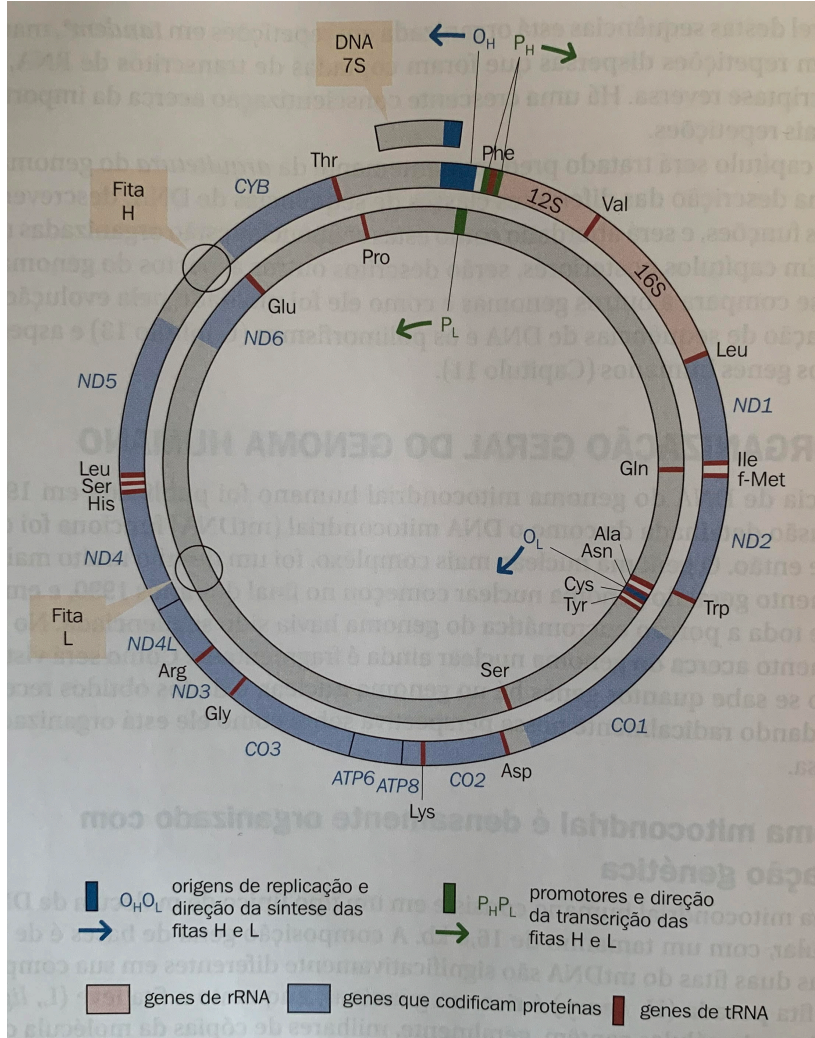
Mitocondria

As mitocôndrias convertem a energia dos alimentos em uma forma que as células podem usar (ATP).

Cada célula contém milhares de mitocôndrias localizadas no citoplasma.



DNA mitocondrial humano (circular)



24 genes codificam para RNA (22 tRNA, 2 rRNA).

13 genes codificam para proteínas dos complexos respiratórios e participam da fosforilação oxidativa (produção de ATP).

Outras proteínas destes complexos são codificadas por genes nucleares.

37 genes mitocondriais: 28 codificados pela fita H e 9 pela fita L.

