



Campus UFRJ
Duque de Caxias

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Campus UFRJ - Duque de Caxias Prof. Geraldo Cidade

3- Alterações cromossômicas e suas implicações para a saúde e evolução

Após a descoberta dos mecanismos moleculares que regem a herança, ficou clara a importância da integridade ~~em~~ cromossômica para a manutenção da vida ~~do~~ organismo. Cada célula necessita de quantidades específicas de produtos gênicos para manter sua homeostase. Um dos fatores que alteram a concentração destes produtos é o número de cópias gênicas no genoma (dosagem gênica). Alterações na dosagem gênica são comumente balanceadas por regulação da expressão gênica. No entanto, ~~as~~ ~~muitas~~ determinadas alterações não podem ser compensadas e acabam por ocasionar fenótipos indesejados.

Alterações cromossômicas são graves pois alteram a dose gênica de toda uma região cromossômica em um único evento. Euploidias são caracterizadas pelo aumento ou redução numérica do conjunto cromossômico como um todo. Em animais, essa mudança brusca é geralmente letal, mais em plantas tende a levar ao aumento de biomassa ~~P~~, sendo de grande interesse para a agricultura. Barreiras pós zigóticas presentes em organismos euploides ~~podem~~ ~~ser~~ ~~superadas~~ ~~por~~ ~~causadas~~ pela variação no número de cromossomos, sendo a sua superada em plantas pela capacidade de auto fecundação presente em muitas espécies.



Ajudas que seja um evento raro evolutivamente raro, duplicações de todo o genoma (~~mutações~~ que podem ser causadas por euploidias) estão associadas ao surgimento de novidades evolutivas, pois o aumento do número de cópias de um gene relaxa pressões seletivas sobre a cópia, permitindo o acúmulo de novas mutações e neofuncionalização. ~~É importante lembrar que sup~~

Enquanto euploidias são causadas por polispermia, aneuploidias, a variação numérica de apenas um cromossomo, está associada a problemas de não-disjunção durante a meiose (I ou II). A não-disjunção ~~de cromossomos~~, em ~~por~~ mamíferos, possui uma forte relação com a idade materna. Durante a ovogênese, no embrião, a meiose do ovócito é interrompida ~~durante~~ durante a prófase I (diploteno) e só é retomada quando aquele ovócito irá passar pela ovulação. Durante esse período de pausa, a coesiva que une as cromátides irmãs ao fuso mitótico pode se degradar, ocasionando a não-disjunção durante a ~~me~~ anáfase.

Como a gravidade da aneuploidia está associada à dosagem gênica, cromossomos aneuploides como mais genes irão ocasionar a perda do embrião ~~na~~ na fase inicial da gestação. Em humanos, isto está refletido na taxa de incidência de aneuploidias em neonatos (Tabela 1). Apenas aneuploidias dos cromossomos 13, 14 e 21, aqueles autossômicos com



menor número de genes são ~~os~~ observados, pois em outros cromossomos, a eubiose é abortada.

Tabela 1. Incidência das aneuploidias dos cromossomos 13, 14 e 21 de humanos e ~~o~~ o número de genes nelas contidos.

Síndrome	Incidência	Nº de genes (aproximado)
Down (47,+21)	1:700	215
Edwards (47,+14)	1:8000	250
Patau (47,+13)	1:10000	310

Em cromossomos sexuais de mamíferos, esta relação entre número de genes e letalidade da aneuploidia não é tão forte. No cromossomo X de humanos há mais de 800 genes não-associados à determinação sexual e, portanto, essenciais para o funcionamento do organismo. Ainda assim, este é o único cromossomo no eu que observamos monossomias em neonatos. Isto ocorre pois qualquer X além do primeiro é desativado epigeneticamente em mamíferos, formando o corpúsculo de Barr. Assim, os 800 genes mencionados já atuam com dosagem monossômica, tanto em fêmeas quanto em machos. A exceção são os 23 genes ^(ver humanos) pseudodiplosômicos presentes no X e no Y, que não são desativados no corpúsculo de Barr. São ~~estes~~ problemas de dosagem destes genes que geram as patologias ~~que~~ que observamos



nas alterações aneuploídicas em humanos (Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Tripla X e XYY)

