

Genética Básica

**Mutações Cromossômicas
Estruturais**

Aline Intorne

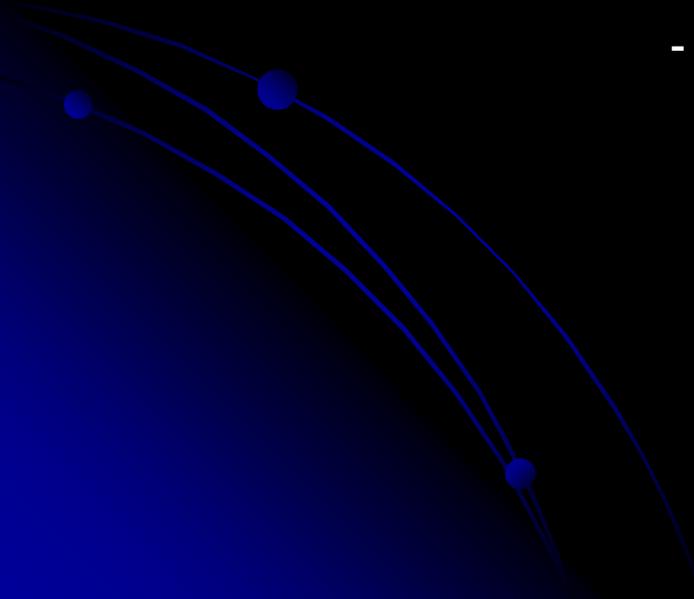
Definição:

“Mudança substancial na estrutura do cromossomo, possivelmente, afetando mais do que um único gene.”

Segmentos de cromossomos podem ser perdidos, duplicados ou rearranjados

- Como as mutações ocorrem no cromossomo?
 - Como elas são transmitidas ao longa das gerações?
 - Como elas afetam o fenótipo do indivíduo que as herdaram?
- 

Importância do estudo destas modificações:

- - Elas podem afetar o fenótipo do organismo. Ex. doenças genéticas.
 - Não afetando o fenótipo do organismo, os gametas podem carregar as mutações, que podem afetar a próxima geração.
 - Na evolução de espécies
- 

Como as mutações ocorrem no cromossomo?

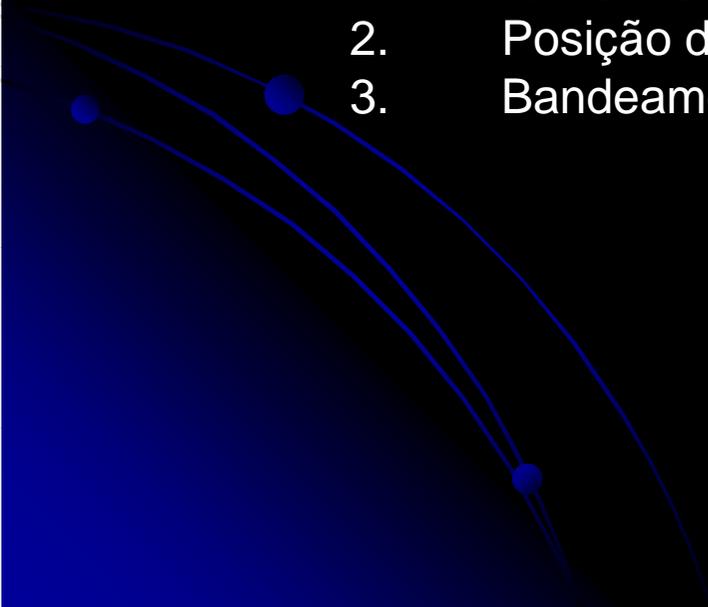
Estabelecer padrão normal

- Montagem de cariótipo

- Metodologia empregada (micrografia)
- Importância

- Critérios para diferenciar cromossomos

1. Tamanho
2. Posição do centrômero
3. Bandeamento dos cromossomos com corante (Giemsa)

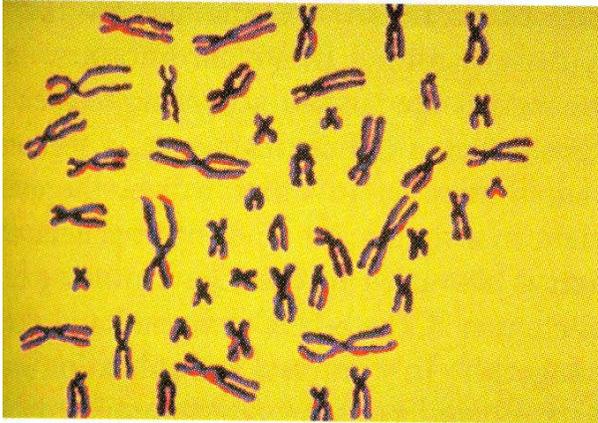


Cariótipos normais: cromossomos em metáfase

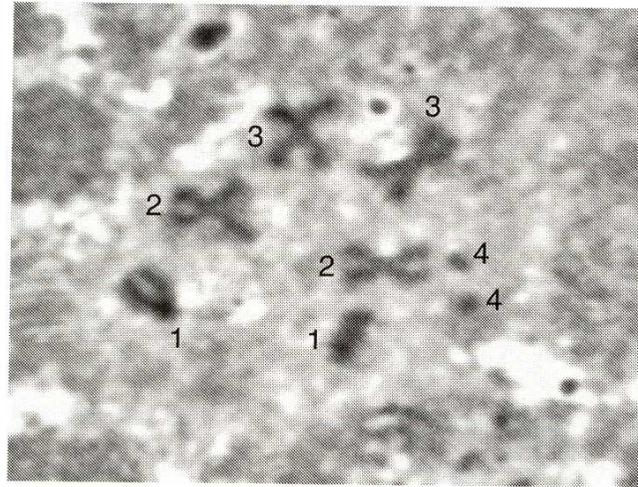
46 cromossomos (23 pares)

8 cromossomos (4 pares)

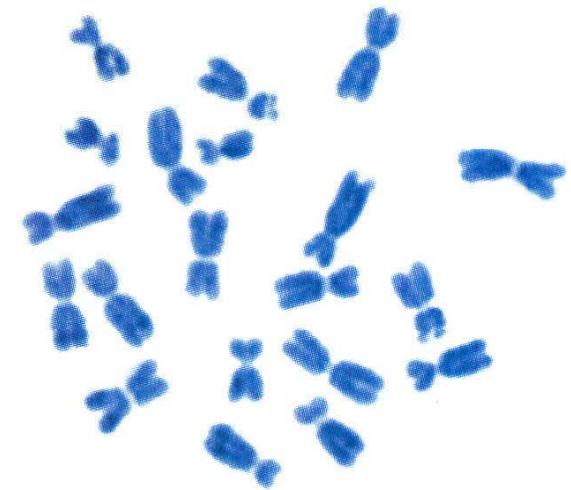
20 cromossomos (10 pares)



Humano



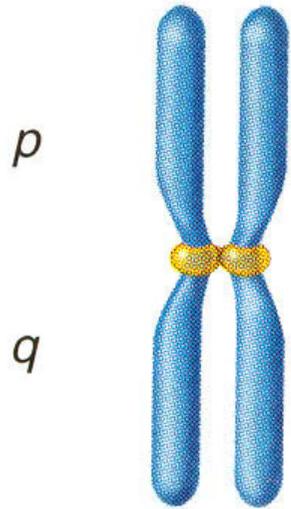
Drosophila



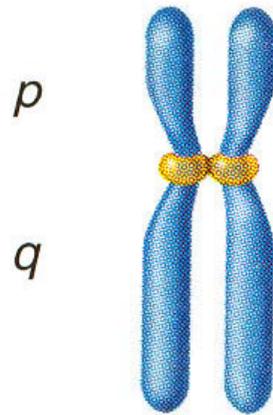
Milho

Para uma mesma espécie, o
cariótipo de indivíduos diferentes é
normalmente igual, variando apenas
pelos cromossomos sexuais.

