

Evolução Humana - Módulo 6

Genômica e Desenvolvimento

Projeto Genoma Humano iniciou em 1990

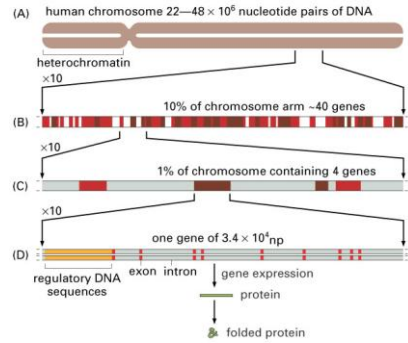
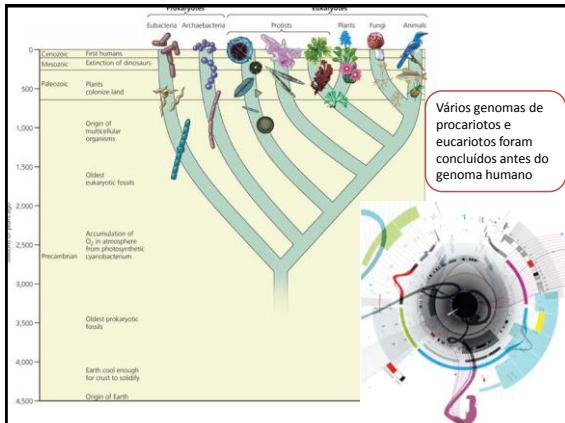


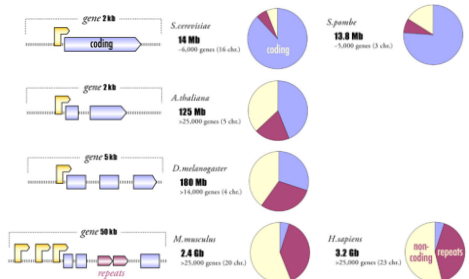
Figure 9-25 Essential Cell Biology, 2/e. © 2004 Garland Science



Tamanhos de genomas completos

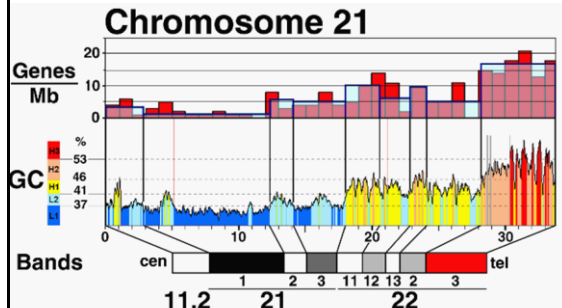
Genomas	chromossomos (n)	tamanho	genes
<i>Mycoplasma genitalium</i>		0,58 Mpb	521
<i>Escherichia coli</i>		5,4 Mpb	5.416
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16	12,5 Mpb	5.770
<i>Caenorhabditis elegans</i>	6	~100 Mpb	19.427
<i>Arabidopsis thaliana</i>	5	~115 Mpb	~28.000
<i>Drosophila melanogaster</i>	5	~122 Mpb	13.379
<i>Homo sapiens</i>	24	~ 3,3 Gpb	~22.500
<i>Monodelphis domestica</i>	10	~3,5 Gpb	~20.000