Mutações em genes mitocondriais

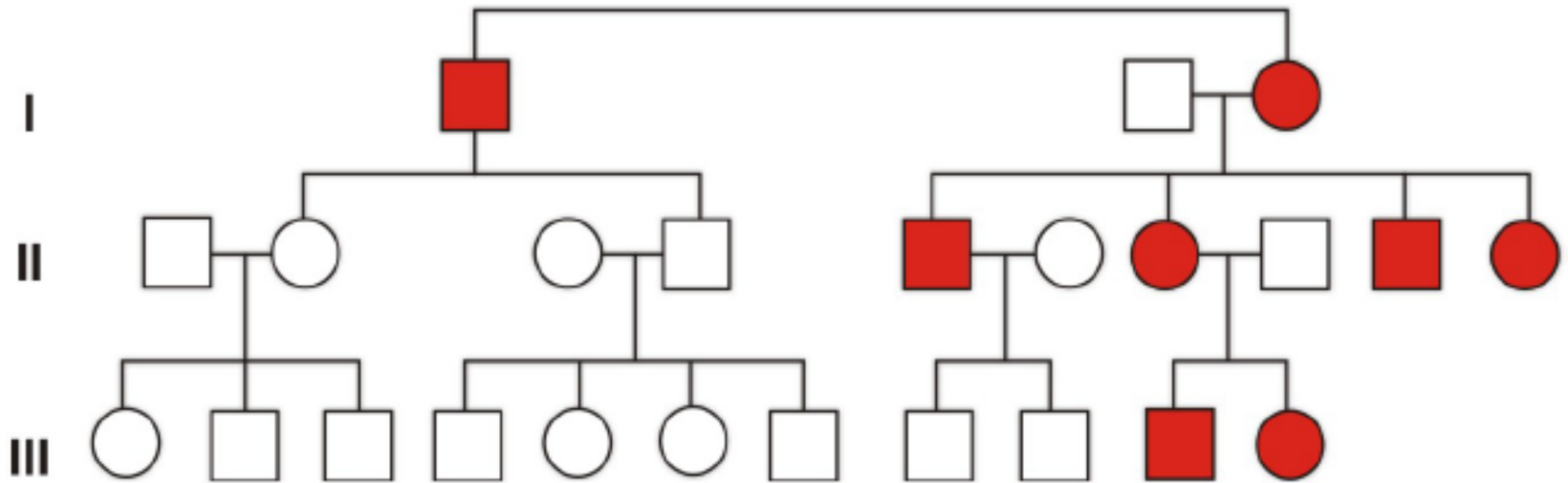
As consequências para a saúde variem amplamente e incluem fraqueza muscular e perda de energia, problemas de movimento, diabetes, insuficiência renal, doença cardíaca, perda de funções intelectuais (demência), perda auditiva e anormalidades envolvendo os olhos e visão.

A maioria das células do corpo contém milhares de mitocôndrias, cada uma com uma ou mais cópias do DNA mitocondrial. Essas células podem ter uma mistura de mitocôndrias contendo DNA mutado e não mutado (heteroplasmia). A gravidade de muitos distúrbios mitocondriais está associada à porcentagem de mitocôndrias contendo uma mutação genética específica.



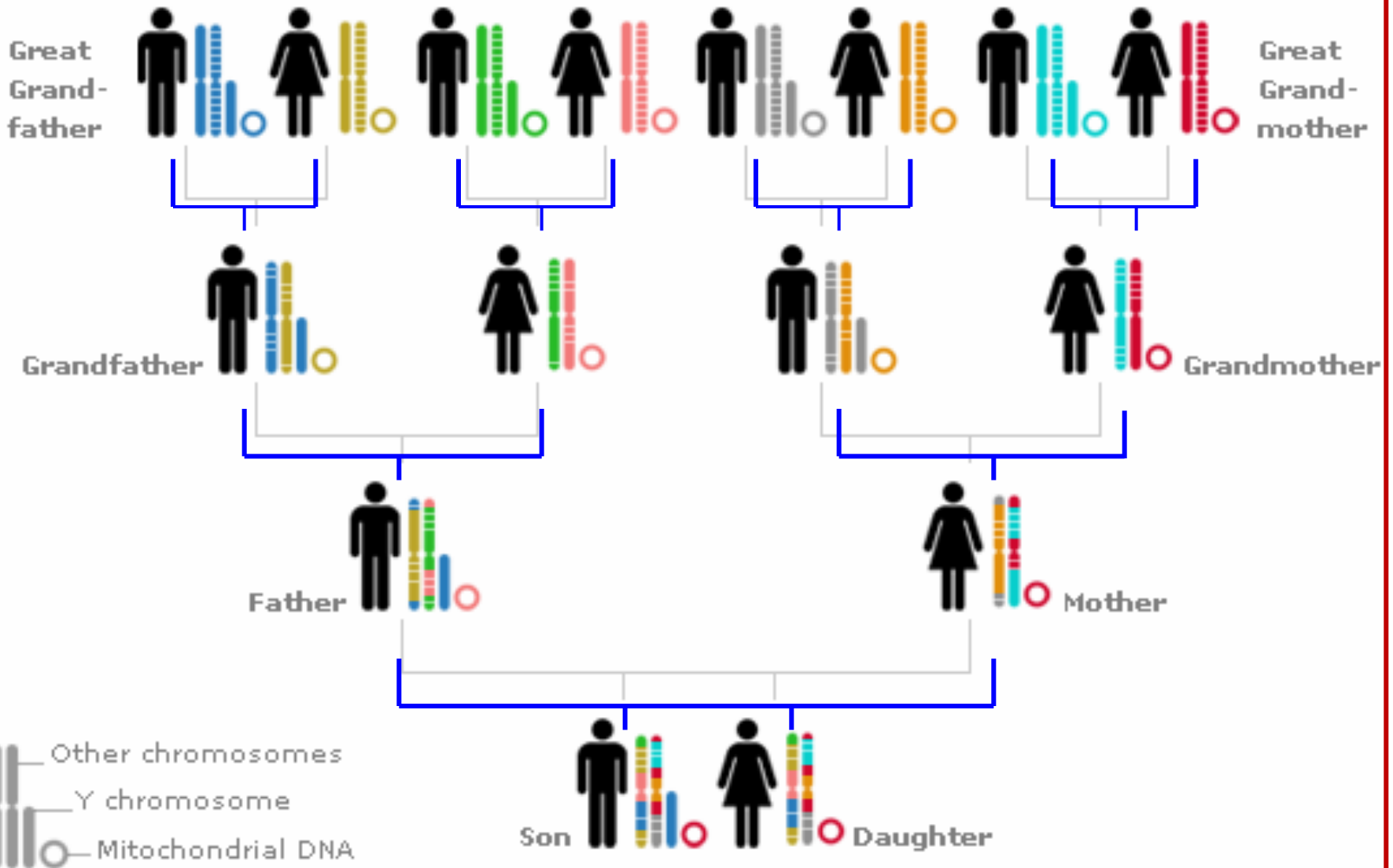
<https://ghr.nlm.nih.gov/mitochondrial-dna#conditions>

