

UN.2 -PATRIMÓNIO GENÉTICO E ALTERAÇÕES AO MATERIAL GENÉTICO



Cap.2.1. Alterações do Material Genético Mutações

Biologia 12º ano

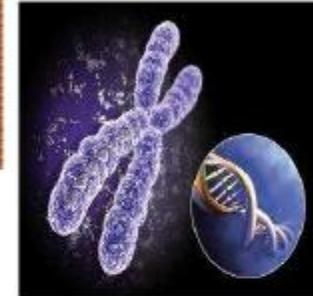
UN.2 - PATRIMÓNIO GENÉTICO E ALTERAÇÕES AO MATERIAL GENÉTICO

Situação Problemática

Que desafios se colocam à genética no melhoramento da qualidade de vida?



Cap. 1.1.
Transmissão das características hereditárias



Cap. 1.2.
Organização e regulação dos genes

Como são transmitidas as características dos progenitores à descendência?

Como se encontra organizado o material genético, e que mecanismos de regulação actuaam?



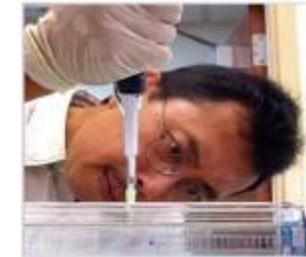
Cap. 2.1.
Mutações

Essencial para compreender

Que tipo de modificações podem ocorrer nos genes que herdamos?

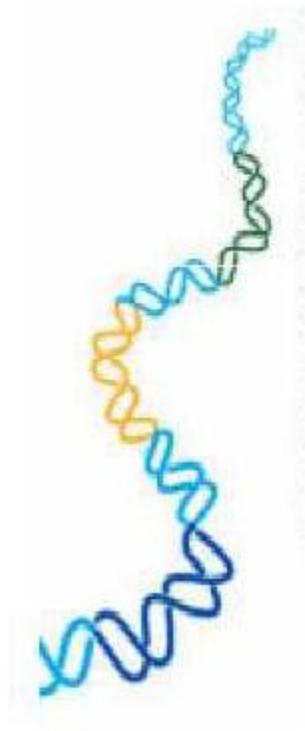
Os genes que herdamos podem sofrer alterações?

Como modificar os genes que herdamos?



Cap. 2.2.
Fundamentos de Engenharia Genética

Conceito de Mutação



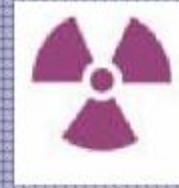
O **fenótipo** dos indivíduos resulta de interações que se estabelecem entre os **factores ambientais** e o **genoma**.

A célula tem capacidade para **reparar anomalias** que afectam o DNA, mas algumas persistem e alteram o genoma.

As alterações que persistem chamam-se **mutações**.

As mutações ocorrem frequentemente de forma espontânea, como resultado da acção de **agentes mutagénicos** internos ou externos ao organismo.

Causas das Mutações



As mutações podem ocorrer **espontaneamente** na Natureza ou serem **induzidas**, por exposição a determinadas radiações (raios X, raios gama, raios cósmicos, radiação ultravioleta, radioatividade, etc.) ou substâncias químicas (nitrosaminas, colquicina, gás mostarda, etc.).

Na superfície do planeta existem **fontes naturais** de radiação (raios solares, raios cósmicos e a radioatividade dos minerais) de baixa intensidade.

Estima-se que a probabilidade de um gene humano sofrer uma **mutação** espontânea é de 1:100 000, dada a existência de mecanismos enzimáticos de reparação do DNA.

No **DNA mitocondrial** e em **bactérias** e **vírus** não há mecanismos de reparação pelo que a taxa de mutação é muito superior.

Efeito das Mutações

O efeito de uma mutação é **imprevisível**.

Pode ser **benéfica** se conduzir a uma característica vantajosa.

Noutros casos é **prejudicial**, alterando o funcionamento da célula e conduzindo à morte.

Frequentemente o seu efeito é **neutro**.

Mutações e descendência

Importa distinguir as mutações que ocorrem em **células somáticas** ou em **células da linha germinativa**.

Em **células somáticas** – a mutação pode originar um clone de células mutantes, com possíveis efeitos na vida do indivíduo, mas não afecta a sua descendência por não ser transmitida.

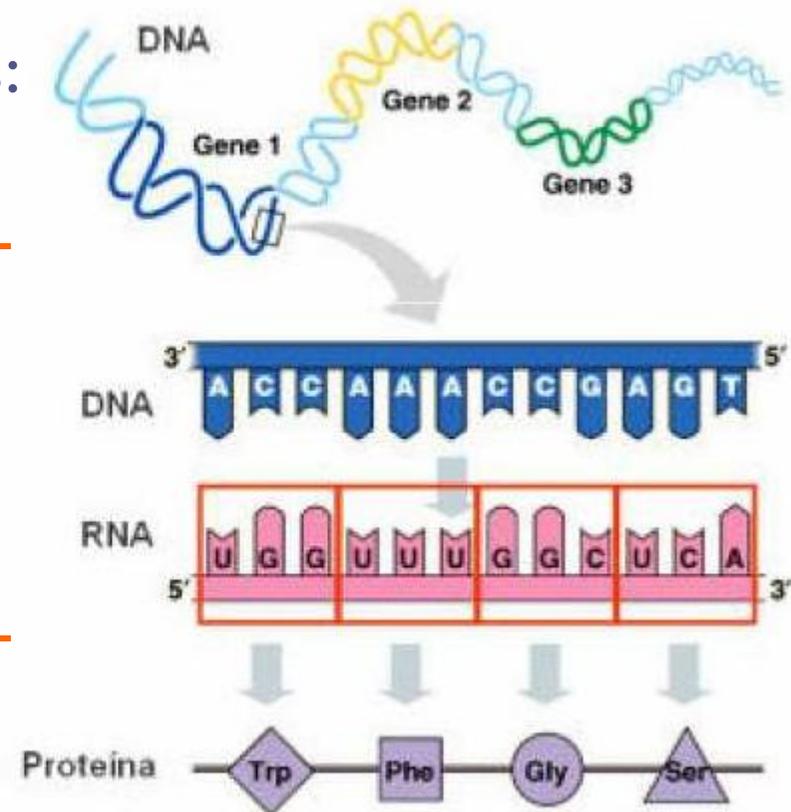
Em **células da linha germinativa** – a mutação pode ser transmitida aos descendentes estando presente em todas as células.

Mecanismo da síntese proteica

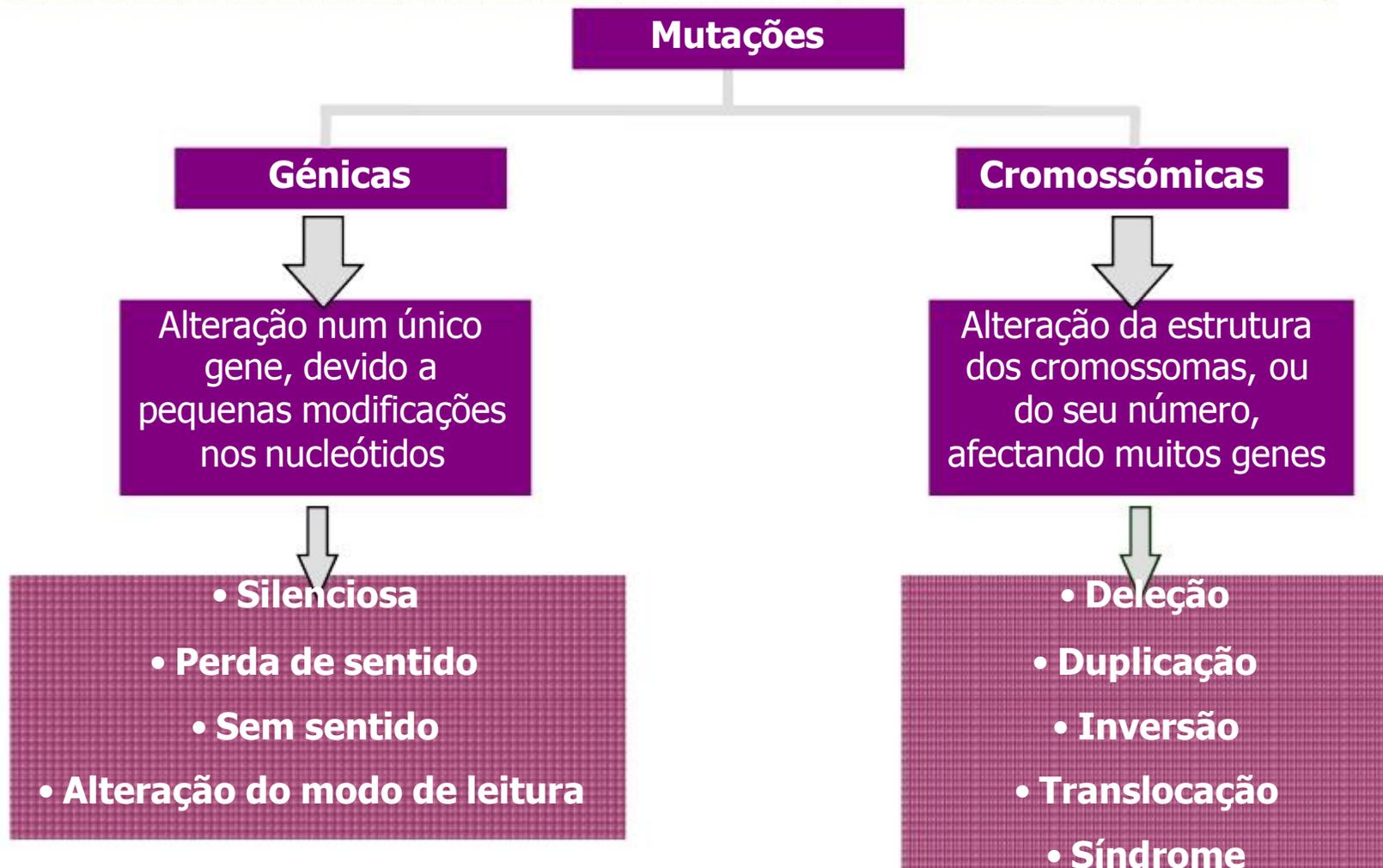
Duas etapas fundamentais:

Transcrição da mensagem genética – segmentos de DNA codificam a produção de RNA.

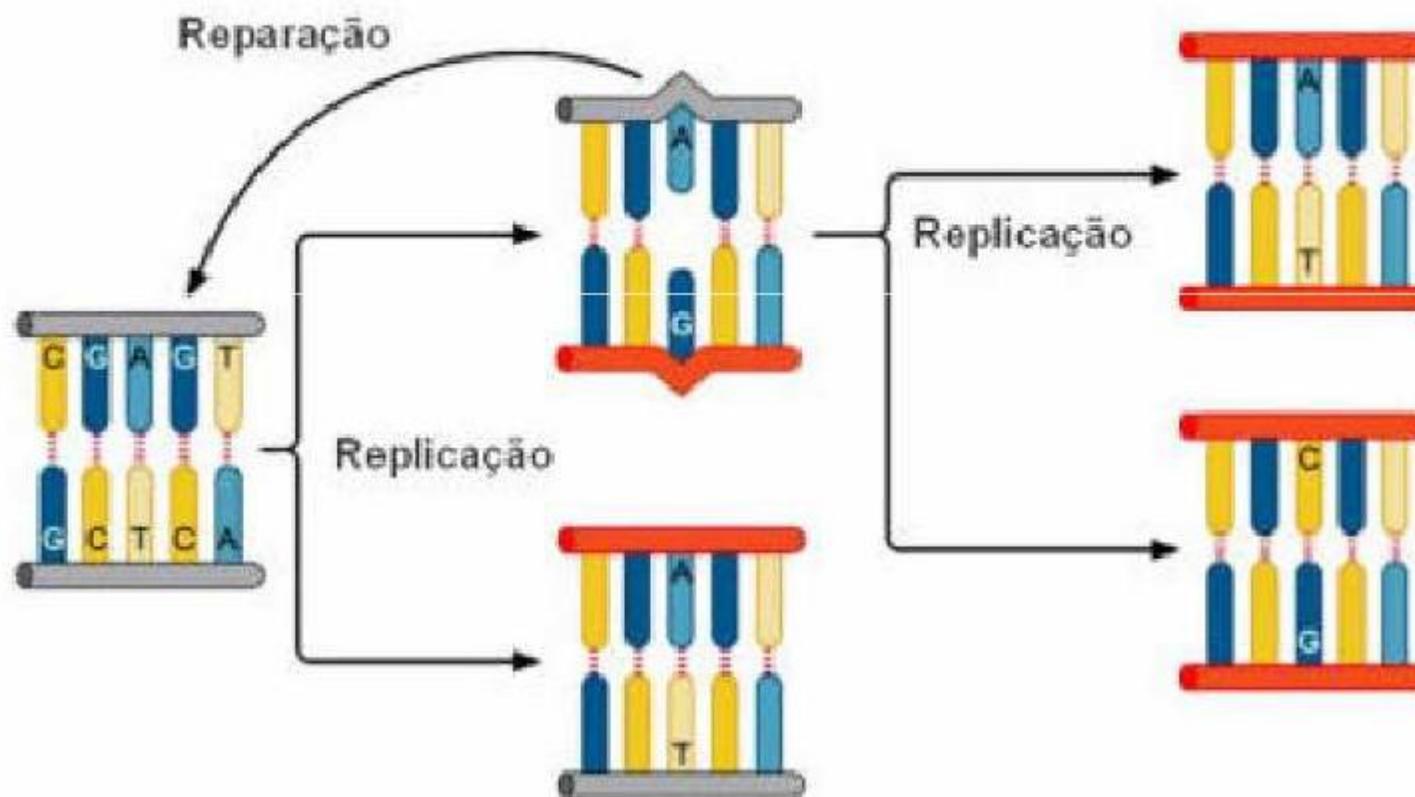
Tradução da mensagem genética – o RNA codifica a produção de proteínas.



