

Biologia Molecular da Célula, Imunologia

Ano Curricular: 1º Ano - 1º Sem.
Ano Letivo: 2023/2024

CONTEÚDOS PROGRAMÁTICOS

1. Medicamentos biológicos: a revolução da biotecnologia. Aborda-se a questão: eu vou ser médico – porque tenho de estudar biologia? Explica-se como a biologia molecular permite produzir novos medicamentos. Nas aulas teóricas, teórico-práticas e práticas estuda-se o processo de produção de proteínas terapêuticas por tecnologia de DNA recombinante.

Palavras-chave: tecnologia de DNA recombinante; célula eucariota e célula procariota; enzimas de restrição; electroforese de DNA em gel de agarose; gene e genoma; cromossomas e plasmídeos; vector de clonagem; transcriptase reversa e cDNA; transcrição; RNA polimerase; promotor; operador; tradução; código de leitura; UTR; ribossoma; sequencia Shine-Delgarno; 5'cap; cromatografia de afinidade; electroforese de proteínas em gel de poliacrilamida.

2. Tráfego intracelular de proteínas. Apresenta-se o caso clínico de uma criança com doença de Gaucher e questiona-se: como tratar esta criança? Nas aulas teóricas e teórico-práticas estuda-se o processo de síntese e transporte de proteínas no interior da célula e as bases moleculares da terapêutica de substituição enzimática para a doença de Gaucher. Apresenta-se ainda o caso clínico de uma família com hipercolesterolemia familiar para estudar os mecanismos de endocitose mediada por receptores e como estes processos são alterados por mutações.

Palavras-chave: compartimentos da célula eucariota; núcleo e transporte através dos poros nucleares; sequencias sinal; síntese de proteínas por ribossomas localizados no citosol; SRP e internalização de proteínas no retículo endoplasmático durante o processo de síntese; glicosilação de proteínas; transporte em vesículas; vesículas revestidas por clatrina; mecanismos de exocitose (secreção) e endocitose; transporte de enzimas para o lisossoma; sinal de manose-6-fosfato; fagocitose, pinocitose e autofagia.

3. Variabilidade genética. Depois de ter estudado os mecanismos pelos quais mutações em genes causam doença, aborda-se a questão: qual a origem das mutações?

Nas aulas teóricas e teórico-práticas estudam-se os processos que geram variabilidade genética (nomeadamente, erros de replicação do DNA, falhas de reparação do DNA, erros na divisão celular e alterações provocadas pelo meio ambiente) e discute-se o impacto desta variabilidade na evolução da vida e no aparecimento de doenças humanas. Utilizando como caso de estudo a SIDA, discute-se como erros cometidos pela transcriptase reversa originam variabilidade genética aleatória no genoma do HIV, e como o tratamento dos doentes com anti-retrovirais seleciona variantes do vírus resistentes. Discute-se também como a análise genética do vírus permite

ao médico adaptar o tratamento aos vírus resistentes. Na aula teórica aborda-se o funcionamento dos telómeros e as tentativas de manipular a atividade da telomerase para reverter o envelhecimento.

Palavras-chave: replicação de DNA; origens de replicação; DNA polimerase; “primers” de RNA; encurtamento dos telómeros e telomerase; reparação do DNA; reparação de nucleótidos mal emparelhados; reparação de cortes nas duas cadeias do DNA; elementos móveis do genoma; variabilidade genética somática e germinal; o papel da seleção; evolução do genoma humano desde a origem do H. Sapiens.

4. Mecanismos moleculares de geração de diversidade linfocitária.

Nas aulas teóricas estuda-se a recombinação somática dos loci dos recetores das células B e das células T (BCR e TCR, respetivamente), a atividade de endonuclease da enzima RAG (recombination activating gene). Estuda-se também o desenvolvimento de linfócitos B abordando os estádios de diferenciação na medula óssea, a mudança de classe (isotipo) de anticorpos e o processo de maturação da afinidade dos anticorpos nos centros germinativos. No estudo do desenvolvimento de linfócitos T são focados os estádios de diferenciação no timo, o papel de recetores de antigénio e de citocinas no desenvolvimento dos timócitos e a seleção positiva e negativa de células T.

Palavras-chave: recombinação somática; rearranjos V(D)J; geração de diversidade; receptores de antigénio; BCR; TCR; linfócitos B; linfócitos T; severe combined immunodeficiency (SCID); interleucinas; timócitos; hipermutação somática.

5. Dos genes ao organismo: regulação da expressão genética. Contrapõe-se a diversidade linfocitária gerada por recombinação somática com a diversidade genética gerada por recombinação durante a meiose e a diversidade proteica gerada por splicing alternativo. Nas aulas teóricas e teórico-práticas estudam-se os mecanismos de regulação da expressão genética ao nível da transcrição, processamento e estabilidade do RNA. Analisa-se a Distrofia Muscular de Duchenne como caso de estudo para explicar as terapias de modulação de splicing. Na aula teórica explica-se a regulação da transcrição por proteínas que se ligam ao DNA e exemplificam-se mecanismos de regulação epigenética.

Palavras-chave: sequencias reguladoras da transcrição e proteínas reguladoras da transcrição; estrutura da cromatina e regulação epigenética; processamento do mRNA; spliceosoma; snRNAs e snRNPs; splicing alternativo; doenças causadas por mutações que alteram splicing; splicing críptico; NMD; micro RNAs; epigenética; inativação do cromossoma X; imprinting.

6. O genoma mitocondrial e doenças mitocondriais. Nas aulas teóricas estuda-se o genoma mitocondrial e analisa-se a hereditariedade das doenças causadas por mutações do DNA mitocondrial. Analisam-se ainda as propriedades do DNA mitocondrial e as bases da teoria da Eva mitocondrial Africana.

Palavras-chave: as características das mitocôndrias variam consoante o tipo de célula; a teoria endossimbiótica sobre a origem das mitocôndrias; transferência de genes entre a mitocondria e o núcleo; taxa de mutação do DNA mitocondrial; homoplasmia e heteroplasmia; doenças causadas por disfunção mitocondrial; terapia genética para doenças mitocondriais (bebés com 3 pais); facilidade de preservação do DNA mitocondrial.

7. A vida da célula: Proliferação e Morte. Nas aulas teóricas e teórico-práticas estudam-se os mecanismos de regulação do ciclo celular e da apoptose. Discute-se a natureza genética do cancro e identificam-se genes que,

quando alterados, contribuem para a origem e progressão de um cancro. Analisam-se os princípios gerais dos processos de sinalização celular. Identificam-se causas de suscetibilidade hereditária para cancro.

Palavras-chave: fases do ciclo celular; complexos ciclina-cdk; proteassoma; sinais que estimulam a divisão celular; sinais proteicos que se ligam a recetores na membrana celular; hormonas esteroides que se ligam a recetores intracelulares; oncogenes e genes supressores de tumor; genes de reparação do DNA e cancro hereditário; vias de ativação do programa de morte celular; caspases; fatores de sobrevivência.

8. O citoesqueleto e o movimento celular. Nas aulas teóricas estuda-se a estrutura e a organização dos principais filamentos proteicos das células eucariotas. Analisa-se ainda o papel destas estruturas na motilidade celular, no transporte de organelos e na divisão celular.

Palavras-chave: filamentos intermédios; lamina nuclear; microtúbulos; centrossoma; cílios e flagelos; microfilamentos de actina; relações com membrana celular e meio extracelular.