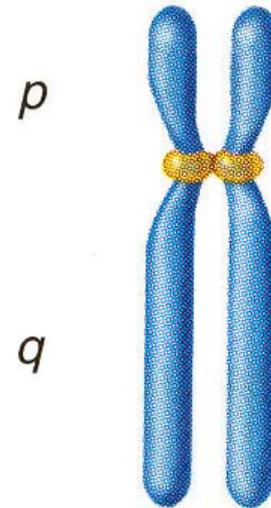
Posição do centrômero



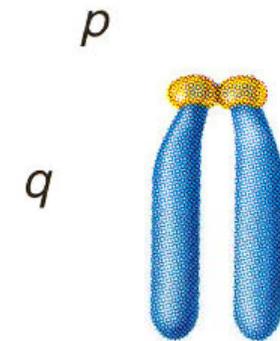
Metacêntrico



Submetacêntrico



Acrocêntrico

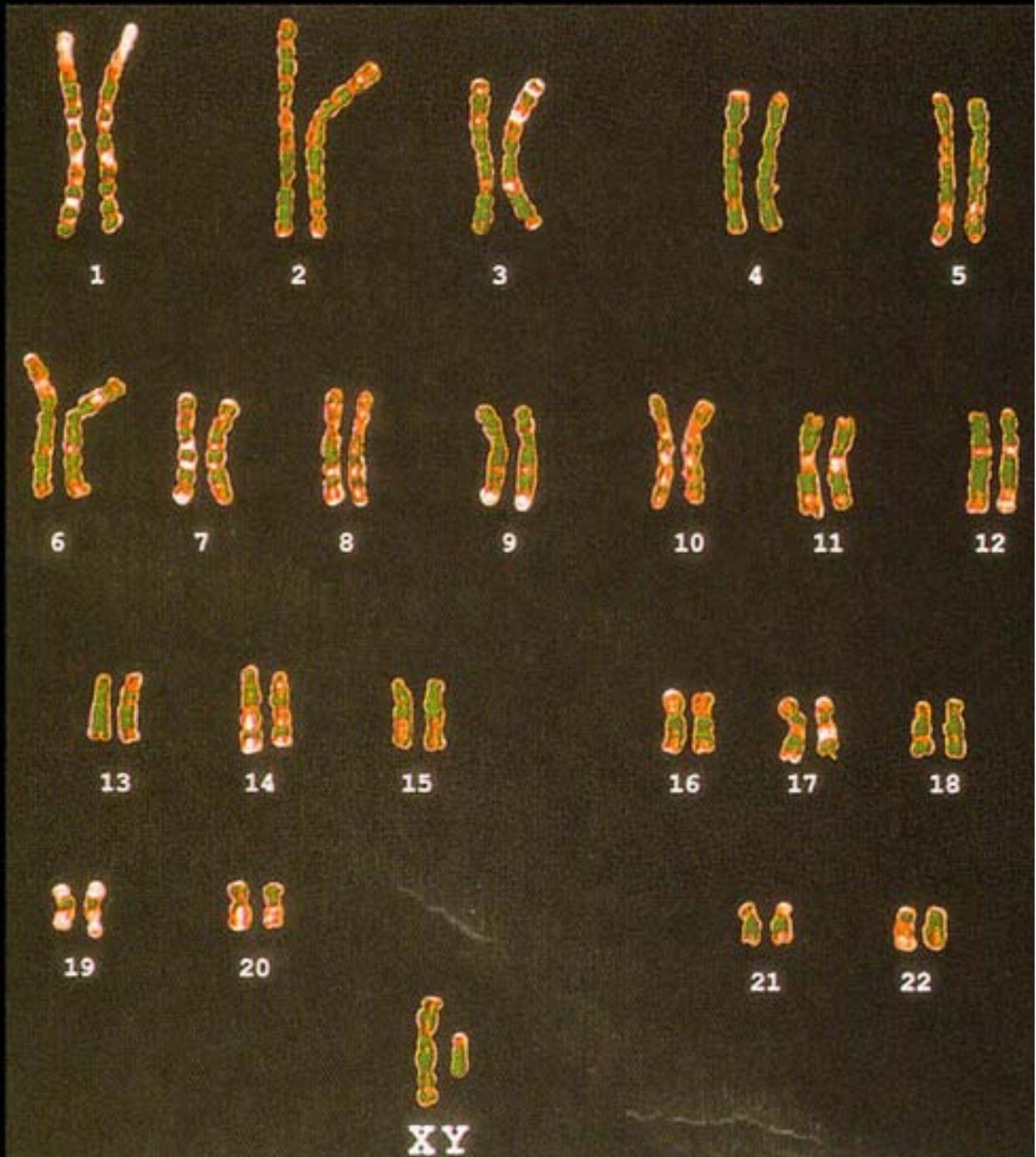


Telocêntrico

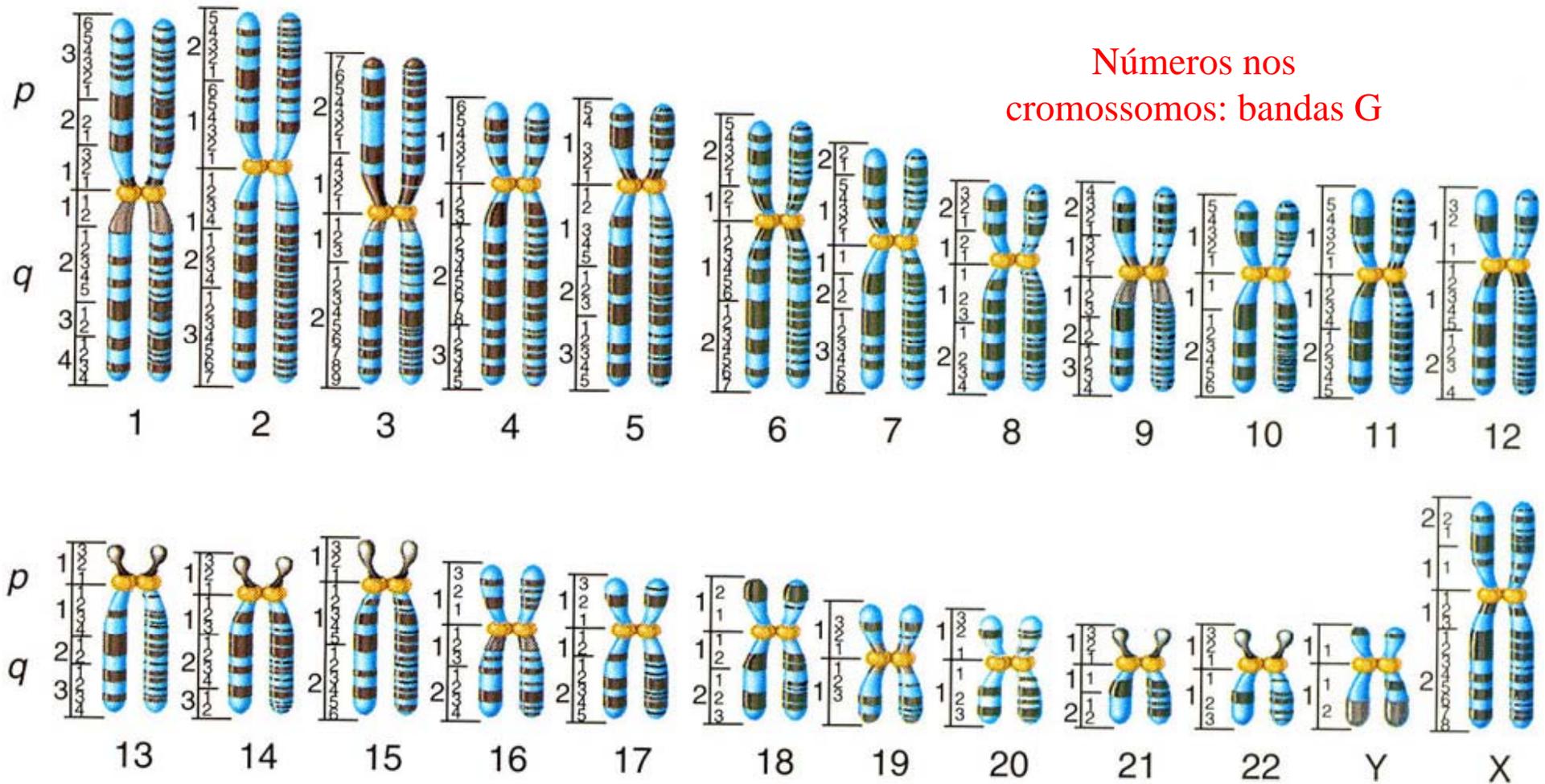
p (menor) e *q* (maior) designam os braços do cromossomo.

Corante Giemsa (bandas G)

Para diferenciar cromossomos do mesmo tamanho e com a mesma posição de centrômero. De acordo com o nível de condensação do DNA.



Cariótipo humano



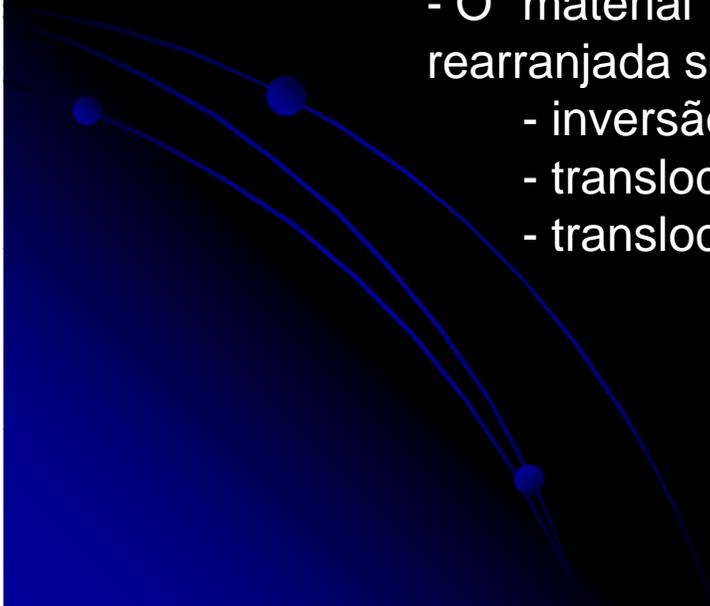
Maiores cromossomos, menores números.

Como as mutações ocorrem no cromossomo?

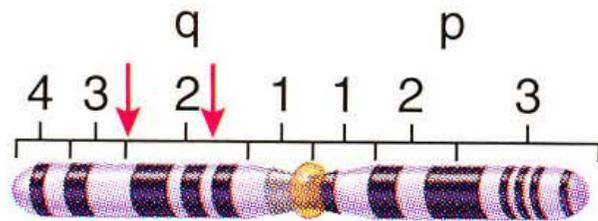
Conhecendo os tipos de mutação

2 possibilidades:

- A quantidade genética total de um único cromossomo pode ser aumentada ou reduzida.
 - deficiência ou deleção
 - duplicação
- O material genético de um ou mais cromossomos pode ser rearranjada sem afetar a quantidade total de material.
 - inversão
 - translocação simples
 - translocação recíproca



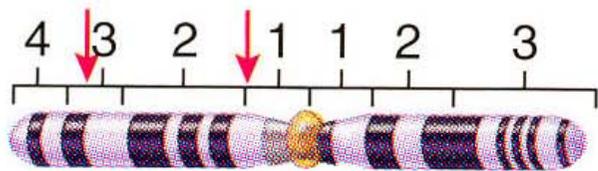
Alteram a quantidade da informação genética



Deficiência



(a)

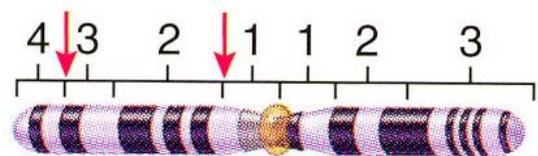


Duplicação



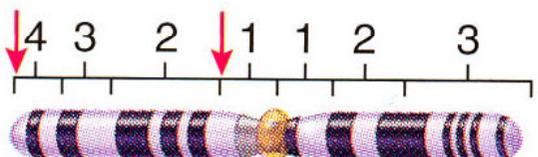
(b)

