

Genética e Biologia Molecular

4 Os Cromossomos Sexuais



Introdução

Os organismos com **reprodução sexuada** podem ser classificados em monoicos (do grego *mono* = único e *oikos* = casa) ou hermafroditas – cada indivíduo produz os dois tipos de gametas, óvulos e espermatozoides; dioicos (do grego *di* = dois e *oikos* = casa) – cada indivíduo produz somente um tipo de gameta – ou só óvulos ou só espermatozoides.

Nas espécies dioicas, a existência de um mecanismo genético de determinação do sexo não implica necessariamente a presença de **cromossomos sexuais** distinguíveis, embora isso geralmente ocorra. O par de cromossomos sexuais pode diferir quanto ao tamanho e/ou à morfologia em um dos sexos: o **sexo heterogamético** (do grego *heteros* = diferente) produz dois tipos de gametas, ao passo que no **sexo homogamético** (do grego *homos* = igual) esse par de cromossomos é homomórfico e um só tipo de gameta é produzido quanto aos cromossomos sexuais. Os cromossomos que não diferem entre machos e fêmeas são denominados **autossomos**.

Há exemplos em insetos, peixes e anfíbios em que o sexo heterogamético, apesar de ainda não apresentar distinção morfológica entre os cromossomos sexuais, produz dois tipos de gametas por ter alguns locos relacionados à determinação do sexo em heterozigose; o sexo homogamético produz um único tipo de gameta por ter esses locos em homozigose.

Os Cromossomos Sexuais

Sistemas de determinação do sexo

SISTEMA XY

Este sistema é encontrado na espécie humana, na maioria das espécies de animais dioicos e em algumas plantas. As fêmeas são XX e, portanto, o sexo homogamético produzindo um só tipo de gameta (X). Os machos são XY e, portanto, o sexo heterogamético; metade dos gametas normais tem cromossomo X e metade, cromossomo Y (Figura 4.1).

É o genitor do sexo masculino quem determina o sexo dos descendentes. O cromossomo Y possui poucos genes e a sua falta não compromete a sobrevivência. É necessário, pelo menos, um cromossomo X para a viabilidade do organismo.

Os cromossomos sexuais se originaram a partir de um par de homólogos que se diferenciou em determinada extensão que constitui o “segmento diferencial”; essa diferenciação poderia ter ocorrido a partir de um rearranjo cromossômico, de uma heterocromatinização ou qualquer outro mecanismo que diferenciasse os cromossomos inicialmente homólogos. A região que permaneceu com homologia é chamada “segmento homólogo ou de emparelhamento”; é através desse segmento que os cromossomos X e Y vão se associar, formando o bivalente sexual heteromórfico durante a prófase I da meiose. Na espécie humana, essa associação ocorre pelos braços curtos dos cromossomos X e Y (Figura 4.2).