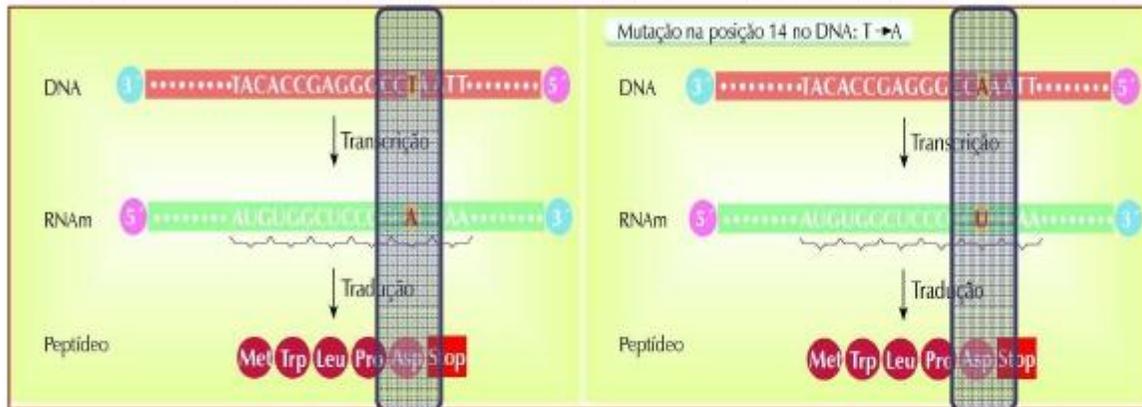
Que tipo de modificações podem ocorrer nos genes que herdamos?



Mutações Gênicas



Mutações Génicas

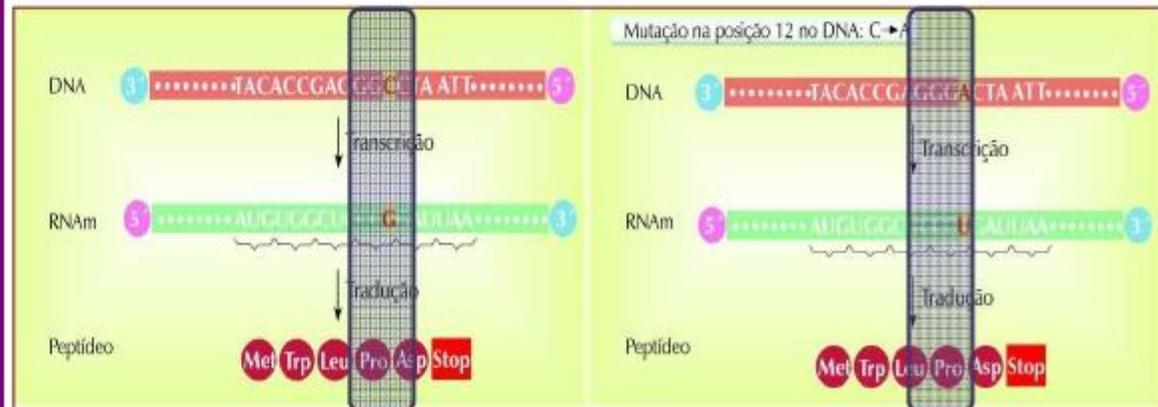


Mutação silenciosa

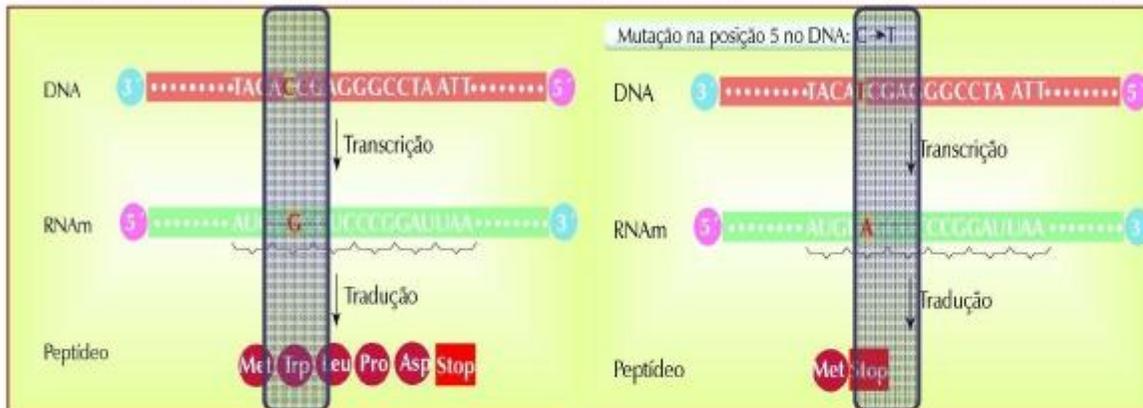
- Não provoca modificações na síntese de aminoácidos.
- Mais frequente no 3º nucleótido de cada codão, pois o código genético é redundante.

Mutação com perda de sentido

- Ocorre a síntese de um outro a.a.
- Pode afectar a funcionalidade da proteína e causar graves problemas.



Mutações Génicas

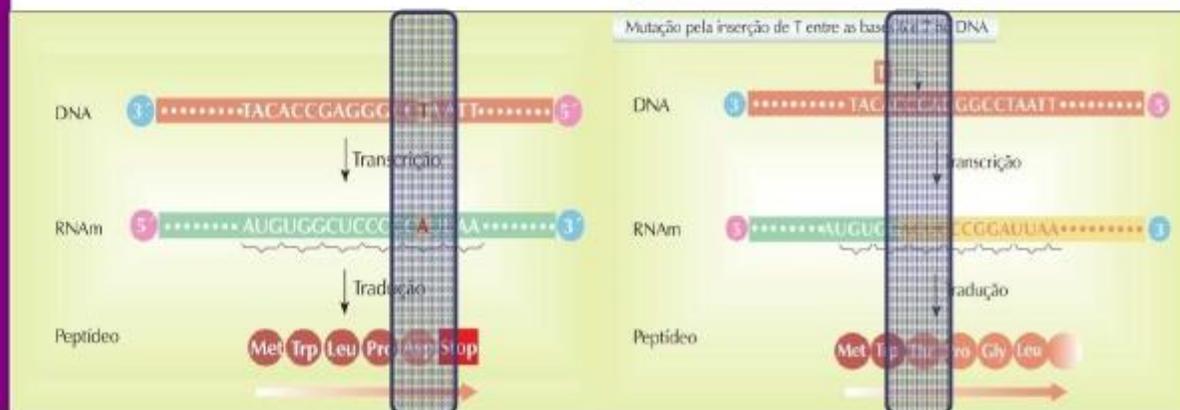


Mutação sem sentido

- A alteração num nucleótido provoca a mudança do aminoácido sintetizado originando um codão STOP, com a formação de uma proteína com dimensões inferiores.

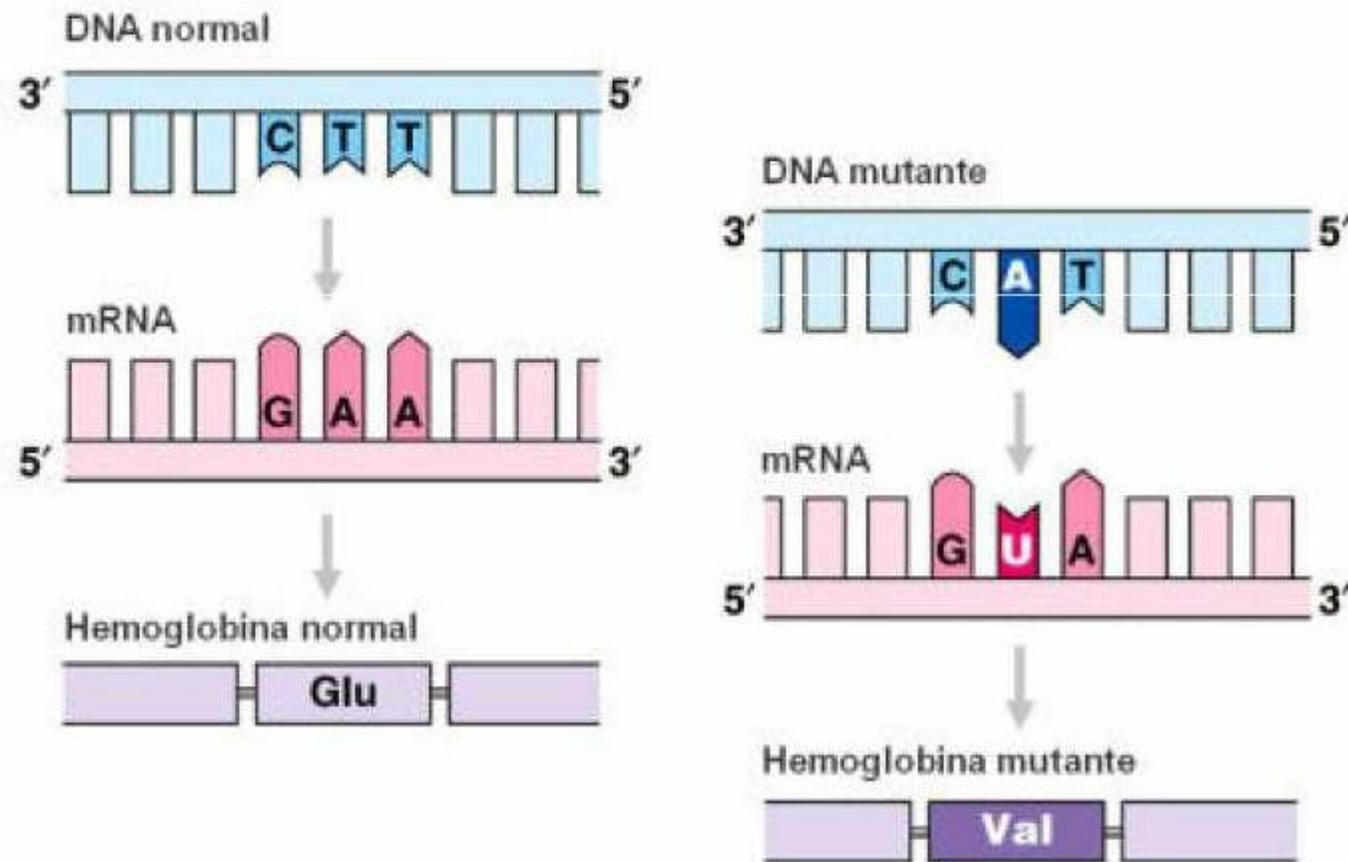
Alteração do modo de leitura

- Ocorre a introdução ou deleção de um nucleótido, com a modificação da leitura, pois os codões sofrem profundas alterações, com graves consequências na proteína final.



