

AS 1ª E 2ª LEIS DE MENDEL E CONCEITOS BÁSICOS DE CITOGENÉTICA

1 TÓPICO

Cíntia Fridman

1.1 Mendel, o pai da Genética

1.1.1 1ª Lei de Mendel

1.1.2 Conclusão

1.1.3 Exemplo da Primeira Lei de Mendel na Espécie Humana

1.1.4 Exemplo da Primeira Lei de Mendel em Cor de Pelagem Animal

1.2 2ª Lei de Mendel

1.3 Conceitos básicos de Citogenética

1.3.1 Estrutura dos Cromossomos

1.3.2 Cariótipo

1.3.3 Teoria Cromossômica da Hereditariedade

1.3.4 Aberrações Cromossômicas

1.3.5 Exemplos de aneuploidias na espécie humana

1.3.5.1 Síndrome de Down (47,XX+21 ou 47,XY+21)

1.3.5.2 Síndrome de Turner (45,X ou 45,X0)

1.3.5.3 Deleção

1.3.5.4 Inversão

1.3.5.5 Translocação

1.3.5.6 Duplicação

O material desta disciplina foi produzido pelo Centro de Ensino e Pesquisa Aplicada (CEPA) do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP) para o projeto Licenciatura em Ciências (USP/Univesp).

Créditos

Coordenação de Produção: Beatriz Borges Casaro.

Revisão de Texto: Marcia Azevedo Coelho, Marina Keiko Tokumaru e Paulo Barroso.

Design Instrucional: Érika Arena, Fernanda Diniz Junqueira Franco, Gezilda Balbino Pereira, Juliana Moraes Marques Giordano, Marcelo Alves da Silva, Michelle Carvalho, Roberta Takahashi Soledade e Vani Kenski.

Projeto Gráfico e Diagramação: Daniella de Romero Pecora, Leandro de Oliveira, Priscila Pesce Lopes de Oliveira e Rafael de Queiroz Oliveira.

Ilustração: Alexandre Rocha, Aline Antunes, Benson Chin, Camila Torrano, Celso Roberto Lourenço, João Costa, Lidia Yoshino, Mauricio Rheinlander Klein e Thiago A. M. S.

Fotografia: Jairo Gonçalves.



Introdução

Neste tópico apresentaremos noções básicas e conceitos fundamentais para o entendimento e a interpretação da genética Mendeliana e processos ligados à replicação do DNA, estrutura da molécula, citogenética e tipos de heranças.

1.1 Mendel, o pai da Genética

Gregor Johann Mendel (1822 - 1884) nasceu na Áustria, tornando-se monge agostiniano e especialista em botânica e meteorologia. Aos 21 anos entrou para o mosteiro da Ordem de Santo Agostinho, no mosteiro de Brunn, onde lhe deram o cargo de supervisor dos jardins.

Grande parte das plantas estudadas era cultivada na horta do mosteiro onde vivia, sendo que Mendel passou cerca de sete anos analisando os resultados dos seus experimentos matematicamente.

Nos estudos com plantas, o principal cuidado que tinha antes de começar seus experimentos era o de selecionar devidamente o material de estudo; para isso, estabeleceu alguns critérios e procurou material que se adequasse. Tais critérios consistiam em encontrar plantas com características nitidamente distintas

e facilmente diferenciáveis, e que essas plantas cruzassem bem entre si, e que os híbridos delas resultantes fossem igualmente férteis e se reproduzissem bem.

Assim, a espécie mais estudada por Mendel e que atendia a todos os critérios estabelecidos foi a ervilha (*Pisum sativum*), conseguindo estudar um total de sete pares de características distintas, a saber: cor da semente (amarela ou verde), forma da semente (lisa ou rugosa), cor da vagem (verde ou amarela), forma da vagem (lisa ou ondulada), altura do pé (alta -160 cm ou baixa -40 cm), posição da flor (ao longo dos ramos ou terminal) e cor da flor (púrpura ou branca)(**Figura 1.1**).



Figura 1.1 Mendel e suas ervilhas.

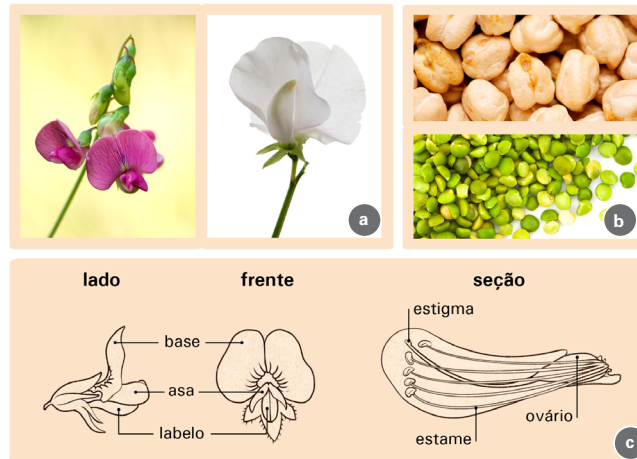


Figura 1.2 a) Exemplo de flores de ervilhas b) exemplos de grãos c) Desenho esquemático das partes sexuais da flor da ervilha. / Fonte: a e b) Thinkstock.

Adicionalmente, à clara definição de critérios e seleção de características não ambíguas, Mendel destacou-se por ter adotado procedimentos metodológicos científicos e criteriosos. Destacam-se os fatos de ter analisado um caráter por vez, trabalhado com pais puros, e ter quantificado os dados.

Apesar de excepcionais, os trabalhos de Mendel divulgados em 1865 e relacionados à descoberta dos princípios da hereditariedade, só foram reconhecidos e compreendidos cerca de 35 anos mais tarde, no início do século XX. Na época, mesmo sem ter conhecimento sobre elementos como cromossomos, genes ou DNA, nem mecanismos como meiose e mitose (conceitos que veremos nas próximas aulas), Mendel foi capaz de concluir a existência de unidades básicas de herança e como elas eram transmitidas de uma geração a outra, sendo que suas “leis” são consideradas até hoje como a pedra fundamental dos estudos de Genética. As descobertas de Mendel, hoje são aplicadas a todas as espécies que apresentam reprodução sexuada (ou seja, que envolve o encontro de dois gametas, um feminino e outro masculino).

1.1.1 1ª Lei de Mendel

Os experimentos mais famosos de Mendel foram realizados com ervilhas de jardim, no monastério onde vivia. Foi a partir dessas experiências que ele estabeleceu as leis que hoje levam seu nome. Mendel realizou centenas de cruzamentos entre plantas de características diferentes, anotando os resultados e observando que certas características das plantas resultantes de sucessivos cruzamentos predominavam em proporção constante.

As ervilhas eram separadas por famílias. Cada família tinha nascido de uma semente diferente e, por isso, possuía características distintas. Uma família era de ervilhas amarelas; outra, de ervilhas verdes; a sua forma podia ser lisa ou rugosa, e assim por diante. Por várias gerações, cada família havia conservado sua característica, isto é: a primeira semente da família de ervilhas amarelas só teve filhos, netos e bisnetos amarelos; a semente verde, só descendentes verdes. A essas plantas ele denominou de “puras”.

Mendel, que havia percebido que as características passavam de geração para geração e, portanto, eram hereditárias, queria descobrir o que aconteceria se ele misturasse as famílias de ervilhas.

Foi assim que surgiu um dos primeiros experimentos do monge, no qual ele cruzou ervilhas puras de sementes amarelas com ervilhas puras de sementes verdes. Mendel observou que na primeira geração de descendentes (ou geração F1) havia apenas plantas de sementes amarelas. Na continuidade de seu experimento, Mendel cruzou entre si essas plantas de sementes amarelas da geração F1, observando que na geração seguinte (geração F2) apareciam plantas com sementes amarelas e verdes, mas em proporções diferentes, de 3:1 (ou 75% de sementes amarelas e 25% de sementes verdes), ou seja, para cada 3 plantas com sementes amarelas, havia 1 com sementes verdes (Figura 1.3).