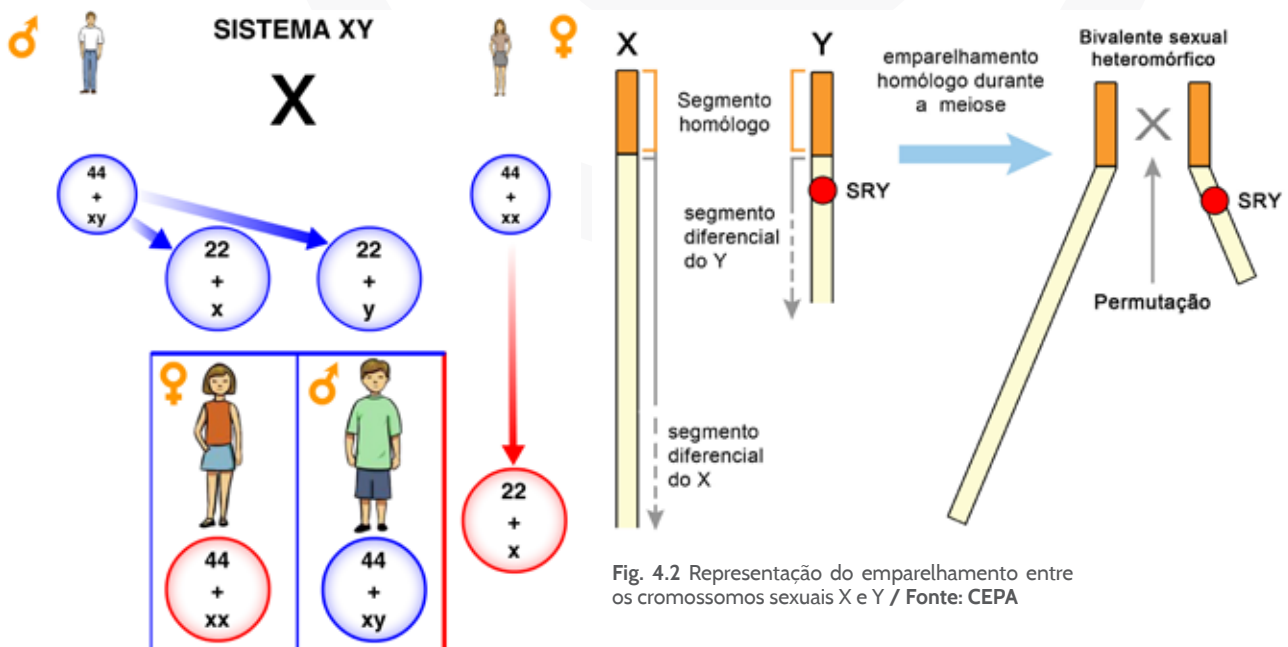


Fig. 4.2 Representação do emparelhamento entre os cromossomos sexuais X e Y / Fonte: CEPA

Fig. 4.1 Sistema XY / Fonte: CEPA

Os mamíferos possuem sistema XY e a diferenciação das gônadas em testículos depende da presença de um gene no cromossomo Y, o **SRY** (*sex-determining region Y*). Quando esse gene possui alguma mutação que cause a inatividade da proteína por ele codificada, o indivíduo, mesmo sendo XY, apresenta fenótipo feminino; quando o gene **SRY** está ausente, como nos casos de ausência do cromossomo Y, o fenótipo também é feminino.

SISTEMA XO

Este sistema ocorre em certas espécies de insetos (gafanhotos, baratas), aranhas e nematódeos, entre outros. As fêmeas são XX, o sexo homogamético, formando um só tipo de gameta (X). Os machos são XO, o sexo heterogamético, produzindo metade dos gametas com cromossomo X e metade sem cromossomo sexual (Figura 4.3). Durante a meiose, geralmente o único cromossomo X forma um univalente, que se encaminha indiviso para um dos polos da célula, em anáfase I (pré-redução); a separação das cromátides-irmãs do único X vai ocorrer durante a meiose II. Entretanto, em algumas espécies de insetos, as duas cromátides do único X já se separam durante a meiose I (pós-redução).

O genitor do sexo masculino é quem determina o sexo da prole.

SISTEMA ZW

Este sistema ocorre em certas espécies de animais, como insetos (borboletas e mariposas), peixes, anfíbios, répteis e aves; em algumas poucas espécies de plantas, ele também foi descrito. As fêmeas constituem o sexo heterogamético e, por isso, usa-se a nomenclatura **Z** para designar o cromossomo presente em dose simples nas fêmeas e em dose dupla nos machos; o cromossomo presente em dose simples apenas nas fêmeas é o **W**.

As fêmeas são ZW e os machos, ZZ; neste sistema, quem determina o sexo da prole são as fêmeas. O cromossomo W contém poucos genes e sua ausência não compromete a sobrevivência. É necessário ao menos um cromossomo Z para garantir a viabilidade do zigoto (Figura 4.4).

