



Genética

Genética

Priscila Perez Domingos

© 2017 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente

Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação

Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico

Alberto S. Santana
Ana Lucia Jankovic Barduchi
Camila Cardoso Rotella
Cristiane Lisandra Danna
Danielly Nunes Andrade Noé
Emanuel Santana
Grasiele Aparecida Lourenço
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Paulo Heraldo Costa do Valle
Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisão Técnica

Rafaela Benatti de Oliveira

Editorial

Adilson Braga Fontes
André Augusto de Andrade Ramos
Cristiane Lisandra Danna
Diogo Ribeiro Garcia
Emanuel Santana
Erick Silva Griep
Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Domingos, Priscila Perez
D671g Genética / Priscila Perez Domingos – Londrina : Editora
e Distribuidora Educacional S.A., 2017.
160 p.

ISBN 978-85-8482-926-2

1. Genética. I. Título.

CDD 570

2017
Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 – Londrina – PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Bases cromossômicas e moleculares da hereditariedade	7
Seção 1.1 - Introdução à Genética	9
Seção 1.2 - DNA, RNA e Proteínas	23
Seção 1.3 - Metodologias laboratoriais e moleculares em genética	35
 Unidade 2 Herança monogênica	 48
Seção 2.1 - Leis de Mendel	50
Seção 2.2 - Padrões clássicos e não clássicos de herança gênica	61
Seção 2.3 - Aconselhamento genético	74
 Unidade 3 Interações gênicas e alterações cromossômicas	 88
Seção 3.1 - Interações e alterações	89
Seção 3.2 - Mutação e recombinação gênica	101
Seção 3.3 - Técnicas laboratoriais cromossômicas	110
 Unidade 4 Genética de populações	 124
Seção 4.1 - Equilíbrio genético	125
Seção 4.2 - Variação, seleção e frequência gênica	135
Seção 4.3 - Lei de Hardy-Weinberg e aplicações biológicas	144

Palavras do autor

Prezado aluno, a partir deste momento iniciaremos o estudo da Genética, uma disciplina indispensável na biologia que tem como objetivo mostrar a identificação de genes e suas interações. Você já se perguntou alguma vez se a cor de seus olhos ou de seus cabelos é igual à de seu pai ou de sua mãe? Com quem você se parece? Para poder sanar algumas dúvidas referentes aos nossos antepassados ou até mesmo para resolver um caso importante de paternidade, é preciso entender o que é genética.

Por meio da leitura das seções deste livro didático, dos links e dos vídeos sugeridos, você conhecerá, como competência geral da disciplina, os mecanismos básicos da hereditariedade, a origem dos distúrbios genéticos, bem como o funcionamento do gene, a identificação de alterações genéticas e suas aplicações, e entenderá por que essa disciplina é tão conhecida e indispensável na vida dos pesquisadores. Este estudo oferece uma visão geral sobre a maneira como a Genética atual funciona e as perspectivas importantes em que está inserida na biologia, na ciência, na pesquisa, na saúde e na sociedade humana.

Logo na Unidade 1, estudaremos as bases cromossômicas e moleculares da hereditariedade e o que é Genética.

Na Unidade 2, aprenderemos sobre herança monogênica, as Leis de Mendel e os padrões clássicos e não clássicos de herança gênica.

Na Unidade 3, conheceremos as interações gênicas e alterações cromossômicas, o que é mutação e recombinação gênica.

Finalmente, na Unidade 4, abordaremos a Genética de Populações, em que você poderá entender o equilíbrio genético, variação, seleção e frequência gênica.

Ao final desta disciplina, você será capaz de estabelecer relações entre comportamento cromossômico, estrutura e hereditariedade; compreender a importância da universalidade da genética mendeliana e de suas leis; avaliar causas e consequências das

interações, alterações gênicas e cromossômicas; e terá subsídios para avaliar as estruturas das populações biológicas e o equilíbrio genético.

Vamos começar?

Bases cromossômicas e moleculares da hereditariedade

Convite ao estudo

Prezado aluno, seja bem-vindo à disciplina de Genética. Nesta primeira unidade do livro didático, iniciaremos os estudos da Genética com o entendimento da base molecular da informação genética, importante para que você compreenda a organização do material genético.

Ao final desta unidade, você conhecerá as bases cromossômicas e moleculares da hereditariedade e, ao final de todas as unidades desta disciplina, vai inteirar-se dos mecanismos básicos da hereditariedade e da origem dos distúrbios genéticos, bem como do funcionamento do gene e identificação de alterações genéticas e suas aplicações.

Os objetivos da unidade são estabelecer as relações entre comportamento cromossômico, estrutura e hereditariedade, assim como conhecer os conceitos de gene, replicação, transcrição, tradução e deleção do DNA; aprender os métodos para a extração do DNA, os procedimentos para a técnica denominada PCR, referente à reação em cadeia da polimerase, e para a eletroforese.

Para que você compreenda esses assuntos e possa atingir as competências geral e técnica, assim como os objetivos da disciplina, vamos finalmente dar início com um exemplo de situação hipotética.

O Instituto de Criminalística do Estado do Paraná conta com um dos laboratórios de DNA que atendem um banco de perfil genético de condenados por crimes, cuja importância está na investigação de testes de DNA que se baseiam no exercício de assegurar a não ocorrência de erros ou interferências que alterem

o resultado dos exames, e, por outro lado, dispõe também do Laboratório Positivo, o mais conceituado da região e especialista em testes de paternidade de pacientes particulares ou de processos judiciais. Eleonora, 32 anos, advogada e especialista em Direito Civil, está acostumada a receber processos relacionados à paternidade e atendeu em seu escritório a cliente Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, que está grávida de 6 meses. Ela está se separando do marido Rubens, de 33 anos, engenheiro, dono de uma construtora famosa na cidade. Ele pediu o divórcio, pois acusa a esposa de estar grávida de outro homem. Como Rita de Cássia se diz inocente e afirma que o bebê que está esperando é de Rubens, resolveu procurar Eleonora para ajudar no caso, solicitando judicialmente um teste de DNA no Laboratório Positivo para comprovar a paternidade do bebê.

No decorrer desta unidade de ensino, apresentaremos situações relacionadas à solicitação de teste de paternidade e vamos conhecer processos e métodos laboratoriais importantes que podem resolver essas situações. Na Seção 1.1, falaremos a respeito da base molecular da informação genética; na Seção 1.2, será abordada a estrutura do DNA, do RNA e a síntese de proteínas; e, por fim, na Seção 1.3, trataremos das metodologias laboratoriais de análises moleculares aplicadas à extração de DNA.

Seção 1.1

Introdução à Genética

Diálogo aberto

Para iniciarmos a Seção 1.1, vamos rever o caso do Laboratório Positivo, o laboratório mais conceituado da região e especialista em testes de paternidade de pacientes particulares ou de processos judiciais.

Para iniciarmos a Seção 1.1, vamos rever o caso do Laboratório Positivo, o laboratório mais conceituado da região e especialista em testes de paternidade de pacientes particulares ou de processos judiciais.

Eleonora de 32 anos tem experiências em processos civis e tem como nova cliente a Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, grávida de 6 meses e que está com problemas conjugais, o marido a acusa de adultério e entrou com um processo judicial solicitando o exame de DNA para comprovação da paternidade, porém, Rubens solicitou que o exame fosse realizado no Instituto de Criminalística do estado do Paraná, pois não confia no laboratório Positivo, por ser de propriedade dos pais de Rita de Cássia. Eleonora abre o processo para comprovação do teste de paternidade e sugere que Rita de Cássia e Rubens façam os exames no laboratório Positivo, pois para realizar o teste de DNA no Laboratório do Instituto de Criminalística do estado do Paraná precisará de um documento criminal judicial e atualmente adultério não é considerado crime no país. Para ajudar Eleonora a resolver esse caso, você saberia explicar por que o teste de DNA é tão importante na determinação de paternidade? Há necessidade de comprovação de mais de um teste de DNA?

A seguir, vamos estudar os conceitos necessários para responder a essas questões.

Não pode faltar

Vamos então dar início aos estudos da disciplina entendendo o que é genética. Você sabe qual é a definição dessa palavra? Genética é o estudo de todos os aspectos dos genes, que por sua vez são definidos como as unidades fundamentais da informação biológica.

Os **genes** são muito importantes no processo da vida. Desde o início da civilização, nosso planeta Terra tem abundância de vida, e, nos últimos 60 anos, houve uma revolução no nosso entendimento do mundo vivo, devido às descobertas da pesquisa genética. Hoje muitas questões da biologia são respondidas pela compreensão dos mecanismos moleculares e celulares centrados nos genes, que são compostos por moléculas de **ácido desoxirribonucleico (DNA)**. Assim, a descoberta dos genes e do DNA levou a ciência biológica ao campo das inovações tecnológicas da genética molecular e, especificamente, ao estudo dos conjuntos de genes, chamados de **genomas**. A partir de então, o termo genética abrange tanto o estudo genômico como a genética molecular.

Uma das fascinantes propriedades da vida é que ela se regenera a cada geração, a partir de uma única célula, como os zigotos (ovos fertilizados), no caso do homem (óvulo fecundado). Essa regeneração resulta de milhões de ciclos de regeneração. A partir dessa observação, os biólogos pesquisaram qual tipo de informação há dentro dessas células que têm a capacidade de dar forma a um organismo adulto complexo. Assim como os biólogos, você pode estar se perguntando: o que constitui a informação genética?

Desde o início do século XX, os cientistas argumentavam que a informação, tanto em animais como em vegetais, está nos cromossomos. Os **cromossomos** foram considerados prováveis portadores da informação por serem transmitidos intactos de geração em geração, mediante divisões nucleares denominadas mitose e meiose. Finalmente, na década de 1940, vários pesquisadores mostraram que o elemento que contém a informação genética nos cromossomos é a molécula de DNA, que está abrigada no núcleo da célula.

James Watson e Francis Crick, em 1950, demonstraram a estrutura molecular detalhada do DNA e deduziram que o DNA contém a informação descrita em **código genético**. O DNA é transmitido intacto de uma geração para a seguinte, apresentando em todas as células o mesmo conjunto de DNA com a mesma informação contida na sequência de nucleotídeos. E o que são nucleotídeos? **Nucleotídeos** são formados por uma molécula de açúcar desoxirribose ou ribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada purina ou pirimidina, onde se encontra uma série linear de quatro estruturas moleculares (adenina, citosina, guanina e timina ou uracila). A sequência específica de nucleotídeos constitui a linguagem do código genético.

Nas próximas seções, você entenderá mais a fundo o papel do DNA, sua estrutura e seu arranjo nas células, mas antes, para que possa compreender todos esses processos, será apresentada, nesta seção, uma visão geral da organização do material genético.

O **genoma** é constituído por um conjunto completo de informação genética de um organismo, codificado no seu DNA. Nos organismos em que as células contêm núcleo, conhecidos como eucariotos, a maior parte do genoma está concentrada nesses núcleos, cada núcleo com o mesmo conteúdo de DNA. O DNA nuclear é separado e dividido, cada um contendo uma longa dupla hélice. O genoma nuclear é composto por um número de cromossomos específico para cada espécie, sendo que um cromossomo individual contém uma dessas duplas hélices do DNA nuclear altamente espiralada. O conjunto de cromossomos de uma mesma espécie tem aspecto e número de cromossomos característicos.

A maioria dos mamíferos e plantas possui pares de material genético nuclear, ou seja, esses organismos são diploides, seus núcleos possuem duas cópias de genomas, portanto, dois conjuntos idênticos de cromossomos. No conjunto genômico básico, o número de cromossomos é haploide (n); no caso dos mamíferos, o estado é diploide ($2n$). Para seu melhor entendimento em separar os organismos de acordo com essa classificação, vamos ao caso dos fungos, que são haploides. Seus núcleos contêm um conjunto de cromossomos, por exemplo, o mofo de pão é um fungo chamado *Neurospora* com $n = 7$. Já no caso dos

seres humanos, que são mamíferos e diploides, há duas cópias de 23 cromossomos distintos, $n = 23$ e $2n = 46$. Os dois membros de um par de cromossomos de um organismo diploide são chamados de cromossomos homólogos.

Cada molécula de DNA cromossômico contém genes, que são transportadores primários da informação no genoma, porém há variação, entre as espécies, no tamanho e no número de genes, por exemplo, na levedura *Saccharomyces cerevisiae* são 6.000 genes; no homem, são aproximadamente 20.500 genes; já no milho, são 32.000 genes. O DNA está compactado no cromossomo, a dupla hélice de DNA apresenta-se enrolada e ao redor de estruturas moleculares chamadas de **nucleossomos**. Cada nucleossomo é composto por oito proteínas conhecidas como **histonas**, que são muito importantes na regulação dos genes e são encontradas no núcleo das células eucarióticas. Os nucleossomos e o DNA constituem a **cromatina**, conhecida como a matéria-prima dos cromossomos.

O **centrômero** tem a função de mover o cromossomo durante a divisão celular, agindo como ponto de fixação das duas cromátides, já os telômeros contêm sequências de DNA especializadas para a divisão cromossômica, localizam-se nas extremidades dos cromossomos e têm como principal função manter a estabilidade estrutural do cromossomo. Uma pequena fração dos genomas, além do DNA nuclear, é encontrada nas mitocôndrias, esses DNAs constituem o genoma extranuclear.



Assimile

Nos eucariotos, as principais regiões funcionais do DNA são os genes, que estão distribuídos ao longo do DNA cromossômico. O DNA genômico nuclear é dividido em subunidades, cada uma enrolada em torno de proteínas histonas em um cromossomo.

Para os cientistas foi extraordinário saber que a continuidade da vida se fundamenta no DNA. A partir daí surgiram muitas dúvidas, sendo uma delas: como a informação contida na molécula de DNA é convertida em um organismo? Isso significa que a essência de um organismo inclui aparência, tamanho, cheiro, cor,

comportamento, entre outras formas. Foi descoberto então que as proteínas são os principais elementos nos organismos e são classificadas em três tipos: estruturais, enzimáticas e reguladoras.

As **proteínas estruturais** são fundamentais para a estrutura física externa, como pelos, unhas e músculos, e também para a estrutura celular, como o citoesqueleto. As **proteínas enzimáticas** catalisam as reações internas da célula, aquelas que dão origem aos principais tipos de moléculas, incluindo as proteínas, os ácidos nucleicos, os carboidratos e os lipídios. As **proteínas reguladoras** ativam ou desativam a atividade gênica no momento e no local adequado.



Assimile

Os cientistas, conhecidos como geneticistas moleculares, confirmaram que, além de o DNA ser o sistema de armazenamento da informação dos organismos, a linguagem do código genético é a mesma em todos os organismos e é o mecanismo pelo qual o DNA é convertido em proteínas, portanto a principal tarefa do sistema é converter a informação do DNA dos genes em proteínas.

No processo de síntese de proteína, tem-se um primeiro estágio, em que o DNA de um gene é copiado e forma outra molécula, chamada de ácido ribonucleico (RNA). Esse processo de cópia do DNA é denominado **transcrição**. O RNA é composto de nucleotídeos, com o açúcar conhecido como ribose e uma base nitrogenada, em vez de timina, uracila. O RNA é uma fita simples, em vez de dupla hélice como no DNA. A sequência de nucleotídeo de uma das fitas do DNA é copiada, dando origem à sequência de nucleotídeos do RNA, e a única diferença é que a base uracila é inserida no lugar da timina. Os transcritos gênicos que são destinados à síntese de proteínas são conhecidos como RNA mensageiro (mRNA).

No segundo estágio, cada mRNA é traduzido em uma proteína específica, processo chamado de **tradução**, então a sequência é dada por DNA – RNA – Proteína. A transcrição composta por uma região produtora de mRNA com seus elementos regulatórios é chamada de gene, portanto o gene é a unidade funcional básica do genoma. Não se preocupe se estiver um pouco confuso esse

processo, pois na Seção 1.2 desta unidade apresentaremos com detalhes a estrutura do DNA, sua replicação, a transcrição do RNA e a síntese de proteínas, por enquanto é uma introdução para que você entenda melhor como tudo começou na história da Genética.

Outra dúvida dos geneticistas era: como a vida se perpetua ao longo do tempo? A resposta também estava no DNA, pois sua estrutura é a base da descendência ao longo do tempo, tanto de organismos como de células, favorecendo sua **replicação**. Uma molécula de DNA é formada por duas fitas longas de nucleotídeos enroladas uma em torno da outra, formando a dupla hélice. Existem quatro tipos de nucleotídeos diferentes no DNA, e cada um possui um açúcar desoxirribose, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. Os açúcares e os fosfatos são idênticos em cada nucleotídeo, porém existem quatro bases diferentes: adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C). Os açúcares e os grupos fosfato de cada fita de DNA formam uma cadeia parecida com as laterais de uma escada, em que as bases estão no centro e cada uma delas, por meio de ligações de hidrogênio, fica ligada a uma base da fita oposta, como degraus da escada. A adenina de uma fita sempre parecia com a timina da outra fita, enquanto a guanina parecia sempre com a citosina. A replicação consiste em duas fitas de DNA que se separam, e nucleotídeos recém-sintetizados são depositados nas fitas antigas, cada um pareado com seu par apropriado, adenina com timina e guanina com citosina. Os nucleotídeos são então unidos pela fita antiga, e com isso surgem duas moléculas de DNA, cada uma com uma das fitas antigas mais uma fita recém-sintetizada. A replicação ocorre sempre que uma célula somática se divide e quando as células sexuais, conhecidas como gametas, são formadas.

As espécies têm características que as definem, porém há uma grande variação, permitindo que os indivíduos sejam distinguidos. Essa variação ocorre devido ao DNA genômico, pois pode ser modificado. Os geneticistas deram um grande passo nessa descoberta, principalmente nos mecanismos de alteração no DNA, que são fundamentais atualmente na medicina

e em muitas outras áreas de pesquisa. Comparando o DNA de diferentes indivíduos, notaram que as diferenças são decorrentes de pequenas alterações na sequência de DNA dos genes, denominadas **mutações**.

Mutações são resultados de erros químicos no processamento do DNA na célula ou ocorrem em razão da exposição a agentes ambientais, por exemplo, reagentes químicos ou radiação de alta energia. Caso a mutação ocorra nas células germinativas, como no espermatozoide ou no ovócito, ela pode ser transmitida para a prole e contribuir para a variação entre indivíduos. Algumas pesquisas revelaram outro tipo de alteração, herdada pelas próximas gerações, mas que não se baseia em mutações nem altera a sequência do DNA: são as alterações não genéticas, chamadas de **epigenéticas**, mostrando que a exposição ambiental pode afetar a função dos genes, na maioria das vezes, negativamente. Essas modificações são herdadas no momento da divisão celular (mitose) e fazem efeito na biologia do organismo, definindo diferentes fenótipos (morfologia, desenvolvimento, comportamento).



Refleta

Você acredita que a alteração causada principalmente por mutações no DNA e por efeitos epigenéticos é hereditária? Um exemplo de herança epigenética é o caso de gêmeos idênticos, pois alguns estudos mostram que durante a transição da infância para a vida adulta os gêmeos passam a diferir quanto aos seus níveis de sintomas emocionais, como ansiedade e depressão, devido às experiências individuais durante a vida de cada um. Como a sequência de bases de genomas de cada gêmeo é a mesma, essa divergência vem dessas mudanças fenotípicas, que passarão para as próximas gerações de cada um dos gêmeos.

Os avanços da tecnologia possibilitam o estudo, o isolamento e a transferência de genes para outras espécies, a fim de criar organismos geneticamente modificados. A análise genética permite que conjuntos completos de genes sejam analisados, ampliando assim a capacidade de observar sistemas genéticos completos em situações normais e de doenças.



Algumas evidências científicas demonstram que hábitos da vida e principalmente o ambiente social em que uma pessoa está inserida podem modificar o funcionamento de seus genes. Para que você possa ter um melhor entendimento sobre como a célula funciona e sobre o que é epigenética, leia o artigo de Marcelo Fantappiè:

FANTAPPIÉ, Marcelo. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://www.revistacarbono.com/wp-content/uploads/2013/06/Marcelo-Fantappie-Epigen%C3%A9tica-e-Mem%C3%B3ria-Celular.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2016.

Estrutura do cromossomo

É muito importante que você compreenda o conceito de cromossomos homólogos, pois será útil para nossas futuras análises em genética mendeliana.

Os genes estão localizados em **locus** nos cromossomos, que servem como suporte físico para os genes. Os genes alelos estão presentes aos pares no genótipo dos indivíduos, e, para controlar determinada característica, são necessários dois alelos que estão localizados em **loci** (plural de **locus**) correspondentes nos dois cromossomos homólogos.

Envolvidos na continuidade da genética das células nucleadas estão os processos de mitose e meiose. Os cromossomos são evidentes nesses processos, porém, quando a célula não se encontra em divisão, o material genético contido no cromossomo está desdobrado e desenrolado no interior do núcleo e é chamado de cromatina. Os cromossomos ficam mais evidentes durante a mitose, em que sua forma e seu tamanho são mais facilmente identificados. A aparência geral do cromossomo é identificada por meio do centrômero, que, como o próprio nome indica, está localizado na região central do cromossomo, e dele estende-se em cada lado do centrômero, constituindo os braços do cromossomo.

A **mitose** é um tipo de divisão celular que ocorre desde o surgimento da primeira célula (célula-ovo), inicia-se com uma célula diploide ($2n=46$), que duplica o material genético produzindo duas células-filhas, cada uma com o mesmo conteúdo, ou seja, mesmo

número de cromossomos da célula-mãe. Porém, para que ocorra a duplicação do material genético, a mitose é subdividida em fases denominadas prófase, metáfase, anáfase e telófase. A **prófase** é identificada pela sua desorganização, em que a cromatina (onde está localizado o material genético) transforma-se em cromossomos contendo duas cromátides-irmãs; ocorre então o desaparecimento do nucléolo, rompe-se a membrana nuclear conhecida como carioteca e os centríolos migram para os polos da célula. Acontece então a espiralização máxima, e os cromossomos encontram-se no centro da célula (plano equatorial), presos às fibras do fuso; essa fase é conhecida como **metáfase**. Na **anáfase**, devido ao encurtamento das fibras do fuso, as cromátides-irmãs migram para os polos opostos das células e, finalmente, na **telófase**, acontece a formação de duas células que são filhas idênticas à célula-mãe, terminando assim a divisão do núcleo, conhecida como cariocinese. A partir de então, inicia-se a **citocinese**, fase em que reaparecem a carioteca; os nucléolos e os cromossomos voltam à posição inicial.

A **meiose** reduz o número de cromossomos e o conteúdo genético de sua prole pela metade, e essa divisão leva à produção de cromossomos sexuais, os gametas (óvulo e espermatozoide), que formam um novo ser vivo com 46 cromossomos. Em cada par de cromossomos homólogos, um cromossomo tem origem materna $n=23$ e outro tem origem paterna $n=23$, garantindo assim a perpetuação da espécie. A meiose também é dividida em etapas, como a mitose, porém essa divisão é duplicada em prófase I (etapa em que ocorrem subfases conhecidas como leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese), metáfase I, anáfase I e telófase I, que são da primeira divisão da meiose; na segunda divisão estão prófase II, metáfase II, anáfase II e telófase II. Essas etapas são muito importantes, pois favorecem o *crossing-over*, isto é, a variabilidade genética que garante a nossa diversidade.



Pesquise mais

Veja, no link indicado a seguir, a estrutura de um cromossomo, um conteúdo dinâmico em que você pode verificar a molécula do DNA se enrolar em torno dos núcleos de histonas. Após a animação do enrolamento, no canto esquerdo da figura aparecem setas em laranja; clicando nelas, aparecerá o empacotamento durante a mitose. Clicando

mais uma vez na seta da direita, verifica-se a divisão das duas células-filhas idênticas à inicial.

KIRK, John. **Chromosome structure**. Disponível em: <<http://www.johnkyrk.com/chromosomestructure.pt.html>>. Acesso em: 7 out. 2016.

As características hereditárias são controladas por genes que estão localizados nos cromossomos e que são fielmente transmitidos por meio dos gametas, mantendo a continuidade genética das gerações de uma variedade de organismos, incluindo os humanos. Como forma alternativa de um gene, são definidos os alelos; diferentes alelos podem produzir o fenótipo de um organismo, já o genótipo é dado pelo conjunto de alelos para determinada característica.



Exemplificando

Afinal, você sabe qual é a diferença entre fenótipo e genótipo? As características físicas, fisiológicas ou comportamentais correspondem ao fenótipo de um indivíduo e podem ser observadas visualmente, como a cor de uma flor, a cor dos olhos de uma pessoa, a textura do cabelo, a cor do pelo de um animal. Fatores ambientais também podem alterar o fenótipo de um indivíduo, por exemplo, se ficarmos expostos à luz do sol, nossa pele escurecerá. Já a constituição genética de um indivíduo é determinada pelo conjunto de genes, seu genótipo, os quais não são naturalmente modificados.

Uma observação muito importante é que o genótipo, somado a influências ambientais, pode determinar seu fenótipo. Um exemplo interessante de interação entre genótipo e o ambiente na produção do fenótipo é a reação dos coelhos da raça himalaia com relação à temperatura. Os pelos dos coelhos, em temperaturas baixas, crescem pretos e, em temperaturas altas, crescem brancos. A pelagem desses coelhos geralmente é branca, mas não nas extremidades do corpo, como focinho, orelha, rabo e patas, que, por perderem mais calor e adquirirem temperatura mais baixa, desenvolvem pelagem preta.



Pesquise mais

Aprofunde seus conhecimentos a respeito da estrutura do cromossomo. A indicação é que você leia atentamente da página 21 a 36.

KLUG, William et al. **Conceitos da Genética**. Porto Alegre: Artmed, 2010. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&id=4LAp7ih7_rcC&dq=artigos+sobre+estrutura+do+cromossomo&q=cromossomo#v=onepage&q&f=true>. Acesso em: 7 out. 2016.

Sem medo de errar

Vamos agora retomar as problematizações apresentadas no “Diálogo aberto” e resolvê-las de forma a sanarmos as dúvidas e refletirmos sobre os problemas que podem ocorrer.

Voltando ao caso da advogada Eleonora de 32 anos, que tem experiência em processos civis e tem como nova cliente Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, grávida de 6 meses, a qual enfrenta problemas conjugais. O marido a acusa de adultério e entrou com um processo judicial exigindo o exame de DNA para a comprovação da paternidade, porém Rubens solicitou que o exame fosse realizado no Instituto de Criminalística do Estado do Paraná, pois não confia no Laboratório Positivo, por ser de propriedade dos pais de Rita de Cássia. Eleonora abre o processo para comprovação do teste de paternidade e sugere que Rita de Cássia e Rubens façam os exames no Laboratório Positivo, pois para realizar o teste de DNA no Laboratório do Instituto de Criminalística do Estado do Paraná precisariam de um documento criminal judicial, e atualmente adultério não é considerado crime no país. Para ajudar Eleonora a resolver esse caso, você saberia explicar por que o teste de DNA é tão importante na determinação de paternidade? Há necessidade de comprovação de mais de um teste de DNA?

Sabemos que as características hereditárias são controladas por genes que estão localizados nos cromossomos e que são fielmente transmitidos por meio dos gametas masculinos e femininos, mantendo a continuidade genética das gerações. Para que se comprove a identificação de uma pessoa por intermédio do DNA de sua prole são utilizadas sondas, e estas são capazes de detectar sequências do DNA humano que são idênticas às de seus ascendentes. Essas sequências de DNA são chamadas de VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats* – número variável de repetições em sequência) e são compostas por sequências curtas de nucleotídeos que se repetem ao longo de

trechos da molécula de DNA. Cada pessoa tem um padrão específico de repetição dessas unidades e esse padrão é herdado de seus pais, por isso, no caso de Rita de Cássia, o teste de DNA comprovará fielmente se Rubens é ou não o pai do filho que Rita está esperando. Como o DNA de cada pessoa é único, o teste de DNA chamado de DNA *fingerprint* ou impressão digital genética fornece um grau de confiabilidade bastante alto, ultrapassando 99,9% de certeza em seu resultado, por isso não há necessidade de comprovação de mais de um teste de DNA.

Avançando na prática

Fenótipo e genótipo

Descrição da situação-problema

Graziela e Elena são irmãs e possuem a mesma cor de olhos (azuis), cabelos lisos e louros e a mesma tonalidade de pele que foram herdadas de sua mãe Luiza; porém, Graziela vive numa cidade praiana, Florianópolis, toma muito mais sol e possui pele mais morena. Sua irmã Elena mora em São Paulo, trabalha em consultório odontológico e possui uma pele mais clara, determinada pelo meio em que vive. No caso das irmãs Graziela e Elena, você acredita que o fenótipo é resultado da interação do genótipo com o ambiente?

Resolução da situação-problema

As características externas morfológicas, fisiológicas e comportamentais das irmãs Graziela e Elena estão relacionadas com o conceito de fenótipo, ou seja, o fenótipo determina a aparência do indivíduo na maioria dos casos, especificamente seus aspectos visíveis; isso resulta da interação do meio com seu genótipo, conjunto de genes que foram herdados de seus progenitores. Devido a esses fatores, analisando o caso das irmãs Graziela e Elena, o fenótipo é mesmo resultado da interação do genótipo com o ambiente.

Faça valer a pena

1. Os genes são muito importantes no processo da vida e muitas questões da biologia são respondidas pelo entendimento dos

mecanismos moleculares e celulares centrados nos genes. Assim, a descoberta dos genes levou a ciência biológica ao campo das inovações tecnológicas da genética molecular e especificamente ao estudo dos conjuntos de genes.

De acordo com o contexto e com o conteúdo estudado, os genes são compostos por quais moléculas?

- a) Ácido desoxirribonucleico (DNA).
- b) Ácido ribonucleico (RNA).
- c) Proteínas.
- d) Cromossomos.
- e) Nucleotídeos.

2. O elemento que contém a informação genética é a molécula de DNA, que está abrigada no núcleo da célula. Os _____ foram considerados prováveis portadores da informação por serem transmitidos intactos de geração em geração, mediante divisões nucleares denominadas _____.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) genes – genomas.
- b) cromossomos – mitose e meiose.
- c) genes – mitose e meiose.
- d) cromossomos – genomas.
- e) genes – alelos.

3. James Watson e Francis Crick, em 1950, demonstraram a estrutura molecular detalhada do DNA e deduziram que:

- I - O DNA contém a informação descrita em código genético.
- II - O DNA é transmitido intacto de uma geração para a seguinte, apresentando em todas as células o mesmo conjunto de DNA com a mesma informação contida na sequência de nucleotídeos.
- III - Os nucleotídeos são uma série linear de cinco estruturas

moleculares que formam o DNA.

IV - A sequência específica de nucleotídeos constitui a linguagem do código genético.

Com base nos estudos de James Watson e Francis Crick, quais afirmativas estão corretas?

- a) I e II apenas.
- b) II e III apenas.
- c) I, II e III.
- d) I, II e IV.
- e) I, II, III e IV.

Seção 1.2

DNA, RNA e Proteínas

Diálogo aberto

Olá, caro aluno, para darmos continuidade à Unidade 1 de Genética, vamos rever o caso do Laboratório Positivo, o mais conceituado do Estado do Paraná e especialista em testes de paternidade de pacientes particulares ou de processos judiciais. A advogada Eleonora, de 32 anos, possui experiência em processos civis e tem como nova cliente Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, grávida de 6 meses, a qual enfrenta problemas conjugais. O marido Rubens a acusa de adultério e entrou com um processo judicial exigindo o exame de DNA para a comprovação da paternidade, porém ele solicitou que o exame fosse realizado no Instituto de Criminalística do Estado, pois não confia no Laboratório Positivo, por ser de propriedade dos pais de Rita de Cássia.

Por coincidência, Bruno, também advogado do escritório em que Eleonora trabalha, foi quem recebera a visita de Rubens com a solicitação de abertura do processo de sua separação com Rita de Cássia e para entrar com o pedido de teste de paternidade, com a já citada exigência de que fosse realizado no Instituto de Criminalística do Estado, pois acusa sua esposa de crime de adultério. Bruno abre o processo para comprovação de paternidade e sugere que Rubens e Rita de Cássia façam os exames no Laboratório Positivo, pois para realizar o teste de DNA no Laboratório do Instituto de Criminalística do Estado precisariam de um documento criminal judicial, e atualmente adultério não é considerado crime no país.

Diante dessa situação, qual é o material que se deve coletar na identificação da informação genética? Esse procedimento é universal para todos os laboratórios de análise de DNA?

Para ajudá-lo a responder a essas questões, nesta segunda seção da unidade vamos estudar a estrutura do DNA, a replicação do DNA, a transcrição e o processamento do RNA, a síntese de proteínas e o código genético.