As alterações estruturais nos cromossomos são causadas pelo quebra da dupla-fita de DNA, seguida pelo seu reparo incorreto. Elas podem causar modificações na dose gênica (alterações não-balancadas) ou não (alterações balancadas). ^{As} principais

alterações não-balancadas são a duplicação, quando ocorre a duplicação de uma região cromossômica, ou deleção, quando esta região é perdida. Como descrito anteriormente, duplicações geram o relaxamento de pressões seletivas aos genes envolvidos, estando relacionadas à inovação evolutiva. Deleções, por outro lado, podem revelar fenótipos recessivos em organismos antes heterozigotos, ~~alterando a frequência~~ deixando esse organismo em desvantagem se esse fenótipo for ~~este~~ ^{undação} deletéria. Obviamente, qualquer dosagem que não for balancada por outros meios ~~três~~ pode ocasionar patologias, como as síndromes de Charcot-Marie-Tooth e Cri-du-chat em humanos.

As alterações balancadas mais comuns são a inversão de regiões cromossômicas e a translocação de regiões entre cromossomos não-homólogos. Apesar destas alterações estruturais não ocasionarem mudanças de dose gênica, elas podem gerar gametas com estes problemas. ~~Essas~~ No pareamento entre ^{um} cromossomo invertido (que pode ser paracentrico ~~ou~~ ou



Campus UFRJ
 Duque de Caxias

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
 Campus UFRJ - Duque de Caxias Prof. Geraldo Cidade

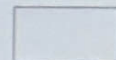
pericêntrica) com um cromossomo normal ^{ou metá} ~~no~~ I,
 o cromossomo invertido terá de se dobrar em loop
 para poder posicionar as regiões equivalentes de ambas.
 Caso ocorra crossing-over durante este loop, ~~50%~~ 50%
~~dos gametas~~ resultantes irão acabar com deleções.
 Se considerarmos estas deleções letais, isto significa
 uma redução da fertilidade do portador da
 inversão pela metade.

No caso de translocações ^{há o} ~~o~~ parâmetro dos
 quatro cromossomos envolvidos (2 translocados, 2 nor-
 mais) em uma estrutura cruciforme. Se a segregação
 dos cromossomos ocorre de forma adjacente, o gameta
 resultante possuirá apenas um dos cromossomos
 normais e um dos translocados. ~~Isso significa que~~
~~este gameta conterá uma dosequidose de~~
~~um dos cromossomos normais (com normal mais parte~~
~~do translocado). Após a fecundação deste gameta, o~~
 zigote irá apresentar monossomia parcial para
 um dos cromossomos não-homólogos e trissomia
 parcial para o outro. Como esta é uma condição
 geralmente letal, o portador da translocação
 também terá sua fertilidade reduzida.

Por fim, há um caso especial de translocação
 onde os braços longos de cromossomos acroscên-
 tricos se fusionam, enquanto os braços curtos
 são geralmente perdidos. ~~2~~, denominada translo-
 cação robertsoniana. Em humanos, a perda dos
 braços curtos geralmente não ocasiona ~~oposta~~



problemas perceptivos, pois estas regiões não carregam genes codificantes de proteínas. No entanto, a segregação entre o cromossomo fusionado e os dois cromossomos normais irão gerar seis conformações de gametas diferentes: ~~4~~ 4 delas irão gerar zigotos com monossomias ou trissomias parciais; ~~1~~ 1 delas irá gerar zigotos portadores de translocação, mas sem problemas fisiológicos; apenas um dos tipos de gameta será competente sexual. Além da não-disjunção durante o desenvolvimento embrionário, a translocação robertsoniana é uma das fontes de variação em síndromas entre pessoas com síndrome de Down





4 - Estrutura do DNA e replicação.

