



ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO DO GENOMA HUMANO

RCG1002: Genética

Aparecida Maria Fontes
aparecidamfontes@usp.br
Ribeirão Preto – Março/ 2024

BIBLIOGRAFIA:

- ❑ Genética Médica. Thompson & Thompson. Nussbaum, McInnes e Willard. (2016), 8ª Edição. Editora Elsevier.
- ❑ Genética Médica. Jorde, Carey & Bamshad (2017), 5ª Edição. Editora GEN (Guanabara Koogan).
- ❑ Genetics: From Gene to Genomes. Hartwell, Goldberg, Fischer and Hood (2018). 6th Edition. Editora Mc Graw Hill Education.
- ❑ The Human Genome in Health and Disease: A Story of four letters. Samuelson, T. (2019). 1ª Edição. Editora CRC.
- ❑ Color Atlas of Genetics. Passarge, E. (2018). 5ª Edição. Editora Georg Thieme Verlag KG.
- ❑ Biochemistry, Cell and Molecular Biology, and Genetics. Gromley Z and Gromley A. (2021), 1ª Edição. Editora Thieme

BIBLIOGRAFIA:

- ❑ Managing Health in the Genomic Era. Henrich, V.C.; Orlando, L.A. And Shirts, B.H. (2020). 1ª Edição. Editora Elsevier - Academic Press.
- ❑ Concepts of Genetics. Klug, Cummings, Spencer, Palladino e Killian. (2019). 12ª Edição. Editora Pearson.
- ❑ Ancestral DNA, Human Origins, and Migrations. Herrera, R.J. and Garcoa-Bertrand, R. (2018), 1ª Edição. Editora Elsevier - Academic Press.
- ❑ Genomics of Rare Disease. Understanding Disease Genetics using Genomic approaches. Gonzaga-Jauregui, C. and Lupski, J.R., McInnes e Willard. (2021), 1ª Edição. Editora Elsevier – Academic Press.

Principais Tópicos

- 1. Conceitos básicos da molécula de DNA**
- 2. Conceitos básicos do código genético**
- 3. Genoma Humano: definição e Projeto Genoma**
- 4. Genoma Humano: Genoma Nuclear**
 - 4.1. Categorias de Doenças Genéticas**
 - 4.2. Classes de Genes**
 - 4.3. Estrutura e organização do gene que codifica mRNA**
 - 4.4. Sequências repetidas**
- 5. Genoma Mitocondrial**
- 6. Importância da história familiar na prática médica.**

Por que estudar Estrutura Gênica?

Como o nosso conhecimento e nossa prática atuais da medicina dependem de um conhecimento sofisticado de anatomia, fisiologia e bioquímica humanas, lidar com a doença do futuro exigirá uma compreensão detalhada de como os genes humanos são organizados e como funcionam e são regulados.

Teremos que ser profissionais da saúde que estejam tão familiarizados com a anatomia molecular e fisiologia dos cromossomos e genes como o cirurgião cardíaco está familiarizado com a estrutura e funcionamento do coração.



Paul Berg



Paul Berg, 1974

**Medicina
baseada em
RNA**

**Edição Gênica
(CRISPR)**

**Vacinas adenovirais
para doenças
infecciosas**

Por que estudar Estrutura Gênica?

Emily Whitehead, 5,
Terapia T-CAR –
Linfoma
03/2012



Emily Whitehead, 15,
Terapia T-CAR – 10
years cancer-free
03/2022

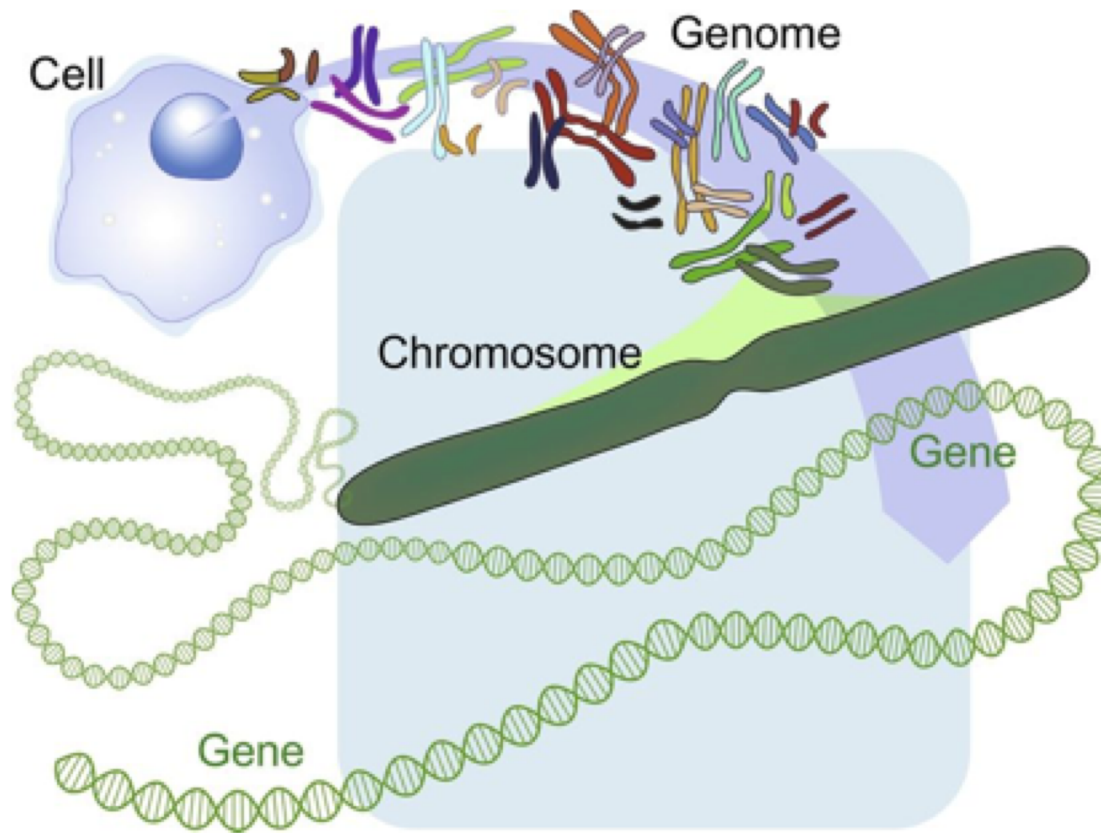
Margaret Keenan, 90,
Vacina de mRNA em
8/12/2020



**COVID-19: 6.8×10^6 pessoas faleceram
(em 3 anos (10/3/2023 John Hopkins C))**

**Vacina mRNA: após 1 ano de vacinação
Dados estatísticos apontam a prevenção
de 14×10^6 mortes
(Watson *et al* 2022, Lancet 22:1293)**

Relação: Gene e Genoma

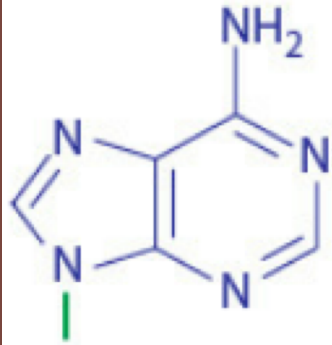


A genética estuda o gene específico ou variante gênica e a genômica refere-se a todos os genes e como eles se interagem

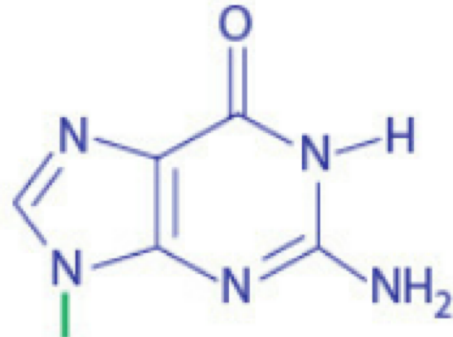
1. Conceitos básicos da molécula de DNA

Estruturas Químicas das bases de DNA

Purines

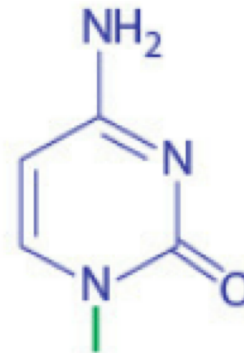


Adenine

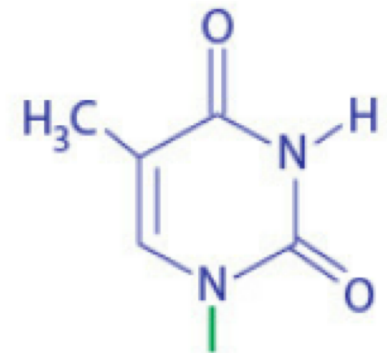


Guanine

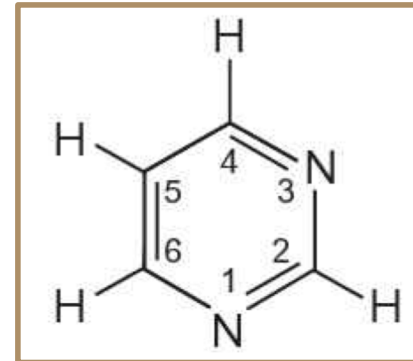
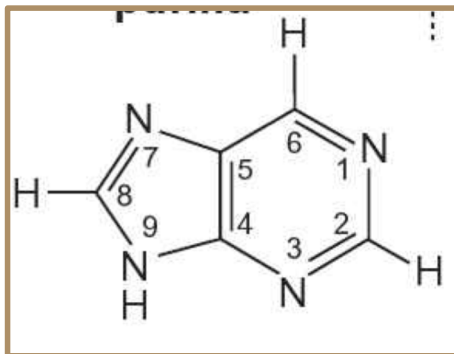
Pyrimidines



Cytosine



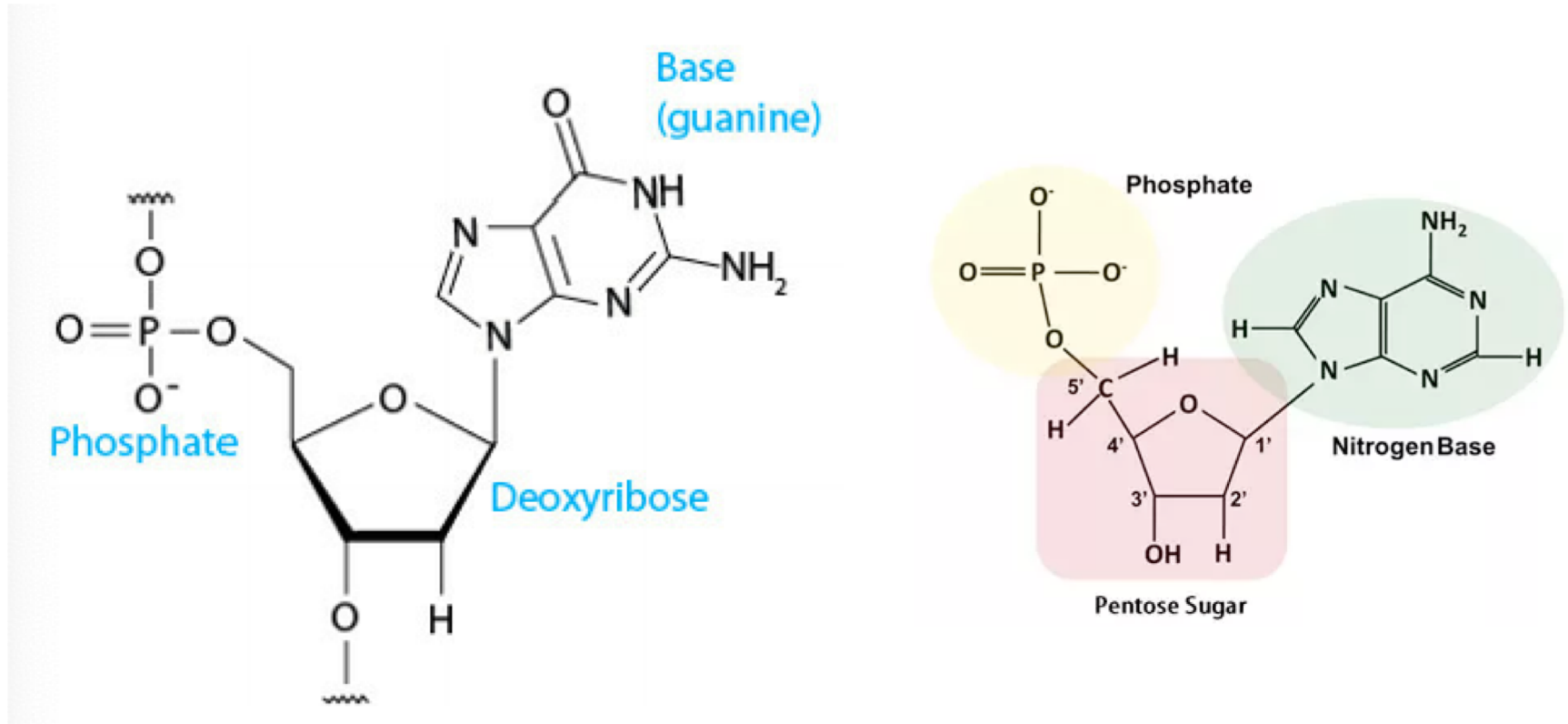
Thymine



As bases são classificadas em purinas e pirimidinas e o sítio de ligação do açúcar desoxiribose é demonstrado em verde

1. Conceitos básicos da molécula de DNA

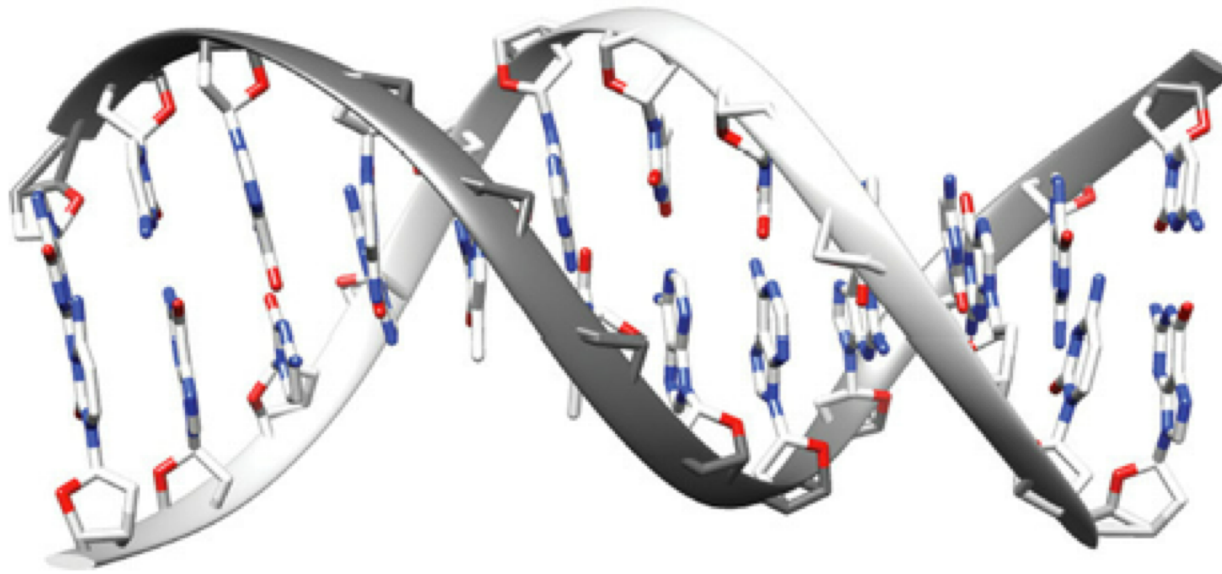
Estrutura Química de um nucleotídeo de DNA



DNA é um polímero de nucleotídeos e cada nucleotídeo é composto por açúcar, grupo fosfato e base nitrogenada

1. Conceitos básicos da molécula de DNA

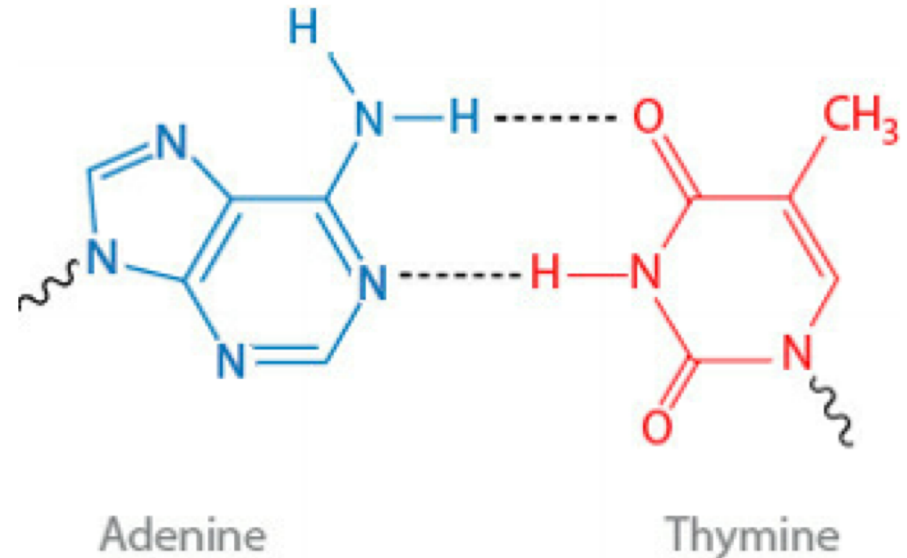
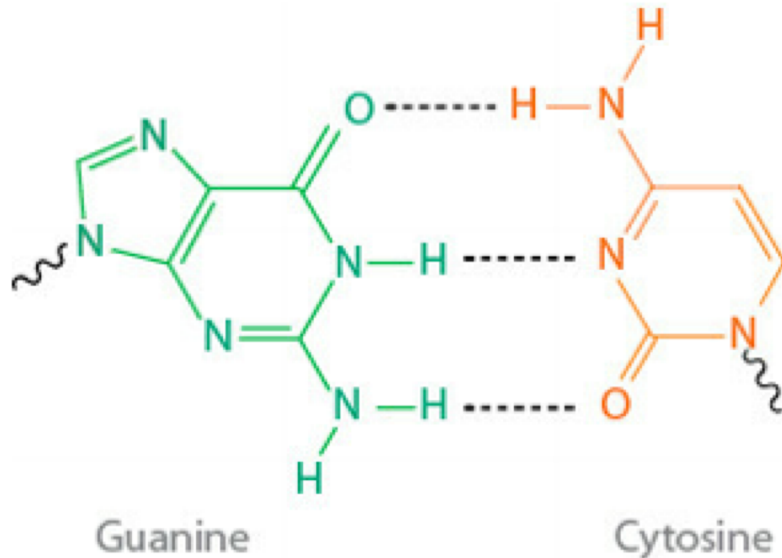
Estrutura Tridimensional do DNA



DNA apresenta estrutura de dupla-hélice, cujo esqueleto é formado pelo açúcar + fosfato em cada uma das fitas (em cinza) e as bases pareadas no centro.