Então, não vamos mais perder tempo!

Não pode faltar

Vamos iniciar esta seção recordando alguns pontos importantes da primeira seção desta unidade. Desde o início do século XX, os cientistas argumentavam sobre a informação genética; na década de 1940, vários pesquisadores mostraram que o elemento que contém a informação genética nos cromossomos é a molécula de DNA. James Watson e Francis Crick, em 1950, demonstraram a estrutura molecular detalhada do DNA e deduziram que ela contém a informação descrita em código genético. Para melhor entendermos esse processo, vamos então considerar as descobertas de Watson e Crick e estudar os elementos estruturais do DNA.

Quase todo DNA de nossas células é encontrado estruturado em cromossomos, conhecidos como veículos da hereditariedade. O DNA, modelo de dupla hélice, contém três componentes químicos, que formam a unidade chamada nucleotídeo: o fosfato, uma pentose constituída por um açúcar chamado desoxirribose com apenas um átomo de hidrogênio (H) e quatro bases nitrogenadas, que são adenina, guanina, citosina e timina. A adenina e a guanina possuem uma estrutura de dois anéis chamada purina, já as bases citosina e timina possuem apenas uma estrutura formada por um anel chamada pirimidina.



Assimile

A dupla hélice do DNA é composta por duas cadeias de nucleotídeos mantidas unidas pelo pareamento complementar de A (adenina) com T (timina) e G (guanina) com C (citosina).

Os **nucleotídeos** são os componentes químicos do DNA, em que cada um é composto por um grupo fosfato, uma molécula de açúcar desoxirribose e uma das quatro bases nitrogenadas. Geralmente, chamamos cada nucleotídeo pela primeira letra do nome de sua base: A, G, C ou T. O nucleotídeo com a base adenina denomina-se desoxiadenosina 5'-monofosfato. Esse número se refere à posição do átomo de carbono ao qual o único grupo (mono) fosfato está ligado.

A dupla hélice de DNA apresenta, em cada filamento, uma alternância de pentose e fosfato, e as bases nitrogenadas ficam

voltadas para dentro, a fim de que as bases de um filamento se pareiem com as do outro filamento por meio de pontes de hidrogênio, sempre uma adenina com uma timina e uma citosina com uma guanina, formando uma estrutura semelhante a uma escada em espiral. É importante entender que o número de bases A tem que ser igual ao de T, enquanto o número de bases C será sempre igual ao de G. O pareamento A-T se faz por duas pontes de hidrogênio e G-C por três pontes de hidrogênio; assim, a sequência de bases de uma fita não é igual à da outra, mas sim complementar.



Refleta

Sabendo dessas informações, você pode estar se perguntando: podemos usar essas ligações para descrever como uma cadeia de nucleotídeos é organizada?

Os átomos de carbono dos grupamentos de açúcar são numerados de 1' a 5', sendo assim, uma ligação fosfodiéster conecta o átomo de carbono 5' de uma desoxirribose ao átomo de carbono 3' da desoxirribose vizinha. Cada ligação açúcar-fosfato possui uma polaridade, 5'-3', além disso, os filamentos de DNA apresentam polaridade inversa, em que um é 5'-3' em um sentido e o outro, 3'-5' no outro sentido. Os dois filamentos de nucleotídeos complementares pareados com polaridade inversa adotam automaticamente uma conformação de dupla hélice pela interação dos pares de bases, estruturas achatadas que são empilhadas no centro da dupla hélice. Esse empilhamento então proporciona estabilidade ao DNA, excluindo assim as moléculas de água entre os pares de bases e permitindo que a forma helicoidal do DNA dependa totalmente do empilhamento e do pareamento das bases nos filamentos de polaridade inversa. Portanto, o DNA é uma hélice em movimento rotativo, no sentido horário e de forma organizada.



Pesquise mais

Veja, no link a seguir, a estrutura do DNA, um conteúdo dinâmico em que você pode verificar a anatomia do DNA, a ligação do fosfato nos carbonos 3' e 5', apenas movendo o cursor sobre a figura. No canto esquerdo aparecem setas em laranja, clicando nelas aparecerão as pontes de fosfodiéster. Seguindo com as setas, aparecerá a ligação das bases nitrogenadas e, logo após, você verá suas ligações, o pareamento, o empacotamento durante a mitose e, clicando mais algumas vezes na seta, poderá visualizar a dupla hélice se movimentando. No último slide,

clique na figura e nas caixinhas indicativas para examinar o código e notar o pareamento.

KIRK, John. **DNA anatomy**. Disponível em: <<http://www.johnkirk.com/DNAanatomy.pt.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

Vamos agora entender como é feita a **replicação do DNA**, que começa em uma das extremidades da fita. Imagine que a dupla hélice seja como um zíper ou forquilha que se abre começando em uma ponta, expondo as bases em cada filamento. As duas fitas antigas se desgrudam, enquanto duas novas fitas vão sendo sintetizadas e, por sua vez, se enovelam nas fitas antigas, em que cada base exposta tende a se parear com nucleotídeos livres e necessariamente com sua base complementar, A com T e G com C; formam-se com isso duas novas cadeias duplas de DNA, cada uma contendo uma fita nova e uma fita velha, por isso a replicação é dita semiconservativa. Para que exista a síntese de novas fitas, é necessária a adição de iniciadores conhecidos como *primers*, e, para que esse processo ocorra, utilizam-se dois *primers*, sendo um na extremidade da fita molde, que servirá para conduzir a síntese da fita, e outro mais para o interior da forquilha de replicação.

Podemos concluir que a replicação do DNA é feita a partir da forquilha, exatamente onde a dupla hélice está se desenrolando e os dois filamentos estão se separando de forma contínua; com isso, o DNA é então sintetizado em segmentos curtos. Para iniciar a síntese, a DNA polimerase necessita de um *primer*, ou seja, uma cadeia curta de nucleotídeos que seja posicionada no local da iniciação.



Exemplificando

Neste momento, você pode estar se perguntando: quem sintetiza o primer? O primer é sintetizado pelo RNA, que é adicionado pela enzima primase e trabalha no processo de replicação do DNA, juntamente com a enzima DNA polimerase e também com outras enzimas.

A replicação do DNA ocorre nos dois sentidos a partir das origens de replicação, porém há um problema em replicar as duas pontas das moléculas lineares de DNA, regiões estas conhecidas como **telômeros**, pois, quando o último *primer* é removido, restará uma ponta

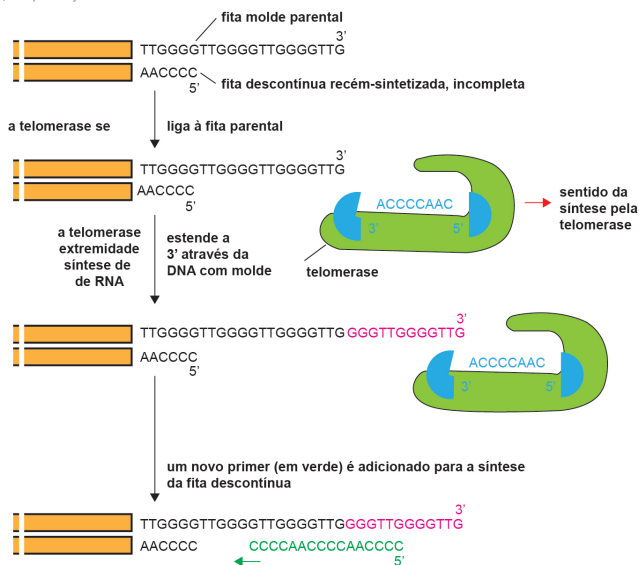
unifilamentar em uma molécula-filha do DNA. Se o cromossomo-filho for replicado novamente, o filamento em que estão faltando sequências na ponta será uma molécula encurtada bifilamentar; após a replicação e em cada ciclo subsequente, o telômero continuará se encurtando até que as informações essenciais sejam perdidas. Para que esse processo não ocorra, uma enzima encontrada nos cromossomos lineares, chamada de **telomerase**, caso encontre um encurtamento na extremidade de um cromossomo, insere uma sequência de bases, conservando a integridade do cromossomo.



Assimile

A replicação do DNA ocorre onde a dupla hélice está se desenrolando e os dois filamentos estão se separando, e sempre no sentido da forquilha, ou seja, no início do zíper de replicação. A DNA polimerase demanda um primer, ou seja, uma cadeia curta de nucleotídeos posicionados para começar a síntese.

Figura 1.1 | Replicação telomérica.



Fonte: <https://www.ufpe.br/biolmol/aula2_DNAestrutrep.htm>. Acesso em: 15 out. 2016.

A figura demonstra que as sequências ricas em G formam os telômeros. Note que a fita que está incompleta é iniciada por um *primer*, a telomerase é um complexo RNA-proteína rica em G, que alonga a fita contínua que foi completada pela DNA polimerase.



Veja, no link a seguir, o conteúdo dinâmico da replicação do DNA. No canto esquerdo da figura aparecem setas em laranja; clicando nelas aparecerá a separação das fitas; na próxima etapa você vê a inserção dos *primers* de RNA e o emparelhamento da DNA polimerase.

KIRK, John. **DNA replication**. Disponível em: <<http://www.johnkryk.com/DNAreplication.pt.html>> Acesso em: 15 out. 2016.

Transcrição e processamento do RNA

As moléculas de RNA que existem nas células são sintetizadas a partir da transcrição de trechos do DNA. Na síntese da nova fita de RNA também é feito o pareamento das bases nitrogenadas, porém a adenina da fita de DNA pareia com a uracila da fita de RNA. Observe que, na fita de DNA, quem pareia com a adenina é a timina; da mesma maneira, a adenina da fita de DNA forma pontes de hidrogênio com a uracila da fita de RNA, e assim as outras bases também formam pontes de hidrogênio com a fita de RNA, a timina da fita de DNA com a adenina do RNA, a guanina com a citosina e a citosina com a guanina. Os RNAs são diferenciados em três grupos:

- 1) RNA mensageiros (mRNAs): são lidos pelos ribossomos e trazem a informação genética para a síntese de proteínas.
- 2) RNA ribossomais (rRNAs): com diferentes proteínas, formam os ribossomos. Cada ribossomo possui duas subunidades diferentes, na menor subunidade encontra-se um rRNA e na maior subunidade existem dois rRNAs, separados no citosol (citoplasma) e que se unirão na síntese de proteínas.
- 3) RNA transportadores (tRNAs): são carregados com aminoácidos de forma precisa pela enzima aminoacil-tRNA sintase. Esses tRNAs possuem a função de trazer ao ribossomo o aminoácido reconhecido pelo códon.

A transcrição do DNA é assimétrica, significa que apenas um filamento do DNA de um gene é usado como molde para a transcrição e sempre será no sentido 3'-5', o que ocorre de outra forma no RNA, pois ele é sintetizado no sentido 5'-3'. A fita de DNA serve de molde para a síntese do RNA, pois nessa fita aparece uma sequência de bases complementares e em sentido contrário à de DNA; a polimerase

então transcreve a região que apresenta a sequência de timinas, que será identificada como um poliT na fita 5'-3'. O RNA liga-se às duas regiões homólogas e, no final, resta uma cauda poliU, identificada como o grampo de terminação da enzima polimerase que tem a finalidade de encerrar a síntese de RNA, dando origem a um mRNA.



Pesquise mais

Veja, no link a seguir, o conteúdo dinâmico da transcrição do DNA. No canto esquerdo da figura, aparecem setas em laranja; clicando nelas aparecerá a síntese de RNA; na próxima etapa, surgem o RNA mensageiro e o RNA transportador.

KIRK, John. **DNA transcription**. Disponível em: <<http://www.johnkirk.com/DNAtranscription.pt.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

Tradução do RNA

No núcleo da célula acontece a transcrição do DNA que dá origem a um mRNA; para entender melhor a continuação desse processo, vamos estudar agora a tradução desse mRNA, que é realizada no citoplasma.

O processo de tradução do RNA tem início com a ligação de uma sequência específica do mRNA com o ribossomo, conhecida como *ribosome binding site* (RBS). Nessa ligação, acontece o pareamento da sequência de rRNA com o RBS, a fim de que o tRNA se acople; esse tRNA deve necessariamente estar associado à subunidade do ribossomo. A formação dessa sequência desliza pelo mRNA até que apareça o código AUG para identificar o início da síntese de proteínas. Entre o primeiro e o segundo aminoácido ocorre uma reação química conhecida como ligação peptídica, em que o primeiro tRNA ocupa a cavidade P do ribossomo, que se desloca e deixa o tRNA vazio. A partir desse processo, é posicionado o segundo tRNA, com os dois aminoácidos aderidos na cavidade P, que então libera a cavidade A para receber um novo tRNA carregado. Todo esse processo irá se repetir até encontrar um sinal de término, ou seja, o ribossomo espera uma proteína que se liga no sítio A ao códon de terminação, desestabilizando o ribossomo e interrompendo o processo.

A **síntese de proteína** inicia-se na extremidade 5' do mRNA até

que encontre um códon AUG aceitável. Na transcrição e na tradução, os genes eucariotos são interrompidos por sequências chamadas de **introns**, que por sua vez não codificam aminoácidos. As sequências que formam rRNA ou tRNA são transcritas para uma longa fita de RNA, a partir de então, por um processo enzimático chamado *splicing*, serão retirados os *introns*.

Na primeira fase do *splicing*, o nucleotídeo que está ramificado em A, próximo ao sítio de *splicing* 3', ataca o sítio de *splicing* 5' e corta o RNA, a extremidade 5' fica ligada ao A. Na segunda fase desse processo, a extremidade 3' do **éxon**, ou seja, a sequência que codifica o aminoácido, ataca o sítio de *splicing* 3' do *intron*, unindo os dois *éxons*. Esse autoprocessamento da reação do RNA é conhecido como *self splicing*.



Pesquise mais

Veja, no link a seguir, o conteúdo dinâmico da transcrição do RNA. No canto esquerdo da figura aparecem setas em laranja; clicando nelas você poderá visualizar o processo do mRNA e do tRNA. Na próxima etapa, passando o cursor no desenho de nucleotídeos de RNA, aparecerão as bases ligadas. Clicando nas próximas setas, você verá a formação do código genético e todas as suas possibilidades de formação, apenas passando o cursor em cima do quadro. Navegue nesse link, é realmente muito interessante.

KIRK, John. **DNA translation**. Disponível em: <<http://www.johnkyrk.com/DNAtranslation.pt.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

O código genético

O código genético é conhecido como uma sequência de nucleotídeo traduzida na sequência de aminoácidos de uma proteína, o qual é altamente conservado entre as espécies. Cada trinca de bases do mRNA forma os códons. Esses códons são reconhecidos pela aminoacil-tRNA, uma molécula adaptadora que transporta o aminoácido para os ribossomos. Existem quatro nucleotídeos que são repetidos no códon, portanto há 64 possibilidades de códon para apenas 20 aminoácidos. De uma forma simples, podemos dizer que a sequência de bases contidas em um gene determina a sequência de aminoácidos da cadeia polipeptídica, de modo que a proteína fabricada esteja de acordo com o material genético.

As principais características do código genético são que ele é formado por trincas de bases de códons e que é universal, portanto os códons determinam os mesmos aminoácidos em todos os seres vivos.

Sem medo de errar

Vamos agora voltar às situações apresentadas no Diálogo Aberto. A advogada Eleonora, de 32 anos, possui experiência em processos civis e tem como nova cliente Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, grávida de 6 meses, a qual enfrenta problemas conjugais com o marido Rubens. Por coincidência, Bruno, também advogado do escritório em que Eleonora trabalha, recebera a visita de Rubens com a solicitação de abertura de processo de separação com Rita de Cássia e para entrar com o pedido de teste de paternidade, porém exige que seja realizado no Instituto de Criminalística do Estado, pois acusa sua esposa de crime de adultério. Assim como Eleonora, Bruno abre o processo para comprovação de paternidade e sugere que Rubens e Rita de Cássia façam os exames no Laboratório Positivo, pois para realizar o teste de DNA no Laboratório do Instituto de Criminalística do Estado precisariam de um documento criminal judicial, e atualmente adultério não é considerado crime. Diante dessa situação, qual é o material que se deve coletar na identificação da informação genética? Esse procedimento é universal para todos os laboratórios de análises de DNA?

As amostras de DNA são por meio de pelos, sangue, pedaços de pele, esperma, entre outros, porém o material mais utilizado para o teste de DNA para detecção da paternidade são amostras de sangue dos pais da criança, juntamente com o sangue da criança. Esse procedimento é usual na maioria dos laboratórios de análises para identificação de DNA.

Avançando na prática

Replicação do DNA

Descrição da situação-problema

Murilo, um estudante da Faculdade de Bioquímica, analisando a dupla hélice de DNA, verificou que os conteúdos das bases de uma

molécula de DNA são iguais. Intrigado com esse fato, questionou ao seu professor de Genética que, se o conteúdo de AT (Adenina-Timina) de uma molécula de DNA é de 44%, quais são as porcentagens das quatro bases (A, T, G e C) nessa molécula?

Diante do contexto estudado nesta seção, com relação à estrutura do DNA, como você resolveria esse problema colocado por Murilo, já que os conteúdos das bases de uma molécula de DNA são iguais?

Resolução da situação-problema

Para ajudar a resolver a situação colocada por Murilo no cálculo da porcentagem de cada base da molécula de DNA, podemos partir da indicação de que o número de bases A tem que ser igual ao de T, enquanto o número de bases C será sempre igual ao de G. Se o conteúdo de AT é de 44% e como $A = T$, podemos separar a metade para cada base, em que o conteúdo de A é de 22% e o conteúdo de T é de 22%. Continuando neste mesmo raciocínio, o conteúdo de GC é de $100 - 44 = 56\%$, então $G = C$, o conteúdo de G ficará de 28% e de C de 28%.

Concluimos então que todas as bases nitrogenadas contêm o mesmo conteúdo em uma molécula de DNA $A=22\%$, $T=22\%$, $G=28\%$ e $C=28\%$, no total de 100%.

Faça valer a pena

1. Desde o início do século XX, os cientistas argumentavam sobre a informação genética; na década de 1940, vários pesquisadores mostraram que o elemento que contém a informação genética nos cromossomos é a molécula de DNA. Em 1950, dois pesquisadores demonstraram a estrutura molecular detalhada do DNA e deduziram que o DNA contém a informação descrita em código genético.

Assinale a alternativa que corresponde aos nomes dos pesquisadores que demonstraram a estrutura do DNA de forma detalhada.

- a) James Watson e Francis Crick.
- b) Johann Friedrich Miescher e Albrecht Kossel.

- c) Phoebus Levine e Walter Jacobs.
- d) Friedrich Griffith e Maurice Wilkins.
- e) Linus Pauling e Erwin Chargaff.

2. Para que exista a síntese de novas fitas de DNA, é necessária a adição de iniciadores chamados de _____. Para que esse processo ocorra, utilizam-se dois _____, sendo um na extremidade da fita molde, que servirá para conduzir a síntese da fita, e outro mais para o interior da forquilha de replicação.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas.

- a) *primers; primers.*
- b) *introns; splicing.*
- c) *splicing; éxons.*
- d) *splicing; primers.*
- e) *introns; éxons.*

3. Os RNAs são diferenciados em três grupos. Julgue cada afirmativa como Falsa (F) ou Verdadeira (V):

- () RNAmensageiros(mRNAs), que são lidos pelos ribossomos e trazem a informação genética para a síntese de proteínas.
- () RNA ribossomais (rRNAs), que, juntamente com diferentes proteínas, formam os ribossomos. Cada ribossomo possui duas subunidades diferentes, na menor subunidade encontra-se um rRNA e na maior subunidade existem dois rRNAs, separados no citosol e que se unem na síntese de proteínas.
- () RNA transportadores (tRNAs), que são carregados com aminoácidos de forma precisa pela enzima aminoacil-tRNA sintase. Esses tRNAs possuem a função de trazer ao ribossomo o aminoácido reconhecido pelo códon.

De acordo com o contexto, assinale a alternativa que apresenta a sequência correta:

- a) V, V, V.

b) V, F, V.

c) F, V, V.

d) F, F, V.

e) V, V, F.

Seção 1.3

Metodologias laboratoriais e moleculares em genética

Diálogo aberto

Prezado aluno, para dar continuidade à Unidade 1 de Genética, vamos rever o caso do Laboratório Positivo, o laboratório mais conceituado da região do Estado do Paraná e especialista em testes de paternidade de pacientes particulares ou de processos judiciais. A advogada Eleonora de 32 anos tem experiências em processos civis e tem como nova cliente Rita de Cássia, 26 anos, artista plástica, mãe de Gabriel, grávida de 6 meses. Rita enfrenta com problemas conjugais, pois o marido Rubens a acusa de adultério. Por coincidência, Bruno, também advogado do escritório em que Eleonora trabalha, recebera a visita de Rubens, marido de Eleonora, que entrou com um processo judicial solicitando o exame de DNA para a comprovação da paternidade.

O Laboratório Positivo recebeu a visita de Rita de Cássia e de Rubens para a realização do exame de DNA e, apesar de ser um laboratório particular e de propriedade dos pais de Rita de Cássia, mantém como prioridade a ética, o sigilo e o profissionalismo, assim como ocorre com qualquer outro exame que seja realizado no laboratório. Você saberia explicar como é o processo de coleta e extração de DNA desses materiais? E como é feita a extração de DNA do feto de Rita de Cássia?

Para que você consiga responder a essas perguntas, vamos estudar nesta seção algumas das principais metodologias laboratoriais envolvidas na Genética Humana, são elas: Extração de DNA, PCR e Eletroforese.

Então vamos lá!

Não pode faltar

A célula produz milhares de macromoléculas diferentes e contém um genoma com um tamanho de bilhões de pares de bases. Para entendermos melhor o funcionamento dos processos genéticos da célula, é necessário compreendermos que há uma variedade de abordagens experimentais realizadas, como métodos para: separar macromoléculas individuais de misturas encontradas na célula; dissecar o genoma em segmentos com tamanho adequado para a manipulação; analisar sequências de DNA específicas; usar modelos de organismos apropriados que contêm as ferramentas para análise genética. O sucesso desses métodos foi o que motivou o desenvolvimento no campo da biologia molecular durante as últimas décadas.

Atualmente, por meio da extração do DNA, é possível realizar em grande escala experimentos moleculares do conjunto de DNA, RNA e proteínas da célula. Abordagens genômicas, proteômicas e o número crescente de sequências genômicas disponíveis fazem com que seja possível realizar comparações em larga escala entre os genomas de organismos diferentes ou identificar todas as proteínas fosforiladas de determinados tipos celulares.

Nesta seção, estudaremos os métodos mais utilizados em Genética e que possibilitam investigar a função de proteínas individuais, bem como realizar análises de larga escala em genomas. Esses métodos foram desenvolvidos a partir do conhecimento das propriedades das macromoléculas biológicas. As características de pareamento entre bases do DNA e do RNA tornaram possível o desenvolvimento de técnicas de hibridização que permitem, por exemplo, a identificação da expressão gênica do genoma completo. A atividade das DNA-polimerases, endonucleases de restrição e DNA-ligases contribuiu para o surgimento das técnicas de clonagem de DNA e da reação em cadeia da polimerase (PCR), derivado do inglês Polymerase Chain Reaction, que possibilitam o isolamento de qualquer segmento de DNA.

Essas metodologias foram chamadas de tecnologia do DNA recombinante, com as quais genes específicos puderam ser isolados em quantidade, modificados e reintroduzidos em células e até em

organismos. A manipulação *in vitro* de ácidos nucleicos depende da disponibilidade de enzimas que cortam, ligam e replicam o DNA e também que transcrevem de forma reversa o RNA. Enzimas de restrição cortam as moléculas do DNA em fragmentos bem específicos, a fim de que possam ser manipulados. As enzimas DNA-ligasas unem fragmentos de DNA que foram gerados pelas enzimas de restrição. O acesso às DNA-ligasas e aos vários tipos de enzimas de restrição possibilita a transferência de sequências específicas de uma molécula de DNA para outra, criando, assim, moléculas de DNA não encontradas na natureza, as moléculas de DNA recombinantes.

A manipulação *in vitro* também ocorre no pareamento de bases, em que se reconhecem as moléculas de DNA e de RNA. Na técnica de DNA recombinante, o pareamento de bases é utilizado para construção de novas combinações de DNA. Essa tecnologia tem oferecido à medicina e à indústria eficientes alternativas de produção de proteínas em grande escala.

Ácidos nucleicos, proteínas e outras moléculas biológicas apresentam carga elétrica, o DNA e o RNA possuem carga negativa e, quando colocados em um campo elétrico, migram em direção ao polo positivo.



Assimile

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica simples, na qual moléculas de DNA ou DNA complementar (cDNA) são amplificadas milhões de vezes de maneira bem rápida. O procedimento é realizado *in vitro*, gerando DNA em quantidade suficiente para futuras análises.

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

O princípio do **método de PCR** permite a amplificação de segmentos da molécula de DNA. A reação de amplificação contém o DNA com uma sequência-alvo para ser amplificada, uma DNA-polimerase termoestável, dois oligonucleotídeos iniciadores, desoxirribonucleotídeos conhecidos como dNTPs, tampão de reação e concentração adequada de cloreto de magnésio (MgCl₂). Os componentes da reação são misturados em uma amostra que é colocada em um aparelho chamado de termociclador, que possibilita o aquecimento e o resfriamento rápido das amostras.

O processo se inicia com o aquecimento a 95°C, que possibilita a **desnaturação** do DNA-alvo; após esse período, ocorre a redução da temperatura para 45-65°C, que será dependente da sequência de bases do iniciador, sendo maior para sequências com mais conteúdo de G+C e menor para sequências com menos conteúdo de A+T, proporcionando o **anelamento** dos iniciadores. A temperatura de 68-72°C viabiliza a extensão da cadeia de DNA, chamada de **polimerização**. As etapas de desnaturação são repetidas muitas vezes, assim como o anelamento e a polimerização, ocorrendo de 20 a 30 ciclos, e todos os processos possibilitam a amplificação do DNA-molde.

As condições iniciais para a amplificação, como concentrações de magnésio, de enzima, de *primers* e temperatura de hibridização, devem ser definidas para cada par de iniciadores também é muito importante que cuidados especiais sejam tomados no momento da preparação para evitar possíveis contaminações por DNA exógenos.

Após 20 ciclos de amplificação do número de moléculas, o final do processo pode chegar a um milhão de cópias, caso a eficiência seja de 100%, pois a amplificação da região delimitada pelos dois iniciadores ocorre de forma exponencial. Geralmente, a eficiência do processo é de 60% a 80%, que já é um número considerável, por isso é fundamental a presença de um método de detecção da acumulação dos produtos de PCR. O aparelho, para realizar a termociclagem, também precisa ser capacitado para registrar os resultados de cada ciclo de PCR em tempo real.



Refleta

Analisando o processo da técnica do PCR, você pode estar se perguntando: essa amplificação do número de moléculas do DNA-molde serve para quais pesquisas? O avanço da técnica de PCR possibilitou o desenvolvimento de metodologias para o acompanhamento de amplificação do DNA, como identificação genética, amplificação de regiões específicas do genoma ou de transcritos, análise de polimorfismos de DNA, diagnósticos de doenças genéticas e infecciosas, medicina forense, controle de qualidade industrial, entre outros.

Elektroforese

A separação das moléculas de DNA e de RNA é feita pela técnica de **elektroforese em gel**, em que as moléculas lineares de DNA são separadas de acordo com seu tamanho. Essas moléculas de DNA são submetidas a um campo elétrico, por uma matriz de gel que é semelhante a uma gelatina, porém porosa. Quando o DNA é submetido a um campo elétrico, suas moléculas que têm carga negativa migram por meio do gel em direção ao polo positivo. Essas moléculas de DNA são flexíveis e ocupam um volume efetivo na matriz do gel, que atua como uma peneira por onde passam tais moléculas. Moléculas grandes de DNA possuem mais dificuldade de passar através dos poros do gel e, por isso, migram mais lentamente do que as moléculas menores de DNA. Após o período de migração ou corrida do polo negativo para o polo positivo pelo gel, as moléculas de tamanho diferentes podem ser separadas, pois percorrem diferentes distâncias.

Para analisar os resultados do experimento de elektroforese em gel é preciso corar o DNA no próprio gel, a fim de que o torne visível. O brometo de etídio é um dos compostos que se ligam a uma molécula de DNA presente no gel e, quando submetido à luz ultravioleta (UV), fluoresce em cor avermelhada. Atualmente, os laboratórios utilizam corantes não mutagênicos que coram o DNA de verde ou azul, e alguns deles não necessitam de luz UV para serem visualizados; já o brometo de etídio é um poderoso e perigoso mutagênico e sua radiação pode causar queimaduras severas.

Visualização

Após o término da elektroforese, a molécula de DNA pode ser visualizada devido aos corantes fluorescentes colocados na solução. Essas moléculas coradas aparecem como "bandas", e cada uma revela a presença de moléculas de DNA com tamanho específico. Os fragmentos de DNA de fita dupla são visualizados com luz UV quando o gel for fotografado, em seguida, são desnaturados *in situ* pela imersão do gel em uma solução de hidróxido de sódio e transferidos para uma membrana de nitrocelulose, exatamente na mesma posição que estavam no gel de agarose, criando assim uma réplica do gel. Esse método é conhecido como **Southern blot**.



Southern blot é uma das técnicas de hibridização mais importantes para se detectar sequências específicas de DNA.

A **hibridização** de ácidos nucleicos se baseia na capacidade de cadeias de DNA e RNA formarem moléculas de fita dupla estáveis, por meio do pareamento de bases complementares. Essa técnica identifica e determina a localização de sequências específicas de ácidos nucleicos como um genoma, uma população de moléculas de DNA recombinante ou mesmo uma mistura de moléculas de RNA. Pode-se utilizar uma fita de ácido nucleico como sonda para outra fita parcial ou total complementar quando as condições físicas de hibridização podem ser alteradas, nesse caso são chamadas de condições de estringência. Em condições de estringência severa, ou seja, quando submetida a altas temperaturas e baixas concentrações de sais, a sequência utilizada como sonda somente vai hibridizar com uma sequência exatamente complementar. Caso a estringência seja muito reduzida, a sonda hibridizará regiões parcialmente complementares, perdendo-se com isso a especificidade. Inúmeras técnicas que utilizam a capacidade de pareamento entre os ácidos nucleicos são utilizadas para a triagem (*screening*) e o isolamento de sequências específicas; a maioria delas funciona como uma réplica do DNA.

O fragmento que servirá como sonda para a hibridização pode ser marcado por diversas técnicas, e uma delas é um método de marcação alternativo que não envolve a utilização de isótopos radioativos e que se fundamenta na marcação direta do fragmento de DNA, que atuará como uma sonda com a enzima peroxidase extraída de raiz forte, obtida por meio da desnaturação completa para fornecer fragmentos de fita simples. A peroxidase complexada com um polímero carregado positivamente é então adicionada e forma uma ligação fraca com a fita de ácido nucleico, por causa da atração das cargas positivas e negativas. A adição de uma solução de glutaraldeído promove ligações químicas cruzadas, de modo que a sonda fica marcada com a enzima. Após a sonda ser marcada, pode ser utilizada para hibridização com um DNA ou RNA-alvo imobilizado sobre uma membrana de temperatura de 42°C, que garante a

atividade da enzima.

Northern blot é uma técnica semelhante à de *Southern blot* que utiliza RNA em vez de DNA fixado ao filtro. Essa técnica é utilizada na pesquisa em biologia molecular para estudar a expressão gênica e verificar se determinado gene de um genoma é ou não transcrito em RNA e para quantificar essa transcrição.



Pesquise mais

Para que você entenda melhor o conteúdo desta seção, assista ao vídeo da professora de Genética e Bioestatística da Faculdade de Medicina da USP, Cintia Fridman Rave, que apresenta as Técnicas de Biologia Molecular – PCR.

Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?itemId=1965>>.
Acesso em: 22 out. 2016.

Assista também ao Sequenciamento do DNA.

Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?itemId=1966>>.
Acesso em: 22 out. 2016.

Também assista ao vídeo final sobre as Técnicas de Biologia Molecular em 3D.

Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?itemId=2153>>.
Acesso em: 22 out. 2016.

Uma das pesquisas mais marcantes da ciência genética no início do século foi a publicação de dados do sequenciamento completo do genoma humano. Os investimentos no projeto de sequenciamento do genoma humano estimularam o desenvolvimento de novas tecnologias, permitindo uma revolução nos estudos genômicos dos mais diversos organismos.