Após a redescoberta dos trabalhos de Mendel no início do século XX, iniciou-se uma ~~era~~ corrida para se entender os componentes moleculares que regiam essa herança. Os trabalhos pioneiros de Sutton, Boveri e Morgan já haviam demonstrado que a estrutura celular responsável por isso seria o cromossomo, mas este era composto por DNA e proteínas, ambos fortes candidatos à molécula hereditária.

Em 1928, Griffith estudava o efeito de diferentes cepas de *Streptococcus* em *maedax*. Ao inocular ^{ao mesmo tempo} ~~as~~ cepas virulentas mortas quanto cepas não-virulentas vivas, percebeu que as cobaias morriam, contradizendo o esperado. Mais do que isso, observou que o *maedax* continha bactérias como a mortifera associada à cepa virulenta. Griffith deduziu que a ~~a~~ cepa não virulenta estava absorvendo algo da cepa virulenta morta e transformava-se nela última. A solução de que componente seria esse só veio em 1944, com o trabalho de Avery e colaboradores. Eles repetiram os experimentos de Griffith, mas a cada vez ~~era~~ destruindo um dos componentes celulares (ex: lipídios, carboidratos, etc) e observaram que uma cepa só deixava de se transformar na outra quando não havia DNA, que deveria ser a molécula hereditária. A comprovação dessa



por duas fitas que se ~~eram~~ helicoidavam em torno de um eixo central, unidas por estruturas paralelas neste eixo. ~~As~~ ^{Importante} Entretanto, ele pôde medir a largura entre as fitas, e entre as estruturas paralelas, fazendo-o através de experiências com o qual modelo poderia ser comparado.

Em 1957, munidos das informações aqui descritos, Watson e Crick propuseram o modelo de dupla-hélice para a estrutura do DNA. ^{estas hélices} ~~as hélices~~ ^{estão} ~~estão~~ ^{compostas} ~~as hélices~~ ^{por} ~~as hélices~~ ^{polímeros} de nucleotídeos, onde o fosfato e a desoxirribose formam o esqueleto das fitas, ^{antiparalelas} com as estruturas paralelas de Franklin compostas ~~as~~ pela interação entre as bases nucleotídicas. A largura medida por Franklin para o DNA indicava que, necessariamente esta interação deveria ser entre uma purina e uma pirimidina. Watson e Crick, baseados em Chargaff propuseram que ^{de hidrogênio} havia necessariamente 2 ligações com A e C ^{de hidrogênio} e 3 ligações de hidrogênio com G.

Este modelo requeria que a ordem dos nucleotídeos seria importante para a manutenção da informação genética. Meselson e Stahl ~~observaram~~ ^{concluíram} concluíram que a replicação do DNA seria ~~em~~ ^{sem} semiconservativa usando nitrogênio com diferentes pesos moleculares.



A replicação se inicia na qualquer circular de procarionotos bactérias a partir de um ponto de origem determinada por uma sequência específica (OriC em E. coli). A região de origem é caracterizada por uma sequência rica em AT adjacente à sequência de DnaA box. Proteínas DnaA são atraídas à DnaA box e, após a ele se ligarem, ~~atraem~~ atraem mais DnaA. Estas vezes chegadas irão se associar à região rica em AT, desestabilizando-a. Como consequência, as pontes de hidrogênio entre AT se rompem, abrindo a dupla-fita. Helicases irão se associar a cada uma das forquilha de replicação formadas, nessas lados a complexo da polimerase (Dna polimerase I, II, III, grupo β , loader do grupo) para formar o replisoma. A vezes que a helicase abrir a fita, as SSB irão estabilizá-las.