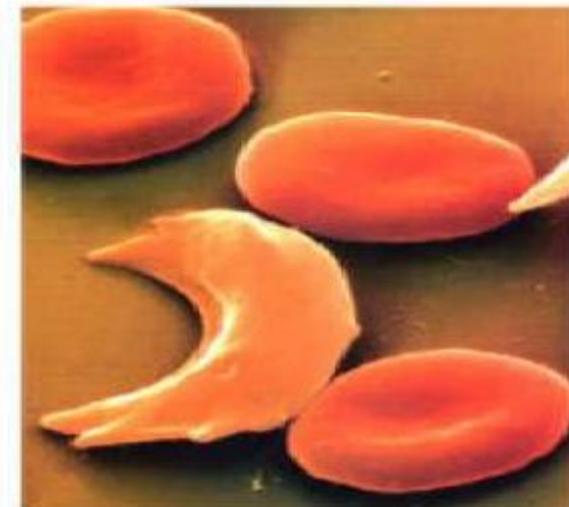
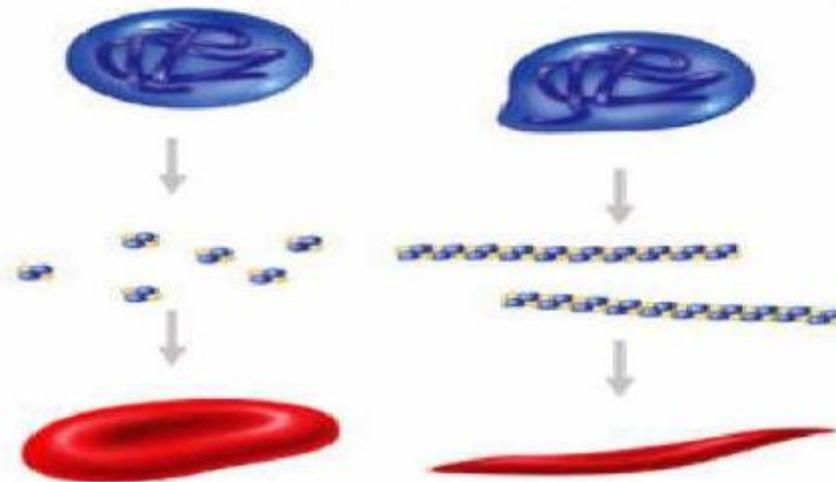
Mutações por **substituição** de um nucleótido

Mutação com perda de sentido



Anemia falciforme - um exemplo de substituição com perda de sentido

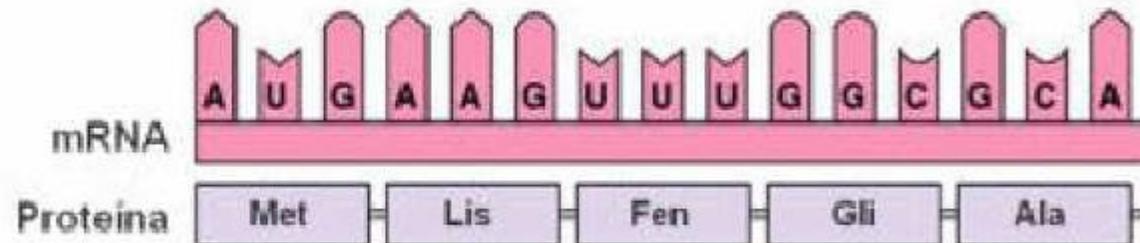
Anomalia	Causa	Sintomas
Anemia falciforme	Substituição, no cromossoma 11, de um nucleótido (timina) por outro (adenina). É codificado o aminoácido valina em lugar do ácido glutâmico, na hemoglobina.	As hemáceas, em forma de foice, conduzem a bloqueios na circulação sanguínea produzindo danos nos tecidos (por falta de oxigenação e nutrição) acompanhados de dores episódicas.



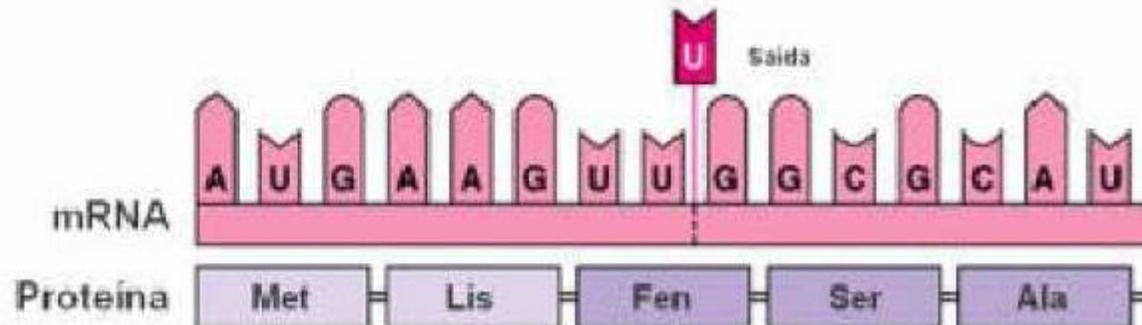
Mutações por **deleção** de um nucleótido

Alteração do modo de leitura

Sequência
nucleotídica
normal



Deleção
de um
nucleótido



Mutações por **inserção** de um nucleótido

Mutação sem sentido

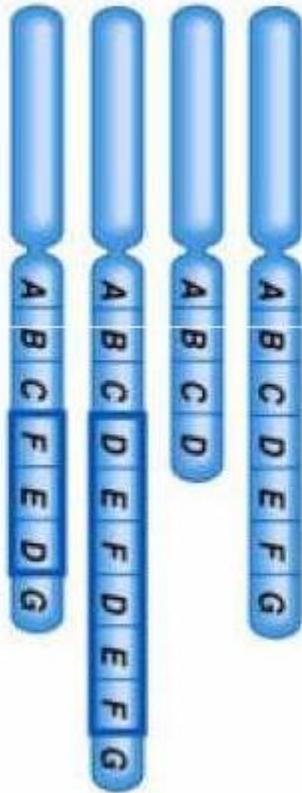
Sequência
nucleotídica
normal



Inserção
de um
nucleótido

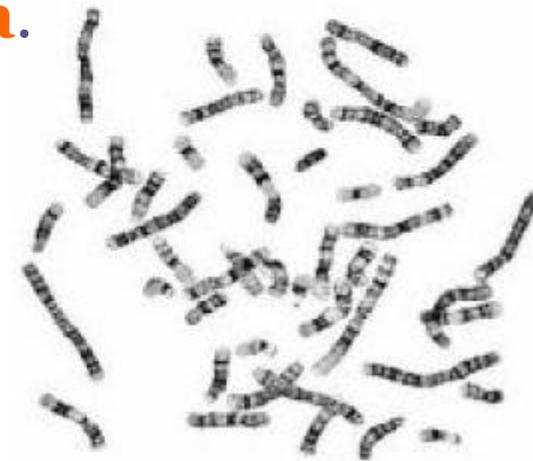


Mutações cromossômicas



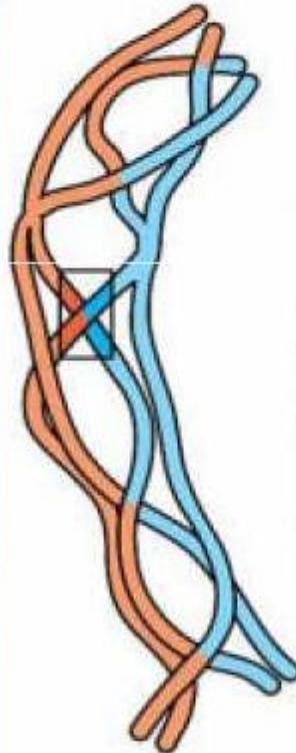
Alteração estrutural

Podem ocorrer quer em **autossomas** quer em **cromossomas sexuais**, desencadeando um conjunto de sintomas, globalmente designados por **Síndrome**.



Alteração numérica

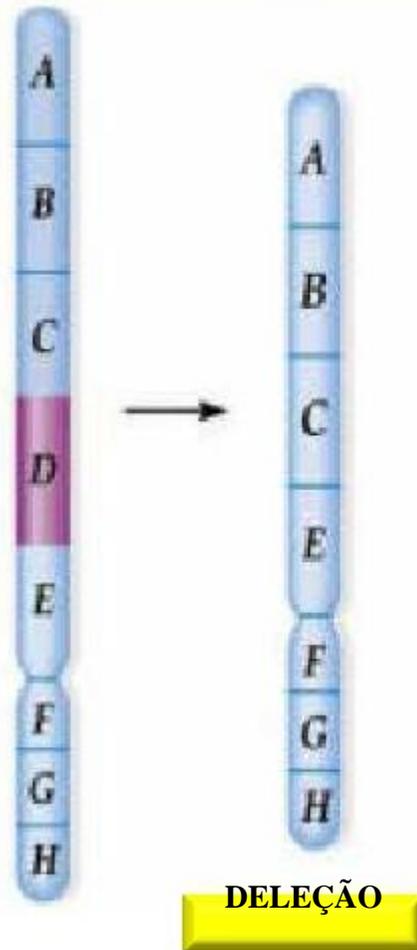
Mutações cromossômicas estruturais



É sobretudo a ruptura da estrutura linear dos cromossomas **durante o crossing-over**, seguida de uma reparação deficiente, que determina o aparecimento de alterações estruturais

Mutações cromossômicas estruturais

Deleção

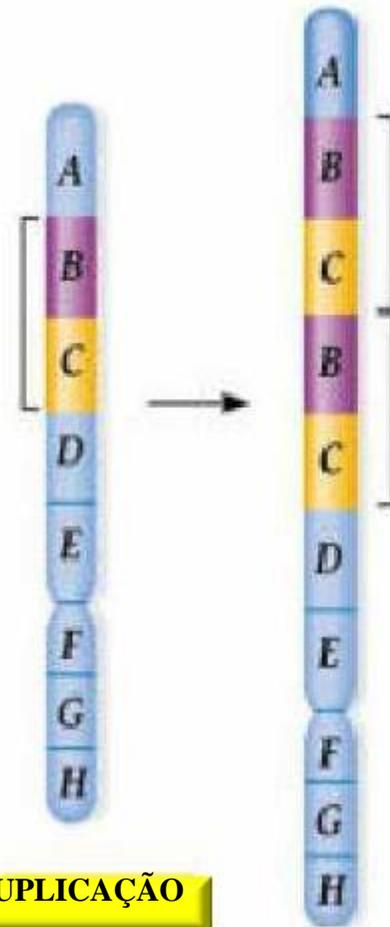


O número de cromossomas mantém-se mas ocorrem **perdas, ganhos ou rearranjos** de determinadas porções do cromossoma.

Perda de um fragmento do cromossoma, geralmente nas regiões terminais.

Mutações cromossômicas estruturais

Duplicação

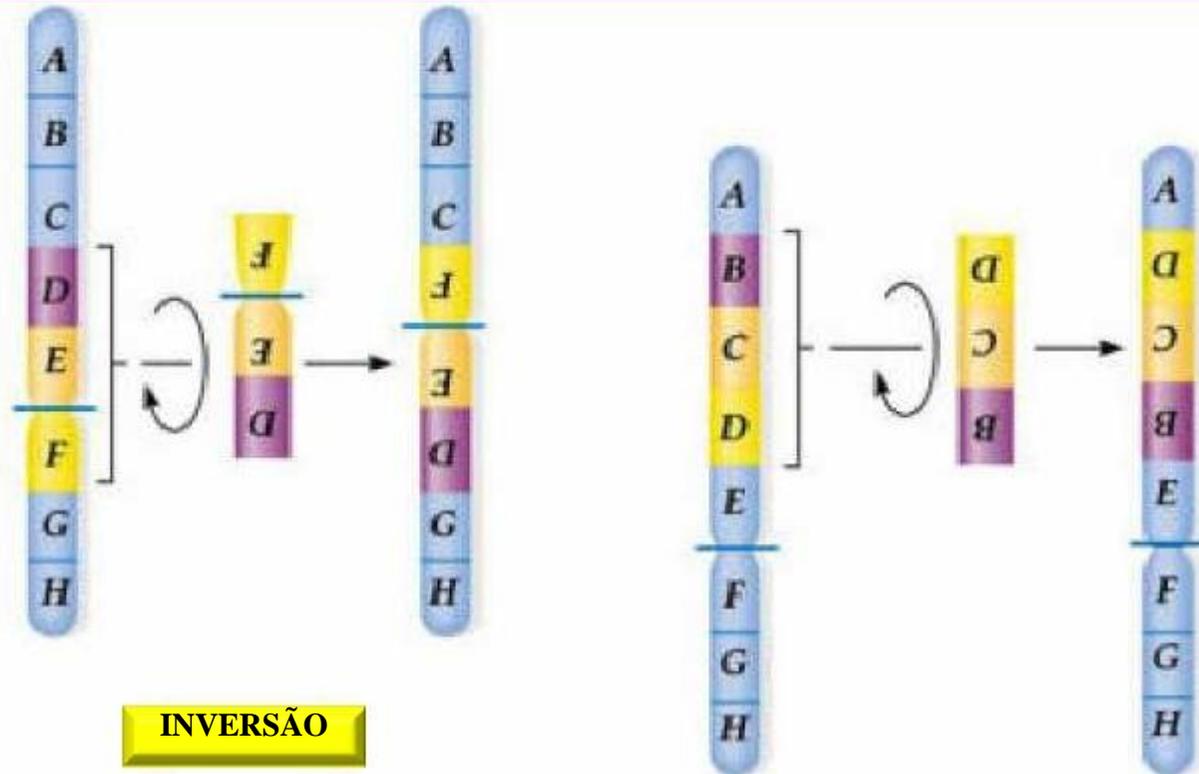


Aparecimento de duas cópias de uma dada região cromossômica, estando frequentemente associada à deleção.

