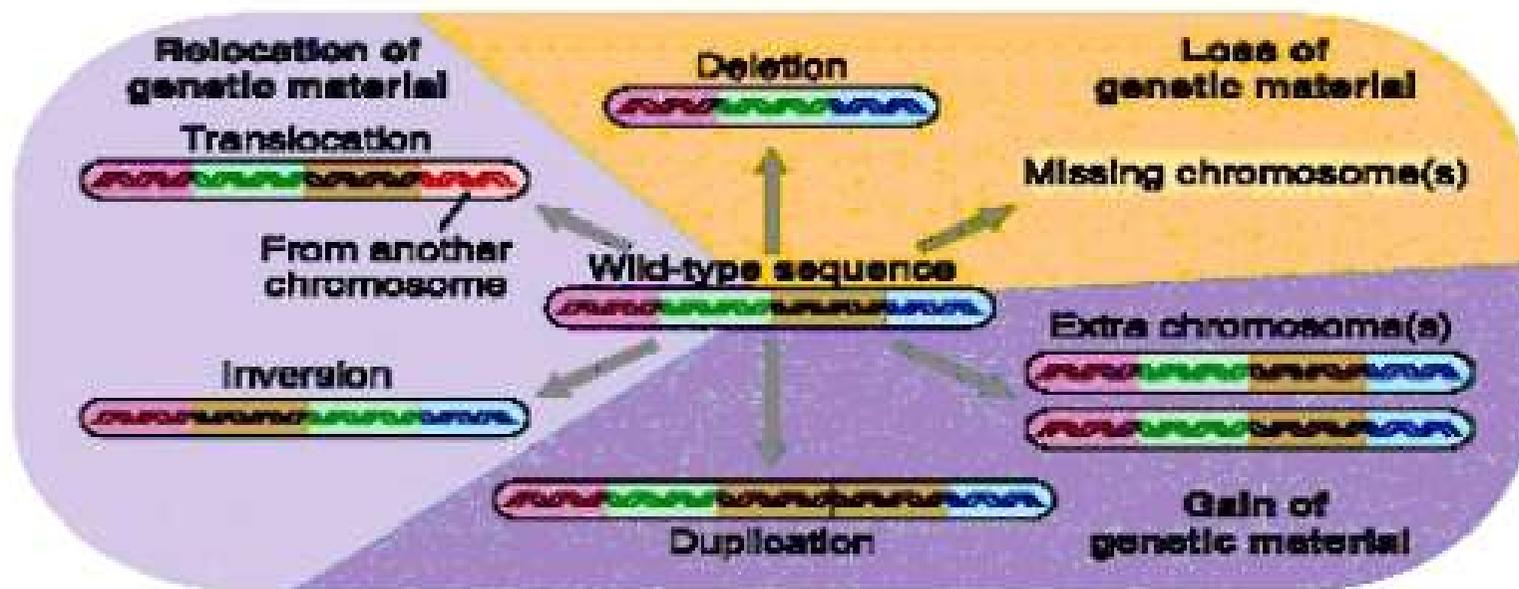


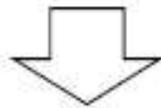
Mutações cromossômicas



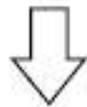
QUE TIPO DE MODIFICAÇÕES PODEM OCORRER NOS GENES QUE HERDAMOS?

Mutações

Génicas

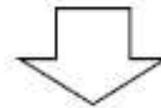


Alteração num único gene, devido a pequenas modificações nos nucleótidos

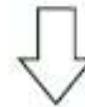


- Silenciosa
- Perda de sentido
- Sem sentido
- Alteração do modo de leitura

Cromossómicas



Alteração da estrutura dos cromossomas, ou do seu número, afectando muitos genes

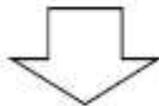


- Deleção
- Duplicação
- Inversão
- Translocação

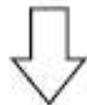
QUE TIPO DE MODIFICAÇÕES PODEM OCORRER NOS GENES QUE HERDAMOS?

Mutações

Génicas

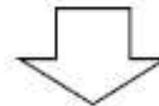


Alteração num único gene, devido a pequenas modificações nos nucleótidos

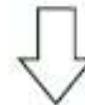


- Silenciosa
- Perda de sentido
- Sem sentido
- Alteração do modo de leitura

Cromossómicas



Alteração da estrutura dos cromossomas, ou do seu número, afectando muitos genes



- Deleção
- Duplicação
- Inversão
- Translocação

Mutações

- Causas:
 - Radiações e.g. UV
 - Química e.g. Fumaça de cigarro
 - Espontaneas
- Tipos:
 - Em células somáticas, pode levar a cancer.
 - Em células germinativas, pode levar a traços novos na progênie.