Padrão de herança mitocondrial (materna)



Presença de mutações representadas em vermelho

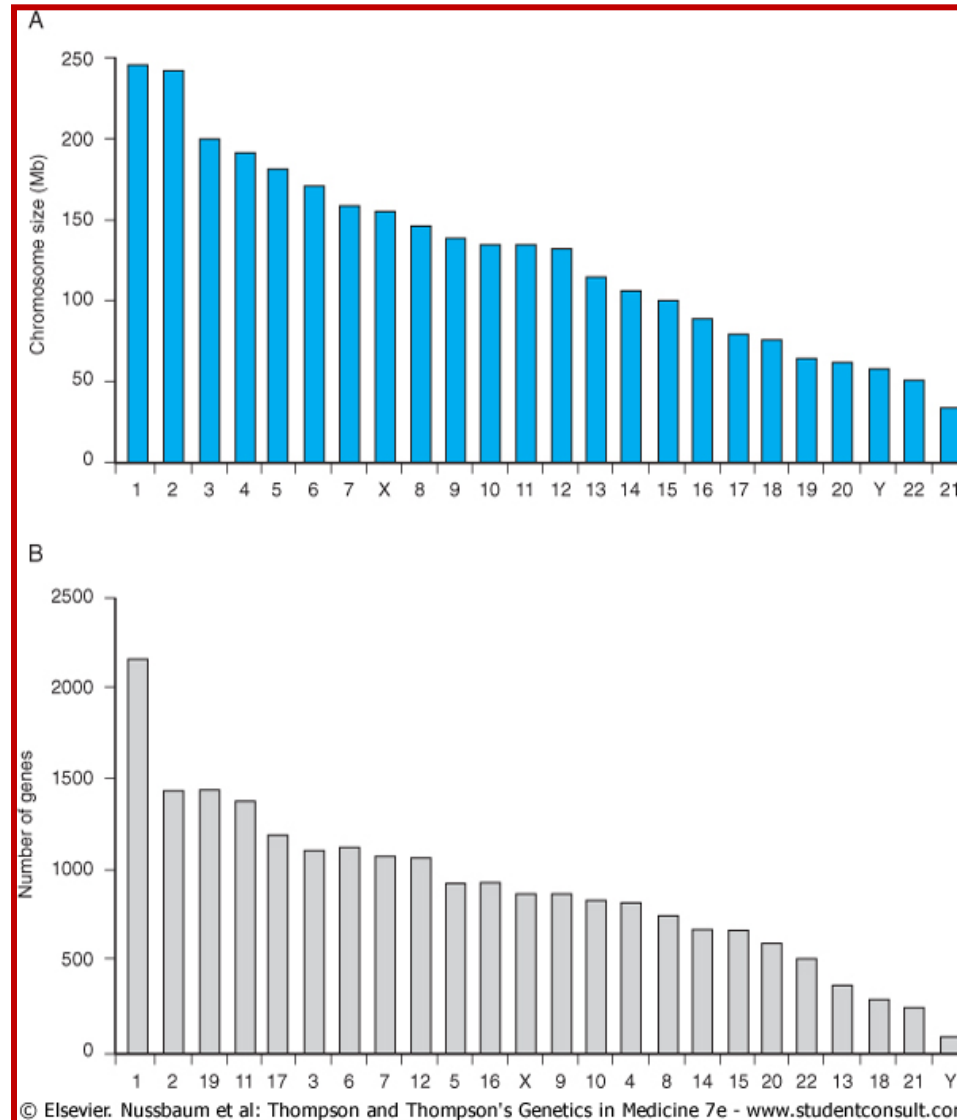