Mutações cromossômicas estruturais

Inversão

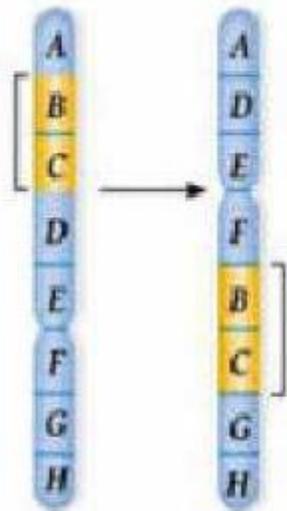
Remoção de um fragmento de DNA que é inserido numa posição invertida no mesmo cromossoma.



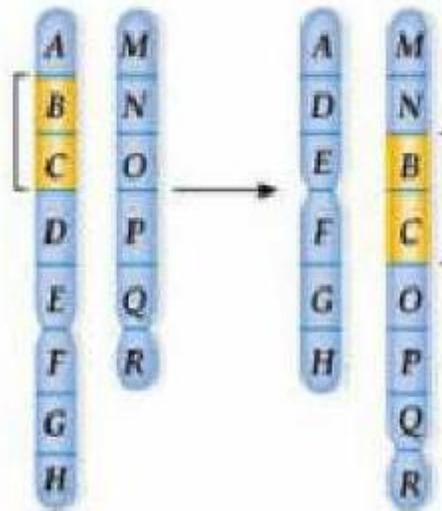
Mutações cromossômicas estruturais

Translocação

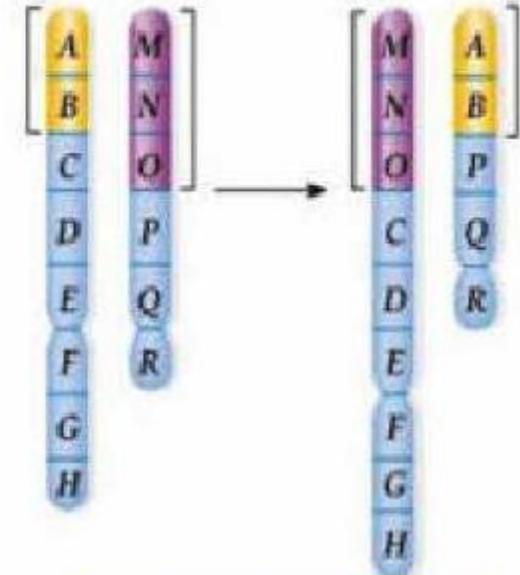
Troca de um segmento entre cromossomas não homólogos, que afectam a expressão dos genes com graves consequências.



**TRANSLOCAÇÃO
INTRACROMOSSÓMICA
NÃO RECÍPROCA**



**TRANSLOCAÇÃO
INTERCROMOSSÓMICA
NÃO RECÍPROCA**



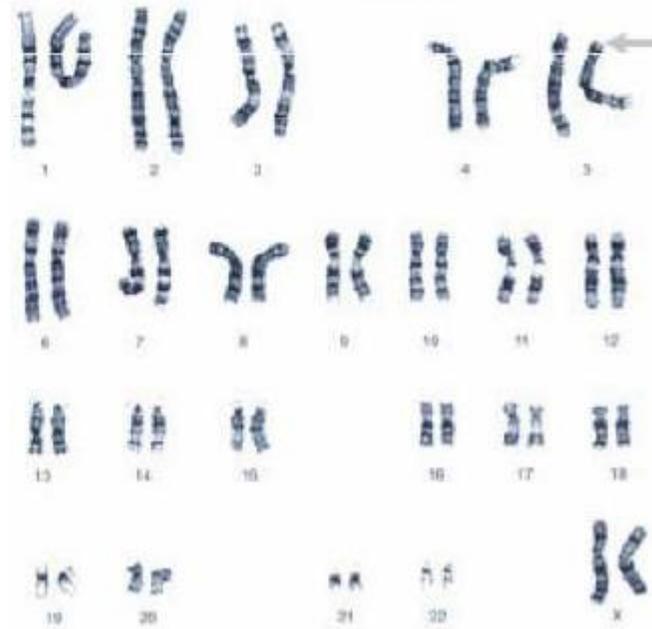
**TRANSLOCAÇÃO
INTERCROMOSSÓMICA
RECÍPROCA**

Mutações cromossômicas estruturais - um exemplo de deleção

Anomalia	Causa	Sintomas
Síndrome do "Grito do Gato"	Deleção do braço curto de um cromossoma 5	Microcefalia Atraso mental acentuado Deficiente desenvolvimento da laringe

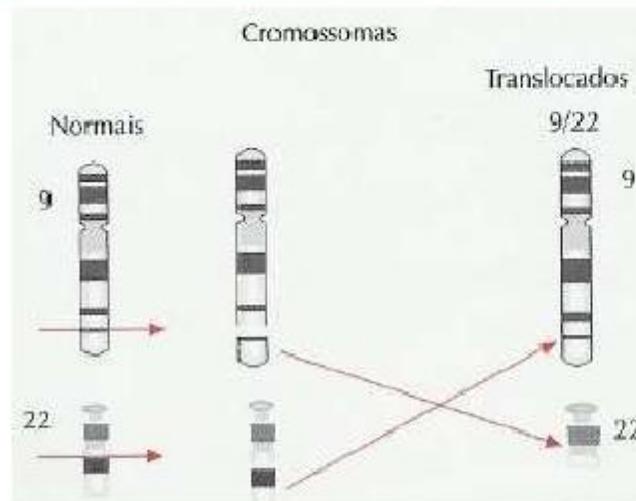


Criança com
Síndrome do "Grito do gato"
e respectivo cariótipo



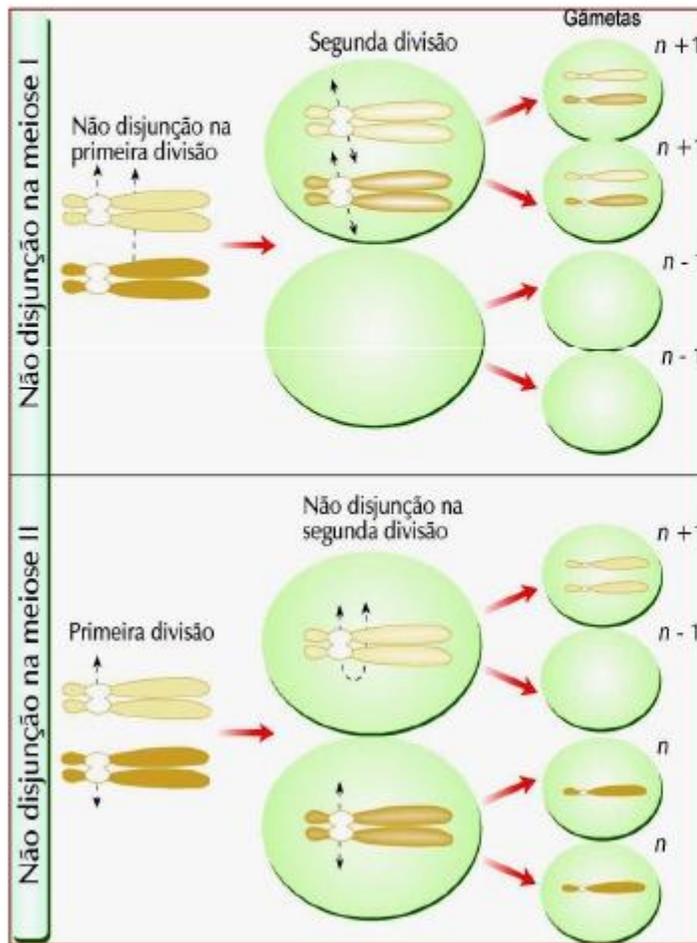
Mutações cromossômicas estruturais - um exemplo de translocação recíproca

Anomalia	Causa	Sintomas
Leucemia Mielóide Crônica	Translocação recíproca entre cromossomas 9 e 22	Cansaço intenso Falta de apetite Mal-estar abdominal Surdez ou cegueira Alterações menstruais



Leucemia Mielóide Crônica

Mutações cromossômicas numéricas



Durante a meiose pode ocorrer uma **não disjunção de cromossomas homólogos** na divisão I, ou uma **não disjunção de cromátídeos** na divisão II.

Em ambos os casos resultam células com **excesso** ou **défice** de cromossomas.

Grande parte dos embriões que resultam de gametas com anomalias cromossômicas numéricas **abortam espontaneamente**. Outros sobrevivem.

Mutações cromossômicas numéricas (aneuploidias)

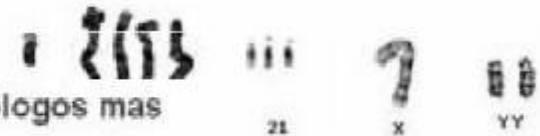
Euploidia – o cariótipo apresenta o número normal de cromossomas

Aneuploidia – o cariótipo, num determinado par de homólogos, apresenta anomalias, por excesso ou por defeito.

▪ **Trissomia** - o indivíduo apresenta não um par de homólogos mas três cromossomas ($2n+1$);

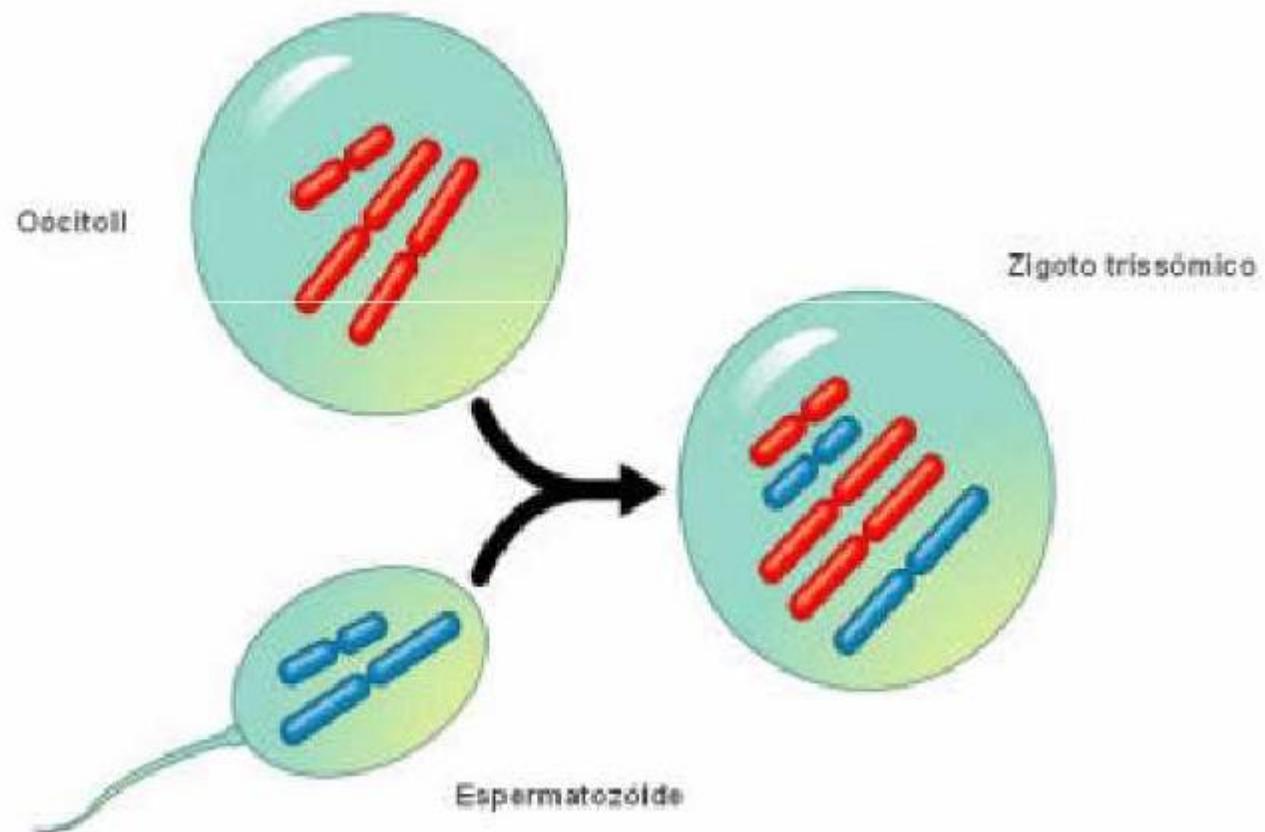
▪ **Monossomia** - para um determinado par, o indivíduo possui apenas um cromossoma ($2n-1$);

▪ **Nulissomia** - em casos muito raros pode não existir nenhum cromossoma de um determinado par ($2n-2$).