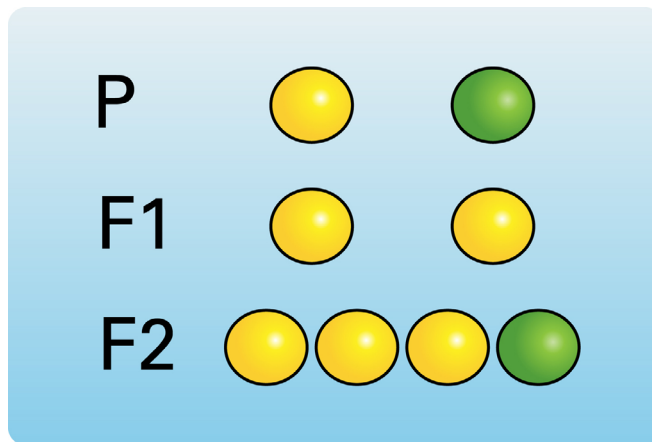


Figura 1.3 Resultados obtidos nos cruzamentos de plantas parentais puras amarelas e verdes (P), resultando em descendentes apenas amarelos (F1). O cruzamento dos indivíduos de F1 entre si geram descendentes amarelos e verdes na proporção de 3:1 (F2).

A partir da observação dos indivíduos em F1 e F2 e o fato de que os descendentes em F1 eram 100% iguais a um dos pais (nesse caso, ervilhas amarelas), e que ervilhas verdes apareciam em F2 e não em F1, Mendel concluiu inicialmente que deveriam existir fatores (ou unidades de

herança) que fossem passados de pais para filhos e que cada fator seria responsável pelo aparecimento de uma característica. Assim, cada indivíduo possui dois fatores para cada característica, um herdado da mãe e outro herdado do pai. Analogamente, cada indivíduo passa para seus descendentes apenas um dos fatores do par de uma determinada característica em cada gameta (células sexuais). Desse modo, em relação à cor das sementes, deveria existir um fator para o caráter amarelo, que ele denominou de “V” (maiúsculo), e um fator para o verde, denominado de “v” (minúsculo). Assim, as plantas puras com sementes amarelas seriam VV, e as puras com sementes verdes seriam vv. Além disso, para que houvesse ervilhas verdes em F2 seria necessário que o fator “v” estivesse presente nos indivíduos em F1, mas que o mesmo não se manifestasse. Nasceram aqui, então, os conceitos de “dominante” e “recessivo”.

Em outras palavras, quando a ervilha amarela pura é cruzada com uma ervilha verde pura (P), o híbrido F1 recebe um fator “V” e um fator “v” sendo, portanto, portador de ambos os fatores. Como as ervilhas obtidas em F1 eram todas amarelas, isso quer dizer que, por ter o fator “V”, esse se manifestou, sendo assim chamado de “dominante”. Mendel chamou de “recessivo” (“v”) o fator que não se manifesta em F1 (**Figura 1.4**).

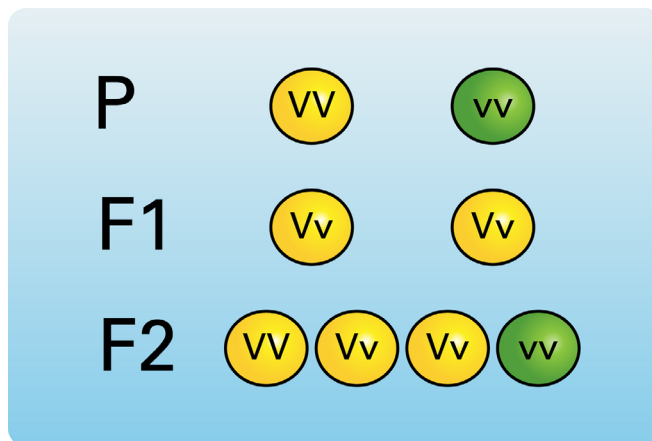


Figura 1.4 Observação da herança dos “fatores” (V e v) que determinam as características de ervilhas amarelas e verdes.

Continuando a análise, Mendel concluiu que o fator para verde só se manifesta em indivíduos puros, ou seja, em indivíduos que herdaram ambos os fatores iguais “v”. Em F1 as plantas possuíam tanto o fator “V” quanto o fator “v” sendo, assim, necessariamente amarelas, pois como vimos acima, o fator “V” é dominante sobre o “v” e, portanto, sua característica é aquela que se manifesta. Esses indivíduos que possuem dois fatores diferentes para a mesma

característica são denominados atualmente de “heterozigotos”. Os indivíduos puros, que possuem os dois fatores iguais são denominados de “homozigotos”. No caso das ervilhas amarelas puras, elas são denominadas atualmente de homozigotos dominantes e as ervilhas verdes são os homozigotos recessivos.

A partir dessas observações, Mendel ficou intrigado com o fato de que a característica recessiva “desaparecia” na primeira geração, mas “reaparecia” na geração seguinte, “pulando” uma geração, quando se tratava de cruzamentos entre indivíduos heterozigotos. Depois de muito refletir e estudar as possibilidades, Mendel concluiu que a formação de ervilhas verdes em F2 só poderia ser possível se, em F1, houvesse a segregação (ou separação) dos fatores “V” e “v” no momento da formação dos gametas. Assim, em F1 os fatores “V” e “v” provenientes do pai seriam misturados aos fatores “V” e “v” provenientes da mãe, com igual probabilidade. Ou seja, um indivíduo Vv produz metade (1/2) dos seus gametas com o fator “V” e a outra metade com o fator “v” (1/2). Se dois indivíduos heterozigotos “Vv” se cruzam, os indivíduos descendentes possíveis podem ser VV, Vv ou vv (a letra que representa o dominante deve vir sempre na frente da letra que representa o recessivo), na proporção de 1:2:1 (ou 1/4: 2/4: 1/4) (**Figura 1.5**).

		Gametas	
		V 1/2	v 1/2
Gametas	V 1/2	1/4 VV	1/4 Vv
	v 1/2	1/4 Vv	1/4 vv

Figura 1.5 Formação dos gametas e cruzamento de dois indivíduos heterozigotos Vv.

Em outras palavras, cada indivíduo Vv forma metade (1/2) dos gametas “V” e metade (1/2) “v”. A união de dois gametas “V” resulta em um indivíduo homozigoto VV. A união de um gameta “V” e outro “v” (ou um gameta “v” e outro “V”) resulta em indivíduos heterozigotos Vv. A união de dois gametas v resulta em indivíduos homozigotos vv. Cada indivíduo desses

tem uma chance de 1 em 4 possibilidades de se formar, ou seja, $1/4$. Como existe a possibilidade de se formarem dois indivíduos Vv (resultado dos cruzamentos “V” x “v” e “v” x “V”), com $1/4$ de chance cada um, podemos considerar a chance de formar indivíduos Vv, como um todo, de $2/4$ ($1/4 + 1/4$). Assim, chegamos à proporção de 1:2:1, citada acima.

Como tanto os indivíduos VV como os Vv manifestam apenas o fator dominante “V”, os mesmos serão todos ervilhas com sementes amarelas. Portanto, chegamos na proporção de 3:1 (ou $3/4$: $1/4$), ou 3 ervilhas amarelas e uma verde, descrita por Mendel nas suas primeiras observações da geração F2 (**Figura 1.3**).

Calcula-se que, no final de seus experimentos, Mendel havia contado mais de 10.000 plantas, 40.000 flores e 300.000 sementes. E, pela primeira vez na história da Biologia, alguém uniu cientificamente a exatidão da matemática com a arte da observação de fenômenos biológicos, graças a uma paixão pela contagem. Mendel estudou, interpretou os dados, empregou análises estatísticas e formulou suas leis. Descobriu um princípio genético fundamental: a existência de características devido a um par de fatores (ou unidades) elementares da hereditariedade, conhecidas atualmente como genes (que estudaremos em aulas futuras).

