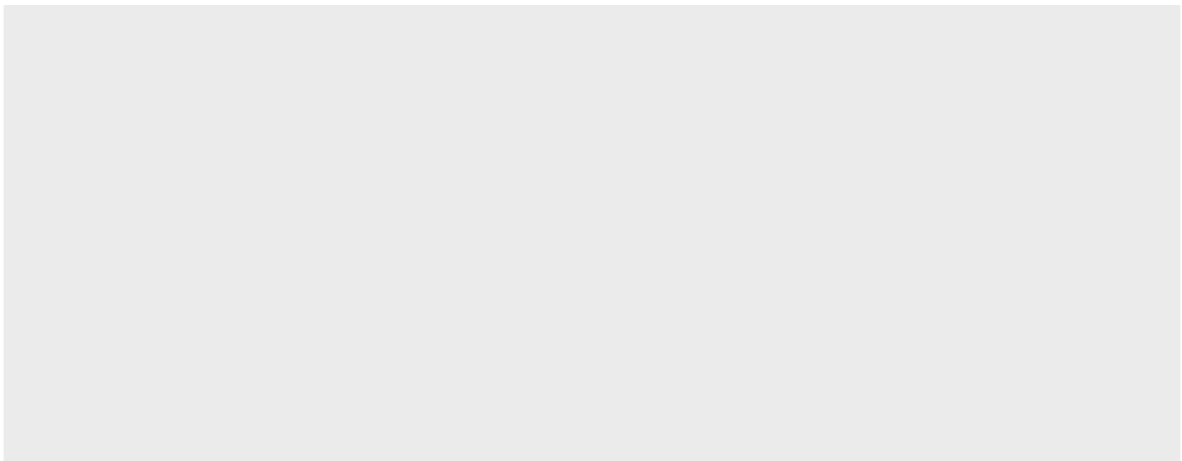


UNIAnchieta

ONLINE

Biologia Molecular e Genética



Copyright © 2021 Delinea Tecnologia Educacional



Introdução da Unidade

Olá, estudante! Seja bem-vindo à unidade 3: **Genética e a hereditariedade!**

Aqui, iremos abordar os principais temas ligados à genética, ciência que estuda a hereditariedade e os mecanismos envolvidos na herança biológica. Em outras palavras, tudo aquilo que herdamos de várias gerações, desde a mais distante até a mais próxima, como nossos avós e pais, por exemplo. Também é através da genética que compreendemos a origem e evolução de diversas doenças. O campo da genética está em grande desenvolvimento, desde a publicação do Projeto Genoma Humano. E, desde então, ela vem sendo aplicada em várias áreas do conhecimento, como na medicina, na veterinária, na agronomia, trazendo benefícios à população. Nesta unidade, iremos entender como acontece o processo de hereditariedade e suas principais implicações e iremos conhecer as principais doenças, causadas por algum erro genético.

Objetivo específicos de aprendizagem

- Conhecer os principais eventos envolvidos em genética.
- Identificar o fenótipo e o genótipo.
- Conhecer o padrão de herança autossômica e o padrão de dominância.
- Conhecer a herança do cromossomo X e cromossomo Y.
- Conhecer as causas e as principais cromossomopatias.
- Conhecer os principais erros inatos de metabolismo.
- Estudar fibrose cística.
- Compreender o que é fenilcetonúria.
- Identificar a mucopolissacaridose.
- Estudar cariótipos e heredograma.

Unidade 3

Genética e a hereditariedade

Introdução à genética

Por definição, genética é o estudo da herança e da variação hereditária (REECE, 2015). Quando acontece a transmissão de traços de uma geração para a seguinte denominamos como herança ou hereditariedade (REECE, 2015). Mas não somos cópias idênticas dos nossos pais, apenas apresentamos traços de similaridade. Ou seja, apesar de certa semelhança ser herdada, ela também possui uma variação, o que nos faz seres únicos entre trilhões de outros dentro da espécie humana. Mas você sabe como essa história de hereditariedade teve início?

Durante os anos de 1800, havia uma explicação para hereditariedade, chamada de **hipótese da mistura**, na qual se acreditava que os genes tanto do pai quanto da mãe eram misturados, assim como acontece com cores primárias, a fim de originar uma nova cor. Porém, essa hipótese possuía algumas falhas que não eram explicadas, por exemplo, que ao longo de várias gerações os cruzamentos originariam uma população uniforme de indivíduos, algo que não é observado. Ela também se equivoca, ao explicar como determinadas características aparecem em algumas gerações e em outras não (REECE, 2015).

Na tentativa de explicar essas falhas contidas na hipótese da mistura, uma nova ideia foi pensada, a hipótese da herança “particulada”, ou seja, começou a se pensar que um pedaço da informação genética seria responsável pela hereditariedade, então a ideia de **gene** começou a ser trabalhada. De acordo com esse modelo, os pais passam adiante unidades herdáveis separadas – os genes – que retêm suas identidades separadas na descendência (REECE, 2015).

Assim se inicia a genética moderna, através dos muros de um mosteiro, onde vivia um monge chamado **Gregor Mendel**, o pai da genética. Seus estudos começaram com a utilização de ervilhas, e partir de suas investigações com essas plantas, Mendel desenvolveu a teoria da hereditariedade. Em 1866, as ideias de Mendel foram publicadas sob o título “Experimentos na hibridização de plantas”, e buscavam explicar o mecanismo de herança das características dos organismos. Muitas pessoas tentaram explicar isso antes, mas sem grande sucesso (SNUSTAD, 2017).

Mas por que Mendel resolveu trabalhar justamente com ervilhas? Uma das razões é que elas possuem uma grande variedade de cores, tamanhos e tipos de sementes. Outro fator levado em consideração foi o curto tempo de geração e a grande quantidade de descendentes conseguidos em apenas um cruzamento. Os resultados de Mendel foram baseados nos cruzamentos experimentais entre linhagens de ervilhas que possuíam características bem definidas, como o formato da semente (lisa ou rugosa), a coloração da semente (amarela ou verde), a forma da vagem (lisa ou enrugada) e até mesmo o comprimento da haste (longo ou curto) (WATSON, 2015).

A partir desses cruzamentos entre os progenitores (P), que se diferenciavam **apenas em uma característica**, por exemplo, ervilhas verdes que diferenciavam apenas pelo aspecto da casca (lisa ou rugosa), todos os descendentes da F1 (filhos geração 1) apresentavam a aparência apenas de um dos progenitores. Essa característica que predominava ocorria devido a um gene que se sobressaía, e esse gene foi denominado **dominante**, enquanto o outro que não se expressava na F1 foi definido como **recessivo** (WATSON, 2015).

Após esses primeiros resultados, Mendel fez um cruzamento entre as gerações F1. E, surpreendentemente, as características recessivas da F1 apareciam na geração F2, em uma proporção de 25%, e a característica dominante apareceu em 75% dos descendentes da F1, mantendo uma proporção de aproximadamente 3:1. Essa observação do reaparecimento da característica recessiva na F2 explica que os alelos recessivos não são perdidos na F1, mas que são passados de forma independente das características dominantes. Esse princípio de **segregação independente** é conhecido como **Primeira Lei de Mendel**.