1. Conceitos básicos da molécula de DNA

Dupla-fita: pareamento entre purinas e pirimidinas



As bases nitrogenadas são unidas por pontes de hidrogênio. A guanina com citosina requerem 3 pontes de hidrogênio e a adenina com timina requerem 2 pontes de hidrogênio.

1. Conceitos básicos da molécula de DNA

Polaridade do DNA

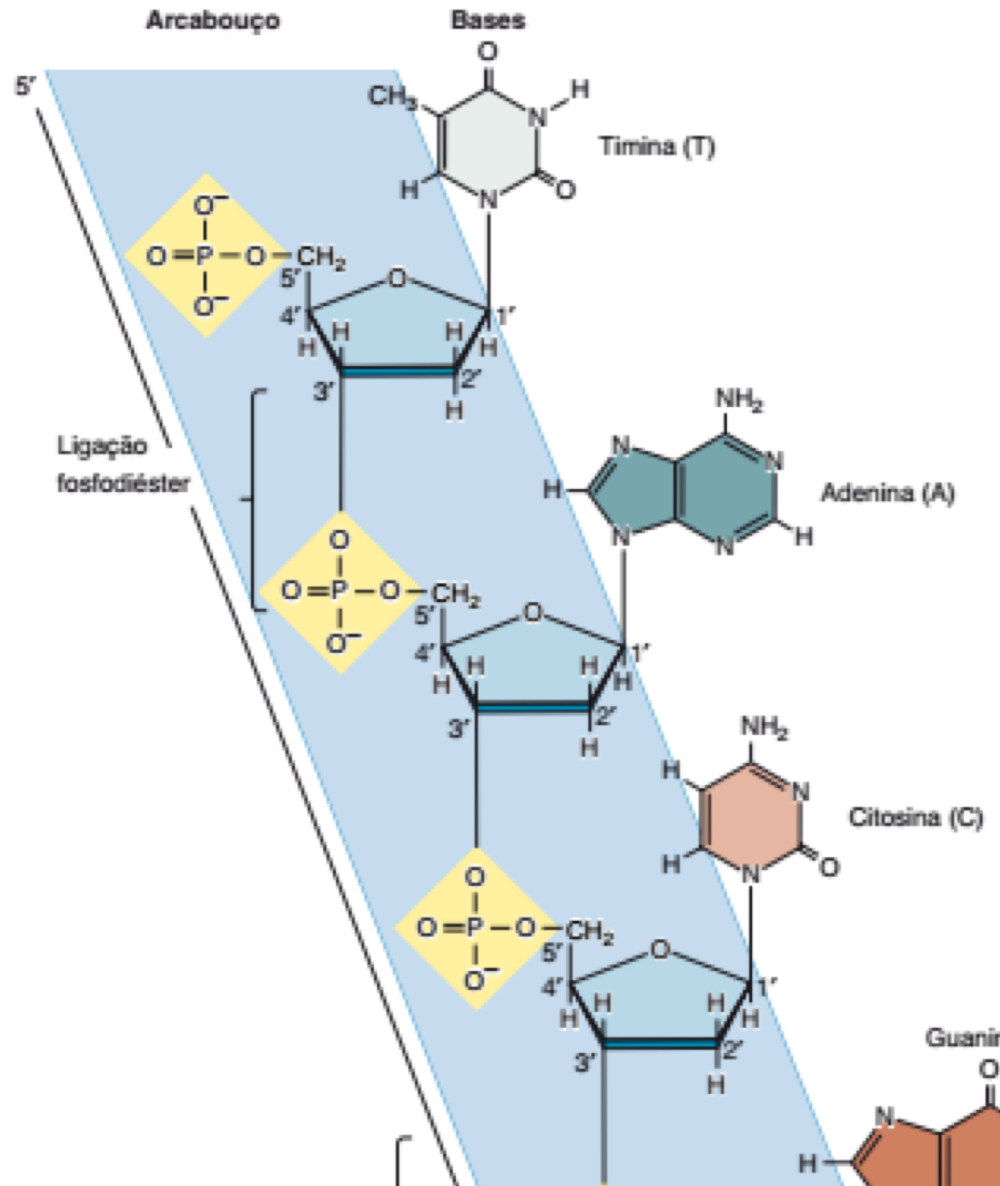
5'- GTAACCTA -3'
| | | | | | | |
3'- CATTGGAT -5'

5'- ATCCAATG -3'
| | | | | | | |
3'- TAGGTTAC -5'

Cada fita da dupla-hélice de DNA tem uma polaridade. Um terminal é denominado 5' e o outro terminal é denominado 3'. As moléculas à esquerda ou à direita não são as mesmas. As moléculas apresentam sequências reversas, mas codificam proteínas diferentes.

1. Conceitos básicos da molécula de DNA

Polaridade do DNA



2. Conceitos básicos do código genético

Códon

GCAACGGAT



The diagram shows the DNA sequence GCAACGGAT. Three brackets are drawn under the sequence to group the nucleotides into three codons: GCA (labeled 1), AAC (labeled 2), and GAT (labeled 3). The numbers 1, 2, and 3 are written in orange below their respective brackets.

O códon é constituído por 3 nucleotídeos e cada códon especifica um aminoácido (aa). Se 3 nucleotídeos codificam um aa e temos 4 tipos de bases: $4^3 = 64$. Existem 64 trincas que codificam 20 aminoácidos



O CÓDIGO GENÉTICO É DEGENERADO

2. Conceitos básicos do código genético

O código genético

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

Nomenclatura dos aminoácidos em três letras, ou letra única. Códon AUG é o códon de início. UAA, UAG e UGA são *stop* códons. Em **cinza**, famílias de 4 códons que correspondem ao mesmo aminoácido e que a diferença é o terceiro nucleotídeo.

2. Conceitos básicos do código genético

Tradução do mRNA da β -globina humana

AUGGUGCAUCUGACUCCUGAGGAGAAGUCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAAC
M V H L T P E E K S A V T A L W G K V N

GUGGAUGAAGUUGGUGGUGAGGCCUGGGCAGGCUGCUGGUGGUCUACCCUUGGACCCAG
V D E V G G E A L G R L L V V Y P W T Q

AGGUUCUUGAGUCCUUUGGGGAUCUGUCCACUCCUGAUGCUGUUAUGGGCAACCCUAAG
R F F E S F G D L S T P D A V M G N P K

GUGAAGGCUCAUGGCAAGAAAGUGCUCGGUGCCUUUAGUGAUGGCCUGGCUCACCUGGAC
V K A H G K K V L G A F S D G L A H L D

AACCUCAAGGGCACCUUUGCCACACUGAGUGAGCUGCACUGUGACAAGCUGCACGUGGAU
N L K G T F A T L S E L H C D K L H V D

CCUGAGAACUUCAGGCUCCUGGGCAACGUGCUGGUCUGUGUGCUGGCCCAUCACUUUGGC
P E N F R L L G N V L V C V L A H H F G

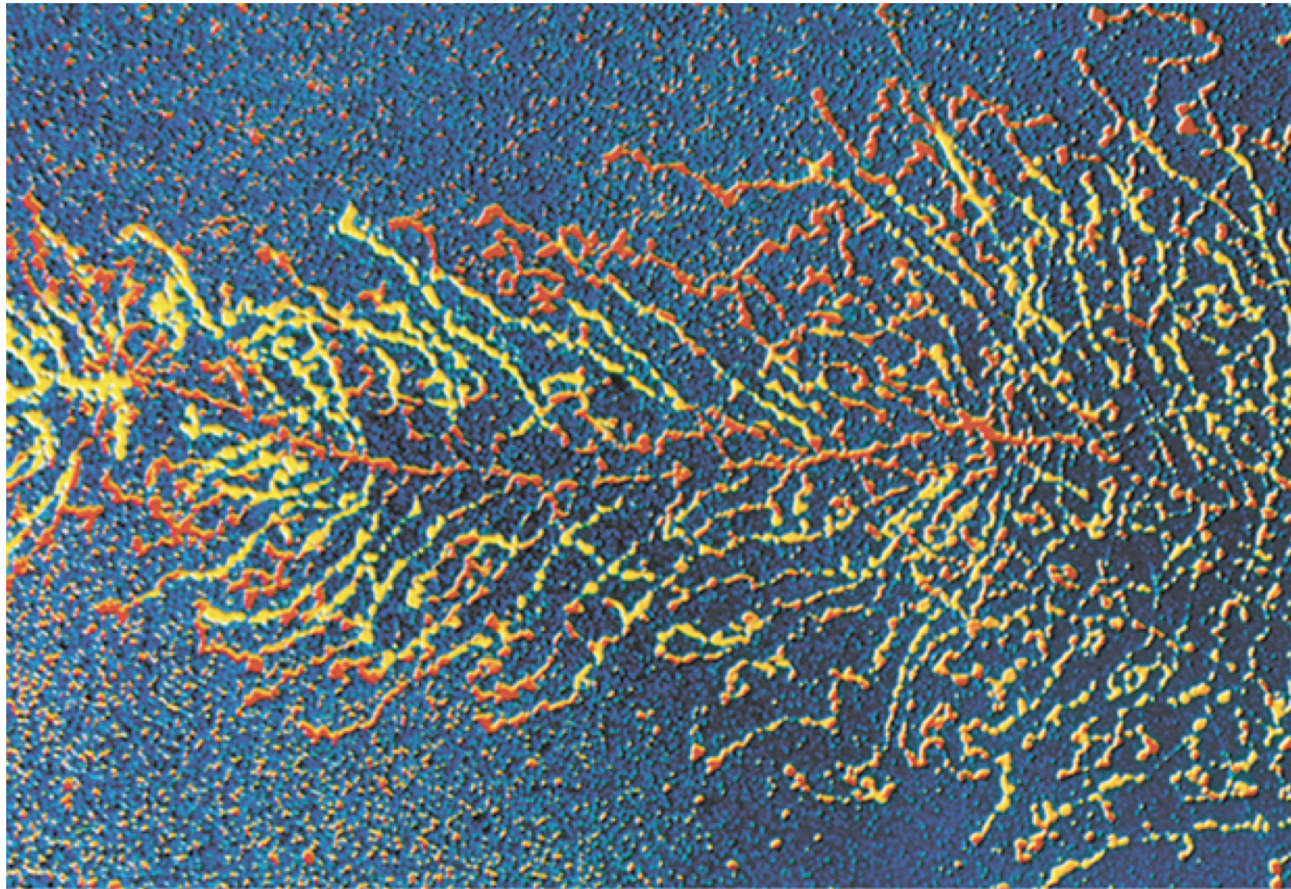
AAAGAAUUCACCCCACCAGUGCAGGCUGCCUAUCAGAAAGUGGUGGCUGGUGUGGCUAAU
K E F T P P V Q A A Y Q K V V A G V A N

GCCCUGGCCACAAGUAUCAC**UAA**
A L A H K Y H STOP

Colinearidade do código genético: a ordem dos códon no mRNA determina a ordem dos aminoácidos na proteína.

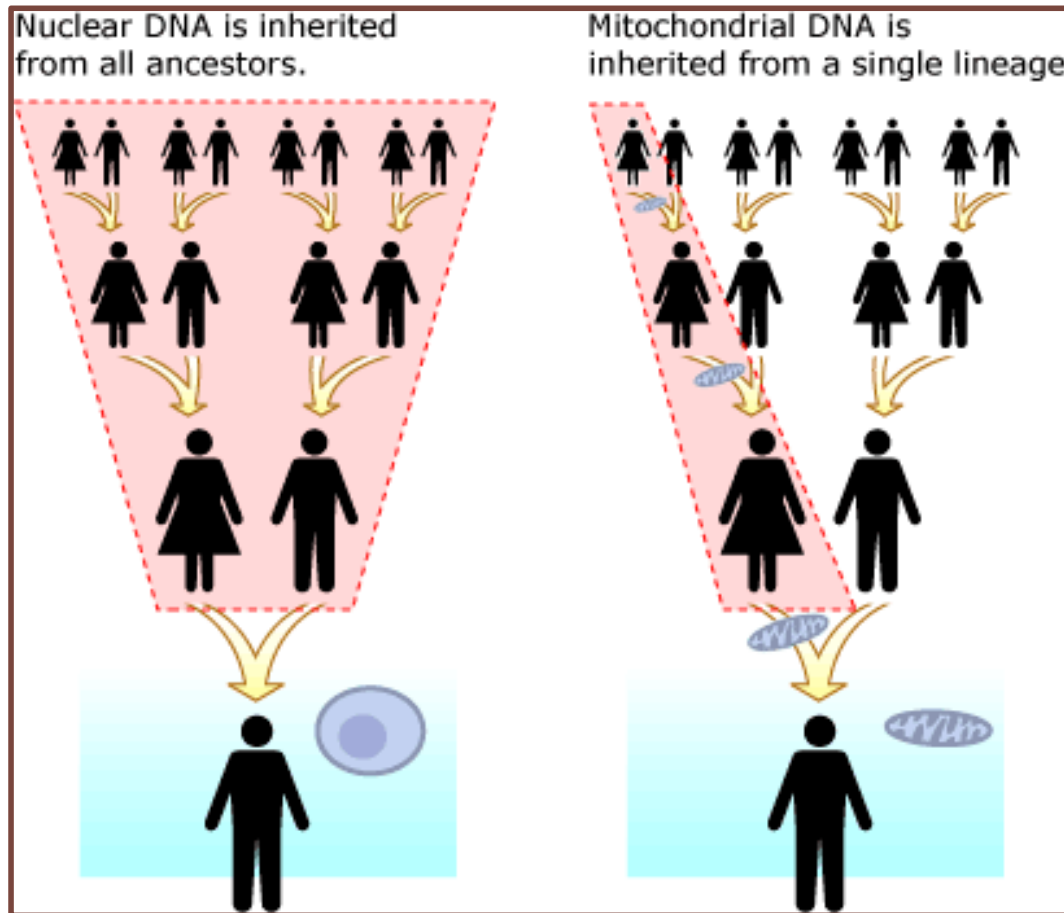
2. Conceitos básicos do código genético

Transcrição gênica



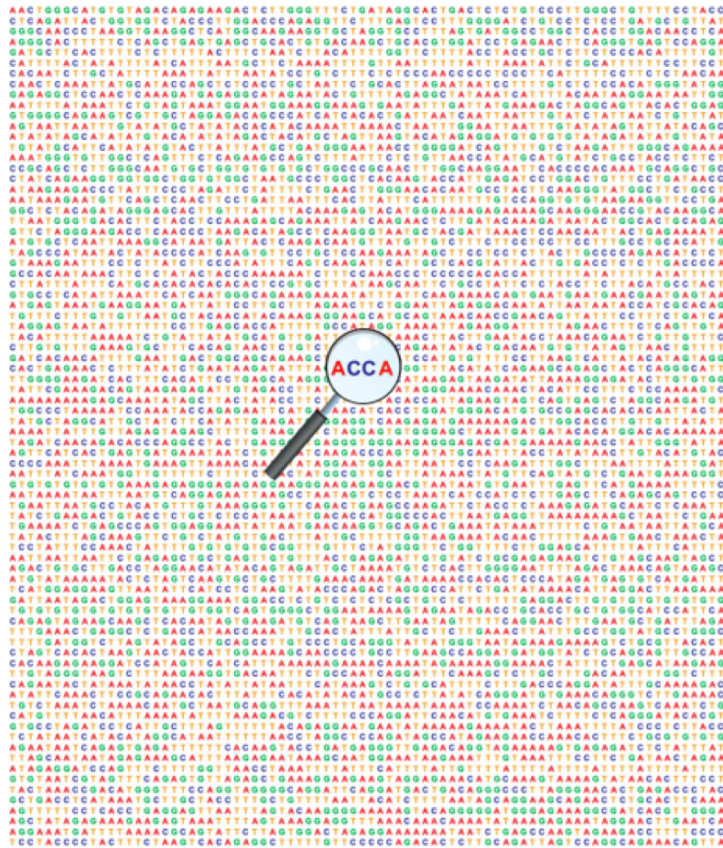
Microscopia eletrônica de um segmento de DNA sendo transcrito em mRNA.