Mendel observou esses mesmos fenômenos e distribuição das proporções em todas as sete características estudadas na ervilha (cor da semente, forma da semente, cor da vagem, forma da vagem, altura do pé, posição da flor e cor da flor).

1.1.2 Conclusão

Em seu trabalho, Mendel demonstrou que a presença de diferentes características em gerações consecutivas seguia uma determinada proporção matemática, deduzida através da observação. Antes de Mendel, a hereditariedade era entendida como um processo de mistura ou diluição, onde as características dos descendentes constituíam-se em uma espécie de meio-termo das qualidades dos pais. Mendel foi pioneiro em aplicar a matemática aos estudos em biologia, e usando a estatística chegou a conclusões sobre a herança de características que resultaram em duas leis que hoje levam seu nome.

Assim, depois de toda essa jornada pelos canteiros de ervilhas no jardim do mosteiro de Brunn, podemos definir a primeira Lei de Mendel. Também conhecida por “Princípio da Segregação dos Caracteres”, a primeira lei diz que:

As células sexuais devem conter apenas um fator (ou unidade de herança) para cada característica a ser transmitida.

Ou, dito de outra maneira:

Cada característica é condicionada por um par de fatores, um herdado da mãe e o outro do pai, que se separam na formação dos gametas, com a mesma probabilidade.



Para saber mais sobre a história de Mendel e as suas experiências, acesse os vídeos:

[Parte 01](#) [Parte 02](#) [Parte 03](#)

1.1.3 Exemplo da Primeira Lei de Mendel na Espécie Humana

Albinismo

O albinismo é um defeito genético presente desde o nascimento caracterizado pela ausência completa ou parcial de pigmentação na pele, cabelos e olhos, devido à ausência ou defeito de uma enzima envolvida na produção de melanina. O albinismo resulta de uma herança de alelos de gene recessivo e é conhecido por afetar todos os vertebrados, incluindo seres humanos. O termo mais comum usado para um organismo afetado por albinismo é “albino”.

O albinismo é associado com um número de defeitos de visão, como miopia, hipermetropia e astigmatismo. A falta de pigmentação da pele faz com que o organismo fique mais suscetível a queimaduras solares e câncer de pele.

Como nas ervilhas de Mendel, o caráter (no caso, o albinismo) só vai se expressar nos indivíduos que forem portadores de dois fatores recessivos (aa). Assim, um casal formado por um indivíduo normal (não albino) e um indivíduo albino terá todos os seus filhos normais, porém heterozigotos para o gene do albinismo (**Figura 1.6**).

Imaginemos agora outras situações: Um indivíduo heterozigoto (Aa) para o albinismo que se casar com um indivíduo normal (AA) terá 50% de chance de ter filhos normais não portadores do gene e 50% de chance de ter filhos normais heterozigotos (**Figura 1.7**).

Um indivíduo heterozigoto (Aa) que se casar com um indivíduo albino (aa) terá 50% de chance de ter filhos heterozigotos e 50% de chance de ter filhos albinos (**Figura 1.8**).

Dois indivíduos heterozigotos que se casarem terão 75% de chance de terem filhos normais e 25% de chance de terem filhos albinos. Olhando bem, essa é a proporção de 3:1 observada por Mendel quando do cruzamento de dois indivíduos da geração F1 de suas ervilhas. No entanto, devemos observar que dentro dessa porcentagem de filhos normais, 1/3 é de filhos normais homozigotos (AA) e 2/3 de filhos normais, porém portadores do gene (Aa) (Figura 1.9).

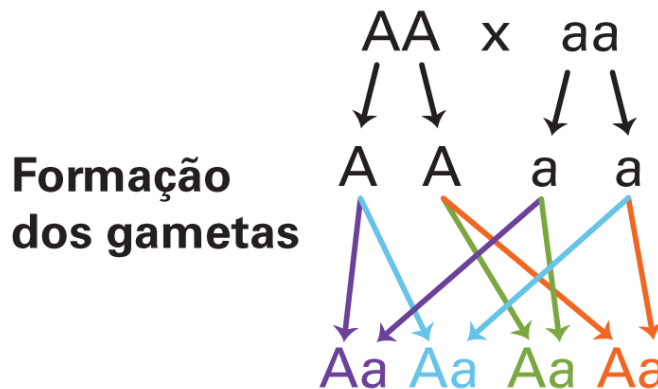


Figura 1.6 Representação dos possíveis descendentes do casamento de um indivíduo normal com um albino. Todos os filhos serão normais, porém, portadores do gene do albinismo (heterozigotos Aa). A etapa intermediária mostra os tipos de gametas produzidos por cada um dos indivíduos parentais.

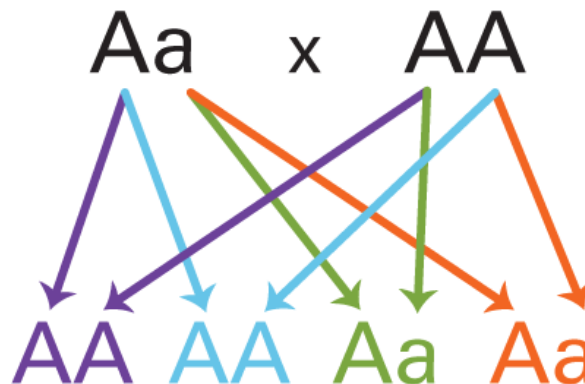


Figura 1.7 Representação dos possíveis descendentes do casamento de um indivíduo heterozigoto normal com um indivíduo normal. Todos os filhos serão normais, porém existe a chance de 50% deles ser heterozigoto para o gene do albinismo. A etapa de formação dos gametas não foi representada, mas é igual à representada na Figura 1.6.

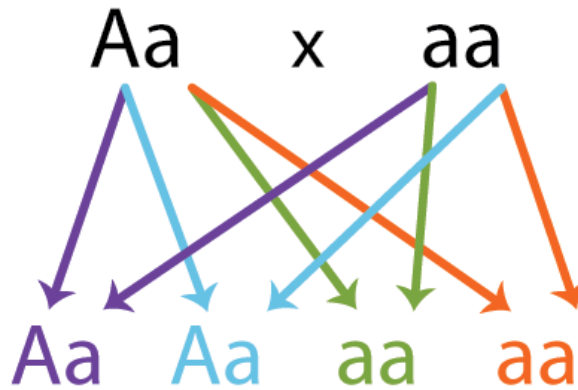


Figura 1.8 Representação dos possíveis descendentes do casamento de um indivíduo heterozigoto normal com um indivíduo albino. Esse casal terá 50% de chance de ter filhos normais heterozigotos e 50% de chance de ter filhos albinos. A etapa de formação dos gametas não foi representada, mas é igual à representada na Figura 1.6.

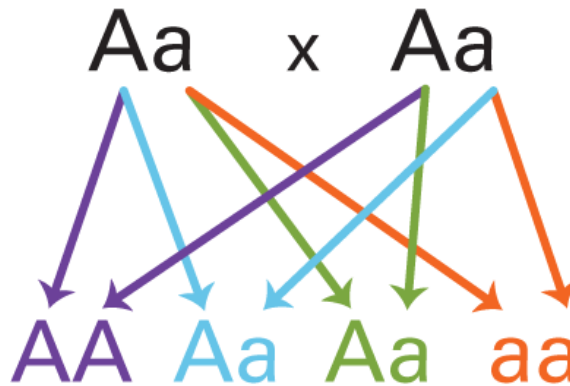


Figura 1.9 Representação dos possíveis descendentes do casamento de dois indivíduos heterozigotos. Esse casal terá 25% de chance de ter filhos normais, 50% de chance de ter filhos normais heterozigotos e 25% de chance de ter filhos albinos. Ou, dito de outra maneira, esse casal terá 75% de chance de ter filhos normais e 25% de chance de ter filhos albinos. A etapa de formação dos gametas não foi representada, mas é igual à representada na Figura 1.6.