Poliploidia – todo o conjunto de cromossomas fica multiplicado

Mutações cromossômicas numéricas

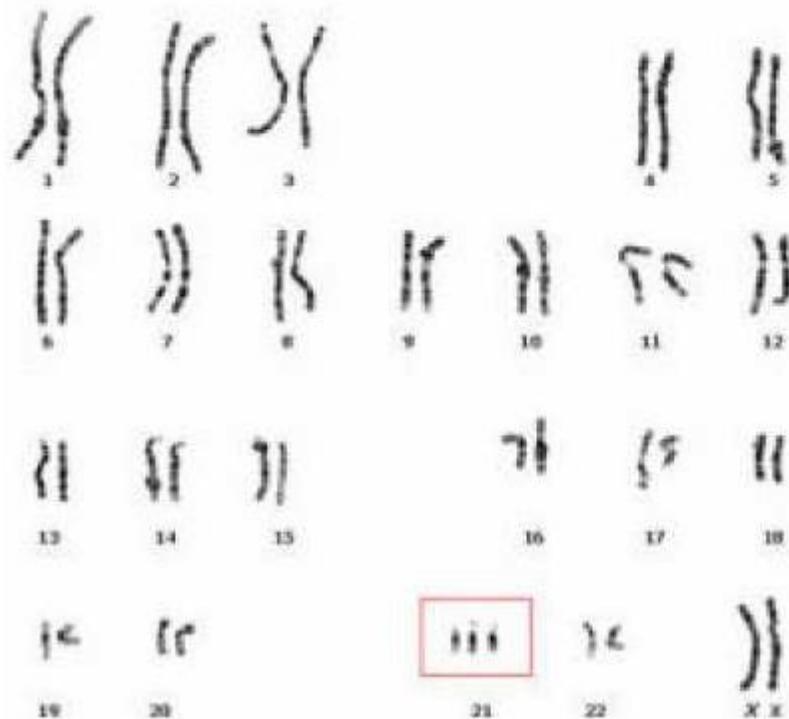


Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia autossômica

Síndrome de Down

Trissomia 21 (47, XX + 21 ou 47, XY + 21)



Cariótipo

SINTOMAS

olhos amêndoa
boca pequena
atraso mental
malformações cardíacas

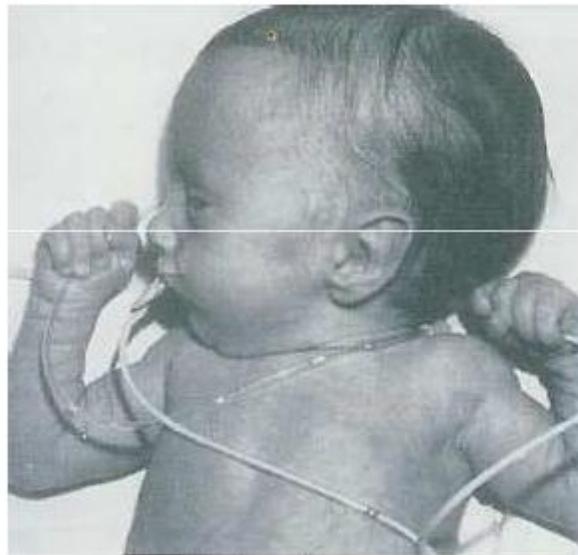


Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia autossômica

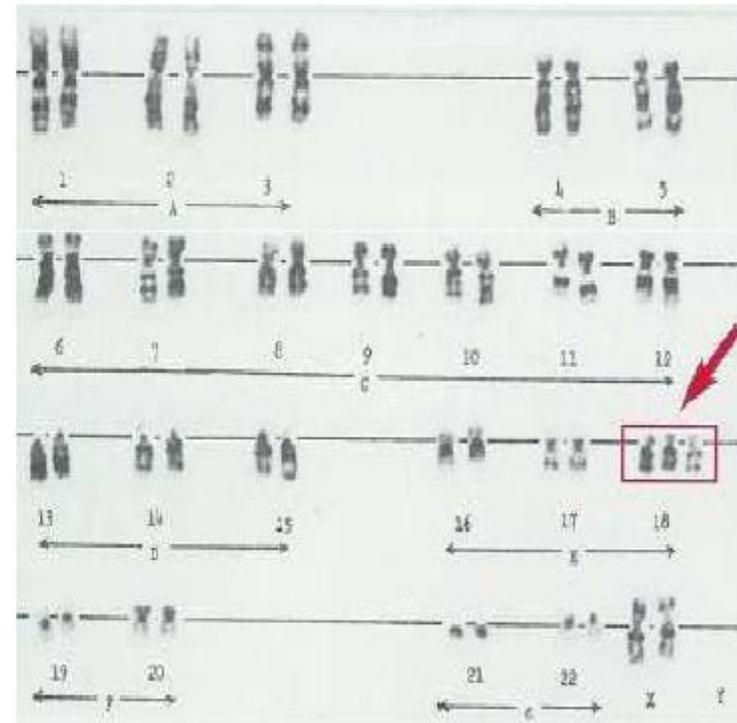
Síndrome de Edwards

Trissomia 18 (47, XX + 18 ou 47, XY + 18)



SINTOMAS

deformações nos ouvidos
malformações cardíacas
atraso mental



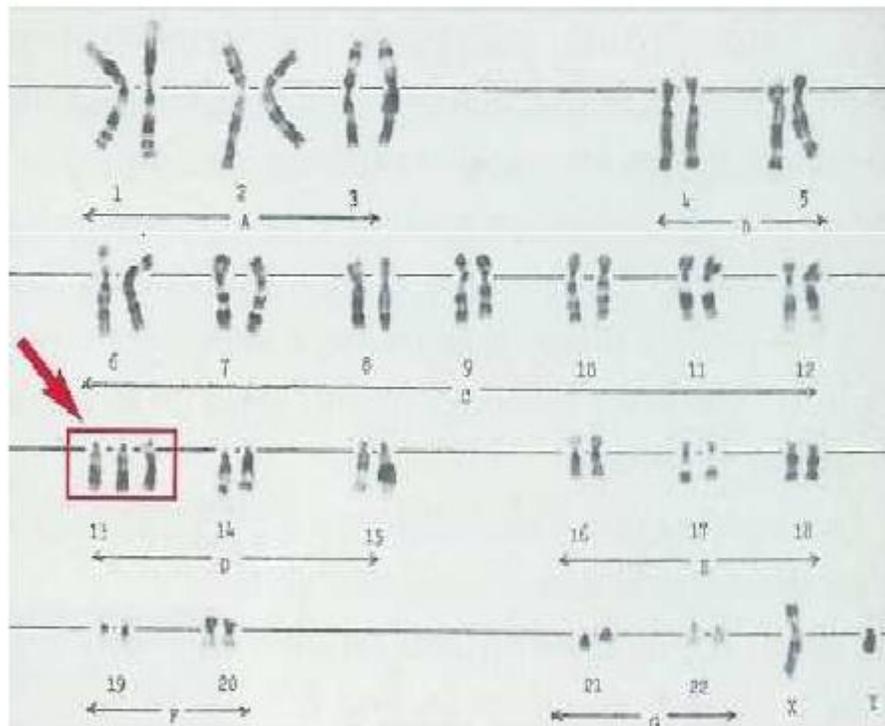
Cariótipo

Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia autossômica

Síndrome de Patau

Trissomia 13 (47, XX + 13 ou 47, XY + 13)



Cariótipo



SINTOMAS
lábio leporino
malformações cardíacas
polidactilia
grande atraso mental

Mutações cromossômicas numéricas

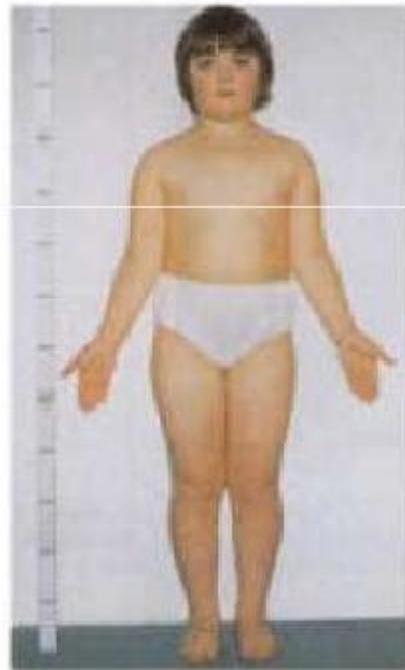
Aneuploidia heterossômica

Situação	Oócito	Espermatozóide	Efeitos
Normal	X	Y	46, XY - Rapaz normal
	X	X	46, XX - Rapariga normal
Não disjunção dos cromossomas sexuais maternos	XX	Y	47, XXY - Síndrome de Klinefelter
	XX	X	47, XXX - Triplo-X
	-	Y	45, Y - Embrião inviável
	-	X	45, X - Síndrome de Turner
Não disjunção no dos cromossomas sexuais paternos	X	-	45, X - Síndrome de Turner
	X	XY	47, XXY - Síndrome de Klinefelter
	X	XX	47, XXX - Triplo-X
	X	YY	47, XYY - Síndrome de Jacobs

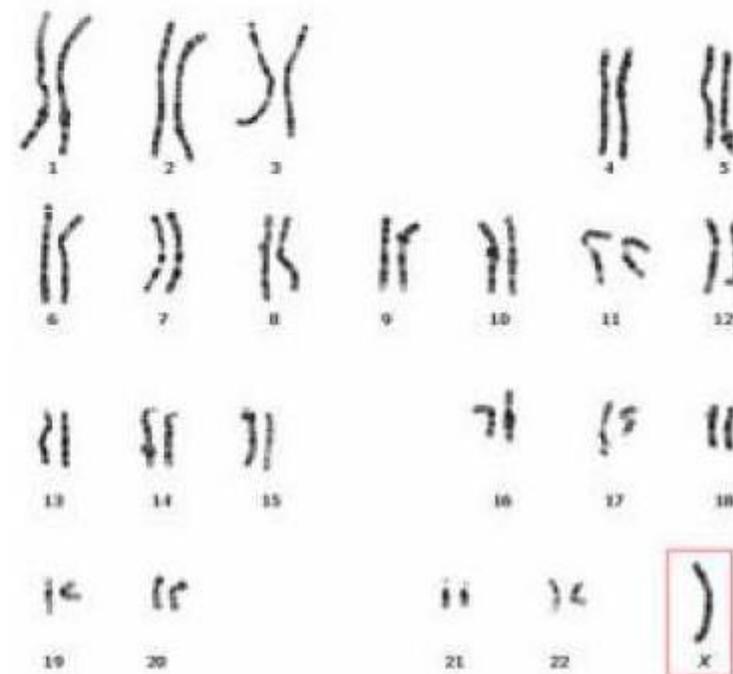
Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia heterossômica

(45, X0)