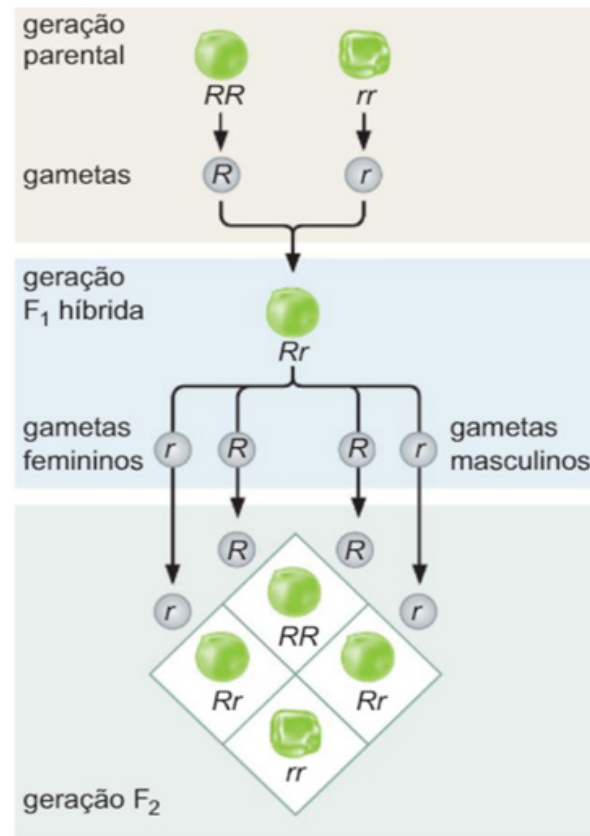


FIGURA 1 - PRIMEIRA LEI DE MENDEL E A PROPORÇÃO 3:1
FONTE: WATSON, 2015, P. 7.

#PraCegoVer: a imagem mostra em detalhe os cruzamentos que Mendel realizou para postular sua primeira lei. Apresenta-se três quadros, o primeiro mostra a geração parental de uma ervilha verde lisa e uma ervilha verde rugosa. No segundo quadro, a geração F₁ originada do cruzamento da geração parental. No terceiro, a geração F₂ originada do cruzamento entre as F₁ e a proporção 3:1, ou seja, 3 ervilhas verdes lisas para 1 ervilha verde rugosa.

Em relação à aparência das ervilhas, de todas as gerações apresentadas, notamos que elas possuem características físicas diferentes entre si, as duas possuem cor verde, porém uma tem aparência lisa e a outra rugosa. A essas características apresentadas damos o nome de **fenótipo**. Ou seja, fenótipo está relacionado com as características externas, comportamentais, morfológicas, resultantes da interação do meio e de seu conjunto de genes. Já quando observamos outra característica das ervilhas em todas as gerações, vemos que existem ervilhas lisas dominantes (RR , errão, errão), lisas dominantes (Rr , errão, errinho) e rugosas recessivas (rr , errinho, errinho). A essa característica genética observada denominamos **genótipo**, que está relacionado com a constituição genética do indivíduo, composto pelos genes materno e paterno.

O genótipo pode se apresentar de duas formas, na forma de **homozigose**, na qual os alelos, tanto materno quanto paterno, são idênticos, ou seja, RR (dominantes) ou rr (recessivos). Ou na forma de **heterozigose**, Rr (dominante e recessivo), em que os alelos maternos e paternos são diferentes (WATSON,

2015). Portanto, os alelos são formas alternativas de um gene, que irão ocupar o mesmo local no cromossomo materno e paterno (locus). Por exemplo, quando falamos Rr, significa que o cromossomo materno possui a forma R (errão) em uma região gênica e, nessa mesma região, o cromossomo paterno possui um alelo r (errinho).

Nesse mesmo período, Mendel fez experimentos com plantas que possuíam **duas características diferentes**. Ele cruzou plantas que tinham sementes amarelas e lisas com plantas que produziam sementes verdes e rugosas. Como resultado desse experimento, obteve sementes amarelas e lisas na geração F1, considerando esses dois fatores com alelos dominantes para essas características. Ele, então, promoveu uma autofertilização dessa geração F1, produzindo uma geração F2, que apresentou dois fenótipos originais, liso e amarelo; rugoso e verde. E dois novos tipos surgiram, rugoso e amarelo, liso e verde (GRIFFITHS, 2013).

Como explicação, Mendel postulou que pares de diferentes genes se segregam independentemente na formação de gametas, surgindo assim a **Segunda Lei de Mendel**, que se refere ao **princípio da distribuição aleatória** (WATSON, 2015).

Então, como se explicaria esse fenômeno de segregação e qual estrutura estaria envolvida nesse processo? Esse fenômeno foi explicado logo após as leis de Mendel, em 1900. Em 1902, Walter Sutton anuncia a importância de o conjunto cromossômico ser diploide e o fato de que durante a meiose cada gameta recebe apenas um cromossomo de cada par de homólogos. Essas observações foram publicadas em um artigo intitulado *The Chromosomes in Heredity* (Os cromossomos na hereditariedade) (WATSON, 2015). De acordo com essa publicação, Sutton explica as leis de Mendel, propondo que os genes faziam parte dos cromossomos e que os genes para sementes amarelas e verdes eram carregados por um par de cromossomos e que os genes para as sementes lisas e rugosas estavam contidos em outro cromossomo. Dessa forma, a proporção de segregação 9:3:3:1 foi explicada. Contudo, esse artigo não conseguiu provar a **teoria cromossômica da hereditariedade**, mas possuiu um papel fundamental para o estudo de genética da época (KLUG, 2010).

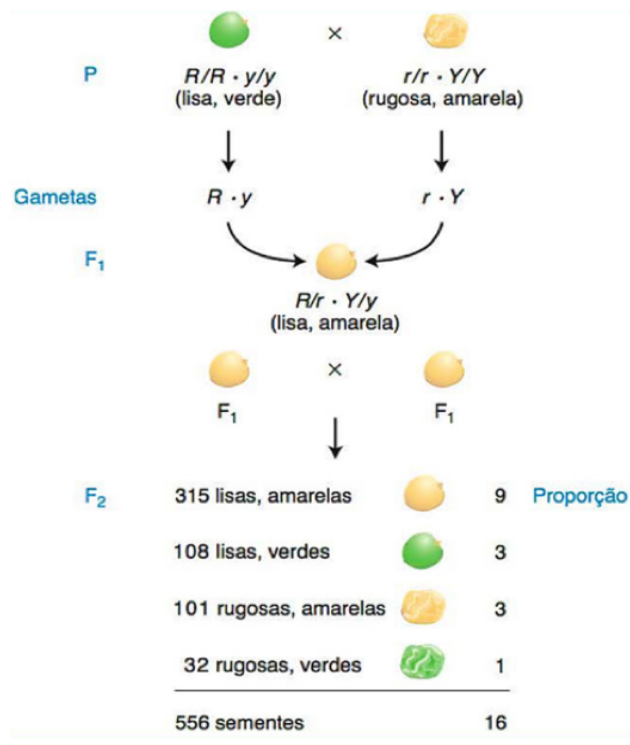


FIGURA 2 - SEGUNDA LEI DE MENDEL
 FONTE: GRIFFITHS, 2013, P.73.