3. Genoma Humano: Definição



O genoma compreende o material genético completo de um organismo.
Genoma Nuclear – fornece a maior parte da informação genética e o
Genoma Mitocondrial – pequeno genoma com herança materna.

3. Genoma Humano: Definição



O genoma humano tem 3.055 bilhões de bases de DNA nuclear + 16.569 bp de DNA mitocondrial.

Cientistas da Universidade de Leicester imprimiram o genoma humano e resultou em 130 livros que levariam 95 anos para lê-los.

3. Projeto Genoma

Genomas sequenciados de organismos selecionados

Organismo	Tamanho (nº bases)	No genes
<i>Escherichia coli</i>	5,4 Mpb	5.416
SARS-CoV-2	~30.000	18
<i>D. melanogaster</i>	165 Mbp	13.525
Camundongo	3.480 MB	26.762
Salamandra	32.000 MB	20.000 – 25.000
Homem	3.057 MB	~20.000

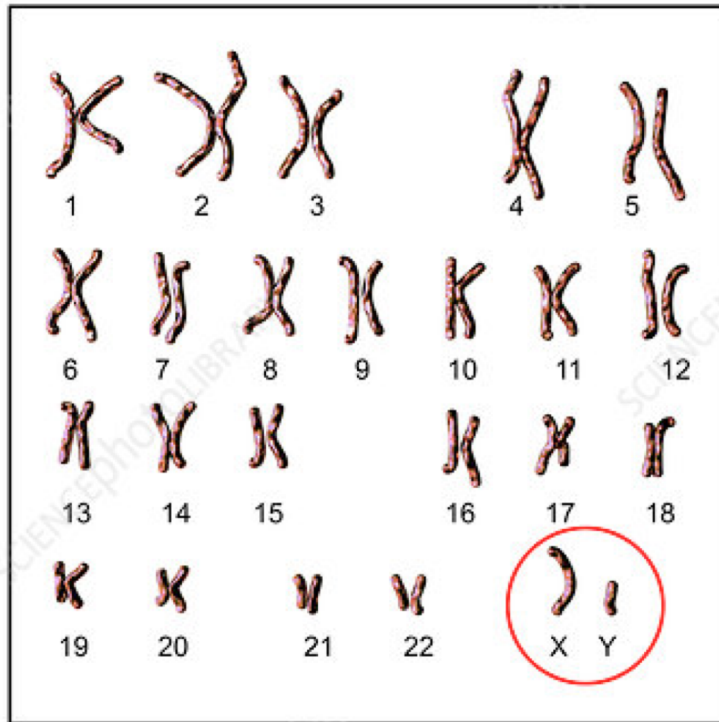
3. Projeto Genoma

Há uma relação entre o tamanho do genoma e complexidade biológica?

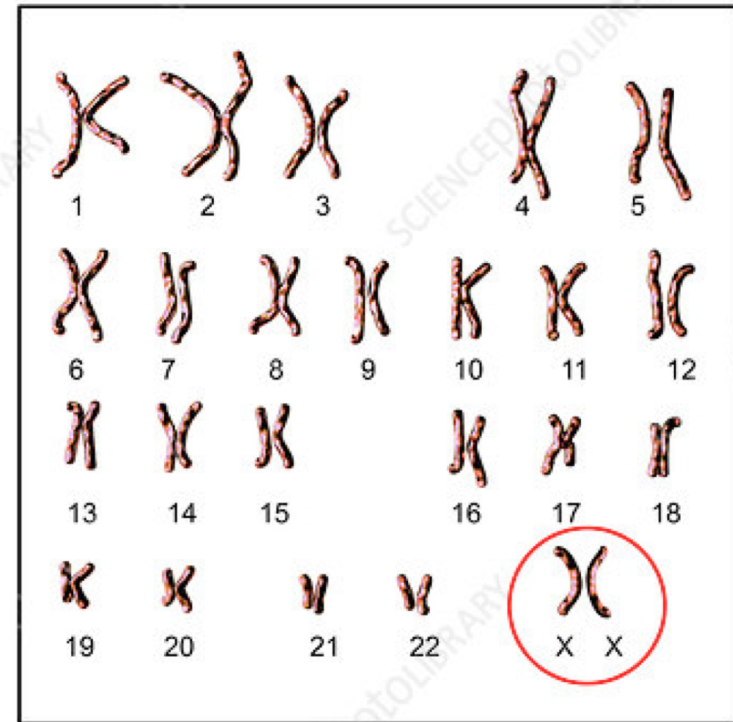
4. Genoma Humano: Genoma Nuclear

Cariótipo Humano

Male

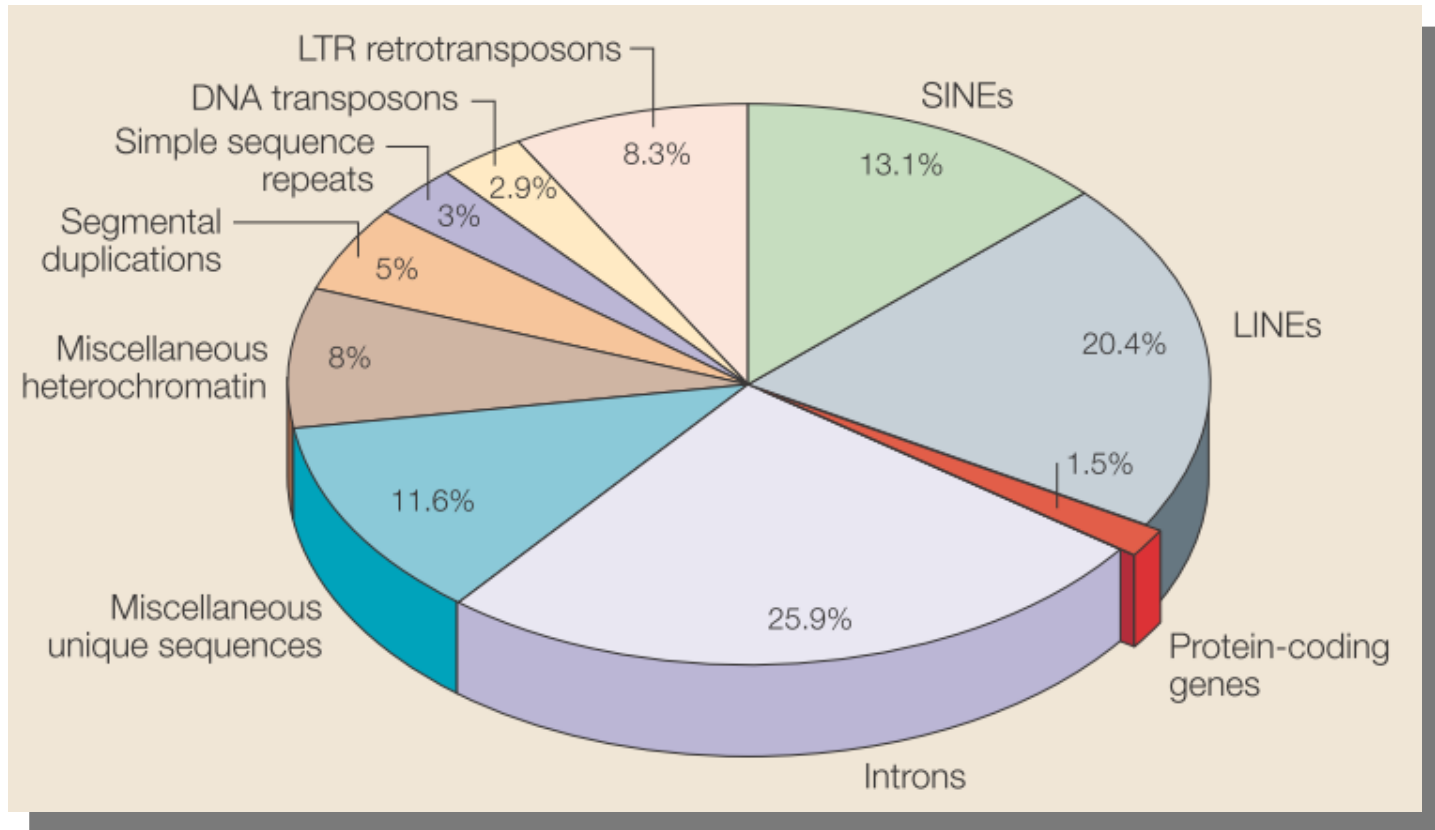


Female



Cariótipo humano: conjunto completo de todos os cromossomos que consiste em 46 cromossomos, sendo 23 herdados do pai e 23 herdados da mãe.

4. Genoma Humano: Genoma Nuclear



Somente **1.5 – 1.8%** do **genoma humano codifica proteínas**. Uma parcela significativa do genoma humano são sequências repetidas. Os **transposons** são uma dessas categorias e perfazem **45% do genoma humano**.

4. Genoma Humano: Genoma Nuclear

Número de Genes no Genoma Humano

Categoria de Gene	Número de Genes (Ensembl 2018)
Genes de RNAs codificantes	20.418
Genes de RNAs não codificantes (ncRNA)	22.107
Pseudogenes	15.195

O Genoma humano é constituído por genes codificantes de proteínas e genes que sintetizam RNAs não codificantes. Os pseudogenes têm estrutura de genes codificantes, mas perderam suas funções após mutações.

4. Genoma Humano: Genoma Nuclear



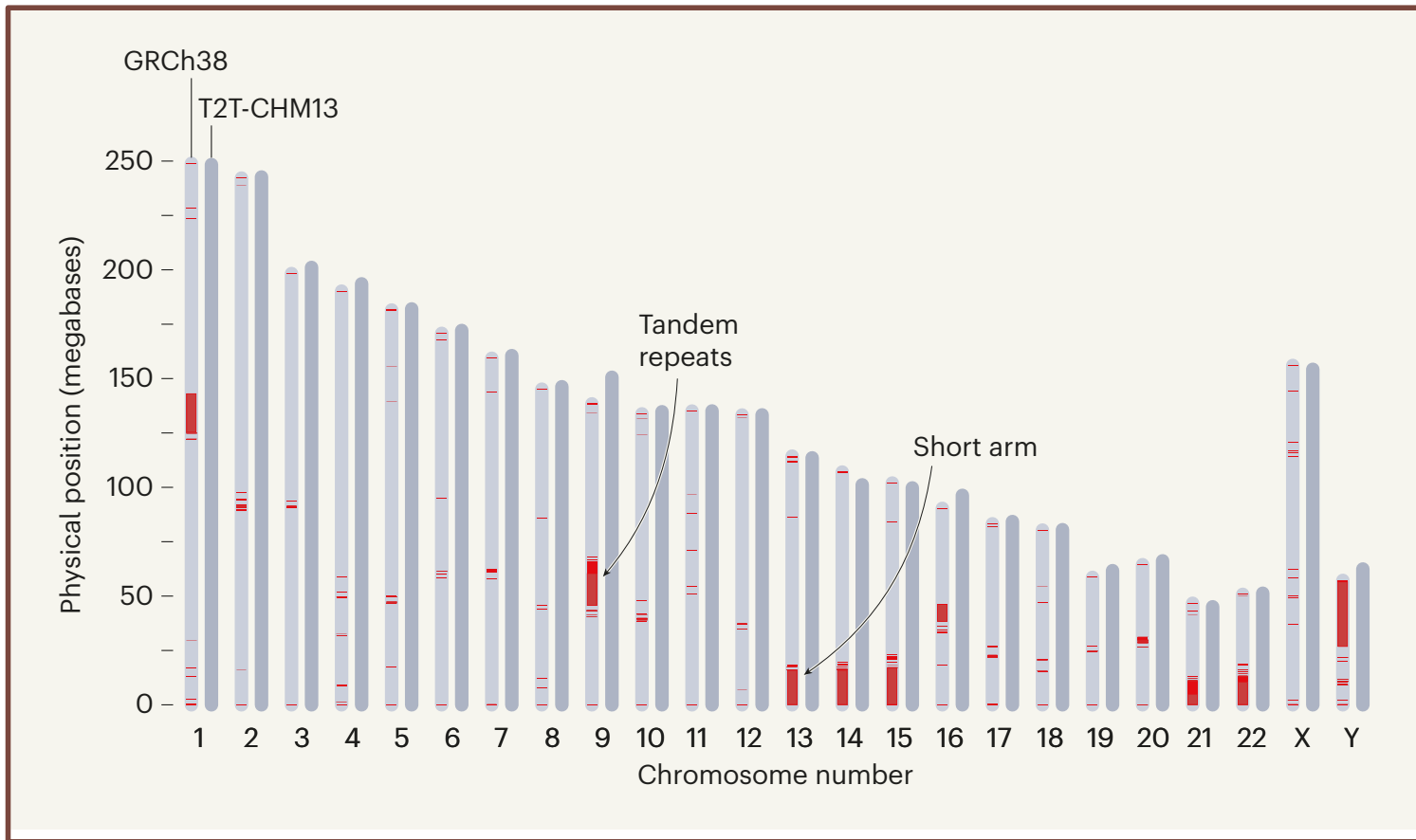
The **Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium** has completed a **challenging 8% of the human genome left unresolved** by the initial Human Genome Project.

Após 20 anos da primeira versão (Fev. 2001), com os avanços das tecnologias de sequenciamento de DNA foi possível o sequenciamento de cerca de 200 milhões de bp de DNA.

Foi revelado o sequenciamento das **regiões altamente repetidas** presentes nos **centromêros** de cada cromossomo conhecidas como DNA satélite.

Foram obtidas 1.956 novas predições gênicas, dos quais 99 codificam proteínas e sequenciamento do DNA.

4. Genoma Humano: Genoma Nuclear



Comparação da estrutura do Consórcio Projeto Genoma GRCh38 x T2T. As regiões em vermelho eram desconhecidas na versão anterior e o Consórcio T2T as revelou.

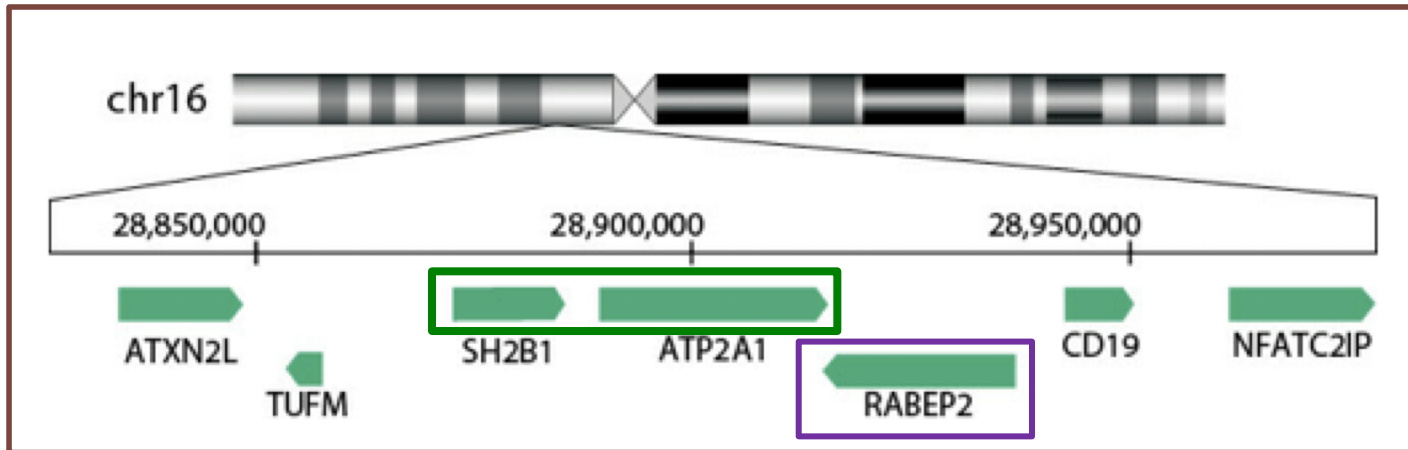
4. Genoma Humano: Genoma Nuclear

Número de Genes no Genoma Humano

Categoria de Gene	Número de Genes (GRCH38 2019)
Número de Genes	60.090
Genes de RNAs codificantes	19.890
Transcritos	228.597

75% do genoma humano é transcrito em moléculas de RNAs. As classes mais abundantes são os lncRNA e os miRNAs, 6-7 e 2-3 vezes mais abundantes, respectivamente, que os mRNAs.