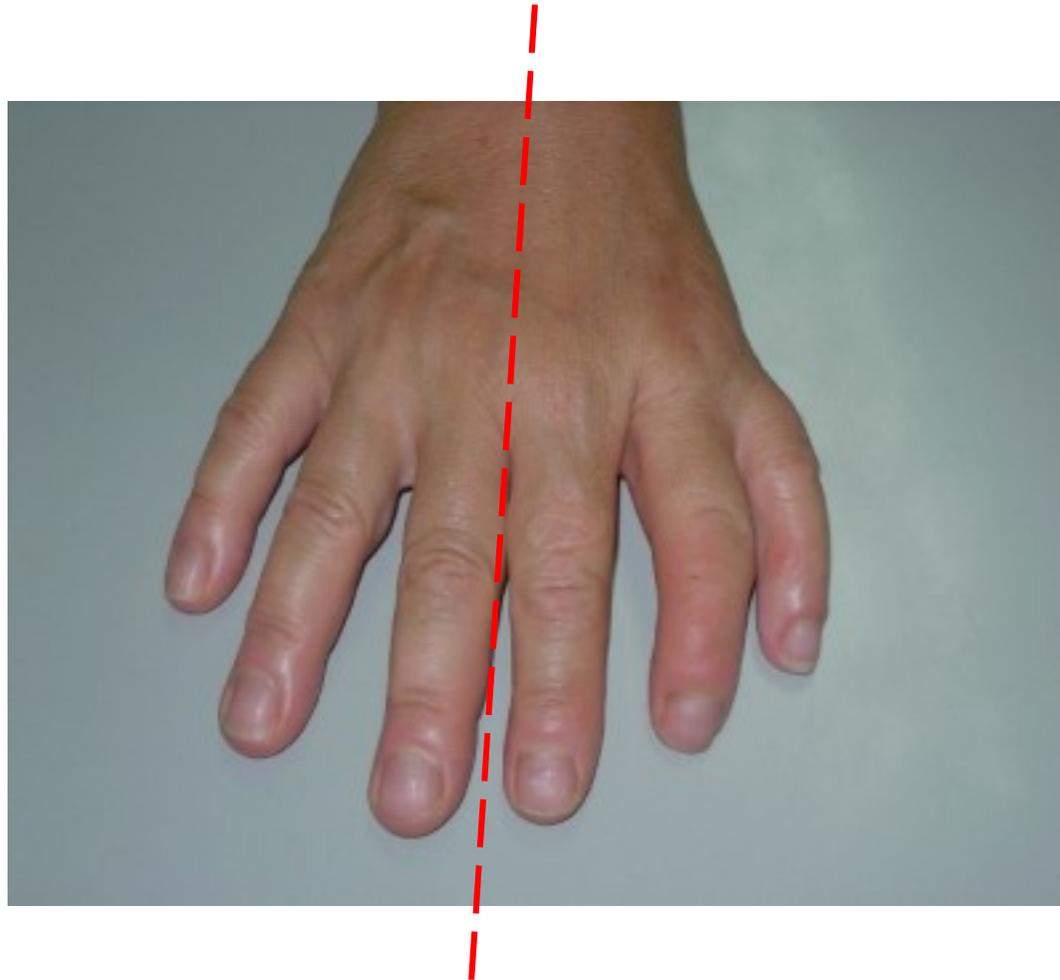
Sapo de oito pernas



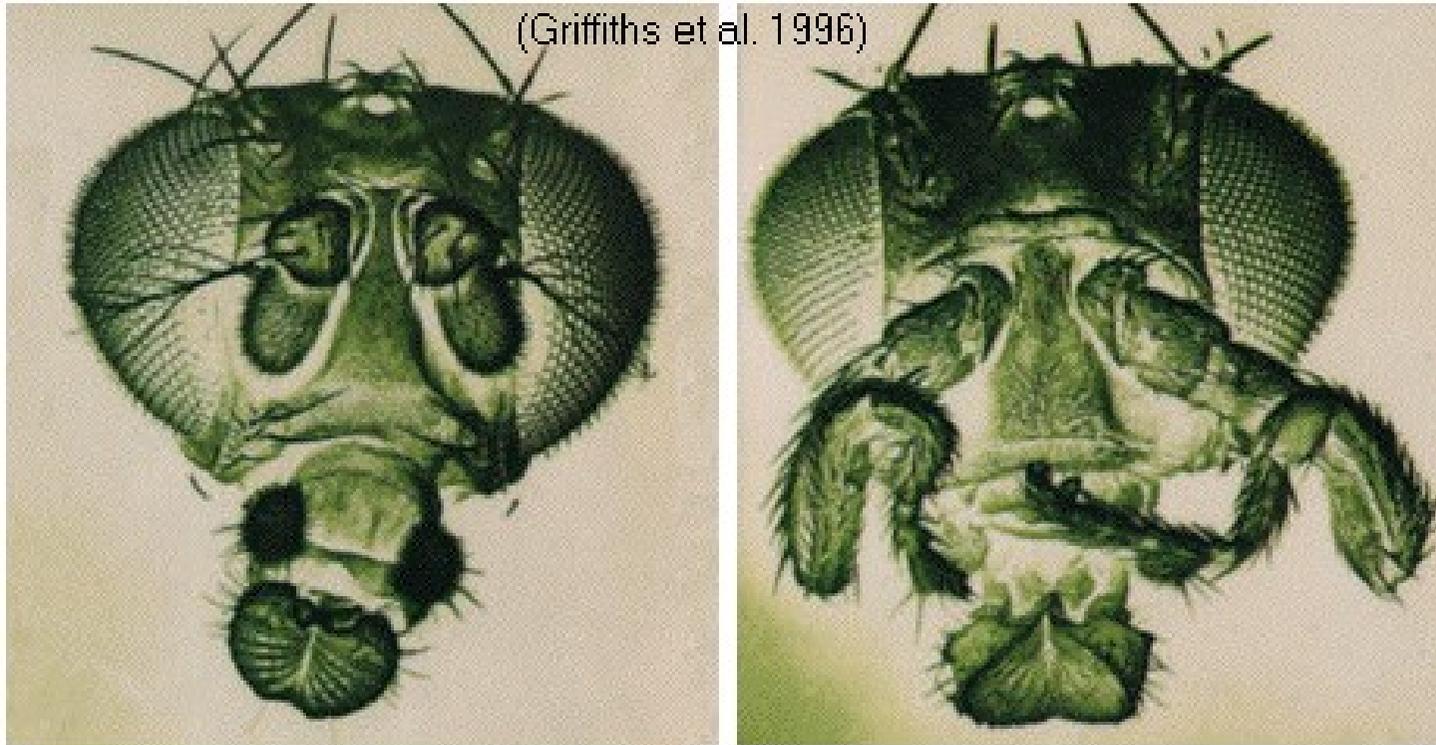
Dedos extra - hexadactilia



Dedos extra - hexadactilia



Pernas X antenas



Trevo de quatro folhas



Gato com um olho azul e outro verde



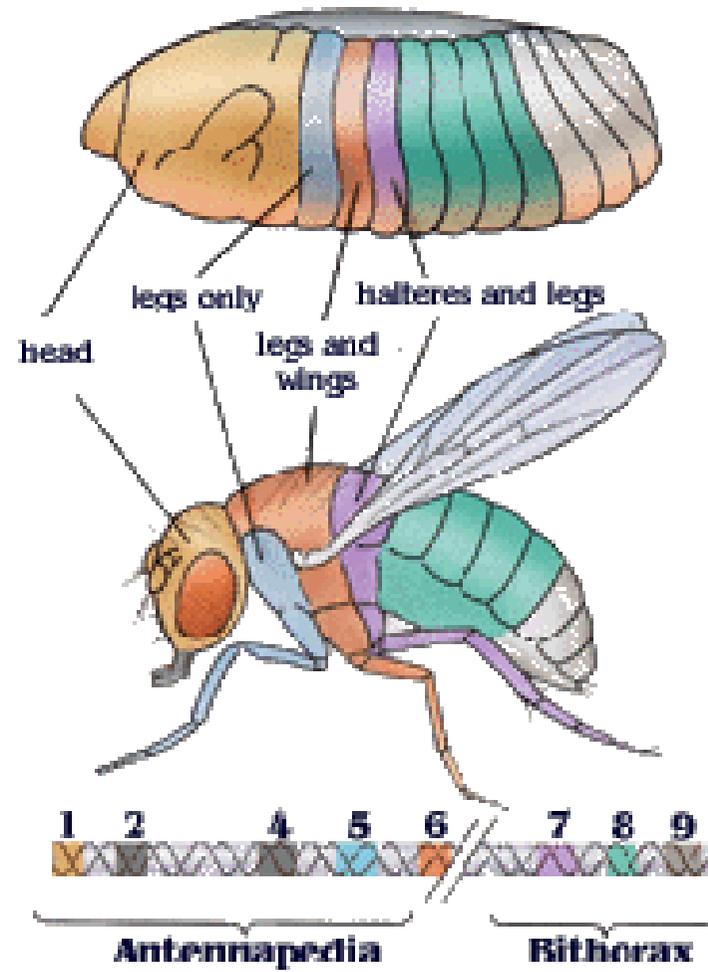
Segmento extra



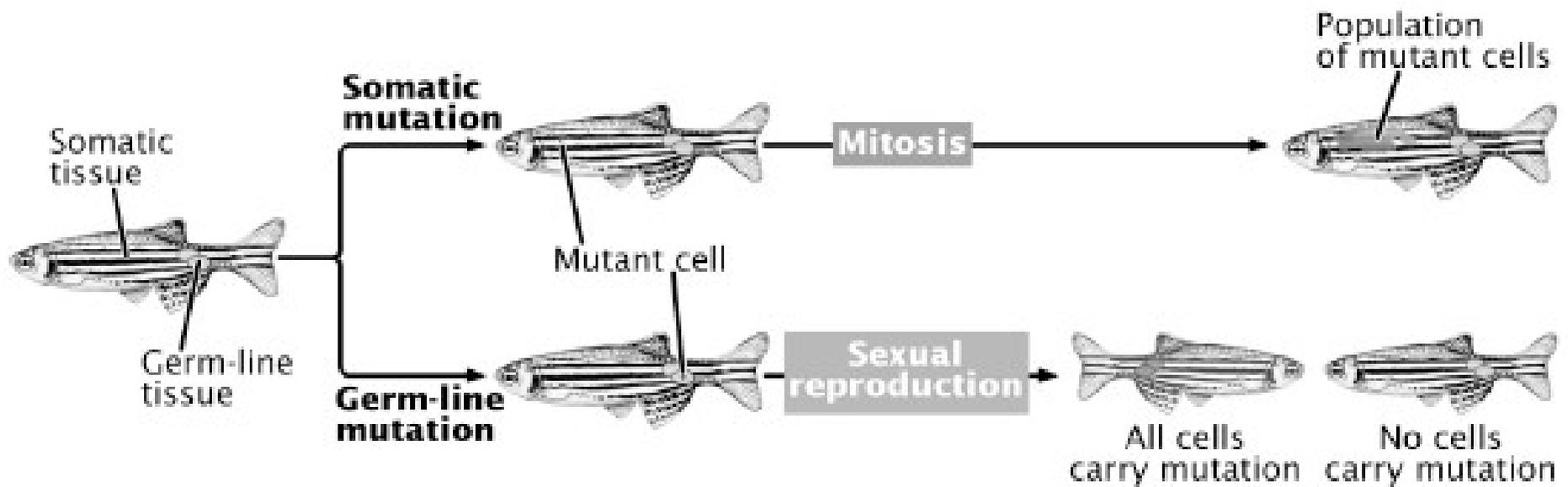
(a)



(b)



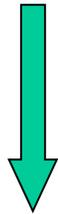
Mutações somáticas X germinativas



Mutações

- Uma mudança em uma célula que altera suas características.
- Geralmente uma mudança na sequência gênica:

...AACTAGGGACATTTACG...



...AACTAGGGCAATTTACG...

Também pode ser uma perda de gene.

Pequenas mudanças no genoma.

DNA synthesis errors and their correction

- Does change in DNA sequence = change in protein sequence?

Gene mutations and DNA repair

- The nature and causes of mutations
- DNA repair mechanisms



Vestigial wings



Curly wings



Bithorax



Dichaeete

Tipos de alterações

**Original
DNA
sequence**

GGG AGT GTA GAT CGT

**(a)
Base
substitution**

GGG AGT GCA GAT CGT

One codon changed

**(b)
Base
insertion**

GGG AGT GTT AGA TCG T

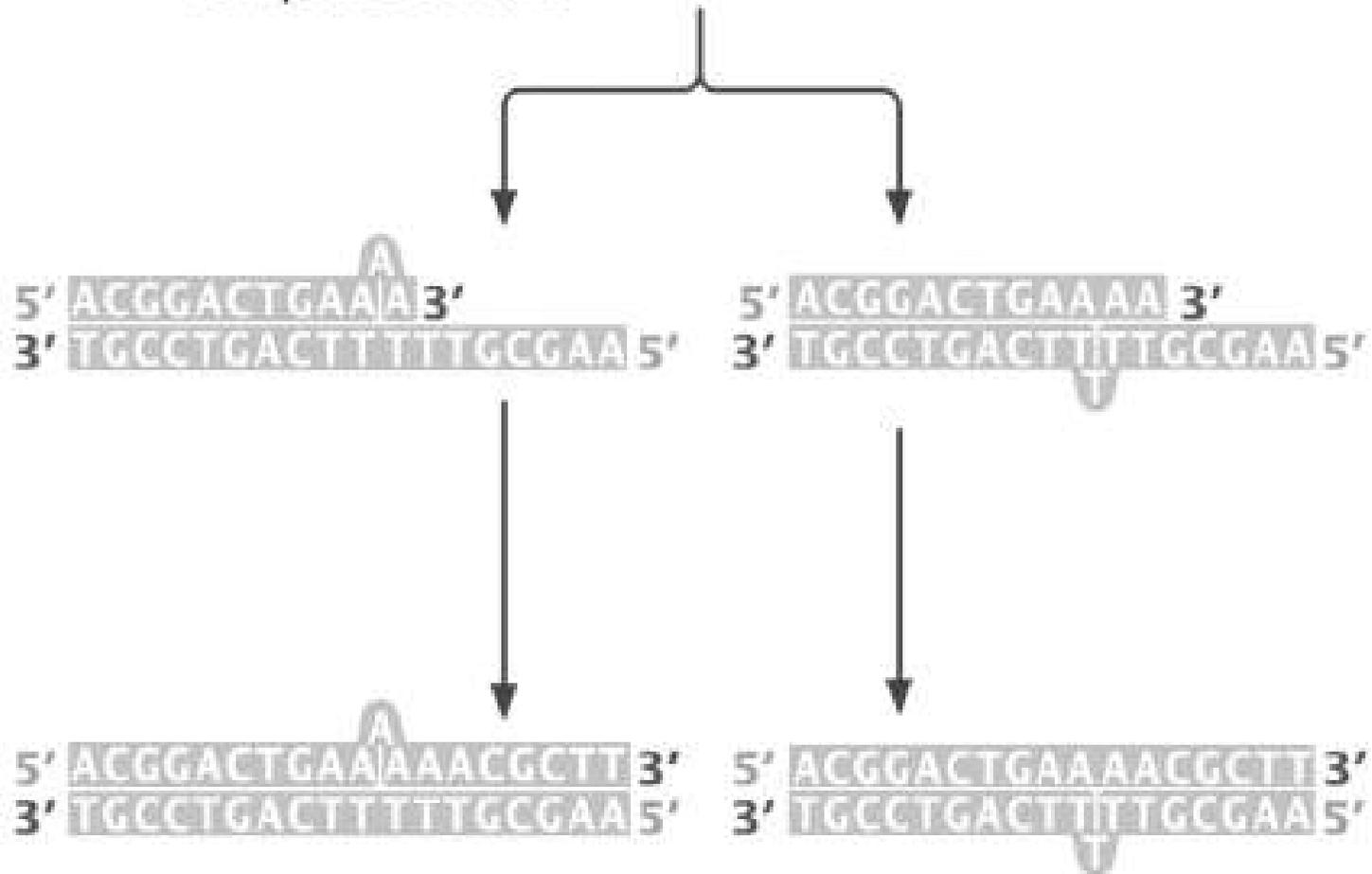
**(c)
Base
deletion**

GGG AGT GAG ATC GT

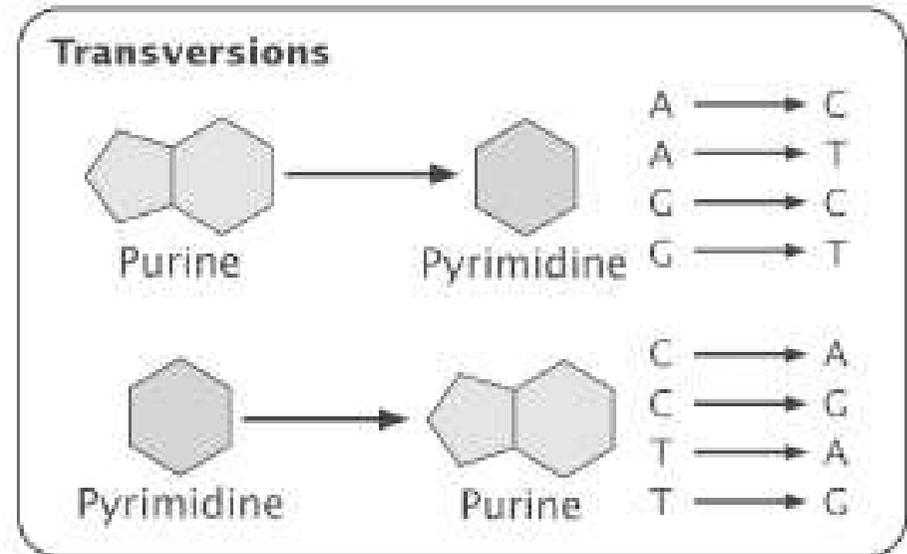
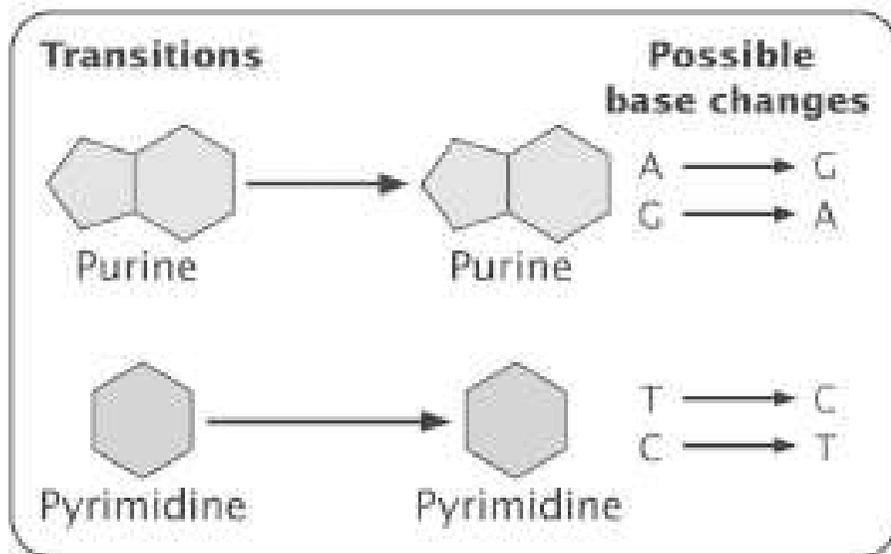
Strand slippage

Produzindo inserções e deleções

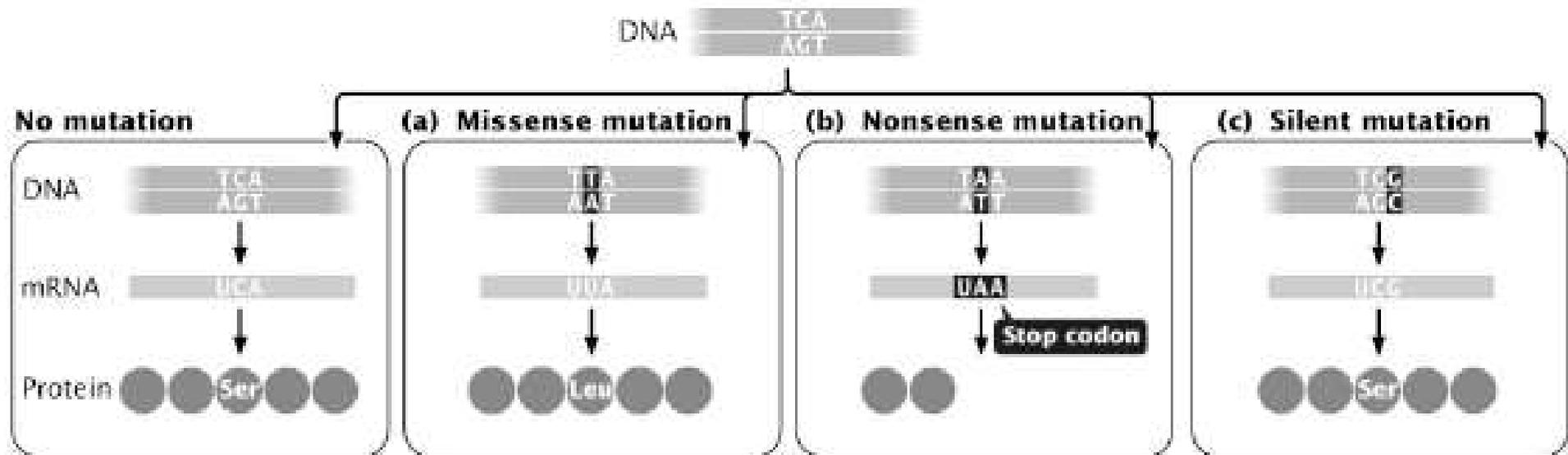
Newly synthesized strand 5' **TACGGACTGAAAA** 3'
Template strand 3' **ATGCCTGACTTTTGGCGAAG** 5'



