

Biologia 12.º Ano

- Património Genético -

Genética Humana, Organização e regulação do material genético, Alterações do material genético e Genética do Cancro

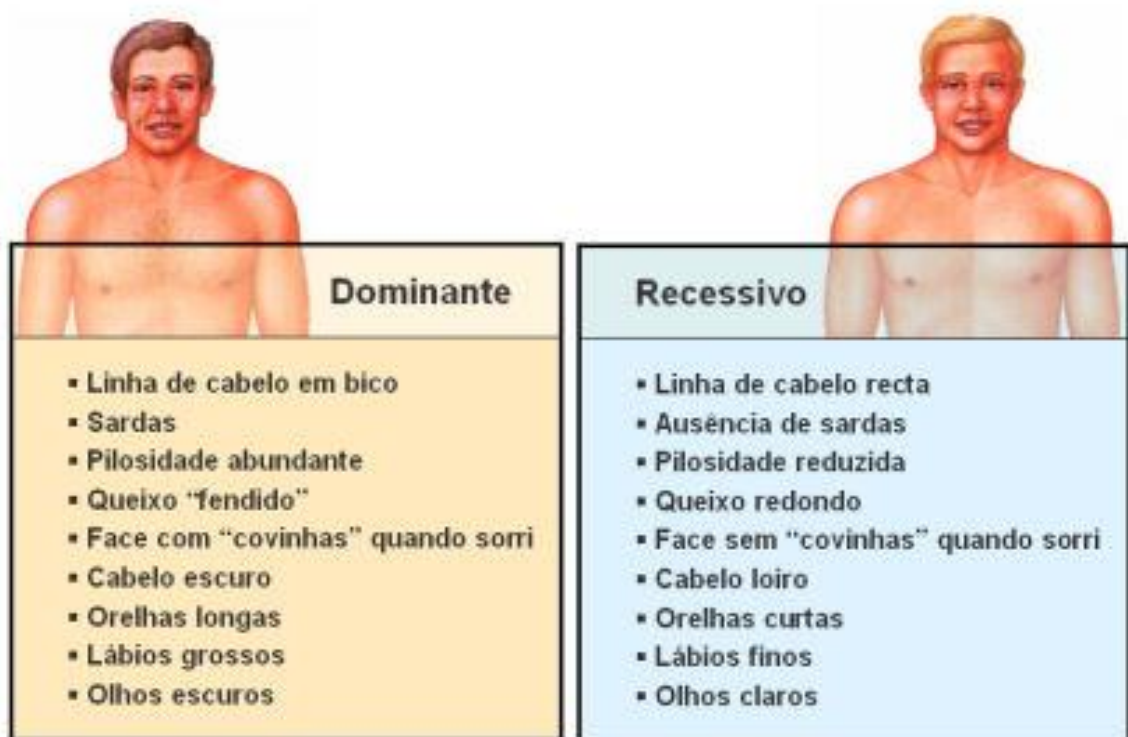


Autor: Francisco Cubal

I- Genética Humana

Os humanos apresentam um elevado número de caracteres fenotípicos com variação, algumas delas são facilmente observáveis.

Exemplo de características fenotípicas humanas e respetiva relação de dominância/recessividade.



Na espécie humana o modo de transmissão da informação genética de geração em geração realiza-se através dos mesmos mecanismos de hereditariedade que operam noutras espécies.

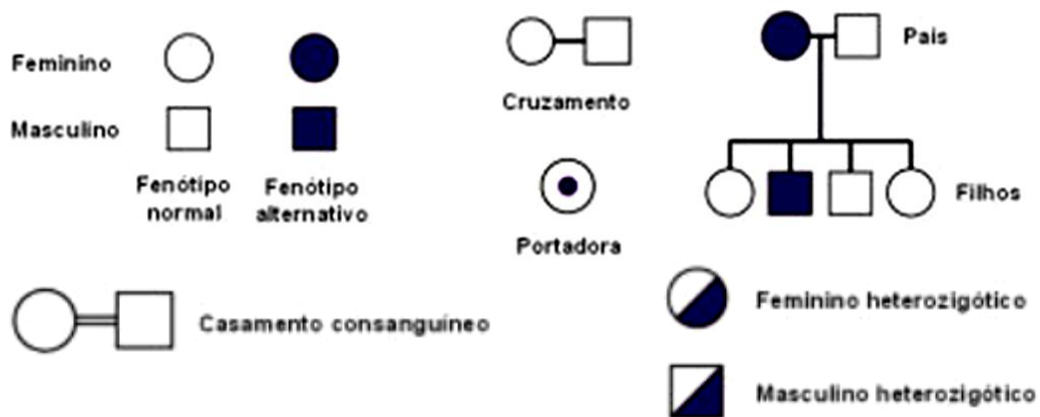
Exemplos de dificuldades no estudo da hereditariedade humana:

- Ciclo de vida extenso;
- Pequeno número de descendentes em cada geração;
- Elevado número de cromossomas;
- Impossibilidade de cruzamentos experimentais.

Atualmente, métodos como a análise do cariótipo, das proteínas ou do DNA permitem verificar, por exemplo, a existência de anomalias cromossômicas, alterações dos genes, relações de paternidade e de parentesco entre os indivíduos.

Um dos métodos clássicos que continua a ser uma importante fonte de informação para os geneticistas consiste na elaboração de árvores genealógicas, que são diagramas que permitem acompanhar a transmissão de algumas características de uma família ao longo das gerações.