Herança mitocondrial e do cromossomo Y



**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

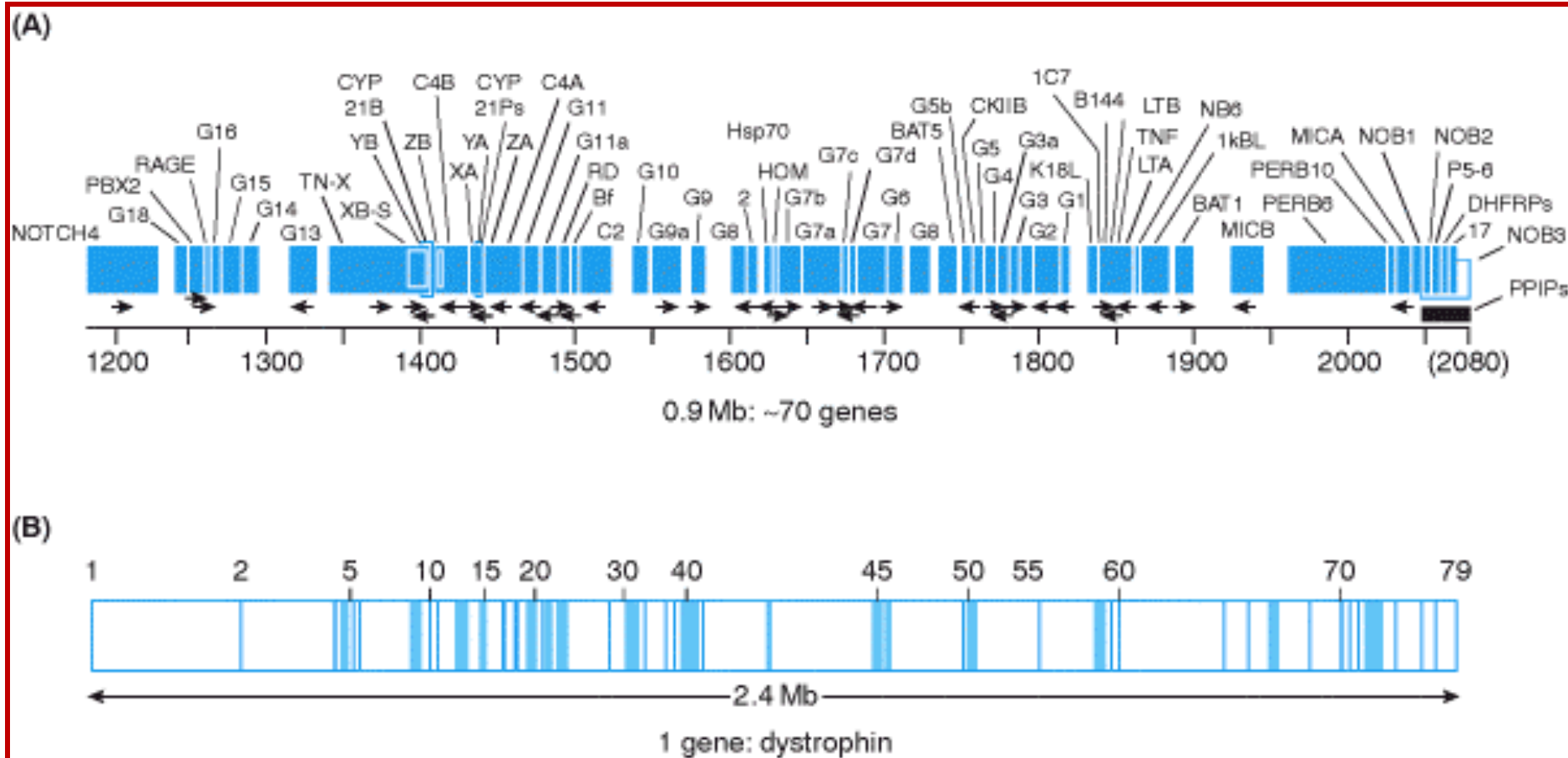
Tamanho dos cromossomos



