

GD2 - Questão para discussão

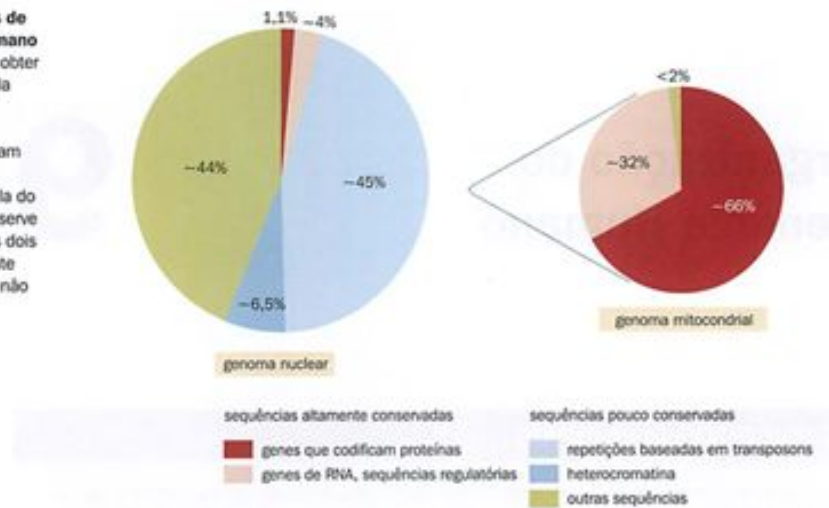
Texto: Organização do genoma humano – Capítulo 9 (9.1 – 9.4)

Livro Texto: Genética Molecular Humana. Tom Strachan e Andrew Read. Ano 2010, 4ª edição

Discentes: Clara Alves Coelho, Graciella dos Santos Favoreto, Murilo Samuel Borba, Renan Barbieri Segamarchi, Robinson Henrick Ramos dos Anjos, Victor Pereira Moura.

1. Quais as principais diferenças entre o genoma nuclear e mitocondrial e faça uma análise crítica dos dados apresentados na figura abaixo?

Figura 9.1 Conservação e classes de seqüências no genoma nuclear humano e no genoma mitocondrial. Para se obter uma ideia da vasta diferença em escala entre os genomas nuclear (esquerda) e mitocondrial (direita), os pequenos pontos vermelhos no centro representam o equivalente a 25 genomas de DNA mitocondrial (mtDNA) na mesma escala do único genoma nuclear à esquerda. Observe também a profunda diferença entre os dois genomas nas frações de DNA altamente conservado e ainda na fração de DNA não codificante, altamente repetitivo.



O genoma nuclear é muito mais repetitivo em comparação ao genoma mitocondrial. Além disso o genoma nuclear se apresenta mais conservado dentre as espécies do que o genoma mitocondrial. Ademais, o mtDNA é uma herança exclusivamente materna. Não é uma herança paterna pois a cauda do espermatozóide (que é onde há concentração de mitocôndrias devido a necessidade de energia para locomoção) pois essa parte não chega a se fundir ao óvulo.

Sobre os dados apresentados na figura as diferenças se apresentam nos seguintes níveis:

Complexidade:

Genoma nuclear é mais complexo do que o mitocondrial, contendo mais de 26.000 genes em comparação aos 37 da mitocôndria.

Codificação de proteínas:

Uma pequena porcentagem do genoma nuclear codifica proteínas (1.1%) diferentemente do genoma mitocondrial (66%).

Presença de outras sequências:

O genoma nuclear possui 44% de outras sequências (promotores, íntrons, 5' e 3' UTR...) enquanto o mitocondrial apresenta uma quantidade bem menor (<2%). Na mitocôndria os genes não possuem íntrons e estão perto uns dos outros.

Heterocromatina:

No genoma nuclear há em torno de 6.5% de heterocromatina, o que não é comum com o genoma mitocondrial. A heterocromatina é DNA altamente condensado ao longo do ciclo celular e geralmente não apresenta genes.

2. Qual o conceito de ilha CpG e qual sua relação com a metilação do DNA e mutações de C>T?

Ilhas CpG são pequenas regiões não metiladas ou pouco metiladas do DNA, que contém comparativamente grande densidade de CG (Mais de 50%), estas regiões possuem uma frequência esperada desse dinucleotídeo que tem pouca frequência por ser um alvo da metilação do DNA (Por conta da citosina), essas regiões ainda possuem essa característica.

A relação com a metilação do DNA se dá devido a esse processo ocorrer nos resíduos de citosina, pela ação das citosina-metiltransferase, os dinucleotídeos CpG são alvo recorrente dessa enzima que ao adicionar o metil a citosina gerando 5-metilcitosina deixa a molécula instável e propensa a desaminação, e com a perda da amina há a formação de uma timina.

A permanência de regiões como essa são indícios de alta transcrição nas regiões próximas pois com a hipometilação os genes ficam expostos para a maquinaria celular conseguir transcrevê-los .

3. Descreva sucintamente os mecanismos de duplicação gênica.

Mecanismo 1: Duplicações gênicas em tandem - geralmente ocorrem por conta de um mal-alinhamento durante o crossing-over entre cromossomos homólogos (crossing-over desigual) ou no mesmo cromossomo (troca desigual entre cromátides-irmãs). Estes genes codificam histonas, RNAs ribossômicos e RNAs transportadores.

Mecanismo 2: Transposição duplicativa - é quando uma cópia de DNA duplicado se integra em uma nova localização subcromossômica, Na maioria das vezes envolve a retrotransposição: transcriptases reversas celulares sintetizam uma cópia de cDNA a partir de um transcrito de RNA, e essa cópia de cDNA se integra em uma nova localização cromossômica. Esse mecanismo pode gerar cópias defeituosas de genes

Mecanismo 3: Duplicação por fusão com seres ancestrais - O mtDNA é um exemplo, este genoma mitocondrial veio de uma relação endossimbiótica com uma bactéria ancestral, que só continha éxons e estes passaram a fazer parte do genoma nuclear, sendo altamente duplicado por um genoma de éxons, ou seja, com muita informação codificante, deu-se origem a estruturas isoformas.

Mecanismo 4: Duplicação sub genômica de grande escala - Ocorre principalmente em regiões eucromáticas próximas aos centrômeros e telômeros humanos devido a translocações cromossômicas , sendo uma duplicação instável e sujeita a recombinações,

resultando em uma identidade de sequência extremamente alta (maior que 95%), envolvendo duplicações intra e inter cromossômicas, contribuindo para a variação do número de cópias e para rearranjos cromossômicos que levam a rápida inovação gênica.

Mecanismo 5: Duplicação do genoma inteiro - Foi descoberto, na linhagem eucariótica, que em vários momentos, inclusive na evolução dos cordados, o genoma inteiro foi duplicado, motivo pelo qual acredita-se ser a razão da existência de quatro agrupamentos HOX, cuja função é de codificar o fator de transcrição das proteínas, nos vertebrados.

4. O que são pseudogenes e qual a origem dos pseudogenes processados e não processados?

Um pseudogene é uma região do genoma que possui similaridade a um gene, porém, por algum defeito em sua conformação, não é capaz de codificar proteínas.

Os pseudogenes não processados têm origem a partir de cópias diretas do DNA que eventualmente acumulam mutações deletérias ou de inativação. Este tipo de pseudogene pode se originar, por exemplo, em uma duplicação *em tandem*.

Os pseudogenes processados surgem a partir de transcriptases reversas que transformam o mRNA processado a partir da cópia de um gene em cDNA e são reinseridas em algum outro lugar do genoma.