Para construir uma árvore genealógica, também designada por heredograma, são selecionados aspetos do fenótipo relativo a um determinado caráter, que são representados por uma simbologia convencional:

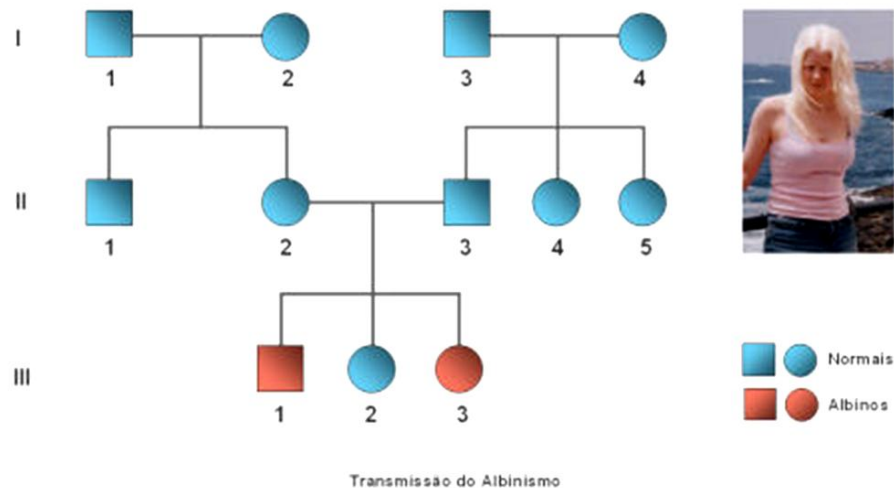


A análise das árvores genealógicas permite determinar se os genes envolvidos são **dominantes** ou **recessivos** e se estão localizados nos autossomas ou nos cromossomas sexuais/heterossomas.

Transmissão de características autossômicas recessivas:

Albinismo:

O albinismo resulta da presença de um alelo mutante que não é capaz de codificar uma enzima necessária para a produção da melanina.

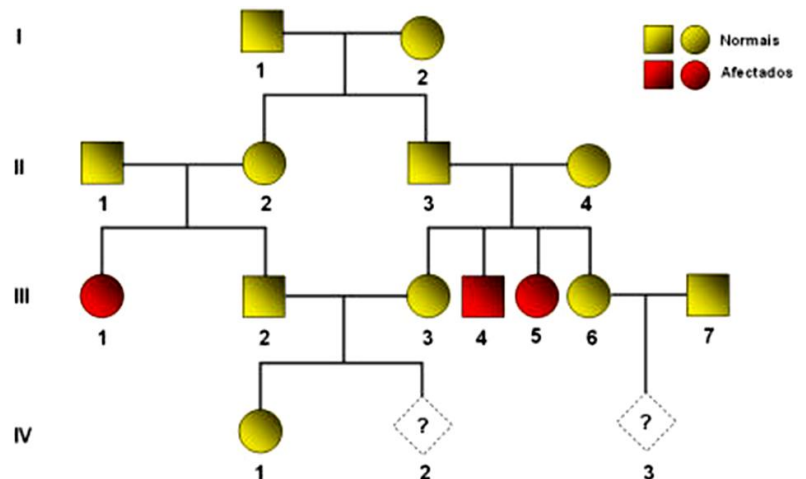


A análise da árvore genealógica permite constatar que progenitores fenotipicamente normais (II-2; II-3) podem originar descendentes de ambos os sexos que manifestam o albinismo, logo estes dados permitem inferir que se trata de uma característica **autossômica recessiva**.

Outra doença hereditária autossômica recessiva é a fenilcetonúria (PKU).



O teste do pezinho permite diagnosticar a fenilcetonúria entre outras doenças.



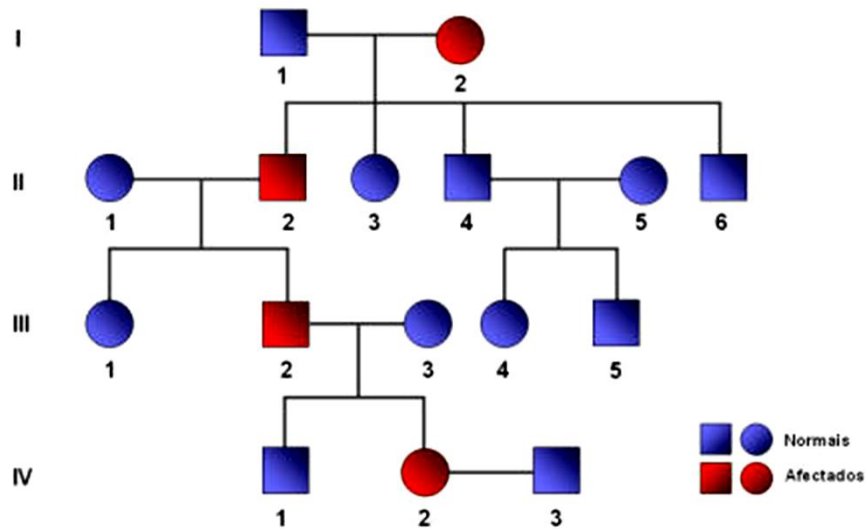
Relativamente a um caso de transmissão de um alelo autossômico recessivo, conclui-se que:

- Os indivíduos de ambos os sexos são igualmente afetados;
- Os indivíduos portadores heterozigóticos têm um fenótipo normal;
- A maioria dos descendentes afetados possui pais normais;

- Se dois progenitores manifestarem a doença, todos os seus descendentes apresentam essa anomalia;
- A anomalia pode não se manifestar durante uma ou mais gerações.