#PraCegoVer: a imagem representa a Segunda Lei de Mendel, ou lei da distribuição aleatória. Apresenta-se três situações, a primeira mostra a geração parental de uma ervilha verde lisa e uma ervilha amarela rugosa. No segundo quadro, a geração F1 originada do cruzamento da geração parental, lisa amarela. No terceiro, a autofertilização da geração F1 lisa e amarela. E, na última, a geração F2 gerada a partir de F1, mostrando a proporção 9:3:3:1 dos fenótipos apresentados.

Tipos de herança

Para entender como acontecem os tipos de herança, vamos definir o que são cromossomos autossômicos e sexuais. Uma vez que será importante, já que temos heranças autossômicas e heranças ligadas aos cromossomos sexuais. Cromossomos autossômicos são aqueles presentes nas células somáticas do nosso corpo, ou seja, células responsáveis pela formação e constituição de tecidos e órgãos. Já os cromossomos sexuais são os cromossomos X e Y, aqueles responsáveis pela determinação do sexo do indivíduo, presentes apenas em células germinativas (ovócito e espermatozoide).

Como podemos ver, o trabalho de Mendel trouxe à luz que as características de um indivíduo são originadas de estruturas descontínuas, conhecidas como gene. Essas estruturas são responsáveis por cada tipo de **herança** que apresentaremos e passaremos para as gerações seguintes.

Segundo definição encontrada no dicionário, herança biológica se qualifica por qualquer caractere ou qualidade que o ser recebe por transmissão de qualquer

dos genitores (MICHAELIS, 2012). Existem dois tipos de heranças genéticas: a **herança monogênica** e a **herança multifatorial**.

Herança monogênica ou mendeliana é aquela estabelecida por **um gene apenas**. Aqui, as características aparecem dentro das famílias de forma mais ou menos fixas (BORGES-OSÓRIO, 2013). No caso de o gene considerado se localizar em cromossomos autossômicos, a herança é definida como **autossômica** e o gene é autossômico; por outro lado, quando o gene se situa nos cromossomos sexuais, a **herança e o gene são ligados ao sexo** (BORGES-OSÓRIO, 2013). Há quatro tipos básicos de herança: **autossômica dominante**, **autossômica recessiva**, **dominante ligada ao sexo** e **recessiva ligada ao sexo**. Temos também a codominância e a dominância incompleta.

▼ Autossômica dominante

Determinada por um gene localizado em um cromossomo autossômico e se manifesta em homozigose e heterozigose (KLUG, 2010).

▼ Autossômica recessiva

Estabelecida por um gene localizado em um cromossomo autossomo e se manifesta apenas em homozigose (KLUG, 2010).

▼ Dominante e recessiva ligada ao sexo

Em mulheres, as relações de dominância e recessividade dos genes localizados no cromossomo X são semelhantes às dos autossomos, uma vez que possuem dois cromossomos X. Já nos homens, a presença de um único cromossomo X está relacionada às manifestações fenotípicas de qualquer gene presente nesse cromossomo (BORGES-OSÓRIO, 2013).

▼ Codominância

Quando organismos heterozigotos (Rr) expressam ambos os alelos de um gene ao mesmo tempo. Então, não se estabelece a relação de dominância e nem de recessividade (KLUG, 2010).

▼ Dominância incompleta

Acontece quando o fenótipo de indivíduos heterozigotos é resultante da mistura de fenótipos homozigotos. Isso ocorre porque o gene responsável pela característica heterozigota não é capaz de produzir toda a informação necessária para a expressão do fenótipo. Dessa forma, há produção de um fenótipo intermediário, sem a necessidade de dominância ou recessividade.

Herança autossômica dominante

Aqui, utilizaremos um modelo de heredograma, onde são mostradas as relações de parentesco entre indivíduos. Alguns símbolos são usados, como quadrados (homens) e círculos (mulheres). Uma linha horizontal que une um círculo e um quadrado representa o cruzamento. A prole é mostrada abaixo dos pais, começando com o primeiro a nascer à esquerda e seguindo para a direita conforme a ordem de nascimento.

Abaixo, trazemos uma genealogia que ilustra um padrão de **herança autossômica dominante**. A chave para identificar uma genealogia que apresenta um traço dominante é a de que toda prole afetada terá um genitor que também expressa esse traço. Ainda é possível que nenhum membro da prole herde esse alelo dominante. Nesse caso, o traço não existirá nas futuras gerações. Do mesmo modo que os traços recessivos, dado que o gene é autossômico, tanto os homens quanto as mulheres são igualmente afetados (KLUG, 2010).

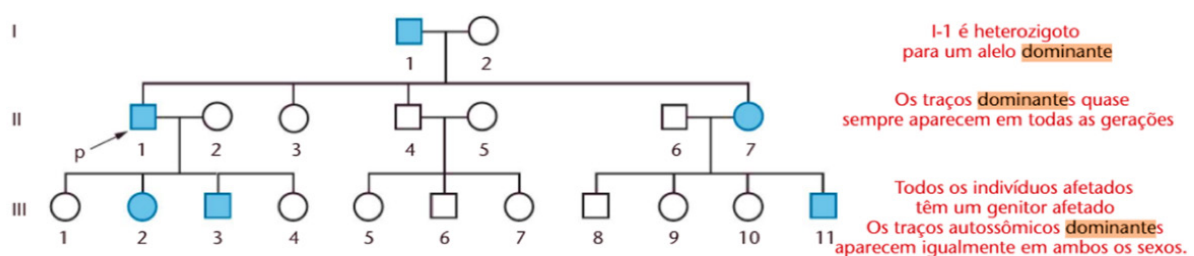


FIGURA 3 - PADRÃO DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

FONTE: KLUG, 2010, P. 60.

#PraCegoVer: a imagem mostra uma genealogia para uma herança autossômica dominante. Na genealogia, mostra-se três gerações, derivadas de um mesmo casal (homem e mulher), no qual o homem apresenta um gene heterozigoto para um alelo dominante. Nos seus descendentes, observa-se que o traço dominante aparece em dois (1 homem e 1 mulher) de seus quatro filhos. Na geração F3, gerada a partir de três progenitores da F2. Observamos que o alelo do autossômico dominante reaparece na F3, oriundo dos pais portadores desse alelo da geração F2.

Herança autossômica recessiva

Também trazemos como exemplo uma genealogia que ilustra o padrão de **herança autossômica recessiva**. Nesse caso, estamos olhando um exemplo para o albinismo (síntese de melanina é bloqueada). São ilustrados dois casais, de acordo com a genealogia. No primeiro casal, observamos que um genitor possui um alelo recessivo raro na geração F1. No segundo casal, nenhum dos progenitores possuem o alelo recessivo. O que vemos na geração F2 é que o primeiro casal gera descendentes, cujo alelo recessivo desaparece nas suas três proles. A geração F3 é resultado de um dos filhos do primeiro casal com uma das filhas do segundo casal. O que vemos na F3 é o ressurgimento do alelo autossômico recessivo em um homem e em uma mulher, dessa forma a herança autossômica recessiva é independente do sexo do indivíduo.