Síndrome de Turner



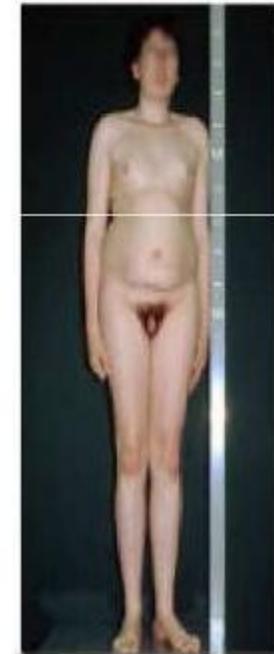
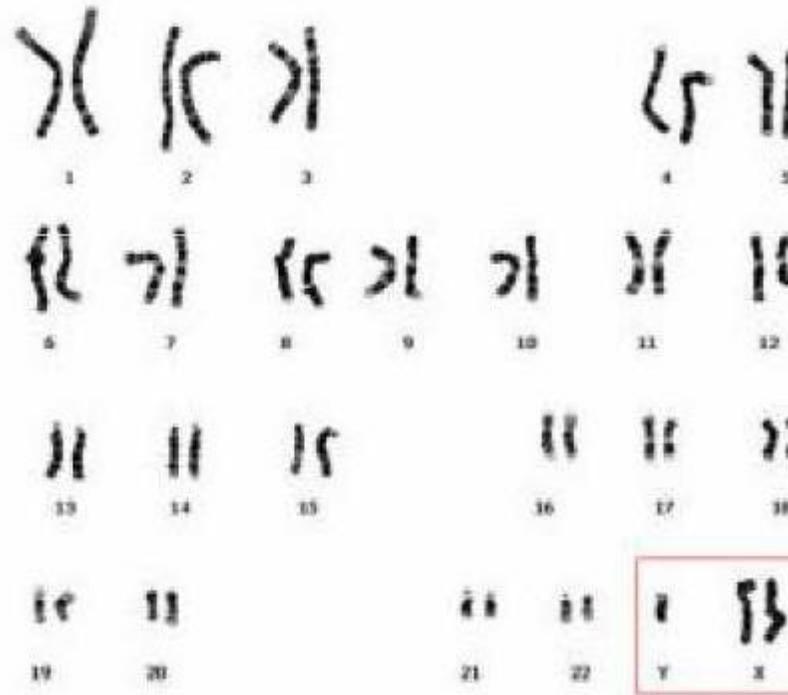
cariótipo

Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia heterossômica

Síndrome de Klinefelter

(47, XXY)

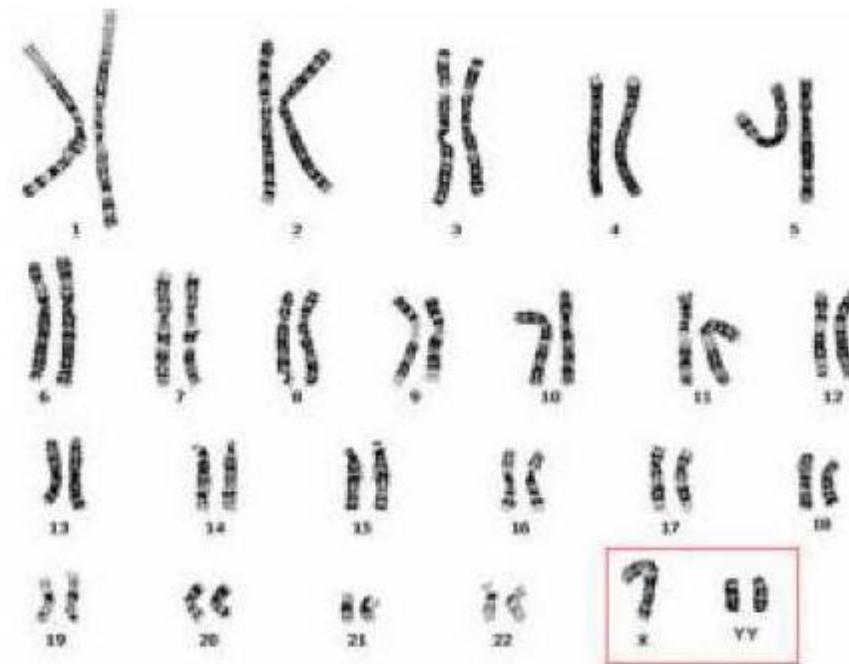


Cariótipo

Mutações cromossômicas numéricas

Aneuploidia heterossômica

(47, XYY)



Síndrome de Jacob ou hipermasculinidade

Mutações cromossômicas numéricas

Poliploidia



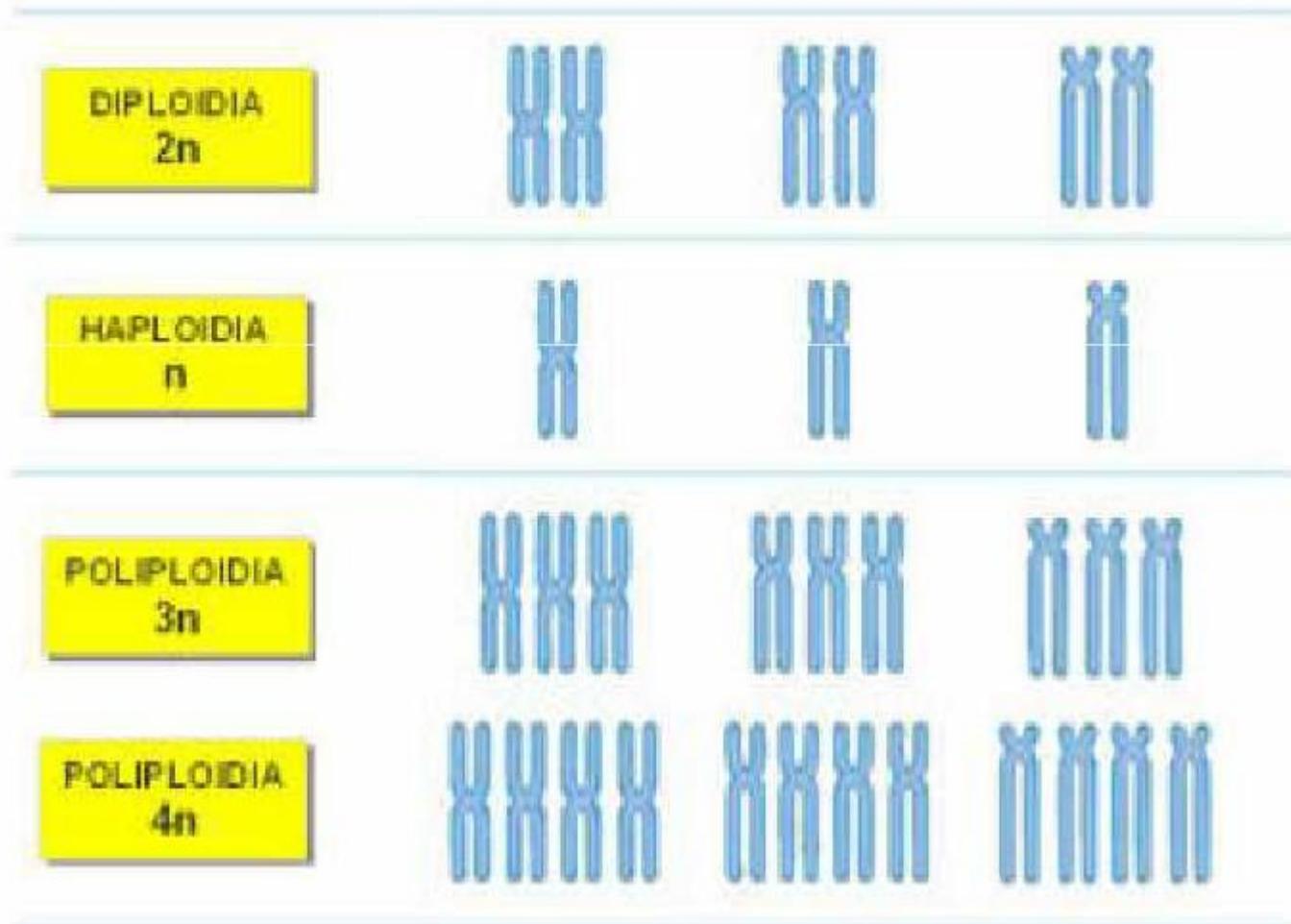
As mutações cromossômicas numéricas conduzem frequentemente ao aparecimento de indivíduos **poliplóides**.

Nestes indivíduos existe um número de conjuntos completos de cromossomas que é **múltiplo** do número haplóide primitivo existente nos gametas.

Apresentam cariótipos **triplóides** ($3n$), **tetraplóides** ($4n$) ou mesmo números mais elevados de cromossomas.