Transmissão de características autossómicas dominantes:

Doença de Huntington

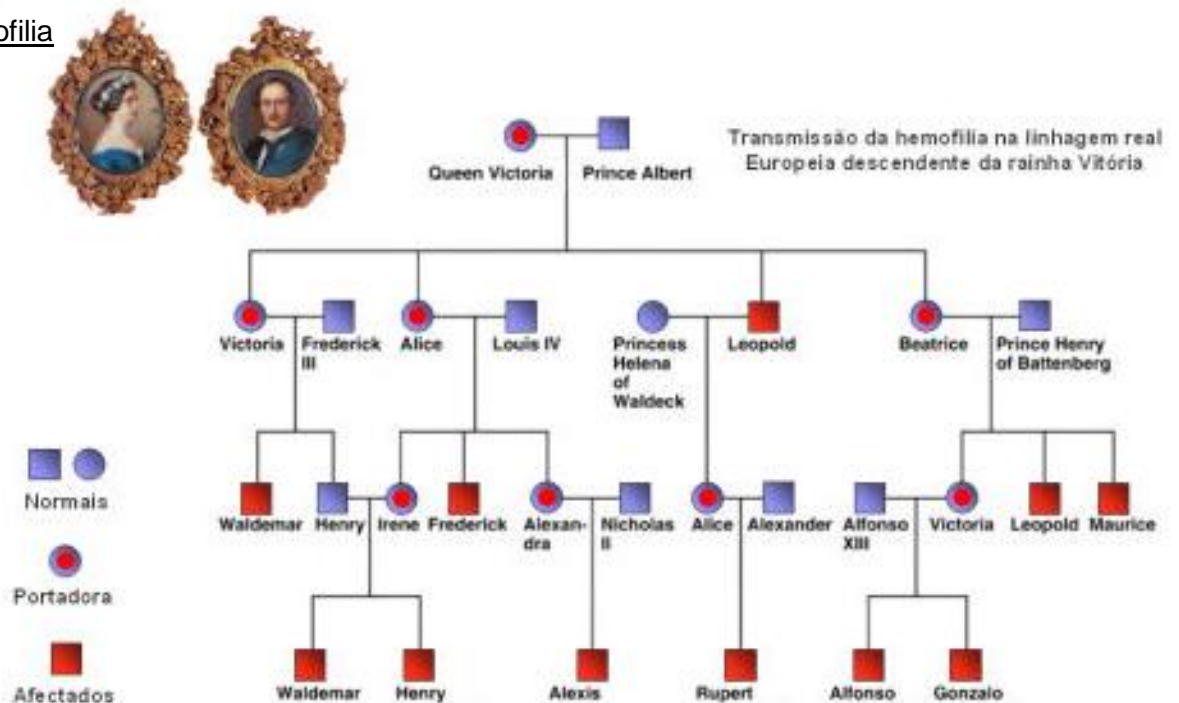


Da análise da transmissão hereditária, conclui-se que:

- Os indivíduos de ambos os sexos são afetados;
- Os indivíduos heterozigóticos manifestam a característica;
- Quando um indivíduo manifesta a anomalia, pelo menos um dos seus progenitores também manifestava;
- A anomalia surge em gerações sucessivas.

Transmissão de características ligadas aos cromossomas sexuais

Hemofilia



À semelhança do que acontecia em *Drosophila*, na espécie humana, as fêmeas possuem dois cromossomas sexuais X (verdadeiros homólogos), enquanto que os machos apresentam um cromossoma X e um Y (falsos homólogos). Assim, se ocorrerem genes, responsáveis por anomalias nos cromossomas sexuais, eles podem manifestar-se com uma frequência diferente nos dois sexos.

Embora nem a Rainha Vitória nem o seu marido fossem hemofílicos, alguns dos seus descendentes viriam a manifestar a doença. Contudo, nenhuma mulher desta linhagem manifestou a enfermidade.

A Rainha Vitória seria portadora de um gene para a hemofilia, tendo-o transmitido ao seu filho Leopoldo e a duas das suas filhas (Alice e Beatriz). Leopoldo padecia de hemofilia, enquanto que Alice e Beatriz não apresentavam qualquer sinal da doença. Contudo, e à semelhança da sua mãe, viriam a transmitir o gene da hemofilia aos descendentes, que apenas se manifestou nos filhos varões. Desta forma, estas duas mulheres transmitiram a doença às famílias reais da Alemanha, da Rússia e da Espanha.

O facto de ocorrer um elevado número de cruzamentos consanguíneos entre as famílias reais contribuiu para a manutenção e manifestação desta doença.

Da análise da transmissão hereditária, conclui-se que:

- Afeta, com muito maior frequência, os homens;
- As mulheres portadoras heterozigóticas não manifestam a característica;
- Os pais que manifestam a característica transmitem o alelo apenas às filhas;
- Uma mulher que manifeste a característica é descendente de um pai afetado e de uma mãe afetada ou portadora.