Número de genes por cromossomo

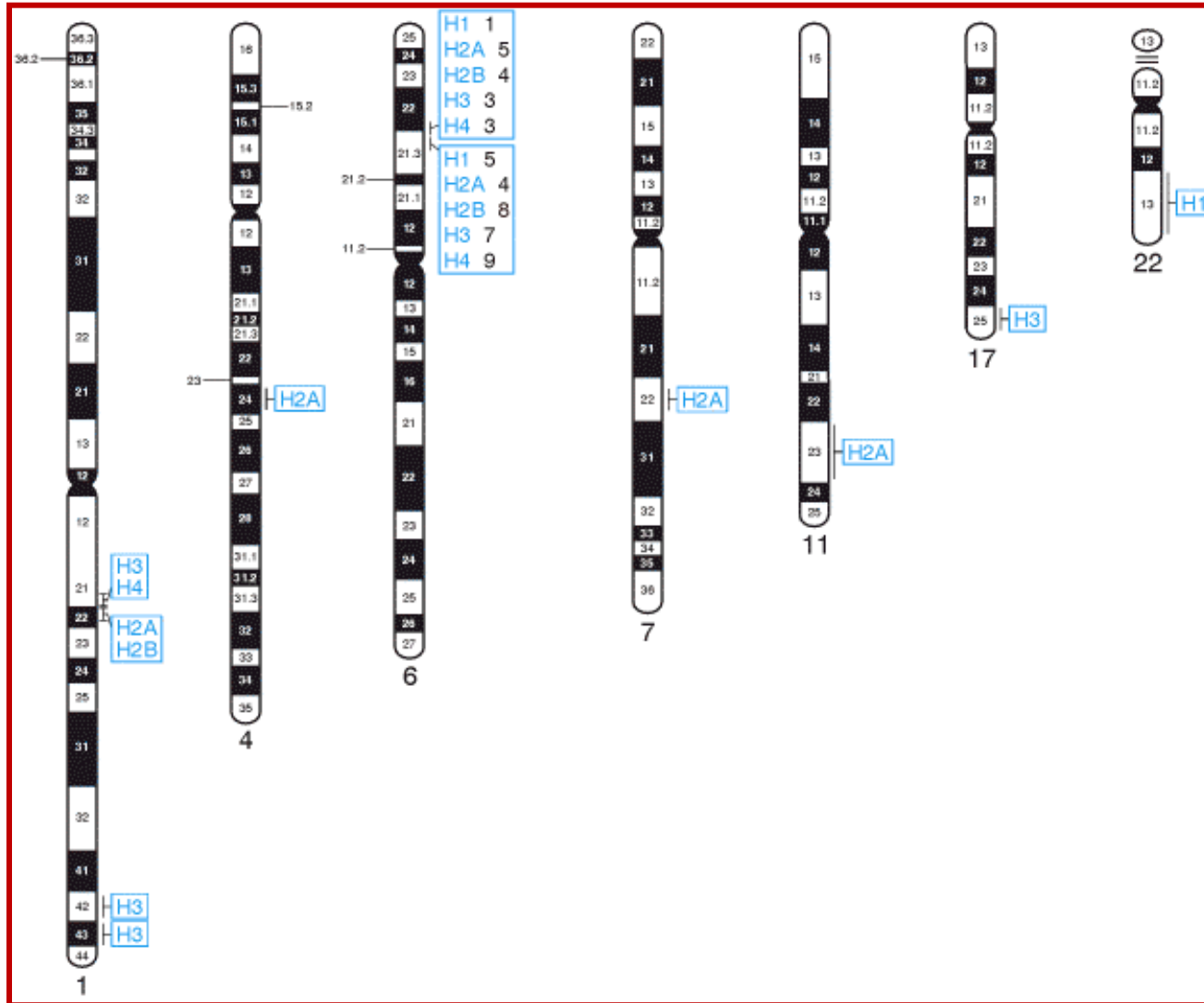


Contraste entre as densidades gênicas humanas (tamanho dos genes)