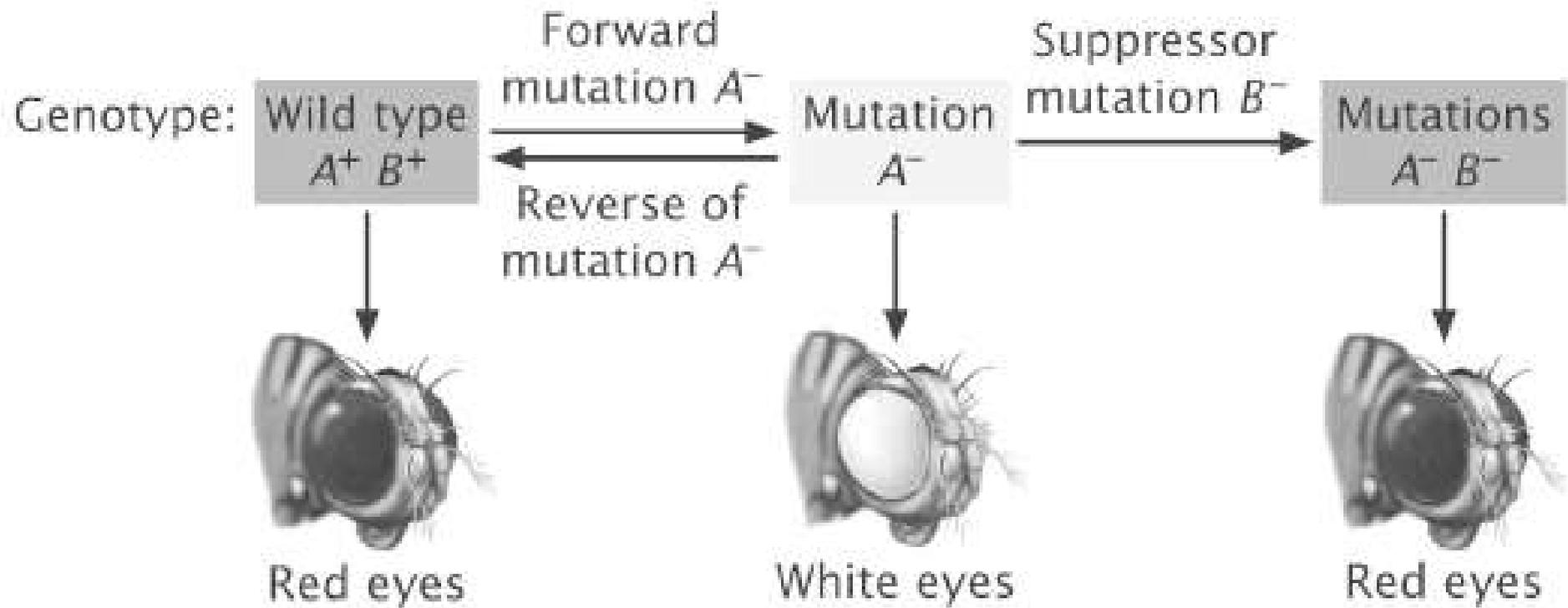
Substituição de bases. Transições e transversões



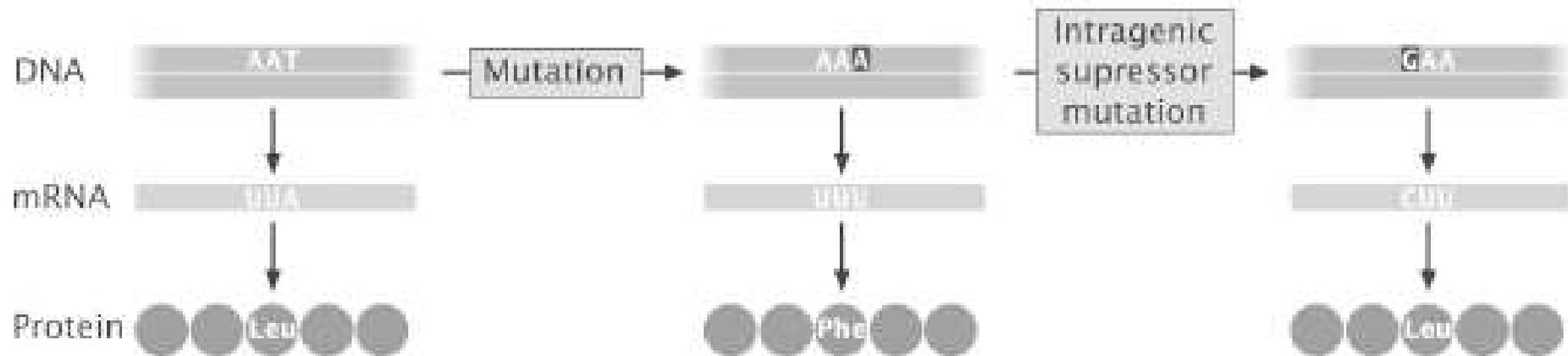
Substituição de base



Tipos de mutações



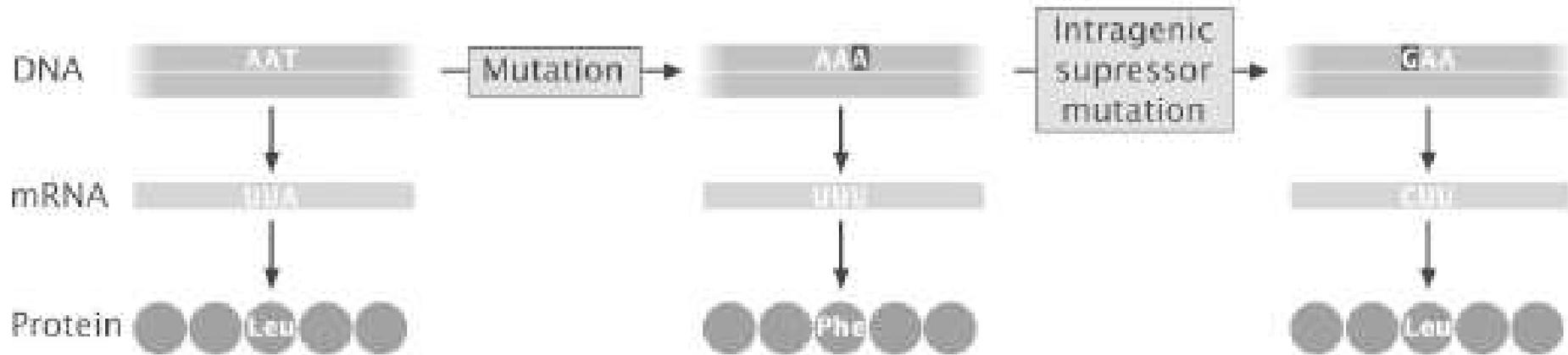
Supressor intragênico



General Rule:

If 1st mutation is a deletion, suppressor is an insertion
If 1st mutation is an insertion, suppressor is a deletion

Suppressor intragênico

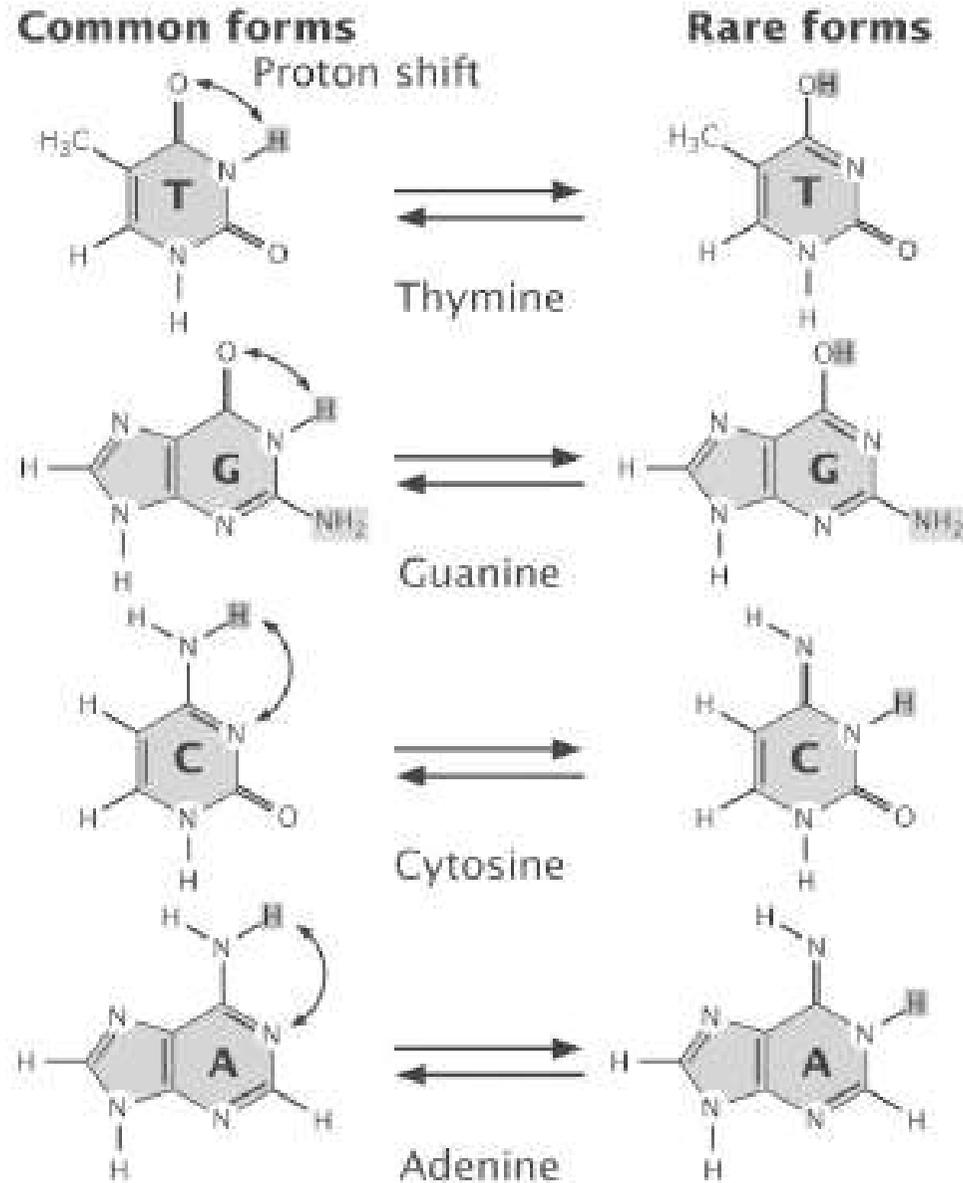


General Rule:
 If 1st mutation
 If 1st mutation

	U	C	A	G
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly

or is an insertion
 ssor is a deletion

Mutações espontâneas



Pareamento de bases

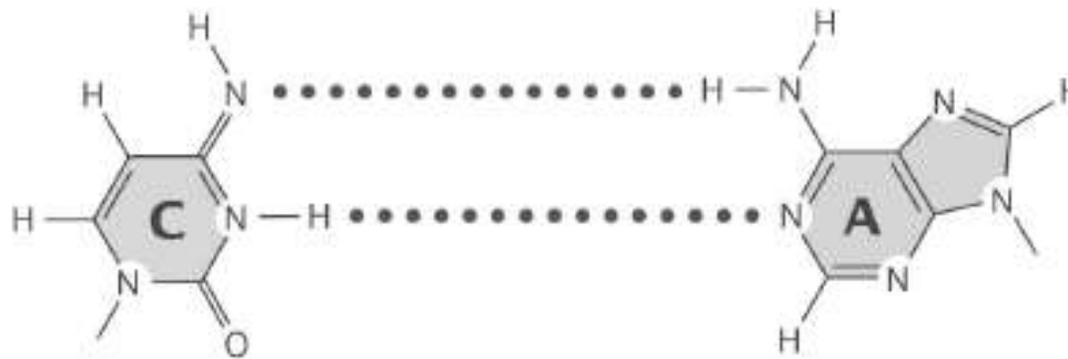
Standard base-pairing arrangements



Cytosine (common form)

Guanine (common form)

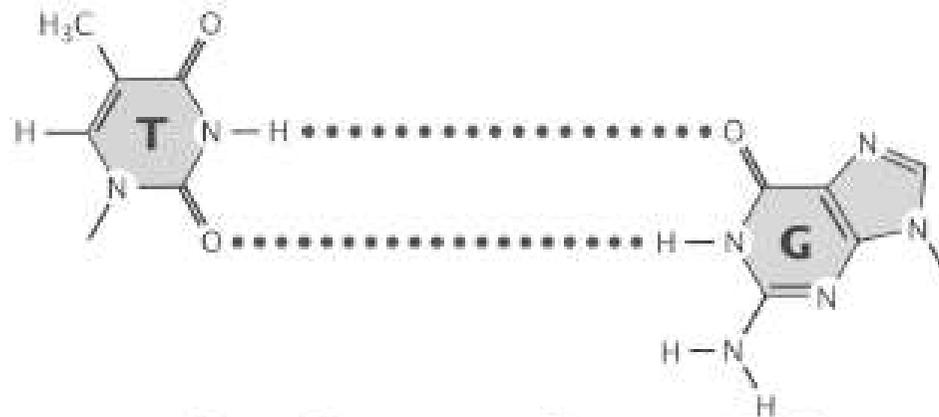
Anomalous base-pairing arrangements



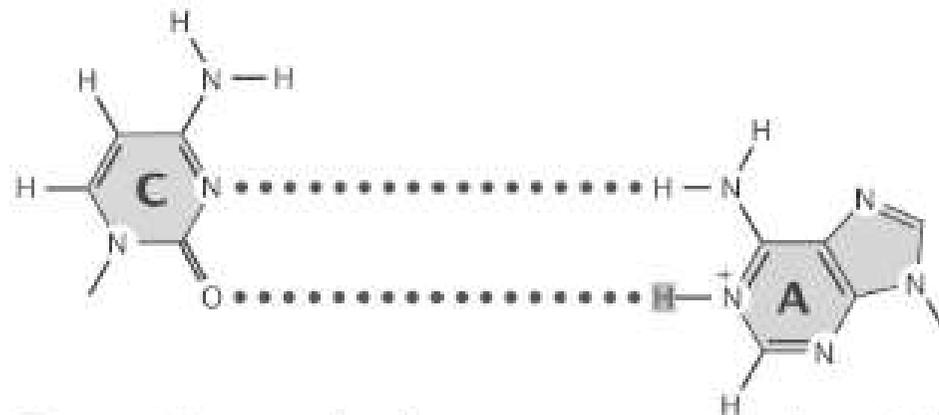
Cytosine (rare form)

Adenine (common form)