Mutações cromossômicas numéricas

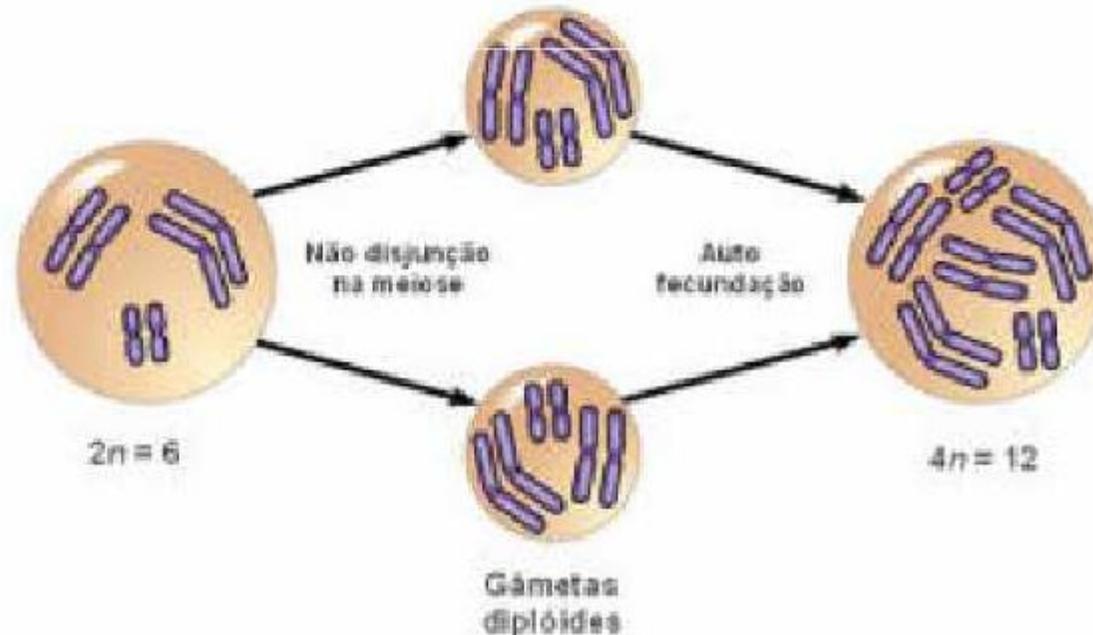
Poliploidia



Mutações cromossômicas numéricas

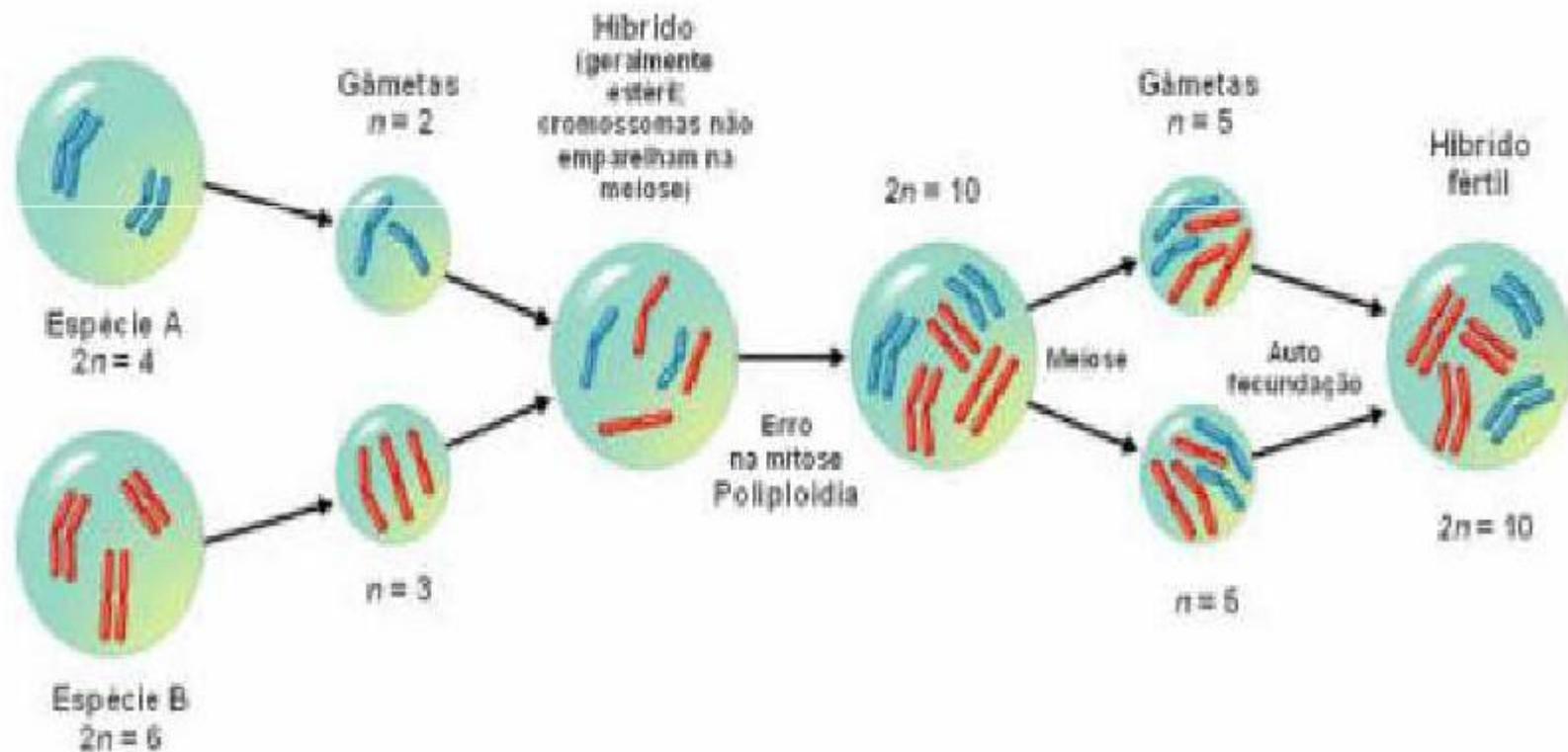
Causas da Poliploidia

- **Não disjunção** dos cromossomas durante a mitose ou durante a meiose.
- Disjunção dos cromossomas mas inexistência de **citocinese**.



Mutações cromossômicas numéricas

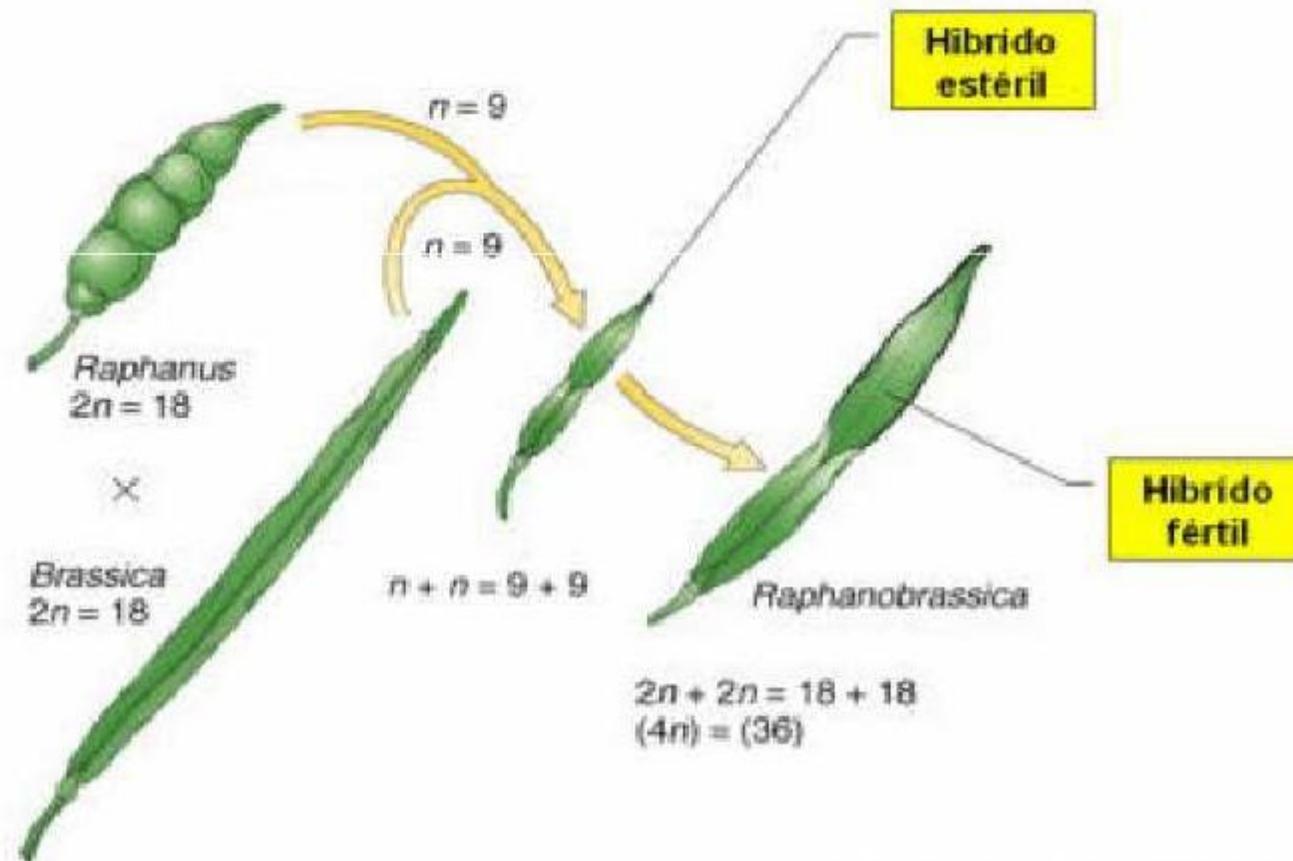
Causas da Poliploidia



Mutações cromossômicas numéricas

Efeitos da Poliploidia

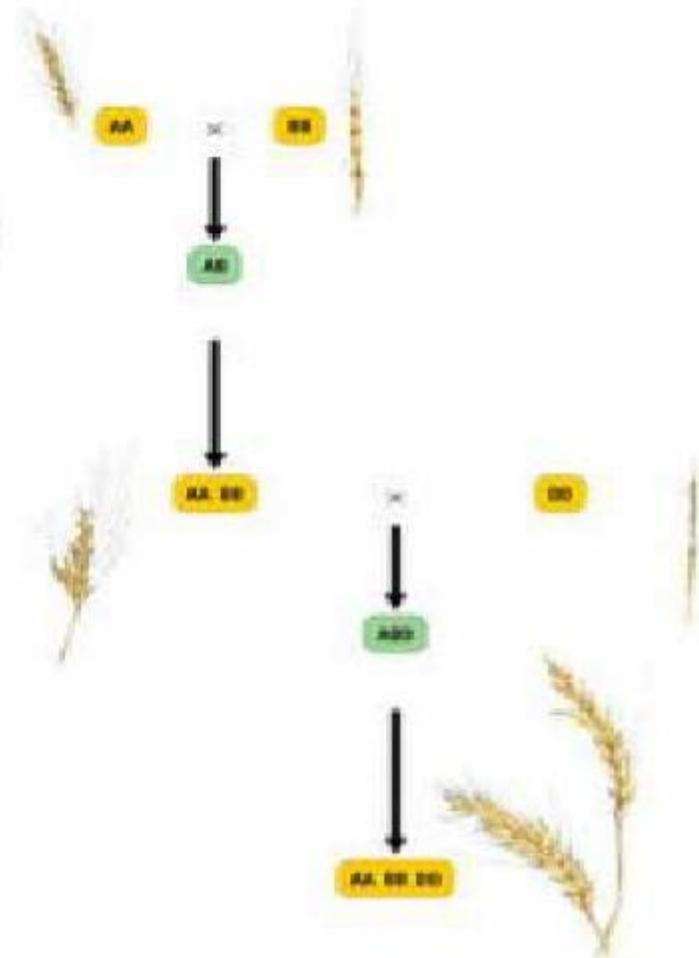
Formação de uma nova espécie



Mutações cromossômicas numéricas

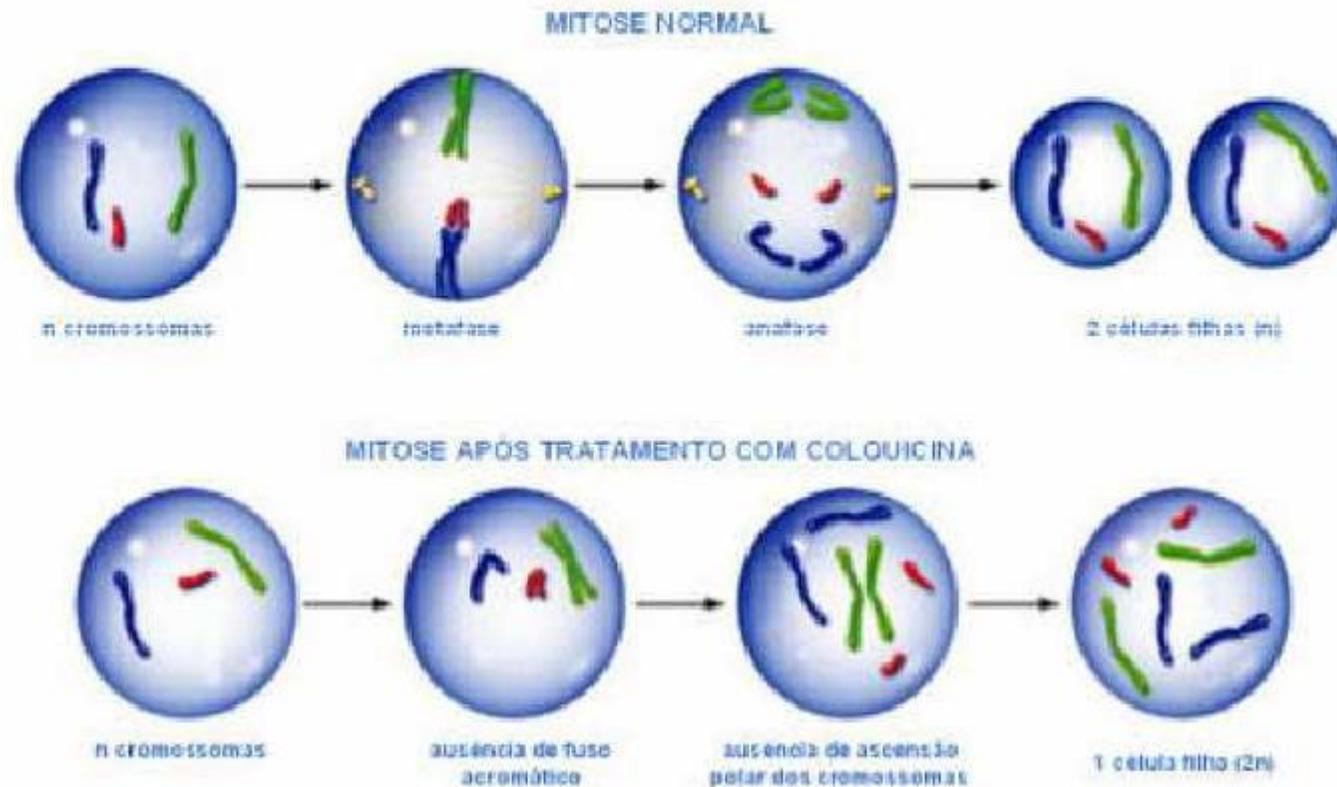
Efeitos da Poliploidia

- A poliploidia pode conduzir à formação de **novas espécies**. Estima-se que a maioria das espécies de plantas actuais sejam poliplóides (70% das angiospérmicas e 95% das gimnospérmicas).
- As espécies poliplóides apresentam vários conjuntos cromossômicos das espécies de onde provieram, apresentando **vantagens** adaptativas.