4. Genoma Humano: Genoma Nuclear

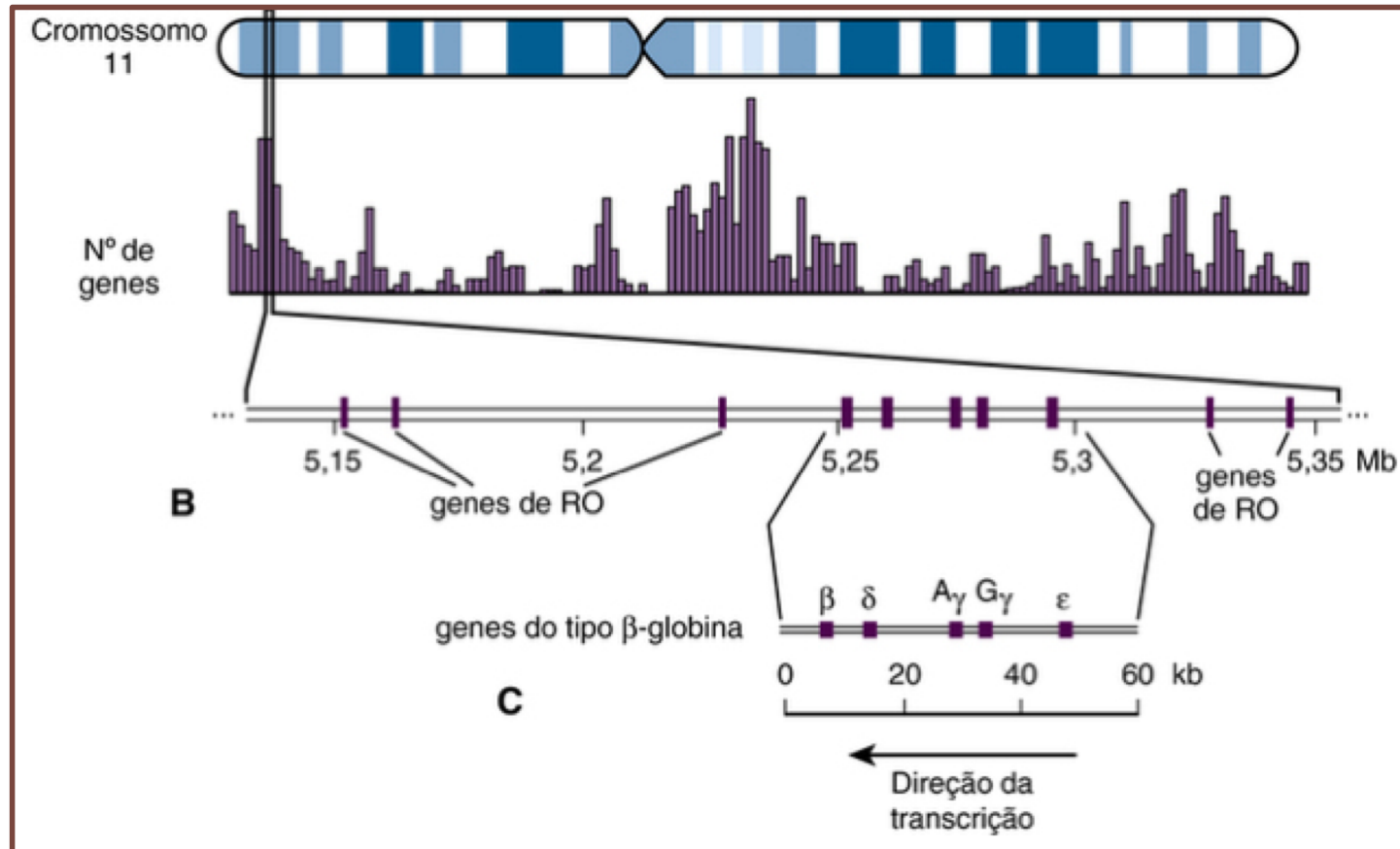


Os genes codificadores de proteínas encontram-se distribuídos aleatoriamente ao longo dos cromossomos.

Genes com sequências e funções biológicas relacionadas não necessitam estar no mesmo cromossomo.

A figura acima mostra uma região do cromossomo 16 contendo 7 genes codificadores de proteínas, podendo ser transcritas ambas as fitas de DNA.

4. Genoma Nuclear: Distribuição dos Genes



A figura acima mostra o cromossomo 11 com regiões de elevada densidade gênica e outras de baixo teor gênico. Foi expandida, a região do *locus* da β -globina contendo 10 diferentes genes.

4. Genoma Nuclear: Número de Genes

Cromossomo	Length (mm)	Número Bases	Genes de RNA codificantes
1	85	248 956 422	2 058
2	83	242 193 529	1 309
3	67	198 295 559	1 078
4	65	190 214 555	752
5	62	181 538 259	876
6	58	170 805 979	1 048
7	54	159 345 973	989
8	50	145 138 636	677
9	48	138 394 717	786
10	46	133 797 422	733
11	46	135 086 622	1 298
12	45	133 275 309	1 034

4. Genoma Nuclear: Número de Genes

Cromossomo	Length (mm)	Número Bases	Genes de RNA codificantes
13	39	114 364 328	327
14	36	107 043 718	830
15	35	101 991 189	613
16	31	90 338 345	873
17	28	83 257 441	1 197
18	27	80 373 285	270

Como essas informações auxiliam a explicar por que a trissomia do cromossomo 21, do 13 são compatíveis com a vida e outras trissomias não são?

22	17	50 818 468	488
X	53	156 040 895	842
Y	20	57 227 415	71
mtDNA	0.0054	16 569	13
Total	1.052	4.088.286.401	20.412

4.1. Categorias de Doenças Genéticas

Monogênicas: Causadas por variantes patogênicas em genes individuais

Anemia Falciforme, Fenilcetonúria, Fibrose Cística, Doença de Gaucher, Distrofia Muscular de Duchene etc..

Multifatoriais com herança complexa:

Interações complexas entre diversas variantes genéticas alteram a susceptibilidade à doença, combinada com determinadas exposições ambientais.

Hipertensão, Diabetes, Doença de Alzheimer etc...

Anomalias cromossômicas:

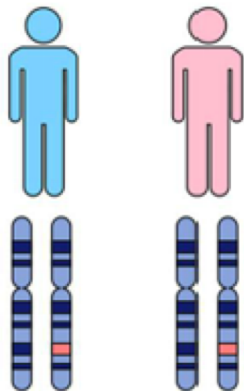
1. Autossômicas: Síndrome de Down (21), Síndrome de Edwards (18), Síndrome de Patau (13)

2. Sexuais: Síndrome de Turner (45, X), Síndrome de Klinefelter (47, XXY)

4.1. Categorias de Doenças Genéticas

Autosomal recessive

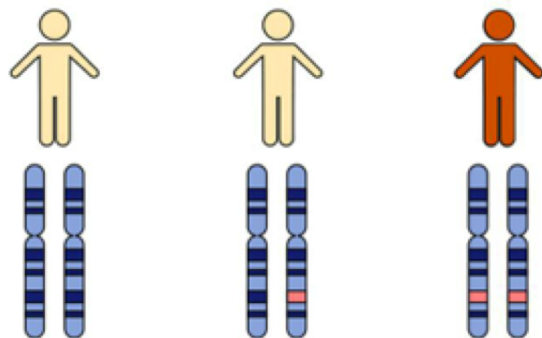
unaffected carrier father unaffected carrier mother



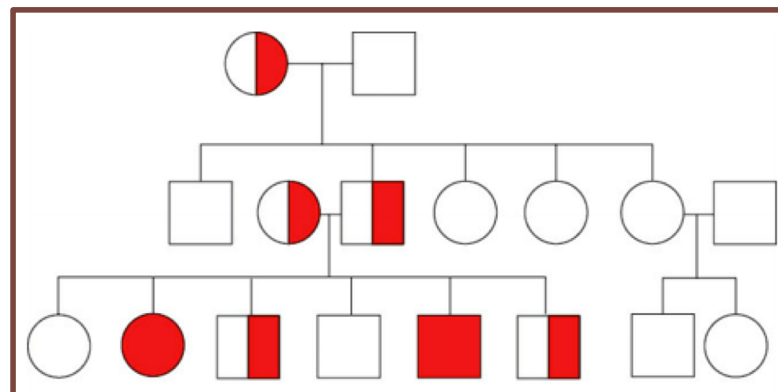
child 25% unaffected

child 50% carrier

child 25% affected



Anemia falciforme

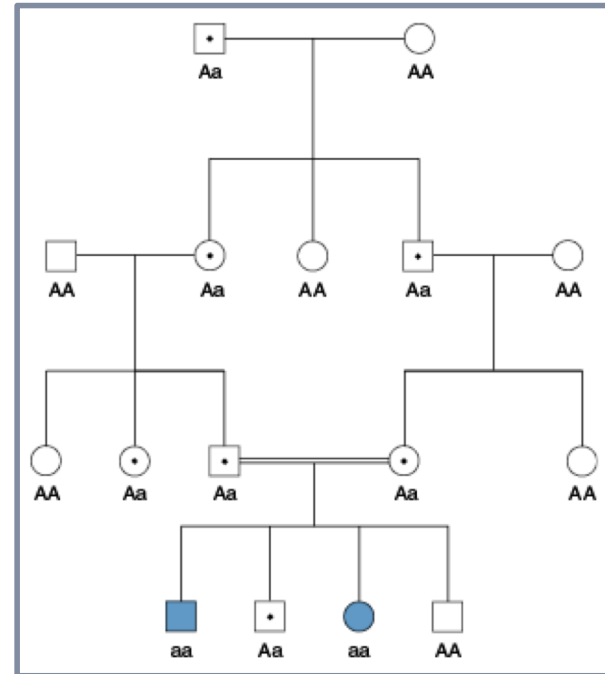


Albinismo oculocutâneo

Doença de Gaucher

4.1. Categorias de Doenças Genéticas

Albinismo oculocutâneo

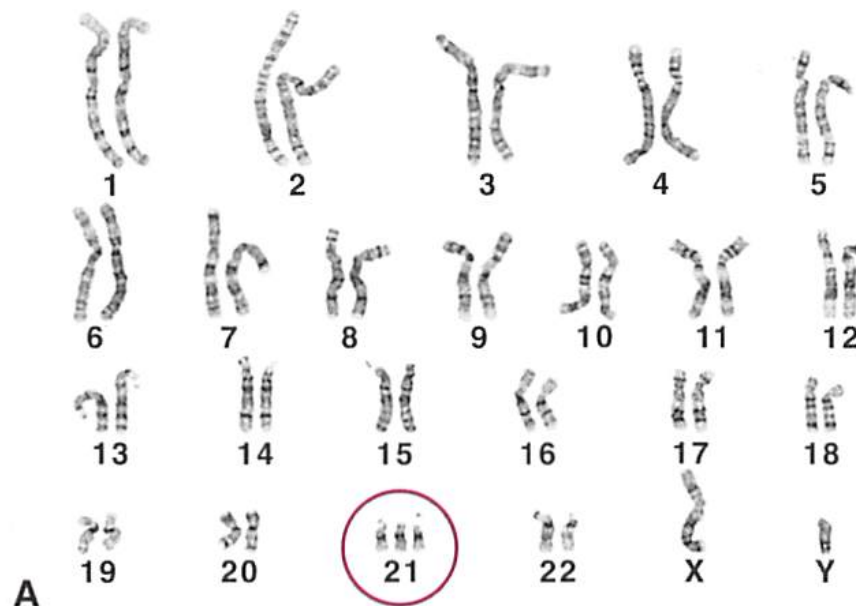


Uma mulher africana com albinismo oculocutâneo, mostrando a falta de pigmentação no cabelo e na pele.

Heredograma mostrando o padrão de herança do albinismo (tirosinase negativa). A consanguinidade é demonstrada por uma barra dupla.

4.1. Categorias de Doenças Genéticas

Síndrome de Down:



Uma bebê com síndrome de Down (47 XX, +21), apresentando características típicas dessa síndrome: fissuras palpebrais voltadas para cima, língua protusa, ponte nasal baixa.

Kariótipo de um paciente com trissomia do 21 (47 XY, +21)

4.2. Classes de Genes: conforme o tipo RNA polimerase

Classe I: Transcritos pela RNA polymerase I

Genes ribossomais: RNAr 45S: processado em 28S, 5.8S e 18S

Estão organizados em “clusters”. Não estão dispersos ao longo do genoma.

Genes moderadamente repetidos: nos braços curtos de 4 cromossômicos acrocêntricos.

Classe II: Transcritos pela RNA polymerase II

Genes que codificam RNAm que são traduzidos em proteínas

São únicos: célula somática – diplóide (alelo paterno e materno)

Classe III: Transcritos pela RNA polymerase III

Genes que codificam RNAt e o rRNA 5S

São repetidos no genoma

4.2. Classes de Genes: que codificam mRNAs

Genes constitutivos, de manutenção ou “*house keeping*”:

Presentes em todas as células

Funcionam em funções essenciais em todas as células: genes do metabolismo (ex. glicólise), proteínas ribossomais, citoesqueleto, genes de reparo de DNA, etc..

Genes tecidos específicos:

Efetuem funções especializadas em certas células do corpo.

Ex. Insulina – células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas (*Diabetes mellitus*)

Fator VIII da coagulação – célula hepática (Hemofilia A)

Fenilalanina hidroxilase – células hepática (Fenilcetonúria)

4.2. Classes de Genes

Pseudogenes:

São sequências nucleotídicas não funcionais.

Não são transcritos e nem traduzidos.

Ausência de uma fase de leitura correta (excesso de *stop codons*).

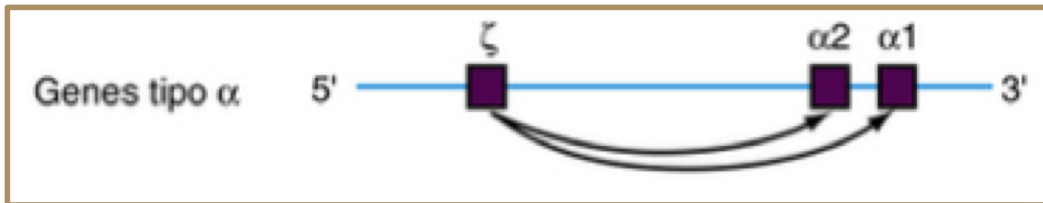
Ou, ausência do codon de iniciação metionina ou da região promotora.

Muitos deles estão relacionados com famílias gênicas.