II- Organização e regulação do material genético

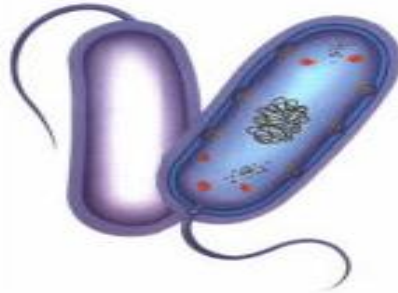
Cada indivíduo é detentor de informações genéticas que herdou dos seus progenitores. As informações hereditárias transmitidas ao longo das gerações, segundo determinados padrões, apresentam um suporte físico – o **material genético**.

Um **gene** é a unidade da informação hereditária – é um segmento de DNA com informação para sintetizar uma determinada proteína (determinando uma característica). O **genoma** é o conjunto de genes existente num indivíduo, constitui, assim, a totalidade da informação genética presente num ser vivo. Existe uma cópia do genoma em cada uma das células do organismo.

O **DNA nos eucariontes** é constituído por várias moléculas, associadas a proteínas, as **histonas**. Este encontra-se no núcleo. Existe, também, DNA extranuclear em organitos celulares como as mitocôndrias e cloroplastos.



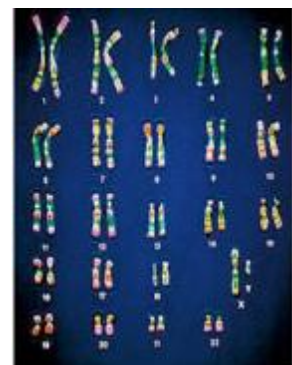
O **DNA nos procariontes** é constituído por uma só molécula, não associada a proteínas, dispersa no citoplasma.



Cada porção de DNA associado às histonas constitui um filamento de **cromatina**.

Os **cromossomas** são filamentos de cromatina condensados, curtos e espessos, observáveis ao microscópio, com afinidade para corantes. Surgem quando a célula está em divisão e contêm os genes.

O **cariótipo** é o conjunto de cromossomas presente numa determinada célula, característico de uma espécie pelo seu número e morfologia (forma e tamanho). O cariótipo humano é constituído por 46 cromossomas, sendo 44 autossomas e 2 heterossomas ou cromossomas sexuais.



Regulação gênica

Em cada célula, apenas uma parte do seu genoma está a ser expresso, determinado as suas características. Esse conjunto de genes que se expressa varia consoante o tipo de célula, sendo esta a causa primeira da **diferenciação celular**. Este fenómeno é resultado da regulação da expressão dos genes.

Qual a importância da regulação gênica?

- Nos organismos procariontes, a regulação gênica condiciona a eficiência energética e o consumo de recursos disponíveis, permitindo que estes organismos ajustem o seu metabolismo às modificações que ocorrem no meio, algo fundamental para a sua sobrevivência.



Em 1961, François Jacob e Jacques Monod desenvolveram trabalhos relativos à regulação gênica em bactérias, nomeadamente o funcionamento dos genes envolvidos no metabolismo da lactose em *Escherichiacoli*.

O metabolismo da lactose

Se no meio existir glicose, a bactéria utiliza este monossacarídeo como fonte de energia. Se a concentração de glicose for muito reduzida ou mesmo nula, a E.coli pode utilizar a lactose como fonte alternativa de energia.

A lactose é um dissacarídeo formado por: **glicose e galactose**.

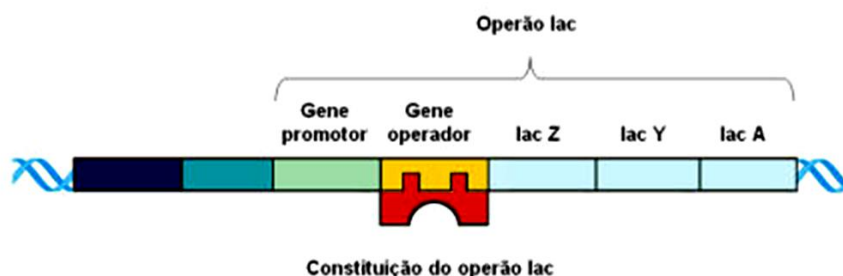
Para que a E. coli possa utilizar a lactose como fonte de energia, é necessário que a bactéria sintetize três enzimas: **β -galactosidase, a lactose permease e a galactose transacetilase**.

Operão LAC

O operão da lactose é formado por três genes estruturais (**lac Z, lac Y e lac A**), que codificam as enzimas necessárias ao metabolismo da lactose, e por dois segmentos de DNA que controlam a transcrição dos genes estruturais – o **promotor** e o **operador**.

O promotor é a região onde a enzima RNA polimerase, responsável pela transcrição dos genes estruturais, se liga.

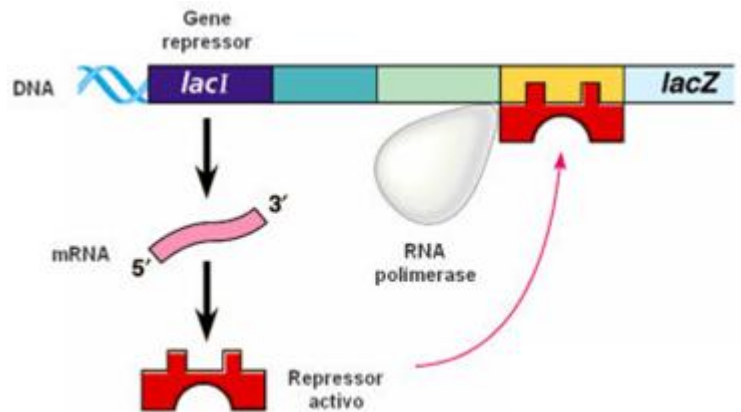
O operador controla o acesso desta enzima aos genes estruturais.