Complexidade genômica



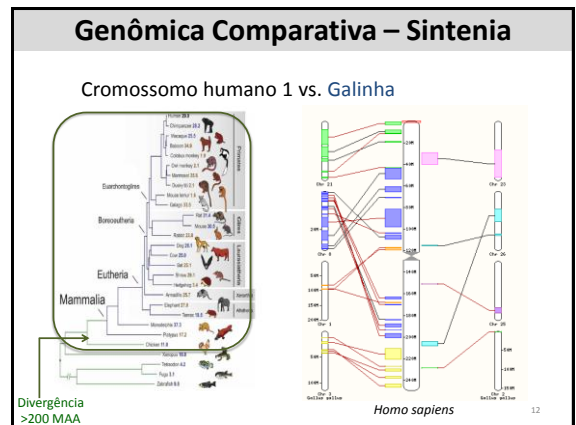
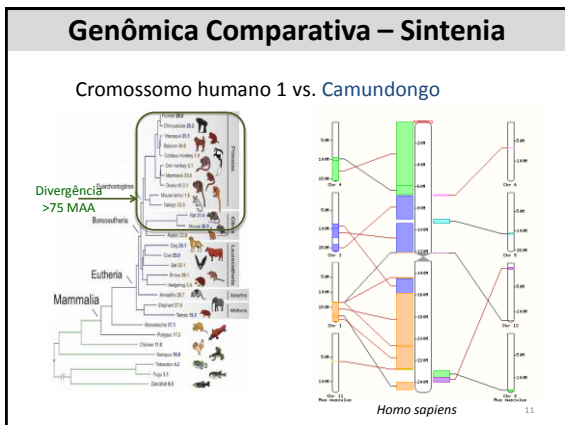
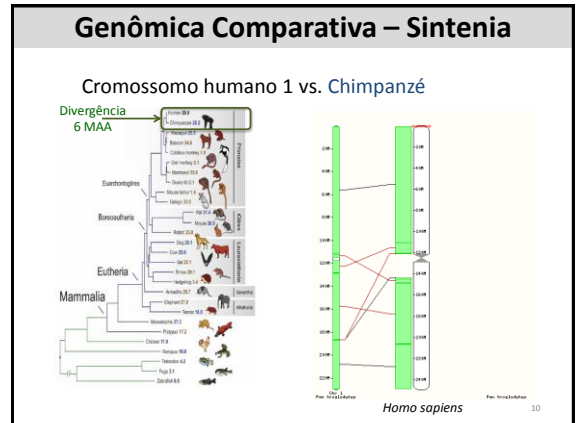
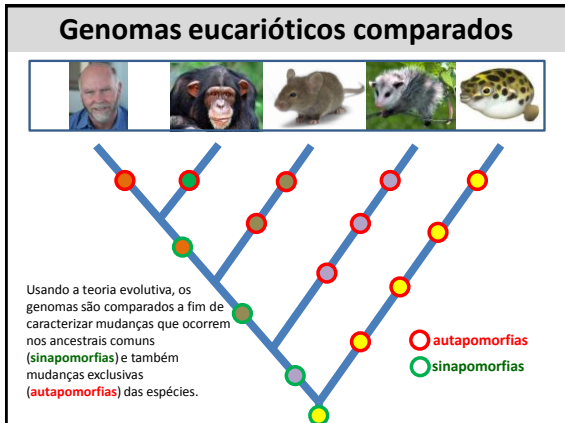
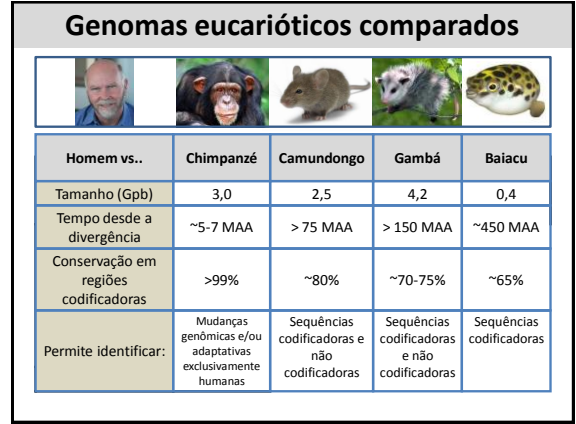
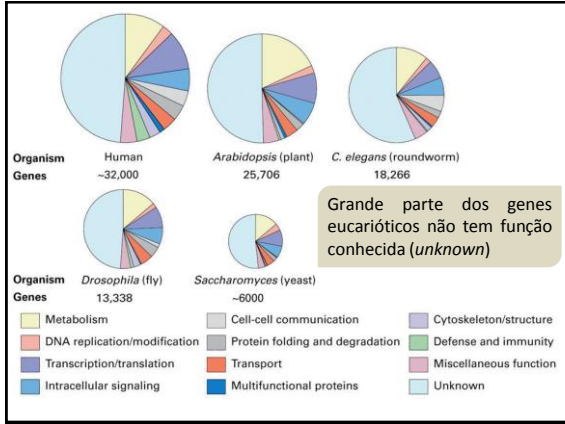
A organização e as proporções genômicas de regiões codificadoras de proteínas, não codificadoras (com ou sem função) e repetitivas são diferentes entre táxons.

Distribuição de genes no *Homo sapiens*



A densidade de genes varia muito ao longo dos cromossomos humanos

Saccone et al. (2001) Chromosome Res.