Pareamento de bases. Wobble



Thymine-guanine wobble



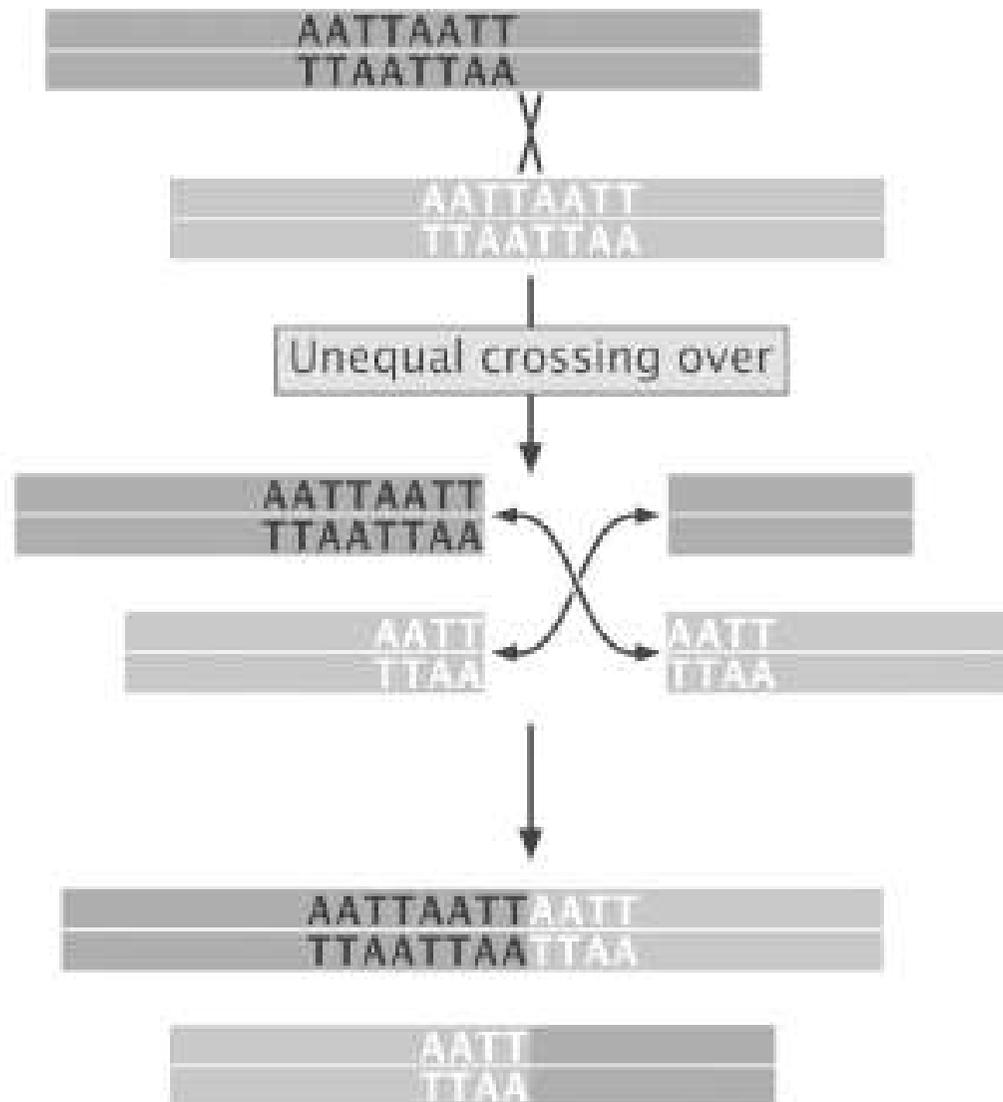
Cytosine-adenine protonated wobble

Tri-nucleotide Repeat Disorders

Disease	Repeated Sequence	Number of Copies of Repeat	
		Normal Range	Disease Range
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	11–33	40–62
Fragile-X syndrome	CGG	6–54	50–1500
Jacobsen syndrome	CGG	11	100–1000
Spinocerebellar ataxia (several types)	CAG	4–44	21–130
Autosomal dominant cerebellar ataxia 37–~220	CAG	7–19	
Myotonic dystrophy	CTG	5–37	44–3000
Huntington disease	CAG	9–37	37–121
Friedreich ataxia	GAA	6–29	200–900
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	CAG	7–25	49–75
Myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type*	CCCCGCCCCGCG	2–3	12–13

Mechanism of Short Repeat Expansion:

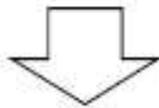
1. *Unequal Crossing Over*



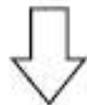
QUE TIPO DE MODIFICAÇÕES PODEM OCORRER NOS GENES QUE HERDAMOS?

Mutações

Génicas

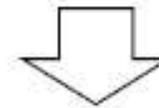


Alteração num único gene, devido a pequenas modificações nos nucleótidos

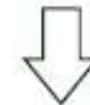


- Silenciosa
- Perda de sentido
- Sem sentido
- Alteração do modo de leitura

Cromossómicas



Alteração da estrutura dos cromossomas, ou do seu número, afectando muitos genes



- Deleção
- Duplicação
- Inversão
- Translocação

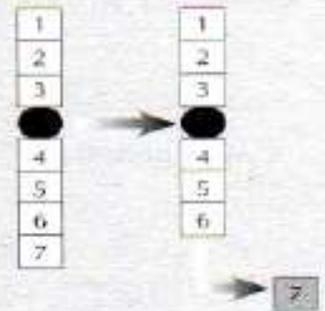
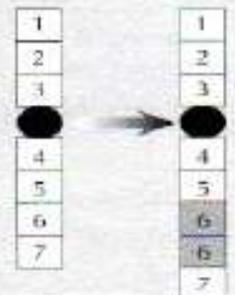
Mutações cromossómicas

As mutações cromossómicas podem ser **estruturais** ou **numéricas**.

Mutações cromossómicas estruturais

As mutações cromossómicas estruturais podem provocar alterações no número de genes ou alterações no arranjo dos cromossomas. A tabela 13 resume os tipos principais de processos que conduzem ao aparecimento de mutações cromossómicas estruturais.

Tab. 13 – Processos que conduzem ao aparecimento de mutações cromossómicas estruturais.

Processo	Descrição	Exemplo
Delecção ou deficiência	Ocorre a perda de um fragmento cromossómico. Um exemplo desta mutação é o “mio de gato”, provocado por uma delecção no cromossoma 5. Se a delecção ocorrer na parte terminal do cromossoma diz-se delecção terminal . Se ocorrer numa secção intermédia diz-se delecção intercalar .	
Duplicação	Ocorre uma repetição de uma porção cromossómica.	

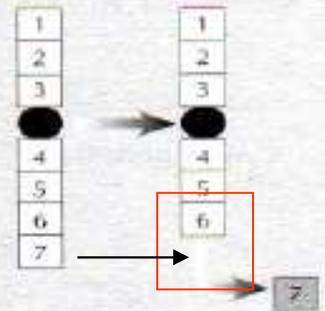
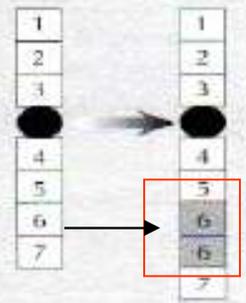
Mutações cromossómicas

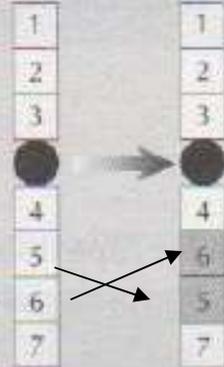
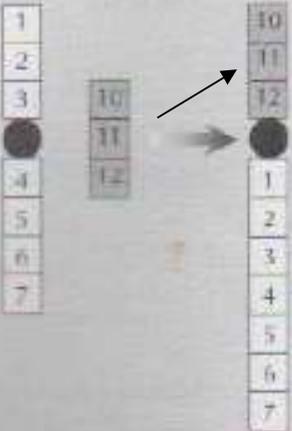
As mutações cromossómicas podem ser **estruturais** ou **numéricas**.

Mutações cromossómicas estruturais

As mutações cromossómicas estruturais podem provocar alterações no número de genes ou alterações no arranjo dos cromossomas. A tabela 13 resume os tipos principais de processos que conduzem ao aparecimento de mutações cromossómicas estruturais.

Tab. 13 – Processos que conduzem ao aparecimento de mutações cromossómicas estruturais.

Processo	Descrição	Exemplo
Delecção ou deficiência	Ocorre a perda de um fragmento cromossómico. Um exemplo desta mutação é o “mio de gato”, provocado por uma delecção no cromossoma 5. Se a delecção ocorrer na parte terminal do cromossoma diz-se delecção terminal . Se ocorrer numa secção intermédia diz-se delecção intercalar .	
Duplicação	Ocorre uma repetição de uma porção cromossómica.	

<p>Inversão</p>	<p>Ocorre uma inversão num segmento cromossômico. Se a inversão se verificar entre porções separadas pelo centrômero, então diz-se segmento invertido.</p>	
<p>Translocação simples</p>	<p>Ocorre a transferência de uma porção de um cromossoma, ou de um cromossoma inteiro, para outro não homólogo.</p>	
<p>Translocação recíproca</p>	<p>Ocorre a troca de segmentos entre cromossomas não homólogos.</p>	

Mutações cromossômicas numéricas ou genômicas

As mutações cromossômicas numéricas são variações no número de cromossomas. Os tipos principais de mutações cromossômicas numéricas são:

- **Euploidias** – ocorrem sempre que há alteração de todos os cromossomas, isto é, do genoma na totalidade.
- **Aneuploidias** – ocorrem sempre que há uma diminuição ou acréscimo de um ou mais cromossomas, ou seja, não envolvem genomas inteiros.

Nas **euploidias** ocorre, então, uma alteração do número total de cromossomas. A maioria dos organismos eucariontes, que se reproduzem sexuadamente, é diplóide ($2n$). No entanto, alguns seres vivos, como os fungos e algumas algas, são haplóides. A tabela 14 resume os tipos principais de euploidias.

Tab. 14 – Tipos de euploidias.

Tipo de euplóide		Número de cromossomas homólogos presentes	Exemplo (cada letra representa um cromossoma)
Haplóide		1 (n)	A B C
Diplóide		2 ($2n$)	AA BB CC
Poliplóide	Triplóide	3 ($3n$)	AAA BBB CCC
	Tetraplóide	4 ($4n$)	AAAA BBBB CCCC
	i (in), $i > 4$	

São várias as **causas** que podem provocar, num determinado organismo, o aparecimento de **euploidias**, tais como:

- Fecundação do ovo por mais de um espermatozóide.
- Falhas na mitose durante a formação dos órgãos sexuais.
- Falhas na meiose que podem conduzir à formação de gâmetas não haplóides.
- Quebra de cromossomas ao nível do centrómero.

A **aneuploidia** define-se como o aumento ou a diminuição do número de um determinado tipo de cromossoma do genoma. A tabela 15 indica os vários **tipos de aneuploidias**. A tabela 16 resume os aspectos principais de alguns **exemplos de aneuploidias**.

Tab. 15 – Tipos de aneuploidias:

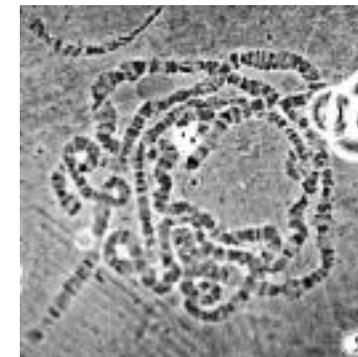
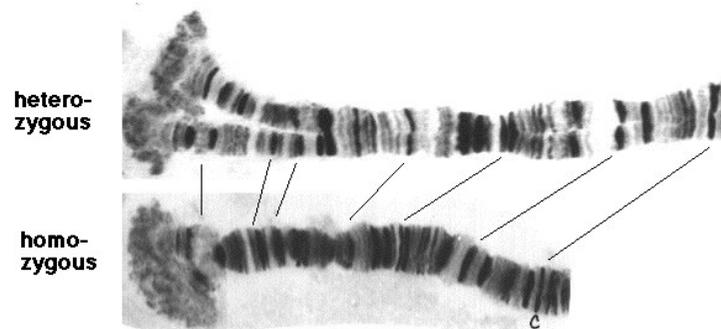
Tipo de aneuploidia		Número de cromossomas presentes	Exemplo
Nulossomia		$2n - 2$	AA BB
Monossomia		$2n - 1$	AA BB C
Dissomia		$2n$	AA BB CC
Polissomia	Trissomia	$2n + 1$	AA BB CCC
	Tetrassomia	$2n + 2$	AA BB CCCC
	$2n + i, i > 2$	

Estudando mutações estruturais em cromossomos:

Cromossomos politênicos

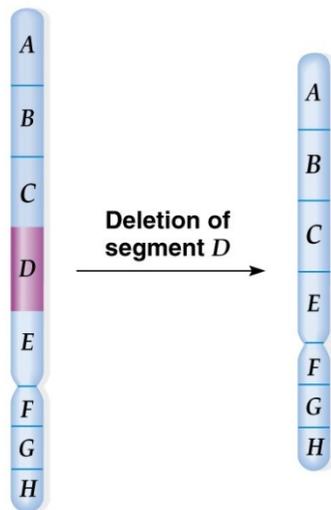
- Ocorre em insetos (e.g., *Drosophila*).
- Agrupados de cromatina resultam de ciclos repetidos de replicação sem divisão celular.
- Cromossomos homólogos duplicados permanecem fortemente ligados pelo centrômero.
- Cromátides são facilmente visíveis ao microscópio e padrão de bandeamento corresponde a ~ 30 kb do DNA.