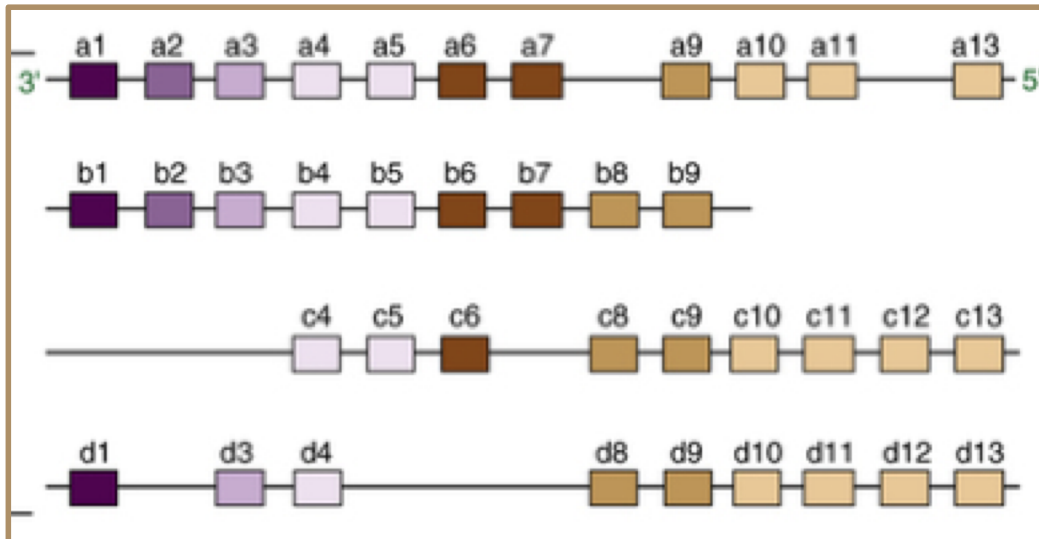
4.2. Classes de Genes

Famílias gênicas:

1. Loci das globinas: Ex. α e β globina.



2. Loci dos genes Hox.

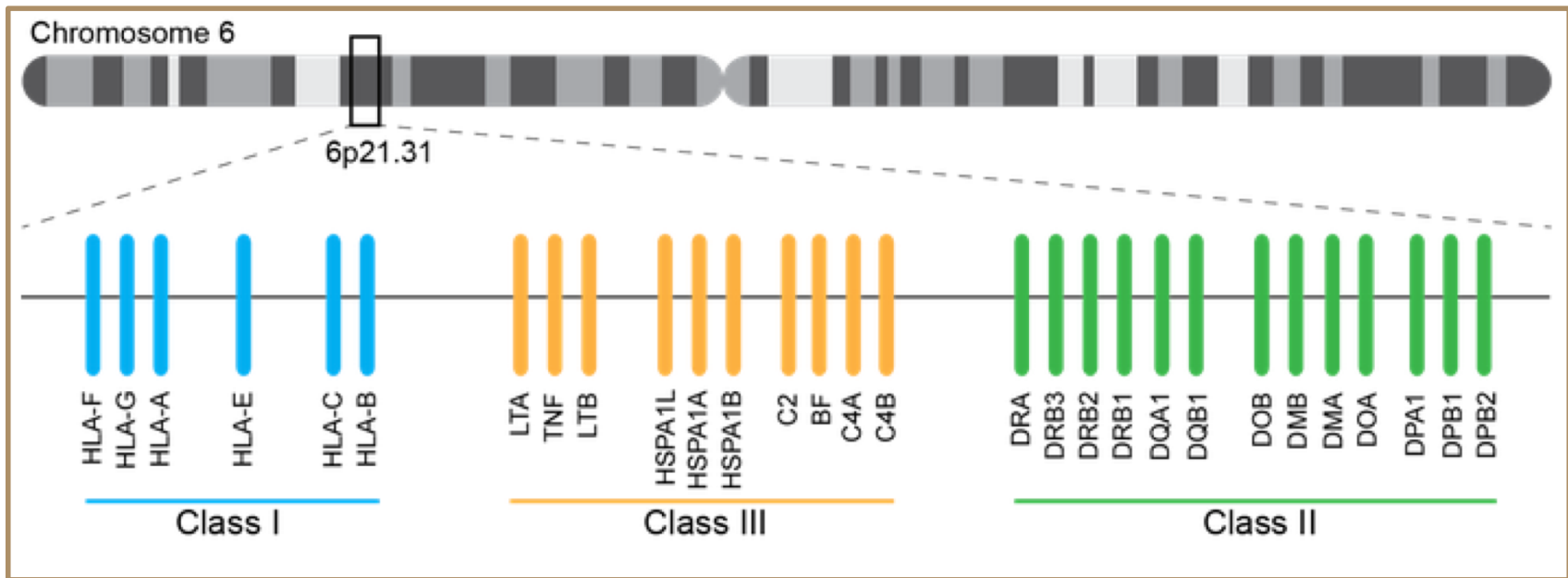


4.2. Classes de Genes

Famílias gênicas:

3. *Locus MHC – complexo principal de histocompatibilidade.*

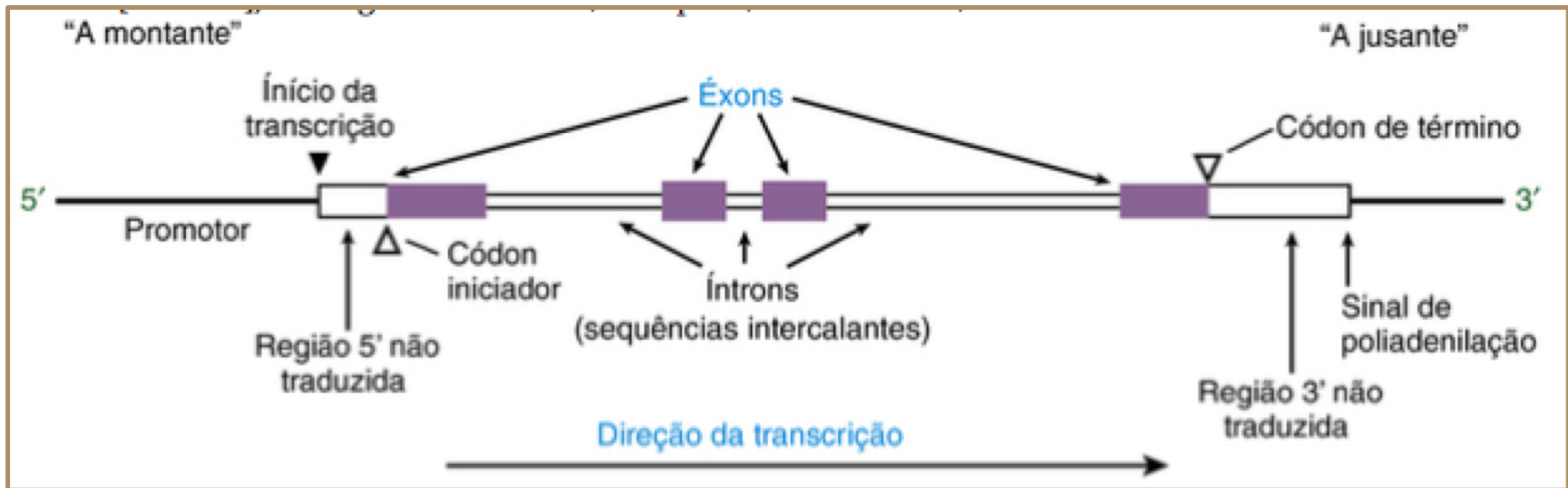
Complexo HLA: 6p21.31 = ~200 genes



Complexo HLA: *locus* mais polimórfico do genoma humano

4.3. Estrutura e organização do gene que codifica mRNA

Estrutura e organização de um gene típico

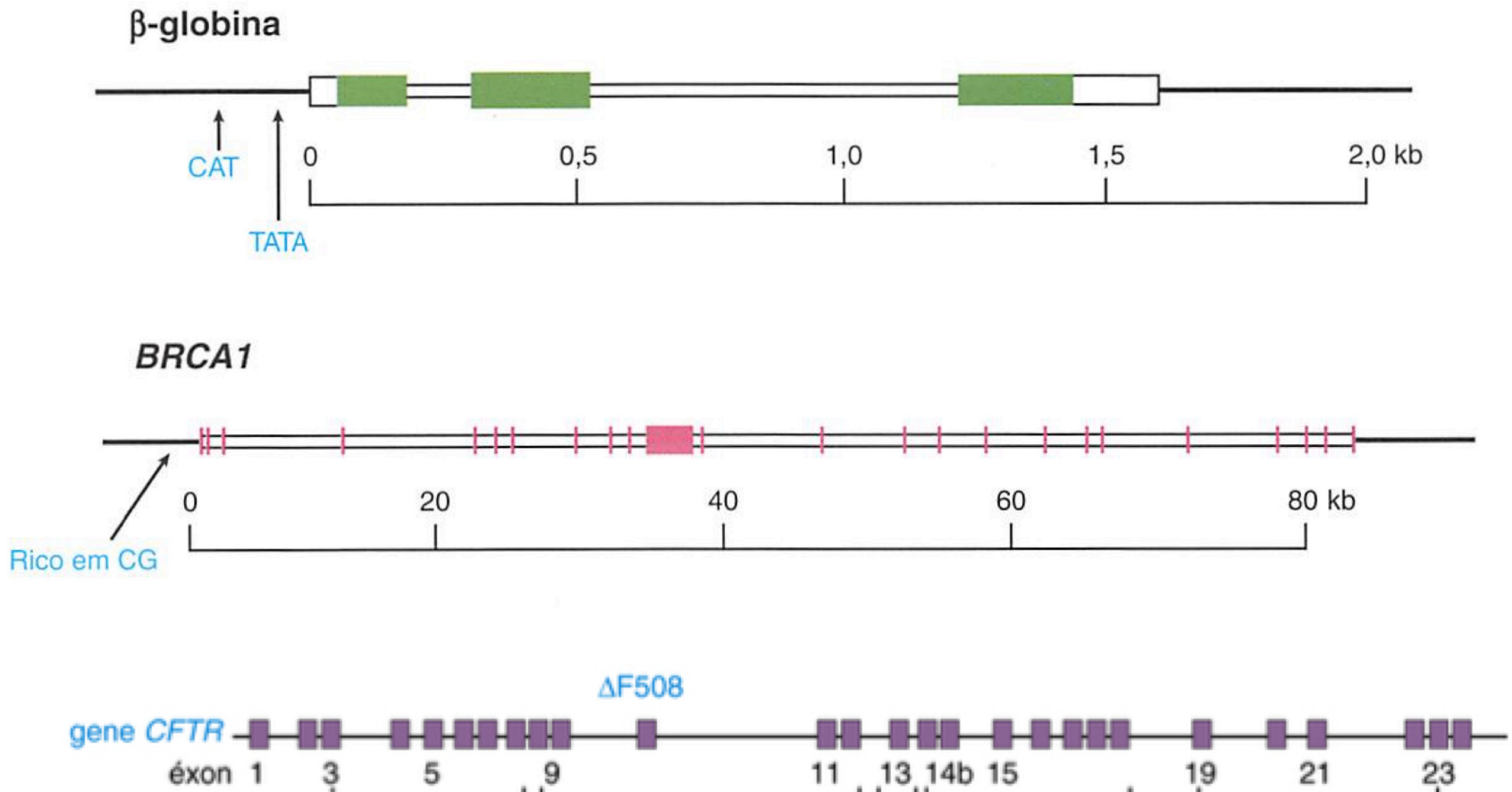


Em humanos, todos os genes contêm exons e introns?

Não. Genes que codificam para histonas não possuem intron

4.3. Estrutura e organização do gene que codifica mRNA

Exemplos de 3 genes clinicamente importantes

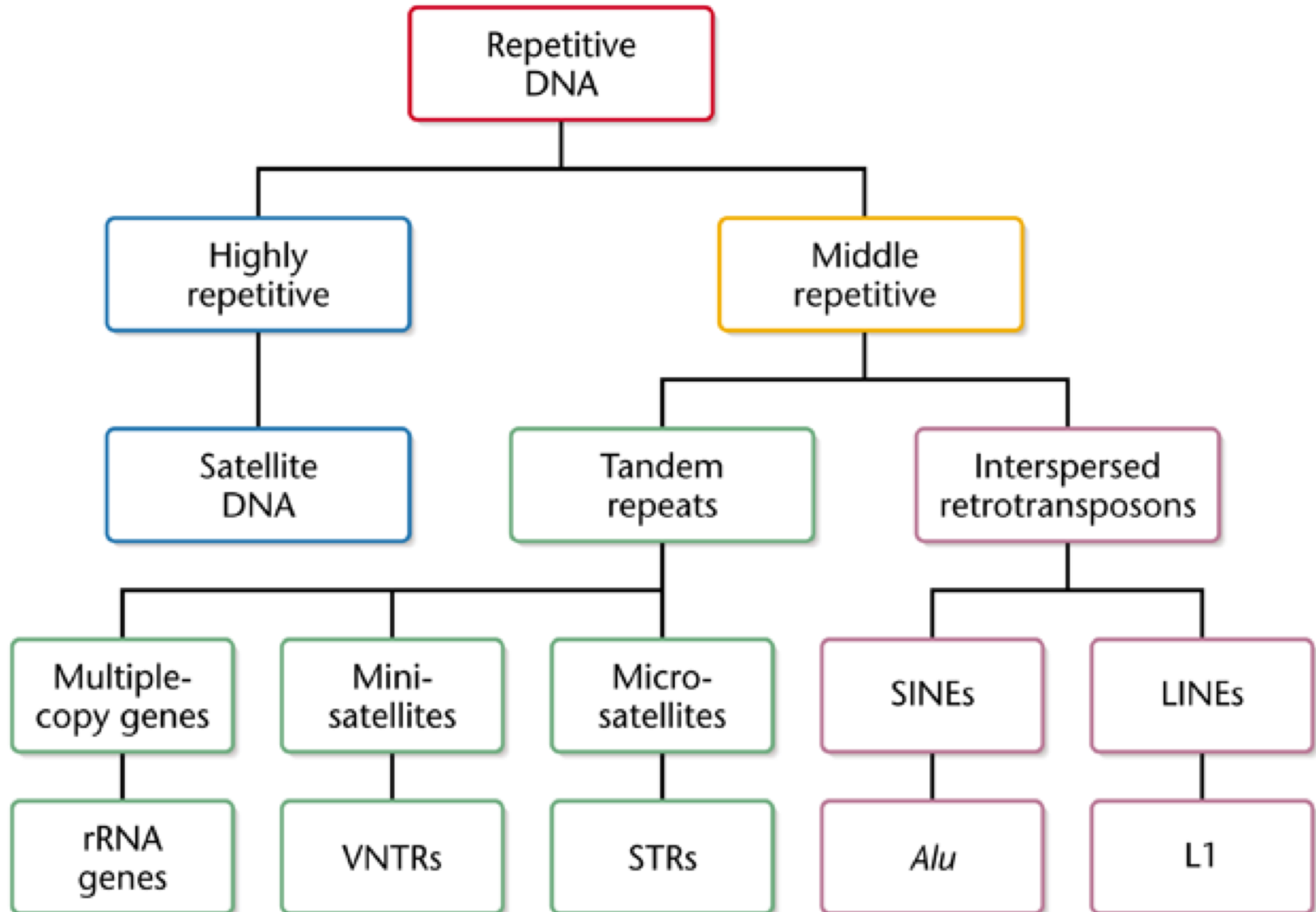


4.3. Estrutura e organização do gene que codifica mRNA

Exemplos de tamanho de genes

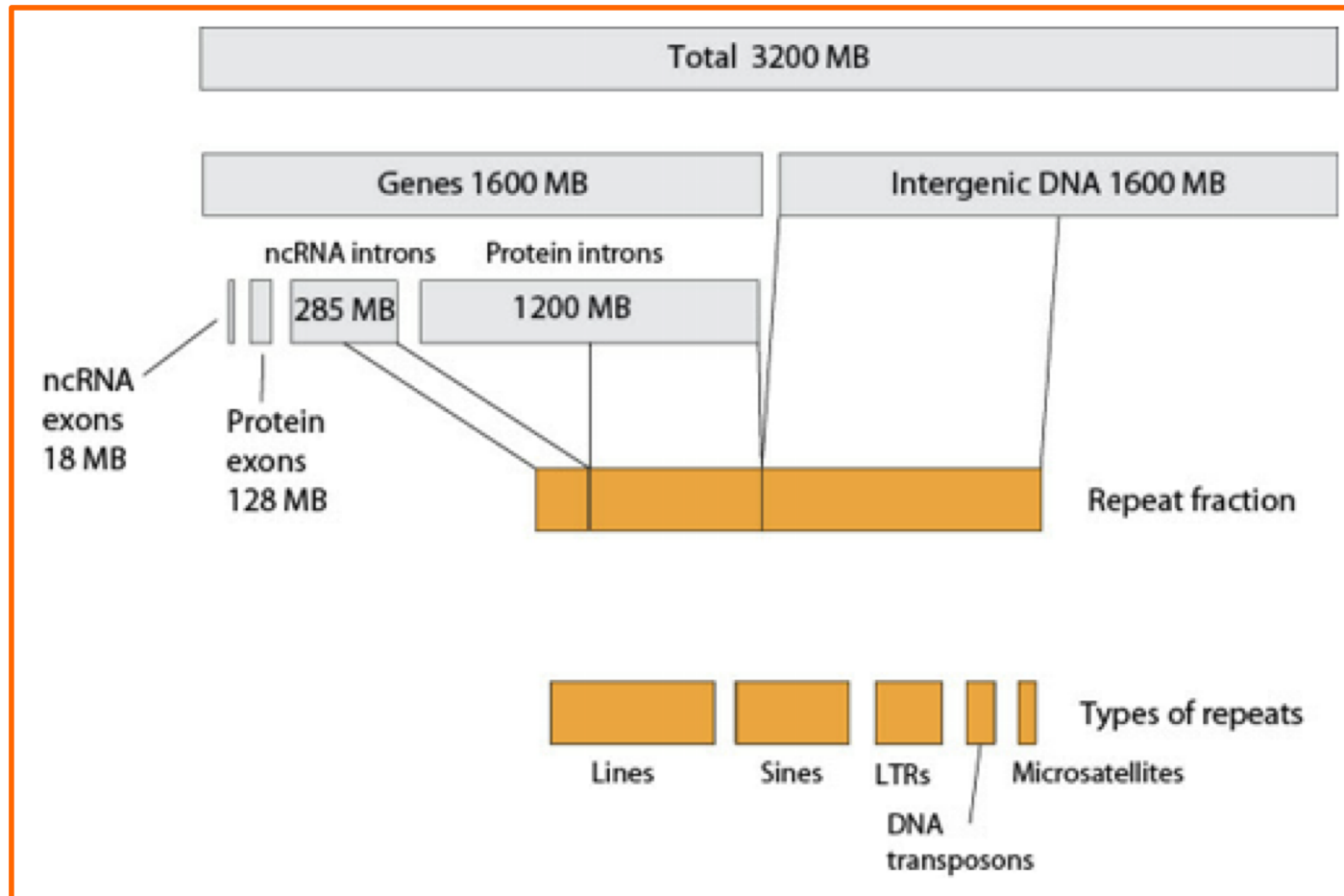
Gene Humano	Tamanho (Kb)	No exons	Tamanho médio exon (bp)	Tamanho médio intron (bp)
HBB (β -globina)	1,6	3	150	490
TP53 (p53)	39	10	236	3.076
F8 (fator VIII)	186	26	375	7.100
CFTR (fibrose cística)	250	27	227	9.100
DMD (distrofina)	2400	79	180	30.770

4.4. Sequências repetidas do genoma humano



4.4. Sequências repetidas do genoma humano

Genoma Humano: distribuição dos diferentes elementos



Regiões repetidas são encontradas em íntrons e em regiões intergênicas.