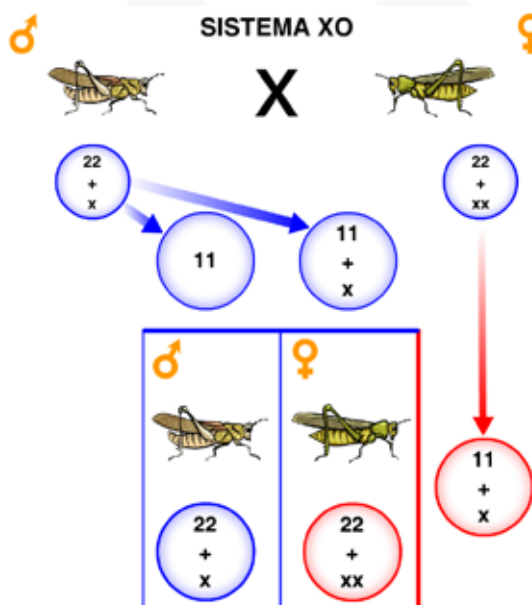


Fig. 4.3 Sistema XO / Fonte: CEPA

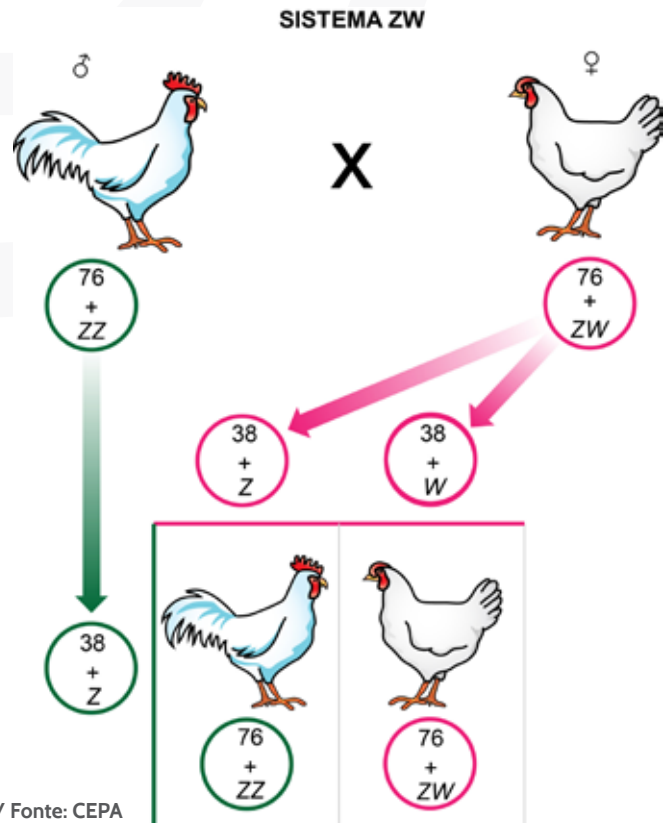


Fig. 4.4 Sistema ZW / Fonte: CEPA

SISTEMA HAPLODIPLOIDE

O sistema ocorre em insetos himenópteros (abelhas, formigas e vespas) e não depende de um único par de cromossomos, mas sim de todo um conjunto haploide.

Os machos possuem um só conjunto sendo, portanto, haploides (n); eles se originam de óvulos não-fecundados (**partenogênese**) e seu genoma é somente de origem materna.

As fêmeas apresentam dois lotes sendo diploides ($2n$); elas se originam a partir de óvulos fecundados: um conjunto haploide vem da mãe e o outro, do pai. Em abelhas, dependendo da qualidade e da quantidade de alimento que é recebido durante a fase larval, os ovos $2n$ podem originar operárias estéreis ou rainha fértil (Figura 4.5).

Atualmente, sabe-se que na verdade a determinação do sexo em abelhas decorre do gene **CSD** (*complementary sex determiner*), que possui vários alelos. Se o indivíduo tiver apenas um tipo de alelo, independente da condição haploide ou diploide, é um macho; se apresentar dois alelos diferentes, sendo, portanto, um heterozigoto, é uma fêmea. Como um óvulo não fertilizado possui apenas um alelo, ele sempre origina um macho.

DETERMINAÇÃO DO SEXO EM DROSÓFILA

O sistema de determinação do sexo em drosófila é do tipo XY. Mas, ao contrário do que ocorre em mamíferos, o cromossomo Y não determina o sexo masculino; ele possui genes relacionados apenas à produção de espermatozoides.

