

### Herança dos Genes extranucleares (Organelas)

- Herança não mendeliana –
- genes presentes fora do núcleo (genes do cloroplasto e mitocôndria), no citoplasma da célula.
- São herdados independentemente dos genes nucleares
- O Genótipo é fornecido por um sexo particular (uniparental) e, em animais superiores, as mitocôndrias são fornecidas somente pela mãe (herança materna).
- A expressão gênica das organelas e sua regulação são controladas separadamente dos genes nucleares.

genes das organelas são expressos somente dentro da organela

mRNA da organela é traduzido somente dentro da organela. Tem ribossomos próprios.

DNA de organismo eucariótico

Cromossomo Nuclear Cromossomo mitocondrial (mtDNA)

Cromossomo de cloroplasto (cpDNA)

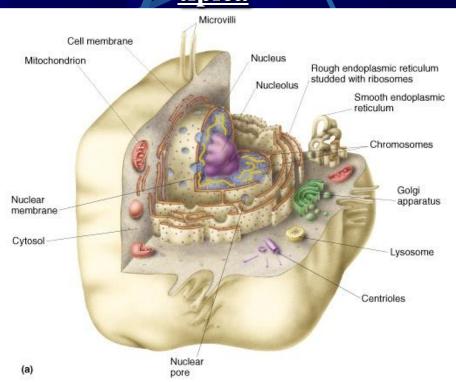
#### Genes em

Mitocôndria: fosforilação oxidativa

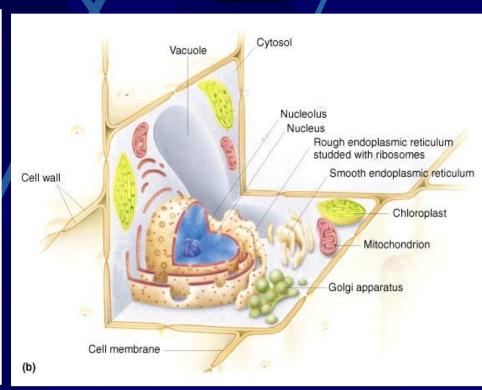
Cloroplasto: fotossíntese



## Estrutura de uma célula animal típica



## Estrutura de uma célula vegetal <u>típica</u>



Origem da mitocôndria e cloroplastos:

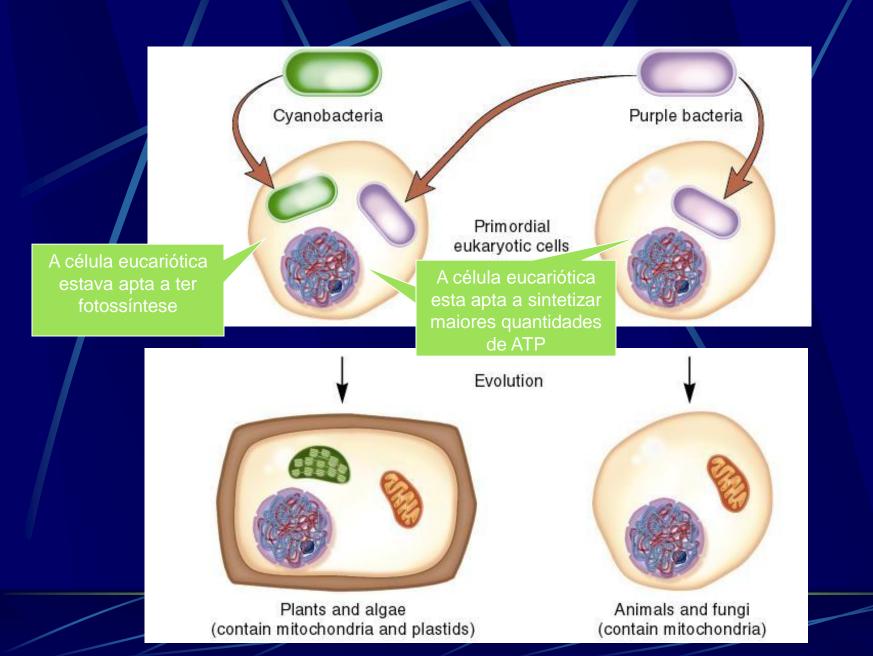
mitocôndria e cloroplastos, acredita-se, são derivados de:

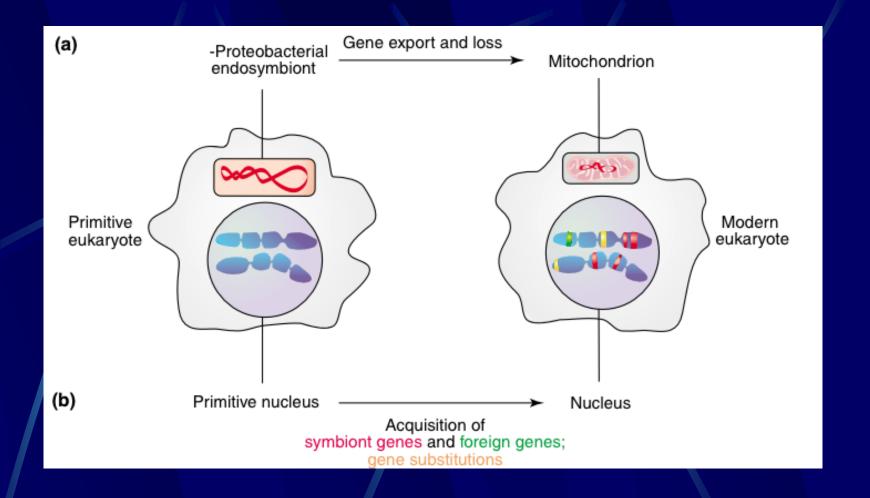
<u>Bacterias endosimbionticas</u> = procariotos de vida livre que invadiram células de um ancestral eucarioto e estabeleceram um relacionamento mutuamente benéfico.

- 1. <u>Mitocôndria</u> derivado de uma <u>bactéria púrpura</u> que entrou uma célula eucariótica > bilhões de anos atrás.
- 2. Cloroplastos derivados de uma cianobactériaria fotosintética.

A maioria das proteinas requeridas pelo cloroplasto e mitocondria são codificadas pelos genes nucleares no genoma nuclear.

### A origem endosimbiótica dos Cloroplastos e Mitocôndrias





A maioria das proteínas das mitocôndrias e cloroplastos são codificadas pelos genes nucleares, indicando que genes foram transferidos das organelas para o DNA nuclear.

### Origem dos genes extranucleares



Totalmente dependentes dos genes das organelas para o seu

funcionamento normal

Exceção: a levedura, 'Saccharomyces cerevisiae'

Sem mitocôndria obtem energia da fermentação

Estrutura dos cromossomos organelares

Organização Geral

Diferença em relação aos cromossomos nucleares:

Circulares

Não estão na forma altamente condensada

#### Estrutura dos cromossomos organelares

### Quantas cópias?

Cromossomo nuclear: 1 cópia / célula (haplóide)

2 copias / célula (diplóide)

Cromossomo das organelas : x00~x,000 cópias/ célula

\* regulação do número de cópias é relativamente frouxa.

ex.) Cloroplasto : células da folha da beterraba

~ 40 cloroplastos / celula

4 ~ 8 nucleóides / cloroplasto

(nucleóide : área especifica de DNA no cloroplasto ou mitocôndria)

4 ~ 18 cpDNA moleculas / nucleóide

MAX: 40 x 8 x 18 = 5760 cópias de cpDNA / célula

Chlamydomonas

1 cloroplasto / celula 500 ~ 1500 cpDNA moléculas

#### Estrutura dos cromossomos organelares

### Quantas cópias?

ex.) Mitocôndrias: levedura haplóide

1 ~ 45 mitocôndrias / célula

10 ~ 30 nucleóides / mitocôndria

4 ~ 5 moléculas mtDNA / nucleóide

 $MAX : 45 \times 30 \times 5 = 6750$ 

Mitochondria

Nucleus

Nucleoid

Humano

2 ~ 10 mol. mtDNA / mitocôndria

Marcação Fluorescente de uma alga unicelular (Euglena gracilis).

### Produtos do Genoma Mitocondrial

- Codifica algumas proteinas, mas a maioria das proteinas para o funcionamento da organela são codificadas por genes cromossomais e importadas do citoplasma
- Construção da mitocôndria é realizada por dois genomas e dois sistemas de tradução
- Codifica a maioria dos RNAs componentes do sistema síntese proteica (mRNA, rRNA, tRNA)

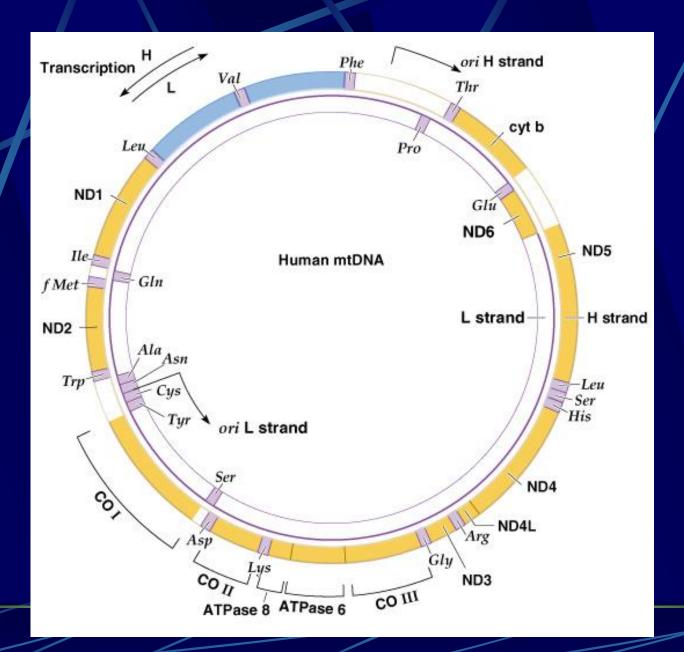
#### Organização do genoma mtDNA:

- mtDNAs ocorrem em todas as células eucarióticas e geram energia para a função celular por <u>fosforilação oxidativa</u> (produção de ATP).
- A maioria dos genomas mtDNA são circulares
- Em algumas espécies %GC é alta, permitindo uma separação fácil entre um mtDNA e o DNA nuclear centrifugação em gradiente de densidade.
- mtDNAs não possuem proteinas do tipo histona (como as bactérias).
- O número de cópias é grande, genomas múltipos por mitocondria e muitas mitocondrias por célula.
- O tamanho do mtDNA varia muito.
  - Humanos e outros vertebrados ~16 kb (todo o mtDNA codifica produtos gênicos)
  - Levedura ~80 kb
    Plantas ~100 kb to 2 Mb
    - (muito de mtDNA não codificante)

#### Conteúdos do genoma mtDNA:

- mtDNA contem genes para:
  - tRNAs
  - rRNAs
  - citochromo oxidase, NADH-dehydrogenase, & subunidades de ATPase.
- A informação genética da mitochondria também ocorre no DNA nuclear:
  - DNA polimerase, fatores de replicação
  - RNA polimerase, fatores de transcrição
  - Proteinas ribosomais, fatores de tradução
  - Citocromo oxidase adicional, NADH, subunidades de ATPase.
- Genes mtDNA ocorrem nas duas fitas.
- Funcões de todos genes são conhecidas.

Fig. 15.3, Mapa Físico do mtDNA humano



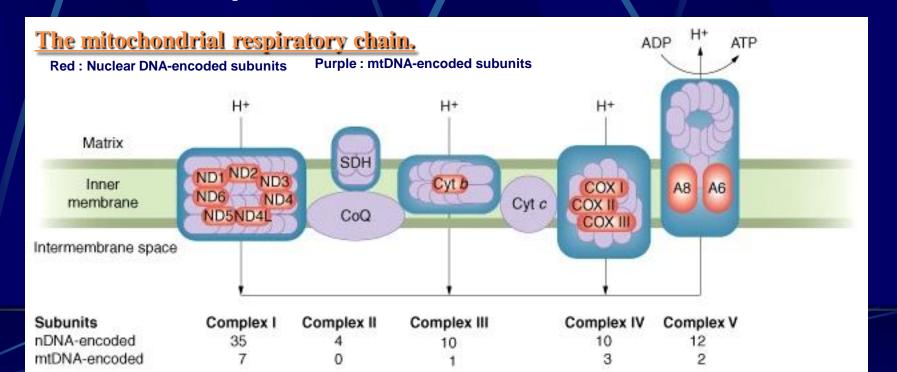
#### Genoma Mitocondrial

Algumas das proteínas: ~ fosforilação oxidativa

tRNA, rRNAs, algumas proteinas: ~ síntese de proteinas mitocondriais (maioria dos genes são codificados no núcleo)

#### Genes nucleares

mRNA é traduzido fora da mitocondria nos ribossomos citosólicos proteinas sintetizadas são transportadas para a mitocondria Sistema completo é montado na membrana interna mitocondrial



### Genomas mitocondriais



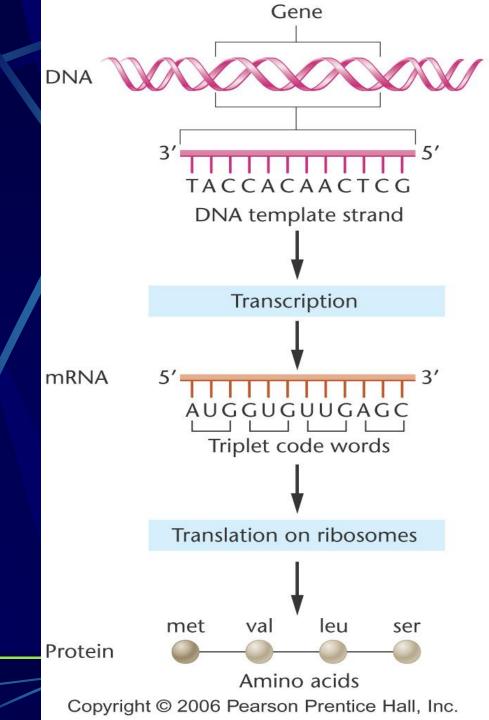
22 tRNA humanos efetuam tradução na mitocôndria