DNA "entulho"

Antes do sequenciamento de vários genomas eucarióticos, grande parte da porção não codificadora era chamada de DNA "entulho" (*junk DNA*), que por alguns foi traduzida equivocadamente como DNA "lixo".

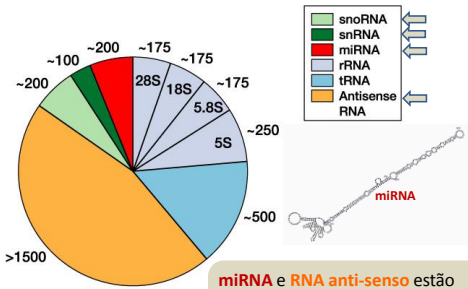
Atualmente, várias porções deste DNA "entulho" possuem funções estruturais ou regulatórias:

1. **RNAs funcionais:** miRNA, snRNA, snoRNA, RNA anti-senso etc
2. **Regiões conservadas não codificadoras:** enhancers, reguladores diversos etc

No entanto, a maior parte do DNA "entulho" corresponde a segmentos repetitivos, principalmente os elementos transponíveis:

1. **LINES** (elementos retrotransponíveis ou retroposons – via RNA - longos)
2. **SINES** (retroposons curtos)
3. **ERV** (retrovírus endógenos)
4. **Transposons** (elementos transponíveis via DNA)

RNAs funcionais que emergiram da genômica evolutiva

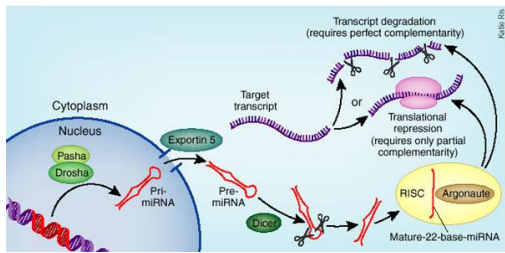


miRNA e RNA anti-senso estão subestimados
Obs: outros RNAs não codificadores funcionais raros não estão representados

Figure 9-4 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

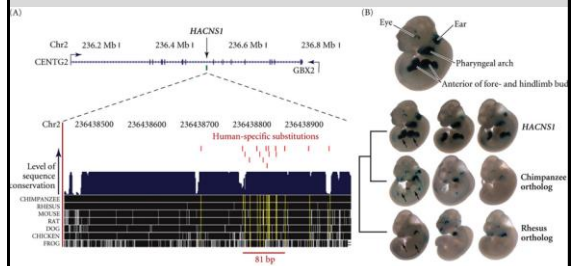
Micro RNA (miRNA)

Família de pequenos RNAs de 21–25 nucleotídeos que regulam negativamente a expressão gênica no nível pós-transcricional.



O complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) é operado por miRNA (junto com proteínas argonautas)

Enhancer HACNS1 descoberto por genômica comparada está relacionado ao desenvolvimento



Expresso exclusivamente nos membros anteriores e posteriores durante o desenvolvimento na espécie humana, seus ortólogos de chimpanzé e rhesus não se expressam da mesma forma nos fetos transgênicos de camundongos.

EVOLUTION 2e, Figure 21.24

Sequências repetitivas e de cópia única no genoma humano

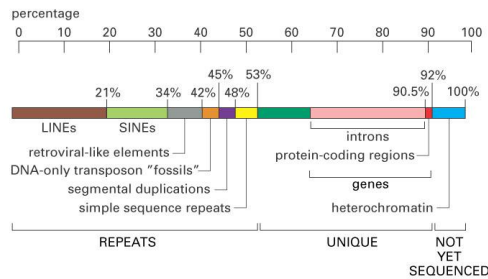
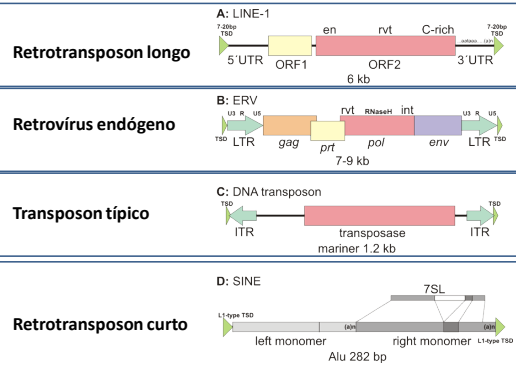
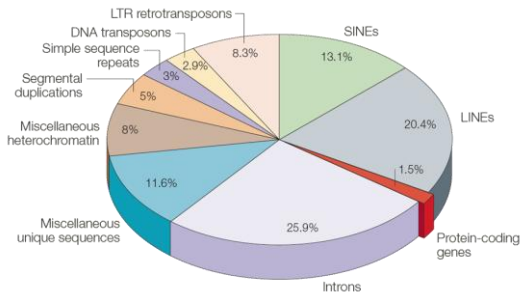