O sexo é determinado pela proporção entre o número de lotes de autossomos e o número de cromossomos X presentes no cariótipo. A **razão 1** determina fenótipo feminino; as fêmeas geralmente possuem dois lotes de autossomos para dois cromossomos X. A **razão** determina fenótipo masculino; normalmente, os machos têm dois lotes de autossomos para um cromossomo X. Moscas XO são, portanto, machos com fenótipo normal, porém estéreis; na espécie humana, indivíduos XO apresentam fenótipo feminino.

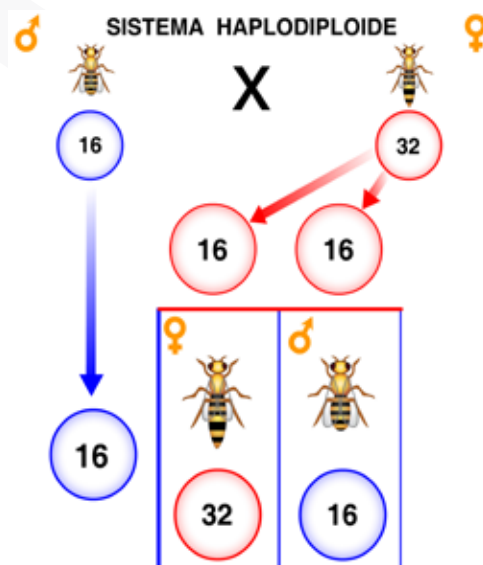


Fig. 4.5 Sistema haplodiploide / Fonte: CEPA

Compensação de dose

Durante muitos anos, o modo de ação dos genes localizados no cromossomo X intrigou os geneticistas. Mais de uma centena de genes que não apresentam relação com a determinação do sexo está localizada nesse cromossomo. Como então explicar que fêmeas com dois cromossomos X não possuem uma quantidade maior de produtos gênicos do que a encontrada em machos hemizigóticos com um único cromossomo X?

Em 1961, a pesquisadora inglesa Mary Lyon formulou a hipótese da **inativação de um dos cromossomos X** nas fêmeas dos mamíferos euterianos como mecanismo de **compensação de dose**, também conhecido como **hipótese de Lyon**. Lyon baseou sua hipótese em dados relacionados à cor da pelagem em camundongos. Uma fêmea heterozigótica não apresentava fenótipo semelhante aos pais nem intermediário entre eles; na verdade, era um mosaico com regiões de um ou do outro padrão. Os machos e as fêmeas XO nunca mostravam esse padrão mosaico, e sempre tinham fenótipo uniforme.

Durante o desenvolvimento embrionário, apenas nas células somáticas femininas, ocorre a inativação de um dos cromossomos X; na espécie humana, essa inativação parece ocorrer após 4 a 5 dias de idade. Nas células germinativas femininas, os genes dos dois cromossomos X estão ativos. Nas células germinativas masculinas, a atividade do cromossomo X parece estar restrita aos estágios precoces da embriogênese; posteriormente, ocorre condensação tanto do X quanto do Y, formando a chamada **vesícula sexual**. Em diferentes células de um indivíduo, o X inativo pode ser tanto o X de origem materna quanto o X de origem paterna, ou seja, a **inativação ocorre ao acaso**. Uma vez inativado um determinado X (materno ou paterno), todas as células que se originarem a partir dela, através de sucessivas mitoses, apresentarão o X de mesma origem inativado. Assim, as fêmeas de mamíferos heterozigóticas para genes localizados no cromossomo X apresentam **mosaicismo celular**: em determinadas regiões do corpo expressam um dos alelos e nas demais, o outro alelo. Um exemplo clássico desse mosaicismo é o de certa cor da pelagem em gatos domésticos; (Figura 4.6) animais malhados com manchas amarelas e pretas possuem no mínimo dois cromossomos X (fêmeas XX, machos XXY).

Na espécie humana, também é possível notar o mosaicismo celular em alguns casos específicos. Mulheres heterozigóticas para o gene do daltonismo (ligado ao cromossomo X) podem ter visão normal em um dos olhos e daltonismo no outro.



Fig. 4.6 Fotografia de gata doméstica tricolor

Outra consequência da hipótese de Lyon é a **variabilidade de expressão** entre fêmeas heterozigóticas; como a inativação ocorre ao acaso, elas podem ser absolutamente normais, por exemplo, quanto à quantidade de determinada proteína (o cromossomo X inativado é o portador do alelo mutante), ter níveis intermediários (metade das células inativaram o X portador do alelo normal e a outra metade, o X com o alelo mutante) ou não produzi-la (o cromossomo X inativado é o que tem o alelo normal).