1.1.4 Exemplo da Primeira Lei de Mendel em Cor de Pelagem Animal

Podemos brincar com os conceitos da Primeira Lei de Mendel e apresentar exercícios de cruzamentos de animais de maneiras diversas.

Por exemplo, podemos dizer que: nos coelhos, a cor preta dos pelos é dominante em relação à cor branca. Cruzaram-se coelhos pretos heterozigotos entre si e nasceram 180 filhotes. Destes, quantos animais são heterozigotos de pelos pretos?

A partir desse exemplo, devemos lembrar que, do cruzamento de dois indivíduos heterozigotos resulta a proporção de 3:1 da característica dominante em relação à recessiva. Mais ainda, temos que lembrar que dentro dos indivíduos com a característica dominante existem aqueles que são homozigotos e aqueles que são heterozigotos, na proporção de 1:2. Assim, nessa descendência teremos sempre a proporção de 1:2:1 de indivíduos homozigotos dominantes, heterozigotos e homozigotos recessivos, respectivamente (**Figura 1.10**).

		Gametas	
		B 1/2	b 1/2
B 1/2		1/4 BB	1/4 Bb
b 1/2		1/4 Bb	1/4 bb

Figura 1.10 Resultado do cruzamento de dois coelhos heterozigotos de pelos pretos.

Podemos agora, então, responder à questão formulada acima. Do total de 180 filhotes, quantos são indivíduos heterozigotos de pelos pretos? Resposta: temos 2/4 de indivíduos heterozigotos, portanto, 90 animais.

Observe que, se a pergunta fosse: Do total de 180 filhotes, quantos são indivíduos de pelos pretos? A resposta seria outra. Animais de pelos pretos são 3/4 do total (ou 75%), ou seja, 135 animais.

1.2 2ª Lei de Mendel

Após suas observações sobre a herança de características de uma geração para outra, quando Mendel formulou sua Primeira Lei que dizia que:

Cada característica é condicionada por um único par de fatores, um herdado da mãe e o outro do pai, que se separam na formação dos gametas, com a mesma probabilidade.

O monge resolve “brincar” com suas plantas e observar o resultado obtido do cruzamento de plantas que diferiam em relação a duas características ou fatores distintos.

Nesses novos cruzamentos, escolheu duas características que já haviam sido estudadas por ele anteriormente, mas separadamente. Ele cruzou plantas que possuíam sementes amarelas e lisas com plantas que possuíam sementes verdes e rugosas. Pelas experiências anteriores, já se sabia que as características amarelas ($V_$) e lisas ($R_$) eram dominantes e que verdes (vv) e rugosas (rr) eram características recessivas.

Os cruzamentos foram realizados no mesmo esquema da elaboração da primeira lei. A geração parental (P) utilizava duas plantas puras homocigotas para as características estudadas, só que agora eram plantas duplo-homocigotas. Assim, as plantas com sementes amarelas e lisas eram duplo-homocigotas dominantes ($VVRR$), e as com sementes verdes e rugosas eram duplo-homocigotas recessivas ($vvrr$). Assim como ele observou nos experimentos da Primeira Lei, aqui também a primeira geração (ou F1) apresentou apenas plantas com as características dominantes, ou seja, todas as ervilhas obtidas eram amarelas e lisas. Da sua experiência anterior, Mendel sabia que as plantas na geração F1 eram todas heterocigotas e, nesse caso, duplo-heterocigotas e, portanto $VvRr$.

Na segunda geração (F2), resultado do cruzamento das plantas de F1, foram observadas ervilhas amarelas e lisas, ervilhas verdes e lisas; ervilhas amarelas e rugosas e ervilhas com características verdes e rugosas, na proporção de 9:3:3:1, respectivamente, totalizando 16 plantas. Repare que agora fatores dominantes e recessivos, de características diferentes, aparecem na mesma planta como, por exemplo, ervilhas amarelas e rugosas. Além disso, esses resultados mostram plantas com quatro tipos diferentes de combinação de características, sendo duas delas iguais as plantas parentais (amarelas e lisas; verdes e rugosas) e dois tipos novos (amarelas e rugosas; verdes e lisas). Assim, Mendel foi capaz de deduzir que cada fator passava de forma independente um do outro, ou seja, o fator dominante amarelo não obrigatoriamente era transmitido junto com o dominante liso e assim por diante e que, portanto, poderiam ser consideradas como fatores (ou características independentes).

Surge, então, a Segunda Lei de Mendel (ou Lei da Segregação Independente) que, como proposto por ele pode ser enunciada da seguinte maneira:

Na formação dos gametas, os diferentes pares de fatores se segregam independentemente, de tal forma que cada gameta recebe apenas um fator de cada par. Todos os possíveis tipos de gametas serão produzidos nas mesmas proporções.

Essa conclusão, na verdade, pode explicar a proporção de 9:3:3:1 obtida na geração F₂ (**Figura 1.11**). Considerando os cruzamentos, desde o seu início, a planta parental pura duplo-homozigota dominante com sementes amarelas e lisas é representada por **VVRR**. Na formação de seus gametas, os fatores de cada característica se segregam independentes e, nesse caso todos os gametas que essa planta produzirão terão os fatores **VR**. A planta pura duplo-homozigota recessiva com sementes verdes e rugosas é **vvrr**. Os seus gametas terão os fatores **vr**. Assim, todas as plantas híbridas da geração F₁ serão **VvRr**. Como esses dois pares de fatores se separam independentemente, as plantas híbridas produzirão 4 tipos de gametas, nas mesmas proporções (25% cada): **VR**, **Vr**, **vR** e **vr**. Portanto, do cruzamento de 2 plantas **VvRr**, surgirão todas as possibilidades de combinações que estão representadas na **Figura 1.11**.

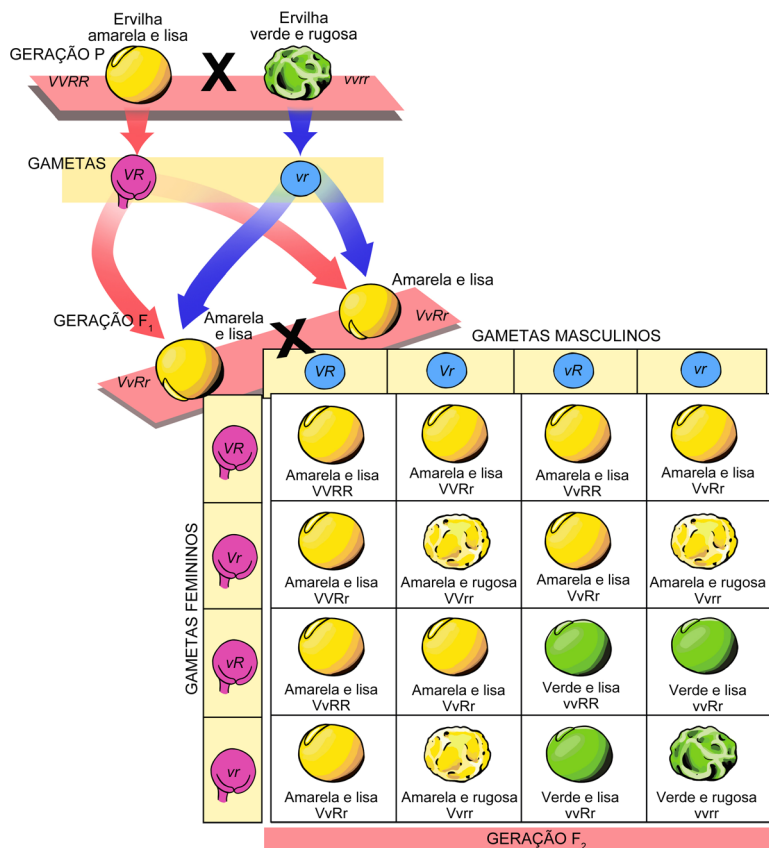


Figura 1.11 Representação dos cruzamentos que resultaram na 2ª Lei de Mendel.