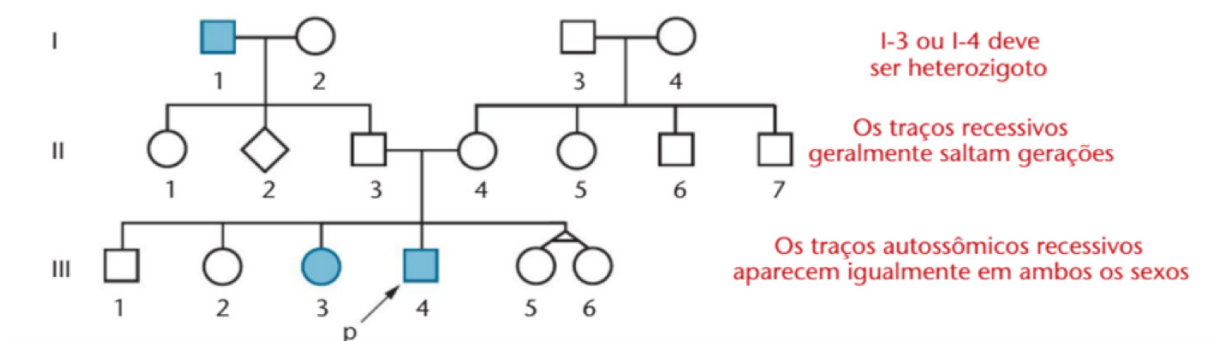


FIGURA 4 - PADRÃO DE HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA
FONTE: KLUG, 2010, P. 60.

#PraCegoVer: a imagem mostra um esquema sobre genealogia para albinismo. Há dois casais, em um deles há um portador do alelo para herança autossômica recessiva na geração F1. Já na geração F2, vemos que essa herança não aparece em nenhum dos filhos resultantes do primeiro casal. Porém, quando um dos filhos desse casal gera uma prole com uma filha do segundo casal, essa herança autossômica volta a reaparecer em dois dos seis filhos da F3.

Herança ligada ao sexo

A herança ligada ao sexo, ou seja, aquela que corresponderia aos genes localizados nos cromossomos sexuais X e Y, pode ser tanto dominante quanto recessiva. A herança pelo cromossomo Y é denominada herança holândrica, na qual a transmissão só ocorre de homem para homem. Já se sabe que o número de genes presente no cromossomo Y é pequeno em relação aos genes localizados no cromossomo X. A herança ligada ao sexo pode ser denominada como herança ligada ao X (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Herança dominante ligada ao X

Na herança dominante ligada ao X, tanto homens quanto mulheres podem ser afetados. Em uma mesma família, o número de indivíduos afetados deve ser igual para os dois gêneros. Normalmente, a expressão clínica grave ocorre mais em homens homozigotos do que em mulheres heterozigotas, que possuem uma maior variabilidade de expressão. De acordo com a condição, a gravidade da expressão em homens pode ser letal (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Nesse tipo de herança, podemos resumir alguns fatores chaves para seu entendimento, tais como: pode afetar qualquer sexo, no entanto ocorre mais em mulheres do que em homens. Normalmente, pelo menos um dos pais é afetado. Mulheres, frequentemente, são mais moderadas e variavelmente afetadas que homens. O filho de uma mulher afetada, independentemente de seu sexo, tem chance de 50% ser afetado. Para um homem afetado, todas as suas filhas, mas nenhum de seus filhos, são afetados (STRACHAN, 2013).

Esse modo de herança não é comum. Um exemplo é a hipofosfatemia, um tipo de raquitismo resistente à vitamina D. Algumas formas de hipertricose (excesso de pelos no corpo e na face) apresentam herança dominante ligada ao X (GRIFFITHS, 2013).

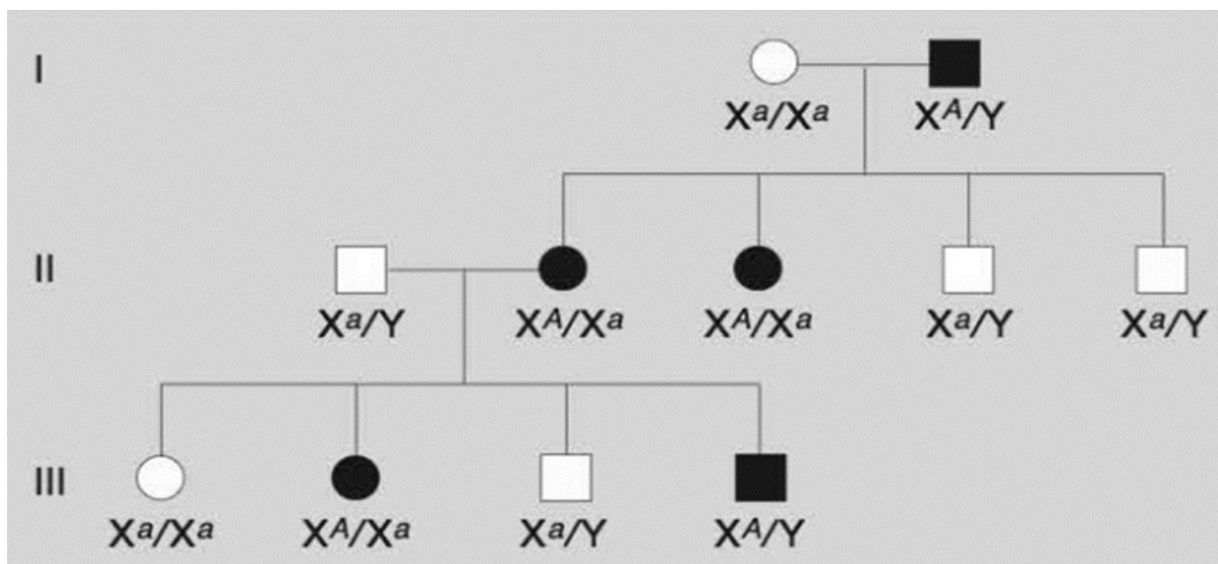


FIGURA 5 - HERANÇA DOMINANTE LIGADA AO X
FONTE: GRIFFITHS, 2013, P. 55.

#PraCegoVer: na imagem, há uma genealogia (heredograma) em que mostra a herança dominante ligada ao X. Aqui, verificamos que todas as filhas de um homem com um fenótipo dominante ligado ao X apresentarão o fenótipo. As mulheres heterozigotas para um alelo dominante ligado ao X transmitirão a condição para metade de seus filhos e filhas.

Herança recessiva ligada ao X

Conforme já visto, as condições ligadas ao X normalmente se apresentam de forma mais grave nos homens. No caso das condições recessivas ligadas ao X, raramente apresentam manifestações clínicas em mulheres. Observa-se uma expressão completa em homens, ou seja, apenas os homens são afetados (SCHAEFER, 2015).

Existem alguns critérios para identificação de uma herança recessiva ligada ao X, são elas: homens são os mais afetados, geralmente eles nascem de pais não afetados, a mãe é normalmente uma portadora assintomática e pode ter parentes homens afetados. As mulheres podem ser afetadas se o pai é afetado e a mãe é portadora, ou ocasionalmente como resultado da inativação não randômica do X (STRACHAN, 2013).