Não alteram a quantidade da informação genética



(c)

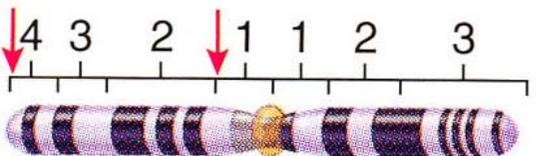
Inversão



(d)

Translocação

simple



(e)

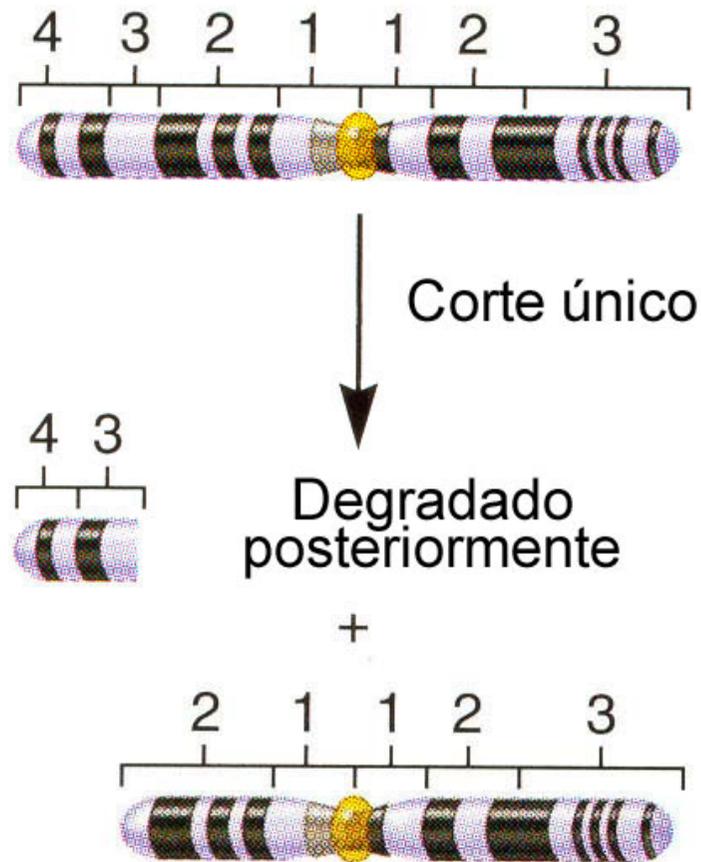
Translocação

recíproca

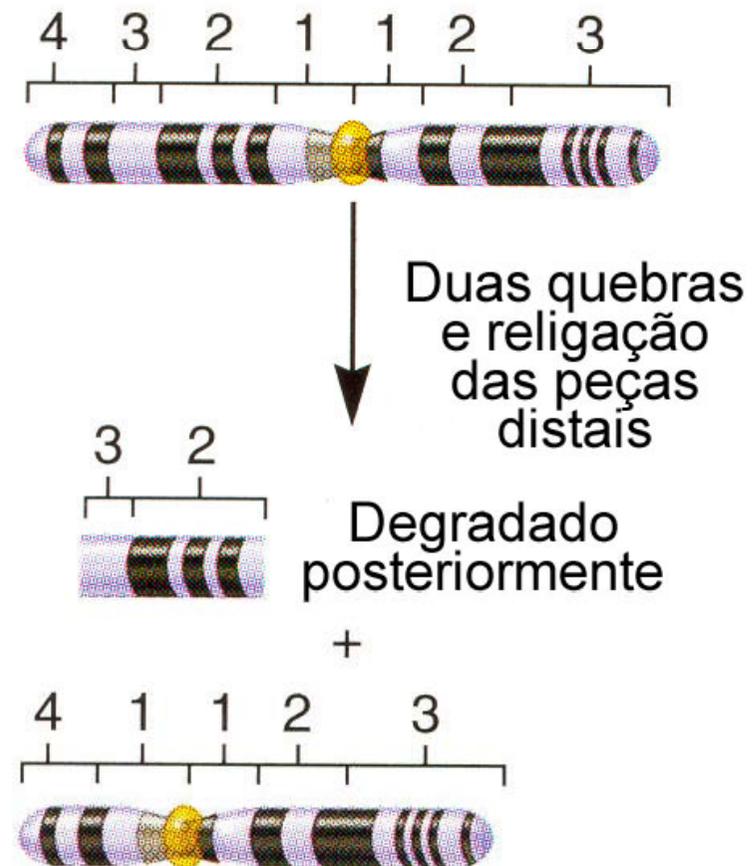


Deleções ou deficiências

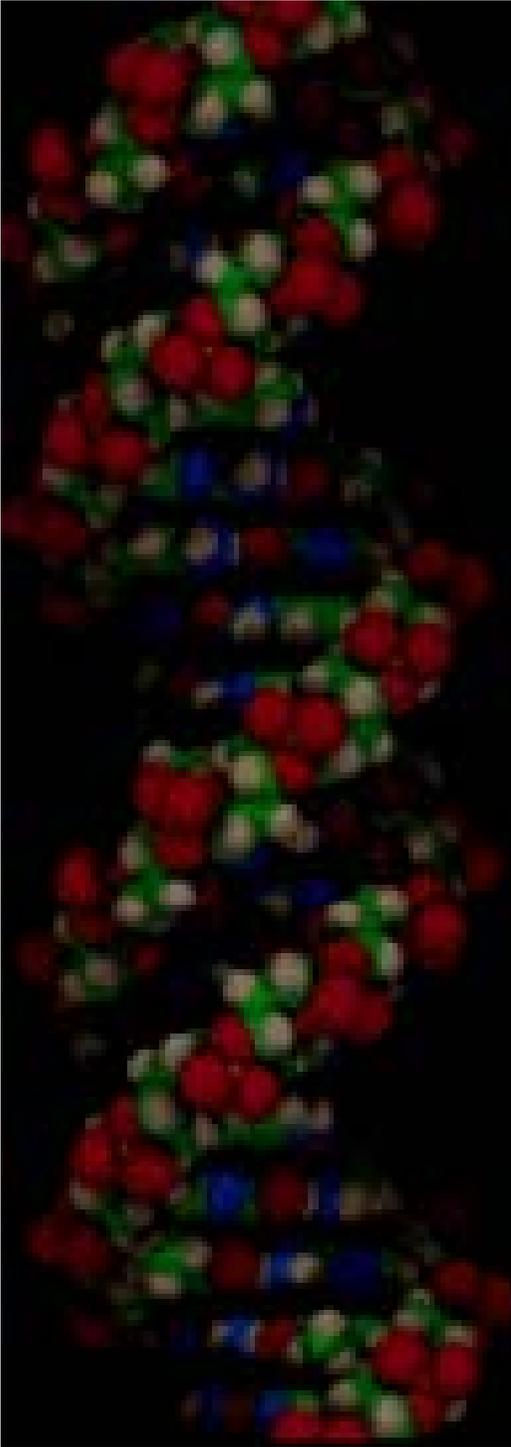
Quebra e perda de fragmentos.



(a) Deficiência terminal



(b) Deficiência intersticial



Deleções

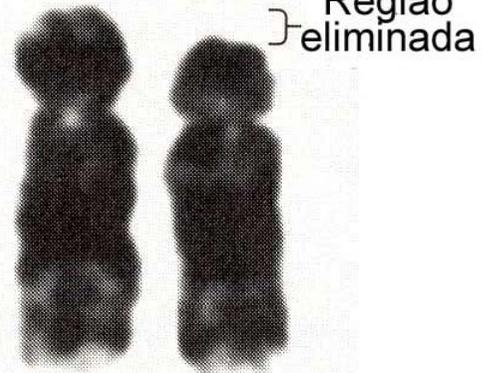
A severidade dos possíveis fenótipos está associada ao tamanho do fragmento envolvido (quanto maior, mais genes perdidos) e se os genes são vitais ao desenvolvimento. Normalmente, deleções causam danos ao organismo.

Muitas deleções estão relacionadas com vários tipos de câncer

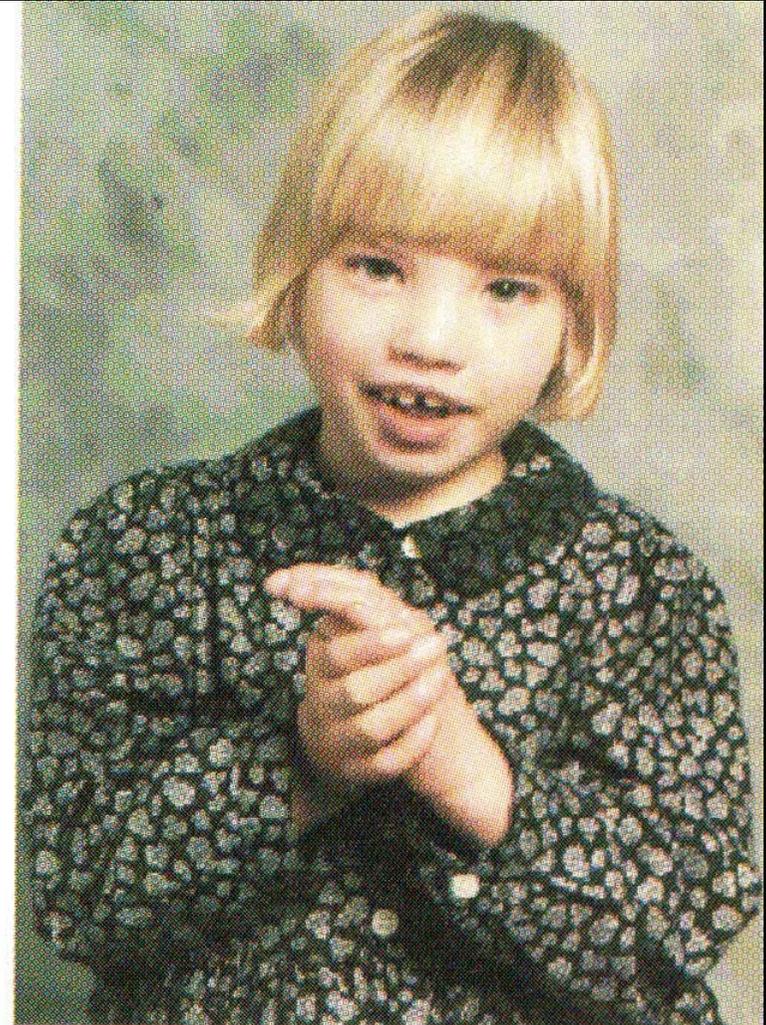
Deleções: alguns fenótipos marcantes

Síndrome le cri-du-chat

Retardamento mental
severo, anomalias faciais.