Figure 9-26 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

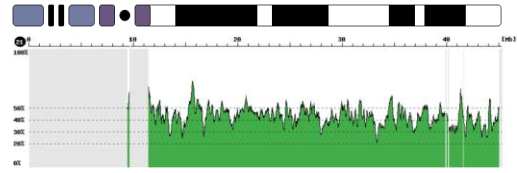
Elementos transponíveis em humanos



Componentes estruturais e funcionais do genoma humano



Transposons no cromossomo 21 humano



A maior parte das inserções de elementos transponíveis nos genomas é observada em regiões não codificadoras ou sem importância funcional

Inserções de ALU e doenças genéticas

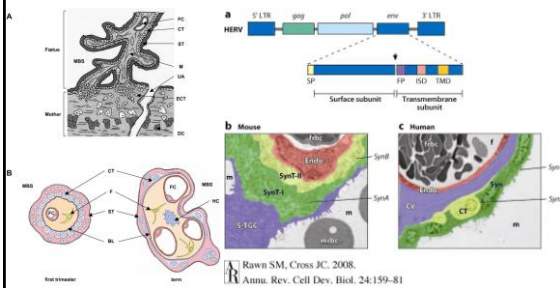
Locus	Ocorrência	Tipo de Alu	Doença
BRCA2	de novo	Y	Câncer de mama
MLV1-2	de novo (sômática?)	Ya5	Associado com leucemia
NF1	de novo	Ya5	Neurofibromatose
APC	Familiar	Yb8	Doença desmóide hereditária
PROGINS	~ 50%	Ya5	Ligada com carcinoma de ovário
Btk	Familiar	Y	X-linked agammaglobulinemia
IL2RG	Familiar	Ya5	XSCID
Colinesterase	Uma família Japonesa	Yb8	Deficiência de colinesterase
CaR	Familiar	Ya4	Hipercalcemia hipocalcúrica e hiperparatireoidismo neonatal
Inibidor C1	de novo	Y	Deficiência do complemento
ACE	~ 50%	Ya5	Ligada com proteção de doenças cardíacas
Fator IX	Um avô	Ya5	Hemofilia
2 x FGFR2	de novo	Ya5	Síndrome de Apert
GK	?	Sx	Deficiência de Glicerol Quinase

Alguns raros eventos de inserção, quando inseridos nas porções funcionais do genoma (regiões regulatórias, exons, introns etc) podem levar a efeitos deletérios.

Importância evolutiva do DNA "entulho"

- ▶ Sincitina (Syncytin - poliproteína **env** de um retrovírus endógeno com função no sinciciotrofoblasto)
 - ▶ Blond JL (1999): Molecular characterization and placental expression of HERV-W, a new human endogenous retrovirus family". J Virol
- ▶ Regulação da expressão gênica e promoção de diversidade genética
 - ▶ Peaston A et al (2004): Retrotransposons Regulate Host Genes in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos. Developmental Cell
- ▶ Evolução de novos genes, p.ex., uma proteína anticongelamento de peixes polares
 - ▶ DeVries AL e Cheng C-HC (2005): Antifreeze proteins in polar fishes. Fish Physiology
- ▶ Capacidade de reparo de fitas quebradas mediada por LINE-1.
 - ▶ Morrish TA et al (2002): DNA repair mediated by endonuclease-independent LINE-1 retrotransposition. Nature Genetics
- ▶ Fontes de microRNAs
 - ▶ Woolfe A et al (2005): Highly conserved non-coding sequences are associated with vertebrate development. PLOS Biol

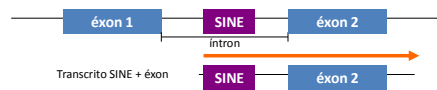
Sincitina e a formação do sinciciotrofoblasto da Placenta



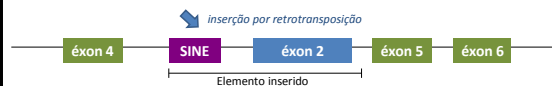
Esta poliproteína (env) de origem viral modificada é essencial para formação da placenta em mamíferos eutérios. De fato, retrovírus endógenos (ERV) são ativos em todas as placentas de eutérios.