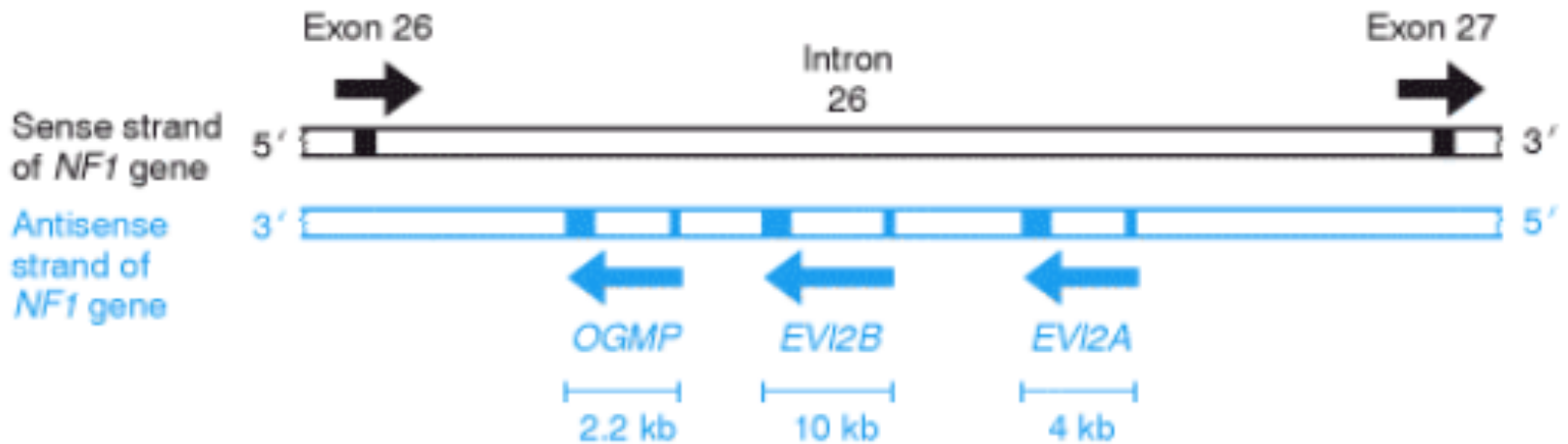
1 Mb = 1 milhão de nucleotídeos

Genes Humanos envolvidos na síntese de histonas

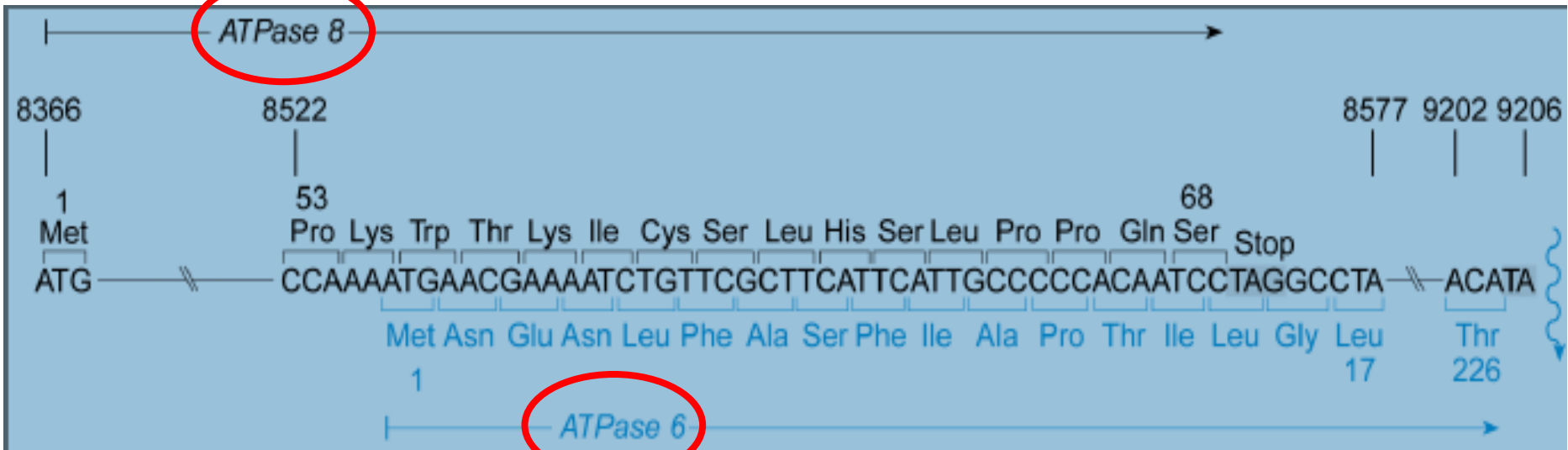


**Genes com funções semelhantes encontram-se dispersos no genoma.