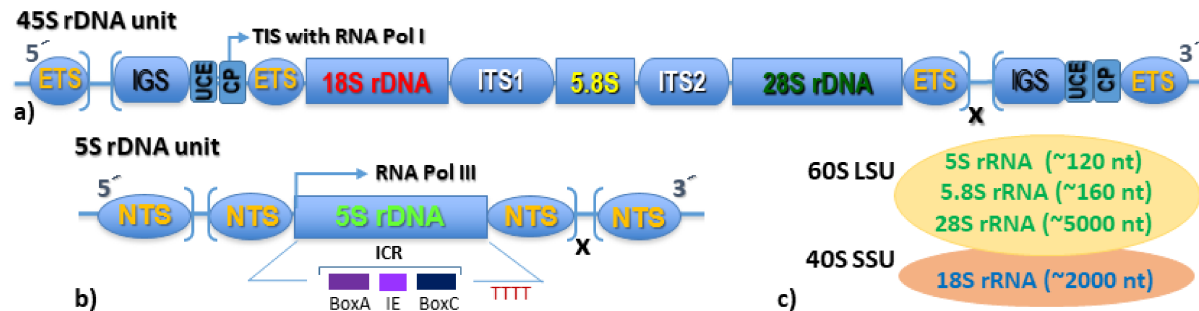
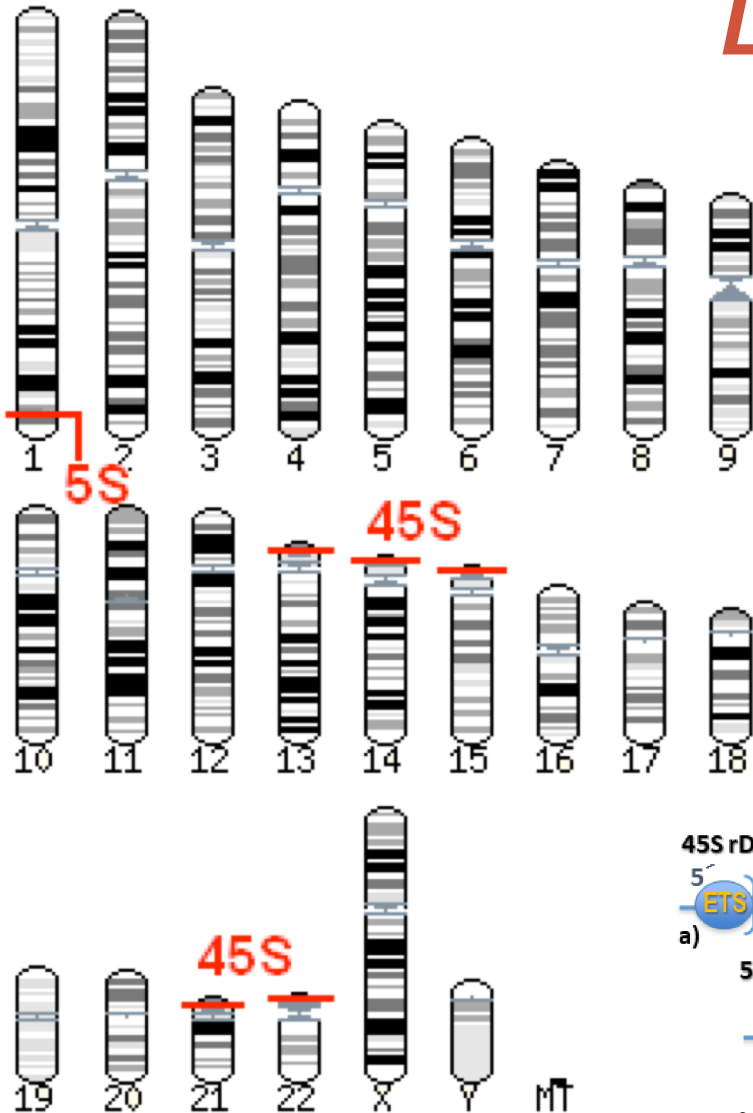
4.4. Sequências repetidas no genoma humano

Loci rDNA

RNA ribossomal são produzidos por 2 loci: 5S rDNA e 45S rDNA

O número de cópias do 5S rDNA varia entre 10 a 400 cópias

O locus 45S rDNA está presente em cinco clusters e apresenta cerca de 400 cópias



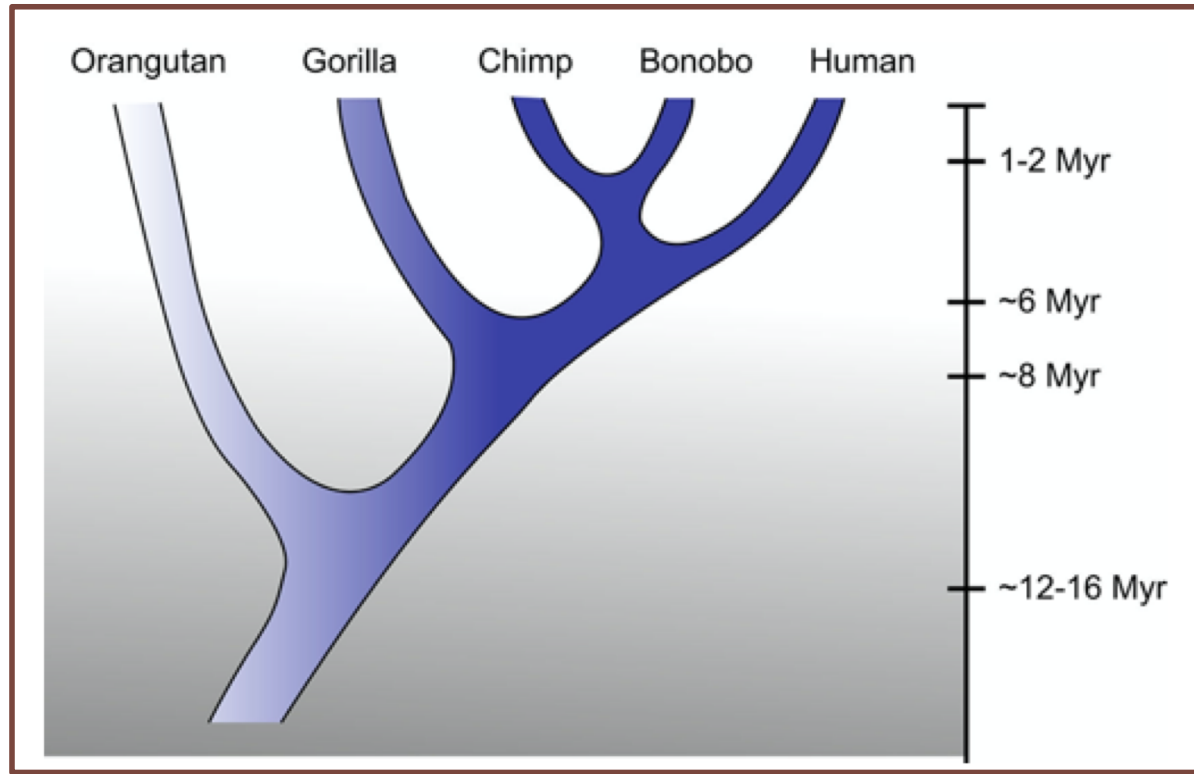
4.4. Sequências repetidas no genoma humano

Algumas das sequências repetidas do genoma são móveis:
Elementos Transposon - 45% genoma

Element Type	Length	Copies in Genome	% of Genome
LINEs	1–6 kb	850,000	21
SINEs	100–500 bp	1,500,000	13
LTR elements	<5 kb	443,000	8
DNA transposons	80–300 bp	294,000	3
Unclassified	—	3,000	0.1

O Genoma humano tem 40 a 50 vezes mais DNA para elementos transposons do que DNA para genes funcionais. A maior parte desses elementos encontram-se inativos (silenciados). Ocasionalmente seu potencial de mobilidade pode ser ativado e resultar em efeito mutagênico.

Aumento da duplicação gênica



A tonalidade mais intensa indica o **aumento da taxa de duplicação do DNA** ao comparar os primatas não humanos e o humanos. A duplicação gênica mais expressiva ocorreu há 12 milhões de anos atrás.

4.4. Sequências repetidas do genoma humano

Genoma humano e a densidade de elementos repetidos



A figura mostra uma **região do cromossomo 11** que contém o *locus* da **β -globina** e a riqueza de **elementos repetidos**, sendo os transposons a classe mais abundante.

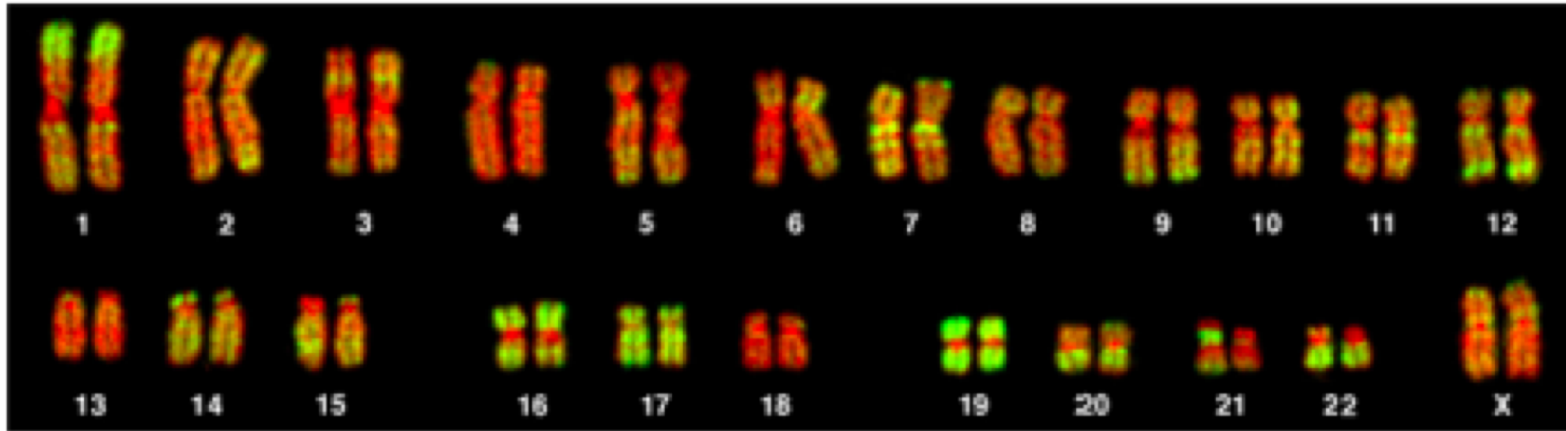
Considerando a proporção e diversidade dos **elementos transposons** acredita-se que eles tiveram um papel importante na **arquitetura do genoma em primatas**. Além disso, estima-se que **24%** dos promotores possuem sequências derivadas de transposons

In Samuelson T, 2019, The Human Genome in Health and Disease - Chapter 4

In Herrera RJ and Garcia-Bertrand R. 2018 from Ancestral DNA, Human Origins and Migrations – Cap 1.

4.4. Sequências repetidas do genoma humano

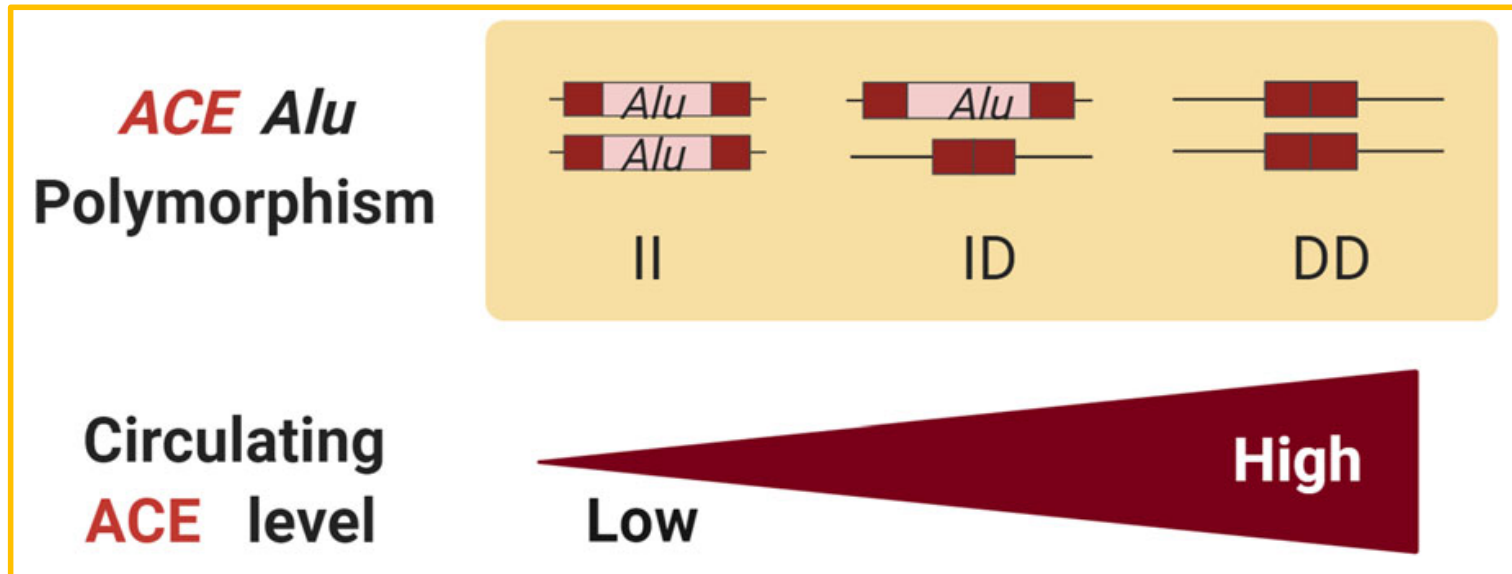
Genoma humano e a distribuição de elementos transposons Alu



Uma sequência Alu foi marcada com uma sonda verde e hibridada no cariótipo humano. As regiões em verde mostram a presença de elementos Alu ao longo de todo o cariótipo humano. Nota-se alguns cromossomos, mais ricos em elementos Alu (ex. 16, 17 e 19) e outros cromossomos, com baixa densidade de elementos Alu (ex. 4, 13 e 18)