Polytene chromosomes from larvae of *Prosimulium onychodactylum*

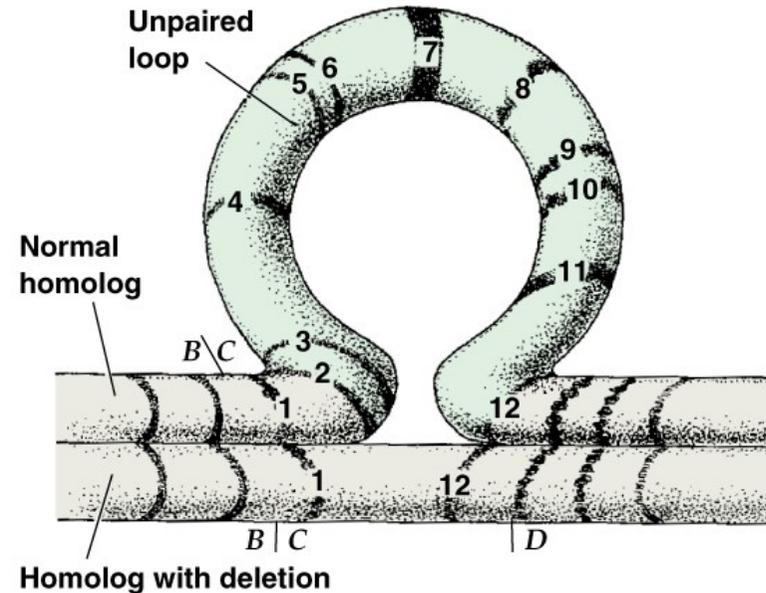


mutações estruturais em cromossomos - deleções:

- **Inicia com a quebra do cromossomo.**
- **Induzida por calor, radiação, vírus, produtos químicos, elementos de transposição e erros de recombinação.**
- **Não há reversão, o DNA é perdido.**
- **Efeitos citológicos de grandes deleções é visível em cromossomos politênicos.**



Paired polytene chromosomes

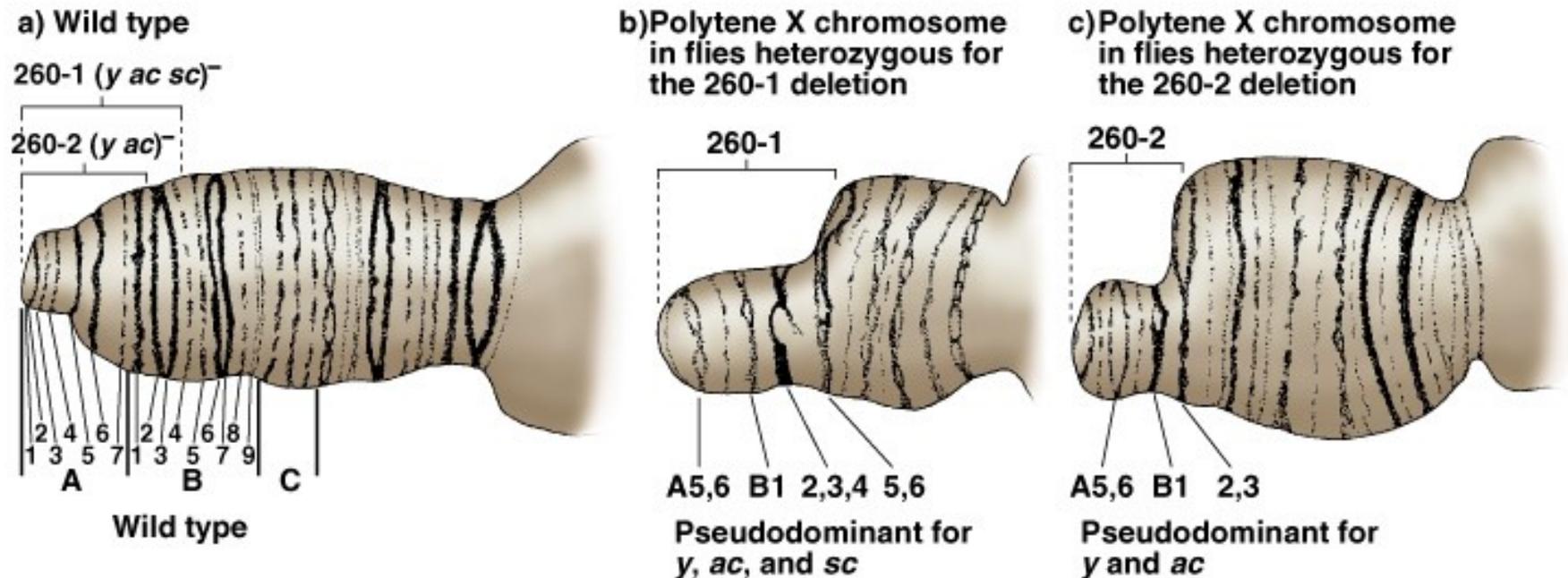


mutações estruturais em cromossomos – efeito de deleções:

- **Deleção de um alelo de um homocigoto selvagem \Rightarrow normal.**
- **Deleção de um alelo de um heterocigoto \Rightarrow normal ou mutante (possivelmente letal).**
- **Pseudodominancia \Rightarrow deleção do alelo dominante de um heterocigoto resulta na manifestação do alelo recessivo.**
- **Deleção do centrômero \Rightarrow tipicamente - perda do cromossomo (geralmente letal, nenhum humano em vida com caso conhecido).**
- **Doenças humanas:**
 - **Cri-du-chat syndrome (OMIM-123450)**
 - **Deleção de parte do cromossomo 5; 1/50,000 nascimentos**
 - **Choro parece miado de gato; retardamento mental**
 - **Prager-Willi syndrome (OMIM-176270)**
 - **Deleção de parte do cromossomo 15; 1/10,000-25,000**
 - **Neonatais fracos, problemas na alimentação, mas se alimentam a morte em idade de 5 ou 6 se não tratados; retardamento mental.**

Mapeamento de deleções:

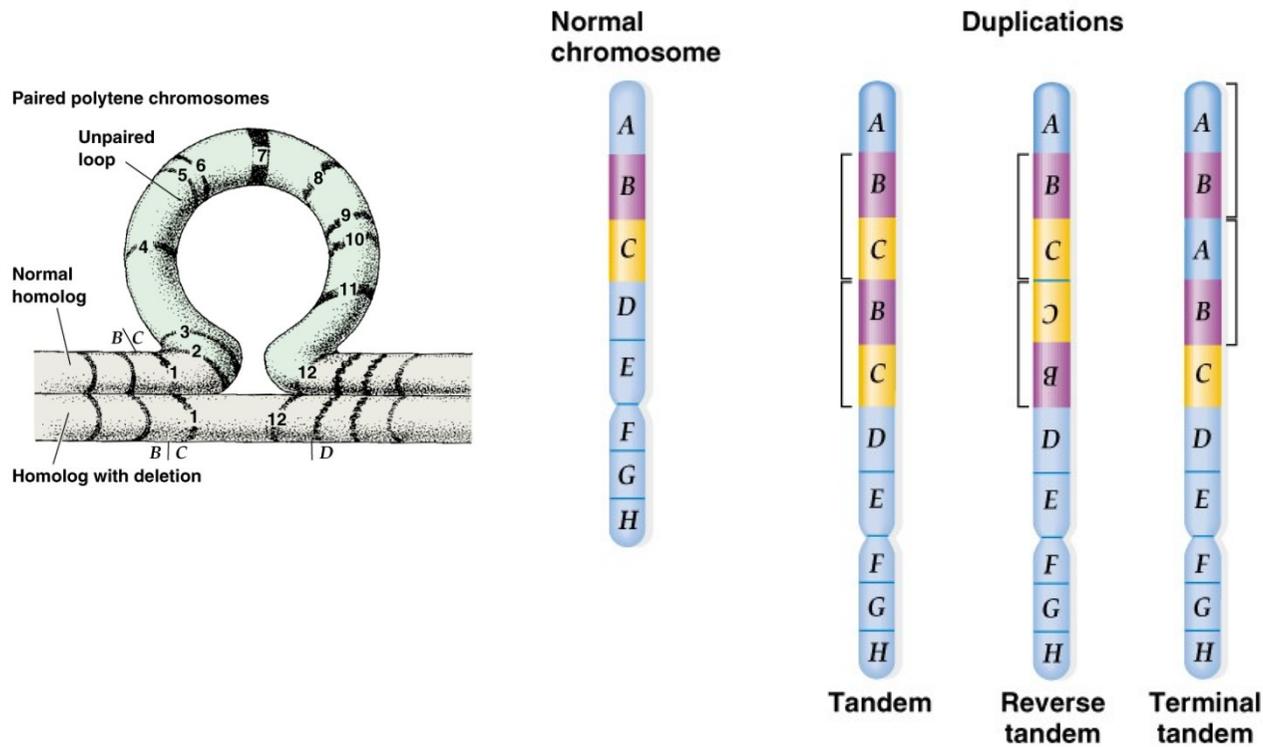
- Usado para posicionar genes em cromossomos. Exemplo – detalhado mapa físico de cromossomos politênicos de *Drosophila*.



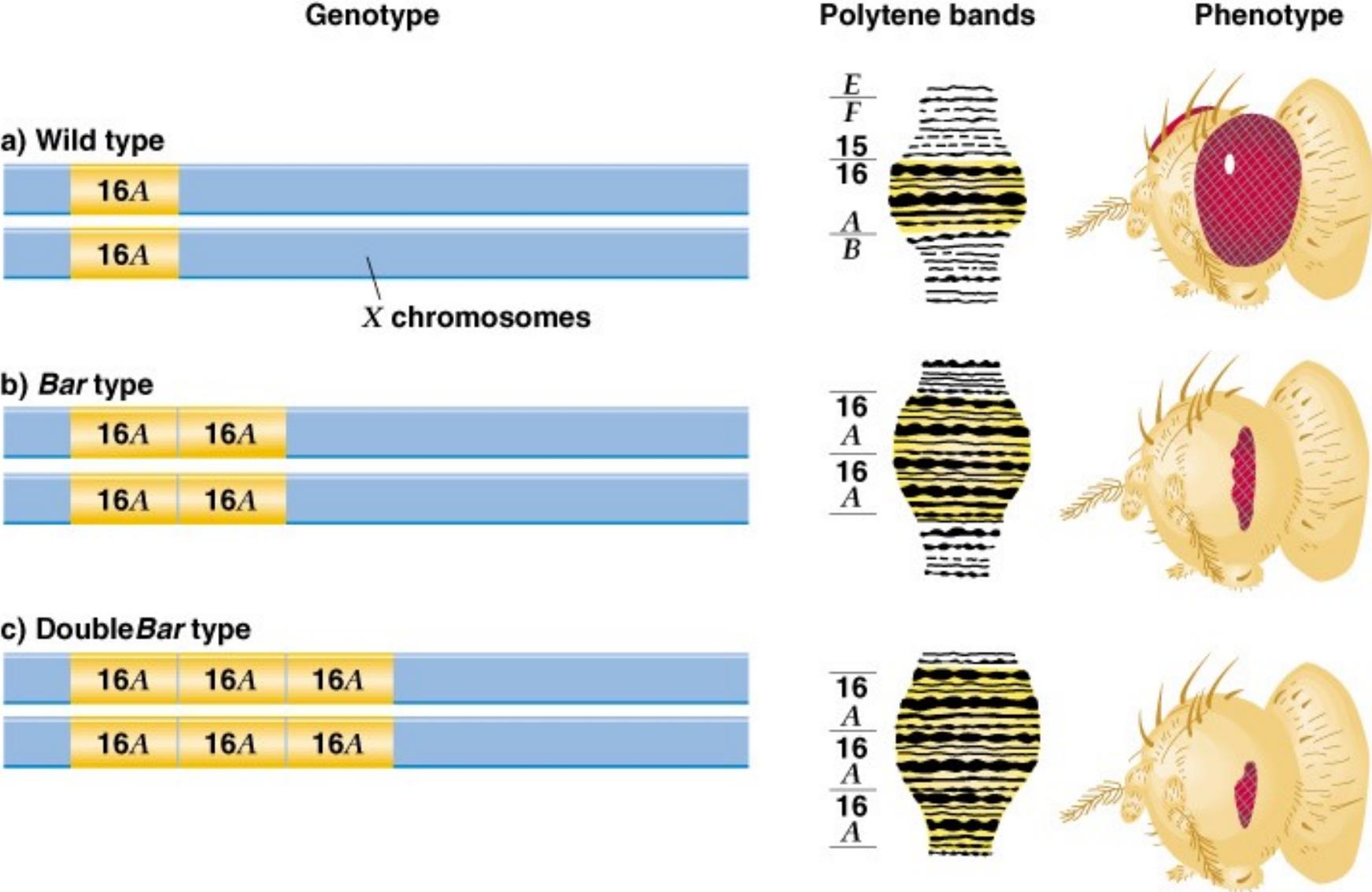
Mapa de deleções usado para determinar a localização física de genes de *Drosophila* - Demerec & Hoover (1936).

mutações estruturais em cromossomos – duplicações :

- **Tres tipos: Tandem, tandem reverso, e tandem terminal**
- **Duplicações também resultam em um loop não pareado visível citologicamente.**

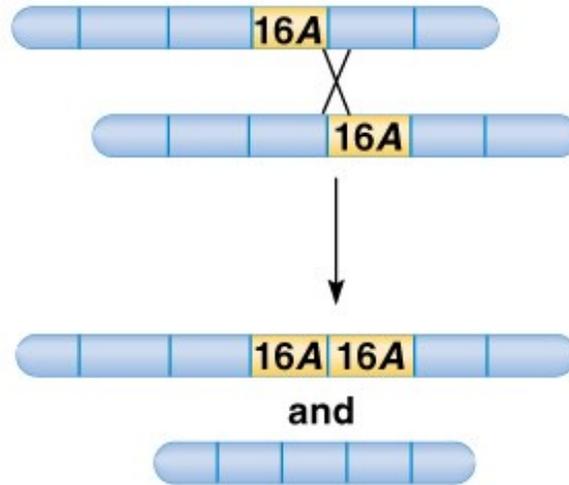


***Drosophila Bar* e *double-Bar* resultam de duplicações causadas por crossing-over desigual (Bridges & Müller 1930s).**



Crossing-over desigual produz mutante *Bar* em *Drosophila*.

a)

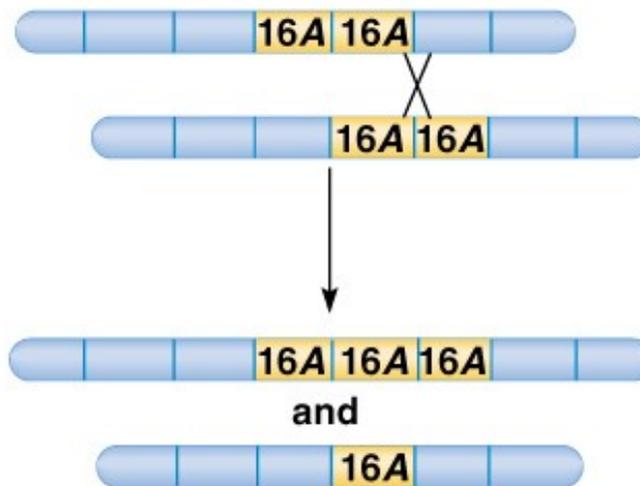


Unequal crossing-over

Duplication—2 copies
of 16A (*Bar*)

Deletion

b)