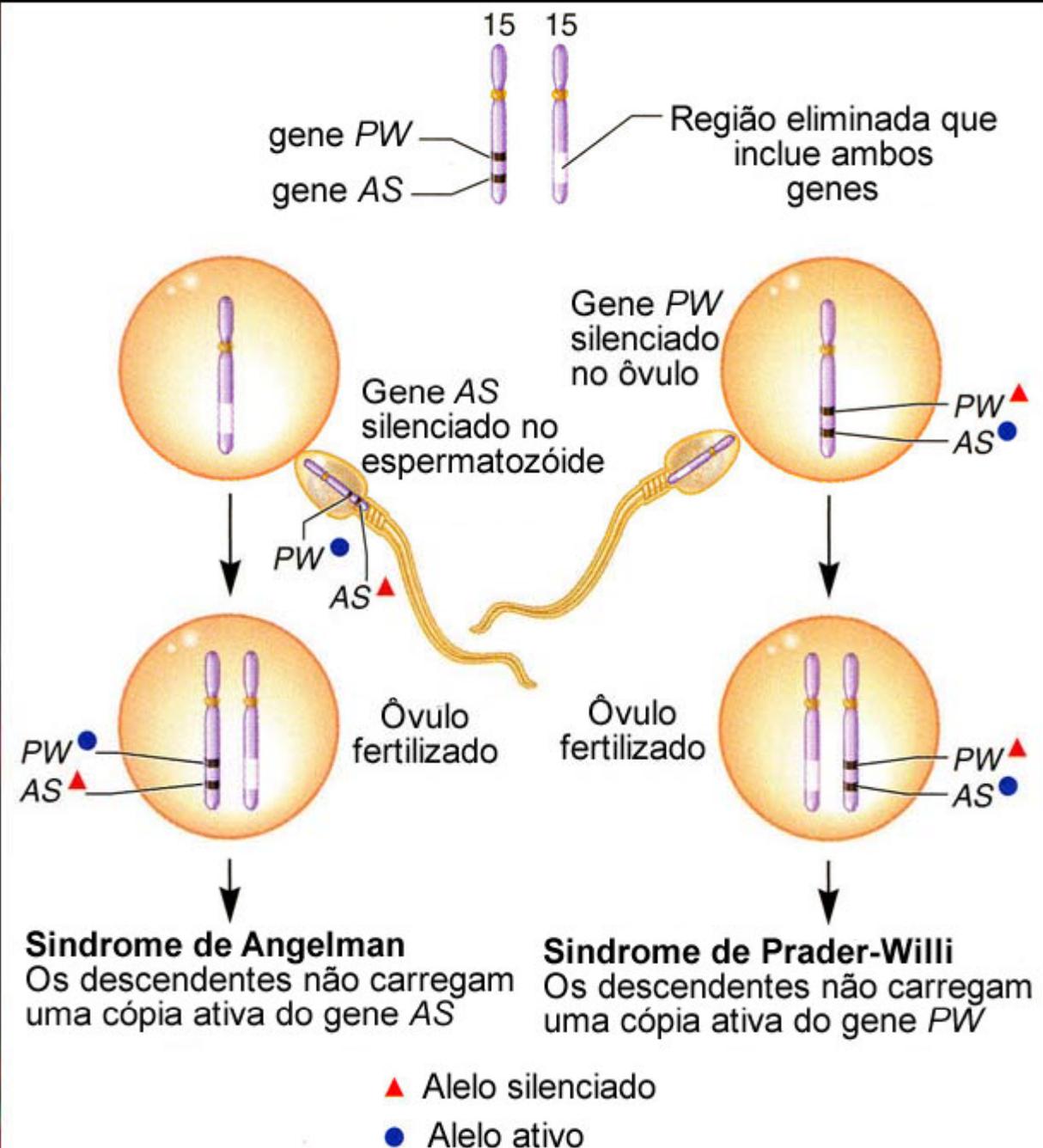


(a) Cromossomo 5



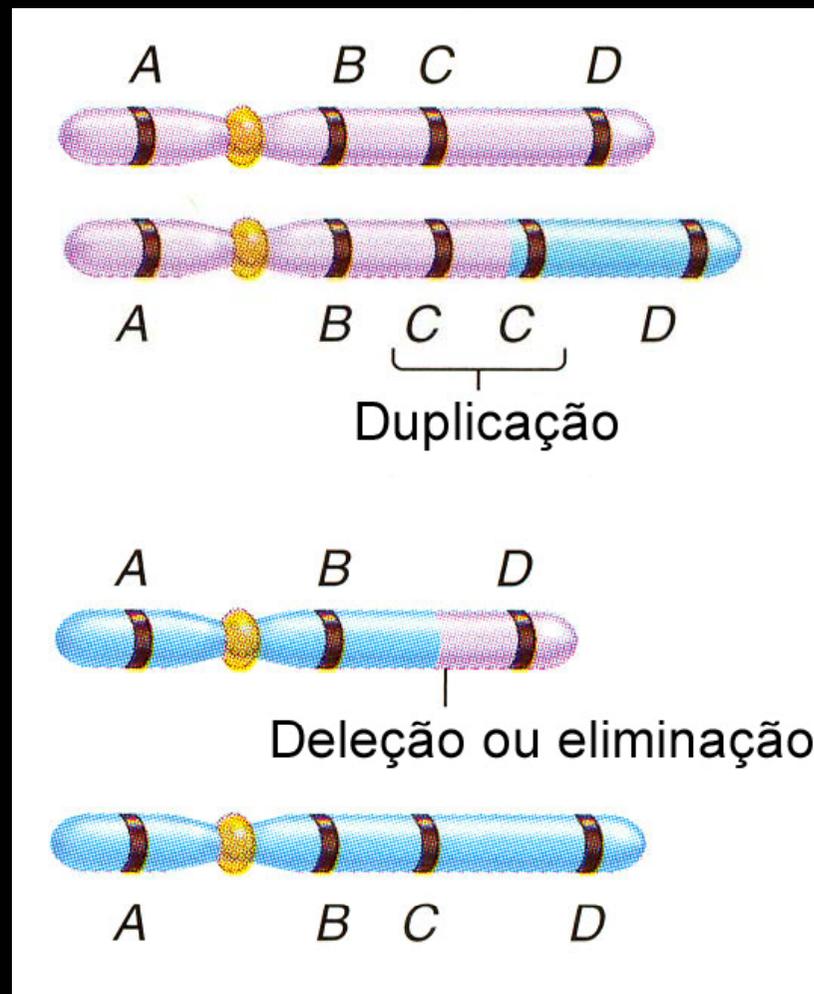
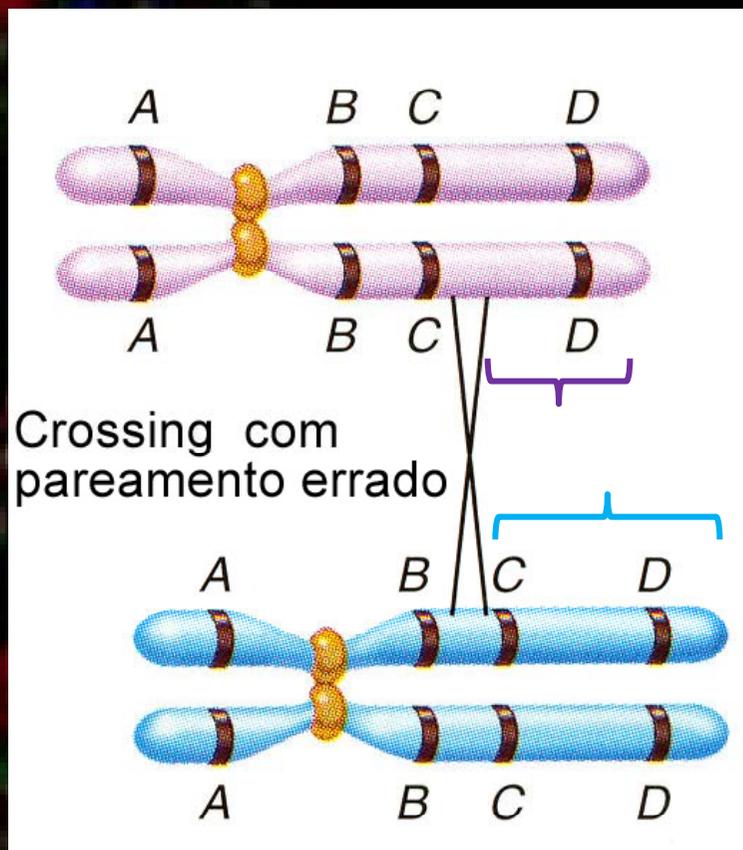
(b) Uma criança com síndrome
de le-cri-du-chat