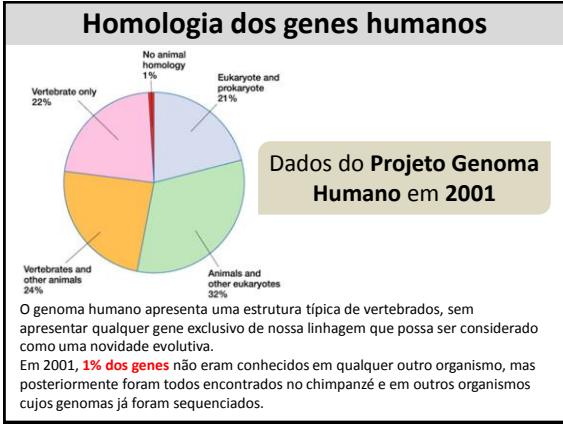
Diversidade gênica e retrotransposons

Embaralhamento de éxons via mobilização de SINES



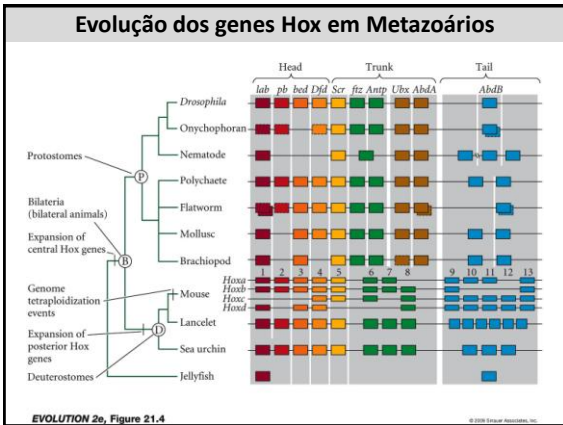
A transcrição do SINE (ou LINE) pode se estender além do sinal de parada normal, incluindo um éxon. A inserção do elemento SINE por retrotransposição pode levar o éxon para dentro de outro gene e permitir um novo embaralhamento e produzir um "novo gene".





Genes Hox

- **Genes Hox** controlam a subdivisão dos embriões em regiões com diferentes destinos no desenvolvimento ao longo do eixo anteroposterior. Homólogos em diversos organismos.
- Estes controlam a expressão de genes subordinados ao longo de cada segmento.



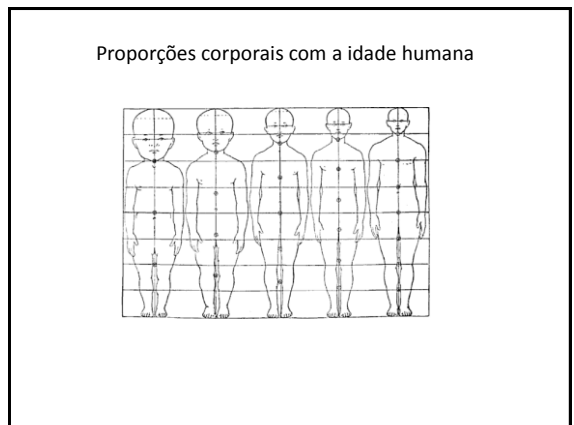
Expressão segmento-específica de genes Hox no cérebro de vertebrados

A expressão de diferentes genes Hox regula segmentação interna de órgãos nos vertebrados.

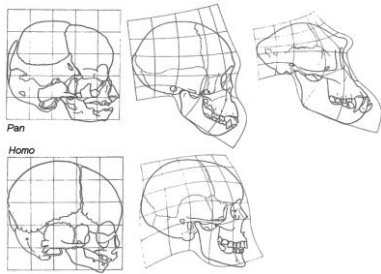
EVOLUTION 2e, Figure 21.3

Pedomorfose: parada no desenvolvimento é importante na evolução de alguns táxons

(b) Paedomorphosis in Cope's giant salamander
© Gary Nalle



Desenvolvimento do crânio



Período prolongado da dependência infantil.