Várias cópias de genes fundamentais.**

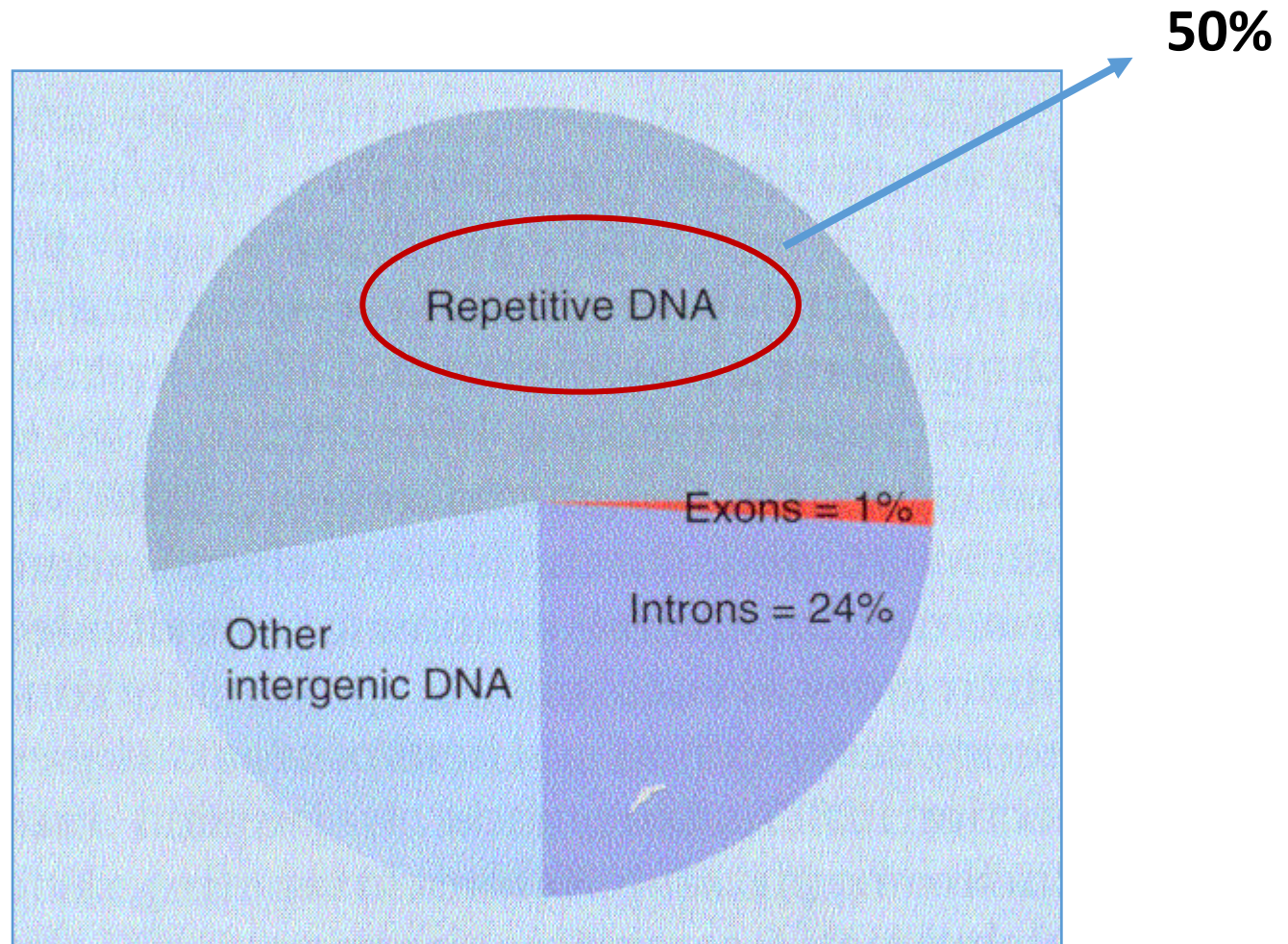
Peculiaridades da organização gênica: Três genes dentro de um intron de outro gene no sentido oposto