A estratégia mais comum para o sequenciamento de genomas tem sido ainda a de sequenciamento por *shotgun*, da metodologia de Sanger, em que o DNA genômico é quebrado aleatoriamente e os fragmentos são clonados. Após a **montagem do genoma**, os genes são identificados por um procedimento de **anotação**. A partir do desenvolvimento da técnica de sequenciamento de DNA por Sanger, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas, possibilitando mais rapidez na decifração das sequências dos genomas e a um custo

cada vez menor.

Em nível transcricional, o sequenciamento em grande escala de DNA complementar (cDNA) tem sido considerado uma alternativa da expressão gênica. Essa tecnologia denominada *serial analysis of gene expression* (SAGE), que em português significa análise seriada da expressão gênica, baseia-se na clonagem de sequências consideradas curtas de 14 a 21 pb (pares de bases) de cDNA interligadas, formando etiquetas conhecidas como *tags*, que são sequenciadas posteriormente. A sequência curta de uma *tag* contém informação suficiente para identificar o gene correspondente, evidenciando a transcrição. Uma das limitações dessa tecnologia é a necessidade de clonagem e sequenciamento pelo método de Sanger, o que faz que ela seja trabalhosa e muito cara.



Pesquise mais

Leia mais sobre os processos que podem ocorrer *in vitro* por mecanismos que "mimetizam" os mecanismos de replicação e transcrição por reação de amplificação em cadeia da DNA polimerase (PCR) e por RT-PCR, que corresponde à reação de transcrição reversa, seguida da amplificação por PCR no artigo de revisão do Grupo Editorial Moreira Jr.

NASCIMENTO, S.; SUAREZ, E. R.; PINHAL, M. A. da S. **Tecnologia de PCR e RT-PCR em tempo real e suas aplicações na área médica.** Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4499>. Acesso em: 22 out. 2016.

Pensando nas informações geradas por sequenciamento dos genomas, análise e interpretação da função dos genes dos mais diversos organismos e em grande escala, os estudos também direcionaram para as análises dos genes que codificam proteínas. O conjunto dessas proteínas expressas por um genoma é chamado de **proteoma**, que faz parte da identificação completa de proteínas produzidas por uma célula ou tecido que é conhecida como **proteômica**.

As principais técnicas utilizadas na análise proteômica estão envolvidas no fracionamento das proteínas, e os métodos mais utilizados são: eletroforese em gel de poliacrilamida, que conta com a presença do detergente dodecil sulfato de sódio (SDS); eletroforese

bidimensional em gel de poliacrilamida; e a cromatografia líquida, que pode envolver a cromatografia de afinidade, fase reversa ou troca iônica. À medida que mais proteínas de ligação do DNA são identificadas, os aminoácidos associados à ligação em sequências específicas do DNA tornam-se identificáveis.



Exemplificando

Após conhecer essas técnicas, você saberia dizer qual é a importância da extração de DNA em um procedimento de PCR? A primeira etapa na utilização de técnicas moleculares é realizada pela extração de DNA. Esse processo é fundamental, pois obtém alta eficiência de amplificação nos protocolos que usam Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Um modelo simples de extração de DNA é realizar o experimento em uma banana, em que um pedaço da banana é amassado até formar uma pasta, que é então transferida para um Becker; ao mesmo tempo, em outro Becker serão misturados água, detergente e sal de cozinha. Colocar essa mistura sobre a banana macerada e misturar levemente com o bastão; passar a mistura pelo coador, metade desse líquido deve ser colocado em um tubo de ensaio, sobre a solução; adicionar dois volumes de álcool comum. Aguardar três minutos para a precipitação do DNA e utilizar o bastão de vidro para enrolar as moléculas de DNA. A técnica de PCR foi criada para se obter a amplificação seletiva de determinada região de uma molécula de DNA. O importante é entender que apenas uma molécula de DNA pode servir de molde para a produção de milhares de cópias da molécula-alvo.

Sem medo de errar

Agora que você estudou as metodologias laboratoriais de análises moleculares que são aplicadas na genética e na saúde, vamos rever o caso apresentado no início desta seção. O Laboratório Positivo recebeu a visita de Rita de Cássia e de Rubens para a realização do exame de DNA e, apesar de ser um laboratório particular e de propriedade dos pais de Rita de Cássia, mantém como prioridade a ética, o sigilo e o profissionalismo, assim como ocorre com qualquer outro exame que seja realizado no laboratório. Você saberia explicar como é o processo de coleta e extração de DNA desses materiais?

O material mais utilizado para a extração do DNA humano são os leucócitos contidos no sangue. O processo de extração de

DNA, basicamente, consiste na lise das membranas das células para a liberação e separação do DNA dos componentes proteicos. O método para a extração de DNA a partir de sangue periférico é considerado o mais rápido, seguro e econômico.

E como é feita a extração de DNA do feto de Rita de Cássia? A metodologia envolve a coleta de sangue periférico materno para a separação do plasma, e desse plasma obtido se extrai o DNA fetal pela técnica da reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR em tempo real) a partir da 5ª semana de gestação.

Avançando na prática

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Descrição da situação-problema

Karen e Raquel foram adotadas por famílias diferentes na infância. Como são muito parecidas e estudam no mesmo colégio, descobriram que foram deixadas em um orfanato pelos pais na mesma data e ano de registro, porém eram muito pequenas e ficaram por pouco tempo nesse orfanato; além disso, o orfanato foi desativado há anos. Elas então decidiram fazer o teste de DNA para a comprovação do parentesco no Laboratório Positivo. Diante desse caso, você saberia dizer se o teste de DNA de Karen e Raquel será realizado com a mesma técnica que o teste de paternidade?

Resolução da situação-problema

Para a descoberta de vínculo genético entre irmãos, são realizados testes de DNA especialmente desenvolvidos para a comprovação de parentesco, porém são um pouco diferentes do teste de paternidade, pois são mais complexos, devendo ser realizados também testes de cromossomos X e Y, além do teste de DNA pela técnica de PCR, entre outros, dependendo do laboratório. No caso de Karen e Raquel, elas não sabem quem são seus pais, e por isso não conseguem obter amostras dos pais biológicos para a realização do teste de paternidade; os pesquisadores então analisarão apenas o material genético que é compartilhado entre as duas.

Faça valer a pena

1. Os métodos mais utilizados em Genética possibilitam investigar a função de proteínas individuais, bem como realizar análises de larga escala em genomas.

- I – Esses métodos foram desenvolvidos a partir do conhecimento das propriedades das macromoléculas biológicas.
- II – As características de pareamento entre bases do DNA e do RNA tornaram possível o desenvolvimento de técnicas de hibridização que permitem, por exemplo, a identificação da expressão gênica do genoma completo.
- III – A atividade das DNA-polimerases, endonucleases de restrição e DNA-ligases permitiu o surgimento das técnicas de clonagem de DNA e da reação em cadeia da polimerase (PCR).
- IV – O PCR, derivado do inglês *polymerase chain reaction*, permite o acoplamento de apenas um segmento de DNA.

De acordo com os métodos mais utilizados em Genética, são afirmativas corretas:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) I, II e III.
- d) I, II e IV.
- e) I, II, III e IV.

2. Enzimas de restrição cortam as moléculas do DNA em fragmentos bem específicos, a fim de que possam ser manipuladas. As enzimas DNA-ligases unem fragmentos de DNA que foram gerados pelas enzimas de restrição. O acesso às DNA-ligases e aos vários tipos de enzimas de restrição possibilitam a transferência de sequências específicas de uma molécula de DNA para outra, criando assim moléculas de DNA não encontradas na natureza.

De acordo com o texto, como são chamadas as moléculas que não são encontradas na natureza?

- a) DNA recombinante.
- b) DNA complementar.
- c) DNA ribossômico.
- d) DNA mitocondrial.
- e) DNA transportador.

3. O avanço da técnica de _____ possibilitou o desenvolvimento de metodologias para o acompanhamento de amplificação do _____ como identificação genética, amplificação de regiões específicas do genoma ou de transcritos, análise de polimorfismos de _____, diagnósticos de doenças genéticas e infecciosas, medicina forense, controle de qualidade industrial, entre outros.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas.

- a) PCR, DNA, DNA
- b) cDNA, PCR, RNA
- c) CDNA, DNA, RNA
- d) PCR, cDNA, tDNA
- e) PCR, PCR, DNA

Referências

ÁRIAS, G. **Em 1953 foi descoberta a estrutura do DNA**. Passo Fundo: Embrapa Trigo, 2004. 22 p. (Embrapa Trigo. Documentos Online; 44). Disponível em: <http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do44.htm>. Acesso em: 16 out. 2016.

FANTAPPIÉ, M. **Epigenética e memória celular**. Disponível em: <<http://www.revistacarbono.com/wp-content/uploads/2013/06/Marcelo-Fantappie-Epigen%C3%A9tica-e-Mem%C3%B3ria-Celular.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2016.

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S.R.; LEWONTIN, R. C.; GELBART, W. M.; MILLER, J.H; SUZUKI, D. T. **Introdução à Genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KIRK, J. **Chromosome structure**. 2016. Disponível em: <<http://www.johnkyrk.com/chromosomestructure.pt.html>>. Acesso em: 7 out. 2016.

_____. **DNA anatomy**. Disponível em: <www.johnkyrk.com/DNAanatomy.html>. Acesso em: 15 out. 2016.

_____. **DNA replication**. Disponível em: <www.johnkyrk.com/DNAreplication.html>. Acesso em: 15 out. 2016.

_____. **DNA transcription**. Disponível em: <www.johnkyrk.com/DNAtranscription.html>. Acesso em: 15 out. 2016.

_____. **DNA translation**. Disponível em: <www.johnkyrk.com/DNAtranslation.html>. Acesso em: 15 out. 2016.

KLUG, William et al. **Conceitos da genética**. Trad. Maria Regina Borges Osório, Rivo Fisher. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&id=4LAp7ih7_rcC&dq=artigos+sobre+estrutura+do+cromossomo&q=cromossomo#v=onepage&q&f=true>. Acesso em: 7 out. 2016.

NASCIMENTO, S.; SUAREZ, E. R.; PINHAL, M. A. S. **Tecnologia de PCR e RT-PCR em tempo real e suas aplicações na área médica**. Grupo Editorial Moreira Jr. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4499>. Acesso em: 22 out. 2016.

RAVE, C. F. **Técnicas de biologia molecular – PCR**. Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=1965>>. Acesso em: 22 out. 2016.

_____. **Sequenciamento do DNA**. Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=1966>>. Acesso em: 22 out. 2016.

_____. **Técnicas de biologia molecular em 3D**. Disponível em: <<http://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=2153>>. Acesso em: 22 out. 2016.

UFPE. **DNA: estrutura e replicação**. Disponível em: <https://www.ufpe.br/biolmol/aula2_DNAestrutrep.htm>. Acesso em: 15 out. 2016.

WATSON, J. D.; BAKER, T. A.; BELL, S. P.; GANN, A.; LEVINE, M.; LOSICK, R. **Biologia molecular do gene**. 7. ed. Porto Alegre: ARTMed, 2015.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia molecular básica**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Herança monogênica

Convite ao estudo

Bem-vindo à segunda unidade da disciplina de Genética. Para dar continuidade ao estudo, podemos recordar que na primeira unidade compreendemos que a base molecular da informação genética é o estudo de todos os aspectos dos genes, que por sua vez são definidos como as unidades fundamentais da informação biológica. Conhecemos também a estrutura do DNA, RNA e a síntese de proteínas, e, por fim, as metodologias laboratoriais de análises moleculares aplicadas à extração de DNA.

Nesta Unidade 2 você vai conhecer o que é herança monogênica, iniciando na Seção 2.1 com as Leis de Mendel (primeira e segunda Lei de Mendel e a herança mendeliana) e sua história. Na Seção 2.2, você estudará os padrões clássicos e não clássicos de herança gênica, os erros inatos do metabolismo, a genética dos grupos sanguíneos ABO e das hemoglobinopatias, e, por fim, na Seção 2.3, o que é o aconselhamento genético, a análise de heredogramas e os distúrbios autossômicos recessivos e dominantes.

Para melhor compreensão dos assuntos da Unidade 2, o contexto de aprendizagem que será apresentado contará com a presença de Clarice, uma jovem universitária da cidade do Rio de Janeiro, de 20 anos, que juntamente com sua família descobriu recentemente que seu pai Alberto, de 50 anos, teve uma filha na adolescência, Thais, de 33 anos. Alberto nunca soube do parentesco com Thais, apesar de achar que ela era um pouco parecida com ele, pois a mãe de Thais, Jussara, de 49 anos, uma namorada da adolescência, nunca contou a ele nem a ninguém quem era o pai de Thais. Jussara tinha 16 anos quando engravidou

e Alberto é filho dos patrões da mãe de Jussara. Para não ser julgada como interesseira ou por medo de que sua mãe fosse demitida, na época da gravidez resolveu se mudar para a casa de sua tia, no interior de São Paulo, e nunca contou quem era o pai de Thais. Há seis meses Thais está muito doente e, segundo a equipe médica que a acompanha, ela precisará passar por um transplante de medula óssea devido a um câncer e de pessoas compatíveis para o transplante, Jussara tomou a decisão de contar para sua mãe, que ainda trabalha na casa dos pais de Alberto, sobre o parentesco com ele.

No decorrer desta unidade de ensino, apresentaremos situações relacionadas à hereditariedade; vamos conhecer as leis e os processos que levaram aos estudos de herança gênica, os erros inatos do metabolismo e o cálculo de riscos na análise de heredogramas que podem resolver essas situações-problema.

Seção 2.1

Leis de Mendel

Diálogo aberto

Para iniciarmos a Seção 2.1 vamos rever o caso de Clarice, de 20 anos, que recentemente descobriu que tem uma irmã paterna, Thais, de 33 anos. Seu pai Alberto nunca soube do parentesco com ela, apesar de achá-la um pouco parecida com ele, pois a mãe de Thais, Jussara, de 49 anos, uma namorada da adolescência, nunca contou a ele nem a ninguém quem era o pai de Thais. Na infância, Thais passava as férias de final de ano com a avó no Rio de Janeiro, que mora na casa dos pais de Alberto. Como este também mora no Rio de Janeiro e seus filhos também brincavam na casa de seus pais, Thais e Clarice são amigas desde a infância. Clarice tem olhos castanhos e pele branca, bem parecida com a mãe Vitória, já Thais tem olhos verdes e pele branca, bem parecida com o pai Alberto, já que sua mãe Jussara tem olhos castanhos e pele morena. Para ajudar Clarice a entender esse caso, você saberia explicar a razão dessa semelhança entre Alberto e Thais? Qual é a Lei de Mendel descrita na situação-problema? Para responder essas perguntas é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá então?

Não pode faltar

Vamos dar início à primeira seção da Unidade 2 conhecendo um pouco da história da Genética e seu impacto na área da saúde nos últimos tempos.

Os humanos são considerados seres únicos entre os organismos vivos, pois desenvolveram linguagens que permitem interações complexas e significativas de emoções e ideias. Há pouco mais de um século era natural imaginar que toda vida humana começa e termina em um tempo fixo e que toda espécie humana e todas as outras formas de vida deveriam ter sido criadas em um momento exato. Há quase 150 anos essa crença foi seriamente questionada pela primeira vez quando Charles Darwin e Alfred R. Wallace propuseram

suas teorias de evolução, baseando-se na seleção da espécie mais adaptada. Darwin e Wallace sugeriram que as diversas formas de vida não seriam constantes, mas que dariam continuamente origem a plantas e animais diferentes, alguns dos quais se adaptariam para a sobrevivência e se multiplicariam de forma mais eficiente. Nessa época, os pesquisadores não conheciam a origem dessa variação contínua, porém perceberam que para formar as bases da evolução essas novas características deveriam persistir na progênie.

No fim do século XIX, as discussões científicas foram praticamente concluídas tanto no que diz respeito à ocorrência seletiva de registros fósseis do passado geológico quanto no que corresponde à distribuição geográfica atual de plantas e animais, sendo explicadas admitindo-se que grupos de organismos sofreram evolução contínua e que provavelmente também descendiam de um ancestral comum. A teoria de Darwin constatou que a vida surgiu na Terra há mais de quatro bilhões de anos como uma forma simples, semelhante às bactérias (forma de vida mais simples conhecida), comprovando que a essência da vida é encontrada em organismos muito pequenos e que os princípios básicos se aplicam a todas as formas de vida.

A qualidade de uma célula é sua habilidade de transmitir propriedades hereditárias de uma geração celular para outra, e essa existência de hereditariedade deve ter sido observada pelos primeiros seres humanos na transmissão das características dos genitores para seus descendentes, como a cor de cabelos ou de olhos. Essa observação só veio a ser compreendida no início do século XX, quando a teoria da hereditariedade foi estabelecida. Em 1860 tornou-se conhecida a transmissão hereditária pelo espermatozoide e pelo óvulo; em 1868, Ernst Haeckel postulou que o espermatozoide é composto por material nuclear e que esse núcleo é responsável pela hereditariedade. Então, foram necessários 20 anos de estudos para que a mitose, a meiose e a fertilização fossem compreendidas e para que os pesquisadores pudessem chegar à conclusão de que os cromossomos são identificados como fatores ativos nesse processo, que são igualmente divididos entre as células-filhas e que são portadores da hereditariedade. Os conceitos foram propostos por Gregor Mendel em 1865 em um artigo, no qual o autor descreveu em detalhes os padrões de transmissão das características, suas conclusões sobre os princípios da hereditariedade e sua relevância

para as controversas teorias da evolução.

Na época, a ciência ignorou completamente essas ideias, apesar dos esforços de Mendel para chamar a atenção dos biólogos de seu tempo. Foi então que 16 anos depois da morte de Mendel, em 1900, três pesquisadores de plantas, Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak-Seysenegg, que trabalhavam independentes, cada um com sua experiência em diferentes sistemas, mas semelhantes aos de Mendel, confirmaram o trabalho de Gregor Mendel.

Primeira Lei de Mendel – princípio da segregação independente dos fatores

Os experimentos de Gregor Mendel eram baseados nos resultados de cruzamentos experimentais, conhecidos como cruzamentos genéticos, principalmente as linhagens de ervilhas, as quais diferiam em características bem definidas quanto ao formato da semente, que podia ser lisa ou rugosa, à coloração amarela ou verde, à forma da vagem, que era cheia ou enrugada, e ao comprimento da haste, que era longa ou curta.

Após a definição das linhagens parentais que produziam uma progênie com características idênticas às dos progenitores, Mendel realizou diversos cruzamentos entre progenitores, determinados pela letra (P), que eram diferentes entre si em apenas uma característica, por exemplo, a coloração ou o formato da semente. Todos os descendentes desses progenitores eram conhecidos como F1, ou seja, primeira geração filial e que tinham aparência de apenas um dos genitores, ou do pai ou da mãe.

Quando Mendel fez o cruzamento entre ervilhas com sementes amarelas e ervilhas com sementes verdes, toda a prole apresentou sementes amarelas, portanto a característica que aparece na geração F1 é identificada como dominante, enquanto o traço que não aparece em F1 é identificado como recessivo. Esses resultados ficaram mais claros quando Mendel realizou cruzamentos genéticos entre os indivíduos da F1. Esses cruzamentos mostraram que a característica recessiva reaparecia aproximadamente em 25% da geração F2, enquanto a característica dominante aparecia em 75% dos descendentes. Mendel verificou também que, para cada um

(1) dos sete (7) traços que ele acompanhou, a proporção na F2 de dominantes para recessivos era de aproximadamente 3:1 e que, quando esses experimentos foram realizados até a terceira geração, chamada de F3, todas as ervilhas da geração F2 com traços recessivos geraram progênie pura, ou seja, seus descendentes possuíam traços recessivos. Já as gerações com traços dominantes dividiram-se em dois grupos, que foram um terço puro, descendentes com traços dominantes, e os dois terços restantes produziram uma progênie mista, com proporção de 3:1 de dominantes para recessivos.



Assimile

Mendel interpretou seus resultados da seguinte forma: as diversas características são controladas por pares de fatores, chamados de genes, um fator proveniente do progenitor masculino e o outro proveniente do progenitor feminino. Cada um dos gametas da linhagem lisa possui um alelo para a aparência lisa (R) e cada um dos gametas da linhagem rugosa possui um alelo para a aparência rugosa (r), portanto as linhagens de ervilhas lisas, que são puras, contêm dois alelos do gene para a aparência lisa, ou seja, (RR) dominante, enquanto as linhagens de ervilhas rugosas puras apresentam duas cópias de alelos para a aparência rugosa, ou seja, (rr) recessiva. Na F1 a fertilização entre um cruzamento RR e rr gera uma planta com ambos os alelos Rr, porém, como R é dominante sobre r, as sementes terão aparência lisa.

A aparência ou a estrutura física de um indivíduo refere-se ao **fenótipo**, já sua composição genética refere-se ao seu **genótipo**. Indivíduos com fenótipos idênticos podem apresentar genótipos diferentes, portanto, para determinar o **genótipo** de um organismo, é necessário realizar cruzamentos genéticos por várias gerações.

Genes nos quais ambos os alelos, paterno e materno, são idênticos, por exemplo RR ou rr, são chamados de **homozigotos**, já os genes nos quais os alelos paterno e materno são diferentes, por exemplo Rr, são conhecidos como **heterozigotos**.



Refleta

Um determinado gameta contém uma das duas cópias de um alelo dos genes presentes no organismo original, R ou r, mas nunca ambos. Os dois tipos de gametas são produzidos em números iguais, por isso existe a possibilidade de 50:50 de um dado gameta de ervilha de F1 possuir um determinado alelo R ou r, sendo aleatória a escolha. As proporções de

3:1 não são exatas ao examinar um número limitado de descendentes em F2. Pode ocorrer de a proporção ser levemente maior ou levemente menor, porém, à medida que o tamanho da amostra aumenta, espera-se que a proporção de ervilhas com característica dominante em relação às ervilhas com característica recessiva se aproxime de 3:1.

Na geração F2 o reaparecimento da característica recessiva indica que os alelos não são modificados nem perdidos na geração F1, Rr, mas que os genes dominante e recessivo são transmitidos de forma independente e são capazes de segregar de maneira independente durante a formação das células sexuais. Esses experimentos ficaram conhecidos como a primeira Lei de Mendel, ou seja, princípio da segregação independente dos fatores.

Alguns alelos não são dominantes nem recessivos, às vezes o fenótipo heterozigoto é intermediário entre os dois fenótipos homozigotos.



Exemplificando

O cruzamento entre uma boca-de-leão (Antirrhinum) vermelha pura e uma variedade branca pura, gera uma progênie cor-de-rosa intermediária em F1. Se esses descendentes F1 forem cruzados entre si, a resultante progênie F2 apresentará flores vermelhas, cor-de-rosa e brancas, na proporção 1:2:1 e desse modo, torna-se possível distinguir os heterozigotos dos homozigotos por meio de seus fenótipos. É importante notar que as leis de herdabilidade de Mendel não dependem da dominância de um alelo do gene sobre o outro.

Segunda Lei de Mendel – princípio da distribuição aleatória

Os experimentos de cruzamento para ervilhas que diferiam em mais de uma característica foram prorrogados por Mendel. Ele iniciou com duas linhagens de ervilhas puras, cruzadas entre si: uma das linhagens apresentava sementes lisas e amarelas, enquanto a outra, sementes rugosas e verdes. As sementes lisas e amarelas são dominantes sobre as rugosas e verdes, então a totalidade da geração F1 produziu sementes lisas e amarelas. As sementes da geração F1 foram posteriormente cruzadas entre si, produzindo a progênie numerosa F2, em que os indivíduos foram examinados pela aparência fenotípica da semente. Além desses dois fenótipos originais: liso e

amarelo; rugoso e verde, surgiram dois novos tipos, chamados de **recombinantes**: rugoso e amarelo, e liso e verde.

Com esses estudos, Mendel acreditou novamente que poderia interpretar os resultados obtidos pelo postulado dos genes, caso ele assumisse que cada par de genes era transmitido de forma independente para o gameta durante a formação das células da linhagem germinativa.



Assimile

Qualquer gameta vai conter apenas um tipo de alelo de cada gene, assim os gametas produzidos por uma geração F1 (RrYy) terão as composições RY, Ry, rY ou ry, e nunca terão as composições Rr, Yy, YY ou RR; além disso, todas as possibilidades dos quatro gametas são produzidas com frequências iguais, pois não existe uma tendência de os alelos originados de um só progenitor ficarem juntos. Os fenótipos da progênie F2 aparecem na proporção de 9 lisas e amarelas, 3 lisas e verdes, 3 rugosas e amarelas, e 1 rugosa e verde.

Esses experimentos ficaram conhecidos como a segunda Lei de Mendel, ou seja, princípio da distribuição aleatória ou di-hibridismo.

Herança mendeliana

Apesar de todas essas descobertas de Gregor Mendel, o que desvalorizou sua pesquisa foi a ausência de fatos consistentes sobre o comportamento dos cromossomos durante a meiose e a mitose. Em 1900, no entanto, esse conhecimento foi reapresentado, quando as leis de Mendel foram então confirmadas; em 1903 um biólogo norte-americano, chamado Walter S. Sutton, destacou a importância de o conjunto cromossômico ser diploide, ou seja, conter dois conjuntos semelhantes morfológicamente, em que durante a meiose cada gameta recebe apenas um cromossomo de cada par de homólogos. Sutton, além de explicar os resultados de Mendel, que os genes faziam parte do cromossomo, propôs ainda que os genes para as sementes amarelas e verdes eram carregados por um determinado par de cromossomos e que os genes para sementes lisas e rugosas eram carregados por um par diferente, explicando as proporções de segregação 9:3:3:1 observadas experimentalmente.

O princípio da distribuição aleatória de Mendel está baseado em

genes localizados em diferentes cromossomos, que se comportam de maneira independente durante a meiose, porém dois genes não são distribuídos de forma independente, pois estão localizados no mesmo cromossomo onde os genes estão ligados. Assim que foi possível a identificação de um grande número de genes mutantes nas análises de cruzamentos, diversos exemplos de distribuição não aleatória foram encontrados. Em todos os casos, o número de grupos de ligação foi idêntico ao número de cromossomos haploides, por exemplo, existem quatro grupos de genes ligados na *Drosophila* e quatro cromossomos morfológicamente distintos em uma célula haploide. A ligação nunca é completa, a probabilidade de dois genes do mesmo cromossomo permanecerem juntos durante a meiose varia desde pouco menos de 100% até quase 50%. Essa variação na ligação sugere a existência de um mecanismo chamado de *crossing-over*, que significa recombinação, para que a permuta de genes entre os cromossomos homólogos aconteça.

Pesquise mais

Para fixação do tema desta seção, leia o artigo de ASTRAUSKAS, J.P.; NAGASHIMA, J. C.; SACCO, S.R.; ZAPPA, V. As leis da herança por Gregor Johann Mendel, uma revolução genética. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, ano VII, n.13, jul. 2009. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/qYG3dxvYmiF7rSK_2013-6-24-17-32-26.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2016.

Para melhor entendimento das leis mendelianas, assista ao vídeo sobre a primeira Lei de Mendel – Genética – lei da segregação dos fatores. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=RDgZ6ihemV4>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

Para que você possa compreender melhor também a segunda Lei de Mendel assista ao vídeo no link a seguir. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=ZTun8nRfAa4>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

Sem medo de errar

Vamos agora retomar as situações apresentadas no “Diálogo aberto” e resolvê-las de forma a sanar as dúvidas e refletirmos sobre os problemas que podem ocorrer, revendo o caso de Clarice, de 20 anos, que recentemente descobriu que tem uma irmã paterna, Thais, de 33 anos.

Alberto, o pai de Thais, nunca soube do parentesco com ela, apesar de achá-la um pouco parecida com ele, pois a mãe de Thais, Jussara, de 49 anos, uma namorada da adolescência, nunca contou a ele e nem a ninguém quem era o pai de Thais.

Na infância, Thais passava as férias de final de ano com a avó Jussara no Rio de Janeiro, que mora na casa dos pais de Alberto, como este também mora no Rio de Janeiro e seus filhos também brincavam na casa de seus pais, Thais e Clarice são amigas desde a infância. Clarice tem olhos castanhos e pele branca, bem parecida com a mãe Vitória, já Thais tem olhos verdes e pele branca, bem parecida com o pai Alberto, já que sua mãe Jussara tem olhos castanhos e pele morena.

Para ajudar a Clarice a entender esse caso, você saberia explicar a razão dessa semelhança entre Alberto e Thais? Qual é a Lei de Mendel descrita na situação-problema?

Sabemos que segundo Gregor Mendel as diversas características são controladas por pares de fatores, chamados de genes, um fator proveniente do progenitor masculino e o outro proveniente do progenitor feminino, e que a aparência ou a estrutura física de um indivíduo refere-se ao fenótipo, e a sua composição genética ao seu genótipo. Indivíduos com fenótipos idênticos podem apresentar genótipos diferentes, portanto, para determinar o genótipo de um organismo é necessário realizar cruzamentos genéticos por várias gerações.

Diante disso, analisando esses cruzamentos genéticos hereditários com relação à cor dos olhos e cor da pele da família de Clarice, podemos dizer que os genes para um ou mais caracteres são transmitidos aos gametas de forma independente, recombina-se ao acaso e formando todas as combinações possíveis, por isso os genes de Clarice foram determinados por meio dos genes da mãe para cor de olhos e talvez do pai ou da mãe para cor da pele, já que os dois possuem a mesma cor de pele. Para os genes de Thais foram determinados apenas do pai, no caso Alberto, tanto para cor de olhos como para cor da pele, pois Jussara tem olhos castanhos e pele morena.

A lei descrita nessa situação-problema é a da geração F₂, em que o reaparecimento da característica recessiva indica que os alelos não

são modificados nem perdidos na geração F1, mas que os genes dominantes e recessivos são transmitidos de forma independente e são capazes de segregar de maneira independente durante a formação das células sexuais. Esses experimentos foram conhecidos como a primeira Lei de Mendel, ou seja, princípio da segregação independente dos fatores.

Avançando na prática

Herança mendeliana

Descrição da situação-problema

Bruno e Paola são irmãos, são descendentes de alemães e possuem cabelos louros e pele branca como seus pais. Bruno é casado com Gabriela, que tem os cabelos castanhos, a pele morena e está grávida de uma menina. Como os pais de Gabriela, Lucas e Ana, também têm os cabelos castanhos e a pele morena, estão curiosos para saber qual a probabilidade de sua neta, a menina que Gabriela está esperando, nascer morena e com os cabelos castanhos.

Resolução da situação-problema

Esta é uma situação simples de ser compreendida, já que:

Bruno e Paola (cabelos louros e pele branca), genes recessivos, em que louros=ll e branca=bb

Lucas e Ana (cabelos castanhos e pele morena), genes dominantes, em que castanhos=CC e morena=MM

Os casais são da geração F1 da primeira Lei de Mendel.

Como Bruno e Gabriela são os filhos desses casais, nós os consideramos como geração F2 com fenótipos de seus pais, ou seja, cabelos louros=L e pele branca=B *versus* cabelos castanhos=C e pele morena=M. Como estão esperando uma filha, há a probabilidade de essa menina nascer com os cabelos castanhos e pele morena, que é um gene dominante homozigoto, ou de cabelos louros e pele branca, que é um gene recessivo homozigoto, basta realizar o cruzamento segundo o princípio de Mendel para:

Cor de cabelos:

CCxll = Cl,Cl,Cl,Cl, como cabelo castanho é dominante e louro é recessivo, quando o resultado der Cl, significa que a probabilidade de a menina nascer com cabelos castanhos é de aproximadamente 100%.

Cor de pele: MMxbb = Mb, Mb, Mb, Mb, como pele morena é dominante e branca é recessivo, significa que a probabilidade de a menina nascer com pele morena é de aproximadamente 100%.

Faça valer a pena

1. Há pouco mais de um século era natural imaginar que toda vida humana começa e termina em um tempo fixo e que toda espécie humana e todas as outras formas de vida deveriam ter sido criadas em um momento exato. Há quase 150 anos essa crença foi seriamente questionada pela primeira vez, quando Charles Darwin e Alfred R. Wallace propuseram suas teorias de evolução.

As teorias propostas por Charles Darwin e Alfred R. Wallace são baseadas em quê?

- a) Seleção da espécie mais adaptada.
- b) Seleção natural da espécie.
- c) Segregação independente.
- d) Distribuição aleatória da espécie.
- e) Hereditariedade.

2. Gregor Mendel interpretou em seus resultados que as diversas características são controladas por pares de fatores, chamados de _____, um fator proveniente do progenitor masculino e o outro proveniente do progenitor feminino. A aparência ou a estrutura física de um indivíduo refere-se ao _____, e a sua composição genética, ao seu _____.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) genes, fenótipo, genótipo.
- b) genes, genótipo, fenótipo.
- c) genótipos, clone, fenótipo.

d) fenótipos, clone, genótipo.

e) genes, clone, genótipo.