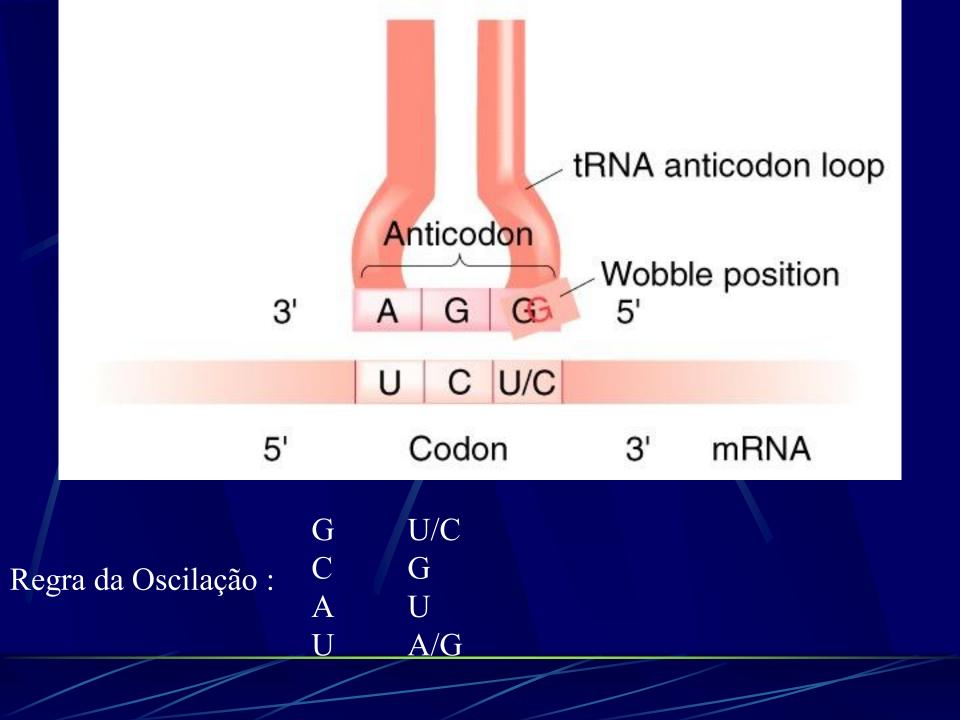
ao menos 32 tRNA: para tradução do mRNA derivado do núcleo

**∴ tRNA de mitocôndria : 'mais oscilante'** 

## Fluxo de informação na s células

- Transcrição
- Tradução
- Código genético





## Os códigos genéticos nuclear e mitocondrial são similares mas não são idênticos.

### Código genético mitocondrial não é universal

IMPLE 19-9	Alterations in the Standard Genetic Code in Mitochondria	
	Standard Code:	

Codon	Standard Code: Nuclear-Encoded Proteins	Mitochondria				
		Mammals	Drosophila	Neurospora	Yeasts	Plants
UGA	Stop	Trp	Trp	Trp	Trp	Stop
AGA, AGG	Arg	Stop	Ser	Arg	Arg	Arg
AUA	Ile	Met	Met	Ile	Met	Ile
AUU	Ile	Met	Met	Met	Met	Ile
CUU, CUC, CUA, CUG	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu

source: S. Anderson et al., 1981, Nature 290:457; P. Borst, in International Cell Biology 1980-1981, H. G. Schweiger, ed., Springer-Verlag, p. 239; C. Breitenberger and U. L. Raj Bhandary, 1985, Trends Biochem. Sci. 10:478-483; V. K. Eckenrode and C. S. Levings, 1986, In Vitro Cell Dev. Biol. 22:169-176; J. M. Gualber et al., 1989, Nature 341:660-662; and P. S. Covello and M. W. Gray, 1989, Nature 341:662-666.

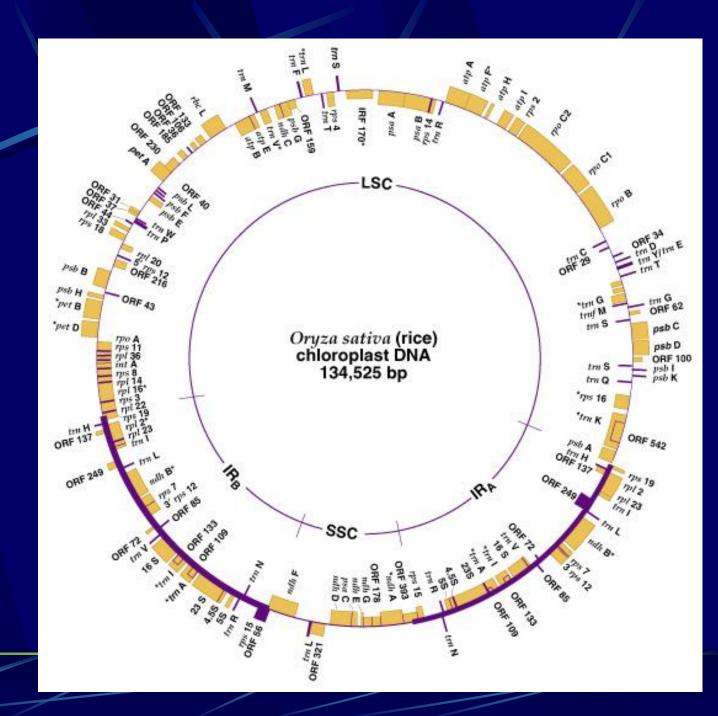
#### **Genomas do Cloroplasto (cpDNA):**