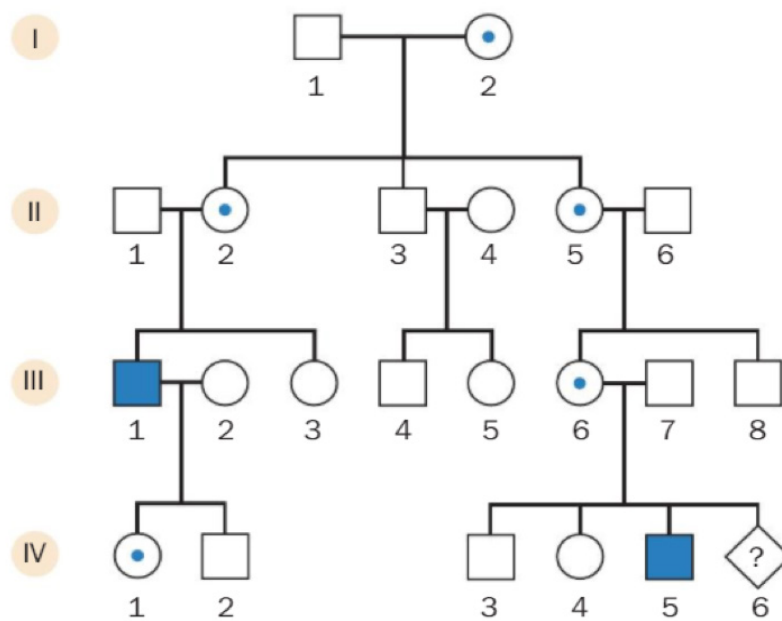


FIGURA 6 - HERANÇA RECESSIVA LIGADA AO X
FONTE: STRACHAN, 2013, P. 65.

#PraCegoVer: na imagem, podemos observar um modelo de genealogia, exemplificando um padrão de herança recessiva ligada ao X. Nesse heredograma, podemos observar que as mulheres marcadas com pontos são portadoras. Verificamos que o resultado do cruzamento dessa mulher portadora com um homem não portador gera um filho doente na geração F3, enquanto as filhas não são portadoras e nem doentes. O risco para o indivíduo marcado com o ponto de interrogação é de 1 em 2 em homens ou de 1 em 4 em toda a prole.



Saiba mais

Quando há **herança ligada ao Y**, apenas os homens herdam genes na região diferencial do cromossomo humano Y, e são os pais que transmitem os genes para seus filhos. O gene que tem um papel primário na masculinização é o SRY, às vezes chamado de fator determinante testicular. A análise genômica confirmou isso e o gene SRY localiza-se na região diferencial do cromossomo Y. Assim, a masculinização é ligada ao Y e apresenta o padrão esperado de transmissão exclusivamente de homem para homem (GRIFFITHS, 2013, p. 53).

Herança multifatorial

A **herança multifatorial**, como o próprio nome já diz, está relacionada a um tipo de herança na qual estão envolvidos vários genes e diversos fatores ambientais. Também conhecida como herança complexa, devido às complexas interações entre diversos fatores genéticos e ambientais (BORGES-OSÓRIO, 2013).



Atenção

“Os vários genes envolvidos na herança multifatorial podem ser poligenes com efeitos aditivos; vários genes, um deles com um efeito principal ou maior; poligenes, com efeito maior de dois ou mais genes. Por exemplo, a herança poligênica, na qual há uma distribuição populacional normal gerada por muitos genes com efeitos pequenos e aditivos. É plausível para características fisiológicas como a altura, mas, para doenças como o diabetes melito, não insulino dependente, a contribuição genética provavelmente envolve muitos loci, alguns dos quais desempenhando papel mais importante do que outros” (BORGES-OSÓRIO, 2013, p. 197).

A herança multifatorial se baseia nas características quantitativas ou contínuas, que se distribuem de modo contínuo na população, apresentando diversos fenótipos intermediários, de um extremo ao outro (BORGES-OSÓRIO, 2013). Observa-se que vários dos casos de variação contínua têm uma base puramente ambiental e são pouco afetados pela genética, no entanto têm uma base genética. Por exemplo, a cor da pele humana, considerando que todos os graus de cor de pele podem ser observados em populações de partes diferentes do mundo, e essa variação notadamente tem um componente genético (GRIFFITHS, 2013). Nesse caso, alguns dos muitos alelos interagem com efeito mais ou menos aditivo. Os genes que interagem tendo uma variação contínua hereditária são denominados de poligenes ou loci de característica quantitativa (QTL) (GRIFFITHS, 2013).



Saiba mais

Para entender a relação da herança multifatorial com diversas doenças, acesse <https://www.youtube.com/watch?v=x2E-d5Xfl8M> e assista ao vídeo “Doença de herança multifatorial”.

Cromossomopatias

Os seres humanos possuem 46 cromossomos ou 23 pares. Dos quais, 44 (22 pares) cromossomos são homólogos e são denominados de autossomos e 2 são definidos como cromossomos sexuais. Nas mulheres, temos o par XX e nos homens o par XY, sendo que esses cromossomos determinam o sexo do embrião, no momento do desenvolvimento (BORGES-OSÓRIO, 2013).

As alterações cromossômicas numéricas podem se dar por euploidia, que são alterações que causam modificação em todo o genoma, ocorrem devido ao aumento ou diminuição de um conjunto cromossômico haploide. O número de cromossomos é múltiplo de 23, podendo ser n , $3n$, $4n$, $5n$ etc. E aneuploidias, que são desvios envolvendo a perda ou o ganho de um ou mais cromossomos. Quando há a perda de um cromossomo, chamamos de monossomia, quando há o ganho de um cromossomo, chamamos de trissomia (SCHAEFER, 2015). Alterações cromossômicas estruturais acontecem normalmente devido às quebras que não são corretamente reparadas durante a replicação (SCHAEFER, 2015). Essas alterações são: deleção, em que parte do cromossomo é perdida;

duplicação, em que um cromossomo perde uma porção de seu material genético, e essa porção liga-se a uma cromátide-irmã, formando um segmento extra; **inversão**, uma porção do cromossomo se separa e, ao se unir novamente, há uma inversão de sua posição. E, por fim, as **translocações**, em que uma porção do cromossomo é passada para outro cromossomo não homólogo.

Quando ocorre algum desvio do número ou da estrutura dos cromossomos humanos, temos o aparecimento de alguns distúrbios do desenvolvimento e a esse evento damos o nome de **cromossomopatias**, ou seja, doenças que se originam a partir desse número ou estrutura cromossômica.

Dentre as causas mais estudadas para que esses erros aconteçam, algumas são levantadas aqui e foram descritas por Borges-Osório (2013):

Idade materna avançada, uma das principais causas ambientais das aneuploidias (alteração no número de cromossomos). É observado nas trissomias do 21, do 18 e do 13, bem como em proles com trissomia do par sexual (47, XXX ou 47, XXY). Essa regra, no entanto, não se aplica à síndrome de Turner (45, X) (BORGES-OSÓRIO, 2013, p.112).

Predisposição genética para a não disjunção, durante a anáfase I, metade de cada tétrade é puxada para cada polo da célula em divisão. Esse processo de separação é a base física da disjunção, ou seja, a separação dos cromossomos homólogos de cada par. Ocasionalmente, ocorrem erros na meiose e essa separação não é realizada (BORGES-OSÓRIO, 2013, p. 53, 112).

Esses gametas originados com um número maior ou menor de cromossomos não se desenvolvem após a fertilização, refletindo uma baixa fertilidade (WATSON, 2015).