Unequal crossing-over

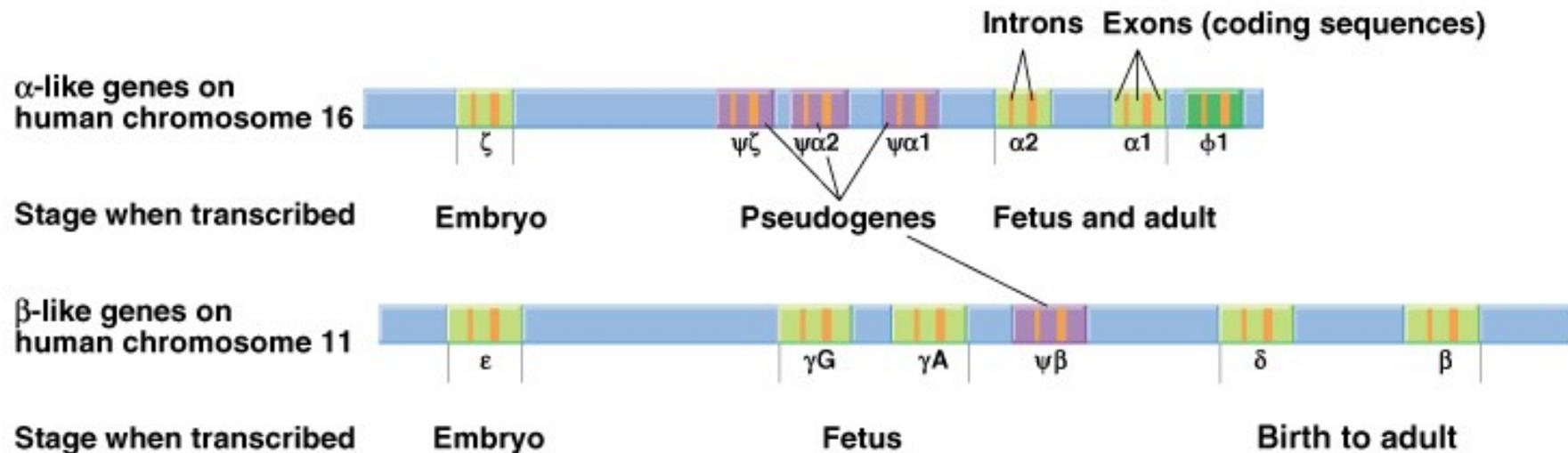
Three copies of 16A
(double-*Bar*)

One copy of 16A
(normal)

Famílias multi-gene resultam de duplicações:

Hemoglobinas (Hb)

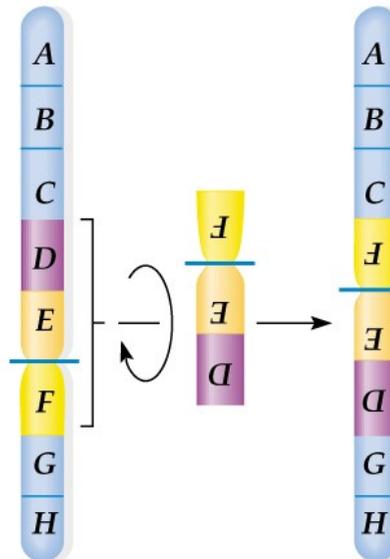
- **Gene para cadeia- α são agrupados em um cromossomo e genes para cadeia- β ocorrem em outro cromossomo.**
- **Cada gene Hb contem múltiplas ORFs; adultos e embriões também usam diferentes hemoglobinas.**
- **hemoglobinas de adultos e embriões no mesmo cromossomo compartilham similaridades de seqüência, provavelmente resultado de duplicações.**
- **hemoglobinas α e β também semelhantes; provavelmente resultado de duplicações e divergência.**



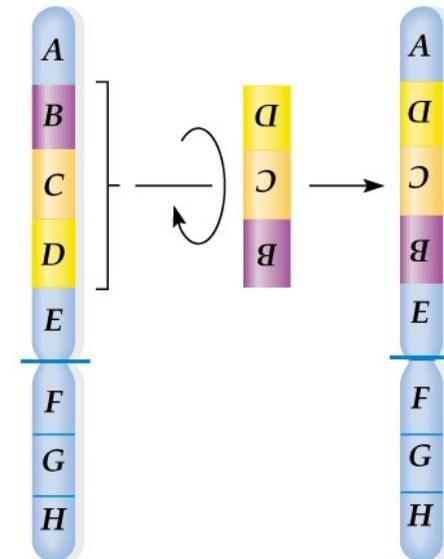
mutações estruturais em cromossomos - inversões:

- Segmento do cromossomo é clivado e re-inserido em orientação oposta.
- Dois tipos:
 - Pericêntrica = inclui o centrômero
 - Paracêntrica = não inclui o centrômero
- Geralmente não resulta em perda de DNA.

a) Pericentric inversion
(includes centromere)



b) Paracentric inversion
(does not include centromere)

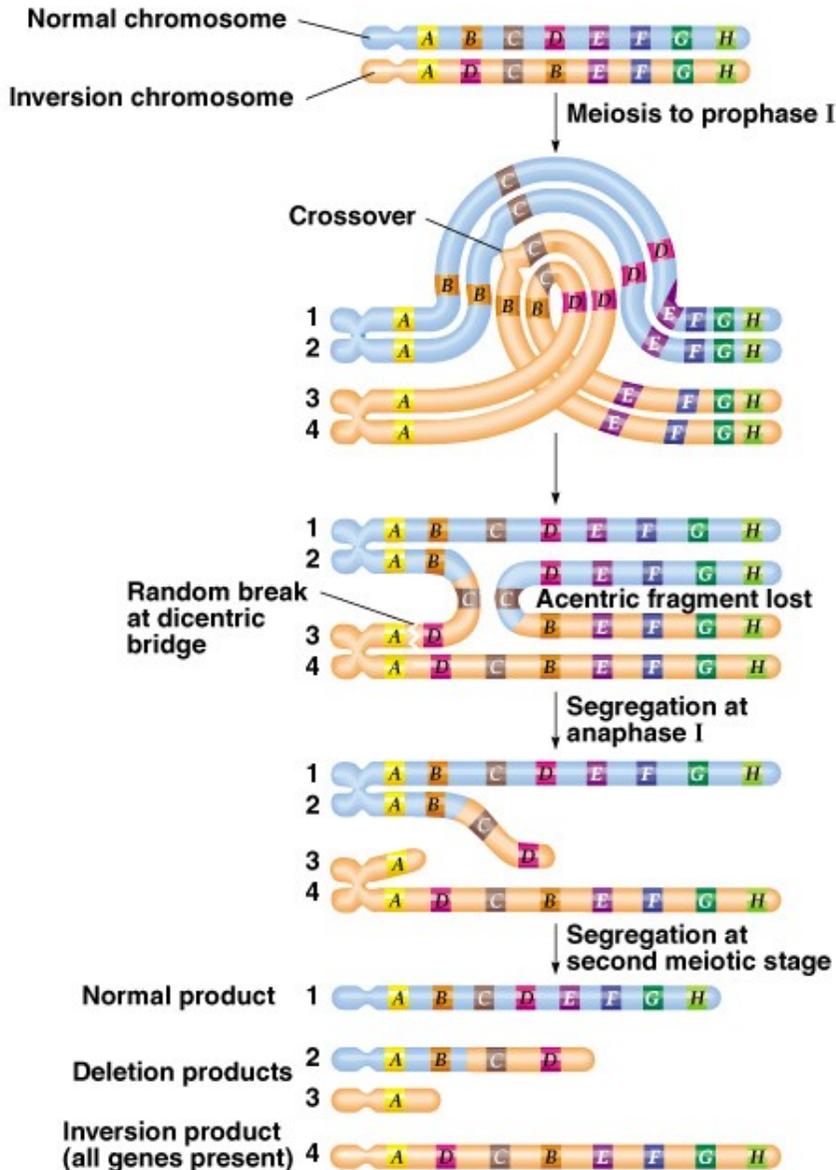


mutações estruturais em cromossomos - inversões:

- Genes em linkage geralmente são invertidos junto, tipicamente a ordem permanece a mesma.
- Homozigoto: **A****DCB**EFGH ⇒ não afeta desenvolvimento
 A**DCB**EFGH
- Heterozigoto: ABCDEFGH ⇒ crossing-over desigual
 A**DCB**EFGH
- Formação de gametas difere, dependendo se for uma inversão paracentrica ou pericentrica.

Crossing-over desigual com inversão paracentrica:

b) Products of meiotic crossover



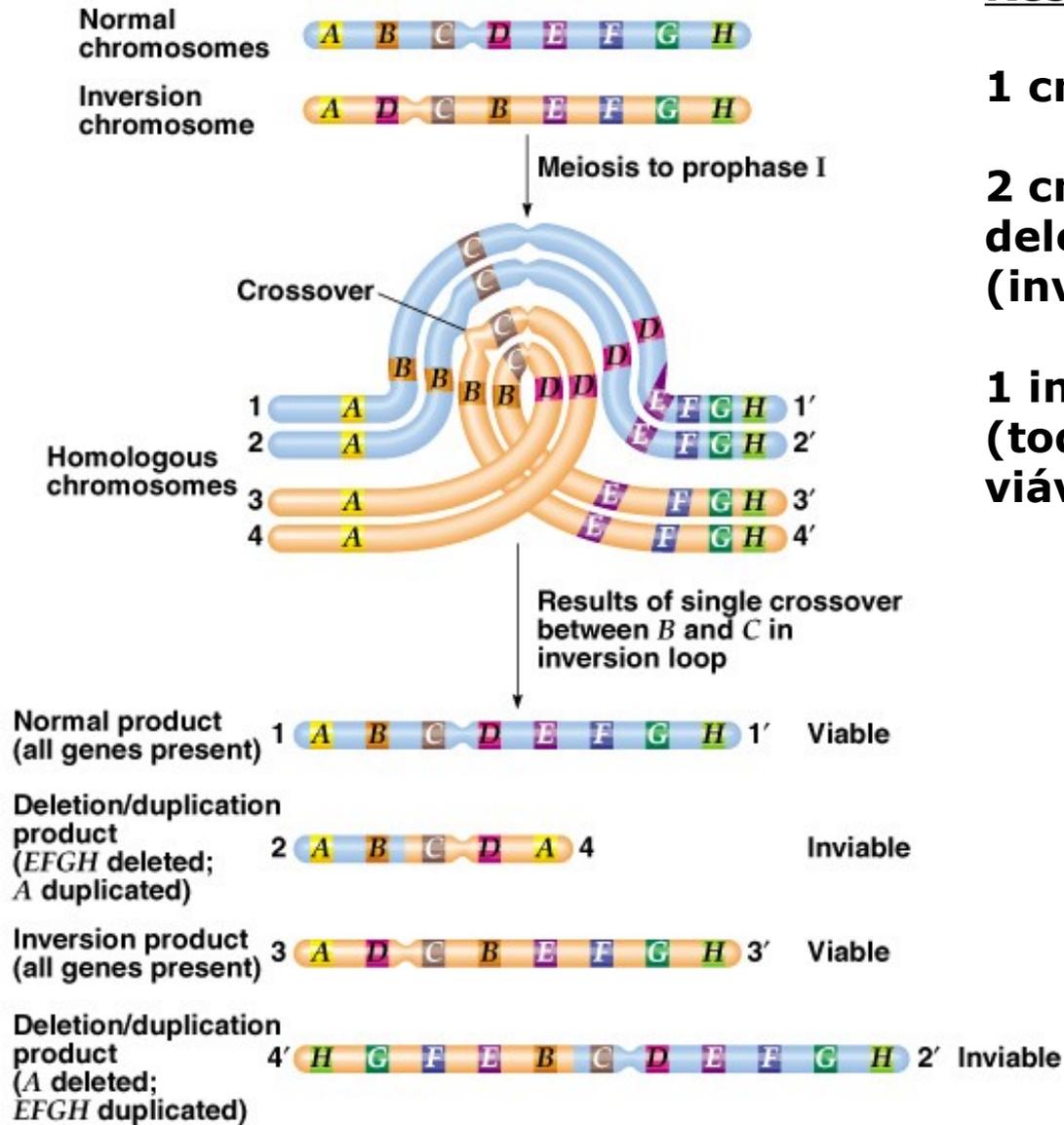
Resultado:

1 cromossomo normal

**2 cromossomos deleções
(inviável)**

**1 inversão de cromossomo
(todos os genes presentes;
viável)**

Crossing-over desigual com inversão pericêntrica:



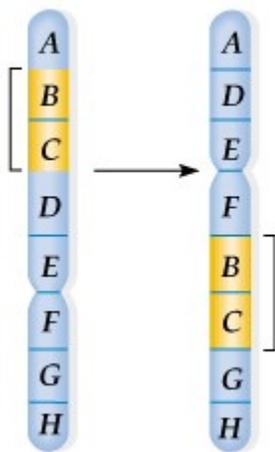
Results:

- 1 cromossomo normal
- 2 cromossomo com deleção/duplicação (inviável)
- 1 inversão de cromossomo (todos os genes presentes; viável)

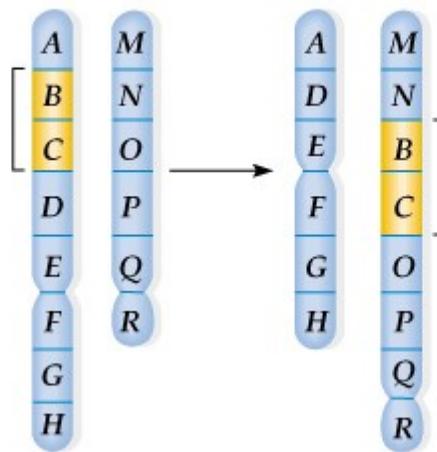
mutações estruturais em cromossomos - translocação:

- **Mudança de posição de segmento; sem perda ou ganho de DNA. Pode alterar a expressão gênica = efeito de posição.**
 - Intracromossomal
 - Intercromossomal
 - Recíproca - segmentos são trocados.
 - Não-recíproca - não ocorre troca mútua.
- **Diversos tumores em humanos estão associados com translocações de cromossomos; leucemia mielógena (OMIM-151410) e linfoma de Burkitt (OMIM-113970).**