- Cloroplastos são o sítio da fotossíntese e ocorrem somente em plantas verdes e protistas fotossintéticos.
- Como mtDNA, o genoma do cloroplasto é:
  - Circular, dupla fita
  - Falta proteinas estruturais
  - %GC difere
- Genoma do cloroplasto ~80-600 kb.
- Genomas de cloroplasto ocorrem em múltiplas cópias e carreiam DNA não codificante.
- Sequencias completas de genoma de cloroplasto tem sido determinadas para vários organismos (tabaco 155,844 bp; arroz 134,525 bp).

#### Organização do cpDNA:

- O genoma nuclear codifica alguns componentes do cloroplasto, e cpDNA codifica o resto, incluindo:
  - 2 copias de cada rRNA (16S, 23S, 4.5s, 5S)
  - / tRNAs
  - 100 genes altamente conservados (~60 codifica para proteinas requeridas para a transcrição, tradução e fotossíntese).
- Genes são codificados nas duas fitas (como mtDNA).

Fig. 15.5 cpDNA de arroz



### Mutações nas Organelas

mtDNA: taxa de substituição dos pares de bases é 10x mais alta comparada ao DNA nuclear

Fenótipo do mutante típico

: deficiência de energia & crescimento lento ou anormal

### DOENÇAS MITOCONDRIAIS

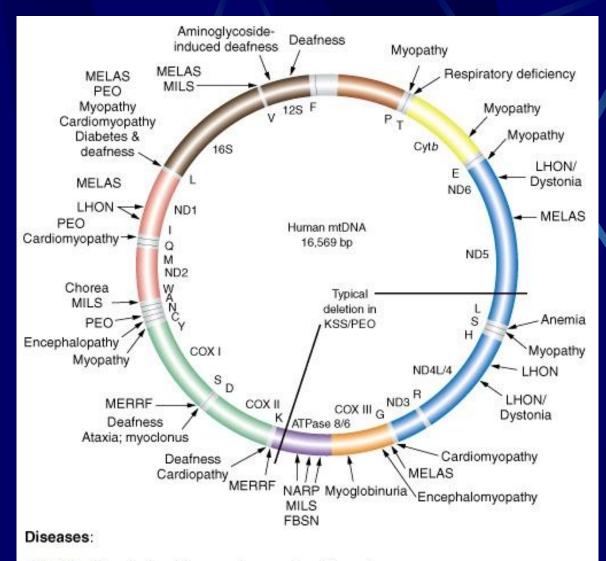
- Grupo de citopatias com expressão clínica heterogênea que decorrem de alterações no metabolismo ener gético celular.
- Decorrem mais frequentemente de mutações no mtDNA.
- Também podem ocorrer devido a mutações no nDNA
- Órgãos mais afetados exigem alta demanda de energia (músculos, nervos)

### Algumas Doenças Originárias de Mutações Mitocondriais

TABLE 7.5
Examples of Human Mitochondrial Diseases

Disease	Mitochondrial Gene Mutated			
Leber's hereditary optic neuropathy	A mutation in one of several mitochondrial genes that encode respiratory proteins: ND1, ND2, CO1, ND4, ND5, ND6, and cytb			
Neurogenic muscle weakness	A mutation in the <i>ATPase6</i> gene that encodes a subunit of the mitochondrial ATP-synthetase, which is required for ATP synthesis			
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes	A mutation in genes that encode tRNAs for leucine and lysine			
Mitochondrial myopathy	A mutation in a gene that encodes a tRNA for leucine			
Maternal myopathy and cardiomyopathy	A mutation in a gene that encodes a tRNA for leucine			
Myoclonic epilepsy and ragged-red muscle fibers	A mutation in a gene that encodes a tRNA for lysine			

Doenças transmitidas exclusivamente pela linha materna.