O que acontece quando não existe lactose no meio?

Quando não existe lactose no meio, um repressor está ligado ao operador, bloqueando a transcrição dos genes estruturais.

Esta proteína repressora é codificada por um gene que se situa fora do operão e é designado gene repressor ou gene regulador, constantemente transcrito e traduzido. Assim sendo, a bactéria produz continuamente pequenas quantidades de proteína repressora.

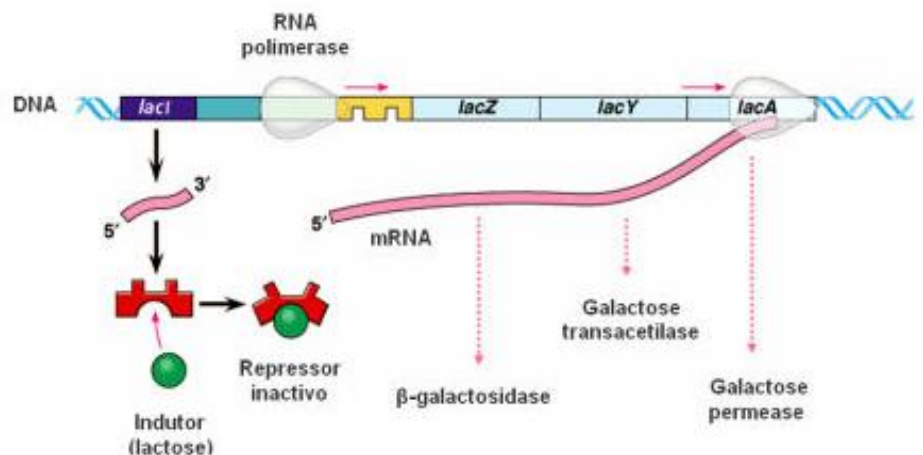


LACTOSE AUSENTE = REPRESSOR ATIVO + OPERÃO BLOQUEADO

O que acontece quando existe lactose no meio?

Quando existe lactose no meio, esta molécula liga-se ao repressor, altera a sua conformação de tal forma que este se torna inativo, desligando-se do operador.

Assim, o operador fica livre, permitindo que os genes estruturais sejam transcritos e, posteriormente, traduzidos, formando-se as enzimas necessárias ao metabolismo da lactose.



LACTOSE PRESENTE = REPRESSOR INATIVO + OPERÃO FUNCIONAL

Análise final:

- A lactose funciona como um **indutor**, pois a sua presença permite ativar o operão. Por este facto, o operão LAC é, por vezes, designado **operão indutível**.
- Quando a concentração de lactose baixa drasticamente, a lactose desliga-se do repressor, que, ao voltar a ficar ativo, liga-se ao operador, bloqueando a transcrição do operão.

Objetivo desta regulação:

- Garante-se uma poupança de recursos devido aos fenómenos de autorregulação descritos.

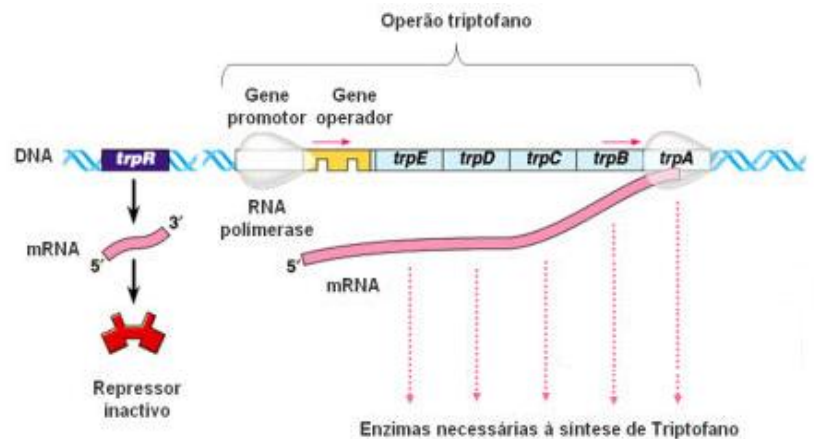
Operão do triptofano:

O operão do triptofano é formado por 5 genes estruturais que codificam as enzimas necessárias à síntese do aminoácido triptofano, associados a um promotor e a um operador.

O que acontece quando não existe triptofano?

Quando a concentração intracelular de triptofano é baixa, as enzimas necessárias à sua síntese são produzidas por transcrição dos genes, conduzindo a um aumento da concentração do aminoácido.

Tal como no operão lac, também existe uma **proteína repressora** codificada por um gene mais distante mas, neste caso, é produzida sob a **forma inativa**, não se podendo ligar ao operador e bloquear o operão.