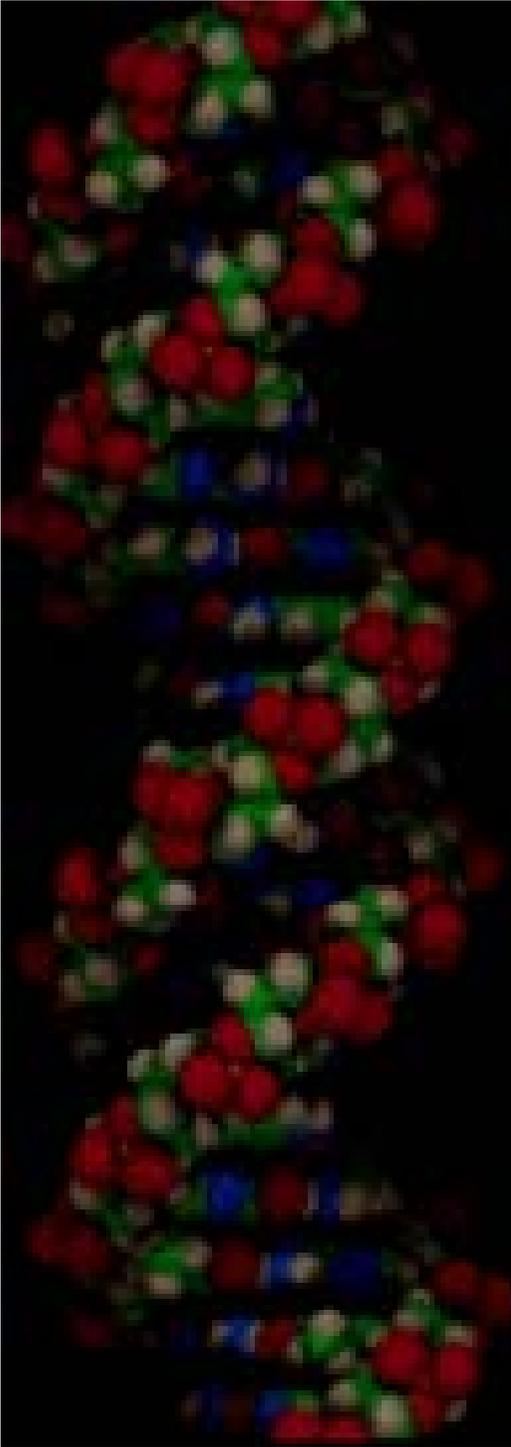
Síndromes Angelman/Prader-Willi



Duplicação

A severidade vai depender do tamanho como na deleção





Duplicação: alguns fenótipos marcantes

Poucas síndromes conhecidas, pois a maioria das pequenas duplicações não tem efeito fenotípico

Síndrome de Charcot-Marie-Tooth

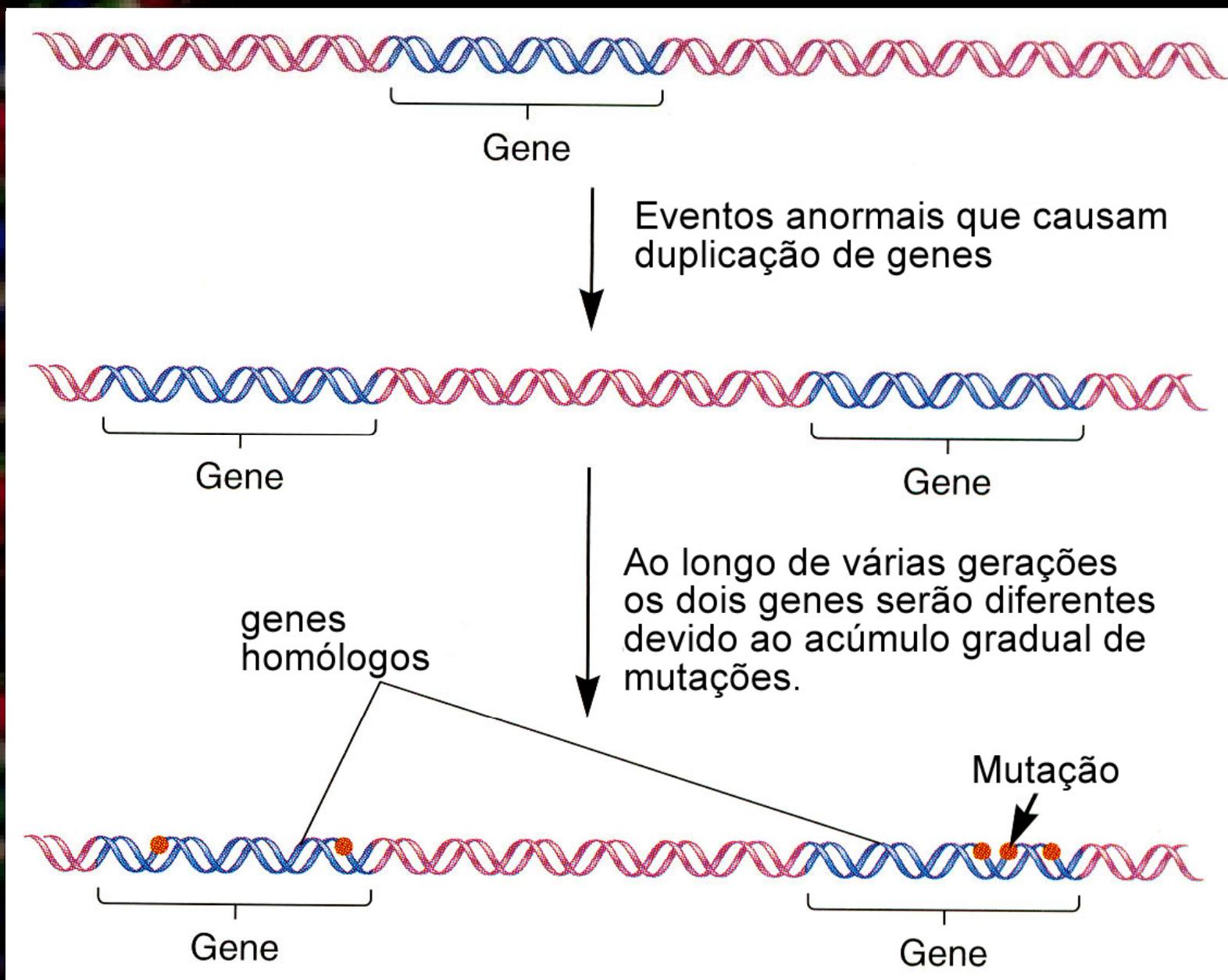
Resultado da duplicação de um pequeno fragmento na cromátide pequena do cromossomo 17.

Conseqüência: o indivíduo contendo esta duplicação perde a sensibilidade de mãos e pés.