A replicação se inicia com a colocação de um primer de RNA pela enzima primase em cada uma das fitas. A Dna polimerase III irá se associar à ponta 5' de um primer e extendê-lo com nucleotídeos de DNA, usando a fita complementar como molde. A fita-molde 3'-5' irá ser usada para gerar a fita contínua (5'-3') seguir da direção de abertura da forquilha. A fita-molde 5'-3' será usada para gerar ~~o~~ os fragmentos de Okazaki em sentido oposto à abertura da forquilha, pois a Dna polimerase III só possui capacidade de síntese no sentido 5'-3'. ~~Os~~ Cada fragmento terá seu próprio primer, que são removidos e substituídos por DNA pela Dna poli.



Campus UFRJ
Duque de Caxias

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Campus UFRJ - Duque de Caxias Prof. Geraldo Cidade

mexare I. Por fim, a enzima ligase irá religar
 a ligação fosfodiéster entre os nucleotídeos recém-adi-
 cionados e os fragmentos de Okazaki:

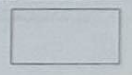
Em eucariotos, o processo ocorre de forma se-
 melhante à de procaríotos, ~~mas~~ mas com incremento
 de complexidade. Em ~~procaríotos~~ eucariotos há milhares
 de pontos de origem espalhados pelo genoma, sinali-
 zados não por sequências de DNA específicas, mas
 por proteínas associadas, chamadas ORC. ~~De fato~~
~~Logo~~ ao ^{início} ~~final~~ da fase S do ciclo celular, protei-
 nas Cdc6 e Cdt1 são produzidas e se associam
 à ORC, recrutando helicases ao complexo do replis-
 some. As Cdc6 e Cdt1 se desassociam e degradam,
 não havendo montagem de novos replissomos após
 o início da replicação. O replissomo também é
 maior e mais complexo do que de procaríotos, com
 DNA polimerases especializadas para cada etapa
 (ex: DNA pol α para o início da replicação, DNA pol δ
 para síntese da fita contínua e DNA pol ϵ para síntese
 da descontínua.

Por fim, a maior diferença entre replicação
 de procaríotos e eucariotos está na presença de telô-
 meros no último (pois seus cromossomos são lineares).
 Ao remover o último primér da fita descontínua (par-
 te 3' do telômero) ~~o~~ a DNA polimerase I não tem como
~~sub~~ adicionar nucleotídeos pois não há fita
 para ser estendida. Isso faz com que, a cada
 replicação, ~~seja perdido~~ ~~for~~ ~~seqüências~~ a parte



3' do telômero seja encurtada. Este problema é solucionado pela ação da telomerase. Essa enzima possui o motif de repetição de compõe a ponta 3' do telômero. Assim, ela irá parar com a ponta 5' do telômero, oferecendo à ~~fit~~^{DNA polimerase} uma sequência complementar pela qual a ponta 5' é alongada. ~~Por~~ Pelo telômero ser repetitivo, a telomerase pode simplesmente desligar ao longo da fita 5', estendendo o processo. Por fim, a telomerase se solta e um primer é adicionado a como complementar a ponta 5', permitindo finalmente o alongamento da ponta 3' encurtada.

Enquanto a telomerase está ativa em células germinativas, sua atividade é pouca ou nula em células somáticas. O encurtamento do telômero é, portanto, um marcador de senescência celular. Isto é evidenciado pelo envelhecimento precoce de organismos com mutação de genes associados à ~~esta~~ manutenção da integridade do telômero e pela ativação da telomerase em células metastáticas.





7. Genética da conservação

Com a crise ~~de~~ de perda de biodiversidade do Antropoceno, se torna cada vez mais crucial o desenvolvimento de métodos que possam auxiliar a manutenção da diversidade biológica. Neste ponto, a genética (e quimiométrica) da conservação busca elucidar quais os mecanismos associados à perda de variabilidade genética e minimizar seu impacto, obtendo a manutenção da ^{bi}diversidade em seus mais diferentes níveis ecossistêmicos.