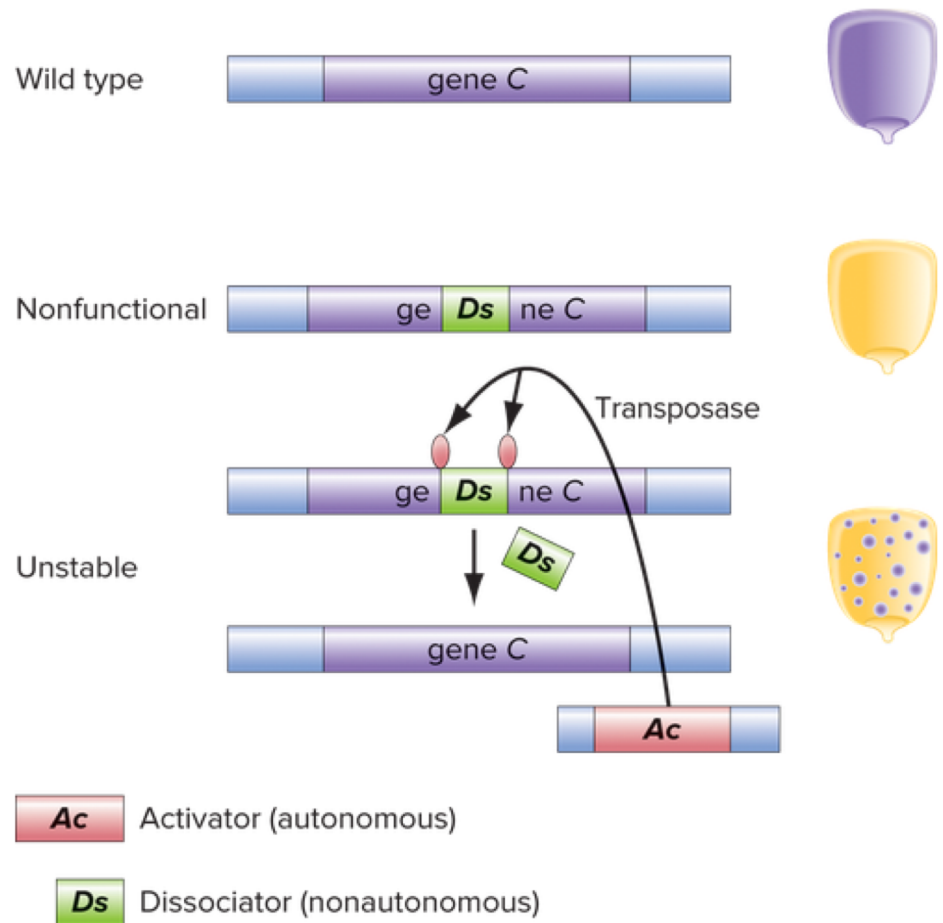
4.4. Sequências repetidas do genoma humano

Elementos transposons Alu X Doenças Genéticas



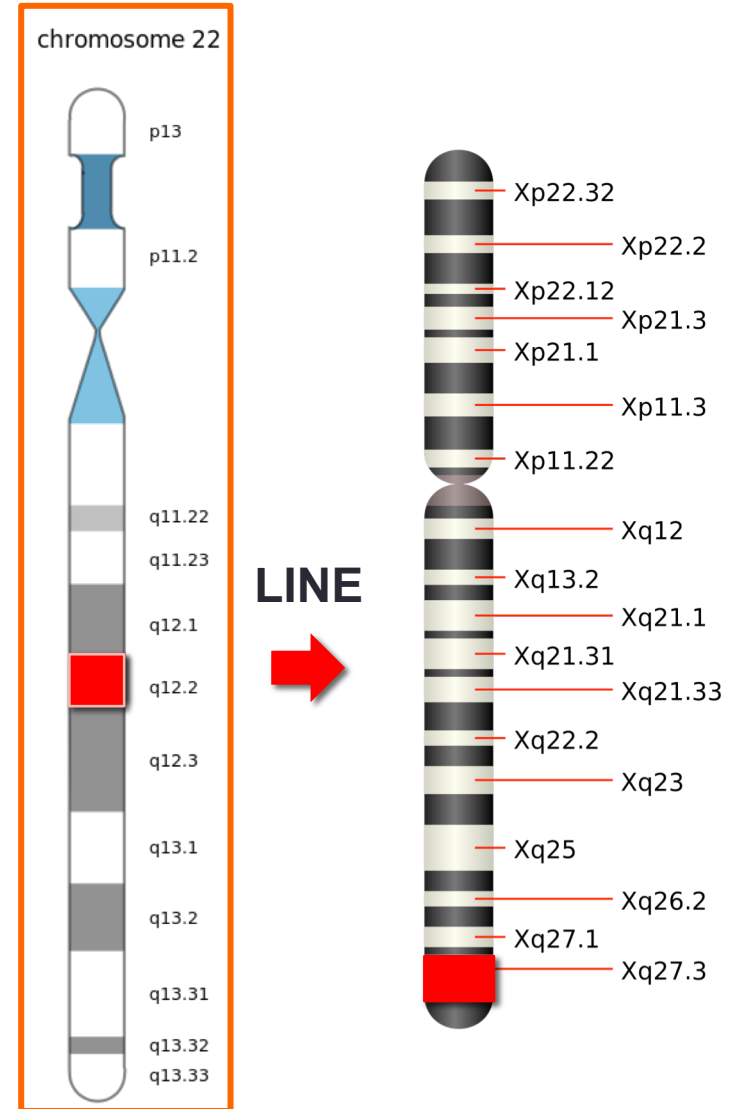
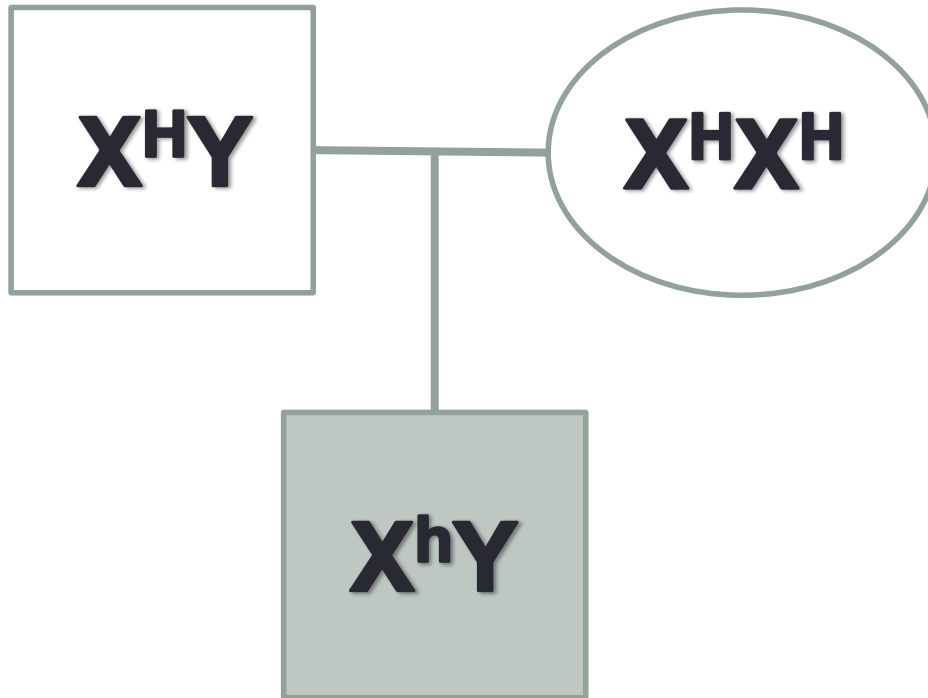
A inserção de sequência ALU no íntron 16 do gene que codifica a enzima ACE (enzima conversora de angiotensina) influencia a atividade da região promotora e funciona como um repressor *in trans* da RNA polymerase II. Isso resulta em **proteção às doenças cardíacas.**

Elementos Transposons: sequências móveis



4.4. Sequências repetidas do genoma humano

Retrotransposon e doença genética



Kazazian, H. H., et al.
Nature 332, 164–166 (1988)

5. Genoma Mitochondrial

Tamanho: **16.569bp**

Composto por **37 genes**: **2 genes** para **rRNA**, **22 genes** para **tRNA** e **13 genes** que codificam **proteínas da cadeia respiratória**.

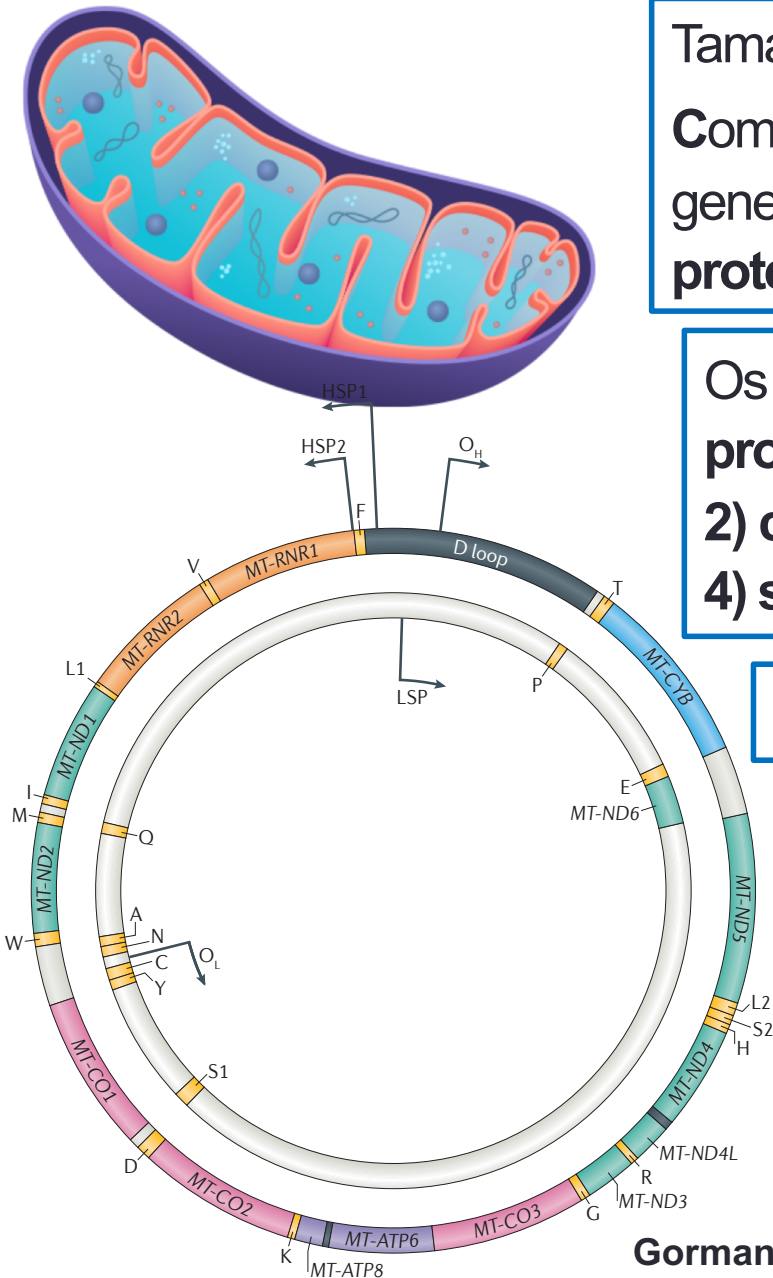
Os **13 genes** codificam proteínas envolvidos em **4 processos metabólicos**: **1) NADH desidrogenase**, **2) complex citocromo C oxidase**; **3) citocromo b e** **4) subunidades 6 e 8 do complexo ATPase**

Fita pesada contém a maioria dos genes.

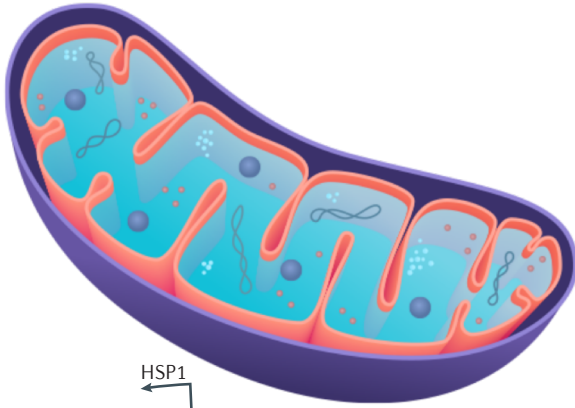
Códons **AUG** e **AUA** codificam **metionina**.

Códon **UGA** codifica **triptofano**.

Apenas **2 stop codons**: **UAA** e **UAG**.



5. Genoma Mitochondrial



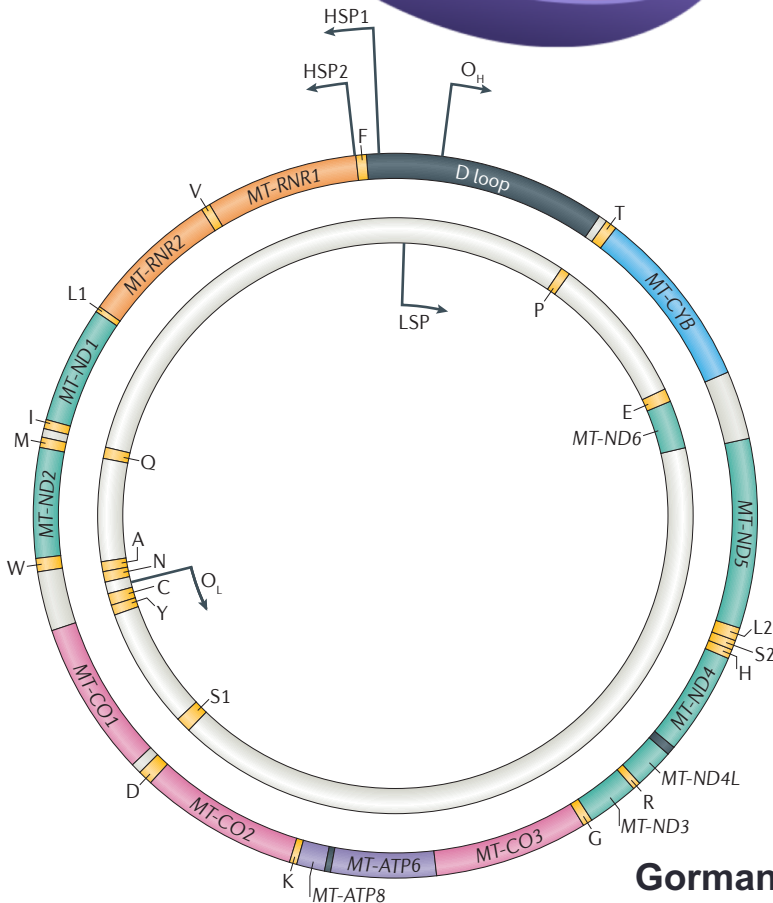
Cada mitocôndria tem de **5 a 10 cópias** de moléculas de DNA.

Há duas fitas de **DNA mitocondrial**: a **fita pesada** e a **fita leve**.

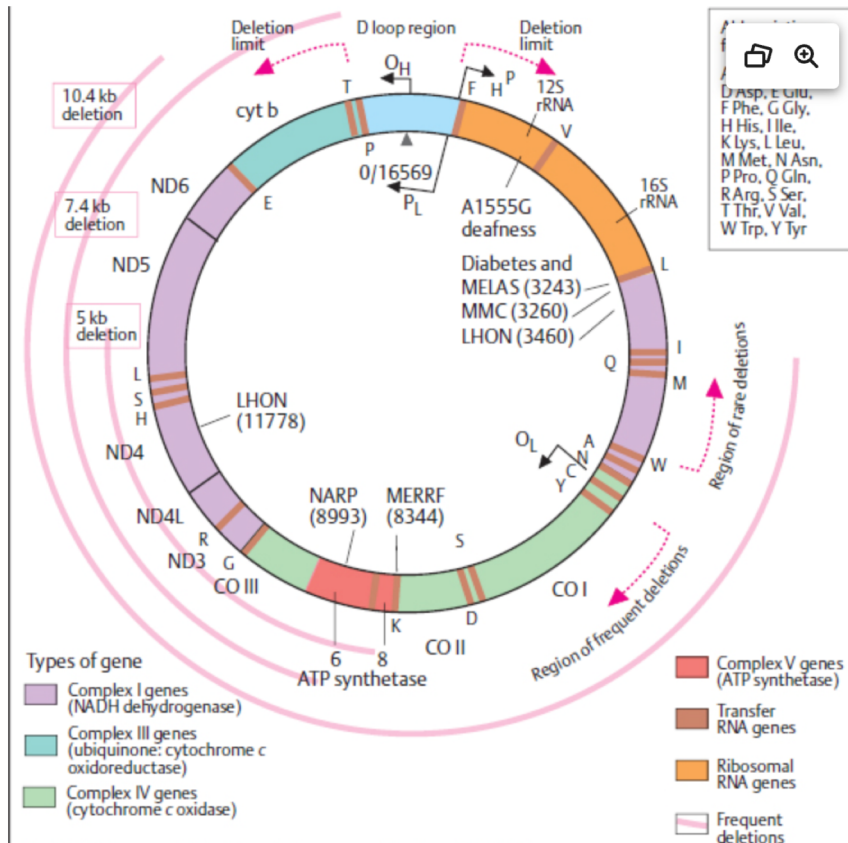
Fita pesada contém a maioria dos genes.