Tempo de vida longo

Ortognatia - "face plana"

Redução ou falta de pelos corporais

Posição central do *foramen magnum*.

Persistência de suturas cranianas em uma idade avançada.

A forma da pélvis.

Ausência de crista craniana.

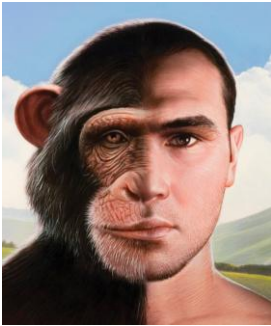
Gracilidade dos ossos do crânio.

Falta de rotação no dedão do pé.

Preservação de comportamentos "infantis" como o choro.

etc

Será que o que nos faz "diferentes" está expresso por alterações regulatórias do desenvolvimento?



Origem dos povos indígenas



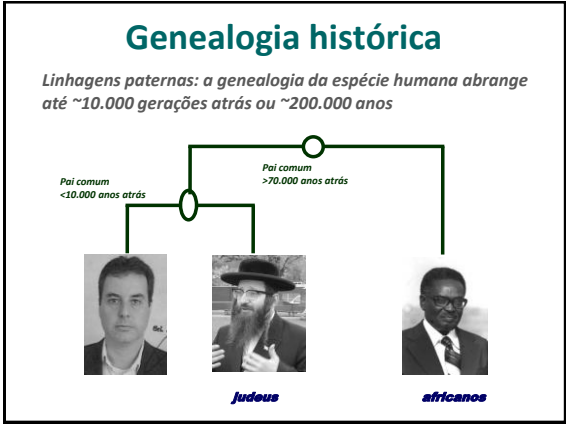
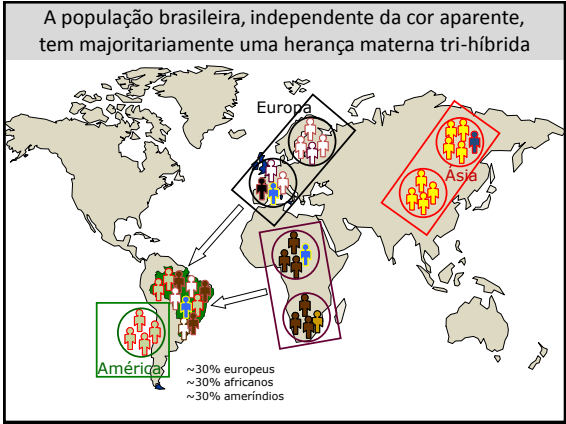
Estudos com DNA de populações atuais apontam, em sua grande maioria, para uma origem africana e recente (200 mil anos) para o *Homo sapiens*

RECONTANDO A HISTÓRIA DO ÍNDIO NO BRASIL



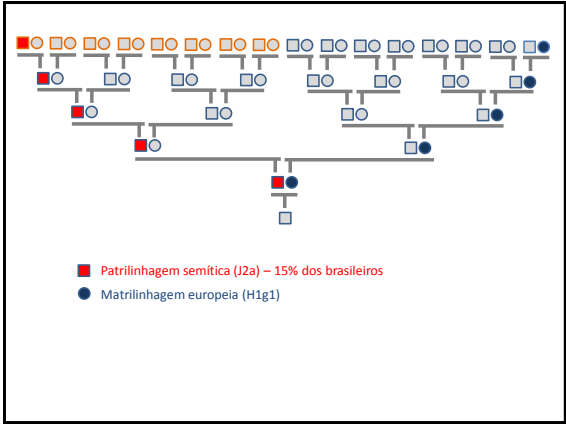
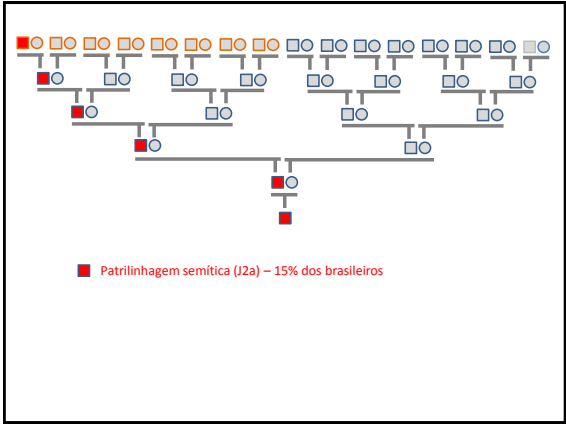
RETRATO MOLECULAR DO BRASIL