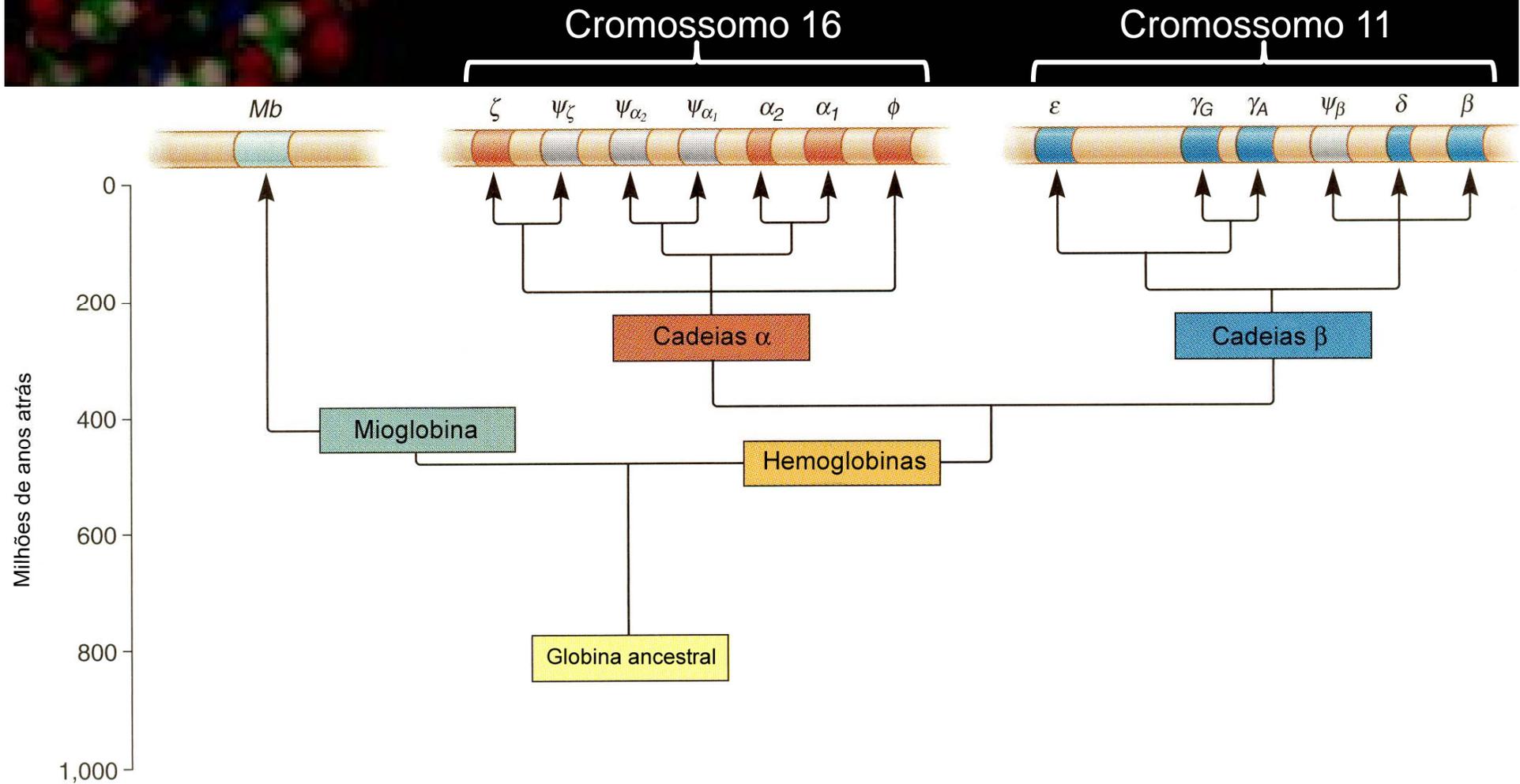
Vantagem evolutiva

Duplicação: vantagens

Famílias de genes



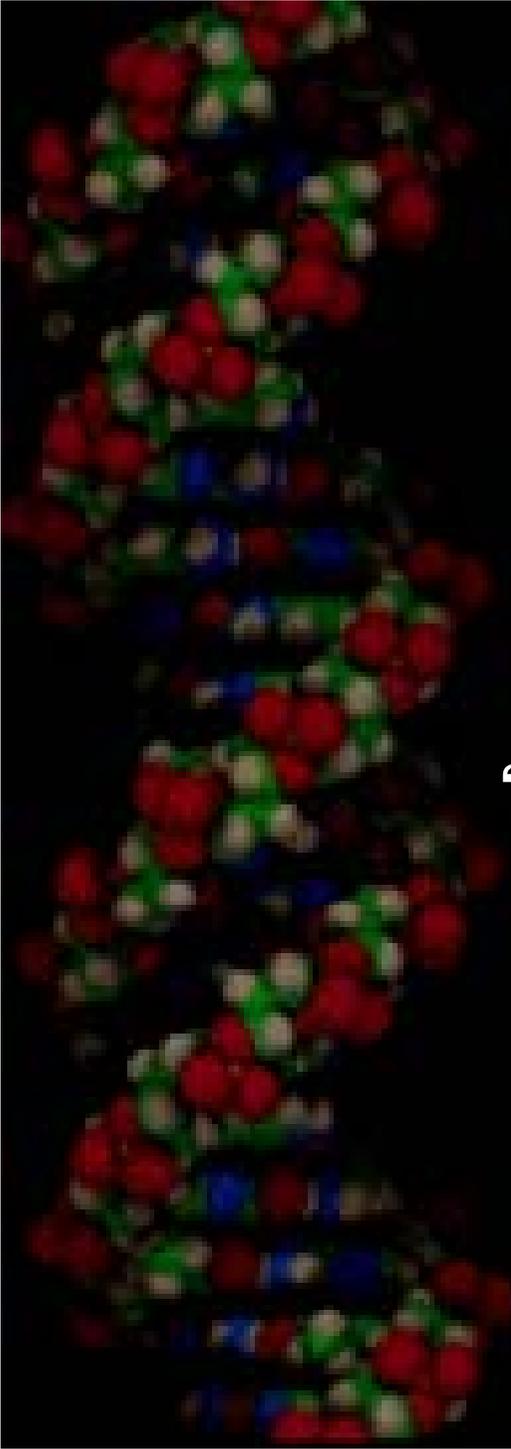
Duplicação: vantagens



Família de genes globina: 14 genes homólogos

Proteínas que se ligam ao O_2

Ex: hemoglobina (transporte), mioglobina (estoque)

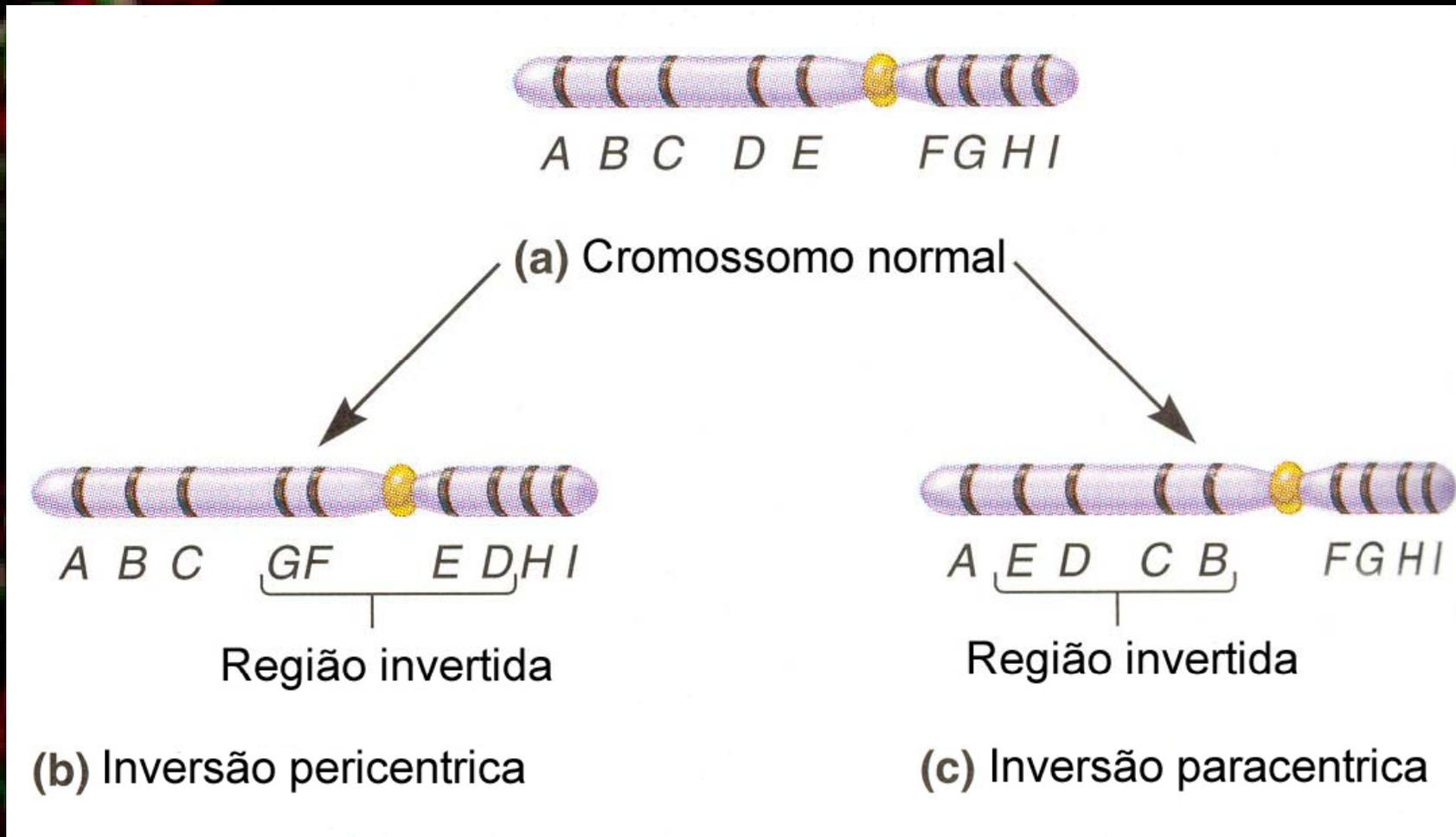


Deleção versus Duplicação

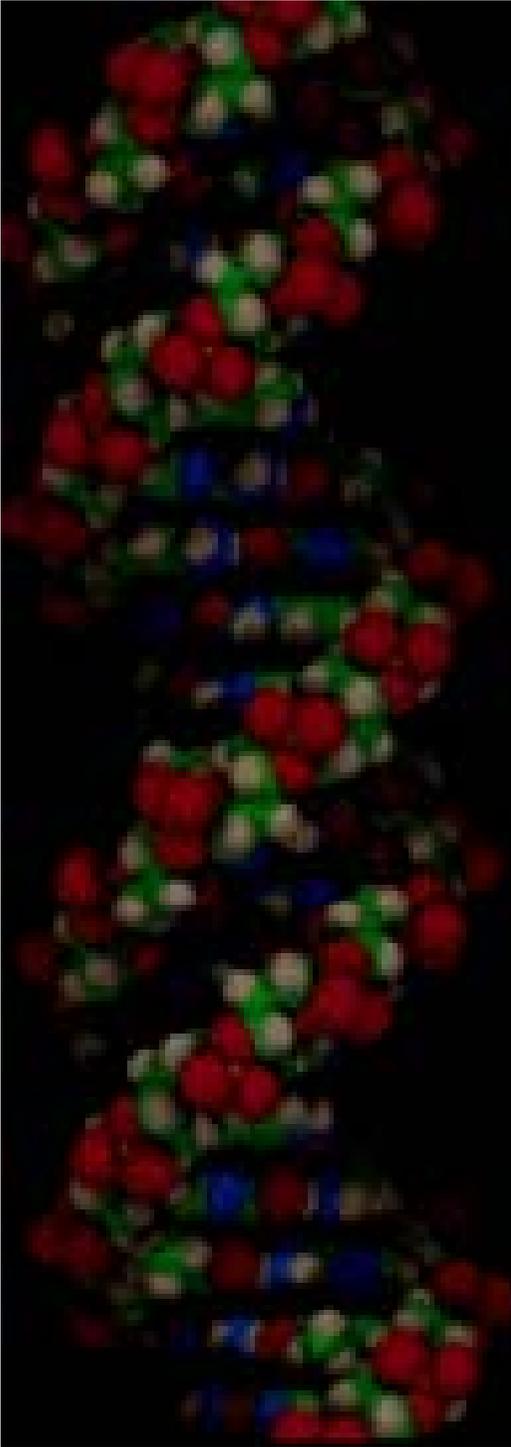
“É melhor ter duas cópias de um gene do que ter uma simples cópia”

Tipos de Inversão

Um cromossomo com uma inversão contém um segmento que foi alternado em orientação oposta.



Classificado de acordo com a posição do centrômero.