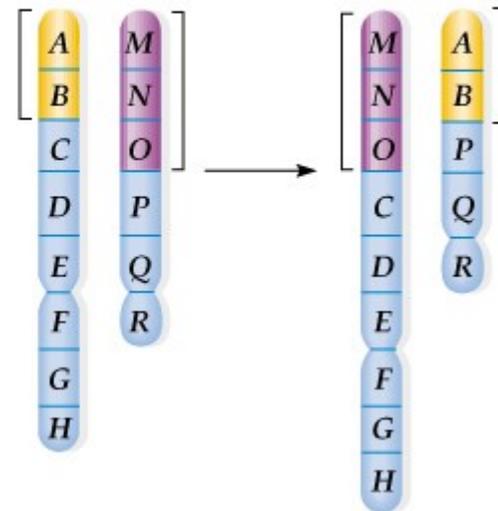
a) Nonreciprocal intrachromosomal translocation



b) Nonreciprocal interchromosomal translocation



c) Reciprocal interchromosomal translocation

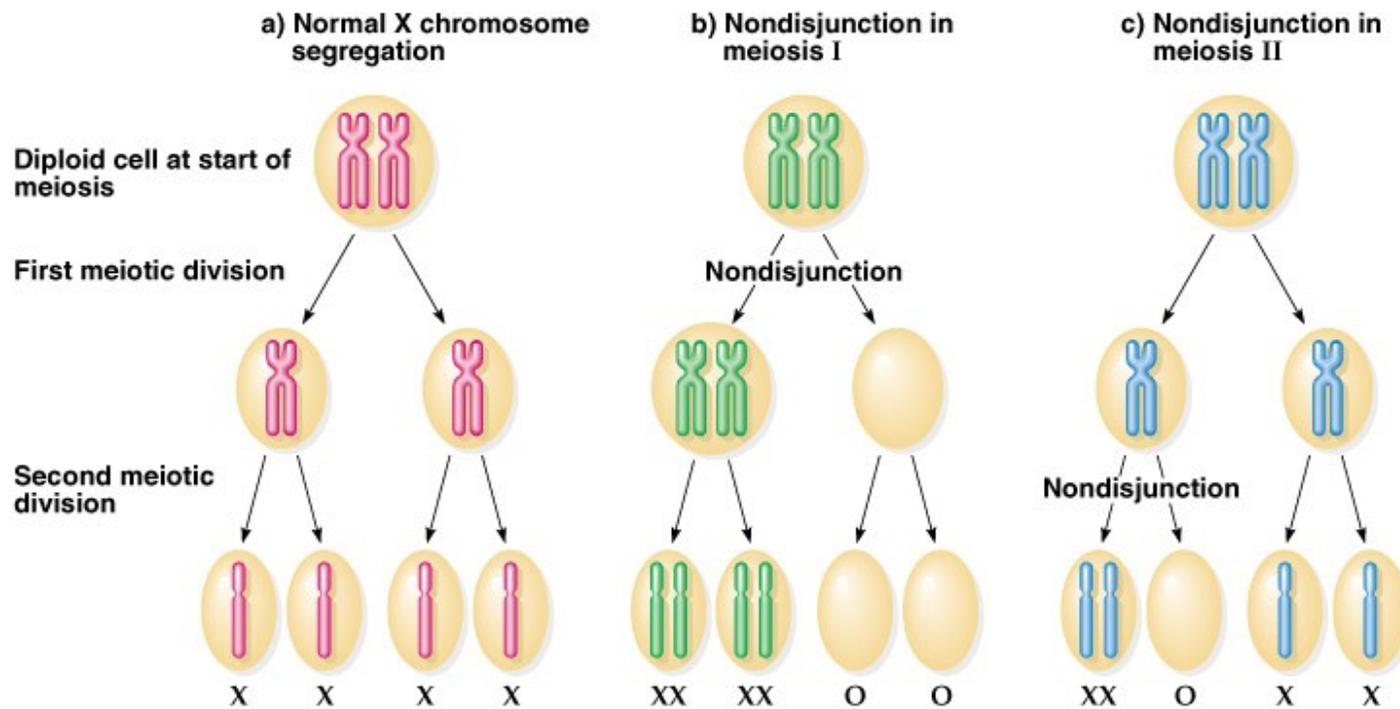


Variação no número de cromossomos:

Organismo com um conjunto completo de cromossomos é denominado euploid (se aplica a haploide e diploide).

Aneuploidia = variação no número de cromossomos individuais mas não em um conjunto de cromossomos.

Não disjunção durante meiose I ou II ⇒ aneuploidia.



Variação no número de cromossomos :

Aneuploidia:

- **Geralmente não é bem tolerada em animais. Detectada principalmente após aborto espontâneo.**
- **Quatro principais tipos de aneuploidias:**

Nullissomia = perda de um par de cromossomos homólogos.

Monossomia = perda de um cromossomo.

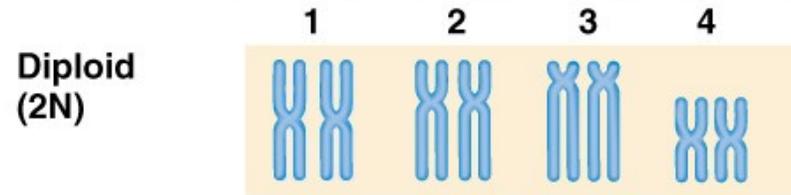
Trissomia = cromossomo extra.

Tetrassomia = par de cromossomos extra.

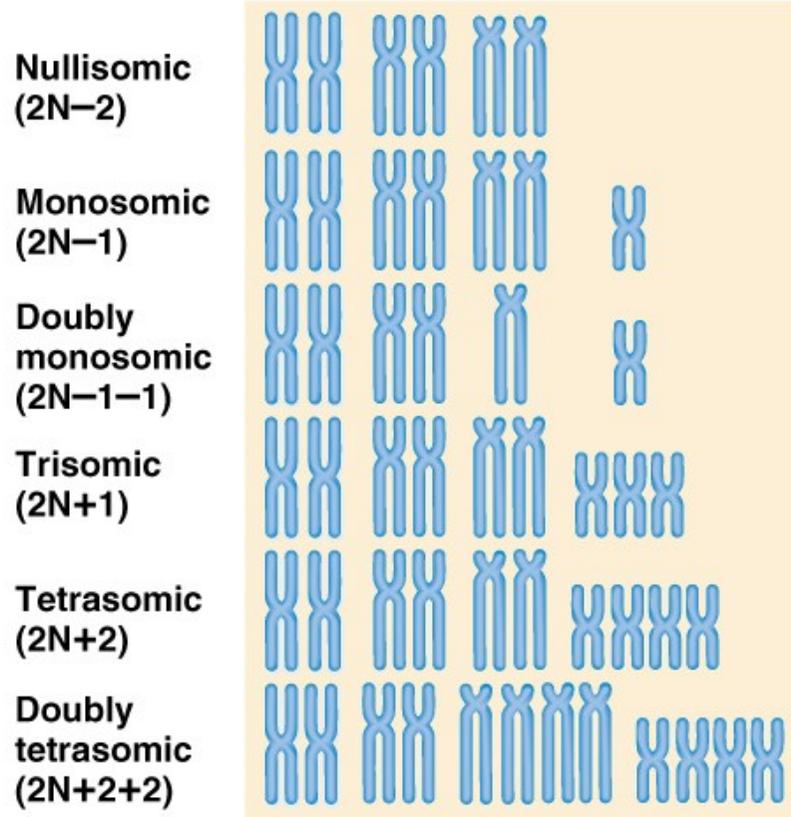
- **Aneuploidias dos cromossomos sexuais (X e Y) mais freqüentes do que autossomos. (inativação do X compensa).**
- **Trissomia de autossomos resulta em $\sim 1/2$ morte de fetos.**

Exemplos de aneuploidias.

Normal chromosome complement



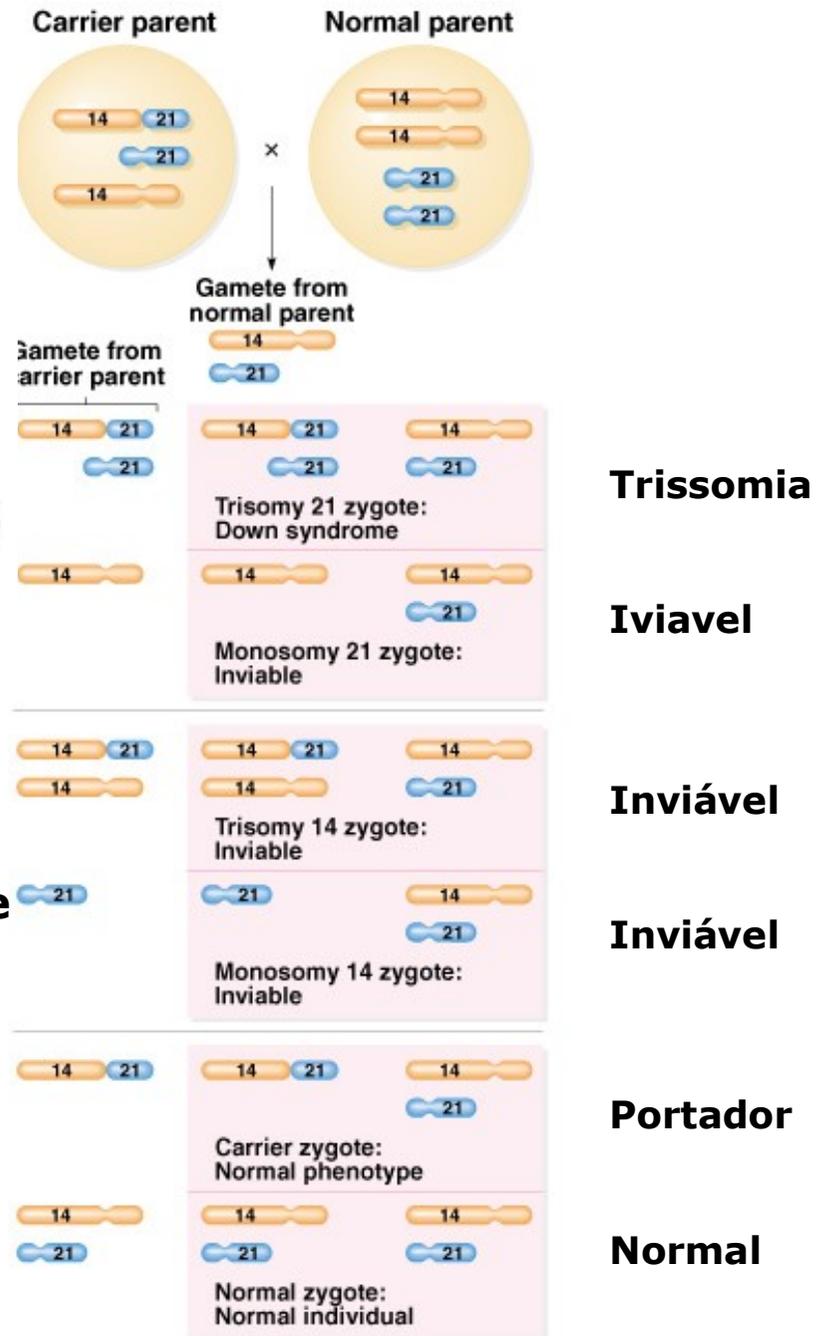
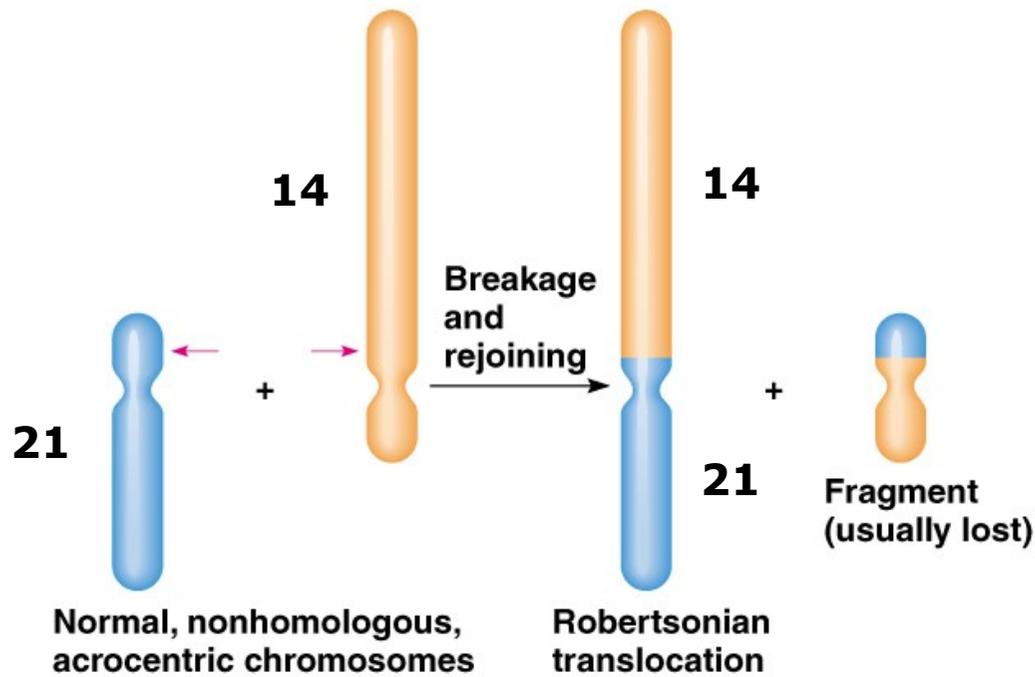
Aneuploidy



Variação no número de cromossomos :

Síndrome de Down (trissomia do 21, OMIM-190685):

- **Ocorre em 1/286 concepções e 1/699 nascimentos vivos.**
- **Probabilidade de não-disjunção do 21 varia com idade.**
- **Trissomia-21 também ocorre por translocação Robertsoniana ⇒ junção do braço longo do 21 com braço longo do 14 ou 15.**
- **Síndrome de Dawn familiar ocorre quando pais portadores (heterozigotos) “cruzam” com pais normais.**
- **1/2 gametas inviáveis.**
- **1/3 dos nascimentos vivos são trissômicos-21; 1/3 são portadores heterozigotos e 1/3 normal.**



Padrão de segregação de trissomia-21 familiar.