Mutações cromossômicas numéricas

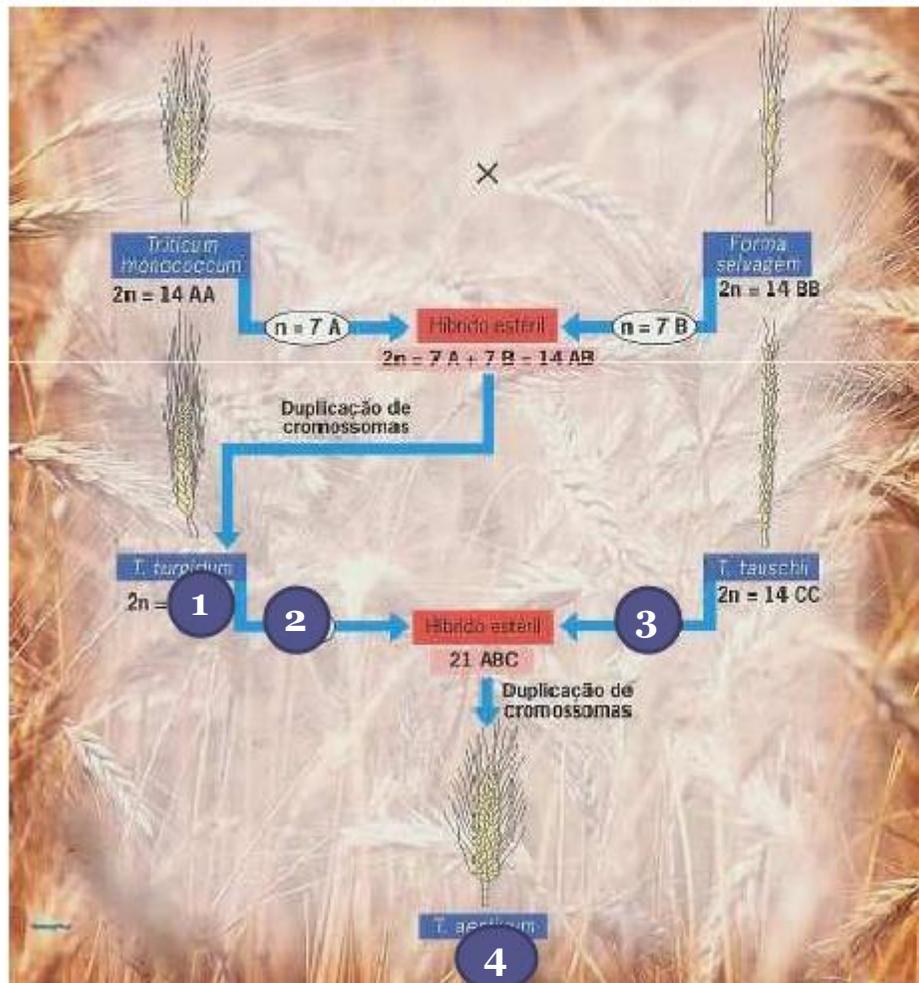
Efeitos da Poliploidia



Indução laboratorial de poliploidia com recurso à colquicina

Mutações cromossômicas numéricas

Efeitos da Poliploidia

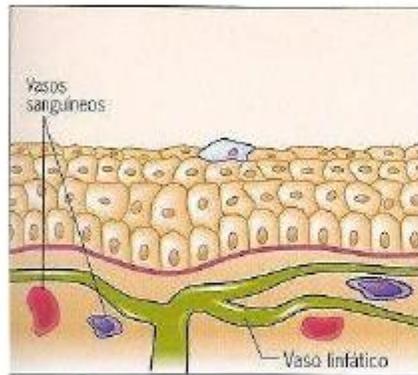


De onde veio o trigo do pão?

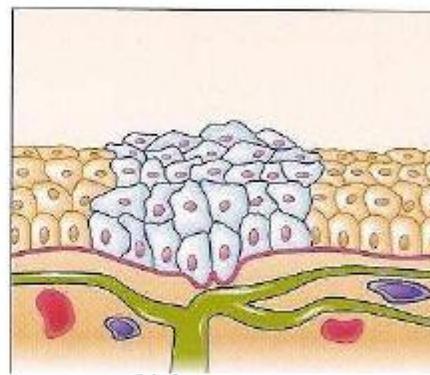
- 1 – $2n$ (28 AABB)
- 2 – n (14 AB)
- 3 – n (7 C)
- 4 – $2n$ (42 AA BB CC)

Mutações e oncogénese

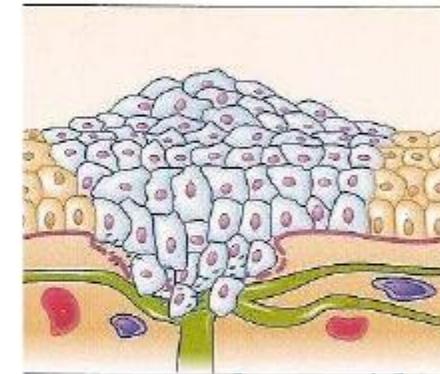
- O cancro resulta:
 - de alterações nas células;
 - de uma proliferação descontrolada de células.



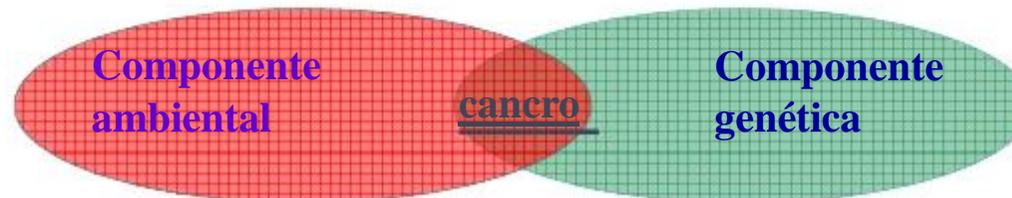
Alteração genética numa célula epitelial



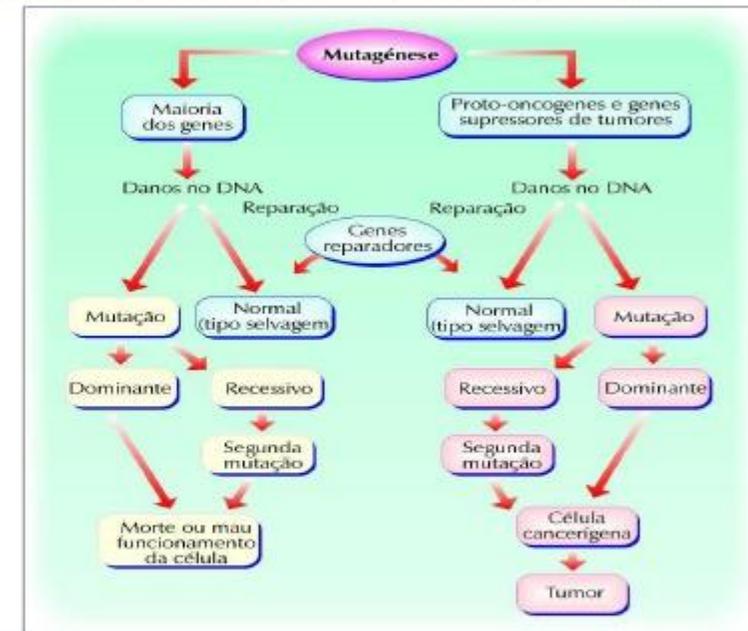
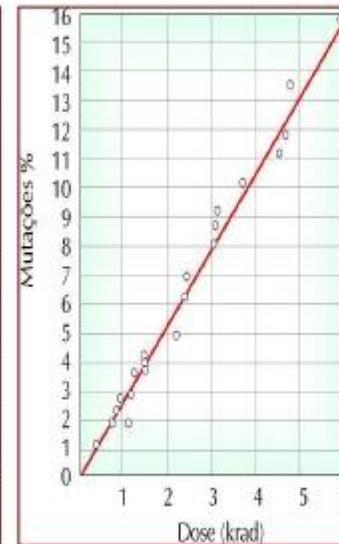
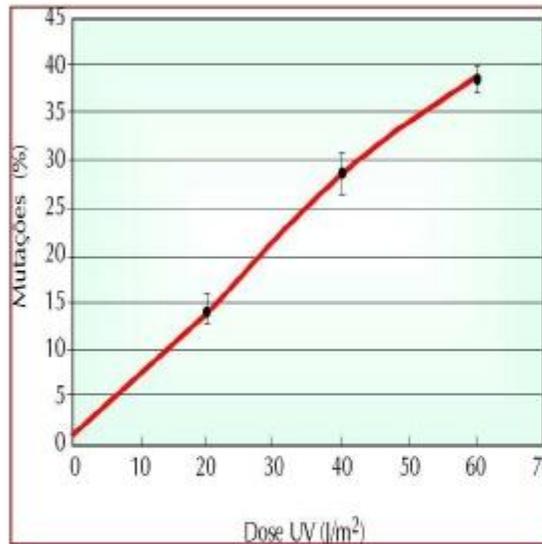
Proliferação



Invasão dos tecidos circundantes e vasos sanguíneos e linfáticos



Mutações e oncogénese



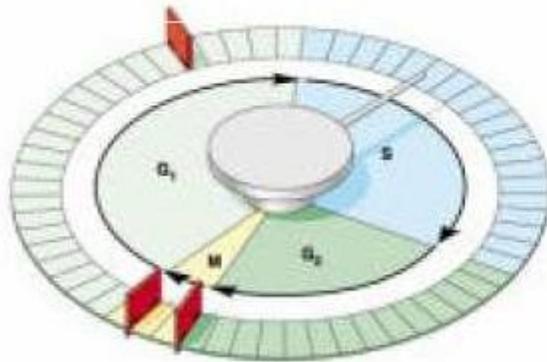
- Os raios UV e os raios X são agentes mutagénicos, pois provocam o aumento do número de genes mutados, com graves consequências para a saúde humana, podendo provocar cancro.

- Os cancros podem originar-se pela existência de genes promotores de crescimento desregulados ou genes supressores de tumores inactivos.

Genética do cancro

Proto-oncogenes – genes normais que estimulam a divisão celular, estando implicados na regulação da proliferação e da diferenciação celular.

Oncogenes – são sequências de DNA resultantes da alteração quantitativa ou qualitativa (**mutação**) de proto-oncogenes e que podem conduzir à formação de um tumor (**cancro**)



A mutação de um proto-oncogene em oncogene resulta da exposição a factores ambientais de natureza física, química ou biológica (**agentes mutagénicos**)

Genética do cancro

A activação de um oncogene pode resultar de diferentes tipos de mutações:

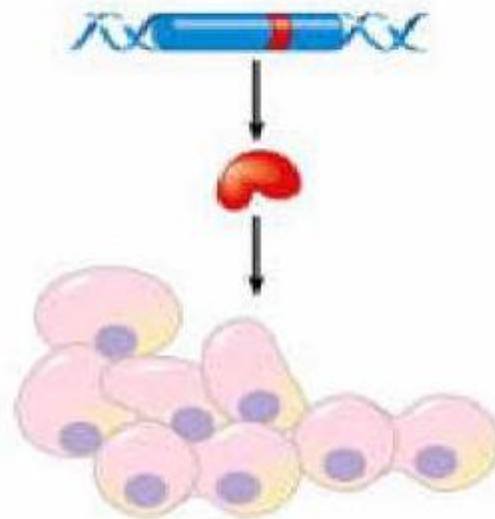
Substituição de bases no DNA, e consequente alteração na sequência de aminoácidos da proteína formada, que resulta numa proteína com maior actividade ou resistente à degradação;

Amplificação do proto-oncogene - Traduz-se numa maior quantidade do produto codificado pelo gene;

Inversões ou translocações que levam à alteração do local que o proto-oncogene ocupa no genoma. Se o proto-oncogene for deslocado para junto de um gene activamente transcrito ou para junto de um DNA viral, a sua taxa de transcrição também aumenta.

Genética do cancro

Genes supressores tumorais – tal como os proto-oncogenes estão envolvidos na divisão das células mas as proteínas a que dão origem contrariam o estímulo proliferativo dos proto-oncogenes através de uma **acção inibidora**.



Quando estes genes sofrem uma mutação perdem a capacidade de realizar esse controlo e a divisão celular realiza-se de forma **descontrolada** originando um cancro.

Genética do cancro



Todos os cancros são genéticos na medida em que resultam de alterações do DNA mas os **cancros hereditários** são raros. Neste caso a alteração genética está presente em todas as células do indivíduo e manifesta-se muito cedo.

A maioria dos cancros (cerca de 95%) são **cancros esporádicos** e surgem como resultado de **mutações somáticas** que resultam da interação entre o **genoma** do indivíduo e o **ambiente** (vírus, bactérias, hormonas, fumo do tabaco, radiações solares, poluição do ar, produtos químicos, etc.).

Consoante o cancro, varia a importância da componente genética em relação à ambiental.