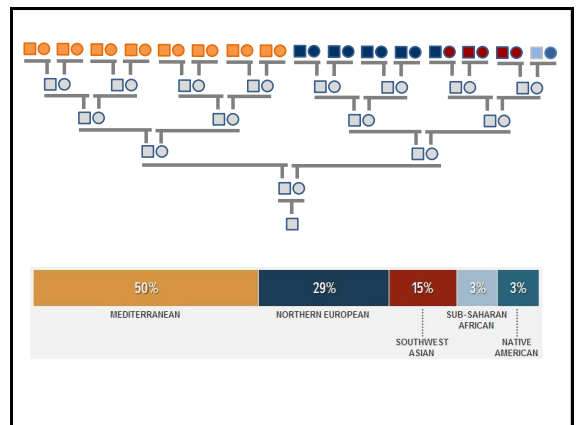
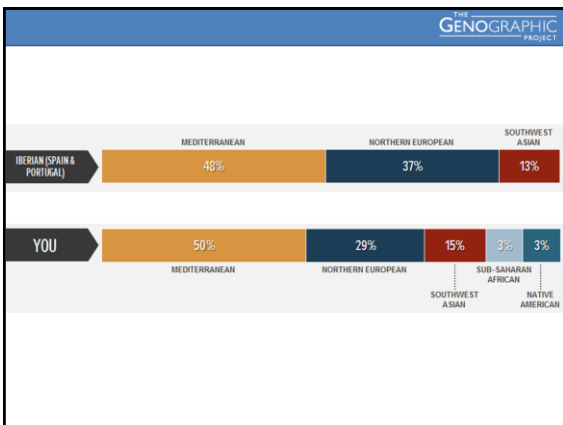
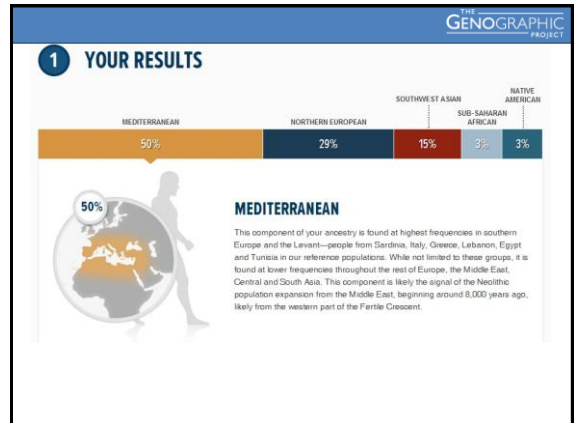
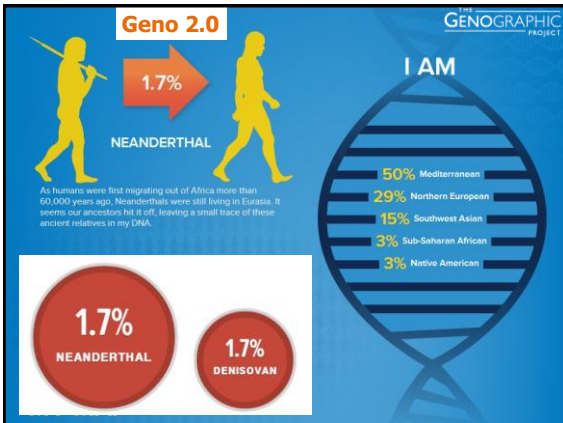
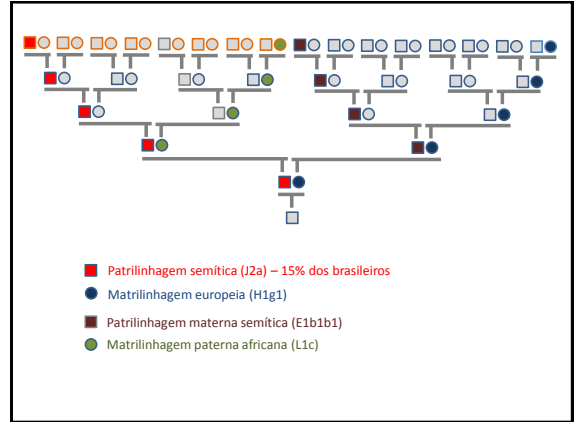
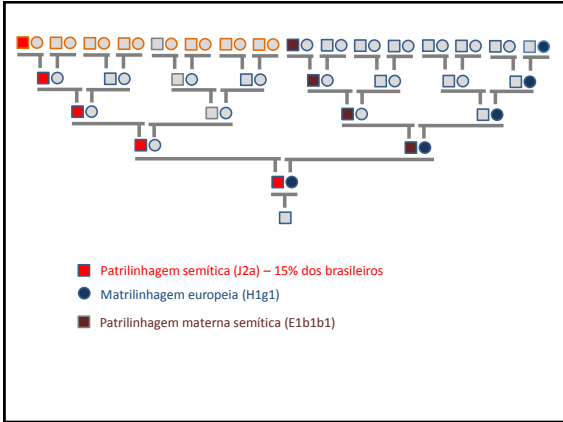