Murray Barr, em 1949, descreveu, no núcleo de células somáticas interfásicas de fêmeas de mamíferos, um corpúsculo intensamente corável. Nos machos normais, esse corpúsculo não era observado. Esse grânulo, conhecido como **cromatina sexual** ou **corpúsculo de Barr**, corresponde ao cromossomo X condensado e inativado no mecanismo de compensação de dose. O número de corpúsculos evidenciados em um núcleo permite inferir o número de cromossomos X presentes no cariótipo do indivíduo; ele corresponde ao número de cromossomos X subtraindo-se 1 (Figura 4.7). Uma fêmea normal XX e um indivíduo XXY com fenótipo masculino possuem um corpúsculo ($2-1=1$); um macho normal XY e uma fêmea XO não apresentam corpúsculo ($1-1=0$).

Herança e cromossomos sexuais

Thomas Hunt Morgan, em 1910, ao estudar a herança da cor dos olhos em *Drosophila melanogaster*, observou que essa característica apresentava ligação com o sexo dos indivíduos. Morgan concluiu que os resultados encontrados somente podiam ser explicados se o gene em questão estivesse localizado no cromossomo X. Assim, teve início uma série de estudos sobre a herança de genes relacionados ao sexo.

Corpúsculo de Barr

Célula interfásica fêmea



Fig. 4.7 Representação do núcleo de uma célula somática de mulher normal em interfase / Fonte: CEPA

Herança ligada ao cromossomo X

Essa herança se caracteriza pelo fato de os descendentes do sexo masculino herdarem os genes localizados no cromossomo X apenas das suas mães, enquanto os do sexo feminino recebem metade das mães e metade dos pais. Assim sendo, as mães transmitem genes situados no cromossomo X tanto aos filhos quanto às filhas; os pais somente passam os genes do seu único X às filhas.

Os genes de herança ligada ao X localizam-se na região do cromossomo X que não tem homologia com o Y. Na espécie humana, inúmeros genes situados nessa região não atuam na determinação sexual. Dentre eles, serão vistos a seguir os relacionados ao daltonismo, hemofilia e distrofia muscular progressiva.

O **daltonismo** é um tipo de cegueira a cores, no qual os indivíduos afetados não conseguem distinguir o vermelho e o verde.

Uma mulher heterozigótica **$XDXd$** geralmente tem visão normal, já que o alelo para daltonismo é recessivo. Entretanto, devido à inativação ao acaso de um dos cromossomos X nas células somáticas, algumas mulheres **$XDXd$** podem ser daltônicas em um dos olhos e ter visão normal no outro. Se uma mulher **$XDXd$** é casada com um homem **XDY** , todas as filhas apresentam fenótipo normal (50% **$XDXD$** e 50% **$XDXd$**), 50% dos filhos são normais (**XDY**) e 50% dos filhos são daltônicos (**XdY**).

Para uma mulher ser daltônica, ela precisa apresentar o alelo para o daltonismo em homozigose (**$XdXd$**): todos os seus descendentes do sexo masculino serão daltônicos (**XdY**), pois basta a presença de um único alelo **d** para ocorrer o daltonismo (Figura. 4.8).