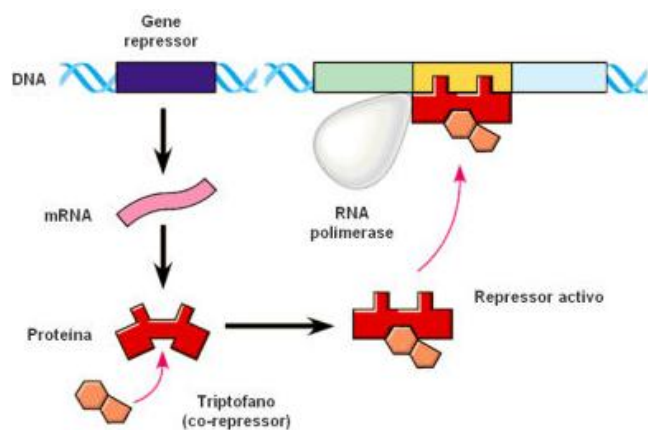


TRIPTOFANO AUSENTE = REPRESSOR INATIVO + OPERÃO FUNCIONAL

O que acontece quando o triptofano está presente?

Quando a concentração de triptofano atinge níveis elevados, algumas moléculas do aminoácido ligam-se ao repressor, alterando a sua conformação e tornando-o ativo (diz-se assim que o triptofano é um correpressor).

O repressor liga-se ao operador, bloqueando a transcrição dos genes estruturais do operão.



TRIPTOFANO PRESENTE = REPRESSOR ATIVO + OPERÃO BLOQUEADO

Regulão

Nos casos dos operões lac e trp cada um é controlado por um regulador diferente.

Existem casos em que um grupo de operões é controlado por um único tipo de regulador. Este grupo de operões toma a designação de regulão.

Por exemplo, operões com intervenção no catabolismo de glúcidos são controlados em simultâneo pelo mesmo gene regulador, tornando mais eficaz e rápida a conversão de glúcidos em glicose.

III – Mutações – Alterações do material genético

A célula tem capacidade para reparar anomalias que afetam o DNA mas algumas persistem e alteram o genoma. Assim sendo, o genoma dos indivíduos, em circunstâncias diversas, pode sofrer alterações chamadas mutações.

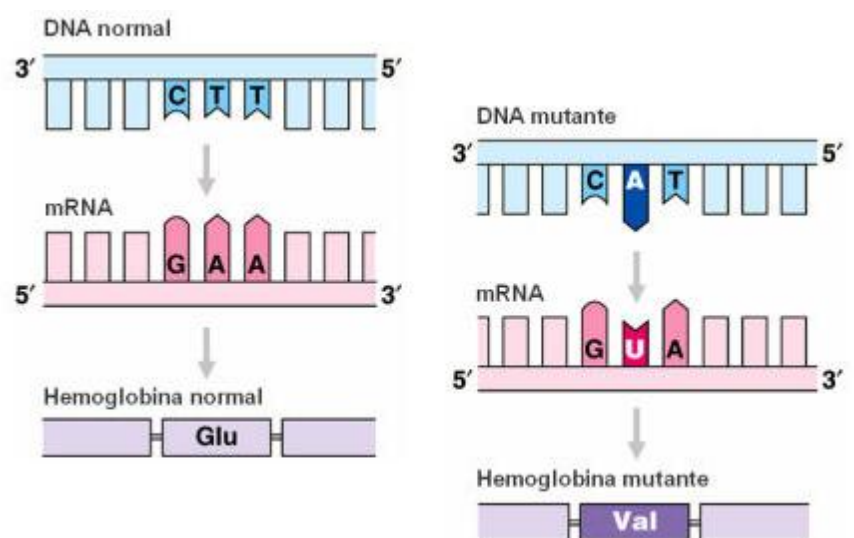
As mutações ocorrem frequentemente de forma espontânea, como resultado da ação de agentes mutagénicos internos ou externos ao organismo.

As mutações podem ser de 2 tipos:

- **Mutações génicas** – quando envolvem uma alteração pontual ao nível dos nucleótidos de um gene;
- **Mutações cromossómicas** – quando envolvem a estrutura ou o número de cromossomas. Afetam porções de cromossomas, cromossomas completos ou até conjuntos de cromossomas.

Mutações génicas:

As alterações que ocorrem ao nível dos genes devem-se, em muitos casos, à **substituição de um nucleótido** por outro diferente, como sucede no caso da anemia falciforme ou na fenilcetonúria. Noutros casos, porém, a molécula de DNA **perde ou ganha um nucleótido**.



Quais as causas das mutações?

As mutações podem ser **espontâneas** ou **induzidas**. São induzidas, por exemplo, devido à exposição a determinadas radiações (raios X, raios gama, raios cósmicos, radiação ultravioleta, radioatividade, etc.) ou por exposição a substâncias químicas (nitrosaminas, colúicina, gás mostarda, etc.).

As mutações “passam” à descendência?

Importa distinguir as mutações que ocorrem em células da linha germinativa ou em células somáticas.

- Em células somáticas – a mutação pode originar um clone de células mutantes, com possíveis efeitos na vida do indivíduo, mas não afeta a sua descendência por não ser transmitida sexualmente.
- Em células gaméticas – a mutação pode ser transmitida aos descendentes estando presente em todas as suas células.

Mutações cromossômicas

Podem ocorrer quer em **autossomas** quer em **cromossomas sexuais**, desencadeando um conjunto de sintomas, globalmente designado por **síndrome**.