3. Em 1860 tornou-se conhecida a transmissão hereditária pelo espermatozoide e pelo óvulo; em 1868, postulou-se que o espermatozoide é composto por material nuclear e que esse núcleo é responsável pela hereditariedade.

Qual cientista postulou que o espermatozoide é composto por material nuclear e que esse núcleo é responsável pela hereditariedade?

a) Ernst Haeckel.

b) Hugo de Vries.

c) Carl Correns.

d) Erich Von Tschermak-Seysenegg.

e) Alfred R. Wallace.

Seção 2.2

Padrões clássicos e não clássicos de herança gênica

Diálogo aberto

Vamos rever o caso de Clarice, uma jovem universitária da cidade do Rio de Janeiro, de 20 anos, que juntamente com sua família descobriu recentemente que seu pai Alberto, de 50 anos, teve uma filha na adolescência, Thais, de 33 anos. Alberto nunca soube do parentesco com Thais, apesar de achá-la um pouco parecida com ele, pois a mãe de Thais, Jussara, de 49 anos, uma namorada da adolescência, nunca contou a ele nem a ninguém quem era o pai da filha dela.

Jussara tinha 16 anos quando engravidou e Alberto é filho dos padrões da mãe de Jussara. Para não ser julgada como interesseira ou por medo de que sua mãe fosse demitida, na época da gravidez resolveu se mudar para a casa de sua tia, no interior de São Paulo, e nunca contou quem era o pai de Thais. Há seis meses Thais está muito doente e, segundo a equipe médica que a acompanha, ela precisará de cuidados específicos devido a uma anemia chamada talassemia β intermediária. Diferentemente da talassemia menor, Thais precisará de tratamento para que possa ter uma vida saudável, por isso Jussara tomou a decisão de contar para sua mãe, que ainda trabalha na casa dos pais de Alberto, sobre o parentesco com ele. Como Clarice é muito amiga de Thais, ela tomou a decisão de ir até o hospital onde Thais está internada para entender melhor sobre a doença da amiga.

Para ajudar Clarice a entender esse caso, você saberia explicar se a talassemia é uma doença hereditária? Quais são as causas, responder a sintomas e as complicações dessa anemia? Para entender melhor essa doença e responder a essas perguntas é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá?

Não pode faltar

Para dar continuidade à Seção 2.2, vamos relembrar rapidamente que na Seção 2.1 você conheceu um pouco da história da Genética, dos experimentos de Gregor Mendel, com o surgimento da primeira Lei de Mendel ou princípio da segregação independente dos fatores, a segunda Lei de Mendel ou princípio da distribuição aleatória e, seu impacto nos últimos tempos. Você estudou também a herança mendeliana e para dar continuidade a esses estudos, nesta seção você vai entender quais são os padrões clássicos e não clássicos de herança monogênica.

O enfoque genético para a compreensão da propriedade biológica de um ser humano, animal ou vegetal, ou seja, o processo que leva à descoberta de um gene, é encontrar o subgrupo de genes no genoma dessa propriedade biológica. Após a identificação do gene, o modo pelo qual esses genes atuam para determinar a propriedade biológica pode ser acompanhado por meio das variadas pesquisas científicas.

Um dos estudos analíticos para a descoberta do gene baseia-se na detecção de padrões da herança monogênica, que podem ser reconhecidos na prole de alguns tipos de cruzamentos. Esse tipo de análise é realizado por mutantes, organismos individuais com alguma forma alterada de uma propriedade normal. Os padrões de herança monogênica são úteis para a descoberta do gene, não só em genética experimental de organismos modelo, mas também na genética aplicada. Para melhor entendimento, exemplos encontrados na genética humana, tais como a fibrose cística e a doença de Tay-Sachs, são herdados como um único gene mutante.

Após definir o gene principal, os geneticistas podem enfocá-lo em seu DNA e tentar decifrar o defeito celular básico da doença, para que sejam encontradas novas terapias. Na agricultura, por exemplo, esses tipos de padrões de herança monogênica levam à descoberta de mutações que conferem alguma característica desejável, como a resistência a uma doença ou qual é o melhor nutriente encontrado.

A primeira etapa na dissecção genética é obter variantes que diferem na propriedade que está sendo analisada. Por exemplo, suponhamos que tenha sido obtida uma coleção de mutantes

relevantes. A pergunta seria: cada uma das mutações é herdada como um gene único?

Para chegar a essa resposta precisaremos entender os experimentos de Mendel, pois a primeira análise de herança monogênica como uma via para a descoberta do gene foi realizada por ele, ou seja, o padrão clássico da herança monogênica. A escolha do organismo para qualquer pesquisa biológica é crucial, e Mendel escolheu a ervilha-de-cheiro, *Pisum sativum*, como seu organismo de pesquisa e provou que essa escolha foi muito boa, pois o cultivo e a reprodução das ervilhas são fáceis. Mendel não buscou mutantes em ervilhas, visto que ele usou mutantes que já haviam sido encontrados e utilizados em outros experimentos na horticultura, e também não foi uma dissecação genética, pois Mendel não estava interessado nas propriedades das ervilhas, mas no modo pelo qual as unidades hereditárias que influenciam essas propriedades eram herdadas de uma geração para outra. As leis de herança deduzidas por Mendel são exatamente as que usamos hoje na genética moderna para identificar padrões monogênicos de herança. As análises de Mendel referentes à hereditariedade em ervilhas fizeram amplo uso desses cruzamentos, portanto, para fazer um cruzamento em plantas como a ervilha, o pólen é simplesmente transferido das anteras de uma planta para os estigmas de outra, mas, quando o pólen de uma flor cai sobre seus próprios estigmas, esse cruzamento especial é conhecido como **autofecundação**.

Sabemos que o primeiro cruzamento realizado por Mendel foi entre plantas da linhagem de sementes de cor amarela com plantas da linhagem de sementes de cor verde, essas linhagens, portanto, constituem a **geração parental**, abreviada como “P”. A cor da semente é determinada por sua própria composição genética, então as ervilhas resultantes de um cruzamento são a prole e podem ser classificadas pelo fenótipo. Já as proles de ervilhas do cruzamento entre linhagens puras são todas de cor amarela, portanto essa geração é chamada de **primeira geração filial ou F1**. Mendel cultivou as ervilhas de F1 em plantas e autofecundou ou entrecruzou as plantas F1 resultantes para obter a **segunda geração filial ou F2**. A F2 era composta de uma proporção matemática de três quartos de ervilhas amarelas e um quarto de ervilhas verdes; curiosamente, o fenótipo verde, que tinha desaparecido na F1, reapareceu em um quarto dos

indivíduos F2, provando que os determinantes genéticos para verde existiam na F1 amarela, embora não expressos. Em seguida, Mendel autofecundou individualmente plantas crescidas das sementes de F2, tendo observado que as plantas cultivadas das sementes verdes F2, quando autofecundadas, originaram apenas ervilhas verdes. Outro cruzamento que Mendel fez foi da F1 com qualquer planta de semente verde, em que a prole obteve as seguintes proporções: metade amarela e metade verde. Esses dois tipos de cruzamentos – autofecundação e cruzamento F1 com qualquer planta de sementes verdes – deram prole amarela e verde, mas em proporções diferentes.

O modelo de Mendel traduzido atualmente era: um fator hereditário chamado **gene** é necessário para produzir a cor de ervilha; cada planta tem um par desse tipo de gene; o gene existe em duas formas chamadas **alelos**; uma planta pode ser Y/Y, y/y ou Y/y; a barra mostra que os alelos formam um par; na planta Y/y, o alelo Y domina, e, assim, o **fenótipo** será amarelo; o **fenótipo** da planta Y/y define o alelo Y como dominante e o alelo y como recessivo; na **meiose**, os membros de um par de genes separam-se igualmente nos **ovócitos** e **espermatozoides**; essa **separação igual** tornou-se conhecida como **primeira Lei de Mendel** ou lei de segregação igual, assim um único gameta contém apenas um membro de cada par; na **fertilização**, os gametas se fundem de maneira aleatória, independentemente de qual dos alelos ele leva; um ovócito **fertilizado**, a primeira célula que se desenvolve no indivíduo da prole, é chamado de **zigoto**; uma planta com um par de alelos idênticos é chamada de **homozigota**, e uma planta na qual os alelos do par diferem é chamada de **heterozigota**. As combinações alélicas subjacentes aos fenótipos são chamadas de **genótipos**, portanto Y/Y, y/y ou Y/y são todos genótipos.

Compreendemos atualmente, no padrão não clássico da herança monogênica, que pares de genes estão situados em pares de cromossomos, e os membros de um par de cromossomos segregam-se, levando os genes consigo; com isso, os membros de um par de genes são segregados como uma consequência inevitável. Quando a célula se divide, o núcleo e os cromossomos também se dividem; as células somáticas eucarióticas se dividem para aumentar seu número, e a divisão nuclear que ocorre é conhecida como **mitose**. A mitose pode ocorrer em células diploides ou haploides. A maioria dos eucariotos tem um ciclo sexual e células diploides especializadas,

chamadas de meiócitos, que são separadas para produzir células sexuais, como espermatozoides e ovócitos em animais e esporos sexuais em plantas, fungos e algas.

Duas divisões celulares sequenciais ocorrem, e as duas divisões nucleares que as acompanham são chamadas de **meiose**. Como existem duas divisões, são produzidas quatro células. A meiose ocorre apenas em células diploides, e as células resultantes (espermatozoides e ovócitos) são haploides. A mitose ocorre em uma divisão celular e as duas células-filhas têm o mesmo conteúdo genômico que a célula-mãe (genitora).



Assimile

Os princípios de herança, como a lei de segregação igual – primeira Lei de Mendel, ou seja, o padrão clássico de herança monogênica, podem ser aplicados para deduzir genótipos a partir de proporções fenotípicas e prever proporções fenotípicas a partir de genitores com genótipos conhecidos.



Pesquise mais

Saiba mais sobre o ciclo celular, suas fases e estágios. Disponível em: <<http://www.ciclocelular.com.br/>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Pesquise sobre os mecanismos de reparo do DNA. Disponível em: <<http://www.ciclocelular.com.br/2015/06/19/mecanismos-de-reparo-do-dna/>> Acesso em: 10 dez. 2016.

Assista também à videoaula sobre a Evolução das ideias sobre herança biológica e conceitos básicos em genética. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=sNGu4uChRWw>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Os cromossomos estudados até agora são autossomos regulares que formam a maior parte do conjunto genômico, porém muitos animais e plantas têm um par especial de cromossomos associados ao sexo. Os **cromossomos sexuais** também segregam igualmente, porém as proporções fenotípicas apresentadas em sua prole são diferentes das proporções autossômicas. A maioria dos animais e plantas apresenta dimorfismo sexual, isto é, os indivíduos são masculinos e femininos. O sexo é determinado por um par especial

de cromossomos sexuais, e as células do corpo humano possuem 46 cromossomos: 22 pares de autossomos homólogos, além de dois cromossomos sexuais. As mulheres possuem um par de cromossomos sexuais idênticos, chamados de **cromossomos X**. Os homens possuem um par não idêntico, consistindo em um X e um Y. O **cromossomo Y** é consideravelmente menor que o X.

Na meiose da mulher os dois cromossomos X pareiam e segregam como os autossomos, cada ovócito recebe um cromossomo X e, de acordo com os cromossomos sexuais, os gametas são apenas de um tipo e a mulher é considerada o sexo **homogamético**. Já na meiose dos homens, os cromossomos Y pareiam por meio de uma região curta, que garante que o X e Y se separem, portanto há dois tipos de espermatozoides, metade deles com um X e a outra metade com um Y, e por essa razão o homem é chamado de sexo heterogamético.



Refleta

A descoberta do gene pela herança monogênica é conhecida atualmente de genética direta e tem essa sequência:

- escolher a propriedade biológica de interesse;
- encontrar mutantes que afetem a propriedade;
- verificar os mutantes quanto à herança monogênica;
- identificar o momento e o local da ação dos genes;
- concentrar-se na natureza molecular do gene por análise genômica (DNA).

Ao estudarmos as leis mendelianas entendemos que cada ser é geneticamente diferente dos demais, existem diferenças bioquímicas entre os seres humanos e muitas dessas variações bioquímicas herdadas podem causar disfunções e doenças.

Os **Erros Inatos do Metabolismo (EIM)** são distúrbios relacionados à natureza genética, os quais correspondem a um defeito enzimático que pode interromper uma via metabólica, ocasionando alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo. Tais erros são considerados a causa de doenças metabólicas hereditárias (DMH), em que a ausência de um produto

esperado ou o acúmulo de substrato ou até mesmo o surgimento de uma rota metabólica alternativa levam ao comprometimento dos processos celulares, representando cerca de 10% de todas as doenças genéticas. Na maioria das vezes são doenças que afetam todo o organismo e podem se manifestar em qualquer faixa etária.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) apresentam diversas classificações e dividem-se em duas categorias: Categoria 1, engloba as alterações que afetam um único sistema, por exemplo, o sistema imunológico ou os fatores de coagulação ou túbulos renais, entre outros; nessa categoria os sintomas são uniformes com diagnóstico facilitado; e a Categoria 2 engloba uma variedade de alterações, doenças cujo defeito bioquímico compromete uma via metabólica comum a vários órgãos, como as doenças lisossomais, ou até restrita a um órgão, porém com manifestações humorais e sistêmicas.



Pesquise mais

Assista ao vídeo sobre Cromossomos sexuais – biologia. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=mOGONKII5lc>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Entenda melhor os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) no artigo sobre a revisão de literatura.

Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpm/v20n2/v20n2a08.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Consanguinidade – Grupos Sanguíneos ABO

A reprodução que apresenta maior risco de doenças para a prole é aquela que contém maior **consanguinidade**, ou seja, cruzamentos entre pai/filha ou irmão/irmã ou entre primos de primeiro grau. Esse risco é devido ao fato de que todos os seres são portadores de genes recessivos deletérios que não se manifestaram por estarem em heterozigose. Quanto maior o grau de parentesco, maior a probabilidade de genitores possuírem os mesmos tipos de genes deletérios, pois ao ficarem em homozigose causariam algum tipo de distúrbio na prole.

Para facilitar o raciocínio, vamos estabelecer os conceitos de linha e tronco. Entenderemos por linha a sequência de gerações de consanguíneos, a qual pode ser reta, o que significa que a linha

reta pode ser ascendente (pais, avós, bisavós etc.) ou descendente (filhos, netos, bisnetos etc.). A transversal inclui os irmãos, tios, sobrinhos, primos etc. O tronco representa os ancestrais comuns dos consanguíneos e pode ser simples, duplo ou quádruplo. Quando há um indivíduo comum aos consanguíneos, ele é considerado simples, no caso de meios-irmãos. A ocorrência mais comum é o tronco duplo, que é formado por um casal de ancestrais; quando é formado por dois casais é considerado quádruplo, caso este seja representado por primos duplos em primeiro grau. Os casamentos consanguíneos são conhecidos também como **endogâmicos**.

Os riscos para a prole variam com o grau de consanguinidade, com a existência de doença hereditária na família e com o padrão de transmissão do gene. Considerando os genes deletérios autossomos recessivos, a probabilidade de um casal de primos em primeiro grau ser ambos heterozigotos para o mesmo gene deletério é de $1/8$, já a probabilidade de o filho desse casal ser afetado com heterozigose será de $1/4$, portanto o total de chance de o filho desse casal ter o gene para homozigose recessiva é de $1/32$.

Hemoglobinopatias

Continuando no raciocínio do gene como enfoque genético para a compreensão da propriedade biológica de um ser humano, existem evidências de que os genes controlam também a sequência de aminoácidos das proteínas. A primeira evidência experimental surgiu do estudo da hemoglobina presente em seres humanos com a doença genética denominada **anemia falciforme**. Se um indivíduo possui o alelo S do gene da β -globina (gene que codifica um dos dois polipeptídeos que juntos formam a hemoglobina) em ambos os cromossomos homólogos SS, isso resulta em uma anemia grave, característica pelo formato de foice das hemácias. Se apenas um dos dois alelos da β -globina for do tipo S (+S) a anemia é menos grave, os indivíduos podem não ter manifestações clínicas da doença (traço falciforme) e a maior parte das hemácias tem formato normal.

Pesquise mais

Saiba mais assistindo ao vídeo sobre a Anemia falciforme, por Paulo César Naoum e Alia F. M. Naoum. Um vídeo da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=FBXcJN1ETa4>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Genética do câncer

Nossas células são normalmente programadas para se desenvolver, diferenciar e morrer em resposta a uma série de sinais internos e externos. A interação de danos genéticos, ou seja, gênicos e cromossômicos, com fatores externos, como alimentos e fumos, desencadeia uma reação carcinogênica. Várias alterações genéticas, como a transformação de um gene normal em um oncogene, deleções, duplicações, translocações, inserção de retrovírus junto a proto-oncogenes, amplificação gênica de oncogenes e vizinhos, podem levar ao câncer. Qualquer evento que perturbe o equilíbrio entre o estímulo e o bloqueio da multiplicação celular pode levar ao câncer. Uma das estratégias em desenvolvimento pelos geneticistas para evitar o câncer é a indução da morte celular programada, conhecida como apoptose.



Exemplificando

Knudson desenvolveu a teoria dos dois eventos bem antes de o genoma humano ser sequenciado e de o gene RB1 ser descoberto. Pesquisadores perceberam que alguns casos de retinoblastoma estavam associados a uma deleção da região 13q14 do cromossomo e então utilizaram uma análise de polimorfismo no comprimento de fragmentos obtidos por corte da fita dupla de DNA (RFLP – do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism*) para isolar o gene RB1. Com a descoberta da identidade molecular do gene associado ao retinoblastoma, cientistas começaram a focar seus esforços na identificação e caracterização da função desse gene e descobriram que ele está relacionado com o bloqueio da proliferação celular e com a regulação da morte celular. Já foi demonstrado que a ação do RB1 é inibida por quatro mecanismos distintos: inativação genética, captação por oncoproteínas virais, fosforilação ou degradação da proteína codificada por esse gene.

Teoria de Knudson ou teoria dos dois eventos. Disponível em: <https://www.newikis.com/pt/wiki/Genes_supressores_de_tumor>. Acesso em: 10 dez. 2016



Pesquise mais

Leia sobre câncer: definições e estatísticas. Qual é a relação entre câncer e o ciclo celular? Você vai descobrir que ambos andam de mãos dadas.

Disponível em: <<http://www.ciclocelular.com.br/2015/06/11/cancer-definicoes-e-estatisticas/>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

Sem medo de errar

De acordo com a situação-problema apresentada no “Diálogo aberto” no início desta seção, Clarice é muito amiga de Thais e tomou a decisão de ir até o hospital onde Thais está internada para entender melhor a doença da amiga. Para ajudar Clarice a entender esse caso, você saberia explicar se a talassemia é uma doença hereditária? Quais são as causas, os sintomas e as complicações dessa anemia?

A talassemia β intermediária é uma anemia discreta, causada por uma mutação que pode ser herdada ou do pai ou da mãe e que pode requerer terapia transfusional. Thais precisará de tratamento para que possa ter uma vida saudável, pois essa é uma doença hereditária autossômica recessiva devido à redução da taxa de síntese ou ausência de síntese, como no caso da talassemia beta maior, em que o indivíduo não produz a cadeia beta da globina que forma a hemoglobina, resultando em sintomas de anemia. Nesse caso, ambos os pais, Alberto ou Jussara, precisavam ter pelo menos um gene da talassemia para que Thais tivesse a chance de herdar a doença.

Geralmente, os pais são portadores sem sintomas, e as pessoas que herdam a talassemia sofrem com insuficiente síntese de uma das cadeias de globina que resulta em má-formação das hemoglobinas. As causas da talassemia, ou seja, de hemoglobinopatias implicam alterações estruturais das próprias globinas, afetando a sua produção, causando a anemia. Os prováveis sinais e sintomas de talassemia são fadiga, fraqueza, pele pálida ou amarelada, deformidades ósseas faciais, inchaço abdominal, urina escura. As complicações podem ser devido ao excesso de ferro, pois as pessoas com talassemia podem ter uma sobrecarga de ferro pela doença em si ou por transfusões de sangue frequentes e que podem resultar em depósitos de ferro que causam danos ao coração, fígado e sistema endócrino, e ainda possuem um risco aumentado de infecções. Problemas cardíacos, como a insuficiência cardíaca congestiva e ritmos cardíacos anormais, chamados de arritmias, podem estar associados à talassemia grave. Ocorre geralmente em pessoas com ascendência italiana, grega, asiática e africana.

Hemoglobinopatias

Descrição da situação-problema

Cecília e Daniel têm uma filha de 4 anos e 6 meses, Lorena, uma criança alegre e esperta que nas últimas semanas anda sem apetite, não quer brincar com os amiguinhos da escola infantil, vive com sono, desanimada e reclama sempre de dores abdominais. Os pais, preocupados, consultam o pediatra de Lorena. Diante do quadro físico, ele solicita alguns exames de rotina, entre eles o exame de sangue. Com os resultados dos exames em mãos, o médico nota que o exame de sangue de Lorena apresenta um valor de hemoglobina muito baixo e que nas observações das hemácias há uma variação de forma, apresentando formato de foice e normocíticas e normocrômicas. O pediatra então constata que esse resultado é compatível com uma doença hereditária e aconselha que Lorena realize um exame de triagem genética.

Diante desses sintomas, por ser uma doença característica hereditária e de acordo com os seus estudos, qual é a doença que o pediatra constatou?

Resolução da situação-problema

Comparando os exames de Lorena com o histórico de seus pais, o pediatra suspeita que a doença é compatível com a anemia falciforme. Os glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) em forma de foice não circulam adequadamente na microcirculação, resultando tanto em obstrução do fluxo sanguíneo capilar como em sua própria destruição precoce; esse mecanismo fisiopatológico provoca graves manifestações clínicas, com maior frequência após os 3 meses de idade. Observa-se, na primeira infância, uma esplenomegalia que ocorre geralmente até os 5 anos de idade, por isso a porcentagem de mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25% a 30%. Durante os 6 primeiros meses de vida, esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido aos altos níveis de hemoglobina.

Faça valer a pena

1. As análises de Mendel referentes à hereditariedade em ervilhas fizeram amplo uso de cruzamentos; portanto, para fazer um cruzamento em plantas como a ervilha, o pólen é simplesmente transferido das anteras de uma planta para os estigmas de outra, mas também pode ocorrer quando o pólen de uma flor cai sobre seus próprios estigmas.

Como é conhecido o cruzamento quando o pólen de uma flor cai sobre seus próprios estigmas?

- a) Simbiose.
- b) Esterilização.
- c) Autofecundação.
- d) Gametogênese.
- e) Espermatogênese.

2. O sexo é determinado por um par especial de _____, e as células do corpo humano possuem 46 cromossomos: 22 pares de autossomos homólogos, além de dois cromossomos sexuais. As mulheres possuem um par de cromossomos sexuais idênticos, chamados de _____. Os homens possuem um par não idêntico, consistindo em um X e um Y.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas;

- a) cromossomos assexuais, cromossomos X.
- b) cromossomos assexuais, cromossomos Y.
- c) cromossomos sexuais, cromossomos X.
- d) cromossomos sexuais, cromossomos Y.
- e) cromossomos alelos, cromossomos X.

3. São distúrbios relacionados à natureza genética que correspondem a um defeito enzimático que pode interromper uma via metabólica, ocasionando alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo. Tais erros são considerados a causa de doenças metabólicas hereditárias (DMH), em que a ausência de um

produto esperado ou o acúmulo de substrato ou até mesmo o surgimento de uma rota metabólica alternativa levam ao comprometimento dos processos celulares, representando cerca de 10% de todas as doenças genéticas.

Como são denominados esses distúrbios relacionados à natureza genética?

- a) Doenças autossômicas dominantes.
- b) Doenças autossômicas recessivas.
- c) Erros Inatos do Metabolismo.
- d) Hemoglobinopatias.
- e) Oncogêneses.

Seção 2.3

Aconselhamento genético

Diálogo aberto

Vamos rever o caso das seções anteriores da Unidade 2: Clarice é uma jovem universitária da cidade do Rio de Janeiro, de 20 anos, que juntamente com sua família descobriu recentemente que seu pai Alberto, de 50 anos, teve uma filha na adolescência, Thais, de 33 anos. Alberto nunca soube do parentesco com ela, apesar de achá-la um pouco parecida com ele, pois a mãe de Thais, Jussara, de 49 anos, uma namorada da adolescência, nunca contou a ele nem a ninguém quem era o pai de Thais.

Jussara tinha 16 anos quando engravidou e Alberto é filho dos padrões da mãe de Jussara. Para não ser julgada como interesseira ou por medo de que sua mãe fosse demitida, na época da gravidez resolveu se mudar para a casa de sua tia, no interior de São Paulo, e nunca contou quem era o pai de Thais. Há seis meses Thais está muito doente e, segundo a equipe médica que a acompanha, ela precisará de cuidados específicos devido a uma anemia chamada talassemia β intermediária. Diferentemente da talassemia menor, Thais precisará de tratamento para que possa ter uma vida saudável, por isso Jussara tomou a decisão de contar para sua mãe, que ainda trabalha na casa dos pais de Alberto, sobre o parentesco com ele. Como Clarice é muito amiga de Thais, ela tomou a decisão de ir até o hospital onde Thais está internada para entender melhor a doença da amiga.

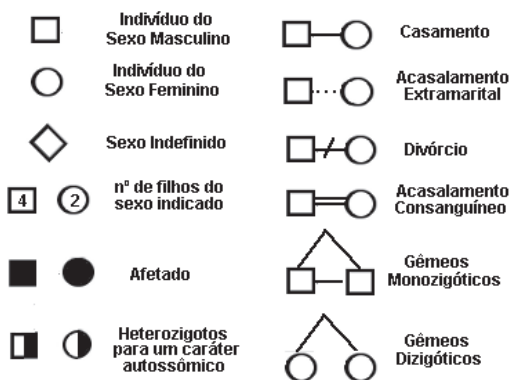
Para ajudar Clarice a entender esse caso, você saberia explicar se a talassemia é uma doença que Thais herdou da família de sua mãe Jussara ou de seu pai Alberto? Como ficaria o heredograma dessa família? Para entender melhor essa doença e resolver essas perguntas é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá?

Não pode faltar

Para dar sequência à Unidade 2 sobre herança monogênica, nesta Seção 2.3 abordaremos alguns pontos importantes sobre aconselhamento genético e análise de heredogramas humanos. Para que os geneticistas possam utilizar dados de organismos experimentais que fornecem informações sobre herança monogênica, precisam recorrer aos registros médicos de reproduções humanas, pois cruzamentos experimentais controlados não podem ser realizados em humanos. O levantamento desses registros de reproduções é chamado de análise de heredogramas.

Assim, para que a pesquisa ocorra, um membro da família deve chamar primeiro a atenção de um geneticista, e esse membro será chamado de propósito. Geralmente, o fenótipo do propósito é excepcional de algum modo, ou o propósito sofre algum tipo de distúrbio clínico para que possa ser estudado. O pesquisador então vai traçar a história do fenótipo por meio da história da família e desenhará uma árvore genealógica, ou heredograma, usando os símbolos do padrão fornecido.

Figura 2.1| Símbolos de heredogramas



Fonte: <<http://www.sobiologia.com.br/figuras/Genetica/heredograma.gif>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Para análise da herança monogênica, os padrões no heredograma devem ser interpretados de acordo com a Lei de Mendel da segregação igual. A maioria dos heredogramas é feita por solicitação médica para análise dos distúrbios clínicos existentes na família, que geralmente são raros. Neste caso, temos dois genótipos: a existência e a ausência do distúrbio. Quatro padrões de herança monogênica

são relevantes nos heredogramas, mas, antes de estudarmos esses distúrbios, vamos entender primeiramente sobre o **aconselhamento genético**.

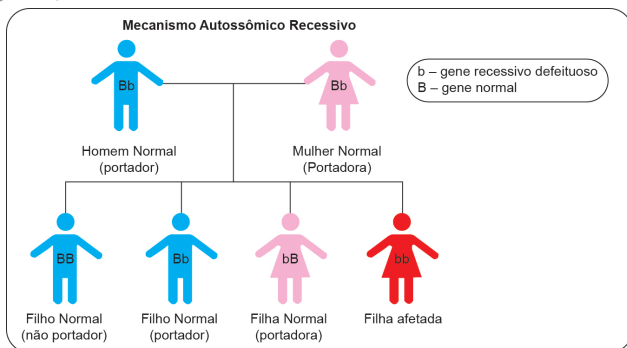
Geralmente, as pessoas procuram por um geneticista aconselhadas por um ginecologista ou especialista na área que identifica na família alguma doença genética. Esse tipo de doença, devido à gravidade e raridade, tende a provocar grande desagregação na estrutura familiar. O aconselhamento genético pode ser feito para um casal antes do nascimento de um filho afetado. Atualmente a consulta genética não se baseia apenas na análise de heredogramas, mas conta com refinadas análises bioquímicas, citogenéticas, amniocentese e, mais recentemente, com a tecnologia do DNA recombinante. Uma das medidas preventivas eficientes nos erros hereditários do metabolismo são os testes de triagem para identificação dos afetados que são homozigotos, como também dos portadores do gene que são heterozigotos. A tecnologia do DNA recombinante foi um avanço considerável do mapeamento gênico humano, pois, por meio de sondas de cDNA, ou seja, DNA complementar a um RNA mensageiro conhecido, podemos identificar a presença de um grande número de genes.

Existem enzimas conhecidas como nucleases de restrição, capazes de cortar o DNA em pontos específicos, que possibilitam criar moléculas de DNA recombinante, as quais são moléculas de DNA que contêm sequências de organismos diferentes. A utilização dessas enzimas permite identificar mutações que alteram os pontos de corte, ou seja, sítios que foram denominados polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição (RFLPs), os quais são conhecidos como marcadores genéticos. Estes marcadores podem identificar a presença de um gene, mesmo que não tenha sido isolado ou mapeado. Essa tecnologia é importante para o diagnóstico pré-natal e pré-clínico de vários distúrbios genéticos, tais como as hemoglobinopatias, distrofias musculares e outras. Trata-se de um dos mais valiosos instrumentos para uma informação genética adequada. O aconselhamento genético é uma atividade que deve ser multidisciplinar, envolvendo o médico, o geneticista, um bom laboratório de apoio e o psicólogo, dando toda a orientação necessária para a família.

Vamos voltar agora a comentar os quatro padrões de herança monogênica que são relevantes nos heredogramas. Os quatro padrões são considerados distúrbios. Primeiramente, os distúrbios recessivos causados por alelos recessivos de genes autossômicos únicos.

Distúrbios autossômicos recessivos – o fenótipo afetado de um distúrbio autossômico recessivo é herdado como um alelo recessivo, o fenótipo correspondente não afetado deve ser herdado como alelo dominante correspondente, por exemplo, a doença humana fenilcetonúria (PKU) é herdada de modo mendeliano simples como um fenótipo recessivo, sendo determinada pelo alelo p e a condição normal determinada por P . Os que sofrem dessa doença são de genótipo p/p , e as pessoas que não têm a doença são P/P ou P/p . O distúrbio aparece na prole de genitores não afetados, e a prole afetada inclui tanto homens quanto mulheres. Quando esse fato ocorre é dado como uma herança mendeliana simples de um gene em um autossomo, e não de um gene em um cromossomo sexual. O heredograma da Figura 2.2 ilustra o aspecto fundamental de que as crianças afetadas nascem de genitores afetados, ou seja, de genitores heterozigotos.

Figura 2.2| Distúrbios autossômicos recessivos



Fonte: <http://2.bp.blogspot.com/-SsdzP0UjOR0/UG-gey12D0I/AAAAAAAAABA/QoZlgSP6Xmw/s1600/genetica_02.jpg>.
Acesso em: 17 dez. 2016.

Outros exemplos de doenças autossômicas recessivas são: a fibrose cística, que é um distúrbio causado por uma proteína defeituosa que transporta íons cloreto por meio da membrana celular, e o albinismo humano, em que o alelo mutante sintetiza o pigmento melanina marrom ou preto, e as outras cores não são visíveis.



Assimile

Em heredogramas, um distúrbio autossômico recessivo é revelado pelo surgimento do distúrbio na prole masculina e feminina de genitores não afetados.

Distúrbios autossômicos dominantes – o alelo normal é recessivo e o alelo defeituoso é dominante. Um bom exemplo de um fenótipo dominante raro que apresenta herança monogênica é a pseudoacondroplasia, um tipo de nanismo. As pessoas com estatura normal são genotipicamente d/d e o fenótipo para nanismo pode ser D/d ou D/D .