Assim, no total, temos 16 possíveis combinações de fatores como demonstrado na **Figura 1.11**. Entretanto, apenas quatro tipos diferentes de sementes são observados. Isso decorre do fato de que os heterozigotos manifestam a característica dominante. Aquelas plantas que manifestarem o duplo caráter dominante serão amarelas lisas; aquelas com o caráter dominante na cor e recessivo na textura serão as amarelas rugosas; as com caráter recessivo na cor e dominante na textura serão as verdes lisas e aquelas com o duplo caráter recessivo serão as verdes rugosas, que aparecem na proporção citada de 9:3:3:1, respectivamente. Podemos resumir de outra maneira: 9V_ R_ (amarelas lisas): 3V_ rr (amarelas rugosas): 3 vv R_ (verdes lisas): 1 vv rr (verde rugosa).

A partir dos princípios determinados por Mendel, agora podemos entender e trabalhar com cruzamentos considerando mais de dois fatores (ou características), sempre lembrando que a segregação dos fatores é independente. O que devemos considerar sempre é que a quantidade de gametas diferentes que podem ser produzidos por um indivíduo depende do número de características que estão sendo consideradas.

Como vimos acima, se considerarmos duas características, um indivíduo duplo-heterozigoto AaBb poderá gerar 4 tipos diferentes de gametas nas proporções de 25% cada tipo (AB, Ab, aB e ab).

Se considerarmos três características diferentes, um indivíduo triplo-heterozigoto AaBbCc poderá gerar 8 tipos de gametas diferentes nas mesmas proporções de 12.5% (ABC, ABc, AbC, Abc, aBC, aBc, abC e abc).

Lembrar que um indivíduo completamente homocigoto, não importa para quantas características, sempre vai formar apenas 1 tipo de gameta, por exemplo, AAbbccDD só vai gerar gametas AbcD.

Portanto, o número de tipos diferentes de gametas que podem ser produzidos depende do número de pares de características que estão em heterozigose. Com isso, podemos calcular o número de gametas de qualquer indivíduo, sem precisar montar os cruzamentos. Vamos chamar de **n** o número de pares heterozigotos. A quantidade de tipos diferentes de gametas que podem ser gerados é dada por **2ⁿ**. Abaixo, alguns exemplos:

Indivíduo	Número de Características em heterozigose (n)	Tipos de Gametas (2 ⁿ)
AAbbccDDeeFF	0	2 ⁰ = 1
aaBBCCDdEEff	1	2 ¹ = 2
AABbCcddEeff	3	2 ³ = 8
AaBbCcDdEeFf	6	2 ⁶ = 64

Tabela 1.1 Número de características de heterozigose e tipos de gametas.

Embora as conclusões de Mendel tenham se baseado em trabalhos com uma única espécie de planta, os princípios enunciados nas duas leis aplicam-se a todos os organismos de reprodução sexuada.

Apesar de seus estudos terem sido considerados controversos inicialmente e terem permanecido obscuros até o ano de 1900, eles influenciaram a biologia como um todo dando origem a todos os estudos posteriores sobre hereditariedade e genética.



Agora é a sua vez

Após a leitura da primeira parte do conteúdo, realize as atividades online 1.1 e 1.2.

1.3 Conceitos básicos de Citogenética

A citogenética é o campo da genética que estuda os cromossomos, sua estrutura, composição e papel na evolução e no desenvolvimento de doenças.

O primeiro investigador a observar cromossomos foi Karl Wilhelm von Nägeli em 1842 e o seu comportamento em células animais foi descrito em detalhe por Walther Flemming em 1882, quando da descoberta do processo da mitose. Em 1910, Thomas Hunt Morgan provou que os cromossomos são os portadores dos genes.

Para fins didáticos, consideramos que todas as vezes que nos referimos a cromossomos estamos falando de cromossomos metafásicos, que são aqueles que estão condensados durante a mitose, sendo a única ocasião em que os mesmos são visíveis ao microscópio. Quando temos os filamentos descondensados, a estrutura é denominada de cromatina. A cromatina pode ser classificada em dois tipos: eucromatina e heterocromatina. A eucromatina corresponde a regiões nas quais a cromatina se encontra desespiralizada na Intérfase. A heterocromatina reflete as regiões de cromatina que estão condensadas.

1.3.1 Estrutura dos Cromossomos

Cromossomo é uma estrutura filamentosa condensada, não circular, constituída por uma longa molécula de DNA onde estão inscritas instruções para o funcionamento da célula, os **genes**. No núcleo das células eucarióticas há geralmente vários cromossomos, que diferem

quanto aos genes que possuem, sendo que o número de cromossomos por núcleo varia de espécie para espécie.

Os cromossomos das células eucarióticas têm sempre a mesma estrutura básica: uma longa molécula de DNA que, a espaços regulares, dá duas voltas sobre um minúsculo grão constituído por oito moléculas de proteínas chamadas de **histonas** (Figura 1.12). Os grãos de histona com DNA enrolado constituem unidades estruturais denominadas **nucleossomos**, que se repetem ao longo dos cromossomos.

Os nucleossomos vizinhos associam-se, de modo que o fio cromossômico se enrola como uma mola helicoidal altamente compacta. Esse fio é denominado **fibra cromossômica** ou **solenóide** (Figura 1.12).

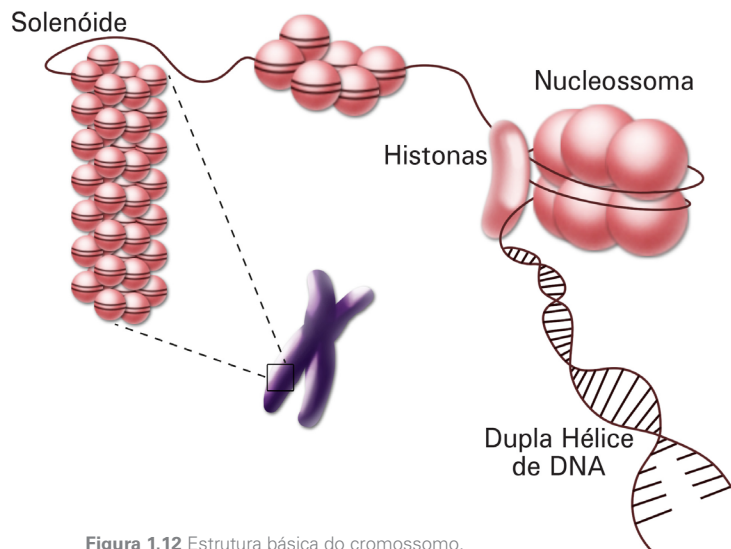


Figura 1.12 Estrutura básica do cromossomo.

Um dos principais preparativos para a divisão celular consiste em duplicar cada um dos cromossomos, que serão repartidos igualmente entre as duas células filhas. Nesse processo, cada filamento cromossômico produz outro idêntico e os dois permanecem unidos.

Na divisão celular, cada cromossomo é constituído por dois filamentos ou subunidades paralelas, denominadas de **cromátides-irmãs**. As cromátides encontram-se presas entre si por uma região denominada de **constricção primária** ou **centrômero**.

A posição onde se localiza o centrômero define a proporção entre os comprimentos dos dois braços do cromossomo, sendo uma característica útil para classificação dos mesmos. O braço curto é sempre denominado de “p”, e o longo de “q” (Figura 1.13).

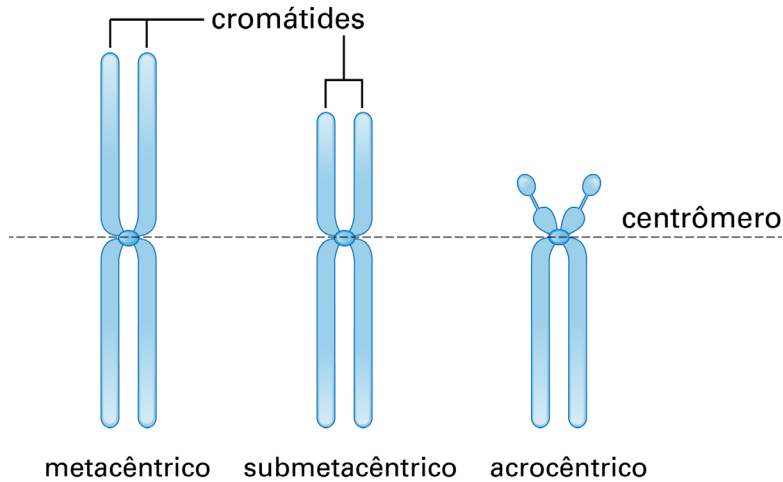


Figura 1.13 Classificação dos cromossomos quanto à posição do centrômero.