Radiações, drogas e vírus são agentes que exibem fundamental importância no que se refere às modificações estruturais dos cromossomos, uma vez que induzem à quebra cromossômica (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Confira algumas cromossomopatias, descritas em Snustad (2017, p. 186):

▼ Síndrome de Turner

Aqui ocorre uma monossomia (ausência de um cromossomo em indivíduo diploide). Em seres humanos, só há um monossômico viável, o cariótipo 45, X, esses indivíduos apresentam um só cromossomo X. O fenótipo é feminino e estéril. Os indivíduos 45, X são baixos; têm pescoço alado, deficiência auditiva e anormalidades cardiovasculares significativas.

▼ Síndrome de Down

A anormalidade cromossômica mais conhecida e mais comum em seres humanos é a síndrome de Down, distúrbio causado por uma trissomia no cromossomo 21. Os aspectos físicos característicos são baixa estatura, hipermobilidade articular, crânio largo, narinas amplas, língua grande, mãos curtas e largas com prega palmar e comprometimento mental.

▼ Síndrome de Klinefelter

O cariótipo 47, XXY é uma trissomia viável em seres humanos. Esses indivíduos têm três cromossomos sexuais, dois X e um Y. Têm fenótipo masculino, mas também podem apresentar algumas características sexuais secundárias femininas e, geralmente, são estéreis.

Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo podem ser divididos em duas categorias: a **categoria 1**, que diz respeito às alterações que afetam apenas um órgão ou sistema, como o sistema imunológico, por exemplo. E a **categoria 2**, em que as alterações bioquímicas comprometem uma via metabólica comum a diversos órgãos ou apenas um órgão. Dentro da categoria 2, as doenças metabólicas hereditárias são ainda subdivididas em três grupos distintos. Grupo I: distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas; Grupo II: erros inatos do metabolismo intermediário que culminam em intoxicação aguda ou crônica; Grupo III: deficiência na produção ou utilização de energia.

Quando há uma falha na síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo, pode haver o desenvolvimento de uma patologia. Esses erros podem vir de um distúrbio de origem genética, inviabilizando assim o funcionamento perfeito de uma enzima, que por sua vez desestabiliza ou inibe uma determinada via, a esses distúrbios damos o nome de **erros inatos do metabolismo (EIM)** (HUSNY, 2006).

Quando há um acúmulo de um substrato da etapa anterior, a ausência de um produto, ou surgimento de uma rota alternativa, começam a surgir erros no metabolismo. Esses erros são suficientes para desencadear doenças metabólicas e, quando essas doenças têm uma causa genética, são conhecidas como Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) (HUSNY, 2006).

Segundo Borges-Osório (2013, p. 301), “o conceito de erro hereditário do metabolismo como causa de doença foi proposto por Archibald Garrod, que, em 1902, utilizou pela primeira vez o modelo mendeliano em pesquisa com humanos”. O mencionado autor descreveu a alcaptonúria, que consiste na interrupção de uma via metabólica, em consequência indivíduos com esse erro não conseguem metabolizar a alcaptona (composto intermediário da via de degradação dos aminoácidos fenilalanina e tirosina) ou ácido 2,5-diidroxifenilacético, também conhecido como ácido homogentísico. Desse modo, o ácido se acumula em suas células e tecidos e é excretado na urina. Os produtos não metabolizados tendem a se acumular em cartilagens, causando um escurecimento das orelhas e do nariz. Nas articulações, a deposição leva a uma condição benigna de artrite (KLUG, 2010).

Observa-se que a ocorrência isolada de cada uma das doenças metabólicas é pouco significativa, isso porque são doenças que, normalmente, têm **herança autossômica recessiva** (KLUG, 2010). A maioria das deficiências enzimáticas são de **herança recessiva**, por outro lado quando nos referimos a proteínas não enzimáticas como receptores ou proteínas estruturais, falamos de **herança dominante**, originando doenças mesmo quando o gene está em heterozigose (BORGES-OSÓRIO, 2013).

As principais características de um erro inato do metabolismo seriam a ausência do produto de uma determinada via metabólica ou acúmulo de certa substância, por falta de uma enzima que o degrade. Essa ausência pode acarretar dois tipos de efeitos:

✓ Ausência de reação subsequente para a qual o produto seria o substrato

“Representado pelo albinismo oculocutâneo tipo I. No tipo clássico dessa condição, de herança autossômica recessiva, a falta de tirosinase no melanócito bloqueia a via metabólica que leva a tirosina até melanina por meio da DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina), não havendo, portanto, o pigmento melanina no cabelo, na pele e na íris” (BORGES-OSÓRIO, 2013, p. 302).

✓ Devido à ausência do produto, não é realizado o mecanismo de controle retro inibitório

“Caracterizada pela síndrome de Lesch-Nyhan, de herança recessiva ligada ao X, na qual se observa uma superprodução de purinas e excreção excessiva de ácido úrico” (BORGES-OSÓRIO, 2013, p. 309).

Agora, iremos nos debruçar sobre três doenças relacionadas ao erro inato do metabolismo, são elas: fibrose cística, fenilcetonúria e mucopolissacaridose. Iremos entender as principais diferenças entre os erros de metabolismo existentes nessas doenças.

Fibrose cística

A fibrose ou mucoviscidose é uma doença herdada de acordo com as regras mendelianas como um fenótipo **autossômico recessivo**, originada a partir de um defeito no canal de cloro iônico nas células epiteliais. O gene mutado responsável por esse defeito é o CFTR (do inglês, regulador transmembranar da fibrose cística) (KLUG, 2010). Há cinco classes de mutações no gene CFTR, que são associadas à gravidade da doença. **Classe I**, que resulta em ausência de síntese; **Classe II**, maturação proteica defeituosa e degradação prematura; **Classe III**, que consiste na regulação defeituosa; **Classe IV**, que há condutância defeituosa ou deficiente; e **Classe V**, em que há quantidade reduzida de proteína CFTR funcional. Sendo as classes I, II e III de maior gravidade (GELFOND, 2013).

Se caracteriza clinicamente pela secreção e pela densidade do presente muco nos pulmões, resultando em morte por combinação de outros efeitos, mas normalmente é desencadeada por infecção grave das vias respiratórias (GRIFFITHS, 2013).