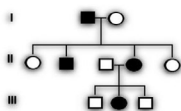
Refleta

Na análise de heredogramas, os principais indícios para a identificação de distúrbios autossômicos dominantes com herança mendeliana são que o fenótipo tende a aparecer em todas as gerações do heredograma e que pais e mães afetados transmitem o fenótipo para os filhos e filhas. O fenótipo aparece em cada geração, pois o alelo anormal levado por uma pessoa deve ter vindo de um genitor na geração anterior.

A Figura 2.3 ilustra um heredograma típico de distúrbio autossômico dominante. Note que as proporções mendelianas não são observadas nas famílias como nos distúrbios recessivos, as pessoas portadoras de uma cópia de um alelo raro são mais comuns, chegando à conclusão de que a maioria das pessoas afetadas é heterozigota.

Figura 2.3 | Distúrbios autossômicos dominantes

Herança Autossômica Dominante



■ toda pessoa afetada possui um progenitor afetado;

Fonte: <<https://goo.gl/VhVYf0c>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

A doença de Huntington é um exemplo de uma doença herdada como fenótipo dominante determinado por um único alelo. O fenótipo é de degeneração neural, levando a convulsões e morte

prematura. Quando a doença é detectada em um genitor, cada filho já nascido tem 50% de chance de ter herdado o alelo e a doença associada.



Assimile

Os heredogramas de distúrbios mendelianos autossômicos dominantes mostram homens e mulheres afetados em cada geração e também homens e mulheres afetados transmitindo a condição em proporções iguais de seus filhos e filhas.

Distúrbios recessivos ligados ao X – os heredogramas de distúrbios causados por alelos recessivos de genes situados no cromossomo X mostram as seguintes características:

–Muito mais homens que mulheres apresentam o fenótipo raro em estudo, tal motivo é que uma mulher é do genótipo apenas se tanto sua mãe quanto seu pai tiverem o alelo, enquanto um homem pode herdar o fenótipo apenas quando a mãe possui o alelo. Quando o alelo recessivo é muito raro, quase todas as pessoas que apresentam o fenótipo são homens.

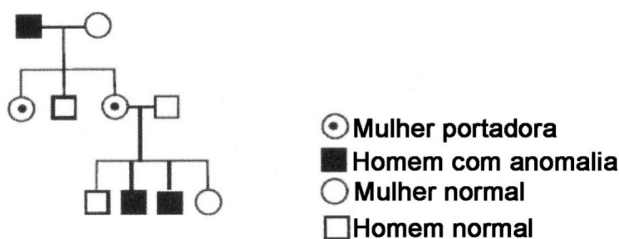
–Ninguém na prole de um homem afetado apresenta o fenótipo, mas todas as suas filhas são portadoras, carregando o alelo recessivo escondido na condição de heterozigoto. Na geração seguinte, metade dos filhos dessas filhas portadoras apresenta o fenótipo.

–Nenhum dos filhos de um homem afetado apresenta o fenótipo em estudo nem transmite a condição para seus descendentes. O motivo da falta de transmissão de homem para homem é que um filho recebe seu cromossomo Y do pai; logo, ele não pode herdar o cromossomo X do pai também. A transmissão de homem para homem de um distúrbio é um diagnóstico útil para uma condição herdada de maneira autossômica.

Na análise de heredogramas de recessivos raros ligados ao X, uma mulher normal de genótipo desconhecido supostamente é homozigota a menos que existam evidências contrárias. Um exemplo mais familiar de herança recessiva ligada ao X é o daltonismo. As pessoas com essa condição são incapazes de distinguir o vermelho do verde. Os genes para a visão de cores foram caracterizados em

nível molecular, baseiam-se em três tipos diferentes de células cones na retina, cada uma sensível aos comprimentos de onda vermelho, verde ou azul. Os determinantes genéticos para as células cones vermelhas e verdes estão no cromossomo X. As pessoas com daltonismo verde-vermelho têm uma mutação em um desses dois genes. Como em qualquer distúrbio recessivo ligado ao X, existem muito mais homens com o fenótipo do que mulheres. Outro exemplo familiar é a hemofilia, a falha na coagulação do sangue, causada pela ausência ou disfunção de uma das proteínas de coagulação.

Figura 2.4 | Herança de um distúrbio recessivo ligado ao X



Fonte: <<https://djalmasantos.files.wordpress.com/2011/07/134.jpg>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Distúrbios dominantes ligados ao X – os padrões de herança dos distúrbios dominantes ligados ao X têm as seguintes características nos heredogramas:

–Os homens afetados transmitem a condição para todas as filhas, mas não para os filhos.

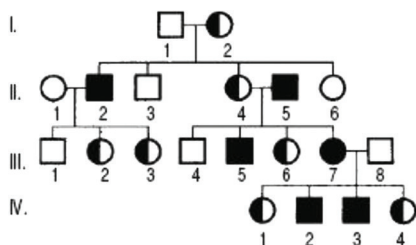
–As mulheres heterozigotas afetadas casadas com homens não afetados transmitem a condição para metade de seus filhos e filhas.

Esse modo de herança não é comum, um exemplo é a hipofosfatemia, um tipo de raquitismo resistente à vitamina D.

Exemplificando

Outro exemplo: algumas formas de hipertricose, excesso de pelos no corpo e na face, apresentam herança dominante ligada ao X.

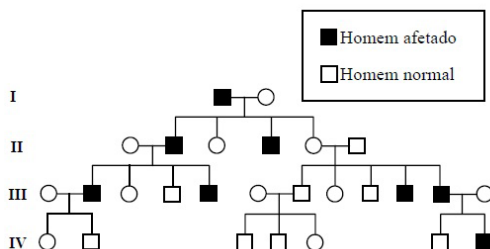
Figura 2.5 | Herança de um distúrbio dominante ligado ao X



Fonte: adaptada de: <http://www.msdlatinamerica.com/profissionais_da_saude/manual_merck/secao_21/images/figura-286-4.jpg>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Herança ligada ao Y – apenas homens herdam genes na região diferencial do cromossomo humano Y, e são os pais que transmitem os genes para seus filhos. O gene tem um papel primário na masculinização conhecido como fator determinante testicular, gene SRY. A masculinização é ligada ao Y e apresenta o padrão de transmissão de homem para homem. Alguns casos de esterilidade masculina são causados por deleções de regiões do cromossomo Y contendo genes que promovem a espermatogênese. Um dos exemplos de herança ligada ao Y são os pelos nas bordas das orelhas – o fenótipo em algumas famílias demonstrou que foram transmitidos exclusivamente do genitor paterno para os filhos.

Figura 2.6 | Herança ligada ao Y



Fonte: <<http://4.bp.blogspot.com/-FTLkY1OZkX0/UAWGhSW3sVI/AAAAAAAAAB5c/qcTC18szTL4/s1600/2.jpg>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

Cálculo de riscos na análise de heredogramas – quando em uma família se sabe que há um distúrbio com herança monogênica bem documentada, esse conhecimento dos padrões de transmissão pode ser usado para calcular a probabilidade de pais terem um filho com o distúrbio, por exemplo, podemos considerar um caso no qual o marido e a esposa recém-casados descobrem que cada um tem

um tio com doença de Tay-Sachs, uma grave doença autossômica recessiva causada por mau funcionamento da enzima hexosaminidase A. Esse defeito leva ao acúmulo de depósitos de gangliosídeos nas células nervosas, causando paralisia seguida de morte precoce. A probabilidade de o filho do casal ter a doença de Tay-Sachs pode ser calculada da seguinte maneira: como nenhum dos pais tem a doença, cada um só pode ser homozigoto normal ou heterozigoto; se ambos forem heterozigotos não terão a chance de passar o alelo recessivo para a criança. Precisamos calcular a probabilidade de ambos serem heterozigotos e a probabilidade de transmitirem o alelo deletério para a criança:

–Os avós do marido devem ser ambos heterozigotos, pois tiveram uma criança com a doença, no caso, o tio. O pai do marido poderia ser homozigoto dominante T/T ou heterozigoto T/t, mas sabemos que as probabilidades relativas desses genótipos devem ser de $\frac{1}{4}$ e $\frac{1}{2}$. Há uma probabilidade de $\frac{2}{3}$ de que o pai seja heterozigoto (dois terços é a proporção de prole não afetada de heterozigotos: $\frac{1}{2}$ dividido por $\frac{3}{4}$).

–Supõe-se que a mãe do marido seja T/T e que o pai seja T/t, então a reprodução com a mãe era T/t x T/T e as proporções esperadas na prole eram $\frac{1}{2}$ T/T e $\frac{1}{2}$ T/t, ou seja, 50% de cada.

–A probabilidade geral de o marido ser um heterozigoto deve ser calculada com o uso de uma regra estatística chamada regra do produto, que diz que a probabilidade de dois eventos independentes ocorrerem é o produto de suas probabilidades individuais. Como as transmissões gênicas em gerações diferentes são eventos independentes, podemos calcular a probabilidade de o marido ser heterozigoto vezes a probabilidade de seu pai ter um filho heterozigoto, que é de $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$.

–A probabilidade de a esposa ser heterozigota também é de $\frac{1}{3}$.

–Se ambos forem heterozigotos T/t, sua reprodução seria mono/híbrida padrão e a probabilidade de terem um filho t/t é de $\frac{1}{4}$.

–No geral, a probabilidade de o casal ter um filho afetado é idêntica à de ambos serem heterozigotos e ambos transmitirem o alelo recessivo para o filho. Esses eventos são independentes, e assim

podemos calcular a probabilidade geral como $1/3 \times 1/3 \times 1/4 = 1/36$. Portanto, há uma chance de 1 em 36 de os recém-casados terem um filho com a doença de Tay-Sachs.

Existem testes de diagnóstico molecular para os alelos de Tay-Sachs, e o uso cuidadoso desses testes reduziu acentuadamente a frequência da doença.



Pesquise mais

Pesquise mais sobre os assuntos tratados nesta Seção 2.3 lendo **Heranças familiares: entre os genes e os afetos**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902012000200018>. Acesso em: 18 dez. 2016.

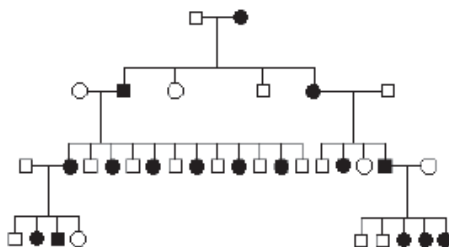
Assista à vídeoaula do Prof. Paulo Jubilut sobre Heredograma/ Genealogia. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?annotation_id=annotation_4059010141&feature=iv&src_vid=rO15avREjbQ&v=RAoelAQZgaw>. Acesso em: 18 dez. 2016.

Sem medo de errar

Thais está muito doente e, segundo a equipe médica que a acompanha, ela precisará de uma transfusão sanguínea devido à talassemia beta intermediária, originária de uma anemia chamada talassemia, e precisará de pessoas compatíveis para a transfusão, por isso Jussara tomou a decisão de contar para sua mãe, que ainda trabalha na casa dos pais de Alberto, sobre o parentesco com ele. Para ajudar Clarice, irmã de Thais, a entender esse caso, você saberia explicar se a talassemia é uma doença que Thais herdou da família de sua mãe Jussara ou de seu pai Alberto? Como ficaria o heredograma dessa família?

Podemos entender por meio da análise de um heredograma de anemia que Thais possui a doença talassêmica beta intermediária, pois provavelmente herdou os genes para a doença de Jussara ou de Alberto. Para entender melhor essa análise, veja como ficaria o heredograma dessa família na Figura 2.7 | Heredograma da família de Thais:

Figura 2.7 | Heredograma da família



Fonte: <<http://n.i.uol.com.br/licaodecasa/ensmedio/vest-revisao/biologia-fuvest1997-1afase-genealogia.gif>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

Avançando na prática

Distrofia muscular de Duchenne

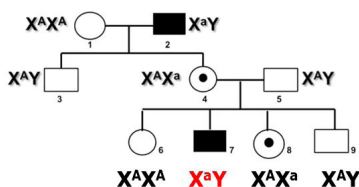
Descrição da situação-problema

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença recessiva fatal ligada ao X, que codifica a proteína muscular distrofina. Seu fenótipo é apresentado por definhamento e atrofia dos músculos, de modo geral, e o início da doença é antes dos 6 anos de idade, em que o paciente passa a ficar confinado a uma cadeira de rodas até os 12 anos e a probabilidade de morte é aos 20. Diante da doença apresentada, como seria o heredograma de uma pessoa que apresenta a distrofia muscular de Duchenne?

Resolução da situação-problema

Como a própria descrição da situação-problema indica, essa distrofia muscular de Duchenne é uma doença recessiva ligada ao X, portanto o heredograma deve se apresentar da seguinte forma:

Figura 2.8 | Heredograma herança recessiva ligada ao sexo:cromossomo X



Fonte: http://images.slideplayer.com.br/25/8038596/slides/slide_28.jpg. Acesso em: 18 dez. 2016.

Faça valer a pena

1. As pessoas procuram por um geneticista aconselhadas por um ginecologista ou especialista na área, que identifica na família alguma doença genética. Esse tipo de doença, devido à gravidade e raridade, tende a provocar grande desagregação na estrutura familiar. O aconselhamento genético pode ser feito para um casal antes do nascimento de um filho afetado.

Atualmente a consulta genética não se baseia apenas na análise de heredogramas, mas conta com refinadas análises bioquímicas, citogenéticas, amniocentese e, mais recentemente, com qual tecnologia?

- a) DNA recombinante.
- b) Aconselhamento genético.
- c) Análise de heredogramas.
- d) Árvore genealógica.
- e) DNA genômico.

2. Na análise de _____, os principais indícios para a identificação de distúrbios autossômicos dominantes com herança mendeliana são que o _____ tende a aparecer em todas as gerações e que pais e mães afetados transmitem o _____ para filhos e filhas. O _____ aparece em cada geração, pois o alelo anormal levado por uma pessoa deve ter vindo de um genitor na geração anterior.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) heredogramas, genótipo, fenótipo, genótipo.
- b) heredogramas, fenótipo, fenótipo, fenótipo.
- c) heredogramas, genótipo, genótipo, genótipo.
- d) aconselhamento genético, fenótipo, genótipo, genótipo.
- e) aconselhamento genético, fenótipo, fenótipo, fenótipo.

3. É uma doença herdada como fenótipo dominante, determinado por um único alelo, em que o fenótipo é de degeneração neural, levando a convulsões e morte prematura.

Quando a doença é detectada em um genitor, cada filho já nascido tem 50% de chance de ter herdado o alelo e a doença associada.

De acordo com o contexto, qual é o nome dado à doença herdada como fenótipo dominante determinado por um único alelo?

- a) Anemia Falciforme.
- b) Doença de Tay-Sachs.
- c) Doença Talassêmica.
- d) Doença de Huntington.
- e) Doença humana fenilcetonúria (PKU).

Referências

ASTRAUSKAS, J.P. et al. As leis da herança por Gregor Johann Mendel, uma revolução genética. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, ano VII, n. 13, jul. 2009. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/qYG3dxvYmiF7rSK_2013-6-24-17-32-26.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2016.

CURSO ONLINE GRATUITO. **Primeira lei de Mendel – genética – lei da segregação dos fatores**. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=RDgZ6ihemV4>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

GRIFFITHS, A.J.F et. al. **Introdução à genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KINAPSE VESTIBULARES. **Segunda lei de Mendel**. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=ZTun8nRfAa4>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

KNUDSON JR, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of The National Academy of Sciences USA**, v. 68, n. 4, p. 820-823, 1971. Disponível em: <https://www.newikis.com/pt/wiki/Genes_supressores_de_tumor>. Acesso em: 10 dez. 2016.

MOTTA, P. A. **Genética humana**: aplicada a psicologia e toda a área biomédica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

WATSON, J. D. et al. **Biologia molecular do gene**. 7. ed. Porto Alegre: ARTMed, 2015.

Interações gênicas e alterações cromossômicas

Convite ao estudo

Caro aluno, bem-vindo à terceira unidade da disciplina de Genética.

Nesta primeira seção da unidade estudaremos o que são interações gênicas e alterações cromossômicas. Mais especificamente, conheceremos as interações gênicas, alélicas, epigênicas e as alterações cromossômicas relacionadas ao número e à estrutura dos cromossomos. Na segunda seção estudaremos sobre as mutações, na qual o conteúdo abordado será a Mutação no DNA, a Mutação Espontânea e a Induzida, Reparação e a Recombinação Gênica. Por fim, na terceira seção estudaremos as Técnicas Laboratoriais Aplicadas no diagnóstico de Cromossomopatias e aprenderemos mais sobre Bandamento Cromossômico, Cariótipo, Citogenética e a Identificação e Classificação de Cromossomos Metafásicos.

Para que você compreenda melhor os assuntos abordados na Unidade 3, apresentaremos o caso de Júlia e Ricardo, um casal que planeja ter filhos e se preocupa com as doenças relacionadas à herança genética. Ricardo descobriu que existe um caso de síndrome de Down em sua família – sua avó teve um filho com síndrome de Down no segundo casamento, porém não há registro do nascimento dessa criança com síndrome, que ocorreu por volta de 1920. Júlia e Ricardo desconhecem qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias. Antes de qualquer investigação de herança gênica, Júlia e Ricardo precisam saber o que é a síndrome de Down.

Vamos então compreender o conteúdo a seguir para que possamos ajudar Júlia e Ricardo a resolver essas questões?

Seção 1.1

Interações e alterações

Diálogo aberto

Para iniciarmos a Seção 3.1 vamos conhecer o caso de Júlia e Ricardo, um casal que planeja ter filhos e se preocupa com as doenças relacionadas à herança genética. Ricardo descobriu que existe um caso de síndrome de Down na família – sua avó teve um filho com síndrome de Down no segundo casamento, porém não há registro do nascimento dessa criança com síndrome, que ocorreu por volta de 1920. Júlia e Ricardo desconhecem qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias. Antes de qualquer investigação de herança gênica, Júlia e Ricardo precisam saber o que é a síndrome de Down. Qual é o tipo de mutação que envolve a síndrome? Para resolver essas perguntas é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá?

Não pode faltar

Até agora, em nossos estudos, compreendemos como os geneticistas identificam um gene que afeta alguma propriedade biológica de interesse e como a genética direta pode ser usada para identificar genes individuais. O pesquisador começa com um conjunto de mutantes, então cruza cada mutante com o tipo selvagem, para saber se o mutante apresenta herança monogênica. Os dados cumulativos de tal programa de pesquisa revelam um conjunto de genes, todos eles exercendo papéis no desenvolvimento da propriedade de investigação, e, em alguns casos, o pesquisador consegue identificar funções bioquímicas específicas para muitos dos genes, comparando as sequências gênicas com as de outros organismos. O desafio é a etapa seguinte, que é descobrir como os genes interagem para influenciar o fenótipo.

A pergunta a se fazer é: como são deduzidas as interações subjacentes a uma propriedade? De maneira molecular, o importante é analisar diretamente as interações de proteínas *in vitro* utilizando

uma proteína como referência, observar que outras proteínas celulares se ligam a ela e que essas proteínas ligantes são candidatas à interação na célula viva. Outro enfoque molecular é analisar os mRNA transcritos, ou seja, os genes que colaboram em algum processo específico de desenvolvimento e podem ser definidos pelo conjunto de RNA transcritos presentes no momento do processo. Após esses processos, as interações gênicas e seu significado no fenótipo finalmente podem ser deduzidos pela análise genética.

As interações gênicas são classificadas em ampla escala e em duas categorias:

- Primeira: interações entre alelos de um locus, ou seja, único gene: variações de dominância.

- Segunda: interações entre dois ou mais *loci*, as quais revelam o número e os tipos de genes no programa global subjacente a uma função biológica particular.

Interações entre alelos de um único gene: variações de dominância

Existem milhares de diferentes modos de alterar a sequência de um gene, a fim de produzir um alelo mutante, apesar de que apenas alguns desses genes mutantes aparecem em uma população. Os alelos mutantes são conhecidos como **alelos múltiplos** ou **série alélica**. Testes são feitos em um novo alelo mutante para saber se ele é dominante ou recessivo, e essa informação é útil para trabalhar com a mutação nova e ser fonte de esclarecimento de como o gene funciona.

A dominância é a manifestação pela qual os alelos de um único gene interagem em um heterozigoto. Os alelos que interagem podem ser do tipo selvagem e mutantes ou dois alelos mutantes diferentes. Foram descobertos vários tipos de dominância, cada um representado por um tipo diferente de interação entre alelos.

Dominância completa e recessividade

Dominância completa ou total é o tipo mais simples de dominância, em que um alelo completamente dominante será expresso quando existir apenas uma cópia, enquanto o alelo alternativo será totalmente

recessivo. Na dominância completa o homozigoto dominante não pode ser diferenciado do heterozigoto, fenotipicamente, isto é, $A/A = A/a$. Algumas doenças monogênicas são totalmente dominantes, como a acondroplasia, embora o alelo do tipo selvagem seja recessivo.

A doença fenilcetonúria (PKU) e muitas outras doenças humanas monogênicas são totalmente recessivas, enquanto seus alelos do tipo selvagem são dominantes. A doença fenilcetonúria é causada por um alelo defeituoso do gene codificador da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Na ausência de PAH normal a fenilalanina que entra no corpo pelos alimentos não é degradada e acumula-se; nestas condições a fenilalanina é convertida em ácido fenilpirúvico, que é transportado para o cérebro pela corrente sanguínea. Esse ácido impede o desenvolvimento normal do cérebro, ocasionando retardo mental. Essa doença é um bom exemplo para **mutações recessivas**. O motivo de o alelo defeituoso ser recessivo é que uma “dose” do alelo do tipo selvagem P produz PAH suficiente para degradar a fenilalanina que entra no corpo. O gene PAH é dito haplossuficiente, assim tanto P/P (duas doses) quanto P/p têm dose zero de atividade de PAH.



Reflita

Sabendo disso, poderá surgir o seguinte questionamento: como podemos explicar **mutações totalmente dominantes**?

Existem vários mecanismos moleculares para dominância, e um mecanismo comumente encontrado é que o alelo do tipo selvagem de um gene é haploinsuficiente. Neste caso de haploinsuficiência, uma dose do tipo selvagem não é suficiente para atingir os níveis normais de função. Suponhamos que 16 unidades do produto de um gene sejam necessárias para sua química normal e que cada alelo do tipo selvagem possa fazer 10 unidades. Dois alelos do tipo selvagem produzem 20 unidades do produto, bem acima do mínimo que é de 16 unidades, mas consideremos o que ocorre se uma das mutações for uma mutação nula, que produz uma proteína não funcional. Uma mutação nula em combinação com um único alelo do tipo selvagem produziria $10 + 0 = 10$ unidades, portanto bem abaixo do mínimo. Assim, o heterozigoto, tipo selvagem/nulo, é mutante, e a mutação é dominante.

Outro tipo importante de mutação dominante é chamado dominante negativo. Polipeptídios com esse tipo de mutação atuam como “destruidores”; em alguns casos, o produto gênico é uma unidade de uma proteína composta por duas unidades do mesmo tipo, conhecida como homodimérica. No heterozigoto, o polipeptídio espoliador liga-se ao polipeptídio do tipo selvagem e o distorce ou interfere em sua função. O mesmo estrago pode também prejudicar o funcionamento de um composto heterodimérico de polipeptídios de genes diferentes. Em outros casos, o produto gênico é um monômero, e o mutante liga-se ao substrato, deixando pouca disponibilidade para que a proteína do tipo selvagem possa agir.

O gene para a proteína do colágeno é um exemplo de mutações que agem como dominantes negativas. Algumas mutações nesse gene para a proteína do colágeno dão origem ao fenótipo humano da osteogênese imperfeita, ou seja, doença dos ossos quebradiços. O colágeno é uma proteína do tecido conjuntivo formada por três monômeros entrelaçados, um trímero. No heterozigoto mutante, a proteína anormal enrola-se ao redor de uma ou duas normais e distorce o trímero, levando ao mau funcionamento, e, desse modo, o colágeno defeituoso atua como um destruidor (*spoiler*).



Assimile

Para a maioria dos genes, uma única cópia é adequada para a expressão total, pois tais genes são haplossuficientes, e suas mutações nulas são totalmente recessivas. Mutações prejudiciais de genes haplossuficientes são, em geral, dominantes. As mutações nos genes que codificam unidades em homo e heterodímeros podem comportar-se como dominantes negativas, agindo por meio de proteínas “destruidoras”.

A **dominância incompleta** é aquela em que o fenótipo de um heterozigoto é intermediário ao de dois homozigotos. Em nível molecular, cada alelo do tipo selvagem produz uma dose de seu produto proteico. O número de doses de um alelo do tipo selvagem determina a concentração de uma substância feita pela proteína, como um pigmento. Na planta maravilha, uma planta nativa da América tropical, duas doses produzem a maioria das cópias do transcrito, gerando assim a maior quantidade de proteína e, portanto, a maior quantidade do pigmento, o bastante para fazer com que as pétalas sejam vermelhas. Uma dose produz menos pigmento e, assim,

as pétalas são cor-de-rosa. Já uma dose zero não produz pigmento.

Codominância é outra variação da dominância, é a expressão de ambos os alelos de um heterozigoto. Um bom exemplo é encontrado nos grupos sanguíneos ABO de humanos, nos quais há codominância de alelos de antígeno. Os grupos sanguíneos ABO são determinados por três alelos de um gene, e esses três alelos interagem de vários modos para produzir os quatro tipos de sistema sanguíneo ABO. Os três principais são O, A e B, mas uma pessoa pode ter apenas dois dos três alelos ou duas cópias de um deles.

As combinações resultam em seis genótipos diferentes: três homozigotos e três tipos de heterozigotos:

Tabela 3.1 | Codominância

Grupo Sanguíneo	Genótipos
Tipo A	I^A/I^A ou I^A/i
Tipo B	I^B/I^B ou I^B/i
Tipo AB	I^A/I^B
Tipo O	ii

Fonte: elaborada pela autora.

Os alelos determinam a existência e a forma de uma molécula de açúcar complexa presente na superfície das hemácias. Essa molécula de açúcar é um antígeno, uma molécula de superfície celular que pode ser reconhecida pelo sistema imunológico. Os alelos I^A e I^B determinam duas formas diferentes de molécula de superfície celular, entretanto o alelo (i) resulta na falta de molécula de superfície desse tipo, que é um alelo nulo. Nos genótipos I^A/i e I^B/i , os alelos I^A e I^B são totalmente dominantes com relação a (i). No genótipo I^A/I^B , cada um dos alelos produz sua própria forma de molécula de superfície celular, e, assim, os alelos A e B são codominantes.



Exemplificando

A doença humana anemia falciforme fornece um exemplo interessante com relação a dominância, pois o gene envolvido codifica uma molécula de globina que é responsável pelo transporte de oxigênio nos vasos sanguíneos e é o principal constituinte das hemácias. Existem dois alelos principais, HbA e HbS, e os três genótipos possíveis têm fenótipos diferentes:

HbA / HbA: normal, as hemácias nunca ficam falciformes;

HbS / HbS: anemia grave, frequentemente fatal, a hemoglobina anormal faz com que as hemácias fiquem falciformes;

HbA / HbS: sem anemia, as hemácias só adquirem a forma de foice em baixas concentrações de oxigênio.

Com relação à presença ou ausência de anemia, o alelo HbA é dominante. No heterozigoto, um único alelo HbA produz hemoglobina funcional suficiente para impedir a anemia. Com relação à forma da hemácia, há dominância incompleta, pois no heterozigoto muitas das células são levemente falciformes. Com relação à hemoglobina em si, há codominância. Os alelos HbA e HbS codificam duas formas diferentes de hemoglobina que diferem por um único aminoácido, e ambas as formas são produzidas pelo heterozigoto. Pessoas normais homozigotas têm um tipo de hemoglobina (A) e os anêmicos têm outro (tipo S).

Interações epigenéticas

Existem atualmente várias evidências moleculares da existência de uma herança não genética, isto é, não dependente dos genes, mostrando que as variações adquiridas durante a vida de um organismo podem frequentemente ser transmitidas para seus descendentes. Esse fenômeno é conhecido como herança epigenética, trazendo implicações profundas no estudo da evolução.

Jean Baptiste Lamarck, um cientista naturalista do século XVIII, argumentou que a evolução pode ser direcionada pelas características adquiridas no decorrer da vida, ou seja, um organismo consegue ajustar sua expressão gênica de acordo com o ambiente em que vive, sem mudanças no seu genoma, e utilizou como exemplo o caso das girafas. Como os ancestrais das girafas precisavam forçar demasiadamente o pescoço para se alimentar de folhas e frutos no alto das árvores, o pescoço precisava ser mais comprido, e então os cientistas notaram que a cada geração o pescoço das girafas se tornava ligeiramente mais longo, mais comprido. A partir desses estudos e observações, as recentes pesquisas se voltaram para o sequenciamento do epigenoma, a fim de entender como a expressão genética pode ser influenciada pelo meio ou ambiente em que vive o indivíduo e/ou até mesmo pela sua alimentação.



A sugestão de leitura para melhor entendimento das Interações Epigenéticas é o artigo sobre Epigenética e Memória Celular de Marcelo Fantappiè, disponível em: <<http://revistacarbono.com/artigos/03-epigenetica-e-memoria-celular-marcelofantappie/>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

Assista também ao vídeo sobre Genética – Interação Gênica, disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=zJjOVH0cmLk>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

Alterações no número de cromossomos

As mutações gênicas são fonte importante de alteração na sequência genômica, porém o genoma também pode ser remodelado em uma escala maior por alterações no número de cópias de cromossomos ou na estrutura cromossômica em uma célula. Essas variações em grande escala denominam-se mutações cromossômicas e são diferentes das mutações gênicas.

As mutações gênicas são definidas como aquelas que ocorrem dentro de um gene, enquanto as mutações cromossômicas acontecem em uma região do cromossomo que abrange múltiplos genes. As mutações cromossômicas são importantes sob várias perspectivas biológicas, primeiro porque podem dar indícios sobre como os genes agem em conjunto em uma escala genômica; segundo, revelam vários aspectos importantes da meiose e da arquitetura cromossômica; terceiro, constituem recursos úteis para a manipulação genômica experimental; quarto, dão indícios sobre os processos evolutivos; e quinto, as mutações cromossômicas são encontradas regularmente em seres humanos e algumas causam doenças genéticas.

Muitas mutações cromossômicas causam anormalidades na célula e na função do organismo, e a maioria dessas anormalidades é causada por alterações no número ou na posição dos genes. As alterações no número de cromossomos não estão associadas a alterações estruturais de quaisquer moléculas de DNA das células,

pois é o número dessas moléculas de DNA que está alterado e é a base de seus efeitos genéticos.

Alterações no número de cromossomos afetam diretamente a vida humana, pois um grupo de doenças genéticas comuns resulta de um número anormal de cromossomos, responsável por uma grande proporção dos problemas de saúde determinados geneticamente que afligem os seres humanos. O papel das mutações cromossômicas na agricultura tem relevância aos seres humanos; a manipulação do número de cromossomos tornou-se rotina para o aprimoramento de plantações de importância comercial.

As alterações relacionadas ao número de cromossomos são de dois tipos básicos: alterações em conjuntos completos de cromossomos, que resultam em uma condição denominada **euploidia aberrante**, e alterações em partes dos conjuntos de cromossomos, que resultam em uma condição conhecida como **aneuploidia**.

Organismos com múltiplos do conjunto básico de cromossomos (genoma) são considerados euploides. Os eucariotos conhecidos como plantas, animais e fungos levam em suas células um conjunto de cromossomos (haploidia) ou dois conjuntos de cromossomos (diploidia). Nessas espécies, tanto haploides como diploides são casos de **euploidia normal**. Organismos com número maior ou menor do que o normal do conjunto de cromossomos são chamados de **euploides aberrantes**. Poliploides são organismos com mais de dois conjuntos de cromossomos, sendo representados por $3n$ (triploide), $4n$ (tetraploide), $5n$ (pentaploide), $6n$ (hexaploide), e assim por diante, já o número de conjuntos de cromossomos denomina-se **ploidia**. O indivíduo de uma espécie que seja normalmente diploide que tenha apenas um conjunto (n) de cromossomos é um **monoploide**, para diferenciá-lo de um indivíduo de uma espécie normalmente haploide (também n).

A **aneuploidia** é a segunda maior categoria de aberrações cromossômicas em que o número de cromossomos é anormal. Aneuploide é um organismo cujo número de cromossomos difere daquele do tipo selvagem em parte de um conjunto de cromossomos. O conjunto de cromossomos aneuploide difere do tipo de selvagem por apenas um cromossomo ou um pequeno número de cromossomos. Um aneuploide pode ter um número de

cromossomos maior ou menor do que o tipo selvagem. Aneuploide baseia-se no número de cópias de cromossomo específico no estado aneuploide. No caso dos organismos diploides, o aneuploide $2n + 1$ é trissômico, $2n - 1$ é monossômico e $2n - 2$ é nulissômico ("–2" representa perda de ambos os homólogos de um cromossomo). Nos haploides, $n + 1$ é dissômico.