As extremidades, ou pontas, dos cromossomos possuem uma estrutura molecular diferenciada denominada telômero, que não se distingue morfologicamente do restante do braço cromossômico, não sendo possível determinar seu limite ou sua extensão. Entretanto, essa é uma estrutura fundamental para o funcionamento normal dos cromossomos. Quando um cromossomo é quebrado e perde o telômero, a nova extremidade terminal tem uma tendência a se aderir a outro fragmento cromossômico, criando uma situação anormal. Essa situação cria dificuldades para a separação do cromossomo na anáfase e resulta em uma célula inviável. O telômero tem também uma função importante na organização dos cromossomos dentro do núcleo interfásico e profásico.

1.3.2 Cariótipo

A descrição das características do conjunto cromossômico de uma espécie é denominada de cariótipo. Assim, o cariótipo representa o número total de cromossomos de uma célula somática. Esse número de cromossomos é constante dentro de uma mesma espécie.

Como vimos acima, o estudo dos cromossomos requer que os mesmos estejam condensados e visíveis e, portanto, metafásicos (como será visto com mais detalhes na aula de divisão celular). Assim, para que o cariótipo de um indivíduo possa ser estudado é necessário bloquear a divisão celular na fase de metáfase de células em cultura, o que se consegue adicionando às células em divisão uma substância denominada colchicina. Assim, apenas em 1956 foi possível estabelecer o número correto de cromossomos da espécie humana: 46, em células somáticas. Ou podemos

dizer 23 pares de cromossomos homólogos. Cromossomos homólogos são aqueles que pertencem ao mesmo par, onde um é herdado da mãe e outro do pai. Geralmente, o material biológico mais comumente usado para o estudo do cariótipo são os linfócitos. No entanto, qualquer material pode ser colocado em cultura para obtenção do cariótipo.

Na espécie humana, a análise do cariótipo é muito utilizada para correlacionar diversas doenças ou síndromes com alterações do cariótipo normal. A representação do cariótipo pode ser feita na forma de cariograma ou de ideograma. Enquanto o cariograma é o nome dado a uma fotografia dos cromossomos metafásicos, em que estes são ordenados esquematicamente em pares de cromossomos homólogos, o ideograma é a representação esquemática do cariótipo.

As características mais evidentes do cariótipo são a posição do centrômero, (metacêntrico, submetacêntrico ou acrocêntrico), o tamanho dos cromossomos e o número dos mesmos. Essas são as características usadas para se realizar a identificação e classificação dos cromossomos e a “montagem” do cariótipo. Habitualmente, os pares são nomeados de 1 a 22, mais o par que representa o sexo daquele indivíduo. Em humanos os gametas não são idênticos no que diz respeito aos cromossomos sexuais. Os indivíduos do sexo masculino possuem dois cromossomos diferentes, um X e um Y, que são representados por XY e produzem 50% de gametas que transportam o cromossomo X e 50% gametas que transportam o cromossomo Y. Assim, os indivíduos do sexo feminino possuem dois cromossomos iguais, X, sendo representados por XX e só produzem gametas que transportam o cromossomo X. No caso dos indivíduos do sexo masculino, há a necessidade de um cromossomo Y, formando um par XY. São chamados, assim, de sexo heterogâmico e são eles que determinam o sexo da prole. Assim, um cariótipo masculino normal é descrito como sendo 23,XY (**Figura 1.14**), enquanto um cariótipo feminino normal é representado por 23,XX. Os cromossomos que não fazem parte do par sexual são denominados de autossômicos.

Observando a **Figura 1.14** é fácil verificar que a classificação dos cromossomos para montagem do cariótipo é feita usando-se os parâmetros de tamanho e forma dos cromossomos. Muitas vezes o par de cromossomos sexuais é colocado separado, como na **Figura 1.13**, mas muitas vezes, quando não há como distingui-los, eles são classificados junto com o restante. Nesses casos, como saber se estamos diante de um cariótipo feminino ou masculino? É simples, no caso feminino, teremos os dois cromossomos X agrupados no grupo C e, portanto, esse grupo terá 16 cromossomos de tamanho intermediário, e o grupo G terá 4 cromossomos pequenos. No caso de um cariótipo masculino, o grupo C fica com 15 cromossomos e o grupo G com 5, pois agora, o cromossomo Y é agrupado aqui, já que ele é o menor dos cromossomos.

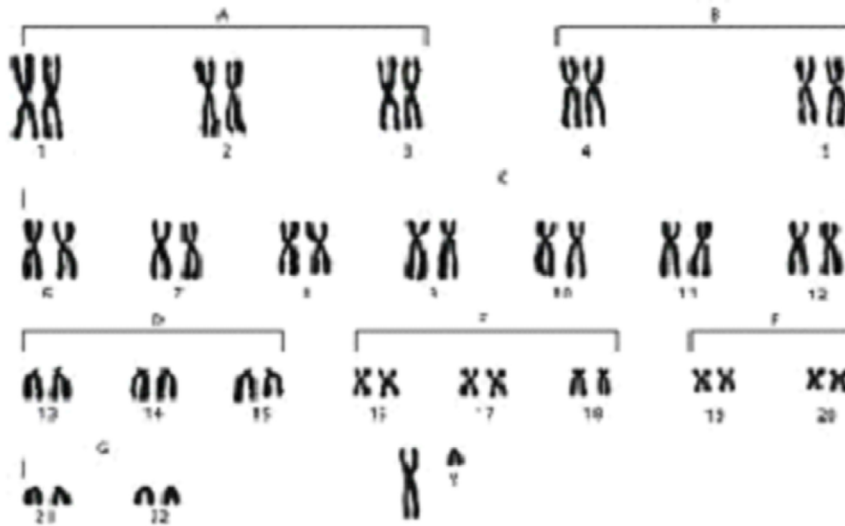


Figura 1.14 Exemplo de cariótipo masculino normal.

Se observarmos o cariótipo da **Figura 1.14**, podemos perceber que não é possível parear os cromossomos homólogos dentro dos grupos, pois eles ficam muito parecidos uns com os outros, o que permite apenas uma avaliação mais grosseira do cariótipo como um todo. Para melhorar essa distinção e a individualização de cada um dos pares, hoje existem diversas técnicas de coloração que permitem que cada cromossomo seja reconhecido individualmente e possa ser pareado com seu homólogo. Na **Figura 1.15** podemos observar um cariótipo tratado com uma dessas técnicas, a Banda G. Essa é uma das técnicas mais usadas na citogenética e o procedimento é realizado utilizando-se um corante denominado solução de Giemsa, que resulta em um padrão de bandas claras e escuras que se alternam ao longo dos cromossomos fornecendo um padrão característico para cada um deles. A partir da utilização dessas técnicas de coloração é que foi possível a detecção e estabelecimento de alguns tipos de aberrações estruturais e numéricas, como veremos mais adiante.