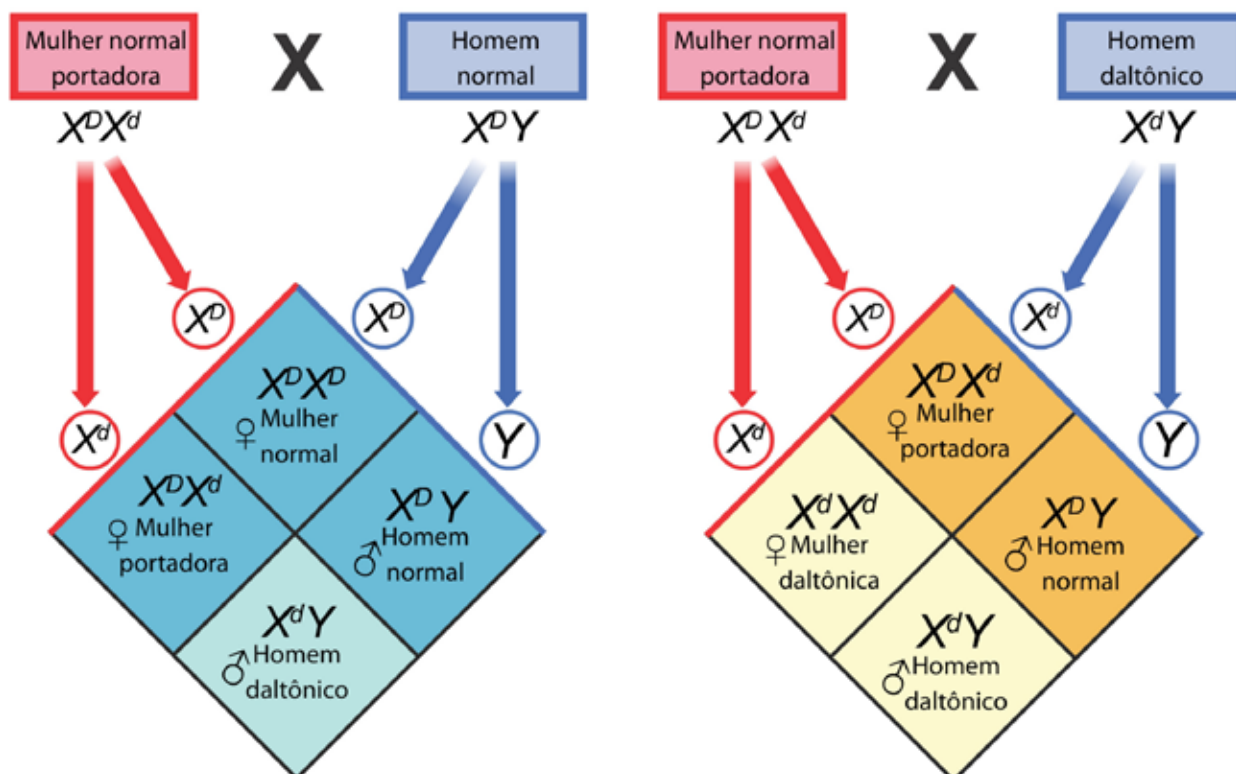


Fig. 4.8 / Fonte: CEPA

A **hemofilia A** é uma doença que compromete a coagulação do sangue, provocando hemorragia. A coagulação do sangue depende de diferentes proteínas; uma delas, conhecida como **fator VIII**, não é produzida nos indivíduos hemofílicos que possuem o alelo mutante recessivo *h* (em dose dupla nas mulheres e em dose simples nos homens). Mulheres homozigóticas **XHXH** ou heterozigóticas **XHXh** e homens hemizigóticos **XHY** são geralmente normais quanto a esse fenótipo (Figura 4.9). Atualmente, é possível controlar bem as hemorragias dos portadores de hemofilia A administrando fator VIII, extraído do sangue de pessoas normais.

A **distrofia muscular de Duchenne** se caracteriza por uma degeneração progressiva dos músculos esqueléticos. Ela é causada por um alelo mutante recessivo, que compromete a produção de uma proteína presente nas células musculares denominada **distrofina**. É uma doença que afeta praticamente apenas os meninos, que raramente chegam à idade adulta – a maioria não ultrapassa a adolescência. Não podendo herdar o alelo recessivo para a distrofia do pai, as meninas só podem recebê-lo através da linhagem materna. Assim sendo, não há mulheres homozigóticas afetadas, apenas heterozigóticas, que podem ter alguma manifestação da doença, dependendo do cromossomo X que for preferencialmente inativado.

Herança ligada ao cromossomo Y

Os raros genes localizados na região do cromossomo Y que não tem homologia com o cromossomo X são denominados **genes holândricos**. É possível que esses genes estejam sempre relacionados à determinação da masculinidade, e o gene **SRY** é um deles. Como eles só são herdados pelos descendentes do sexo masculino, a denominação **herança restrita ao sexo** também pode ser empregada por passar de pai para filho apenas.