Alterações na estrutura de cromossomos

As alterações na estrutura cromossômica resultam em novos arranjos de sequência em uma ou mais duplas-hélices de DNA, denominadas **rearranjos**, e abrangem várias classes de eventos importantes. Um segmento cromossômico pode ser perdido, constituindo uma **deleção**, ou pode ser duplicado, formando uma **duplicação**. A orientação de um segmento no cromossomo pode ser invertida, o que constitui uma **inversão**, ou um segmento pode mover-se para um cromossomo diferente, constituindo uma **translocação**. A quebra do DNA é uma das causas principais desses eventos, pois ambos os filamentos de DNA precisam quebrar em locais diferentes, seguindo a reunião das extremidades para produzir um novo arranjo cromossômico.



Pesquise mais

A sugestão de leitura para melhor entendimento das alterações no número de cópias de cromossomos ou na estrutura cromossômica e que descreve as mutações cromossômicas, citando exemplos sobre as doenças relacionadas, está disponível no site da Escola Médica Unifenas – BH, artigos em Medicina: <<http://unifenasresumida.blogspot.com.br/2012/03/mutacoes-cromossomicas.html>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

Outra sugestão de leitura é o artigo sobre as Alterações cromossômicas estruturais nas leucemias: mecanismos de regulação ao potencial carcinogênico, de Tainah Cristina Domingues Moelas e Ingrid Pereira Rodrigues Barbosa, que cita sobre as alterações cromossômicas estruturais (translocações, deleções, rearranjos e alterações numéricas). Disponível em: <<http://conic-semesp.org.br/anais/files/2014/trabalho-1000017264.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

Assista também ao vídeo sobre Epigenética, disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=vfFpudk6Kks&feature=youtu.be>>. Acesso em: 17 mar. 2017.

Sem medo de errar

Retomando o caso de Júlia e Ricardo, apresentado no início da seção, antes de qualquer investigação de herança gênica, eles precisam saber o que é a síndrome de Down. Qual é o tipo de mutação que envolve a síndrome?

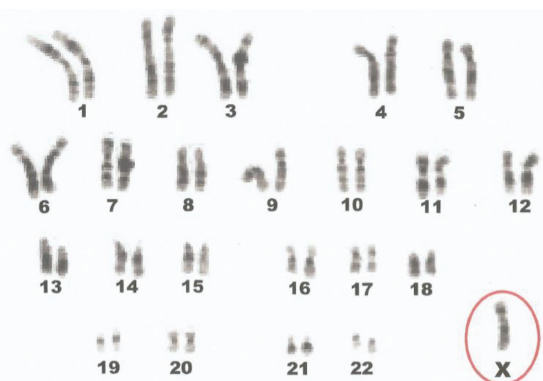
A síndrome de Down é um conjunto de distúrbios físicos e mentais causados pela presença de um cromossomo 21, extra, resultante de um erro raro ao acaso na produção do zigoto. Quando acidentes celulares alteram partes de conjuntos de cromossomos, resultam aneuploides, e a própria aneuploidia resulta em um genótipo desbalanceado com um fenótipo anormal. Exemplos de aneuploides incluem trissômicos ($2n + 1$), síndrome do 21, que é a chamada síndrome de Down. A maioria das pessoas acometidas tem uma cópia extra de cromossomo 21 em um dos genitores que é cromossomicamente normal. Os fenótipos que constituem a síndrome de Down incluem retardo mental, face larga e achatada, olhos com prega epicântica, baixa estatura, mãos curtas com uma prega no meio e língua grande sulcada. As mulheres podem ser férteis e ter prole normal ou trissômica, mas os homens são estéreis, com raríssimas exceções.

Avançando na prática

Aneuploidia

Descrição da situação-problema

Fabiana e Carlos são alunos do curso de Ciências Biológicas e fazem estágio no laboratório de Biologia Molecular de uma grande universidade. O técnico do laboratório solicitou que Fabiana e Carlos fizessem a análise do cariótipo seguinte e identificassem qual é a aneuploidia apresentada:



Fonte: <<https://djalmasantos.wordpress.com/2016/04/29/mutacoes-cromossomicas-numericas/>>. Acesso em: 18 jan. 2017.

Resolução da situação-problema

A aneuploidia apresentada é uma monossomia e ocorre quando existe a perda de uma cópia de um cromossomo, ou seja, quando o número de cromossomos da célula for representado por $2n - 1$. Na espécie humana a síndrome de Turner é característica de indivíduos do sexo feminino que apresentam cariótipo $44A + X0$ ($45, X0$). As mulheres acometidas possuem um fenótipo característico de fêmeas estéreis, de baixa estatura e, em geral, têm frouxidão da pele que se estende entre o pescoço e os ombros, chamado de pescoço alado.

Faça valer a pena

1. As interações gênicas são classificadas em ampla escala e em duas categorias:

- Primeira: interações entre alelos de um locus, ou seja, único gene: _____.

- Segunda: interações entre _____ *loci*, as quais revelam o número e os tipos de genes no programa global subjacente a uma função biológica particular.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

a) variações de dominância; dois ou mais.

b) variações de dominância; um ou mais.

- c) dominância completa; único.
- d) dominância incompleta; três ou mais.
- e) recessividade; dois ou mais.

2. Qual é o nome dado à mutação em que o fenótipo de um heterozigoto é intermediário ao de dois homozigotos? Em nível molecular, cada alelo do tipo selvagem produz uma dose de seu produto proteico.

Assinale a alternativa correta para o nome da mutação:

- a) Dominância completa.
- b) Dominância incompleta.
- c) Recessividade.
- d) Codominância.
- e) Variações.

3. As alterações relacionadas ao número de cromossomos são de dois tipos básicos: alterações em conjuntos completos de cromossomos, que resultam em uma condição denominada _____, e alterações em partes dos conjuntos de cromossomos, que resultam em uma condição conhecida como _____.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) euploidia aberrante; aneuploidia.
- b) diploidia; aneuploidia.
- c) haploidia aberrante; aneurisma.
- d) aneuploidia; euploidia aberrante.
- e) haploidia; diploidia.

Seção 3.2

Mutação e recombinação gênica

Diálogo aberto

Para dar continuidade à Unidade 3 da disciplina de Genética, vamos voltar ao caso de Júlia e Ricardo, um casal que planeja ter filhos e se preocupa com as doenças relacionadas à herança genética. Ricardo descobriu que existe um caso de síndrome de Down na família – sua avó teve um filho com síndrome de Down no segundo casamento, porém não há registro do nascimento dessa criança com síndrome, que ocorreu por volta de 1920. Júlia e Ricardo desconhecem qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias, porém estão preocupados e ansiosos para saber se há probabilidade de terem um filho com essa síndrome. Por esse motivo, foram até um geneticista para entender o que é a síndrome de Down e se esta é um tipo de mutação. Após o entendimento dessas questões, agora eles querem saber quais são as manifestações genéticas mais comuns envolvidas nessa doença. Para responder a essa dúvida é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá?

Não pode faltar

Após conhecermos as interações gênicas e as alterações no número e na estrutura dos cromossomos, vamos entender o que é **mutação** e o que é **recombinação gênica**.

De geração em geração a perpetuação do material genético depende da manutenção das taxas de mutação em níveis bem pequenos, ou seja, mínimos. Elevadas taxas de mutação na linhagem germinativa destruiriam a espécie e na linhagem somática destruiriam o indivíduo. Para sobreviver, as células dependem do funcionamento correto de milhares de genes e cada um desses genes pode ser danificado por uma mutação nos diversos sítios da sequência que codifica suas proteínas ou nas regiões que promovem sua expressão ou o processamento de seu RNA mensageiro (mRNA). Caso os descendentes tenham boas chances de sobrevivência, as sequências

de DNA devem ser transmitidas de maneira exata e inalterada à linhagem germinativa; do mesmo modo, as células especializadas do organismo adulto também não conseguiriam realizar sua missão se as taxas de mutação somáticas fossem altas. Por exemplo, o câncer surge em células que perderam a capacidade de crescimento e divisão controlada em consequência de lesões nos genes que controlam o ciclo celular.

Analisando de outra maneira, se o material genético fosse perpetuado com fidelidade perfeita, a variação genética, necessária para permitir a evolução, seria perdida, e novas espécies, incluindo a humana, não teriam surgido. Portanto a vida e a biodiversidade dependem de um delicado equilíbrio entre a ocorrência de uma mutação e seu reparo.

Dois processos são importantes e responsáveis pela variação genética: a mutação e a recombinação. Se a **mutação** é uma mudança na sequência de DNA de um gene, ela é especialmente significativa, pois é fonte primária da mudança evolutiva, pois novos alelos surgem em todos os organismos, alguns espontaneamente e outros resultantes de exposição à radiação ou substâncias químicas no ambiente. A produção de novos alelos por mutação torna-se a matéria-prima para um segundo nível de variação e que será efetuado por recombinação.

No ambiente celular as moléculas de DNA não são estáveis totalmente, pois cada par de bases em uma dupla-hélice de DNA tem certa probabilidade de sofrer mutação. O termo mutação cobre uma ampla gama de tipos diferentes de mudanças que variam de uma simples troca de um par de bases por outro até o desaparecimento de um cromossomo inteiro.

Existem paralelos entre a mutação e a recombinação em dois níveis – o primeiro é que a mutação e a recombinação são as principais fontes de variação, e o segundo, os mecanismos de **reparo do DNA e recombinação** possuem algumas características em comum, incluindo o uso de algumas das mesmas proteínas.



Refleta

A mutação é a base de toda a variabilidade genética e constitui a matéria-prima para a evolução. A recombinação rearranja essa variabilidade em

novas combinações e preserva as combinações mais bem adaptadas às condições ambientais desejadas ou existentes. Caso não existisse a mutação, todos os genes existiriam apenas em uma forma e os organismos não seriam capazes de evoluir e de se adaptar às condições ambientais.

Muitos agentes mutagênicos atuam diretamente no DNA, por causa de sua capacidade de atuar como base nitrogenada ou de se incorporar na cadeia polinucleotídica. Qualquer base nitrogenada do DNA pode ser mutada; são conhecidas como **mutações do DNA**.

O termo **mutação de ponto** ou **mutação pontual** refere-se à alteração de um único par de bases do DNA ou de um pequeno número de pares de bases adjacentes. Os dois principais tipos de mutação de ponto no DNA são substituições de bases e inserções ou deleções. As substituições de bases são divididas em dois tipos: **transições** e **transversões**.

Uma **transição** é a substituição de uma base por outra base com a mesma categoria química, ou seja, uma purina é substituída por outra purina (Adenina por Guanina ou Guanina por Adenina) ou uma pirimidina é substituída por outra pirimidina (Citosina por Timina ou Timina por Citosina). Já a **transversão** é a substituição de uma base com uma categoria por uma base de outra categoria, ou seja, tanto uma pirimidina é substituída por uma purina (Citosina por Adenina, Citosina por Guanina, Timina por Adenina ou Timina por Guanina) quanto uma purina é substituída por uma pirimidina (Adenina por Citosina, Adenina por Timina, Guanina por Citosina ou Guanina por Timina).

As mutações de **inserção** ou de **deleção** são inserções ou deleções de pares de nucleotídeos, mas convencionalmente são chamadas de mutações de inserções ou deleções de pares de bases e causam alterações mais drásticas no DNA até rearranjos grosseiros da estrutura cromossômica.

Há alguns tipos de mutações de ponto com consequências funcionais diretas:

- **Mutações sinônimas ou mutações silenciosas** são aquelas que alteram o códon de um aminoácido por outro códon desse mesmo

aminoácido.

- **Mutações de sentido trocado** ou mutações não sinônimas são aquelas em que o códon de um aminoácido é trocado por um códon de outro aminoácido.

- **Mutações sem sentido** são aquelas em que o códon de um aminoácido é mudado para um códon de término de tradução (fim).

A deleção ou adição de um único par de bases de DNA pode mudar a **matriz de leitura** do restante do processo de tradução, resultando na perda completa da estrutura e da função normal da proteína.

Como resultado de funções celulares normais ou interações aleatórias com o ambiente, os seres vivos sofrem mutações, e essas mutações são denominadas mutações espontâneas. As mutações gênicas podem surgir espontaneamente ou serem induzidas. As mutações espontâneas são aquelas que ocorrem naturalmente e surgem em todas as células.

As **mutações espontâneas** apresentam várias fontes, e uma delas é o processo de replicação do DNA. Apesar de ser um processo muito acurado, podem existir erros na cópia de bilhões de pares de bases em um genoma. As mutações espontâneas podem ocorrer também porque o DNA é uma molécula muito frágil e o próprio ambiente celular pode danificá-la.

O processo de replicação do DNA não é perfeito, um erro pode ocorrer, pois é formado um par errado de nucleotídeos, por exemplo, Adenina com Citosina, em vez de Adenina com Timina na síntese de DNA, levando a uma substituição de bases que podem adicionar ou subtrair pares de bases, criando uma mudança de matriz de leitura. Esses erros podem causar mutações caso não sejam detectados e corrigidos pelos mecanismos de reparação do DNA. Erros de replicação por causa de mal pareamentos originam mutações pontuais.

A frequência em que ocorrem as mutações espontâneas é característica para cada espécie e pode aumentar pelo tratamento com determinados compostos. Esses compostos são denominados

agentes mutagênicos, e as modificações que são causadas são denominadas **mutações induzidas**. As mutações induzidas aparecem por ação de alguns agentes, chamados de mutágenos, os quais aumentam a taxa de ocorrência das mutações. Os mutágenos induzem mutações por pelo menos três mecanismos diferentes: eles podem *substituir* uma base no DNA, *alterar* uma base quando ocorre um pareamento especificamente errado com outra base, ou *danificar* uma base quando não possa mais parear com qualquer base em condições normais.

Todas as células estão expostas a uma variedade de agentes mutagênicos, que possuem potencial para danificar o DNA e provocar mutações. Alguns desses agentes, como toxinas de fungos, luz ultravioleta, poluentes industriais, produtos químicos, entre outros, são componentes naturais do ambiente que podem provocar mutações.



Refleta

Após o levantamento dos numerosos modos pelos quais o DNA pode ser danificado, sejam intracelulares, como replicação, oxigênio reativo, ou extracelulares, que são ambientais, como luz UV, radiação ionizante, a pergunta que surge é: como a vida conseguiu superar todos esses obstáculos e evoluir por bilhões de anos?

O fato é que os organismos, de bactérias a seres humanos ou plantas, conseguem reparar eficientemente seus DNAs. Esses organismos utilizam inúmeros mecanismos de reparo, que juntos utilizam cerca de até 100 proteínas conhecidas. Muitos dos danos sofridos pelo DNA podem ser reparados, pois a informação genética é preservada em ambas as fitas da dupla-hélice, de forma que a informação perdida em uma fita pode ser recuperada a partir da fita complementar. O DNA é a única molécula que os organismos conseguem reparar, em vez de substituir. A falha desses sistemas de reparo é a causa de muitas doenças humanas hereditárias.

Uma importante propriedade do DNA das células é a sua capacidade de sofrer rearranjos, que podem ocasionar desde novas combinações entre os genes presentes em qualquer genoma individual até alterações qualitativas e quantitativas na expressão desses genes. Esses rearranjos do DNA são realizados pela **recombinação gênica**.

Duas classes de **recombinação gênica** são conhecidas. Na **recombinação homóloga** a troca genética envolve sequências de DNA homólogas localizadas nas duas cópias de um mesmo cromossomo. Um exemplo desse tipo de troca entre cromossomos homólogos é conhecido como *crossing-over*, que acontece na meiose. O *crossing-over* ocorre entre cromossomos altamente relacionados nos estágios iniciais de desenvolvimento de óvulos e espermatozoides e permite que diferentes alelos do mesmo gene sejam testados em novas combinações, aumentando assim a chance de alguns membros de uma população fundadora sobreviverem em um ambiente que está se modificando. A recombinação homóloga também atua como um importante mecanismo para a reparação de quebra de fita dupla que ocorre nos cromossomos em qualquer etapa do ciclo celular. Caso essas quebras não sejam reparadas ou o sejam de forma incorreta, podem promover eventos mutagênicos como perdas, deleções, duplicações ou translocações cromossômicas, levando até a processos carcinogênicos.

A outra classe de recombinação gênica conhecida é a recombinação sítio-específica, em que não é necessária a homologia extensa do DNA, pois as trocas ocorridas são curtas. Sequências específicas de nucleotídeos são reconhecidas por uma enzima de recombinação sítio-específica, e essa enzima altera a posição relativa das sequências de nucleotídeos nos genomas. Sequências específicas de nucleotídeos são reconhecidas por uma enzima de recombinação sítio-específica chamada recombinase.



Exemplificando

As funções da recombinação sítio-específica in vivo incluem: a integração e excisão de fagos, a resolução de intermediários na transposição, as modificações na expressão gênica, a regulação do número de cópias de plasmídeos, o splicing de genes em nível DNA e a monomerização de cromossomos e plasmídeos bacterianos multiméricos. As recombinases examinadas in vitro podem ser classificadas em duas famílias, com base nas suas sequências de aminoácidos: uma família denominada tirosino-recombinase e a outra denominada serino-recombinase.



Pesquise mais

- Para melhor entendimento sobre mutação e reparo do DNA, leia o artigo disponível em: <<http://migre.me/w0kMc>>. Acesso em: 29 jan. 2017.
- Outra sugestão de leitura sobre a origem das mutações, tipos de mutações e suas consequências está nas páginas de 182 até 186 do livro Thompson & Thompson, genética médica, disponível em: <<http://migre.me/w0kL1>>. Acesso em: 29 jan. 2017.
- Saiba mais sobre a recombinação gênica clicando no link indicativo a seguir e note que no final da página você poderá saber sobre o menu conceitual ou avançar para ler mais sobre o assunto. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/evolucao/inic/text8.htm>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

Sem medo de errar

Júlia e Ricardo, um casal que planeja ter filhos e desconhece qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias, estão preocupados e ansiosos para saber se há probabilidade de terem um filho com essa síndrome. Por esse motivo, eles foram até um geneticista para entender o que é a síndrome de Down.

Como essa questão foi respondida na seção anterior, vamos ajudar Júlia e Ricardo a responderem as demais questões: a síndrome é um tipo de mutação? A síndrome de Down não é uma mutação do tipo isolada, pois a alteração do cromossomo 21 na doença está ligada a outras doenças. A mutação é denominada Trissomia 21 e a causa da alteração é determinada pelo excesso de material genético proveniente do cromossomo 21, seus portadores apresentam três cromossomos 21, em vez de dois.

Quais são as manifestações genéticas mais comuns envolvidas nessa doença? Dificuldades cognitivas, deficiências auditivas, doenças cardíacas congênitas, desordens da tireoide e doença de Alzheimer.

Avançando na prática

Variantes genéticas

Descrição da situação-problema

Mariane desenvolveu pequenas lesões na pele, semelhantes a sardas pré-cancerosas, e é extremamente sensível à luz do sol desde pequena. Ela resolveu investigar a fundo suas sardas, procurou um médico e foi diagnosticada com uma doença recessiva autossômica chamada de xeroderma pigmentoso. Durante sua vida, Mariane estará propensa a desenvolver cânceres pigmentados de pele. Quais genes podem ser mutados para gerar o xeroderma pigmentoso?

Resolução da situação-problema

Em uma pessoa que não tem a doença, cada um desses genes contribui para processos bioquímicos na célula que respondem a danos químicos ao DNA e os reparam antes que leve à formação de novas mutações. As mutações no sistema de reparo, no caso da doença de Mariane, acarretam doenças genéticas como o xeroderma pigmentoso. As pessoas que possuem essa doença são exemplos de variantes genéticas, são indivíduos que apresentam diferenças fenotípicas em uma ou mais características específicas, portanto vários genes diferentes podem ser mutados para gerar esse fenótipo de doença.

Faça valer a pena

1. Se o material genético fosse perpetuado com fidelidade perfeita, a variação genética necessária para permitir a evolução seria perdida, e novas espécies, incluindo a humana, não teriam surgido. Portanto, a vida e a biodiversidade dependem de um delicado equilíbrio.

Dois processos são importantes e responsáveis pela variação genética. Assinale a alternativa que corresponde aos dois processos:

- a) Alteração na estrutura do cromossomo e a recombinação.
- b) A mutação e a recombinação.
- c) A codominância e a recombinação.

- d) A aneuploidia e a recombinação.
- e) A translocação e a dominância.

2. O termo _____ refere-se à alteração de um único par de bases do _____ ou de um pequeno número de pares de _____. Os dois principais tipos de mutação são substituições de bases e inserções ou deleções.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) Mutação de ponto, DNA, bases adjacentes.
- b) Reparo, DNA, bases específicas.
- c) Mutação de ponto, RNA, bases adjacentes.
- d) Reparo, RNA, bases específicas.
- e) Mutação de ponto, DNA, bases específicas.

3. Há alguns tipos de mutações de ponto com consequências funcionais diretas:

- () **Mutações sinônimas ou mutações silenciosas** são aquelas em que a mutação muda um códon de um aminoácido por outro códon desse mesmo aminoácido.
- () **Mutações de sentido trocado** ou mutações não sinônimas são aquelas em que o códon para um aminoácido é trocado por um códon para outro aminoácido.
- () **Mutações sem sentido** são aquelas em que o códon para um aminoácido é mudado para um códon de término de tradução (fim).

De acordo com o enunciado, quais as alternativas Verdadeiras (V) e quais as Falsas (F)? Assinale a alternativa correta:

- a) V, V, V.
- b) F, F, F.
- c) V, F, F.
- d) V, V, F.
- e) F, V, V.

Seção 3.3

Técnicas laboratoriais cromossômicas

Diálogo aberto

Para melhor entendimento da Unidade 3 da disciplina de Genética, vamos voltar ao caso de Júlia e Ricardo, um casal que planeja ter filhos e se preocupa com as doenças relacionadas à herança genética. Ricardo descobriu que existe um caso de síndrome de Down na família – sua avó teve um filho com síndrome de Down no segundo casamento, porém não há registro do nascimento dessa criança com síndrome, que ocorreu por volta de 1920. Júlia e Ricardo desconhecem qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias, porém estão preocupados e ansiosos para saber se há probabilidade de terem um filho com essa síndrome. Por esse motivo, foram até um médico geneticista para entender melhor como é feita a identificação física e laboratorial da síndrome de Down.

Para responder a essa dúvida e entender melhor o conteúdo sobre anomalias cromossômicas ou cromossomopatias autossômicas, leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá então?

Não pode faltar

Vamos aprender agora o que são anomalias cromossômicas ou cromossomopatias autossômicas, quais são as suas principais doenças e quais são as técnicas laboratoriais aplicadas para identificação e classificação de cromossomopatias.

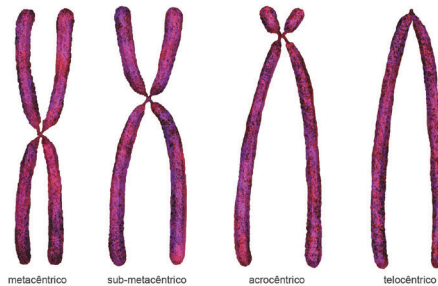
Entre 1880 e 1903 foram realizadas descrições dos cromossomos e houve a percepção de que são importantes veículos de hereditariedade. Após a descrição da meiose voltada para o significado genético, a determinação do número ($2n$) de cromossomos humanos encontrados em uma célula somática apresentou muitas variações até chegar a 46 no homem e na mulher.

A síndrome de Down foi a primeira anomalia causada por aberração cromossômica descrita em 1959 e neste mesmo ano

foram descritas a síndrome de Klinefelter e a síndrome de Turner. Após essas descobertas ficou evidente a necessidade de uma padronização internacional da nomenclatura dos cromossomos humanos, inicialmente relatada no **Comitê de Nomenclatura de Citogenética Humana** em 1981. Os pontos principais estabelecidos foram:

- Os cromossomos são identificados pelo seu tamanho, pela posição do centrômero. Ver figura a seguir:

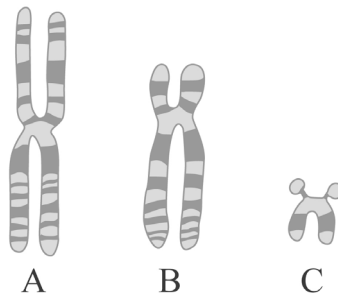
Figura 3.1 | Posicionamento dos centrômeros



Fonte: <<http://essaseoutras.xpg.uol.com.br/wp-content/uploads/2011/06/tipos-de-cromossomos.gif>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

- Os cromossomos são identificados pelo padrão de bandas:

Figura 3.2 | Padrões de bandas



Fonte: adaptada de <<http://gsdl.bvs.sld.cu/greenstone/collect/pediatra/index/assoc/HASH-1129b.dir/fig/27.31a.png>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

- São organizados em pares de homólogos, em ordem decrescente de tamanho.

- Os pares de autossomos são numerados de 1 a 22 e os sexuais são designados pelas letras X e Y.

- Os cromossomos são reunidos em grupos designados por letras

de A até G, sendo que:

- O grupo A possui cromossomos 1 (metacêntrico), 2 (submetacêntricos) e 3 (metacêntricos).
- O grupo B possui pares 4 e 5, sendo todos submetacêntricos.
- O grupo C possui cromossomos X, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12.
- O grupo D possui pares 13, 14 e 15, sendo todos acrocêntricos.
- O grupo E possui pares 16, 17 e 18 e todos submetacêntricos, sendo o par 16 parcialmente metacêntrico.
- O grupo F possui pares 19 e 20, os quais são facilmente identificáveis por serem os únicos metacêntricos que são pequenos.
- O grupo G é constituído pelos pares 21, 22 e Y e são todos acrocêntricos.

- O cariótipo é representado pelo número total de cromossomos, seguido de uma vírgula, e os cromossomos sexuais são especificados, por exemplo: 46, XX (mulher) ou 46, XY (homem).

- Caso haja uma alteração no número de cromossomos, o cariótipo será representado pela fórmula citada, porém acrescida de uma segunda vírgula e do cromossomo extra ou ausente, representado pelo sinal + ou -, por exemplo: 47, XY, +13, ou seja, homem com 47 cromossomos, apresentando um cromossomo 13 a mais. Essa representação equivale à síndrome de Patau.

- Alguns casos apresentam mosaicos, ou seja, duas ou mais populações de células cromossomicamente diferentes em uma pessoa. Nesses casos, as linhagens celulares são separadas por uma barra, por exemplo: 46, XY / 47, XYY / 45, X, ou seja, homem com três populações de células, sendo a primeira normal, a segunda com um Y extra e a terceira em que falta um Y.

- As alterações estruturais são representadas por letras ou grupos de letras minúsculas, que são colocadas logo após o número do cromossomo. São elas:

- h = constrição secundária
- i = isocromossomo
- p = braço curto do cromossomo
- q = braço longo do cromossomo
- r = cromossomo em anel
- s = satélite
- t = translocação
- inv = inversão
- mar = cromossomo marcador
- mat = cromossomo de origem materna
- pat = cromossomo de origem paterna
- ace = fragmento acêntrico de cromossomo, ou seja, sem centrômero
- cen = centrômero
- dic = dicêntrico
- tri = tricêntrico
- end = endoreduplicação
- del = deleção
- dup = duplicação
- ins = inserção
- rcp = translocação recíproca (opcional utilizar a letra t)
- rob = translocação robertsoniana (opcional utilizar a letra t)
- : = quebra sem reunião (como na deleção terminal)
- :: = quebra e reunião

- → = de - para

Os sinais de + ou - são colocados após o número do cromossomo e significam aumento ou diminuição de um dos braços do cromossomo, por exemplo:

46, XY, 16 q+, que significa aumento do braço longo do cromossomo 16 em um homem com 46 cromossomos;

46, XY, 5p-, que significa homem com deleção do braço curto do cromossomo 5, ou seja, síndrome do miado do gato;

46, XX, r (18), que significa mulher com 46 cromossomos que apresenta um cromossomo 18 em anel;

46, X, i (Xq), que significa mulher com 46 cromossomos que apresenta um X normal e o outro é um isocromossomo do braço longo do X.

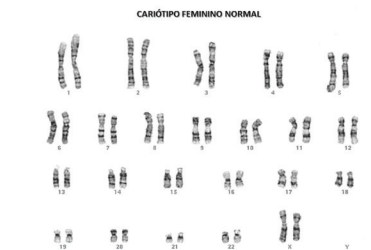


Refleta

Após todas essas informações e da padronização internacional da nomenclatura dos cromossomos humanos, você pode estar se perguntando: como é feito o estudo dos cromossomos de uma célula?

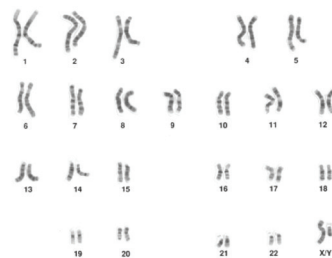
Geralmente, o estudo dos cromossomos de uma célula é realizado em uma cultura por cerca de 72 horas, em que vários tipos de tecidos são utilizados, sendo o mais frequente por exemplo, e dependendo do experimento, o cultivo de leucócitos provenientes de uma amostra de sangue. Nesse estudo, as células são estimuladas a se dividir em aproximadamente 68 horas de cultura, quase no final do tempo total da cultura de 72 horas, pois com esse estímulo ocorre o bloqueio na fase de metáfase da célula, e, por estarem no máximo grau de condensação, os cromossomos absorvem bem os corantes e são facilmente identificados no microscópio. Após esse processo, as lâminas são examinadas e fotografadas ao microscópio, as metáfases são ampliadas e as cópias são recortadas para a montagem do cariótipo. Com as novas **técnicas de bandamento** de cromossomos tornou-se possível a identificação de cada cromossomo, pois cada par apresenta um padrão exclusivo de bandas e tanto as regiões quanto as bandas são numeradas a partir do centrômero para as extremidades:

Figura 3.3 | Bandamento sexo feminino



Fonte: <<http://www.procriar.com.br/uploadfile/Cariotipo%20feminino%20normal.JPG>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

Figura 3.4 | Bandamento sexo masculino



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fd/Human_male_karyotype.gif>. Acesso em: 5 fev. 2017.

As técnicas utilizadas dependem do tipo de **bandamento**, por exemplo, as bandas G são visualizadas pela coloração de Giemsa, as bandas Q pelo corante Quinacrina, as bandas C evidenciam o centrômero, as bandas R o reverso de Giemsa, entre outras. Nos últimos anos foi desenvolvido um método de bandamento de alta resolução que em vez de **cromossomos metafásicos** são utilizados cromossomos profásicos ou prometafásicos, pois, como os cromossomos estão mais alongados, obtém-se um número maior de bandas com melhor definição.

As bandas foram subdivididas em sub-bandas, com a finalidade de obter **cariótipos** com até 1000 bandas, por exemplo: 46, XY, r (2) (p21q31), ou seja, homem com 46 cromossomos, apresentando um número 2 em anel, resultante de uma quebra na banda 1 da região 2 do braço curto e de outra quebra na banda 1 da região 3 do braço longo. Já a fórmula Xp21.2 significa cromossomo X, com braço curto na região 2, banda 1 e sub-banda 2.

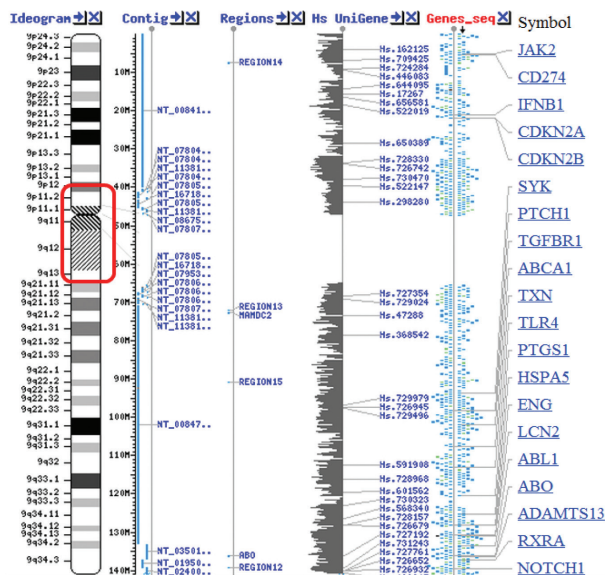


Exemplificando

Para melhor entendimento dessas fórmulas, a localização do gene para a **doença de Huntington** foi determinada no 4p16.1, ou seja, no cromossomo 4 do braço curto, região 1, banda 6, sub-banda 1.