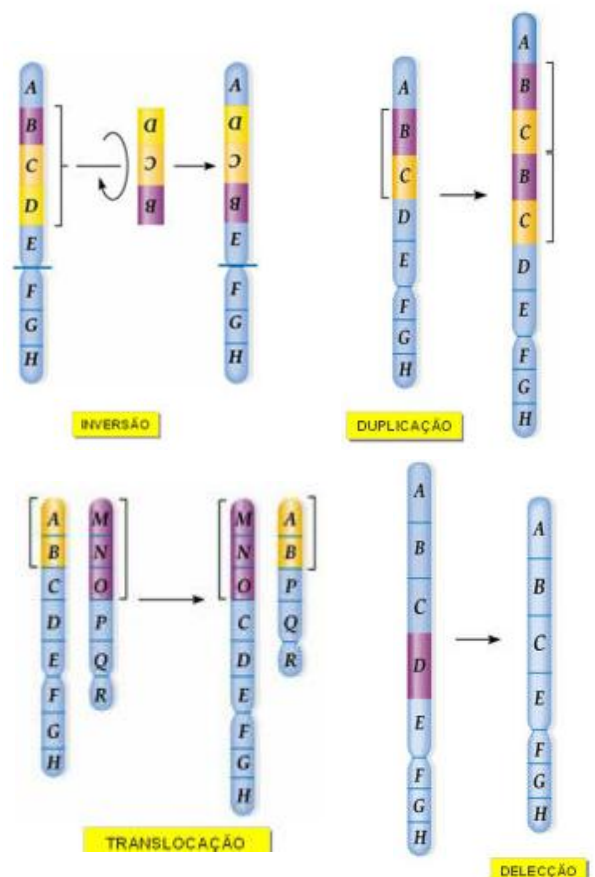
Estas mutações podem ser de 2 tipos:

- Mutações cromossômicas estruturais
- Mutações cromossômicas numéricas

Mutações cromossômicas estruturais:

O número de cromossomas mantém-se mas ocorrem perdas, ganhos ou rearranjos de determinadas porções do cromossoma.

- **Deleção** – perda de material cromossômico.
- **Translocação** – transferência de material de um cromossoma para outro não homólogo (translocação simples) ou troca de segmentos entre dois cromossomas homólogos (translocação recíproca).
- **Duplicação** – adição de um segmento cromossômico resultante do cromossoma homólogo, duplicando-se um conjunto de genes.
- **Inversão** – rotação de 180° de um segmento cromossômico em relação à posição normal, com inversão da ordem dos genes.

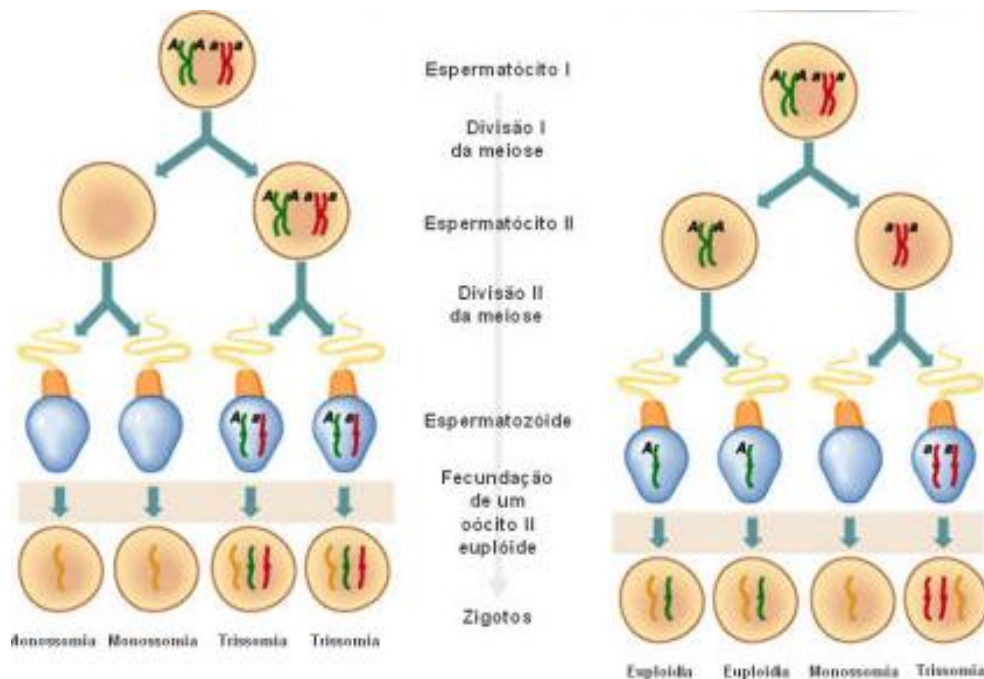


Mutações cromossômicas numéricas:

Um cariótipo que apresente o número normal de cromossomas diz-se **euploide**. Contudo, erros que podem ocorrer durante a meiose podem multiplicar o conjunto de todos os cromossomas, originando **poliploidias**. Em outras situações, os erros na separação dos cromossomas envolvem apenas um determinado par de homólogos, originando **aneuploidias**.

Tipos de aneuploidias:

- **Trissomia** – o indivíduo apresenta não um par de homólogos mas três cromossomas ($2n+1$).
- **Monossomia** – para um determinado par, o indivíduo possui apenas um cromossoma ($2n-1$).
- **Nulissomia** – em casos muito raros pode não existir nenhum cromossoma de um determinado par ($2n-2$).



Grande parte dos embriões que resultam de gametas com anomalias cromossômicas numéricas abortam espontaneamente. Outros sobrevivem.