Mapa do mtDNA humano mostrando loci de mutações que levam a citopatias

Mutações pontuais ou grandes deleções

MERRF
LHON
NARP
Neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosum
MELAS
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike symptoms
MMC
Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy
PEO
Progressive external opthalmoplegia
KSS
Mearns-Savre syndrome

Maternally inherited Leigh syndrome

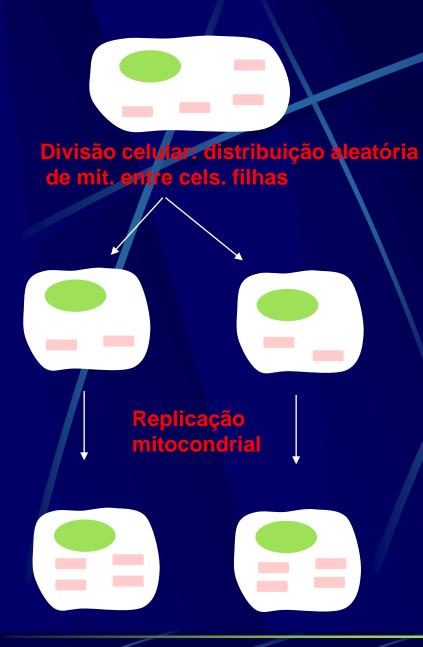
MILS

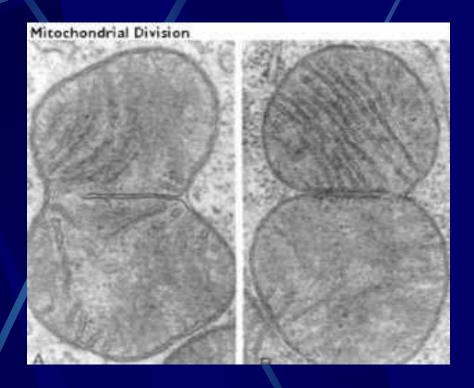
#### Exemplos de defeitos de herança maternal de mtDNA humano:

- Neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON)
  - Cegueira em adulto devida a degeneração do nervo óptico. Mutações em ND1, ND2, ND4, ND5, ND6, cit b, CO I, CO II, e ATPase 6 inibem a cadeia transportadora de elétrons.
- Síndrome de Kearns-Sayre
  - Paralisia do músculo ocular, acumulação de pigmento e degeneração da retina, e doença do coração.
  - Deleção de mtDNA tRNAs.
- Epilepsia mioclonica
  - Espasmos e tecidos anormais, acumulação de ácido láctico no sangue, e movimentos descoordenados.
  - Substituição de nucleotídeo no mtDNA lisina tRNA.

A maioria dos indivíduos com desordens no mtDNA possui uma mistura de mtDNA normal e mutante, portanto a severidade das doenças variam.

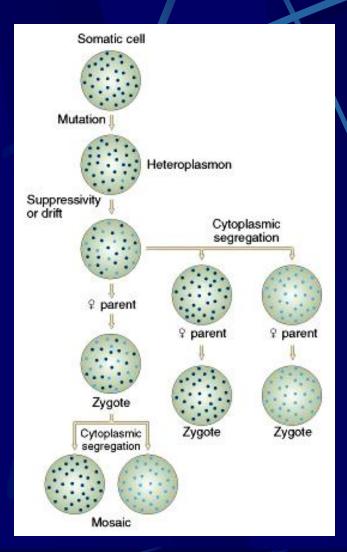
### Replicação mitocondrial





Similar divisão bacteriana fissão binária

### Herança de genes organelares e mutações



Herança

Expressão; muitas cópias

Segregação citoplasmática; divisão do heteroplasmon

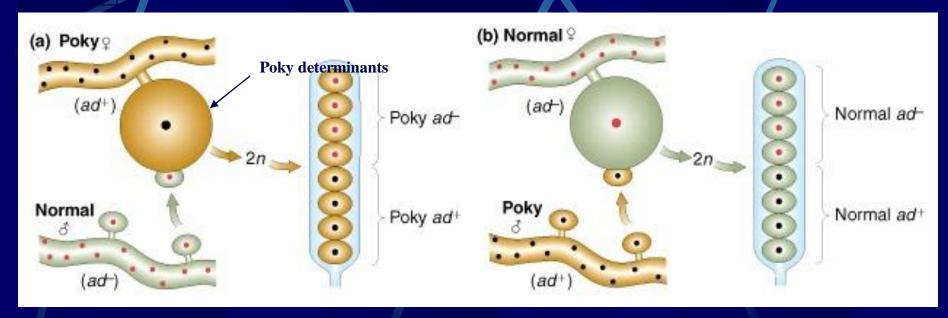
heteroplasmon: coexistência DNA organelar selvagem e mutante

Herança maternal

Herança de genes organelares e mutações

### Herança Maternal

Herança maternal do fungo Neurospora poky



cruzamentos recíprocos de poky (crescimento lento) e Neurospora. normal

Fêmea : genitor que contribui com maior parte do citoplasma das células filhas

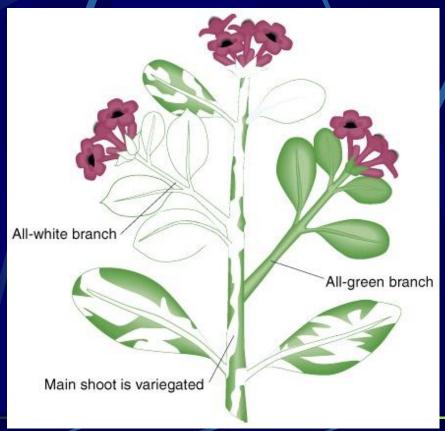
**Fêmea Poky** x tipo selvagem → Toda progênie poky