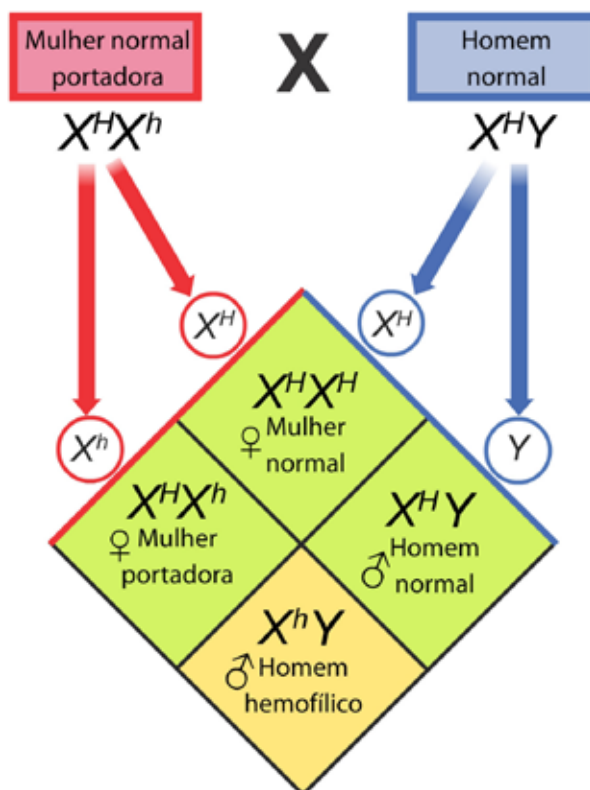


Fig. 4.9 / Fonte: CEPA

Herança ligada ao cromossomo Z em aves

Essa herança segue o mesmo comportamento da herança ligada ao cromossomo X. A diferença é os indivíduos ZZ serem do sexo masculino e os ZW, do sexo feminino. Um exemplo de caráter condicionado por gene ligado ao cromossomo Z é o padrão de plumagem em galinhas: o alelo dominante **Z^B** é responsável pelo fenótipo carijó (barrado) e o alelo recessivo **Z^b** condiciona plumagem não-barrada (Figura 4.10).