O mapeamento de um gene em um cromossomo pode ser realizado por meio de vários métodos, como os estudos de associação de caracteres em famílias; a segregação de caracteres celulares e de cromossomos em determinados clones de células somáticas hibridizadas; a hibridização DNA-RNA, em sonda, entre outras. A Figura 3.5 apresenta alguns genes para doenças:

Figura 3.5 | Mapeamento de genes para algumas doenças



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/43/Genome_viewer_screenshot_small.png/250px-Genome_viewer_screenshot_small.png>. Acesso em: 5 fev. 2017.



Assimile

O cariograma é um gráfico que permite medir as variações de braço curto e de braço longo de cada cromossomo, já o idiograma é uma representação esquemática de um cariótipo, e não a fotografia de cromossomos reais.

Atualmente é utilizada a **técnica de cariotipagem de fluxo – FACS** (do inglês *Fluorescence-activated cell sorter*), a qual permite identificar anomalias não só numéricas como também estruturais. Os cromossomos marcados com fluorescência e que estão contidos em uma solução passam por um feixe de luz laser, com velocidade de 2000 cromossomos por segundo, podendo ter seus conteúdos de DNA armazenados em um computador. Outras técnicas também recentes são a FISH (*Fluorescence in situ hybridization*), a qual utiliza através de uma sonda um trecho marcado do DNA específico; e também o cariótipo espectral, em que os cromossomos são visualizados por cores.

A síndrome da trissomia do cromossomo 21 ou **síndrome de**

Down foi a primeira anomalia cromossômica detectada na espécie humana e é uma das anomalias cromossômicas mais comuns existentes. Esse nome foi dado em pacientes com a síndrome por John Langdon Haydon Down em 1866 e por seus pesquisadores Lejeune, Gautier e Turpin em 1959. A região responsável pelas manifestações clínicas dessa síndrome é a parte distal do braço longo do 21 (21q22), visto que nessa região é encontrado o gene produtor de enzima SOD 1 (superóxido dismutase 1). Antes de fazer o cariótipo para verificação na suspeita de síndrome de Down, é realizada a dosagem da enzima SOD 1, procedimento mais rápido do que fazer o cariótipo; dosagem acima de 50% é um indicativo de trissomia, ou seja, a criança terá síndrome de Down. Apesar de a maioria dos pacientes com a síndrome de Down apresentar cariótipo com 47 cromossomos, devido à trissomia livre do cromossomo 21, 46, XX ou XY e também 47, XX ou XY, +21, um percentual é composto por indivíduos cuja trissomia 21 não é livre, mas resultante de translocação. As manifestações clínicas incluem retardo mental (QI até 75, estando a maioria por volta dos 40), cabeça arredondada, ponte nasal baixa, implantação baixa das orelhas, mãos curtas e largas, língua grande e com sulcos bem acentuados, baixa estatura, entre outras.

A síndrome da trissomia do cromossomo 18 ou **síndrome de Edwards** foi a segunda trissomia autossômica relatada na espécie humana. Esse nome foi dado por Edwards e seus colaboradores em 1960. A maioria dos pacientes com a síndrome de Edwards apresenta trissomia regular do cromossomo 18 sem mosaicismos, isto é, 47, XX ou XY, +18 e pode apresentar também cariótipo 46, XX ou XY / 47, XX ou XY, +18. As manifestações clínicas são boca pequena, com palato alto e em arco, orelhas malformadas e com implantação baixa, pelve estreita, mãos (dedos superpostos) e pés (calcanhares pronunciados) bem característicos, anomalias genitais, entre outras.

A síndrome da trissomia do cromossomo 13 ou **síndrome de Patau**, foi descrita por Patau e colaboradores em 1960. Os pacientes com a síndrome de Patau mostram um quadro clínico extremamente rico em sinais e cerca de 80% deles apresentam cariótipo com trissomia regular 47, XX ou XY, +13, porém há percentuais constituídos por mosaicos 46, XX ou XY / 47, XX ou XY, +13. As manifestações clínicas são lábio e palato fendido, anomalias oculares, implantação baixa das orelhas, calcanhar proeminente, pés em "cadeira de balanço", retardo

mental e de crescimento severos, entre outras.

A **síndrome de Klinefelter** foi descoberta em 1942 por Klinefelter e seus colaboradores. O único sinal clínico obrigatório na síndrome é a presença de testículos pequenos, com menos de 1,5 cm em seu maior eixo. Caracteriza-se do ponto de vista cromossômico pela presença do cariótipo 47, XXY ou mosaicos 46, XY / 47, XXY.

A **síndrome de Turner** foi descrita por Turner em 1938. As manifestações clínicas são em pacientes do sexo feminino, que apresentam estatura baixa, ausência de desenvolvimento de seios, pescoço alado ou pescoço de esfinge, que une a região mastoide à acromial, infantilismo sexual, entre outras. Pacientes com essa síndrome apresentam cariótipo 45, X ou mosaicos 45, X / 46, XX ou 45, X / 47, XXX.



Pesquise mais

Saiba mais lendo o *Manual de aperfeiçoamento no diagnóstico de anomalias congênitas*, da Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação – CEInfo. **Declaração de Nascimento – Manual de Anomalias Congênitas**. 2. ed. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2012. 97p. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf>. Acesso em: 5 fev. 2017.

Sem medo de errar

Júlia e Ricardo desconhecem qualquer outro caso de síndrome de Down nas duas famílias, porém estão preocupados e ansiosos para saber se há probabilidade de terem um filho com essa síndrome e foram até um médico geneticista para entender melhor como é feita a identificação física e laboratorial da síndrome de Down.

Antes de fazer o cariótipo para verificação da suspeita de síndrome de Down, é realizada a dosagem da enzima SOD 1, pois a dosagem é mais rápida do que fazer o cariótipo; dosagem acima de 50% é indicativo de trissomia, ou seja, a criança terá síndrome de Down. Apesar de a maioria dos pacientes com síndrome de Down apresentar cariótipo com 47 cromossomos, devido à trissomia livre do cromossomo 21, 46, XX ou XY e também 47, XX ou XY, +21, um

percentual é composto por indivíduos cuja trissomia 21 não é livre, mas resultante de translocação.

As manifestações clínicas incluem retardo mental (QI até 75, estando a maioria por volta dos 40), cabeça arredondada, ponte nasal baixa, implantação baixa das orelhas, mãos curtas e largas, língua grande e com sulcos bem acentuados, baixa estatura, entre outras.

Avançando na prática

Análise de cariótipo

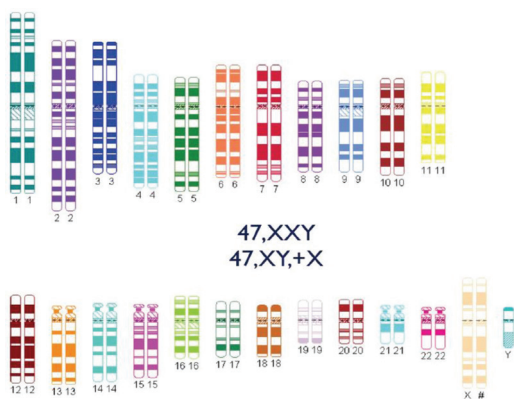
Descrição da situação-problema

Dra. Katarina é uma geneticista que recebeu em seu consultório Davi, uma criança que apresenta testículos pequenos, com menos de 1,5 cm em seu maior eixo e com suspeita de uma síndrome importante. Dra. Katarina então solicitou para a mãe de Davi, Helena, que realizasse o exame de cariótipo para saber exatamente o diagnóstico de tal síndrome. Analisando o cariótipo pela presença de 47, XXY, qual é o nome da síndrome identificada em Davi?

Resolução da situação-problema

De acordo com o cariótipo 47, XXY, trata-se da síndrome de Klinefelter por apresentar testículos pequenos, com menos de 1,5 cm em seu maior eixo, e cariótipo como na figura a seguir:

Figura 3.6 | Cariótipo 47, XXY/ 47, XY, +X



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d8/%2BX.png>>. Acesso em: 5 fev. 2017.

Faça valer a pena

1. Geralmente, o estudo dos cromossomos de uma célula é realizado em uma cultura, em que vários tipos de tecidos são utilizados, sendo o mais frequente, dependendo do experimento, o cultivo de leucócitos. Nesse estudo, as células são estimuladas a se dividir quase no final do tempo total da cultura, pois com esse estímulo ocorre o bloqueio na fase de metáfase da célula, e, por estarem no máximo grau de condensação, os cromossomos absorvem bem os corantes e são facilmente identificados no microscópio.

Qual é o tempo total da cultura de cromossomos de uma célula?

- a) 62 horas.
- b) 65 horas.
- c) 68 horas.
- d) 72 horas.
- e) 82 horas.

2. Geralmente, o estudo dos cromossomos de uma célula é realizado em uma cultura, em que vários tipos de tecidos são utilizados, sendo o mais frequente, dependendo do experimento, o cultivo de leucócitos. Nesse estudo, as células são estimuladas a se dividir, quase no final do tempo total da cultura, pois com esse estímulo ocorre o bloqueio na fase de metáfase da célula, e, por estarem no máximo grau de condensação, os cromossomos absorvem bem os corantes e são facilmente identificados no microscópio.

Qual é o tempo aproximado em que as células são estimuladas a se dividir na cultura de cromossomos de uma célula?

- a) 48 horas.
- b) 52 horas.
- c) 58 horas.
- d) 60 horas.
- e) 68 horas.

3. Na padronização internacional da nomenclatura dos cromossomos humanos, inicialmente relatada no **Comitê de Nomenclatura de Citogenética Humana** em 1981, alguns dos pontos principais estabelecidos foram:

I – Os cromossomos são identificados pelo seu tamanho, pela posição do centrômero e pelo padrão de bandas,

II – são organizados em pares de homólogos, em ordem decrescente de tamanho.

De acordo com as asserções apresentadas, assinale a alternativa correta:

- a) As asserções I e II são verdadeiras e a II justifica a I.
- b) As asserções I e II são verdadeiras e a II não justifica a I.
- c) As asserções I e II são falsas.
- d) A asserção I é verdadeira e a II é falsa.
- e) A asserção I é falsa e a II é verdadeira.

Referências

BEIGUELMAN, B. **Citogenética humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

MOTTA, P. A. **Genética Humana**: aplicada a psicologia e toda a área biomédica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genética médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier books, 2008. p. 182-186. Disponível em: <<http://migre.me/w0kL1>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE. Coordenação de Epidemiologia e Informação – CEInfo. **Declaração de Nascido Vivo – Manual de aperfeiçoamento no diagnóstico de anomalias congênitas**. 2. ed. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2012. 97p.

WATSON, J. D. et al. **Biologia molecular do gene**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia molecular básica**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Genética de populações

Convite ao estudo

Bem-vindo à quarta unidade da disciplina de Genética.

Nesta unidade estudaremos a Genética de populações para entendermos quão importante é o equilíbrio genético. Na primeira seção da unidade estudaremos a importância da detecção da variação genética e sua modulação, polimorfismos de nucleotídeo único, a segregação meiótica e a reprodução aleatória. Na segunda seção conheceremos os assuntos que permeiam a variação, seleção e frequência gênica. Na terceira seção entenderemos a Lei de Hardy-Weinberg e as aplicações biológicas, em que serão abordados o conceito de pool gênico, os endocruzamentos e a genética de conservação.

Para um melhor entendimento dos assuntos abordados na Unidade 4, apresentaremos as polêmicas questões sobre reprodução humana de um grupo de estudantes da faculdade de Ciências Biológicas, colegas de Ana Paula que, pensando no futuro profissional, resolveram apresentar essas questões no projeto de conclusão de curso. Como a maioria desses estudantes vai direcionar sua profissão para o campo de pesquisas, pois todos pretendem ingressar no mestrado, decidiram fazer um estudo voltado para as questões de genética de populações e se possível publicar um artigo sobre o tema. Vamos então compreender o conteúdo a seguir para que possamos ajudar Ana Paula e sua equipe a resolverem essas tão polêmicas questões?

Seção 4.1

Equilíbrio genético

Diálogo aberto

Ana Paula está no último semestre da faculdade de Ciências Biológicas e, pensando no futuro profissional juntamente com seu grupo de estudos, decidiu apresentar um projeto de conclusão de curso sobre as polêmicas questões sobre reprodução humana, que envolvem a disciplina de Genética. Em uma das reuniões do grupo, os alunos e também amigos discutiram o caso de um casal que é parente de um dos integrantes do grupo: Adriana e Augusto estão casados há 5 anos e decidiram ter filhos, mas, como Adriana sofreu dois abortos espontâneos, foram aconselhados a procurar um ginecologista especializado em reprodução humana. A Dra. Mônica da Clínica Renascer, especialista em reprodução humana, solicitou vários exames ao casal e fez um levantamento sobre o histórico familiar. Esse levantamento acusou que Adriana é descendente de italianos e Augusto, de espanhóis. Como existem algumas doenças sanguíneas relacionadas a populações estrangeiras, a equipe de estudos de Ana Paula levantou a seguinte polêmica: seria esse um caso característico de genética de populações? E em qual estudo de características hereditárias se encaixaria?

Então, vamos ajudar a equipe de Ana Paula a responder essas perguntas! Para isso é necessário que você estude o conteúdo deste livro didático. Vamos começar a leitura?

Não pode faltar

Na Unidade 3 da disciplina de Genética conhecemos o casal Júlia e Ricardo que planejava ter filhos e se preocupava com as doenças relacionadas à herança genética. Com base neste exemplo é fácil compreender o conteúdo desta Unidade 4, em que os princípios da genética de populações explicam muitas questões que afligem a sociedade atual. Algumas questões como: quais são os riscos de um casal ter um filho com uma doença genética? As práticas de

cruzamento na agricultura e na pecuária causam perda da diversidade genética no âmbito da agroindústria? Essa perda implica algum risco para a nossa alimentação? Outras questões sobre o meio ambiente também são importantes para a genética de populações, por exemplo: enquanto a população humana continua expandindo-se e a vida selvagem se restringe a partes cada vez menores no planeta, as espécies silvestres serão capazes de evitar a extinção e conseguirão sobreviver? Outras questões fundamentais para entendermos a genética de populações são as questões históricas e evolutivas: como as populações humanas de diferentes regiões relacionam-se entre si? Como o genoma humano reagiu à medida que os seres humanos se espalharam pelo globo terrestre e adaptaram-se a ambientes e estilos de vida diferentes? Como as populações e espécies evoluem com o passar do tempo?

Um grupo de indivíduos da mesma espécie é conhecido como uma população. A **genética de populações** analisa a quantidade e a distribuição da variação genética nas populações e as forças que controlam essa variação. Ela surgiu no início do século XX, quando os geneticistas começaram a estudar como as leis de Mendel poderiam ser estendidas para a variação genética de populações inteiras de organismos. O que é mais interessante nesses estudos da genética de populações é entender a transmissão de genes de uma geração para a seguinte nas populações naturais, nas quais nem todos os indivíduos geram prole e nem toda prole sobrevive. Suas aplicações práticas são muitas, entre elas estão as seguintes: aconselhamento genético referente a doenças hereditárias; mapeamento genético e identificação de genes suscetíveis a doenças; levantamentos populacionais de portadores de genes para determinadas doenças em humanos; interpretação estatística entre tipos de DNA encontrados para determinação de um crime; estudos para preservar o registro da variação genética entre populações humanas ao redor do mundo; melhoria no desempenho de plantas cultivadas e animais domésticos; organização de programas de cruzamentos para a conservação de espécies ameaçadas de extinção; preservação do germoplasma de plantas e animais potencialmente ameaçados de extinção; análises de genomas e genes entre diversas espécies para determinação de suas relações evolutivas.

O desenvolvimento das tecnologias baseadas no DNA nas duas

últimas décadas tem a capacidade de observar diretamente as diferenças entre as sequências de DNA dos indivíduos por meio de seus genomas e medir essas diferenças em grandes amostras de indivíduos de muitas espécies. A variação fenotípica em populações naturais é um estudo que iniciou com Francis Galton (1822 – 1911) e Gregor Mendel (1822 – 1884), que exemplificam abordagens opostas no estudo das características hereditárias, nas quais o ponto de partida foi o estudo da **variação discreta** defendido por Mendel, em que as diferenças fenotípicas entre os organismos podem ser atribuídas a um número pequeno de classes distintas como ervilhas lisas *versus* ervilhas rugosas. Para o estudo da variação fenotípica o estudo de Galton ganhou destaque, pois defendia a **variação contínua**, em que a maioria das diferenças fenotípicas dos organismos é medida em uma escala quantitativa, por exemplo, peso, altura, cor de pele, cor de cabelo, características faciais, nas quais os fenótipos passam imperceptíveis de uma categoria para a outra. O resultado da segregação é revelado mais claramente nos estudos de heredogramas, incluindo características mendelianas discretas e simples.

Existem métodos que podem ser usados para analisar qualquer variável nas sequências de uma população de organismos, como observar as diferenças nas sequências de DNA entre indivíduos.



Exemplificando

As diferenças na proteína codificada pelo gene da ABO glicosiltransferase que controla o grupo sanguíneo ABO em seres humanos podem ser detectadas usando-se sondas de anticorpo. A partir dessas diferenças na proteína, os pesquisadores conseguem deduzir diferenças na sequência de DNA desse gene entre indivíduos.

Um **lócus** é simplesmente uma localização no genoma, podendo ser o sítio de um único nucleotídeo ou um segmento com muitos nucleotídeos.

A forma de variação mais simples que se pode observar em um **lócus** é uma diferença no nucleotídeo presente em sítio de nucleotídeo único, seja adenina, citosina, guanina ou timina. E esses tipos de variantes denominam-se **polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)** e são as variantes mais estudadas na genética de populações humanas. Os polimorfismos de nucleotídeo único são

os tipos mais prevalentes de polimorfismo na maioria dos genomas – a maior parte dos SNP tem exatamente dois alelos A e C. Se o alelo menos comum ocorrer com frequência de cerca de 5% ou mais em uma determinada população serão considerados SNP comuns. SNP em que o alelo ocorre com frequência abaixo de 5% são considerados SNP raros. No caso dos seres humanos, existe aproximadamente um SNP comum a cada 300 a 1000 pb (pares de bases) no genoma.

Para estudar a variação de SNP em uma população é necessário determinar quais sítios de nucleotídeos são variáveis no genoma. Os SNP são identificados então por meio do sequenciamento de genomas de uma pequena amostra de indivíduos de uma espécie pela comparação dessas sequências. Em seres humanos, por exemplo, a descoberta de SNP ocorreu a partir do sequenciamento parcial de genomas de 48 indivíduos de diferentes regiões do planeta. Os sítios de nucleotídeos variáveis foram identificados a partir da comparação das sequências genômicas parciais desses 48 indivíduos com outras pessoas. Esse estudo inicial levou à descoberta de mais de 1 milhão de SNP. Com a descoberta dos polimorfismos de nucleotídeo único, tornou-se possível determinar o genótipo (composição alélica) de diferentes indivíduos na mesma população para cada SNP.



Assimile

Na genética de populações os genomas estão repletos de diversos tipos de variação passíveis de análise. **Polimorfismos de nucleotídeo único** e **microssatélites** são os dois tipos mais comuns de polimorfismo estudados na genética de populações. Tecnologias avançadas permitem classificar centenas de milhares de polimorfismos em dezenas de milhares de indivíduos.

Para realizar a análise genética de populações, os microssatélites são *loci* poderosos; primeiro, ao contrário dos SNP, que geralmente têm dois alelos por locus e nunca podem ter mais de quatro alelos, o número de alelos em um microssatélite costuma ser muito grande (20 ou mais); segundo, têm alta taxa de mutação, em geral na faixa de 10^{-3} a 10^{-4} mutações por locus por geração, em comparação com 10^{-8} a 10^{-9} mutações por sítio por geração no caso dos SNP. A alta taxa de mutação significa que os níveis de variação são maiores, ou seja, mais alelos por locus e maior chance de que quaisquer dois indivíduos tenham genótipos diferentes; e, em terceiro, os

microssatélites são muito abundantes na maioria dos genomas. Os seres humanos têm mais de um milhão de microssatélites.

Os microssatélites são encontrados em todos os genomas da maioria dos organismos e podem estar presentes em éxons, introns, regiões reguladoras e sequências não funcionais de DNA. Os microssatélites com repetições de trinucleotídeos são encontrados nas sequências codificadoras de alguns genes e codificam séries de um único aminoácido.



Exemplificando

O gene da doença de Huntington que contém uma repetição de CAG, que codifica uma série de glutaminas, é um bom exemplo de microssatélites. Indivíduos portadores de alelos com mais de 30 glutaminas são predispostos a desenvolver a doença.

Em geral, a maioria dos microssatélites localiza-se fora das sequências codificadoras, e suas variações no número de repetições não estão associadas a diferenças no fenótipo.



Refleta

Existem outras formas e fontes de variação?

Além dos SNP e microssatélites, qualquer variação na sequência do DNA dos cromossomos em uma população é passível de análise genética de populações. As variações que podem ser analisadas incluem inversões, translocações, deleções ou duplicações e a presença ou ausência de um elemento de transposição em um locus particular do genoma. Outra forma comum de variação é o polimorfismo por inserção-deleção, também conhecida como *indel*. Esse tipo de polimorfismo envolve a presença ou ausência de um ou mais nucleotídeos de um locus em um alelo com relação a outro.

Uma situação diferente da seleção gamética acontece quando existe a segregação não mendeliana em um genótipo heterozigoto. Nas fêmeas a recuperação desigual de produtos da meiose pode ser causada por segregação não aleatória de cromossomos homólogos para o núcleo funcional do óvulo, constituindo assim a segregação não mendeliana conhecida como direcionamento

meiótico ou **segregação meiótica**, por exemplo, os eliminadores de espermatozoides, a segregação de distorção da *Drosophila melanogaster* e os alelos t no camundongo doméstico. Em populações que se reproduzem aleatoriamente, a segregação meiótica resulta em uma distribuição de equilíbrio de genótipos após apenas uma geração, mantendo assim a variação genética.

A população deve ser grande o bastante para que as frequências alélicas não estejam sujeitas a mudanças de erros de amostragem. Essa variação na frequência alélica devido a erros de amostragem em pequenas populações é conhecida como **deriva genética aleatória**, ou seja, os efeitos da **reprodução aleatória** são cumulativos e podem interferir nessas pequenas populações. Para um melhor entendimento sobre esse tema, suponhamos que indivíduos tendem a se reproduzir dentro de um mesmo grupo, ou seja, **endogamia**, então a reprodução não é aleatória com relação à espécie no geral, os seres humanos não estão se reproduzindo aleatoriamente, e, com isso, as pessoas apresentam altas taxas de endogamia não apenas entre as raças em um território geográfico, mas também em grupos étnicos locais, pois grupos étnicos, raciais e populações separadas geograficamente diferem uma das outras em frequências gênicas.

O estudo da genética de populações é muito importante para a evolução das espécies, pois tem influência na alteração das frequências genéticas de uma população. Quando uma população está em equilíbrio suas frequências gênicas e genotípicas se mantêm constantes ao longo das gerações, e, para que isso ocorra, é necessário que nenhuma força evolutiva, como a mutação ou a seleção, esteja agindo sobre essa população. Os principais fatores que influenciam o equilíbrio das populações são o modo de reprodução, o tamanho da população, o sistema de acasalamento, mutação, migração e a seleção natural.



Pesquise mais

A sugestão para um melhor entendimento desta seção é assistir aos dez primeiros minutos do vídeo sobre a genética de populações, a partir dos 10 minutos o tema abordado se refere à Seção 4.2 desta unidade. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=MxQbM17W1yA>>. Acesso em: 20 fev. 2017.

Sem medo de errar

Vamos retomar o caso de Adriana e Augusto, que estão casados há 5 anos e decidiram ter filhos. Como Adriana sofreu dois abortos espontâneos, a Dra. Mônica da Clínica Renascer, especialista em Reprodução humana, fez um levantamento sobre o histórico familiar e descobriu que Adriana é descendente de italianos e Augusto, de espanhóis. Como existem algumas doenças sanguíneas relacionadas a populações estrangeiras, a equipe de estudos do curso de Ciências Biológicas de Ana Paula levantou a seguinte polêmica: seria esse um caso característico de genética de populações? E em qual estudo de características hereditárias se encaixaria?

A genética de populações analisa a quantidade e a distribuição da variação genética nas populações e as forças que controlam essa variação. O que é mais interessante nesses estudos da genética de populações é entender a transmissão de genes de uma geração para a seguinte nas populações naturais, nas quais nem todos os indivíduos geram prole e nem toda prole sobrevive. Suas aplicações práticas são: aconselhamento genético referente a doenças hereditárias; mapeamento genético e identificação de genes suscetíveis a doenças; levantamentos populacionais de portadores de genes para determinadas doenças em humanos.

Além dos SNP e microssatélites, qualquer variação na sequência do DNA dos cromossomos em uma população é passível de análise genética de populações. As variações que podem ser analisadas incluem inversões, translocações, deleções ou duplicações e a presença ou ausência de um elemento de transposição em um locus particular do genoma. Outra forma comum de variação é o polimorfismo por inserção-deleção, também conhecida como indel. Esse tipo de polimorfismo envolve a presença ou ausência de um ou mais nucleotídeos de um locus em um alelo com relação a outro.

Uma situação diferente da seleção gamética acontece quando existe a segregação não mendeliana em um genótipo heterozigoto. Nas fêmeas a recuperação desigual de produtos da meiose pode ser causada por segregação não aleatória de cromossomos

homólogos para o núcleo funcional do óvulo, constituindo assim a segregação não mendeliana conhecida como direcionamento meiótico ou segregação meiótica, por exemplo, os eliminadores de espermatozoides.

Avançando na prática

Endogamia

Descrição da situação-problema

Gisele e Felipe namoram há 4 anos, se conheceram através de amigos e decidiram se casar. Gisele é filha única e Felipe tem mais um irmão, chamado Gabriel. Quando foram levantar a documentação para o casamento descobriram que um dos sobrenomes dos avós maternos de Felipe é idêntico ao de Gisele. Curiosos, os noivos resolveram investigar se realmente teriam chances de serem parentes, e, em caso positivo, qual é o grau de parentesco do casal. Nessa pesquisa descobriram que a bisavó de Felipe, Sra. Vitória, foi namorada do bisavô de Gisele, Sr. Otávio. Desse namoro nasceu Giuliana, avó de Felipe. Como na época do nascimento de Giuliana era um escândalo uma mulher solteira ter filhos, a Sra. Vitória, que meses após engravidar se casou com o bisavô de Felipe, resolveu ela e o marido, Sr. Rodrigo, colocar na certidão de nascimento de Giuliana o sobrenome da família da Sra. Vitória, o sobrenome do bisavô de Gisele, Sr. Otávio e o último sobrenome do marido Sr. Rodrigo e não contar para os familiares sobre a gravidez com o Sr. Otávio. Gisele e Felipe apenas descobriram o parentesco devido a este sobrenome, acrescido no sobrenome da família e que não foi passado para as gerações seguintes, pois não é o último sobrenome de Giuliana. Neste dilema, Gisele e Felipe ficaram apreensivos, pois, além de saberem que são parentes próximos, no caso, primos, o problema maior será a dificuldade no planejamento de filhos. Diante disso, você saberia explicar como é conhecido esse tipo de caso na genética de populações?

Resolução da situação-problema

Para um melhor entendimento sobre esse tema, indivíduos que tendem a se reproduzir dentro de um mesmo grupo, ou seja, **endogamia**, não estão se reproduzindo aleatoriamente, com isso, as pessoas apresentam altas taxas de endogamia não apenas entre as raças em um território geográfico, como em grupos étnicos locais, pois grupos étnicos e raciais e populações unidas geograficamente assemelham-se umas às outras em frequências gênicas. Populações pequenas possuem frequências alélicas sujeitas a mudanças de erros de amostragem; esta variação é conhecida como deriva genética aleatória, ou seja, os efeitos da reprodução aleatória são cumulativos e podem interferir nessas populações, podendo gerar mutações na prole.

Faça valer a pena

1. A variação fenotípica em populações naturais é um estudo que iniciou com Francis Galton (1822 – 1911) e Gregor Mendel (1822 – 1884), que exemplificam abordagens opostas no estudo das características hereditárias, nas quais o ponto de partida foi o estudo defendido por Mendel, em que as diferenças fenotípicas entre os organismos podem ser atribuídas a um número pequeno de classes distintas como ervilhas lisas *versus* ervilhas rugosas.

De acordo com o texto, qual é o nome dado a esse estudo defendido por Gregor Mendel?

- a) Variação genotípica.
- b) Variação fenotípica.
- c) Variação discreta.
- d) Variação indiscreta.
- e) Variação contínua.

2. O desenvolvimento das tecnologias baseadas no DNA nas duas últimas décadas tem a capacidade de observar diretamente as diferenças entre as sequências de DNA dos indivíduos por meio de seus genomas e medir essas diferenças em grandes amostras de indivíduos de muitas espécies. Para o estudo da variação fenotípica, o estudo de Galton ganhou destaque, pois a maioria das diferenças fenotípicas dos organismos é medida em uma escala quantitativa, por exemplo, peso, altura, cor de pele, cor de cabelo, características faciais, nas quais os fenótipos passam imperceptíveis de uma categoria para outra.

De acordo com o texto, qual é o nome desse estudo defendido por Francis Galton?

- a) Variação genotípica.
- b) Variação fenotípica.
- c) Variação discreta.
- d) Variação indiscreta.
- e) Variação contínua.

3. A forma de variação mais simples que se pode observar em um locus é uma diferença no nucleotídeo presente em um sítio de nucleotídeo único, seja adenina, citosina, guanina ou timina, e esses tipos de variantes são os mais estudados na genética de populações humanas.

De acordo com o contexto, como são denominados esses tipos de variantes?

- a) Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP).
- b) Polimorfismos, apenas.
- c) Variação direta.
- d) Variação contínua.
- e) Variação genotípica.

Seção 4.2

Variação, seleção e frequência gênica

Diálogo aberto

Ana Paula e os integrantes de seu grupo de estudos estão no último semestre da faculdade de Ciências Biológicas e, pensando no futuro profissional, decidiram apresentar um projeto de conclusão de curso sobre as polêmicas questões apresentadas sobre reprodução humana, que envolvem a disciplina de Genética. A cada encontro da equipe, Ana Paula se interessa mais pelos assuntos e nota que o trabalho está cada vez mais rico em conteúdo. Um outro assunto surgiu por parte do professor da disciplina de Genética ao ler o trabalho do grupo, diante do caso de Adriana e Augusto, o qual foi mencionado na Seção 4.1. Adriana e Augusto estão casados há 5 anos e decidiram ter filhos, mas, como Adriana sofreu dois abortos espontâneos, foram aconselhados a procurar um ginecologista especializado em reprodução humana. A Dra. Mônica da Clínica Renascer, especialista nessa área, solicitou vários exames ao casal, fez um levantamento do histórico familiar e descobriu que Adriana é descendente de italianos e Augusto, de espanhóis. Como foi identificado que esse caso é característico de genética de populações e que o estudo de variações era o mais adequado, o professor fez o seguinte questionamento ao grupo: por que é importante que o casal saiba de suas ascendências? O que pode ter levado à variação genética que ocorre nesse casal, já que um é descendente de italiano e outro de espanhol?

Então vamos ajudar a equipe da Ana Paula a responder a essas perguntas. Para isso é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático e assista ao vídeo sugerido. Vamos lá?

Não pode faltar

Agora que já entendemos por que é tão importante a variação entre as espécies para o equilíbrio genético na Seção 4.1, vamos conhecer nesta Seção 4.2 quais são as forças que modulam a variação genética

em uma população e examinar os papéis da mutação, da migração, da recombinação, da seleção na formação da composição genética das populações e da frequência gênica.

A fonte definitiva de toda **variação genética** é a **mutação**. O maior interesse dos pesquisadores está na taxa de mutação, ou seja, na probabilidade de uma cópia de alelo mudar para alguma outra forma alélica em uma geração. Se conhecermos a taxa de mutação e o número de diferenças nucleotídicas entre duas sequências, poderemos estimar há quanto tempo as sequências divergiram.



Reflita

Como os geneticistas estimam a taxa de mutação?