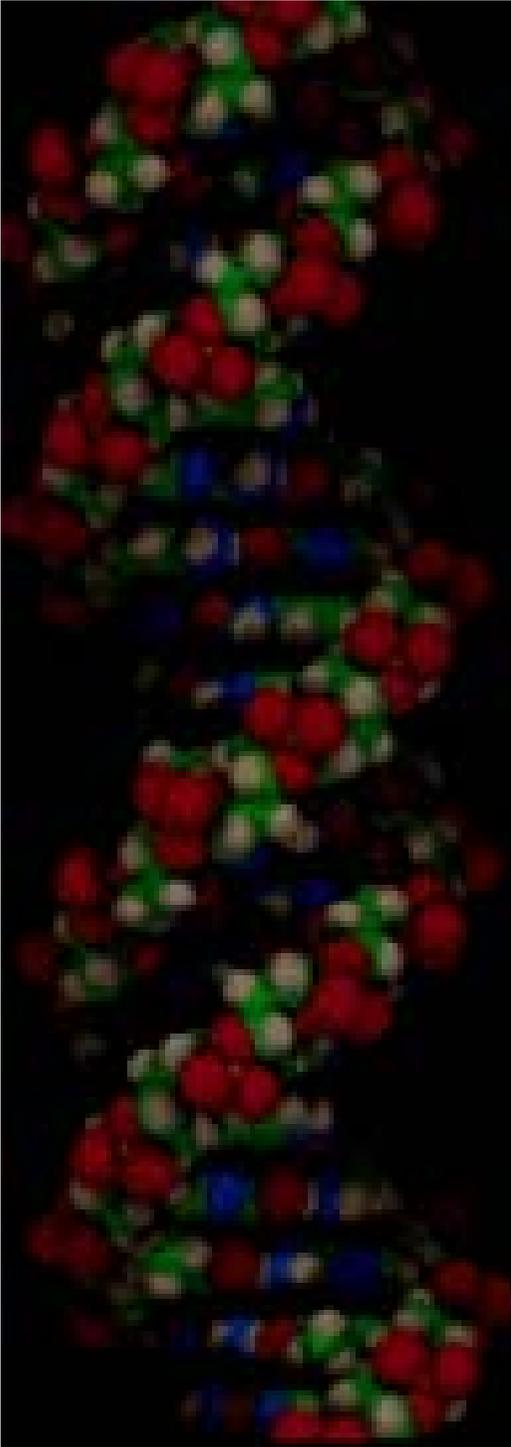


Inversão

Considerando-se que não há alteração na quantidade de material genético, a maioria das inversões não tem efeito fenotípico, com raras exceções, caso esta inversão ocorra dentro de um gene vital.

Hemofilia tipo A

Inversão no cromossomo X que inativa o fator VIII de coagulação.

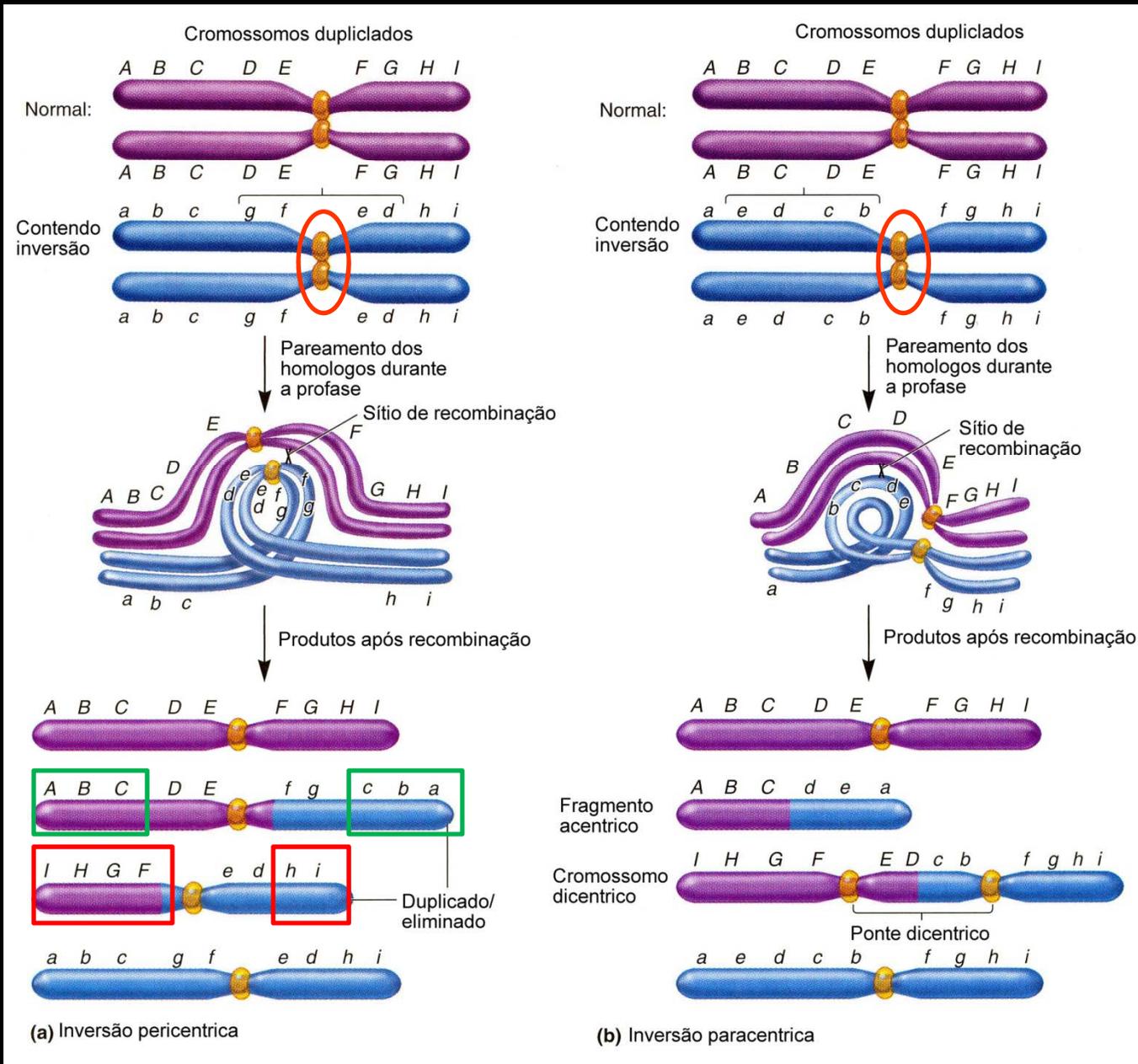


Inversão

Cerca de 2% da população mundial possui inversões detectáveis por microscopia ótica, mas são fenotipicamente normais.

Em alguns casos as pessoas contendo inversões podem ter filhos com problemas genéticos graves, pois na formação dos gametas, estas inserções podem causar deleção e duplicação de segmentos.

Inversões: probabilidade de ter filhos com defeitos congênitos graves



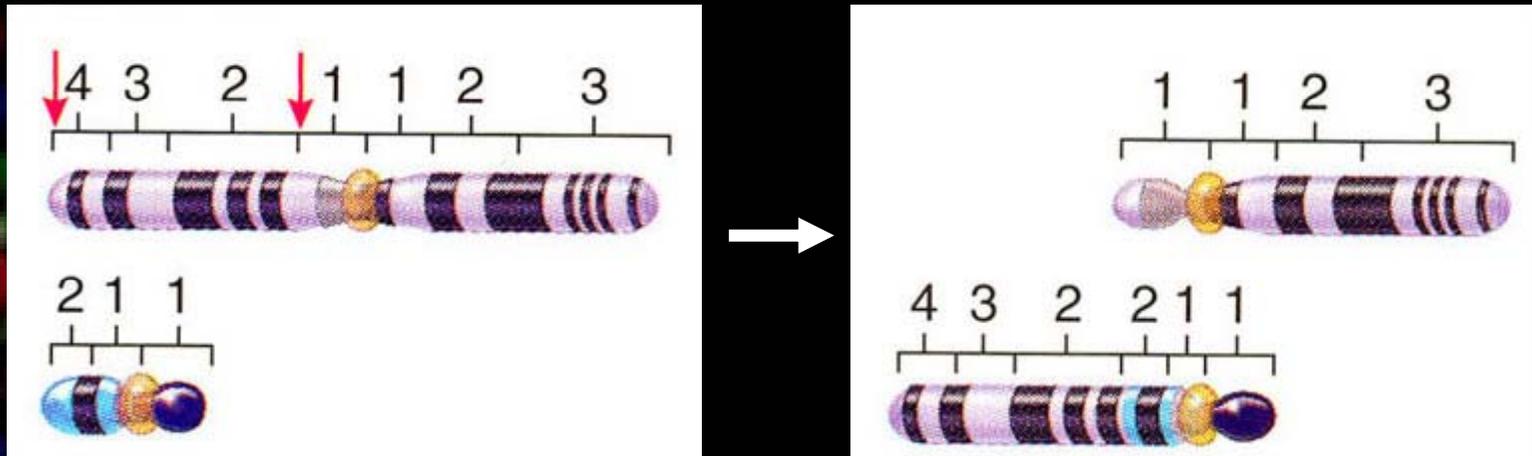
Translocação

Simplex ou não-balanceada: quando um cromossomo recebe um segmento de outro cromossomo.

Recíproca ou balanceada: quando 2 cromossomos não homólogos se recombinaem ou quando alguma quebra é induzida pelo ambiente e as extremidades reativas se ligam a cromossomos erroneamente.