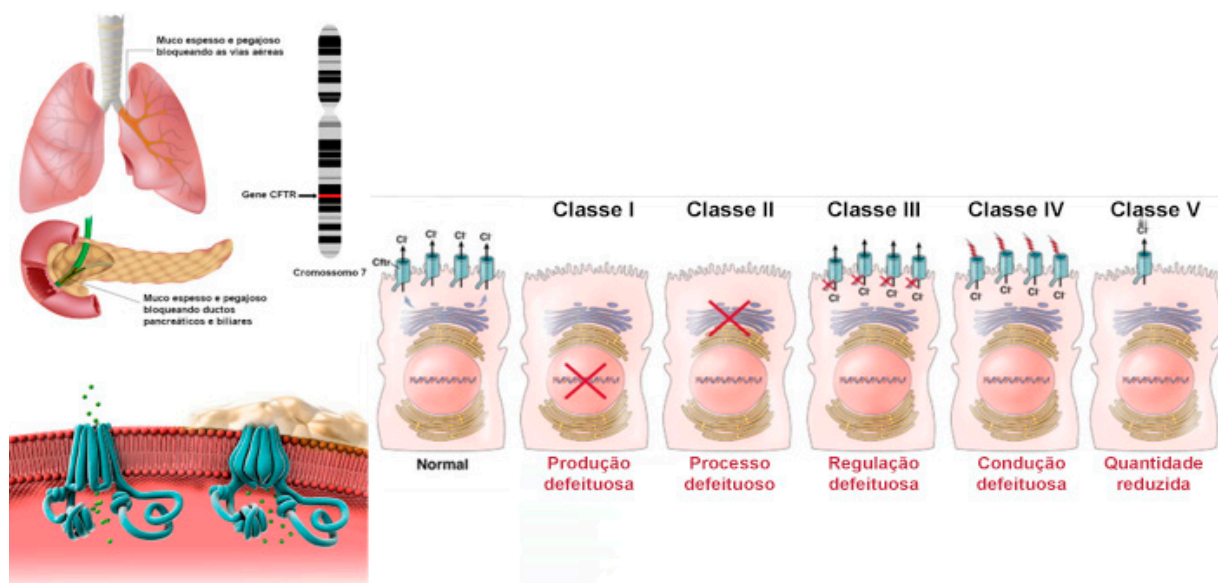


FIGURA 7 - ESQUEMA GERAL DA FIBROSE CÍSTICA
FONTE: ADAPTADO DE SANTOS, 202; GELFOND, 2013; PLACKETT, 2022.

#PraCegoVer: a imagem mostra as características principais encontradas na fibrose cística. Há o acúmulo de muco nos pulmões, bloqueando os ductos biliares e pancreáticos. E temos a representação das cinco classes de mutações do gene CFTR.

Fenilcetonúria

A doença fenilcetonúria (PKU) é causada por um alelo **autossômico recessivo**, resulta da ausência da enzima que converte o aminoácido fenilalanina em aminoácido tirosina. Conseqüentemente, a fenilalanina acumula-se e é espontaneamente convertida em um composto tóxico, o ácido fenilpirúvico, que se acumula e pode afetar o desenvolvimento encefálico, comprometendo a capacidade mental (GRIFFITHS, 2013).

A PKU pode ser diagnosticada em recém-nascidos, assim se torna possível introduzindo uma dieta com restrição de fenilalanina para lactentes homocigotos para PKU, logo depois do nascimento. Esse exemplo ilustra como se pode manipular um fator ambiental – a dieta – para modificar um fenótipo que, não fosse isso, provocaria uma tragédia pessoal (SNUSTAD, 2017).

Mucopolissacaridose

Em vários erros metabólicos, conforme aponta Borges-Osório (2013, p. 315), “os substratos acumulados são depositados em quantidades anormais nas células, podendo prejudicar os afetados simplesmente pela sua presença”. É o que ocorre com a **mucopolissacaridose**, doença com herança autossômica recessiva. Ela é causada devido à ausência de enzimas lisossômicas, dessa maneira o respectivo substrato pode acumular-se nessa organela, com a célula chegando a ficar cheia de vacúolos de armazenamento (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Tais enfermidades englobam tanto mutações em diferentes loci como mais de uma mutação em um mesmo locus. Há no mínimo sete grupos de mutantes, cada um envolvendo uma enzima necessária à degradação dos mucopolissacarídeos e provocando outros tipos de mucopolissacaridoses (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Normalmente, pacientes que têm alterações esqueléticas, vasculares e/ ou neurológicas e possuem característica faciais grosseiras, semelhantes às das gárgulas (entidades mitológicas), de onde se origina a definição de gargoilismo, termo pelo qual tais moléstias são também denominadas (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Foram identificados dois tipos de mucopolissacaridose: a **Síndrome de Hunter**, uma síndrome recessiva ligada ao X, e **Síndrome de Hurler**, com herança autossômica recessiva. Na síndrome de Hurler, há uma deficiência

na enzima L-iduronidase, responsável pela quebra das cadeias laterais dos mucopolissacarídeos ácidos, esses mucopolissacarídeos se acumulam em vários tecidos. Há um desenvolvimento precoce da doença e morte antes dos 10 anos (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Já na síndrome de Hunter, a enzima deficiente é a iduronato-2-sulfatase. O seu quadro clínico se assemelha ao da síndrome de Hurler, porém se apresenta de uma forma menos grave (BORGES-OSÓRIO, 2013).

Testes

Cariótipos e heredograma

As análises que são utilizadas para detecção das anomalias descritas nesta unidade são chamadas de citogenética. Na citogenética, temos o estudo do **cariótipo**, que consiste em uma imagem da composição cromossômica (SCHAEFER, 2015).



FIGURA 8 - CARIÓTIPO
FONTE: WATSON, 2015, P.270.

#PraCegoVer: a imagem mostra um kariótipo de uma mulher, apresentando os 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais XX.

Como é feito o estudo de um cariótipo? Para se estudar um cariótipo, os cromossomos devem ser arranjados em pares, isso irá facilitar nas análises das estruturas cromossômicas de uma determinada espécie. Nós, humanos, possuímos 46 cromossomos organizados em 23 pares, sendo 22 pares autossômicos e 1 par sexual. Para realização desse ensaio são necessárias células somáticas, ou seja, aquelas células que compõem o nosso organismo, como células da pele, por exemplo. Uma vez isoladas, utiliza-se um tratamento para que elas entrem na fase de divisão celular, a mitose. Então essas células são cultivadas e sua divisão celular é interrompida na metáfase, já que teremos uma maior condensação de seus cromossomos. Assim, utilizam-se alguns corantes que irão facilitar sua visualização em microscópio apropriado acoplado com uma câmera. As imagens capturadas por essa câmera serão ordenadas de acordo com o tamanho do cromossomo, tendo assim o cariótipo do indivíduo estudado.