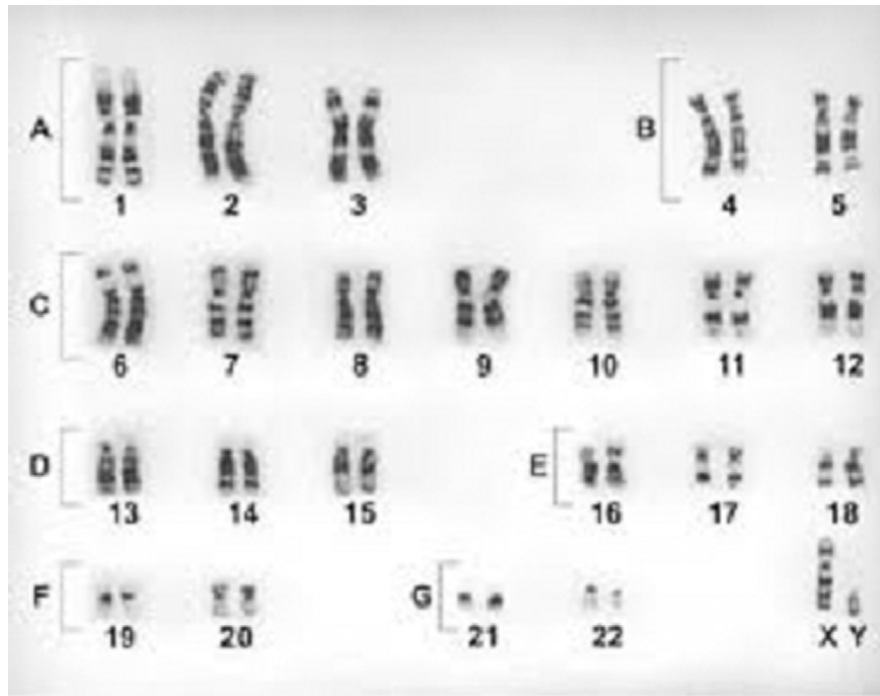


Figura 1.15 Cariótipo masculino normal, com bandeamento G.

1.3.3 Teoria Cromossômica da Hereditariedade

A Teoria Cromossômica da Hereditariedade foi estabelecida em 1902, após a redescoberta das Leis de Mendel em 1900 por de Vries, Correns e Erich von Tschermak, que também trabalharam com cruzamento de plantas. Walter Sutton e Theodor Boveri também propuseram a Teoria, independentemente, afirmando que o material genético estaria localizado nos cromossomos.

Eles reconheceram que o comportamento dos fatores de Mendel durante a produção dos gametas nas ervilhas era exatamente paralelo ao comportamento dos cromossomos na meiose. Essa ideia, que parece simples, teve imensas implicações, unindo a genética e a citologia e fornecendo um meio de correlacionar os resultados dos experimentos de cruzamentos de Mendel com o comportamento de estruturas que podiam ser vistas ao microscópio, os cromossomos.

Alguns conceitos importantes e fundamentais para o desenvolvimento da genética foram extraídos da Teoria Cromossômica da Hereditariedade:

- O material genético (que hoje conhecemos como genes) está localizado nos cromossomos;
- Os cromossomos formam pares de homólogos;

- A região do cromossomo onde se situa um gene é denominada *locus*. Este corresponde, portanto, à localização física do gene;
- As versões alternativas de um mesmo gene denominam-se **alelos**;
- Os dois alelos que controlam um determinado carácter estão localizados em *loci* (plural de *locus*) correspondentes nos dois cromossomos homólogos. Por essa razão, os alelos estão presentes aos pares no genótipo dos indivíduos;
- Em cada par de cromossomos homólogos, um tem origem materna e outro tem origem paterna. Na meiose ocorre a separação dos homólogos, que são transmitidos separadamente nos gametas havendo, portanto, segregação de alelos;
- Cada gameta pode conter qualquer combinação de cromossomos e, portanto, de genes, uma vez que a distribuição dos cromossomos de um par de homólogos é independente da distribuição dos outros pares. Por essa razão, a segregação de genes localizados em diferentes cromossomos é independente e, portanto, cada gameta recebe apenas um dos alelos;
- Quando os genes se localizam nos cromossomos autossomos são denominados de genes autossômicos, e quando se localizam nos cromossomos sexuais dizem-se genes ligados ao sexo.



Agora é a sua vez

Após a leitura da segunda parte do conteúdo, realize a atividade online 1.3.

1.3.4 Aberrações Cromossômicas

Cada planta e animal se caracterizam por um conjunto de cromossomos, representado uma vez em células haploides (gametas) e duas vezes em células diploides (células que formam nossos tecidos). Cada espécie tem um número específico e fixo de cromossomos. Entretanto, algumas vezes podem ocorrer erros que resultam na formação de células ou organismos inteiros aberrantes. Tais aberrações cromossômicas podem incluir genomas inteiros, cromossomos isolados inteiros, ou apenas partes de cromossomos. As aberrações cromossômicas podem ser de dois tipos: **numéricas** ou **estruturais** e envolver um ou mais autossomos, cromossomos sexuais ou ambos.

As **aberrações cromossômicas numéricas** incluem os casos em que há aumento ou diminuição do número de cromossomos normal da espécie. Essas aberrações podem atingir conjuntos inteiros de cromossomos (**euploidia**) ou perda ou adição de cromossomos inteiros isolados

(**aneuploidia**). Todas essas alterações tem um importante efeito sobre o desenvolvimento, pois ao alterar a estrutura nuclear normal da célula podem produzir alterações das características físicas.

A **euploidia** envolve alterações em lotes inteiros de cromossomos, ou seja, a formação de células com número de cromossomos múltiplo do número haploide, resultando em células que apresentam mais de dois conjuntos completos ($2n$) de cromossomos, ou seja, células com conjuntos triploides ($3n$), tetraploides ($4n$), hexaploides ($6n$). Euploidias são raras em animais, mas bastante comuns e importantes mecanismos evolutivos nas plantas. Na espécie humana, a ocorrência das euploidias é incompatível com o desenvolvimento do embrião, determinando a ocorrência do aborto.

A **aneuploidia** origina células onde há falta ou excesso de algum(ns) cromossomo(s). Quando ocorre falta de um cromossomo de um dado par, isto é, quando o número de cromossomos da célula é $2n - 1$, diz-se, que a célula apresenta monossomia para este cromossomo. Se faltarem os dois elementos do mesmo par, $2n - 2$, tem-se nulissomia. Se, pelo contrário, houver aumento do número de cromossomos de um determinado par, a célula será polissômica para o cromossomo em questão; ela será trissômica, tetrassômica, pentassômica etc. Se a célula contiver 1, 2 ou 3 cromossomos a mais, o seu número cromossômico será designado por $(2n + 1)$, $(2n + 2)$, $(2n + 3)$, respectivamente.

1.3.5 Exemplos de aneuploidias na espécie humana

Existem diversas síndromes na espécie humana que são resultado de aneuploidias. Muitas delas são bastante conhecidas por nós, dentre as quais podemos destacar:

1.3.5.1 Síndrome de Down ($47,XX+21$ ou $47,XY+21$)

Síndrome de Down é um distúrbio genético causado pela presença de um cromossomo 21 extra - que se acrescenta ao par de número 21 - nas células do indivíduo (por esta razão a doença é também denominada trissomia do 21). Esta síndrome caracteriza-se por malformações dos órgãos (principalmente coração e rins), retardamento mental de moderado a grave, língua espessa, pés e mãos de pequenas dimensões, alterações nas feições. A síndrome de Down é geralmente identificada no nascimento. É o distúrbio genético mais comum, estimado com uma frequência de 1 a cada 800 ou 1000 nascimentos. O termo mongolismo é um sinônimo usual para a Síndrome de Down, pois a presença de fendas palpebrais oblíquas faz lembrar os indivíduos das raças orientais da Mongólia.

1.3.5.2 Síndrome de Turner (45,X ou 45,X0)

Síndrome de Turner é uma anomalia cromossômica cuja origem é a perda de um cromossomo X. É uma condição que afeta apenas meninas e é identificada no momento do nascimento, ou antes da puberdade, por suas características fenotípicas distintas. A portadora apresenta baixa estatura, órgãos sexuais (ovários e vagina) e caracteres sexuais secundários (seios) pouco desenvolvidos (por falta de hormônios sexuais), tórax largo em barril, pescoço alado (com pregas cutâneas bilaterais), má-formação das orelhas, maior frequência de problemas renais e cardiovasculares, e é quase sempre estéril (os ovários não produzem ovócitos).