Fêmea selvagem x macho poky Toda progênie selvagem

Herança de genes organelares e mutações

## Herança maternal

Herança maternal de pigmentos de cloroplasto em plantas Cloroplastos x Leucoplastos



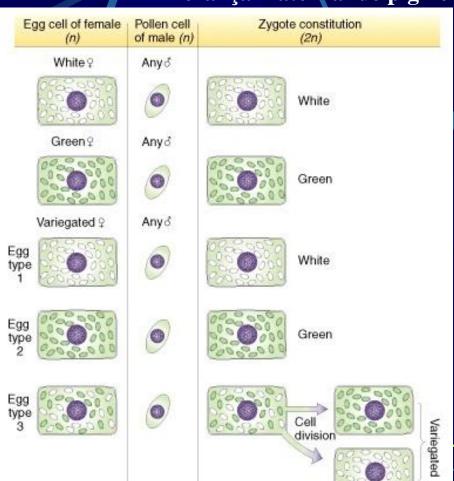
21-1 TABLE	Results of Crossing Flowers on Variegated Four-o'clock Plants		
Phenotype of branch bearing egg parent()	Phenotype of branch bearing pollen parent (♂)	Phenotype of progeny	
White	White	White	
White	Green	White	
White	Variegated	White	
Green	White	Green	
Green	Green	Green	
Green	Variegated	Green	
Variegated	Green	Variegated, green, or white	
Variegated	Green	Variegated, green, or white	
Variegated	Variegated	Variegated, green, or white	

Leaf variegation in Mirabilis japalpa, the four-o'clock plant.

Herança de genes de organelas e mutações

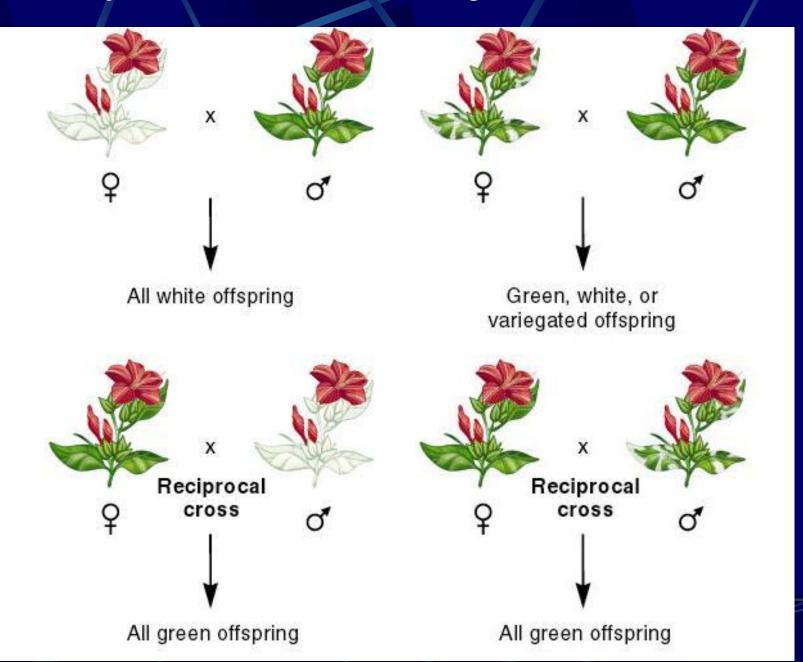
### Herança Maternal

Herança maternal de pigmentos de cloroplastos em plantas



Um modelo explicando os resultados da Tabela 21-1.