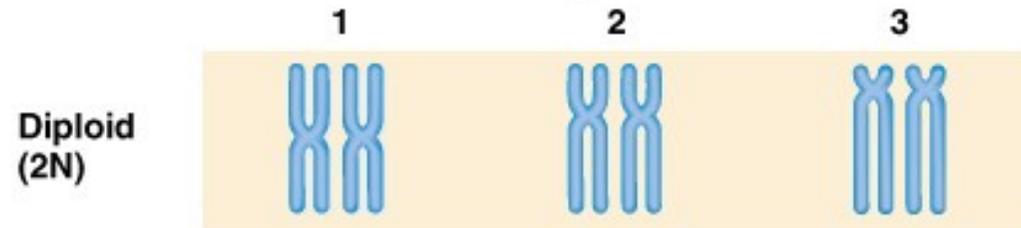
Variação no número de cromossomos :

Alteração de um conjunto completo de cromossomos:

Monoploidia = um de cada cromossomo (sem pareamento homólogo)

Poliploidia = mais de um de cada cromossomo de cada par.

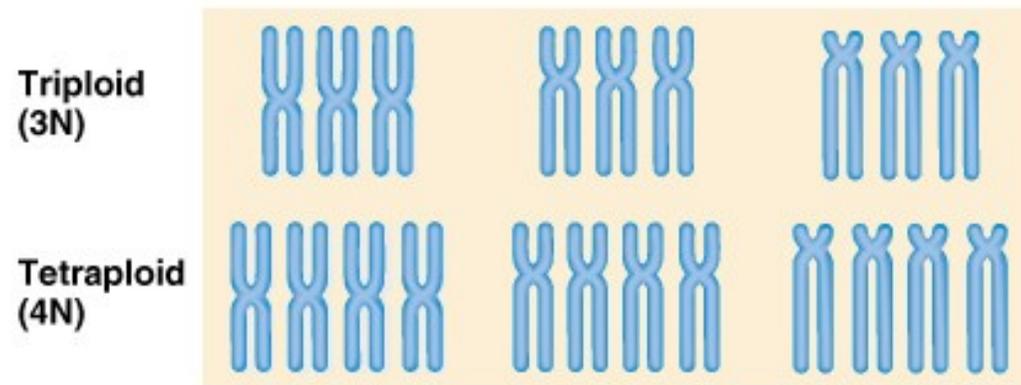
Normal chromosome complement



a) Monoploidy
(only one set of chromosomes)



b) Polyploidy
(more than the normal number of sets of chromosomes)



Variação no número de cromossomos :

Monoploidia e polyploidia:

- **Resulta em: (1) divisão meiótica sem divisão celular ou (2) não disjunção para todos os cromossomos.**
- **Letal na maioria dos animais.**
- **Monoploidia é rara em adultos de espécies diploides porque mutações recessivas letais são expressas.**
- **Polyploidia é tolerada em plantas devido a autofecundação. Importante em eventos de especiação e diversificação de plantas.**
- **Poliploides pares ou ímpares.**

Poliploides pares mais prováveis de serem férteis devido ao potencial de segregação igual durante meiose.

Poliploides ímpares possui cromossomo não-pareado e geralmente é estéril. Maioria de frutos sem sementes são triploides.

Exemplos

Trissomia 21 ou Síndrome de Down

Cariótipo	45 + XY ou 45 + XX
Causa	Deve-se à trissomia do cromossoma 21, que surge como consequência de erros durante a meiose.
Sinais	A síndrome manifesta-se por atraso mental, peso abaixo da média, existência de uma prega na parte superior das pálpebras, que lembra os olhos da raça oriental, várias alterações faciais (nariz e orelhas), mãos curtas e com uma alteração característica típica nas impressões digitais, a boca mantém-se geralmente aberta, a língua é um pouco saliente, a esperança de vida é reduzida, a maturidade sexual não é, na maioria dos casos, atingida e, por vezes, surge doença cardíaca congénita.



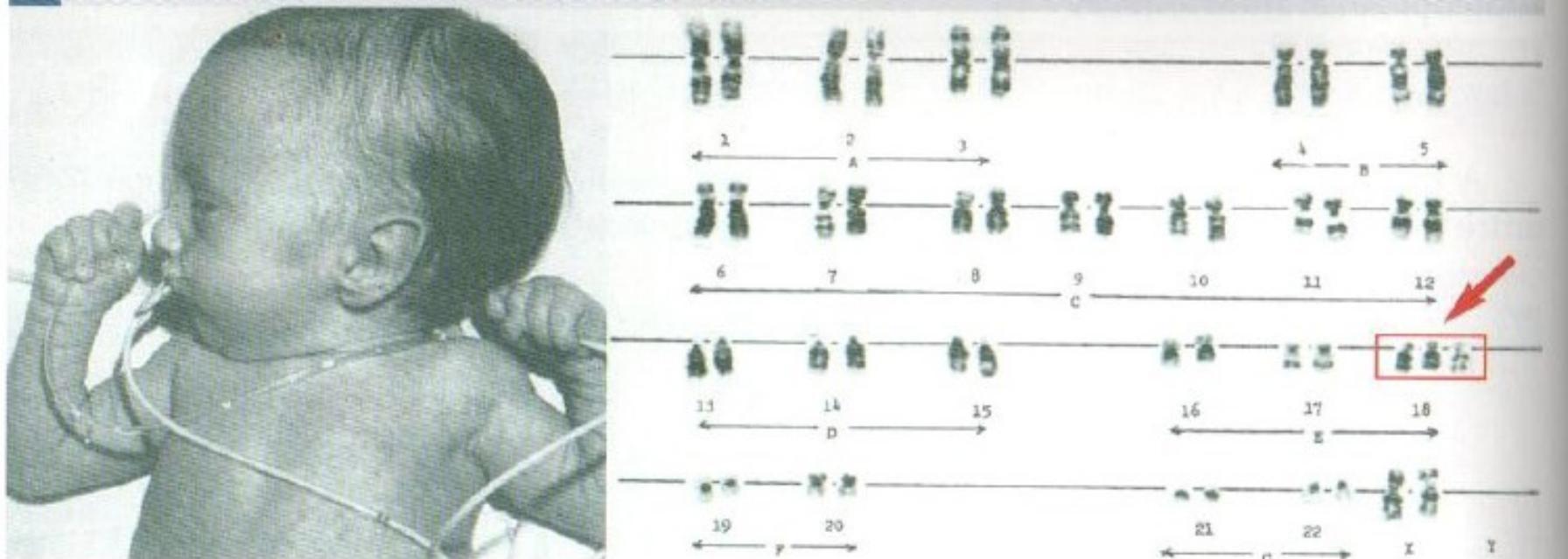
- Trissomia 21



Monossomia 21 -

Trissomia 18

16 Indivíduo com Síndrome de Edwards e respectivo cariótipo.



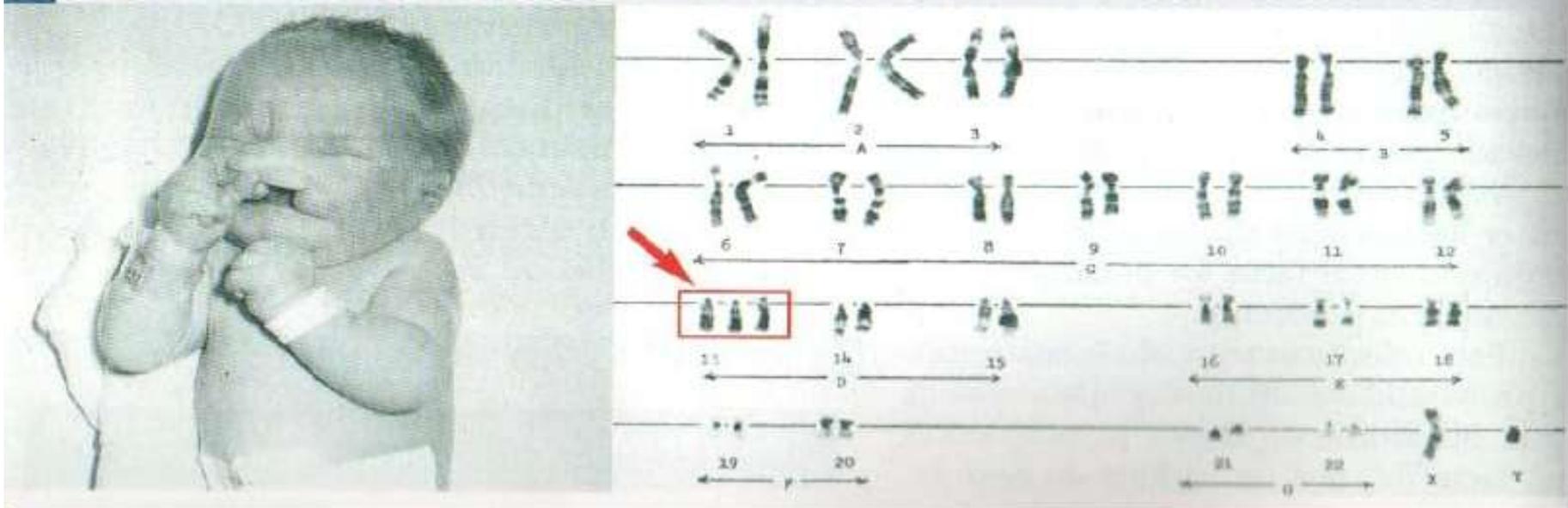
Estes indivíduos apresentam um elevado número de anomalias, como, por exemplo, deformações dos ouvidos, malformações cardíacas e atraso mental acentuado. A maioria destes indivíduos morre antes de completar um ano de idade.

Trissomia 13

Trissomia 13 (47, XX + 13 ou 47, XY + 13) – Síndrome de Patau

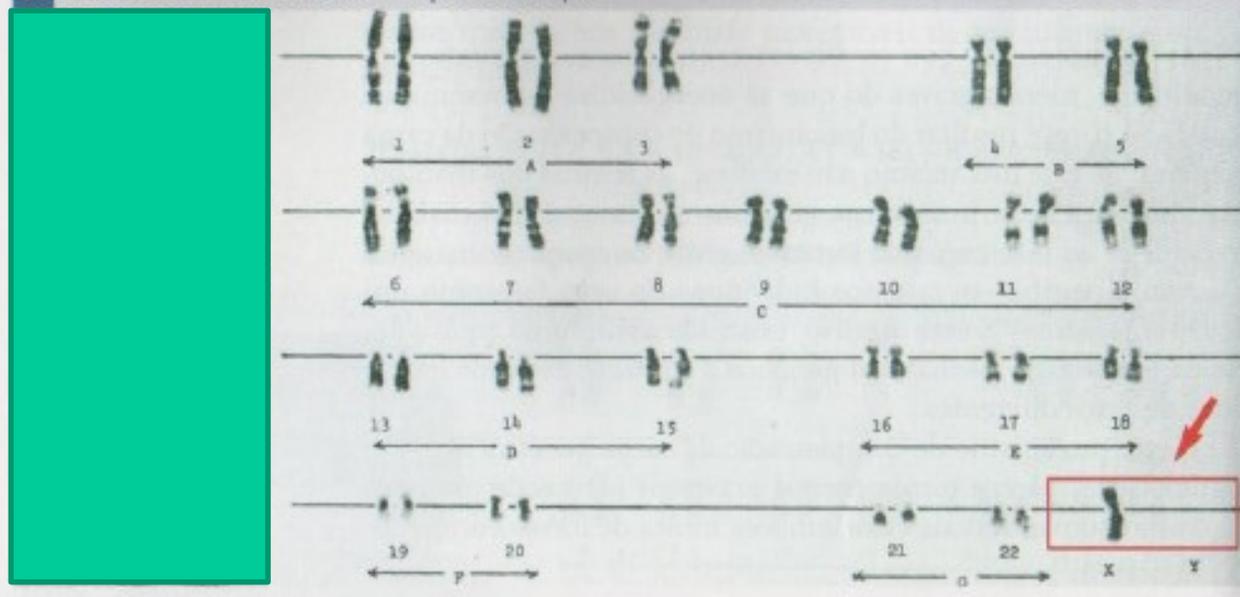
A Síndrome de Patau é ainda mais raro do que a de Edwards; surge cerca de 1 em cada 20 mil nascimentos.

17 Indivíduo com Síndrome de Patau e respectivo cariótipo.



Síndrome de Turner	
Cariótipo	44 + XO
Causa	Deve-se a uma monossomia nos cromossomas sexuais em que somente ocorre um cromossoma X (genótipo XO). O aparecimento desta síndrome pode estar relacionado com a não disjunção dos cromossomas sexuais em indivíduos masculinos e femininos. Em ambos os casos, da junção de um gâmeta sem cromossoma sexual (nulossomia) a um gâmeta com um cromossoma X resulta um zigoto XO.
Sinais	Os indivíduos afectados são fenotipicamente femininos, mas estéreis, pois possuem gónadas anormais. São atarracados e apresentam caracteres sexuais pouco marcados. Apresentam ainda uma prega de pele que liga o pescoço aos ombros. Sofrem, geralmente, de alterações no sistema cardiovascular.

19 Indivíduo com síndrome de Turner e respectivo cariótipo.



Síndrome de Klinefelter	
Cariótipo	44 + XXY
Causa	Esta síndrome corresponde a uma trissomia nos cromossomas sexuais, a qual resulta da não disjunção dos cromossomas sexuais durante a meiose. Se um espermatozóide XY, originado de uma não disjunção, se une a um gâmeta com X, formar-se-á um zigoto XXY. O mesmo pode ocorrer quando um óvulo XX, proveniente de uma não disjunção, se liga a um espermatozóide com Y.
Sinais	Os indivíduos portadores desta síndrome possuem um fenótipo masculino, mas com testículos pequenos, incapazes de produzir espermatozóides. São indivíduos geralmente altos e alguns revelam algum atraso mental. Em alguns indivíduos pode ainda ocorrer desenvolvimento das glândulas mamárias.