As **aberrações cromossômicas estruturais** são alterações que não modificam a quantidade de cromossomos de uma célula, mas determinam o aparecimento de cromossomos anormais. As aberrações que vamos descrever a seguir quase sempre implicam em problemas na formação de gametas. Isso porque durante a divisão celular o cromossomo com a deficiência parecia de forma anômala com seu homólogo que não sofreu alteração, afetando o andamento do processo. A gravidade das manifestações de uma deficiência depende dos genes envolvidos. As aberrações cromossômicas estruturais podem ser:

1.3.5.3 Deleção

Um segmento de cromossomo é perdido neste tipo de anomalia, que implica na perda de alguns genes (**Figura 1.16**). Deficiências são percebidas durante o pareamento de cromossomos na meiose.

Um exemplo na espécie humana é a Síndrome de *Cri-du-chat* (Síndrome do miado do gato), em que falta um fragmento do braço curto do cromossomo 5. Caracterizada por retardo mental, microcefalia, aspecto arredondado da face, presença de dobras epicânticas nos olhos e de choro semelhante a um miado de gato.

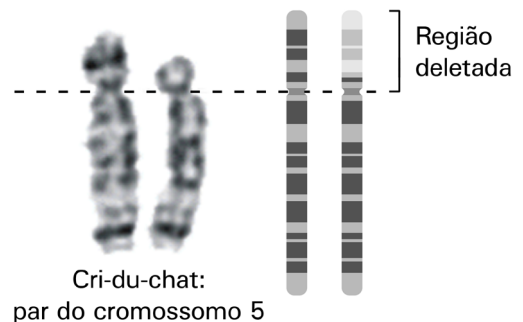


Figura 1.16 Exemplo de deleção cromossômica na Síndrome de *Cri-du-chat*.

1.3.5.4 Inversão

Inversão é a ocorrência de duas quebras em um filamento cromossômico durante a divisão celular e a soldadura em posição invertida do fragmento ao restante do cromossomo (**Figura 1.17**).

1.3.5.5 Translocação

Trata-se da troca de fragmentos entre cromossomos não homólogos (**Figura 1.18**). Fala-se em translocação recíproca e heterozigota quando apenas um elemento de cada par cromossômico sofre a troca.

Inversão

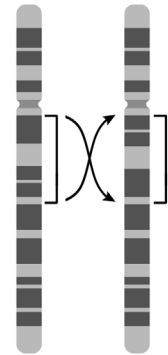


Figura 1.17 Esquema de inversão cromossômica.

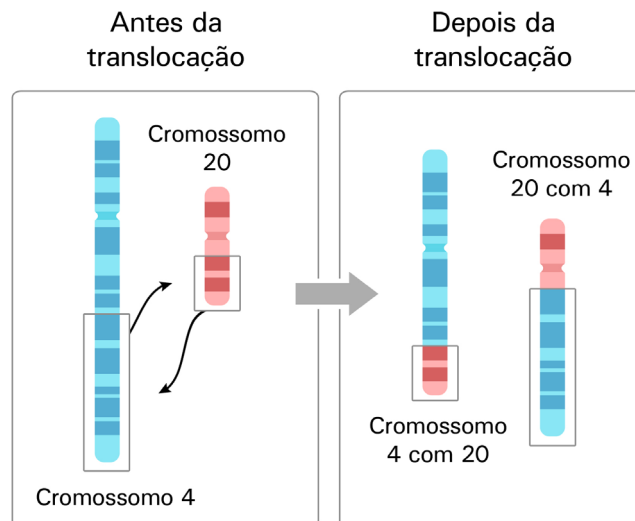


Figura 1.18 Esquema de translocação cromossômica entre os cromossomos 4 e 20.

1.3.5.6 Duplicação

Na duplicação, há a formação de um segmento adicional em um dos cromossomos durante a divisão celular (**Figura 1.19**).

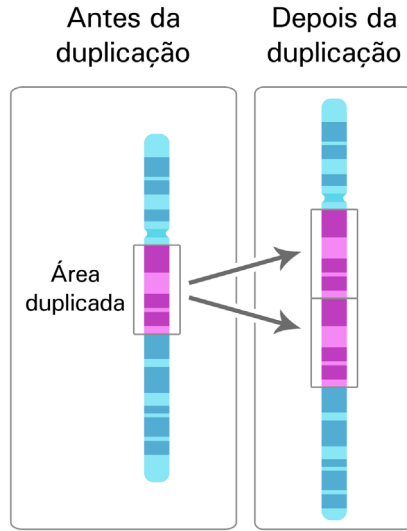


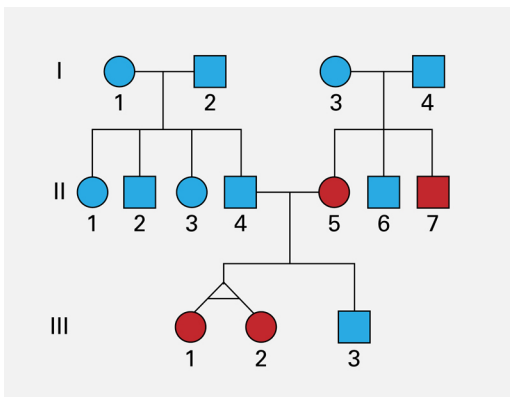
Figura 1.19 Esquema de duplicação cromossômica.

Na espécie humana, o estudo da transmissão de características hereditárias depara-se com as seguintes dificuldades:

- O tempo de uma geração é muito longo;
- O número de descendentes por geração é baixo;
- Não se realizam cruzamentos experimentais.

Pelas razões citadas, os estudos de hereditariedade humana baseiam-se, principalmente, na análise de árvores genealógicas.

Uma árvore genealógica é um esquema que permite seguir a transmissão de certos caracteres dentro de uma família, através de várias gerações. A figura seguinte ilustra uma árvore genealógica e o significado dos símbolos que são utilizados na sua elaboração.



	Homem normal		Geração
	Mulher normal	—	Pais
	Indivíduo cujo sexo é desconhecido	⋮	Adoção
	Indivíduo falecido	┌─┐	Irmãos
	Homem afetado pelo caráter em estudo	○—○	Gêmeos verdadeiros
	Mulher afetada	○—○	Gêmeos falsos

Figura 1.20 Árvore genealógica e o significado dos símbolos.

A análise de uma árvore genealógica permite determinar a origem de certas doenças ou anomalias e inferir os riscos da sua transmissão às gerações futuras.



Agora é a sua vez

Após finalizar a leitura do conteúdo, realize as atividades complementares no ambiente virtual de aprendizagem.

Referências Bibliográficas

- DICIONÁRIO MICHAELIS. Disponível em: <www.uol.com.br/michaelis>. Acesso em: 16 jul. 2012.
- GRIFFITHS, A. J. F. **Introdução a Genética**. 9. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2009.
- JOBLING M.; HURLES M. & TYLER-SMITH C. **Human Evolutionary Genetics: Origins, Peoples & Disease**, 2004.
- NUSSBAUM, R. L. **Thompson e Thompson Genética Médica**. 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2008.
- READ, A.P. E; STRACHAN, T. **Genética Molecular Humana**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Artmed Editora, 2001.
- SNUSTAD, P.E; SIMMONS, M.J. **Fundamentos de Genética**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.
- BEIGUELMAN, B. **Curso prático de bioestatística**. 5. Ed. Ribeirão Preto: FUNPEC-Editora, 2002.

Glossário

Astigmatismo: Perturbação visual, por defeito na curvatura do cristalino.

Distúrbio: Desordem.

Enzima: Catalisador de ação específica produzido pelas células, que atua nas reações bioquímicas que nelas se passam.

Fotofobia: Intolerância à luz.

Nistagmo: Movimento involuntário dos olhos.

Pigmento: Substância que dá coloração às células, líquidos ou tecidos do organismo vegetal ou animal.