Identidade cultural/social não é o mesmo que ancestralidade biológica

Estudos de genealogia histórica com dados genéticos, linguísticos, arqueológicos etc só dizem respeito ao passado histórico de alguns ancestrais dos indivíduos ou comunidades



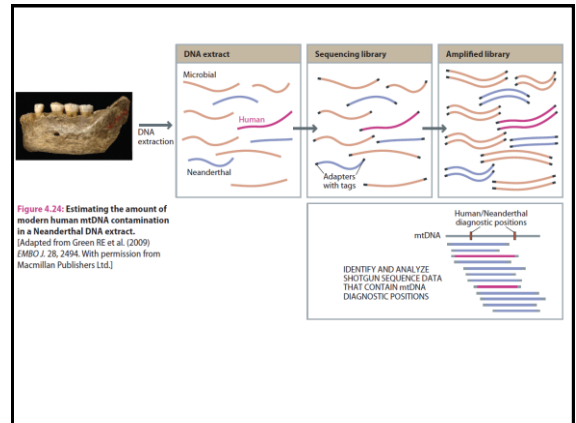
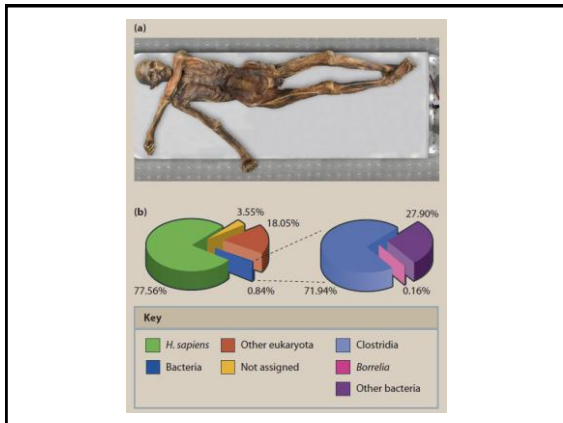


Genomas extintos



Novas tecnologias estão permitindo recuperar seqüências genômicas de organismos extintos

TABLE 4.4: PRODUCING AUTHENTIC ANCIENT DNA SEQUENCES	
Aim	Procedure
Prevent modern DNA contamination	excavate and curate ancient specimens under 'clean' conditions work in a properly equipped and physically isolated clean laboratory facility for DNA extraction and NGS library preparation, in which no PCR work is ever done decontaminate surfaces, reagents, and tools frequently, using UV light and/or bleach decontaminate ancient specimens before processing
Detect and quantify modern DNA contamination	use multiple blank controls in extractions and PCRs clone PCR products and sequence multiple clones
Show that results are consistent with ancient DNA	quantify template DNA show that amplifiable PCR products are short (<500 bp) demonstrate inverse relationship between amplification length and efficiency, reflecting degradation and damage in the ancient DNA template ideally, observe age-dependent patterns in both sequence diversity and DNA damage
Show reproducibility	repeat findings within laboratory have results reproduced independently by another laboratory



Genomas extintos: Neandertal




A comparação dos genomas utilizando a teoria evolutiva permite a identificação de várias modificações protéicas diferenciais entre as linhagens do homem moderno e do neandertal, as quais podem identificar possíveis adaptações exclusivas de cada espécie.

Evolução Humana - Módulo 7

Para onde vai a humanidade?