A **fita leve** codifica para **1 proteína (ND6)** e **8 RNAt**. A **fita pesada** codifica **14 tRNAs** e o **rRNA**. A **região D** controla a **replicação e transcrição**.

Cerca de **1.500 genes nucleares** cooperam com o genoma mitocondrial, e por isso, muitas **doenças genéticas mitocondriais** apresentam padrão de **herança mendeliano**.



5. Genoma Mitochondrial



Dependendo do **gasto de energia** do tipo celular podem existir até **1.000 mitocôndrias** por célula.

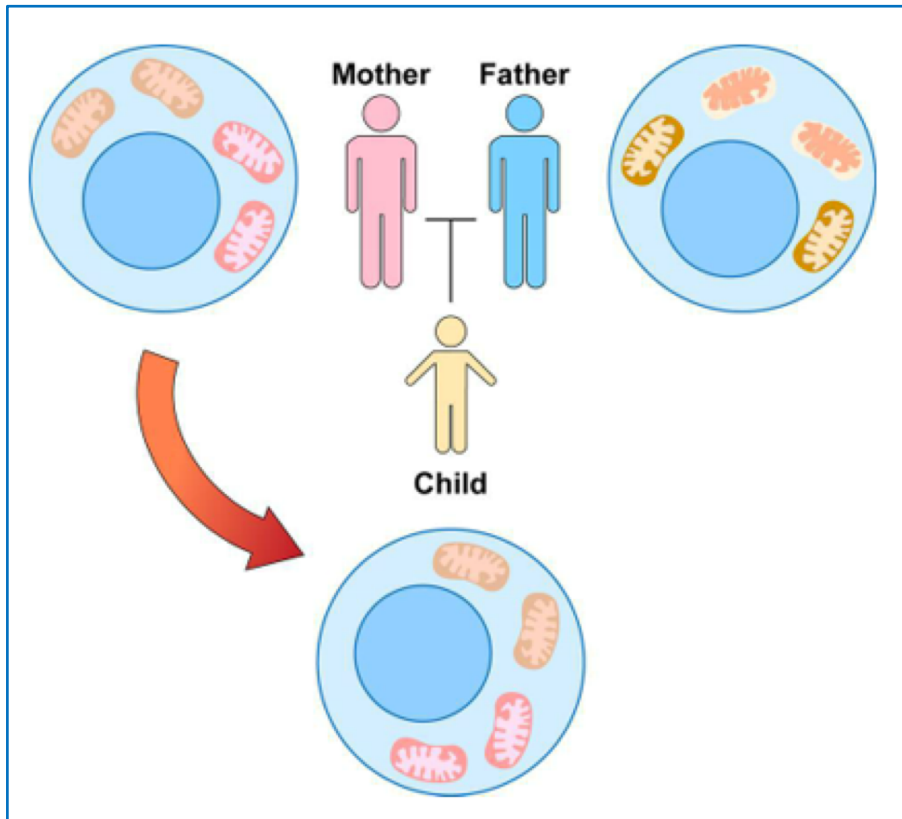
> **150 variantes patogênicas** foram descritas nos genes mitocondriais.

Disfunção da mitocôndria está associada com diferentes **doenças degenerativas**.

Também doenças envolvendo **a idade e carcinogênese**.

Orgãos com **elevados requerimentos energéticos** são particularmente vulneráveis: **cérebro, coração, músculo esquelético, olho, ouvido, fígado, pâncreas e rim**.

5. Genoma Mitochondrial



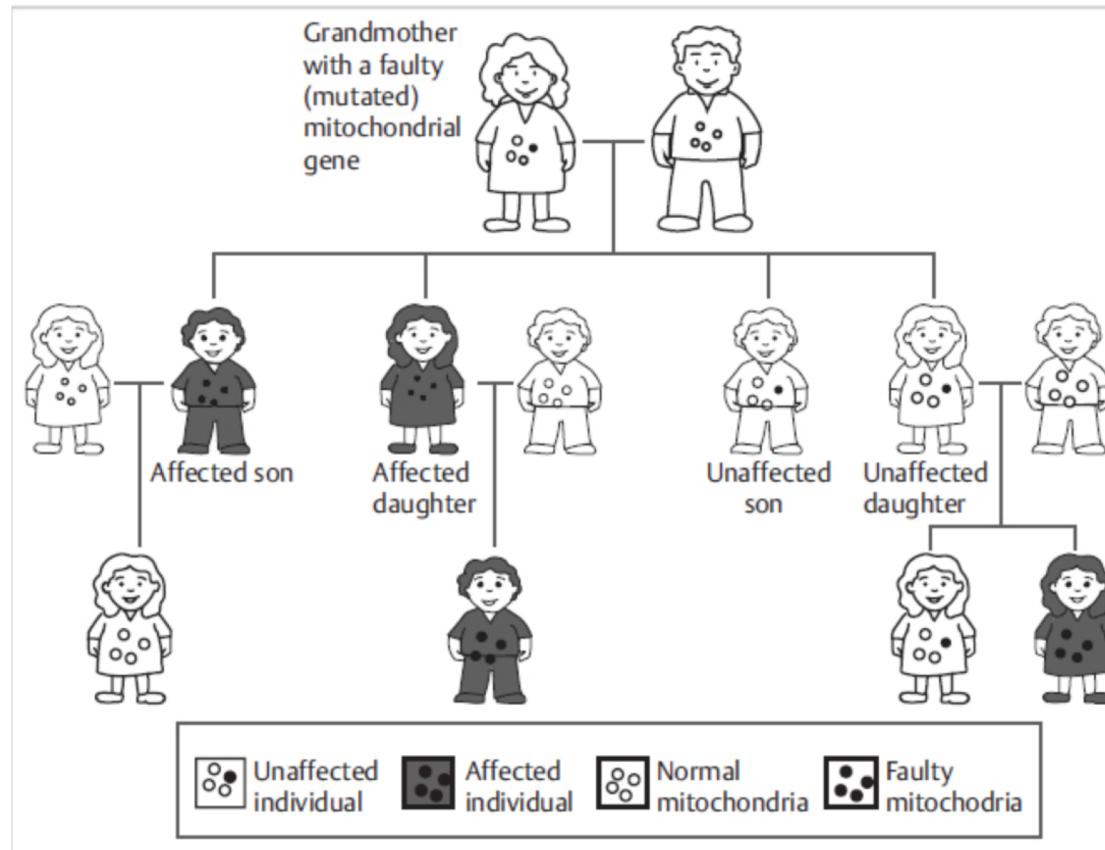
O DNA mitocondrial é **exclusivamente herdado da mãe.**

Há evidências científicas que mostram que no **DNA mitocondrial** há o **acúmulo de mutações** devido aos **erros de replicação** e de **reparo** do mtDNA.

Devido ao **acúmulo de mutações** uma mesma célula pode ter diferentes mtDNA.

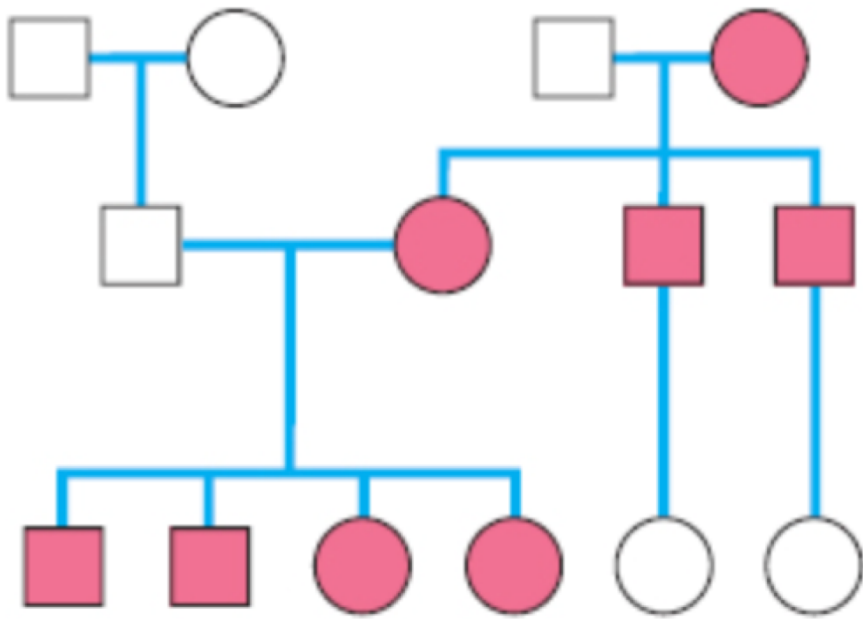
Há heterogeneidade do mtDNA é conhecido como **heteroplasmia** e é um processo dinâmico que inicia no desenvolvimento do ovócito.

5. Genoma Mitochondrial



A **penetrância das doenças mitocondriais** causada por **variantes patogênicas no mtDNA** é principalmente dependente da **heteroplasmia** de cada indivíduo. A **penetrância incompleta e heteroplasmia** explicam porque algumas vezes um indivíduo afetado herda a variante patogênica e outros indivíduos não herdam.

5. DNA Mitochondrial e Genética Forense



B. Maternal inheritance of a mitochondrial disease

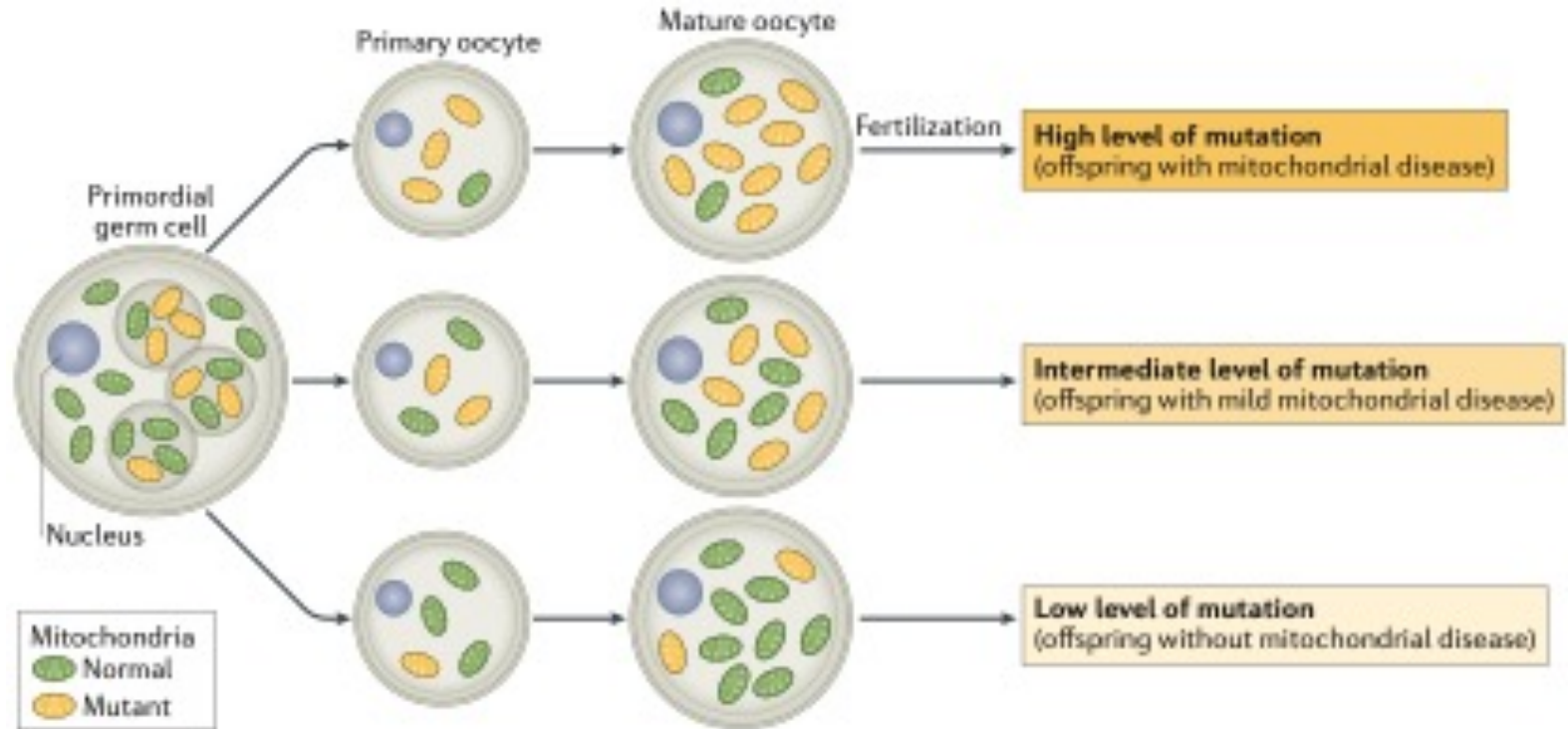
O DNA mitocondrial é utilizado em estudos de ancestralidade.

Diferenças em pequenas regiões do DNA mitocondrial permite mapear **marcadores** denominados **haplótipos**.

Cada pessoa tem o **mesmo haplótipo de sua mãe** e portanto por meio desse marcador é possível traçar a **ancestralidade materna**.

Grupos populacionais apresentam **haplogrupos**. Quando coletado de grandes grupos populacionais como Europeus, Asiáticos, Africanos, Americanos e Brasileiros, os haplogrupos podem trazer informações sobre a **ancestralidade**.

5. Heteroplasmy and the Phenotypic Threshold



Devido a **heteroplasmy** durante a **ovogênese** ocorre o **Limiar Fenotípico**, um fenômeno específico relacionado a **transmissão do DNA mitocondrial** da mãe para os(as) filhos(as).

Devido a **heteroplasmy**, isto é, a presença de diferentes **moléculas mutantes de mtDNA**, ocorre o fenômeno do **limiar fenotípico** o qual se refere ao **ponto** em que a **proporção de mtDNA mutante** causa o **efeito fenotípico clínico**.

5. Genoma Mitochondrial

A medida que o **DNA mitocondrial acumula mutações** resulta na ocorrência de **muitos mtDNAs diferentes dentro de uma célula** ou um indivíduo.

Diferente da **segregação do genoma nuclear** que ocorre durante a **meiose**, com cada célula filha com a **metade do número de cromossomos da célula mãe** e da segregação do **DNA nuclear durante a mitose** que resulta em **duas células filhas geneticamente idênticas**. Em ambos os casos, a **replicação do DNA nuclear** ocorre na **fase S do ciclo celular**.

A replicação e segregação do DNA mitocondrial é denominado **Segregação Replicativa**.

A **replicação do DNA mitocondrial** pode ocorrer em **qualquer fase do ciclo celular** e a **segregação para as células-filhas** depende do movimento e da divisão das mitocôndrias dentro da célula..

5. Genoma Mitocondrial

A **segregação replicativa** leva a **heteroplasmia**, uma condição na qual **diferentes cópias do mtDNA** coexistem na **mesma célula** ou no mesmo organismo, o que pode resultar em **variabilidade genética nas populações de mitocôndrias** dentro do organismo.

Enquanto a heteroplasmia é presente em todos os indivíduos, um aumento de mutações no mtDNA leva a doenças mitocondriais e outras doenças incluindo o cancer, bem como a idade, com expressão variável proporcional ao nível de heteroplasmia.

Nas doenças mitocondriais, o nível de heteroplasmia governa a expressão da doença. Por exemplo, **Síndrome de Leigh**, requer uma **heteroplasmia > 80%** para a manifestação clínica.

Episódios semelhantes ao que ocorre em MELAS, requer uma heteroplasmia >60%.

6. Importância da história familiar na prática médica

Entre as práticas médicas, a **genética médica** é peculiar no que se refere ao **foco não apenas no paciente**, mas também em **toda a família**.

Uma **história familiar abrangente** representa o primeiro passo em **importância** para a análise de qualquer doença genética.

“Não colher uma boa história familiar denota má medicina”
– Barton Childs, 1999.



8. Importância da história familiar na prática médica

Apesar dos testes citogenéticos, moleculares e genômicos sofisticados, agora disponíveis aos geneticistas, uma **história familiar bem feita** (incluindo heredograma) representa uma **ferramenta fundamental** para todos os profissionais de **aconselhamento genético** a ser utilizada para determinar o **padrão de herança de uma doença em uma família**, elaborar diagnósticos diferenciais e instituir manejo e um plano de tratamento individualizado para seus pacientes.

O Projeto Genoma Humano mostrou que muitas doenças aparentemente monogênicas, apesar do forte componente genético (variante patogênica) há os elementos epigenéticos ou modificadores que auxiliam a explicar a variabilidade clínica. A compreensão minuciosa dos mesmos permanece o grande desafio.

MEILLEURS VŒUX
BEST WISHES



Bicentenaire de la naissance
de Louis Pasteur

*La science n'a pas de patrie,
parce que le savoir
est le patrimoine de l'humanité,
le flambeau qui éclaire le monde.*

EXERCÍCIOS DE APRENDIZAGEM