A perda da diversidade genética está fortemente associada a redução do tamanho efetivo de populações. A ~~variância~~ ^{de alelos} ~~de~~ ^{pelo} diversidade genética será inversamente proporcional à este tamanho efetivo, fazendo com que populações pequenas percam alelos mais rapidamente ($T_{eff} = 4N_e$). Como consequência, populações menores possuem ~~menor~~ menor seu menor potencial adaptativo ~~relativo~~ ^{relativo} à frente à mudanças ambientais, como explicitado pela função do criador de fund, que dita que a variação do valor adaptativo da população é proporcional à sua variabilidade genética.

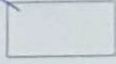
O tamanho populacional reduzido também enfraquece a ~~ação~~ ação da seleção natural ~~em~~ em cooperação à deriva. A menos que o coeficiente de seleção seja alto, a deriva genética ~~é~~ pode ~~para~~ elevar a frequência de alelos deletérios e eliminar alelos adaptativos por pura variação estocástica. Como consequência, ^{estas} populações



podem acabar com um acúmulo de mutações desfavoráveis, ~~afetando a diversidade genética por meio da seleção natural.~~
~~efeito de diversidade de espécies, por meio da seleção natural.~~

Outro problema associado à redução populacional é o aumento da chance de cruzamentos que geram indivíduos cujos alelos são idênticos por descendência. Esses cruzamentos ocasionam a redução da heterozigosidade, favorecendo com que ~~alelos~~ ~~tipos de alelos~~ ~~formas~~ aumente o número de homozigotos (dominante e recessivos). Se o alelo recessivo for deletério, isso irá causar perda de mais indivíduos, efeito denominado de depressão por endogamia. Existe uma hipótese científica que afirma que se a perda de indivíduos não for tão rápida, seria possível que a seleção natural expurgasse os alelos desvantajosos, diminuindo a carga genética da população. No entanto, são poucas as evidências que este efeito seria capaz de se sobrepôr à ação contrária da deriva.

A forma mais comum de resgate genético de populações se dá através da introdução de indivíduos oriundos de outras populações adicionando novos alelos tal qual a migração age. Neste ponto, a obtenção de sequenciamento de dados genômicos tem favorecido possível averiguar não só a saúde genética da população, mas também selecionar os indivíduos externos de maior variabilidade para translocações. Por fim, é importante salientar que translocações são estudos adequados





Campus UFRJ
Duque de Caxias

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Campus UFRJ - Duque de Caxias Prof. Geraldo Cidade

podem resultar em depressão por exogamia.
Quando duas populações se conectam, há uma ten-
dência ~~para~~ dos alelos atingirem frequências
que equilibria. No entanto, se estas populações
ultriverem adaptadas a diferentes ambientes, esta
homogeneização pode levar à perda de diferenças
alélicas importantes à manutenção de autores.
Por fim, a genética também tem auxiliado
em análises forenses de conservação. Através de
sequenciamento molecular, é possível não apenas ^{identificar}
~~identificar~~ taxonomicamente partes ^{de}
dos ilegalmente ~~de~~, como também é possível determi-
nar a população de origem destes animais. De for-
ma semelhante, ~~dados~~ ^{dados} ~~de~~ ^{de} amostras não invasivas
(ex: excretas, pelos, escamas) permitem ~~realizar~~
realizar censos populacionais sem a necessida-
de de igualização ou captura dos indivíduos.
Sequências de evolução rápida (como microsaté-
lites) ou dados genômicos parciais (RAD-seq, ddRAD-seq)
~~tem~~ ^{tem} demonstrado resultados muito satis-
fatórios nestas aplicações. Aplicações de marcadores
genômicos também tem sido particularmente úteis
em detectar não apenas a presença de indivíduos
híbridos (que, se férteis, podem gerar depressão por ex-
ogamia ou, se inférteis, são dispendiosos de investi-
mento reprodutivo), mas também a grau de introgressão
entre espécies.



UFRJ



Campus UFRJ
Duque de Caxias

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Campus UFRJ - Duque de Caxias Prof. Geraldo Cidade