Peculiaridades da organização gênica: Genes mitocondriais sobrepostos no mesmo sentido



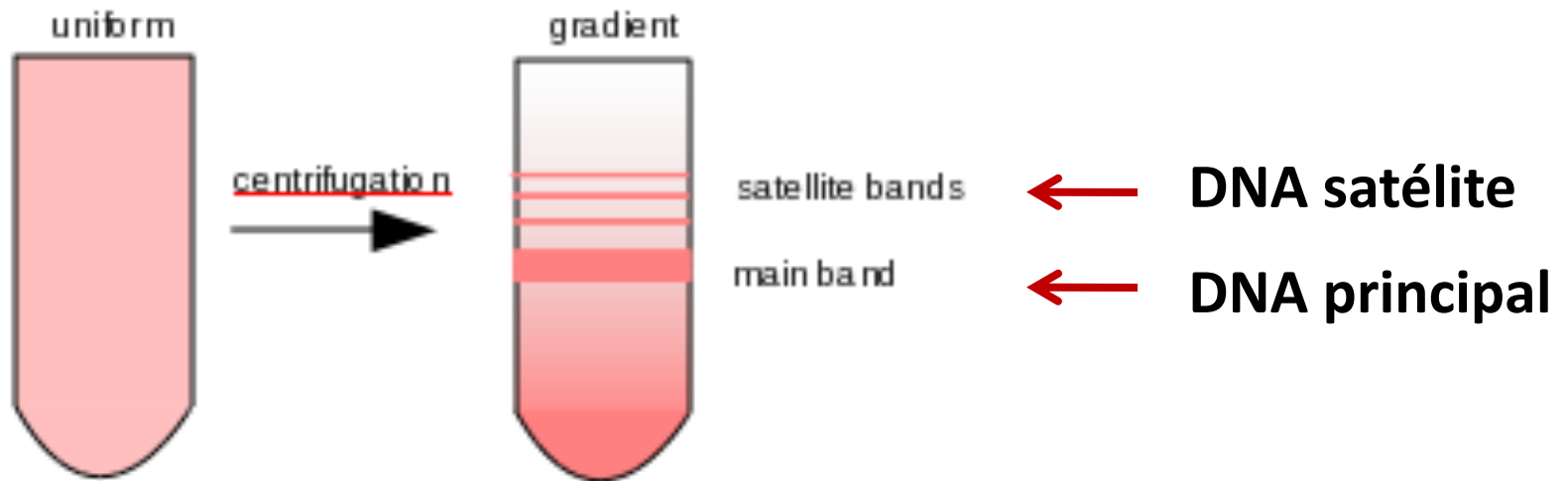
Genoma Humano: tipos de DNA



Sequências 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)**



Bibliografia

Strachan & Read

Genética Molecular humana

Cap: Organização do genoma Humano

Thompson & Thompson

Genética Médica

**Cap: O genoma Humano: Estrutura e
função**

Exercícios de revisão

1. Que tipo de herança ocorre para o DNA mitocondrial? Quão autônoma é a maquinaria de síntese proteica mitocondrial?
2. Como os cromossomos são classificados com relação a posição dos centrômeros?
3. O que são cromossomos homólogos?
4. O que é cariótipo? Como é constituído o cariótipo da espécie humana de um indivíduo normal? Para que o cariótipo é feito?
5. Qual a relação entre o tamanho dos cromossomos e a quantidade de genes que eles tem?
6. O que acontece a um cromossomo que perde seu centrômero?