### Herança Maternal da Cor da Folhagem em Quatro Hora

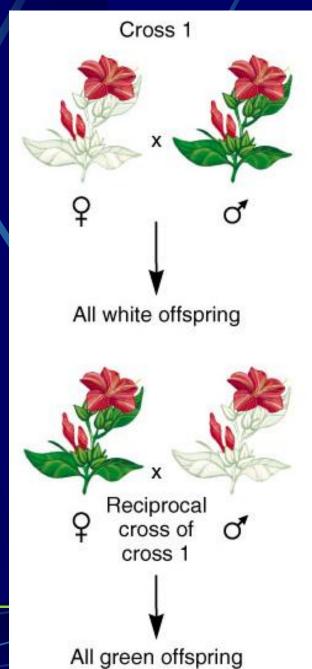


#### Herança Maternal da Cor da Floragem em Quatro horas

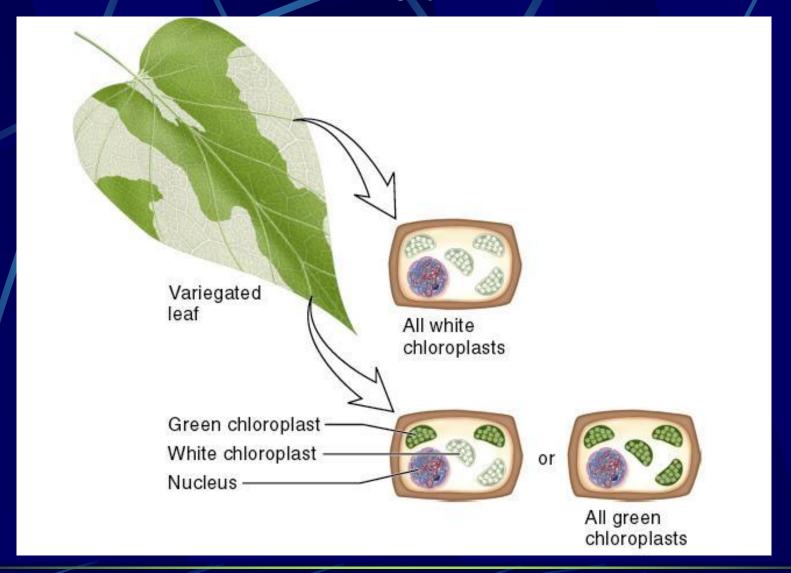
A explicação?

Cloroplastos são herdados exclusivamente através da linha maternal

A transmissão da Mitocôndria em mamíferos se dá da mesma forma.



## Heteroplasmia e Segregação Randômica de Cloroplastos Explica Variegação.



Heteroplasmia é também comumente observada para mitocôncria

Herança de genes de organelas e mutações

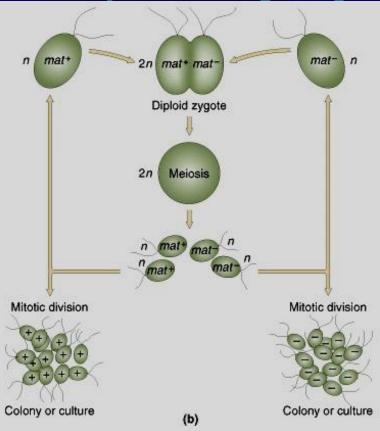
### Herança Maternal

Herança uniparental em Chlamydomonas reinharditi.



Chlamydomonas reinharditi.

Par de flagelos e um único e grande cloroplasto



| Mutante sensível a estreptomicina-| (str-s)

Mating type gene (mat)

str-r mat+ x str-s mat-

toda progênie sm-r

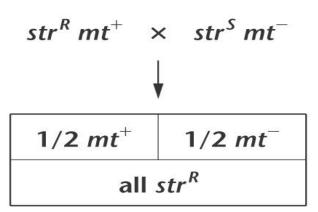
str-s mat+ x str-r mat-

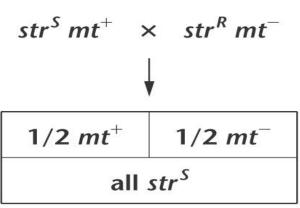
toda progênie sm-s

Herança uniparental









Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

## Teorias do Envelhecimento

Mitocôndria e Envelhecimento

# Teoria do Telômero para o Envelhecimento

- Telômeros protejem as extremidades de cada cromossomo.
- Desde que as células humanas se dividem cerc a de 75 vezes durante o tempo de vida, o telô mero diminui 75 vezes.
- Os telômeros se encurtam; função protetora perdida; célula se torna vulnerável e morre.

# Teoria do Radical Livre para o Envelhecimento

- Radicais livres são sub-produtos da produção de energia.
- Radicais livres possuem oxigênio com um elétron desemparelhado.
- Por isto, eles são muito reativos.
  O<sub>2</sub>-; OH-;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Primariamente, eles podem reagir com a desoxiribose e com as bases nitrogenadas.

### Teoria Metabólica para o Envelhecimento

- Maior taxa metabólica menor tempo de vida
  - camundongos 3 anos,
  - cabra 14,
  - golginho 25,
  - elefante 48
- Espécies menores, com maior taxa metabólica vivem menos do que espécies maiores? exceções





# Teoria Mitocondrial para o Envelhecimento

- Mitocôndrias velhas consome m menos oxigênio, possuem mem-branas endurecidas e transfere elétrons menos eficientemente.
- Elas também produzem mais r adicais livres e necessitam de mais combustível.



### Mitocôndria e Envelhecimento

Teoria do uso e desgaste



Mitocondria – Redução na fosforilação oxidativa

Acumulação de deleção e mutações pontuais

Substituição de mitrocondria: Correlação dependente da idade com fosforilação oxidativ