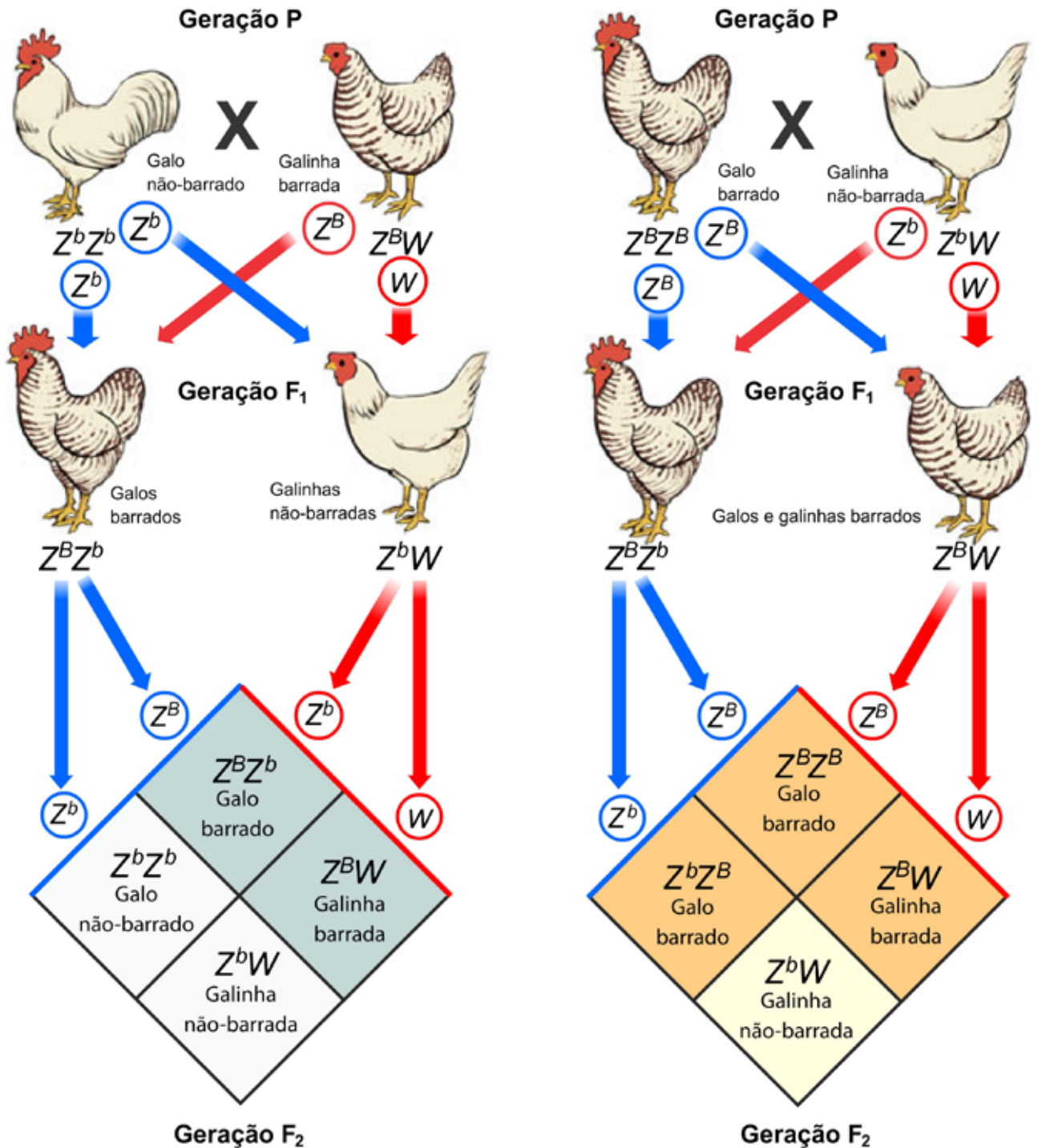


Fig. 4.10 / Fonte: CEPA

Herança Relacionada ao Sexo

Alguns fenótipos estão relacionados ao sexo, embora sejam condicionados por genes autossômicos e estejam, portanto, presentes nos dois sexos. O controle da expressão desses genes é feita geralmente por hormônios sexuais; por isso, um mesmo genótipo pode levar a um fenótipo diferencial, dependendo do sexo do portador.

Herança limitada ao sexo

Este tipo de herança relaciona-se a genes autossômicos presentes em ambos os sexos, mas que se expressam em apenas um deles.

Na espécie humana, um exemplo de gene com expressão limitada ao sexo é o relacionado ao crescimento de pelos na orelha; o alelo dominante condiciona a **hipertricose auricular**, presença abundante de pelos longos nas orelhas dos homens apenas. A herança dessa característica foi considerada, durante muito tempo, como ligada ao cromossomo Y; as evidências atuais apontam para uma localização autossômica.

No gado bovino, a produção de leite é determinada por genes que se expressam apenas no sexo feminino, apesar de estarem presentes nos touros reprodutores.

Herança influenciada pelo sexo

Este tipo de herança envolve genes que se expressam em ambos os sexos, porém, de modo diferente.

Na espécie humana, um exemplo de gene com expressão influenciada pelo sexo é o que leva à **calvície hereditária** (há casos motivados por efeito de radiações, quimioterápicos, disfunções hormonais). Essa condição é muito mais frequente em homens, levando à ausência de cabelo no topo da cabeça; nas mulheres, ela leva geralmente apenas a uma redução no número de fios.

O alelo autossômico **C** que condiciona a calvície se comporta como dominante nos homens (se expressa em homozigose **CC** e heterozigose **Cc**) e como recessivo nas mulheres (se expressa apenas em homozigose **CC**). Essa diferença na expressão do alelo para calvície se deve à presença de hormônios.

Atividades

Questionário

A mãe de um paciente com distrofia muscular de Duchenne (doença muscular genética, de herança recessiva ligada ao cromossomo X) procurou um serviço de neurologia pois está apresentando fraqueza muscular. Como é possível explicar esse fenótipo raro em mães de afetados pela doença?