Os geneticistas podem estimar as taxas de mutação começando com um único indivíduo homozigoto e acompanhando o heredograma de seus descendentes por várias gerações; podem também comparar a sequência do DNA do indivíduo fundador com as sequências de DNA dos descendentes por várias gerações e registrar novas mutações que tenham ocorrido. Uma estimativa da taxa de mutação é fornecida pelo número de mutações observadas por genoma por geração. São raros os eventos observados, por isso é necessário sequenciar bilhões de nucleotídeos para encontrar poucas mutações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). A taxa de mutação de SNP é de ordem de magnitude mais baixa que a de microssatélites, suas taxas de mutação e variações maiores tornam os microssatélites particularmente úteis na genética de populações e no DNA forense. A maioria das mutações não é prejudicial, pois ocorre em regiões não críticas do genoma.

Existe outro meio de uma nova **variação** entrar em uma população: **por migração** ou fluxo gênico, com o movimento de indivíduos ou gametas entre populações, já que a maioria das espécies é dividida em um conjunto de pequenas populações locais ou até mesmo subpopulações. A redução do fluxo gênico entre populações é feita por barreiras físicas como oceanos, rios ou montanhas. Nas subpopulações um indivíduo pode ter a chance de acasalar com outro membro do sexo oposto e indivíduos de subpopulações diferentes podem ter a chance de se acasalar caso haja migração.

O fluxo gênico limita a divergência genética entre subpopulações. Uma das consequências genéticas da migração é a mistura genética, isto é, a mistura de genes que resulta quando os indivíduos possuem ancestrais de mais de uma subpopulação. Esse fenômeno é comum em populações humanas, por exemplo, na África do Sul há migrantes de todo o mundo, os genomas dos sul-africanos de ancestralidade mista são complexos e incluem partes da população do sul da África, da África Ocidental, da Europa, da Índia, do Leste Asiático e de outras regiões.



Assimile

A mutação é a fonte definitiva de toda variação genética. A migração pode acrescentar variação genética a uma população por meio de fluxo gênico proveniente de outra população da mesma espécie.

Uma força crítica para moldar os padrões de **variação genética em populações** é a **recombinação**, pois não há ganho nem perda de alelos, visto que a recombinação cria novos haplótipos. Os novos haplótipos podem ter propriedades únicas que alteram a função proteica. Por exemplo, suponha que um aminoácido variante em uma proteína, em um haplótipo duplique a atividade enzimática da proteína e um segundo aminoácido variante em outro haplótipo também duplique a atividade. Um evento de recombinação que combinasse essas duas variantes produziria uma proteína com atividade quatro vezes maior. Vamos ver como isso funciona.

Consideremos os *loci* A e B ligados e que a população possui apenas dois haplótipos encontrados na geração t_0 = AB e ab.

Suponha que um indivíduo nessa população seja heterozigoto para esses dois haplótipos. Se ocorresse um *crossing over* neste indivíduo poderiam ser formados gametas com dois novos haplótipos, Ab e aB, que entrariam na população na geração t_1 . A recombinação pode criar uma variação que assume a forma de novos haplótipos.

Vamos considerar agora as **frequências gênicas** observadas e esperadas dos quatro haplótipos possíveis para dois *loci*, cada um com dois alelos. Os *loci* ligados, A e B, possuem alelos A e a e B e b, com frequências p_A , p_a , p_B , p_b , respectivamente. Os quatro haplótipos possíveis são AB, Ab, aB e ab, com as frequências observadas P_{AB} , P_{Ab} , P_{aB} e P_{ab} .



Com que frequência esperamos encontrar cada um desses quatro haplótipos?

Se houver uma relação aleatória entre os alelos nos dois *loci*, a frequência de qualquer haplótipo será o produto das frequências dos dois alelos que compõem aquele haplótipo:

$$P_{AB} = p_A \times p_B$$

$$P_{Ab} = p_A \times p_b$$

$$P_{aB} = p_a \times p_B$$

$$P_{ab} = p_a \times p_b$$

Suponha que a frequência de cada um dos alelos seja de 0,5, ou seja, $p_A = p_a = p_B = p_b = 0,5$. Quando obtemos uma amostra do conjunto gênico, a probabilidade de retirar um cromossomo com um alelo A é de 0,5. Se a relação entre os alelos no locus A e os alelos no locus B for aleatória, a probabilidade de que o cromossomo selecionado tenha o alelo B também será de 0,5, portanto a probabilidade de retirarmos um cromossomo com o haplótipo AB é: $P_{AB} = p_A \times p_B = 0,5 \times 0,5 = 0,25$.

Se a associação entre os alelos nos dois *loci* for aleatória, conforme descrito, diz-se que os dois *loci* estão em equilíbrio de ligação. Se a associação entre os alelos nos dois *loci* não for aleatória, diz-se que os *loci* estão em desequilíbrio de ligação (LD). Nesse caso, um alelo específico no primeiro locus está associado a um alelo específico no segundo locus mais frequentemente do que o esperado por acaso.

Em uma população muito numerosa, as frequências alélicas permanecem as mesmas de uma geração para a seguinte. As populações reais de organismos na natureza são finitas em vez de infinitas. Nas populações finitas, as frequências alélicas se modificam de uma geração para a seguinte em decorrência do acaso, ou seja, devido a erro de amostragem, quando gametas são retirados do conjunto gênico para formar a geração seguinte. A

alteração das frequências alélicas entre gerações em decorrência de erro de amostragem é chamada de **deriva genética aleatória** ou simplesmente deriva.



Assimile

Um fator fundamental que afeta a variação genética nas populações é o tamanho da população. A deriva genética é mais forte em populações pequenas do que em grandes populações. A probabilidade de um alelo se fixar ou ser perdido em uma população por deriva depende de sua frequência na população e do tamanho desta. A maioria das novas mutações neutras é perdida das populações por causa da deriva.

Vimos até agora como novos alelos entram em uma população mediante mutação e migração e como se fixam ou são perdidos em uma população por deriva aleatória, mas mutação, migração e deriva não podem explicar por que os organismos parecem tão bem adaptados aos seus respectivos ambientes, e não explicam as adaptações, aspectos da forma ou da fisiologia de um organismo que lhe permitem enfrentar melhor as condições ambientais em que vive.

Para explicar a origem das adaptações, Charles Darwin, em seu livro *A origem das espécies*, descreveu que as adaptações surgem pela ação da seleção natural. A **seleção natural** é o processo pelo qual indivíduos com determinadas características hereditárias têm maior probabilidade de sobreviver e se reproduzir do que outros sem tais características.

O processo ocorre da seguinte maneira, segundo Darwin, em cada geração nascem mais indivíduos do que os que conseguem sobreviver e reproduzir no ambiente, e a natureza tem um mecanismo de mutação para gerar novas formas ou variantes hereditárias. Os indivíduos com variantes específicas para algumas características possuem maior probabilidade de sobreviver, indivíduos com características que aumentam sua capacidade de sobrevivência e reprodução transmitem tais características para sua prole. Com o tempo a frequência dessas características na população aumenta, portanto as populações evoluem com o tempo, à medida que o ambiente, a natureza, seleciona características que acentuam a capacidade de sobreviver e se reproduzir; é a evolução por meio da seleção natural.



Exemplificando

Nossos ancestrais em todo o mundo caçavam animais selvagens e colhiam vegetais comestíveis selvagens; naquela época, as sociedades humanas começaram a desenvolver a agricultura e a pecuária. Quando os primeiros fazendeiros colhiam sementes selvagens para começar a cultivá-las, retiravam uma amostra do conjunto gênico selvagem, a qual continha apenas um subconjunto de variação genética encontrada na planta selvagem. As plantas cultivadas e os animais domesticados tipicamente, consequentemente, tinham menos variações genéticas do que seus progenitores selvagens.

O cultivo científico moderno de plantas voltado ao aprimoramento dos vegetais criou um gargalo, pois, ao obterem amostras do conjunto gênico das variedades tradicionais de plantas, os agricultores criaram variedades de elite com traços de valor comercial, com alta produção e adequação à coleta e ao processamento mecânico. Em consequência, variedades de elite têm ainda menos variação genética que as variedades tradicionais. A perda de variação genética devido à domesticação e do melhoramento pode ser uma ameaça, pois com menos alelos por locus as plantas cultivadas possuem um repertório menor de alelos nos genes de resistência a doenças.

A **seleção natural** pode operar de várias maneiras diferentes, como a **seleção direcional** (que move a frequência de um alelo em uma direção até que ele alcance fixação ou seja perdido) e pode ser **positiva** ou **purificadora**.

A **seleção positiva** faz com que uma nova mutação ou um novo alelo atinja alta frequência, atua geralmente quando evoluem novas adaptações e também para remover mutações deletérias da população.

A **seleção purificadora** impede a degradação ou perda de características adaptativas existentes.

A **seleção balanceadora** moverá a população para um ponto de equilíbrio, se a classe heterozigota tiver maior adaptabilidade do que a classe homozigota, e favorecerá a manutenção de ambos os alelos na população.

A **seleção artificial** é imposta por outro agente, além da natureza, os seres humanos impuseram a seleção no processo de domesticação de animais e aprimoramento de plantas cultivadas, nesse caso, os

indivíduos com determinados traços favoráveis contribuem com mais alelos para o conjunto gênico do que os indivíduos com traços desfavoráveis, e, com o tempo, a frequência dos alelos com traços favoráveis aumenta na população, por exemplo, muitas raças de cães e variedades de plantas de jardim ou de cereais são produtos de seleção artificial.

A seleção deixa uma assinatura no genoma, na forma de um padrão de diversidade genética em torno do alvo de seleção.



Pesquise mais

A sugestão para um melhor entendimento desta seção é assistir a partir dos dez primeiros minutos do vídeo sobre a genética de populações, pois os dez minutos iniciais referem-se ao tema abordado na Seção 4.1 desta unidade de Genética. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=MxQbM17W1yA>>. Acesso em: 5 mar. 2017.

Sem medo de errar

Como foi identificado que o caso do casal Adriana e Augusto é característico de genética de populações e que o estudo de variações era o mais adequado, o professor fez o seguinte questionamento ao grupo:

Por que é importante que o casal saiba de suas ascendências? A fonte definitiva de toda **variação genética** é a **mutação**. O maior interesse dos pesquisadores está na taxa de mutação, ou seja, na probabilidade de uma cópia de alelo mudar para alguma outra forma alélica em uma geração.

O que pode ter levado à variação genética que ocorre nesse casal, já que um é descendente de italiano e outro de espanhol? Existe outro meio de uma nova **variação** entrar em uma população, **por migração** ou fluxo gênico, com o movimento de indivíduos ou gametas entre populações. Uma das consequências genéticas da migração é a mistura genética, isto é, a mistura de genes que resulta quando os indivíduos possuem ancestrais de mais de uma subpopulação.

Avançando na prática

Seleção natural

Descrição da situação-problema

Considerado uma espécie de cereal de base genética ampla, o trigo, muito utilizado em panificação, contém três genomas distintos. O incentivo à seleção exercida pelos cientistas agrônômicos tem contribuído para a crescente redução na variabilidade genética dessa espécie, pois genes localizados em genomas distintos possuem a característica de neutralizar a expressão e manifestação de outros genes, dificultando assim o ganho genético. Qual seleção é imposta nesse caso do trigo?

Resolução da situação-problema

O melhoramento de plantas por meio da seleção artificial explora a variabilidade genética existente dentro de cada espécie. Nesse caso do trigo a seleção imposta é a seleção artificial. Os cientistas impuseram a seleção no processo de aprimoramento de plantas cultivadas, o que pode ocasionar maior grau de uniformidade genética, porém também pode levar à perda da biodiversidade.

Faça valer a pena

1. A fonte definitiva de toda variação genética é a mutação. Existe outro meio de uma nova variação entrar em uma população, com o movimento de indivíduos ou gametas entre populações, já que a maioria das espécies é dividida em um conjunto de pequenas populações locais ou até mesmo subpopulações.

Diante do contexto, qual é o nome dessa nova variação?

- a) Variação por migração.
- b) Variação fenotípica.
- c) Variação alélica.
- d) Variação discreta.
- e) Variação contínua.

2. Processo pelo qual indivíduos com determinadas características hereditárias têm maior probabilidade de sobreviver e reproduzir do que outros sem tais características. Segundo Darwin, em cada geração nascem mais indivíduos do que os que conseguem sobreviver e reproduzir no ambiente, e a natureza tem um mecanismo de mutação para gerar novas formas ou variantes hereditárias.

Diante do contexto, como é chamado esse processo?

- a) Seleção direcional.
- b) Seleção positiva.
- c) Seleção balanceadora.
- d) Seleção natural.
- e) Seleção artificial.

3. Uma força crítica para moldar os padrões de variação genética em _____ é a _____, pois não há ganho nem perda de alelos, pois a recombinação cria novos _____.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas.

- a) animais e plantas, recombinação, haplótipos.
- b) populações, deleção, diplótipos.
- c) populações, recombinação, haplótipos.
- d) populações, mutação, diplótipos.
- e) populações, mutação, haplótipos.

Seção 4.3

Lei de Hardy-Weinberg e aplicações biológicas

Diálogo aberto

Ana Paula e os integrantes de seu grupo de estudos da faculdade de Ciências Biológicas decidiram apresentar um projeto de conclusão de curso sobre as polêmicas questões que envolvem a genética de populações. A cada encontro da equipe, Ana Paula se interessa mais pelos assuntos e nota que o trabalho está cada vez mais rico em conteúdo. Entre os muitos assuntos abordados sempre ficava a dúvida de como calcular o risco das doenças ou como seria calcular o risco de um casal ter um filho com algum tipo de distúrbio. Roberta namora há quatro anos Flávio, um dos alunos do grupo da faculdade de Ana Paula, e está grávida. Flávio tem um primo de primeiro grau com fibrose cística e tem medo de que seu filho também nasça com essa doença. O grupo então, a fim de tentar solucionar a questão do trabalho de conclusão de curso sobre o cálculo do risco de doenças, resolve investigar qual é o risco de o bebê de Flávio e Roberta nascer com fibrose cística. Qual é a probabilidade de esse bebê herdar o alelo da fibrose cística de sua mãe, já que Roberta não é portadora da doença?

Para ajudar a equipe de Ana Paula a responder a essas perguntas e a realizar o cálculo do risco da fibrose cística no caso do filho do casal Flávio e Roberta, é necessário que você leia o conteúdo deste livro didático. Vamos lá?

Não pode faltar

Chegamos ao final da Unidade 4, aprendemos até aqui que para se obter o equilíbrio genético é preciso compreender que, quando uma população está em equilíbrio, suas frequências gênicas e genotípicas se mantêm constantes ao longo das gerações, e para que isso ocorra é necessário que nenhuma força evolutiva, como a mutação e a seleção, esteja agindo sobre essa população. Os principais fatores que influenciam o equilíbrio das populações são o modo de reprodução,

o tamanho da população, o sistema de acasalamento, a mutação, a migração e a seleção natural. A genética de populações analisa a quantidade e a distribuição da variação genética nas populações e as forças que controlam essa variação. O estudo da genética de populações também analisa o conceito de pool gênico, um recurso básico que leva a pensar na variação genética em populações. O pool significa conjunto gênico, e é definido pelo somatório de todos os alelos nos membros reprodutivos de uma população em determinado momento.

Como exemplo, usaremos uma população de 16 rãs, cada uma com dois alelos no locus autossômico A. A população possui:

Genótipos: 5 AA; 8 Aa; 3 aa

Alelos: 18 A; 14 a

Podemos determinar que há cinco homozigotas A/A, oito heterozigotas A/a e três homozigotas a/a. O tamanho da população, simbolizado pela letra N , é de 16 indivíduos e há um total de 32 ou $2N$ alelos nessa população diploide. Com esse exemplo descrevemos o pool gênico.

Geneticistas especializados em genética de populações não costumam preocupar-se com contagens absolutas de diferentes genótipos, mas sim com as frequências genotípicas. Um exemplo disso é calcular a frequência do genótipo A/A dividindo o número de indivíduos A/A pelo número total de indivíduos da população (N), para chegar a 0,31. A frequência de heterozigotos A/a é de 0,50 e a de homozigotos é de 0,19, e, como são frequências, somam 1. Para os geneticistas, as frequências são medidas mais práticas do que as contagens absolutas, pois raramente é possível estudar cada indivíduo em uma população, e, devido a esse fato, é extraída uma amostra aleatória ou não, tendenciosa de indivíduos de uma população, usada para deduzir as frequências genotípicas na população inteira.

Para um melhor entendimento, uma descrição mais simples desse conjunto gênico de rãs é: se calcularmos as frequências alélicas em vez das genotípicas, 18 dos 32 alelos são A, portanto a frequência de A é de $18/32 = 0,56$. A frequência do alelo A é simbolizada pela letra p , e nesse caso $p = 0,56$. A frequência do alelo a é simbolizada pela letra

q , sendo $q = 0,44$, e como são frequências somam 1, então, $p + q = 0,56 + 0,44 = 1$. Finalmente, temos uma descrição de nosso conjunto gênico de rã usando apenas dois números, os valores de p e q .



Assimile

O pool gênico é um conceito fundamental para o estudo da variação genética nas populações, é o somatório de todos os alelos nos membros reprodutivos de uma população em determinado momento. A variação em uma população é descrita em termos de frequência genotípica e alélica.

Podemos calcular agora a probabilidade de que uma rã na geração seguinte seja homozigota A/A . Se pegarmos o primeiro alelo do conjunto gênico da rã, a probabilidade de que seja um A é $p = 0,56$ e a probabilidade de que o segundo alelo que capturarmos seja um A é $p = 0,56$. O produto dessas duas probabilidades, $p^2 = 0,3136$, é a probabilidade de que uma rã na geração seguinte seja A/A . Agora, se por outro lado calcularmos a probabilidade de que uma rã seja a/a na próxima geração, encontraremos $q^2 = 0,44 \times 0,44 = 0,1936$.

Existem duas maneiras de se fazer um heterozigoto, primeiro, poderíamos pegar um A com probabilidade p e então pegar um a com probabilidade q , ou poderíamos pegar um a primeiro e um A em segundo lugar. A probabilidade de que uma rã na geração seguinte seja heterozigota A/a é:

$$pq + qp = 2pq = 0,4928.$$

No total, as frequências (f) genotípicas são:

$$f_{A/A} = p^2$$

$$f_{a/a} = q^2$$

$$f_{A/a} = 2pq$$

A probabilidade de ser A/A mais a probabilidade de ser A/a mais a probabilidade de ser a/a é 1:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Essa equação simples é a **lei de Hardy-Weinberg**, um dos fundamentos da teoria da genética de populações. Essa lei é utilizada para calcular as frequências genotípicas na geração seguinte a partir das frequências alélicas na geração atual; podemos também usar a lei para calcularmos as frequências alélicas a partir das frequências genotípicas em uma única geração, por exemplo, algumas formas de albinismo nos seres humanos; e podemos usar ainda a lei de Hardy-Weinberg para calcularmos as frequências alélicas, e, usando essas frequências alélicas, podemos calcular a frequência de heterozigotos na população. Segundo a lei de Hardy-Weinberg, a variação genética não é criada nem destruída pelo processo de transmissão de genes de uma geração para a seguinte. Diz-se que as populações que aderem a esse princípio estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Alguns pontos importantes sobre a lei de Hardy-Weinberg:

- 1) Em casos em que exista alelo com uma frequência muito baixa, raramente serão encontrados indivíduos homozigotos. Se o alelo *a* tiver frequência de 1 em mil ($q = 0,001$), então apenas 1 em um milhão (q^2) de indivíduos será homozigoto para aquele alelo. Os alelos recessivos para distúrbios genéticos podem ocorrer no estado de heterozigose em muito mais indivíduos do que aqueles que realmente expressam o distúrbio genético em questão.
- 2) A lei de Hardy-Weinberg ainda se aplica quando existem mais de dois alelos por locus. Se há n alelos $A_1, A_2, \dots, A_n$ com frequência $p_1, p_2, \dots, p_n$, então a soma de todas as frequências é 1. As frequências de cada um dos genótipos homozigotos são simplesmente o quadrado das frequências dos alelos, e as frequências das diferentes classes de heterozigotos são o dobro do produto das frequências do primeiro e do segundo alelos.
- 3) A lógica de Hardy-Weinberg se aplica aos *loci* ligados ao X. Os homens são hemizigotos para os genes ligados ao cromossomo X, o que significa que um indivíduo do sexo masculino possui uma única cópia desses genes.



Exemplificando

No caso dos genes ligados ao X no sexo masculino, as frequências genotípicas são iguais às frequências alélicas. O padrão de calvície masculina é um exemplo de traço ligado ao X.

Parte dos fundamentos da genética de populações, a lei de Hardy-Weinberg aplica-se a uma população idealizada de tamanho infinito, em que o cruzamento é aleatório. Presume-se que todos os genótipos estejam igualmente adaptados, todos sejam igualmente viáveis e com o mesmo sucesso na reprodução.



Assimile

A lei de Hardy-Weinberg descreve a relação entre frequências alélicas e genotípicas; essa lei nos informa que a variação genética não é criada nem destruída pelo processo de transmissão de genes de geração para a seguinte. A lei de Hardy-Weinberg aplica-se estritamente a uma população infinitamente grande e na qual o cruzamento é aleatório.

Uma tendência no acasalamento é o endocruzamento (*inbreeding*), ou seja, acasalamento entre parentes. É mais provável que a progênie resultante de endocruzamentos seja homozigota em qualquer locus do que a de casamentos não consanguíneos, e é também mais provável que seja homozigota para alelos recessivos deletérios. No entanto, o endocruzamento também possui vantagens, de modo que em muitas espécies de plantas a autopolinização e a endogamia têm alta prevalência. A maioria das espécies de plantas tem órgãos masculinos e femininos no mesmo indivíduo, e a autopolinização é um processo mais fácil do que o cruzamento entre dois indivíduos; outra vantagem é que, quando uma única semente é espalhada em um novo local, a planta que cresce a partir dela já está pronta para se reproduzir, o que possibilita o estabelecimento de nova população a partir de uma única semente; e, por fim, se uma planta individual tiver uma combinação benéfica de alelos em *loci* diferentes, então o endocruzamento preservará aquela combinação.



Refleta

Muitas sociedades reconheciam que distúrbios mentais, surdez e cegueira eram mais frequentes em filhos de casais consanguíneos e, por isso, casamentos entre irmãos e entre primos de primeiro grau eram

proibidos ou desestimulados. A prole de casamentos consanguíneos corre risco maior de apresentar distúrbios hereditários?

O endocruzamento aumenta o risco de que um indivíduo seja homozigoto para um alelo recessivo deletério e exiba uma doença genética. O aumento desse risco depende de dois fatores:

- 1) Frequência do alelo deletério na população.
- 2) Magnitude do endocruzamento.

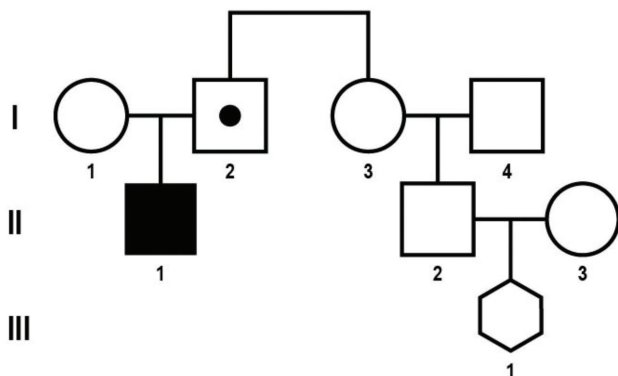
Para medir o nível de endocruzamento, os geneticistas usam o coeficiente de cruzamento (F), isto é, a probabilidade de que dois alelos em um indivíduo remontem a mesma cópia em um ancestral comum.

De acordo com a **Genética de Conservação**, às vezes o endocruzamento ajuda a eliminar alelos recessivos deletérios de uma população. A seleção purificadora, citada na seção anterior desta unidade, que impede a perda de características adaptativas existentes, é mais efetiva para eliminar alelos recessivos deletérios, pois a classe homozigota recessiva torna-se mais frequente nas populações endocruzadas. Assim, os biólogos conservacionistas têm discutido se deveriam tentar maximizar a diversidade genética e minimizar o endocruzamento ou submeter deliberadamente as populações de zoológicos ao endocruzamento com o objetivo de eliminar alelos deletérios.

Durante o nosso estudo da disciplina de Genética vimos como os alelos de doenças genéticas podem ser rastreados através da montagem de heredogramas; além disso, discutimos como calcular o risco de um casal ter um filho que herde o distúrbio ou doença em questão. Os princípios da genética de populações nos permitem estender esse tipo de análise através do **cálculo dos riscos de doenças**, por exemplo:

O alelo da fibrose cística (FC) ocorre em uma frequência de cerca de 0,025 em caucasianos. Analisando o heredograma de uma família caucasiana, o indivíduo II-2 tem um primo de primeiro grau (II-1) com fibrose cística. II-2 casa-se com uma caucasiana não aparentada (II-3) e planejam ter um filho. Qual é a chance de que a criança (III-1) tenha fibrose cística?

Figura 4.1 | Heredograma de fibrose cística



Fonte: elaborada pela autora.

Note que, no heredograma, um dos avós maternos de II-2 era portador da fibrose cística. Vamos agora calcular a probabilidade de III-1 herdar o alelo da fibrose cística de um de seus avós através de seu pai, II-2. A probabilidade de que esse avô tenha transmitido o alelo da doença para I-3 é de $\frac{1}{2}$. A probabilidade de que I-3 o tenha transmitido para II-2 e este o tenha transmitido para III-1 também é de $\frac{1}{2}$ em ambos os casos. Assim, a probabilidade de III-1 herdar o alelo da fibrose cística de II-2 é de $(\frac{1}{2})^3$, ou $\frac{1}{8}$.

Vamos agora tentar entender outra situação. Vamos determinar a probabilidade de III-1 herdar o alelo da fibrose cística de sua mãe, II-3, já que ela não tem fibrose cística, porém não temos certeza se ela carrega ou não o alelo dessa doença. Se a frequência (q) do alelo da doença na população for 0,025, então a probabilidade de que alguém não acometido como II-3 tenha o alelo é $2pq (1 - q^2) = 0,049$. Se II-3 carregar o alelo da doença, então há chance de $\frac{1}{2}$ de que ela transmita o alelo da doença para III-1.

Todas essas probabilidades são independentes, de modo que podemos usar a regra do produto. A probabilidade de que III-3 tenha fibrose cística é de $\frac{1}{8} \times \frac{1}{2} \times 0,049 = 0,00362$. A frequência de fibrose cística em caucasianos é $p^2 = (0,025)^2 = 0,000625$. Esses cálculos mostram que os indivíduos que têm primo de primeiro grau com fibrose cística correm risco de $0,00362/0,000625 = 4,9$ vezes maior de terem um filho com a doença do que os membros da população em geral.

Saiba mais sobre a Lei de Hardy-Weinberg no artigo disponível em: <<http://lineu.icb.usp.br/~bbeiguel/Genetica%20Populacoes/Cap.1.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2017.

Outra indicação de artigo indispensável para o seu conhecimento é sobre O Efeito da Consanguinidade, disponível em: <<http://lineu.icb.usp.br/~bbeiguel/Genetica%20Populacoes/Cap.5.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2017.

Podemos concluir no final desta unidade que os métodos e resultados da genética de populações nos informam sobre o processo evolutivo e têm aplicações práticas em questões com as quais se deparam as sociedades atuais. Nosso entendimento sobre nossa própria espécie é notavelmente detalhado. A teoria e a análise da genética de populações são importantes no manejo de espécies que sofrem risco de extinção, na identificação de criminosos, no cultivo de plantas e na criação de animais, bem como na avaliação dos riscos de um casal ter um filho com uma condição patológica.

Sem medo de errar

Flávio, um dos alunos do grupo da faculdade de Ana Paula, namora Roberta há 4 anos. Os dois esperam um bebê. Flávio tem um primo de primeiro grau com fibrose cística e tem medo de que seu filho seja portador dessa doença. O grupo então, a fim de tentar solucionar a questão do trabalho de conclusão de curso sobre o cálculo do risco de doenças, resolve saber qual é o risco de o bebê de Flávio e Roberta nascer com fibrose cística.

Note que esse caso é idêntico ao heredograma da Figura 4.1 desta seção; um dos avós maternos de Flávio era portador da fibrose cística. Vamos calcular a probabilidade de o bebê do casal herdar o alelo da fibrose cística de um de seus avós através de seu pai, Flávio. A probabilidade de que esse avô tenha transmitido o alelo da doença para Luiza, mãe de Flávio, é de $\frac{1}{2}$. A probabilidade de que Luiza o tenha transmitido para Flávio e este o tenha transmitido para o bebê também é de $\frac{1}{2}$ em ambos os casos. Assim, a probabilidade de que o bebê do casal herde o alelo da fibrose cística de Flávio é de $(\frac{1}{2})^3$, ou $\frac{1}{8}$.

Vamos agora tentar entender outra situação. Vamos determinar a probabilidade de o bebê herdar o alelo da fibrose cística de sua mãe, Roberta, já que ela não tem fibrose cística, porém não temos certeza se ela carrega ou não o alelo dessa doença.

Se a frequência (q) do alelo da doença na população for 0,025, então a probabilidade de que alguém não acometido como Roberta carregue o alelo da doença será $2pq(1 - q^2) = 0,049$. Se Roberta carregar o alelo, então há chance de $1/2$ de que ela transmita o alelo da doença para o bebê.

Todas essas probabilidades são independentes, de modo que podemos usar a regra do produto. A probabilidade de que o bebê tenha fibrose cística é de $1/8 \times 1/2 \times 0,049 = 0,00362$. A frequência de fibrose cística em caucasianos é $p^2 = (0,025)^2 = 0,000625$. Esses cálculos mostram que os indivíduos que têm primo de primeiro grau com fibrose cística correm risco de $0,00362/0,000625 = 4,9$ vezes maior de terem um filho com a doença do que os membros da população em geral.

Avançando na prática

Cálculo dos riscos de doenças

Descrição da situação-problema

A anemia falciforme é uma doença recessiva que tem frequência de cerca de 0,25%, ou 1 em 400, entre afro-americanos. Aplicando a lei de Hardy-Weinberg estimamos a frequência do alelo da doença (HbS) em 0,05.

De acordo com o cálculo de riscos de doenças, qual seria a frequência esperada dessa doença entre a prole de afro-americanos que fossem primos de primeiro grau? Considere que o coeficiente de endocruzamento (F) da prole de primos de primeiro grau é de $1/16$ e que a frequência dos homozigotos quando há endocruzamento aumenta, conforme a equação:

$$F_{a/a} = q^2 + pqF.$$

Resolução da situação-problema

De acordo com os dados e a equação apresentados, podemos obter:

$$F_{a/a} = q^2 + pqF$$

$$F(\text{HbS}/\text{HbS}) = (0,05^2) + (0,05 \times 0,95) \frac{1}{16} = 0,0025 + 0,0475 \times 0,0625 = 0,0055.$$

Esse resultado representa um aumento de 0,0055 ou 2,2 vezes o risco de ter um filho com a doença para casais primos de primeiro grau, em comparação com o de um casal não aparentado.

Faça valer a pena

1. O estudo da genética de populações analisa um recurso básico que leva a pensar na variação genética em populações. Um conjunto gênico é definido pelo somatório de todos os alelos nos membros reprodutivos de uma população em determinado momento.

Qual é o nome desse recurso básico do estudo da genética de populações?

- a) Genética evolutiva.
- b) Variação genotípica.
- c) Conceito de pool gênico.
- d) Variação fenotípica.
- e) Conceito de conservação.

2. Um dos fundamentos da teoria da genética de populações é baseado em uma lei que é utilizada para calcular as frequências genotípicas na geração seguinte a partir das frequências alélicas na geração atual; podemos também usar essa lei para calcular as frequências alélicas a partir das frequências genotípicas em uma única geração, entre outras.

De acordo com o contexto, qual é o nome dado a essa lei?

- a) Lei de Mendel.
- b) Lei de Ação e Reação.
- c) Lei de Consanguinidade.
- d) Lei de Hardy-Weinberg.
- e) Lei da Genética de Conservação.

3. No caso dos genes ligados ao X no sexo _____, as frequências _____ são iguais às frequências _____. O padrão de calvície masculina é um exemplo de traço ligado ao ____.

Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas.

- a) masculino, genotípicas, alélicas, X.
- b) masculino, fenotípicas, alélicas, X.
- c) masculino, genotípicas, alélicas, Y.
- d) feminino, genotípicas, alélicas, Y.
- e) feminino, fenotípicas, alélicas, Y.

Referências

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

HARTL, D. L.; CLARK, A. G. **Princípios de genética de populações**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SALMAN, A. K. D. **Conceitos básicos de genética de populações**. Porto Velho: Embrapa Rondônia, 2007.

Anotações

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Anotações

[illegible]

Anotações

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Anotações

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Anotações

[illegible]

ISBN 978-85-8482-926-2



9 788584 829262 >