Alguns síndromes existentes (relativos a aneuploidias heterossômicas)

| Situação | Oócito | Espermatozóide | Efeitos |
|---|--------|----------------|-----------------------------------|
| Normal | X | Y | 46, XY - Rapaz normal |
| | X | X | 46, XX - Rapariga normal |
| Não disjunção dos cromossomas sexuais maternos | XX | Y | 47, XXY - Síndrome de Klinefelter |
| | XX | X | 47, XXX - Triplo-X |
| | - | Y | 45, Y - Embrião inviável |
| | - | X | 45, X - Síndrome de Turner |
| Não disjunção no dos cromossomas sexuais paternos | X | - | 45, X - Síndrome de Turner |
| | X | XY | 47, XXY - Síndrome de Klinefelter |
| | X | XX | 47, XXX - Triplo-X |
| | X | YY | 47, XYY - Síndrome de Jacobs |

Poliploidias:

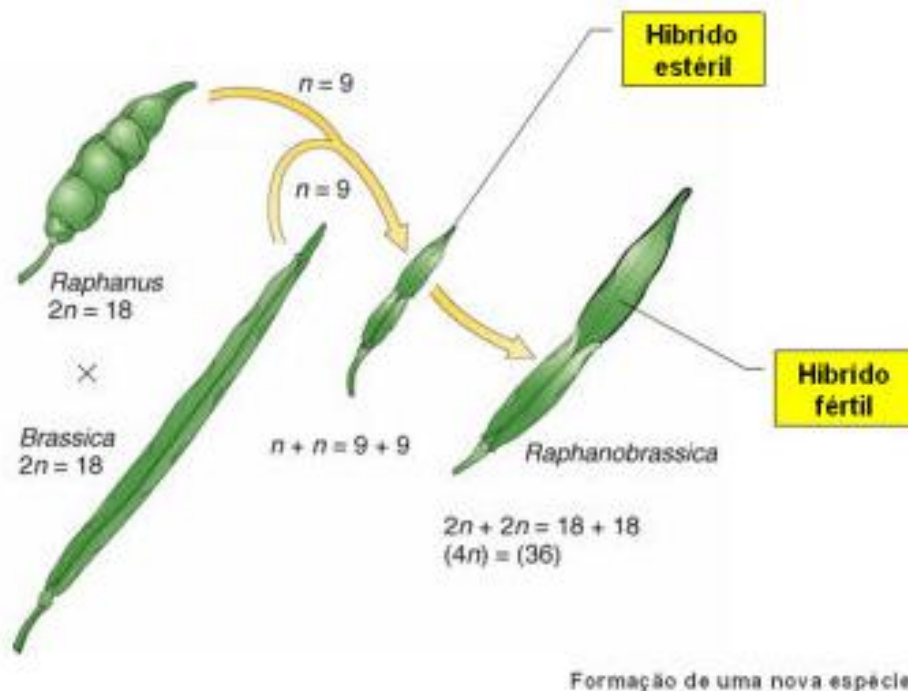
As mutações cromossômicas numéricas conduzem frequentemente ao aparecimento de indivíduos **poliploides**. Nestes indivíduos existe um número de conjuntos completos de cromossomas que é múltiplo do número haploide primitivo existente nos gametas, ou seja, apresentam cariótipos triploides ($3n$), tetraploides ($4n$) ou mesmo números mais elevados de cromossomas.

Quais as causas da poliploidia?

- Não disjunção dos cromossomas durante a mitose ou durante a meiose.
- Disjunção dos cromossomas mas inexistência de citocinese.

Quais os efeitos da poliploidia?

- Pode conduzir à formação de novas espécies.
- As espécies poliploides apresentam vários conjuntos cromossômicos das espécies de onde provieram, apresentando vantagens adaptativas.



IV – Genética do Cancro

O que são proto-oncogenes e oncogenes?

- **Proto-oncogenes:** genes normais que **estimulam** e **controlam** o crescimento e a divisão celular.
- **Oncogenes:** São sequências de DNA resultantes da alteração quantitativa ou qualitativa (mutação) de proto-oncogenes e que podem conduzir à formação de um tumor (cancro).

A mutação de um proto-oncogene em oncogene resulta da exposição a fatores ambientais de natureza física, química ou biológica (agentes mutagénicos).

O que são os genes supressores de tumores?

Tal como os proto-oncogene estão envolvidos na divisão das células mas as proteínas a que dão origem contrariam o estímulo proliferativo dos proto-oncogenes através de uma **ação inibidora**.

Quando estes genes sofrem uma mutação perdem a capacidade de realizar este controlo e a divisão celular realiza-se de forma descontrolada originando um cancro.

O aparecimento do cancro

A maioria dos cancros são cancros esporádicos e surgem como resultado de mutações somáticas que resultam da interação entre o genoma do indivíduo e o ambiente (vírus, bactérias, hormonas, fumo do tabaco, radiações solares, poluição do ar, produtos químicos, etc.).

Consoante o cancro, varia a importância da componente genética em relação à ambiental.

Bibliografia e Webgrafia:

MATIAS, Osório, **MARTINS**, Pedro, *Biologia 12*, Areal Editores, 2009, pp. 109 a 165.

SILVA, Amaro, **SANTOS**, Maria, “et. al”, *Terra, Universo de Vida -12ºAno*, Porto Editora, 2009, pp. 92 a 114.

Património Genético, José Salsa, <http://www.cientific.com>

Texto escrito conforme o Acordo Ortográfico