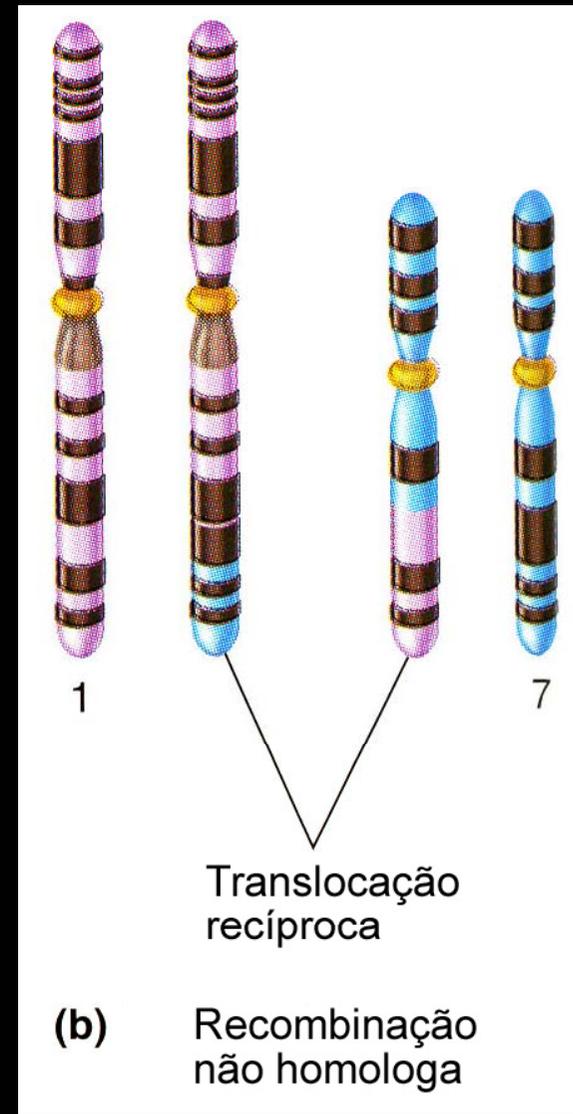
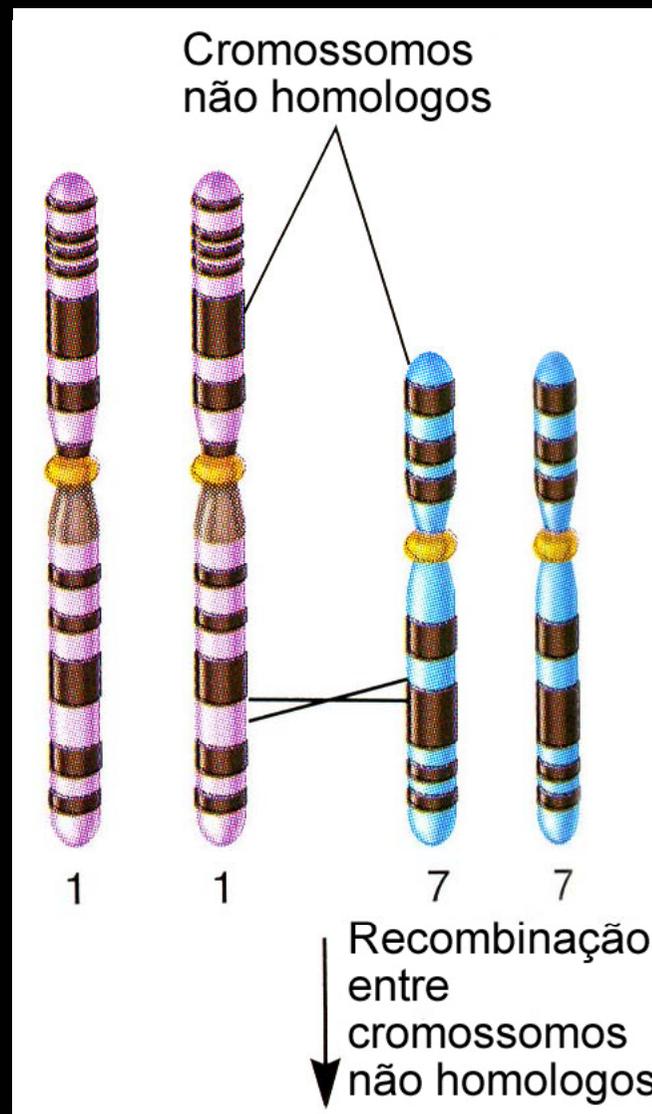


Translocação simples ou não balanceada



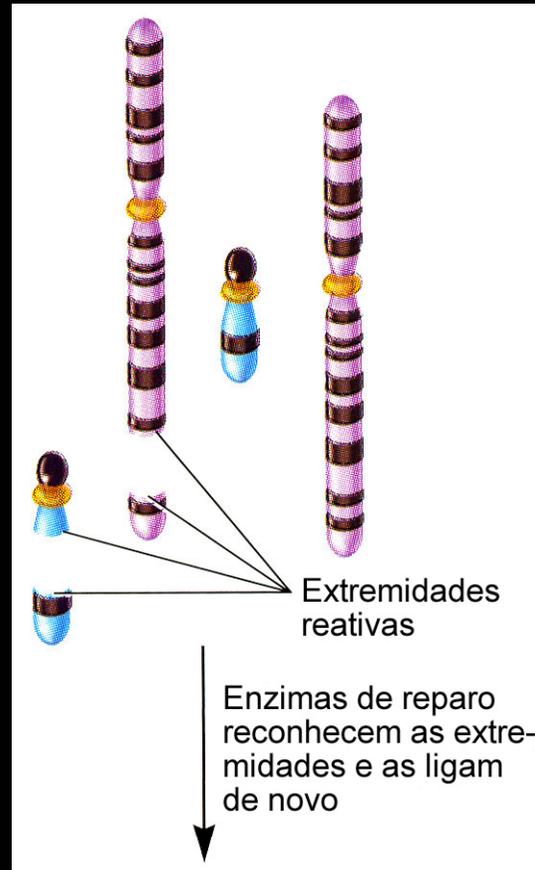
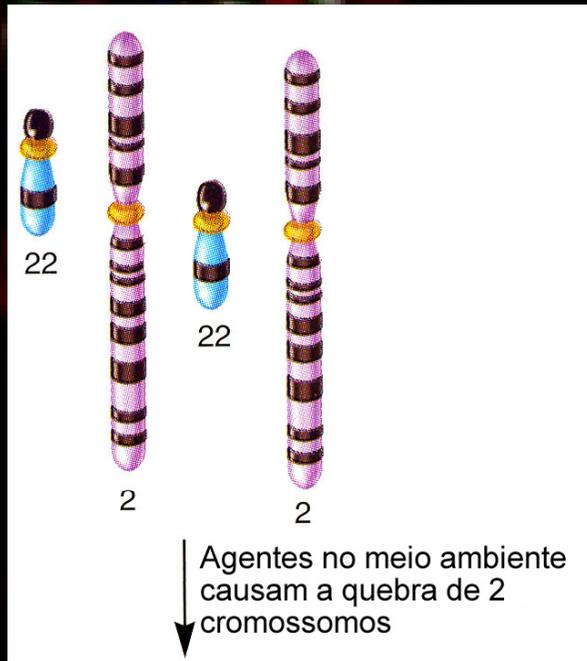
Freqüentemente associada a fenótipos
anormais ou letalidade

Translocação recíproca ou balanceada

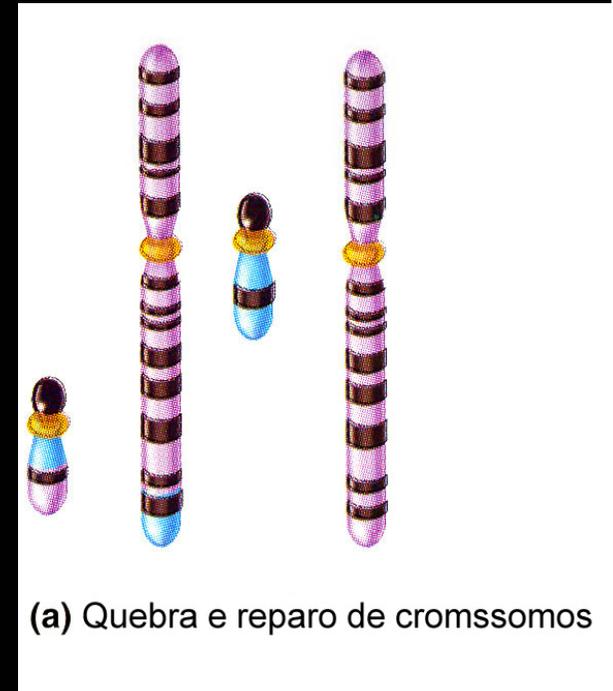


Recombinação

Translocação recíproca ou balanceada

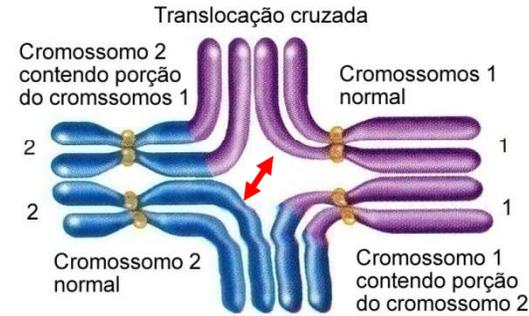


Normalmente sem efeito fenotípico no indivíduo, mas pode formar gametas danificados



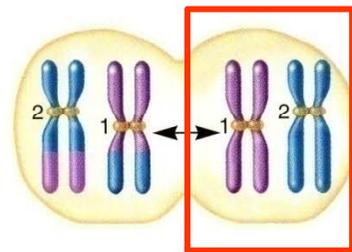
Induzida pelo meio

Indivíduos afetados por translocação recíproca podem produzir gametas anormais

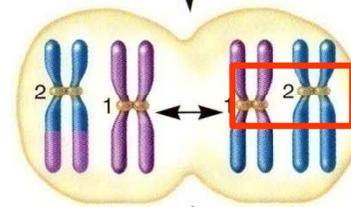


Todos os 4 tem porções homólogas, por se pareiam

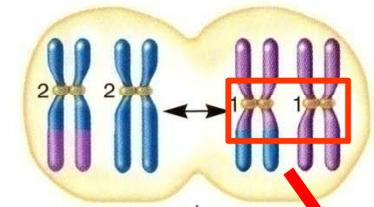
Possível segregação durante a anáfase I



(a) Segregação alterna

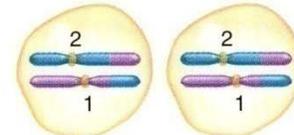
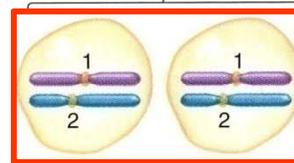


(b) Segregação adjacente 1

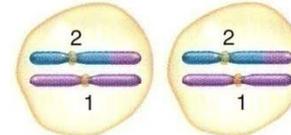
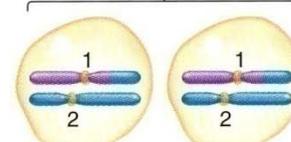


(c) Segregação adjacente 2 (muito rara)

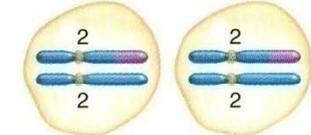
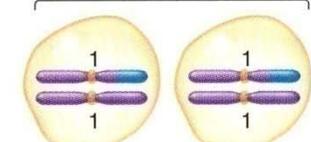
Após meiose I



Duas células normais mais duas células com translocações balanceadas



Quatro células não balanceadas



Quatro células não balanceadas