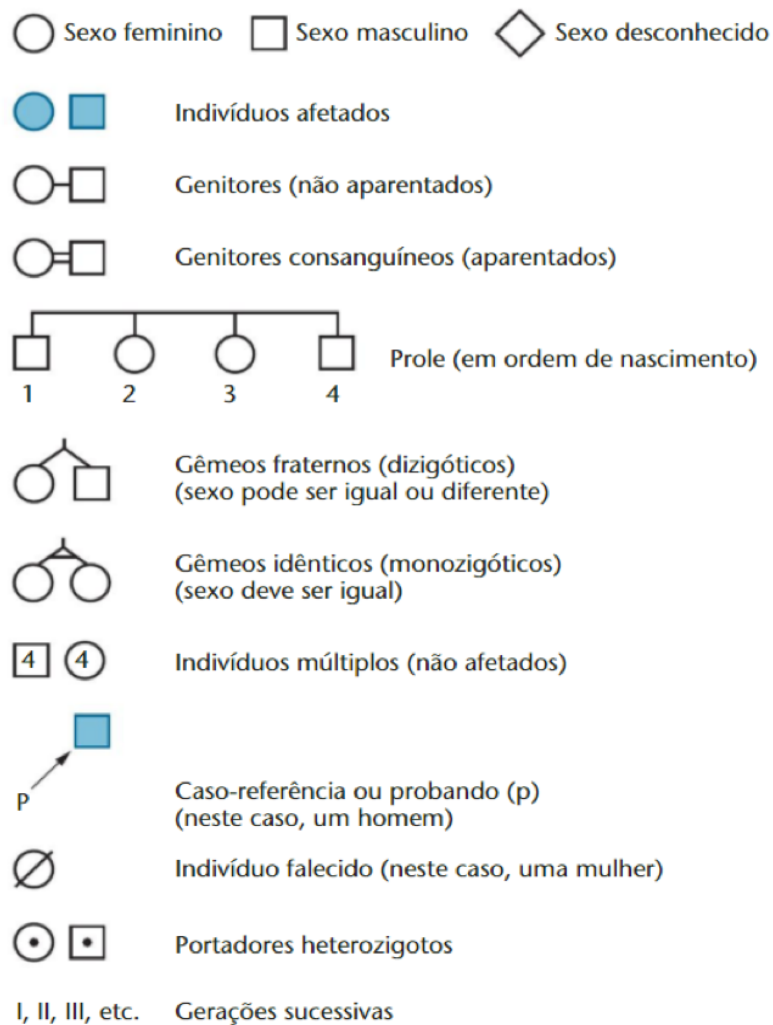


FIGURA 9 - GENEALOGIA OU HEREDOGRAMAS
FONTE: KLUG, P. 59, 2010.

#PraCegoVer: a imagem mostra os principais símbolos usados na construção de um heredograma.

Por outro lado, o estudo da herança de uma característica é realizado pelo exame das **genealogias ou heredogramas**, que são um método sintetizado e simples de representação dos dados de uma família (BORGES-OSÓRIO, 2013). A interpretação dos heredogramas é fácil, porém alguns símbolos devem ser conhecidos para facilitar esse processo, são eles:

Para armar uma genealogia, é necessário buscar informações do indivíduo (afetado ou não) a partir do qual a família será estudada pelo profissional. Na maioria das vezes, o informante é um parente próximo do probando (o indivíduo que está sendo estudado), no caso de esse estar impossibilitado de fornecer as informações sobre a enfermidade ou característica (BORGES-OSÓRIO, 2013). É fundamental um grande cuidado ao coletar essas informações, buscando englobar o maior número de gerações e a maior parte de seus membros, assim como incluir os seguintes aspectos: dados importantes sobre a doença em questão, dados familiares e ambiente (BORGES-OSÓRIO, 2013).



Saiba mais

Para ter uma visão mais prática a respeito do cariótipo e técnicas de citogenética, não deixe de acessar www.youtube.com/watch?v=LPCAmMLxMj4 e assistir ao vídeo “Entenda os exames cariótipo e FISH”.

Conclusão

✓ Herança genética

Herança biológica se qualifica por qualquer caractere ou qualidades que o ser recebe por transmissão de qualquer dos genitores. Temos dois tipos de herança, a monogênica, determinada por um gene, e a multifatorial, determinada por vários genes e diversos fatores ambientais.

✓ Cromossomopatias

Quando ocorre algum desvio do número ou da estrutura dos cromossomos humanos, temos o aparecimento de alguns distúrbios do desenvolvimento e a esse evento damos o nome de cromossomopatias.

✓ Cariótipo

As análises que são utilizadas para detecção das anomalias descritas nessa unidade são chamadas de citogenética. Na citogenética, temos o estudo do cariótipo, que consiste em uma imagem da composição cromossômica.

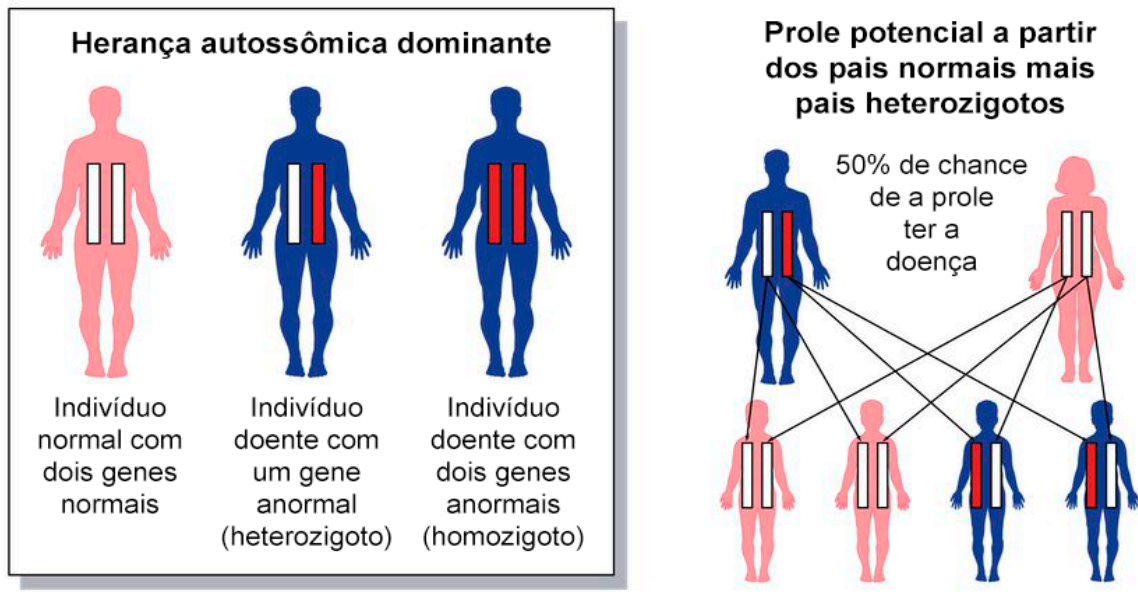
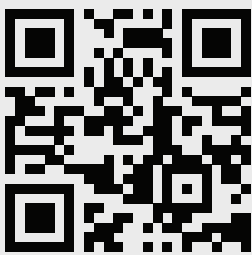


FIGURA 10 - HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE
FONTE: PLATAFORMA DEDUCA (2021).

#PraCegoVer: a imagem mostra um esquema sobre herança autossômica dominante.

Resumo da Unidade

Agora que você concluiu a leitura do conteúdo, assista a seguir à videoaula com o resumo da unidade.



Vídeo

Acesse a câmera do seu celular e aponte para o QR Code ao lado para assistir ao vídeo "**A Biologia Molecular e Genética - Unidade3**". Disponível em: <https://vimeo.com/562807133>.

Referências

GELFOND, D.; BOROWITZ, D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 11, p. 333–342, 2013.

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

HERANÇA. In: MICHAELIS moderno dicionário da língua portuguesa. São Paulo: Melhoramentos. Disponível em: <https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/heranca/>. Acesso em: 29 abr. 2021.

HUSNY, A. S. E.; FERNANDES-CALDATO, M. C. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Rev. Para. Med.**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, jun. 2006. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000200008. Acesso em: 30 abr. 2021.

KLUG, W. **Conceitos de genética**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MALUF, S. W. **Citogenética humana**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PLACKETT, B. How much protein function needs to be restored in cystic fibrosis? **Nature**. v. 583. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02114-w>. Acesso em: 30 abr. 2021.

REECE, J. B. **Biologia de Campbell**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SANTOS, V. S. **Fibrose cística**. Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/doencas/fibrose-cistica.htm>. Acesso em: 30 abr. 2021.

SCHAEFER, G. B.; THOMPSON, J. J. **Genética médica**. 1. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

SNUSTAD, D. P. **Fundamentos de genética**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

STRACHAN, T. **Genética molecular humana**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

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